



## IL CANCRO, UNA GUERRA NON VINTA\*

Vi erano tante buone notizie alla riunione dello scorso autunno che i membri del President's Cancer Panel avrebbero potuto legittimamente farsi trascinare dall'entusiasmo. Resoconti di terapie e tecniche diagnostiche promettenti si alternavano a interessanti approfondimenti degli aspetti genetici e molecolari del cancro. Poi l'atmosfera si fece più pesante. John C. Bailar III, insigne professore di epidemiologia e biostatistica alla McGill University, cominciò a parlare delle recenti tendenze della morbilità e della mortalità attribuibili al cancro.

Bailar aveva creato scompiglio nel 1986 pubblicando un cupo resoconto sui progressi mancati della «guerra al cancro» iniziata dal presidente Richard M. Nixon con la firma del National Cancer Act nel 1971. Nella riunione di settembre, il pacato resoconto fatto da Bailar delle ultime statistiche della mortalità legata a questa malattia, nell'ambito di una valutazione ufficiale del programma nazionale contro il cancro, ebbe lo stesso esito sconcertante. «Tutto sommato, i resoconti sui grandi successi contro il cancro devono essere messi a confronto con questi dati» aveva detto Bailar indicando un semplice grafico che mostrava un netto e continuo aumento della mortalità per cancro negli Stati Uniti dal 1950 al 1990. «Io non penso che questo sia possibile e torno a concludere, come feci sette anni fa, che i nostri vent'anni di guerra al cancro sono stati un fallimento su tutta la linea. Grazie.»

Le cifre, basate su dati forniti dal National Cancer Institute (NCI), mostrano effettivamente un quadro fosco. La conclusione principale di Bailar, con cui l'NCI concorda, è che la mortalità per cancro negli Stati Uniti è aumentata del sette per cento dal 1975 al 1990. Come tutte quelle citate da Bailar, questa cifra è stata corretta per compensare il cambiamento nelle dimensioni e nella composizione della popolazione rispetto all'età, cosicché l'aumento non può essere attribuito al fatto che si muore meno frequentemente per altre malattie. Il cancro è ora la seconda causa di morte negli Stati Uniti dopo le patologie cardiovascolari; si ritiene che nel 1993 in questo paese siano avvenuti 526.000 decessi imputabili al cancro.

Che cosa significano questi dati? La loro analisi rivela influenze ambientali o di altro tipo che scatenano la malattia? I risultati giustificano il massiccio attacco frontale che si basa sulla ricerca delle cause fondamentali, sulla messa a punto di tecniche diagnostiche sempre più sensibili e sui tentativi empirici di individuare nuove terapie? I ricercatori e i medici seguono da vent'anni la strada sbagliata?

Chiunque cerchi di rispondere a queste domande analizzando più a fondo i dati scopre che il demone dell'incertezza si annida un po' ovunque. A prima vista, i fatti fondamentali paiono semplici. Il contributo di gran lunga più elevato all'aumento totale della mortalità viene dal cancro del polmone, che è la causa di oltre un quarto dei decessi per cancro; e tutti i ricercatori concordano nell'affermare che questa patologia è nella maggioranza dei casi il risultato dell'abitudine di fumare sigarette. Sebbene i decessi per cancro del polmone abbiano cominciato a diminuire negli uomini, sono più che raddoppiati nelle donne a partire dal 1973, perché nella popolazione femminile l'abitudine al fumo si è diffusa decenni dopo rispetto a quella maschile. Oggi il cancro del polmone è per le donne una causa di morte più rilevante di quello della mammella.

Se si esclude il cancro del polmone - esclusione che Bailar disapprova perché anche le morti di cui lo stesso paziente è responsabile sono motivo di preoccupazione quanto le altre - la mortalità totale per cancro è cambiata di poco dall'inizio degli anni settanta. Tuttavia questo totale nasconde numerosi singoli tipi di tumore che sembrano associati a una mortalità in aumento. Fra di essi vi sono il linfoma non-Hodgkin, il mieloma multiplo e i carcinomi della prostata, del cervello, del rene, dell'esofago e della mammella. Tutti questi aumenti, a parere di Bailar, sono statisticamente significativi, anche se quello prevalente incide solo per un decimo rispetto all'esplosione di decessi per cancro del polmone.

In effetti, nella guerra al cancro, lo schieramento sul campo del nemico cambia continuamente. La mortalità è diminuita per tumori quali quelli del colon e del retto, dello stomaco, dell'utero (compreso quello del collo uterino o cervice), della vescica, delle ossa, della cistifellea e dei testicoli. La mortalità per cancro nei bambini si è quasi dimezzata fra il 1973 e il 1989, in gran parte grazie alle migliori terapie. Tuttavia, dato che i tumori infantili erano comunque rari, questo miglioramento - e quello più lieve registrato nei giovani adulti - ha avuto solo un effetto assai ridotto sul quadro generale. In totale, gli incrementi della mortalità per cancro sono circa il doppio delle riduzioni.

Un'altra misura del fardello rappresentato dal cancro è la sua incidenza. Queste cifre sono state presentate al President's Cancer Panel, presieduto da Harold P. Freeman dell'Harlem Hospital Center, da Edward J. Sondik, esperto di statistica dell'NCI. Come i dati relativi alla mortalità, anche i dati sull'incidenza sono corretti per riflettere il cambiamento di composizione e dimensioni della popolazione. Innanzitutto essi mostrano un aumento di oltre il 100 per cento dei casi di cancro del polmone nelle donne fra il 1973 e il 1990. Anche il melanoma e il cancro della prostata hanno avuto incrementi considerevoli, di oltre l'80 per cento, in quel periodo. L'elenco delle patologie la cui incidenza sembra in aumento comprende anche il linfoma non-Hodgkin, il mieloma multiplo e i carcinomi della mammella, del rene, del fegato e del cervello. I tumori la cui incidenza si sta apparentemente riducendo comprendono quelli del collo e del corpo dell'utero, dello stomaco, del pancreas e della bocca; anche il linfoma di Hodgkin e alcune leucemie rientrano in questa categoria. Sondik ha concluso che l'incidenza totale del cancro è aumentata del 18 per cento fra il 1973 e il 1990. Secondo l'NCI alcuni tumori infantili, fra cui la leucemia linfocitaria acuta e i tumori del cervello e del sistema nervoso, stanno diventando più comuni.

Questo quadro fa pensare che vi siano stati cambiamenti nell'eziologia, oppure le variazioni di incidenza sono dovute solo a progressi nelle conoscenze mediche? Il fatto che le tecniche di diagnosi siano diventate più raