

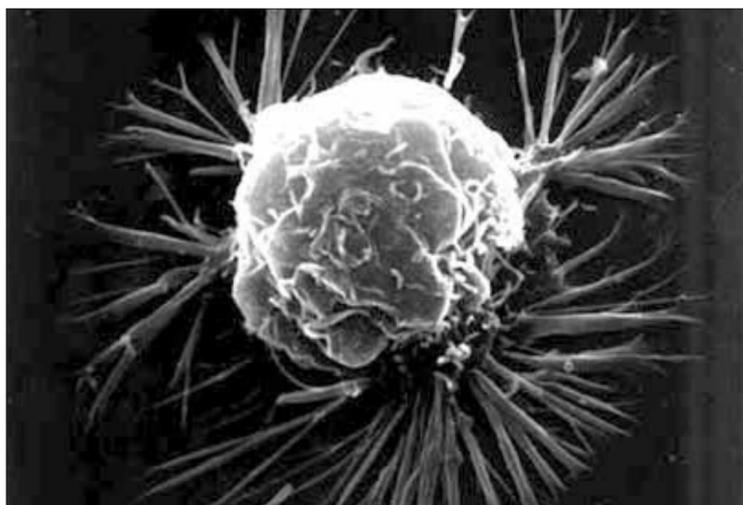
Si apre una nuova era per la cura del cancro

LE CONOSCENZE

prodotta dalla biologia molecolare escono dai laboratori ed entrano negli ospedali. Uno speciale su «Science» spiega quali sono i vantaggi e quali i problemi di questa novità

di Pietro Greco

Harold Varmus ne è convinto: si sta finalmente aprendo una nuova era nella ricerca sul cancro. L'era della genomica clinica. L'era in cui le enormi conoscenze prodotte dalla biologia molecolare escono dai laboratori ed entrano negli ospedali, per essere utilizzate a vantaggio diretto degli ammalati. Nessun trionfalismo. La lotta contro i tumori resta difficile. Molte battaglie saranno vinte, ma molte ancora saranno perdute. Tuttavia le nuove conoscenze dell'oncologia molecolare ci consentiranno (iniziano già a consentirci) di rilevare, classificare, monitorare e (soprattutto) curare meglio il cancro. Con un approccio sempre più personalizzato. Ma tutto ciò, sostiene Harold Varmus, potrà realizzarsi a patto che noi modifichiamo (come è ovvio) non solo la clinica oncologica, ovvero il modo in cui i medi-



L'immagine ingrandita di una cellula tumorale

ci curano i tumori, ma anche (come è meno scontato) la politica oncologica, ovvero il modo in cui la società si organizza per combattere questa malattia. Harold Varmus ci mette sull'avviso nell'articolo con cui introduce lo speciale che la rivista *Science*, nel numero appena pubblicato, ha dedicato alle «frontiere nella ricerca sul cancro». Varmus è uno studioso molto noto, in forze al Memorial Sloan-Kettering Cancer Center di New York, premio Nobel per i suoi studi sulle basi molecolari del cancro ed ex direttore degli NIH, i National Institutes of Health che «fanno» la politica di ricerca biomedica negli Stati Uniti. Dunque, sostiene Harold Varmus, la biologia molecolare negli ultimi due o tre lustri ci ha detto davvero molte cose sul cancro. Oggi sappiamo che ci sono centinaia di for-

Farmaci che colpiscono solo le cellule malate. Molecole che predicono come andrà la terapia

me diverse di tumore. In cui sono coinvolti almeno 350 geni diversi, situati in ciascun cromosoma (con l'unica eccezione del cromosoma sessuale Y) e una serie di variazioni epigenetiche che intervengono al livello di espressione dei geni. La gran parte dei tumori è la conseguenza di una moltitudine di questi fattori genetici ed epigenetici, oltre che di molti fattori ambientali. Cosicché il percorso di sviluppo

di un tumore è fortemente personalizzato. Ma l'oncologia molecolare è ormai in grado di seguire questi percorsi e persino di prevedere la nostra singola propensione a contrarre e a sviluppare una forma di tumore. Tuttavia, questo enorme aumento di conoscenza sul cancro non si è finora tradotto in una maggiore capacità di cura dei tumori. La divaricazione tra potenzialità e attualità inizia però a essere colmata. L'oncologia molecolare inizia a produrre effetti concreti. La Food and Drug Administration, per esempio, ha di recente autorizzato una serie di farmaci che consentono al livello di «target-based therapy», ovvero una terapia non più indiscriminata (com'è il caso della chemioterapia) ma indirizzata verso specifiche molecole o addirittura verso le sole cellule cancerose, senza colpi-

MALATTIE DIMENTICATE ALL'OMS

PREVEDERE FINANZIAMENTI ADEGUATI per la ricerca e la cura delle malattie dimenticate; garantire la disponibilità di farmaci essenziali di qualità a prezzi accessibili; affermare la responsabilità dei governi nello stabilire le priorità di un programma globale che assicuri il diritto alla salute, il ruolo dei diritti di proprietà intellettuale e l'incremento degli investimenti pubblici per la ricerca e lo sviluppo dei medicinali. Questi sono gli obiettivi della risoluzione che è stata presentata dai governi del Kenya e del Brasile all'assemblea dell'Organizzazione Mondiale della Sanità, che si è chiusa ieri a Ginevra. Giovanni Berlinguer, Vittorio Agnoletto, Umberto Guidoni, Luisa Morgantini e Vittorio Prodi si sono fatti promotori di un appello firmato da oltre 60 deputati europei di tutti i gruppi politici che invita la Commissione Europea, il Consiglio e i governi nazionali a sostenere tale risoluzione e dar vita ad un programma globale per il diritto alla salute per i Paesi in via di sviluppo. L'assemblea dell'Oms ha deciso di formare una commissione intergovernamentale per affrontare questi temi. In particolare, la commissione dovrà capire se la ricerca farmaceutica investe sufficientemente nelle malattie che interessano un elevato numero di persone, come ad esempio malaria, aids e tubercolosi che colpiscono soprattutto i paesi poveri del mondo. Secondo alcuni dati, infatti, solamente il 10 per cento dei finanziamenti destinati alla ricerca e sviluppo di nuovi farmaci è destinato a problemi sanitari che riguardano il 90 per cento della popolazione.

Ma come fare per evitare che la nuova oncologia sia accessibile solo ai ricchi?

re i tessuti sani. Questi farmaci sono il Gleevec (il principio attivo è un inibitore della tirosina chinasi, molto efficace contro una forma di leucemia), l'Herceptin (un altro inibitore della tirosina chinasi), l'Herceptin (un anticorpo monoclonale). L'altra grande strada attraverso cui l'oncologia molecolare sta passando dalla dimensione della conoscenza pura alla dimensione clinica è quella dei «biomarcatori», ov-

vero di molecole e strutture specifiche che offrono sia la possibilità di rilevare il cancro in stadi molto precoci, sia di predire come i singoli pazienti rispondono alle terapie. La biologia molecolare ha ampliato in maniera enorme l'insieme diversificato dei biomarcatori oncologici. Tanto che oggi inizia a essere possibile la definizione di un profilo genomico (Dna), l'elaborazione di analisi trascrittomiche (Rna) e proteomiche (proteine), l'identificazione di polimorfismi del singolo nucleotide (SNPs). Tutto quanto è già possibile e quello che, verosimilmente, sarà possibile a breve inducono ormai a parlare di «cura personalizzata del cancro». Che, come sostengono William Dalton e Stephen Friend in un altro articolo dello speciale pubblicato da *Science*, è un tipo di cura che impone sia ai ricercatori

che ai medici clinici di riorganizzare il proprio lavoro. La ricerca della «cura personalizzata del cancro» deve essere, infatti, concepita come un ciclo continuo che inizia con la scoperta di alterazioni molecolari specifiche di determinate forme tumorali in specifici pazienti sottoposti a sperimentazioni cliniche, prosegue con la definizione di profili molecolari e informazioni cliniche che consentono di progettare una cura personalizzata, continua con l'aggiornamento di una grande banca dati (capace di raccogliere le informazioni relative a centinaia di migliaia di contesti funzionali di base per i tumori), per poi riprendere daccapo alla ricerca di nuove alterazioni molecolari in un circuito senza fine. Quanto alla vera e propria cura personalizzata del cancro, va da sé che essa da un lato comporta grandi costi e dall'altro comporta una diversa struttura del rapporto tra cittadini e sistema sanitario. Nel primo caso la domanda è: come fare per evitare che l'oncologia molecolare clinica diventi accessibile solo ad alcuni (chi ha i soldi per pagare) e diventi, quindi, una nuova fonte di discriminazione sanitaria? Nel secondo caso la domanda è: come costruire un sistema sanitario non più fondato sul «paziente», ovvero sul malato, ma su quello che gli inglesi chiamano l'«unpatient», una persona che è portatrice di una propensione a una malattia? Harold Varmus e lo speciale di *Science* ci avvertono che con l'avvio delle prime applicazioni cliniche l'oncologia molecolare ha cessato di essere una disciplina per specialisti e ha iniziato a essere anche una questione sociale e politica. Che la società e la politica devono iniziare a conoscerla e a governarla. Auspicabilmente a vantaggio di tutti.

INTERVISTA Ida Salvo, anestesista dell'ospedale Buzzi di Milano, spiega perché questa tecnica non è diffusa in Italia

Partorire con l'epidurale? «Ostacoli economici e scarsa informazione»

di Cristiana Pulcinelli

Ida Salvo dirige il dipartimento di Anestesia e Rianimazione dell'Ospedale dei bambini Buzzi di Milano. Al Buzzi l'epidurale già da diversi anni viene offerta gratuitamente alle donne che partoriscono in modo naturale. E Ida Salvo da tempo combatte una battaglia affinché questo si estenda a livello nazionale. **Dottressa Salvo, come funziona l'epidurale?** L'epidurale, o peridurale, è una tecnica di anestesia antica: io ho cinquant'anni e sono nata con l'epidurale. Oggi la si usa per molti interventi sull'addome, per l'intervento alla prostata e anche per il parto cesareo. Consiste nell'inserire un catetere di plastica sottile come un capello nel canale perimidollare - e non nel midollo come a volte si crede - all'altezza delle vertebre lombari. Attraverso questo tubicino si iniettano farmaci che agiscono su alcuni centri nervosi. L'effetto dipende dalla concentrazione di questi farmaci: se ne inietta poco avrà un effetto analgesico, se ne inietta di più avrà un effetto anestetico. **Che differenza c'è?** Facciamo un esempio. Se il ginecologo deve eseguire un parto cesareo ha bisogno che la paziente

stia ferma, che i muscoli delle sue gambe siano rilassati, quindi c'è bisogno di un'anestesia: oltre a non farle sentire dolore le provoca una sorta di temporanea paralisi delle gambe. La donna sarà sveglia e cosciente ma non in grado di muovere la parte bassa del suo corpo. Se invece il parto è naturale, non c'è bisogno che la donna sia immobile. In questo caso, quindi, diminuendo la concentrazione dei farmaci, elimino il dolore ma permetto alla partoriente di muoversi e camminare per tutta la durata del travaglio. **Come si fa a sapere quanto farmaco utilizzare?** Ogni donna percepisce il dolore in modo diverso. Esiste quindi un sistema di autovalutazione che si chiama algogramma. Consiste in una scala che va da 1 a 10. Alla prima contrazione dolorosa alla donna viene chiesto di dare un punteggio al suo dolore. Poi si inizia a iniettare il farmaco e si chiede di nuovo quanto dolore sente. Quando si arriva a un valore di 2 o 3 ci riteniamo soddisfatti: vuol dire che la donna continua a percepire le contrazioni, ma ha eliminato il dolore. **I farmaci non hanno effetti negativi sul feto?** Gli studi effettuati hanno escluso

qualsiasi danno sul feto e sulla donna. L'epidurale oggi è una pratica medica molto sicura. **Quanto si usa l'epidurale per il parto naturale?** Nei paesi anglosassoni è la tecnica più usata: il 50-60% delle donne vi fa ricorso. Ma anche i paesi scandinavi, la Francia e la Spagna hanno percentuali alte. Per l'Italia abbiamo un dato nazionale fermo al 2000: la userebbe il 3,6% delle donne. In Lombardia sappiamo che oggi arriviamo al 6,7% e a Milano al 16%, ma avere un dato statistico certo non è facile perché finora veniva effettuata soprattutto nelle strutture private e fino a qualche anno fa non c'era l'obbligo di segnalare sulla cartella clinica. **Perché in Italia si usa così poco?**

C'è una componente culturale: le donne hanno paura, spesso non sanno neppure che potrebbero averla. Ma c'è anche un problema economico e gestionale. Il cesareo dura un'ora. Un parto naturale può durare molte ore. L'anestesista deve essere sempre a disposizione per controllare il farmaco da iniettare. L'anestesia epidurale nel parto naturale quindi richiede un maggiore impegno di risorse umane. Ma in alcune regioni si è trovata una soluzione: la remunerazione per i parti cesarei è stata equiparata a quella dei parti naturali. Prima, invece, le strutture convenzionate prendevano per ogni parto cesareo il doppio di quello che prendevano per un parto naturale. In Lombardia, in particolare, quello che si è risparmiato con questa nuova regola è



Foto Ansa

andato ai servizi di anestesia per incentivare l'uso della peridurale. **L'epidurale è un modo per disincentivare il ricorso al cesareo?** E' uno dei modi per tenere sotto controllo il numero dei cesarei. Sappiamo che la donna partorisce come vuole il suo ginecologo, ma eliminando la paura del dolore si elimina una motivazione per ricorrere al cesareo. Naturalmente, sottoporsi all'epidurale deve essere una libera scelta: la donna deve sapere che c'è, ma può scegliere di non utilizzarla. Da noi, ad esempio, vi fa ricorso il 25% circa delle pazienti.

POCA PREVENZIONE «Colpa di pregiudizi insensati», dice Silvio Monfardini

Tumore negli anziani un problema dimenticato

di Romeo Bassoli

La popolazione invecchia e le malattie infettive, nel nostro emisfero, hanno diminuito di molto la loro diffusione. Il risultato è che, invecchiando, le persone si ammalano più facilmente di tumore: il 60 per cento di chi si scopre una malattia di questo tipo ha più di 65 anni. Il 40 per cento ha più di 70 anni. Il cancro è un problema degli anziani, dunque. «Eppure per loro non si fa abbastanza. Si fa poca prevenzione e si conosce poco della condizione reale della persona in età malata di tumore», spiega il professor Silvio Monfardini, del comitato scientifico di AIOE, l'associazione italiana oncologia della terza età, presieduta dall'economista Guido Rossi attualmente commissario straordinario della Federcalcio. (Per chi vuole donare il proprio 5 per mille a AIOE può scrivere questo codice fiscale: 94057210273). Silvio Monfardini spiega che per gli anziani scattano pregiudizi insensati, come quello che riguarda la prevenzione e la diagnosi precoce. «Si dice che investire in questa direzione è una spesa non giustificata, perché si parla di persone di 70 anni. Ma a quell'età, in media, una donna ha ancora davanti 14 anni di vita, un uomo una decina». Il livello minimo delle cose da fare, del resto, è veramente minimo. Come dice Monfardini: «attività fisica, alimentazione regolata, controlli periodici di pressione e colesterolo». Il nodo vero, però, è quello della comunicazione: come fare per far arrivare agli anziani le informazioni giuste che li spingano a sottoporsi agli esami, che li portino a mangiare le cose «giuste», che li aiutino a gestire le loro risorse intellettive

ve attraverso la lettura. Una ricerca dell'AIOE ha evidenziato un grande divario tra la coscienza dei cittadini del problema tumori negli anziani (un livello altissimo di consapevolezza) e le idee sul da farsi per risolverlo (un livello molto basso). Nei giorni scorsi a Roma il Bioparco è diventato il punto di riferimento per migliaia di anziani mobilitati attraverso i sindacati pensionati e il Comune di Roma (a promuovere l'evento sono stati Fondazione Bioparco di Roma, il Comune di Roma e le Poste Italiane). L'iniziativa ha visto volontari dell'AIOE proporre la cucina dietetica. E poi la ginnastica con il fisioterapista, il ballo, il canto, la recitazione e poi la sala di lettura, le conferenze e, ovviamente, le visite di specialisti. Sono iniziative importanti, uniche in Europa. Ma, come spiega Monfardini, la galassia degli anziani con il cancro è vastissima e piena di temi complessi. Un'indagine sull'alimentazione degli over 65 per esempio ha dimostrato che la coscienza dei vantaggi e svantaggi dei diversi cibi c'è, «ma poi - spiega Monfardini - un anziano su tre mangia da solo, soprattutto se si tratta di una donna, e da soli è difficile alimentarsi bene. Anche tra chi ha compagnia, però, ci sono problemi economici e oggi è il cibo più grasso a costare di meno». L'altro grande problema è l'approccio diverso, innovativo, che il paziente anziano richiederebbe da parte degli operatori sanitari. «Perché il paziente della terza età ha aspetti psicologici e limitazioni funzionali che lo rendono diverso dal paziente oncologico standard».

La tecnica è antica: oggi si usa in molti interventi chirurgici ed è sicura

Eliminare la paura è un modo per disincentivare il ricorso al cesareo

DA «SCIENCE» Colpa delle variazioni climatiche. I satelliti svelano: Tropici sempre più estesi

Le temperature atmosferiche misurate attraverso i satelliti indicano che le zone tropicali del pianeta si stanno espandendo sia verso Nord che verso Sud. Il fenomeno è stato registrato a partire dal 1979 e sembra riguardare per il momento un solo grado di latitudine, pari a circa 112 di chilometri. In un articolo pubblicato su *Science*, ricercatori spiegano che questa espansione dei tropici sembra essere dovuta a variazioni climatiche che potrebbero dipendere anche da fenomeni innescati dall'uomo.

DA «NATURE» Grazie a nuovi materiali. Il mantello dell'invisibilità si può fare

Due ricette per realizzare un congegno in grado di rendere invisibili gli oggetti sono state presentate su «Nature». Il concetto di base è semplice ed è lo stesso per entrambi i team. Bisogna fare in modo che la luce «giri attorno» all'oggetto da nascondere, un po' come lo fa l'acqua di un fiume attorno a una roccia. Bisogna usare dei materiali particolari chiamati metamateriali, anelli di metalli inseriti all'interno di chip al silicio che interagiscono con il campo elettromagnetico della luce e ne modificano il percorso.

Da «BMJ» Una ricerca danese. Bere fa bene al cuore. Ma solo dei maschi

Gli uomini che bevono alcol ogni giorno hanno un rischio più basso di essere colpiti da malattie cardiache rispetto ai bevitori occasionali. Lo stesso però non vale per le donne. La notizia è stata pubblicata sul *British Medical Journal* da ricercatori del Centro nazionale danese di Sanità pubblica. Lo studio ha coinvolto 50 mila tra maschi e femmine tra i 50 e i 65 anni. I rischi per le donne erano simili. Al contrario negli uomini i rischi erano più bassi tra i bevitori regolari.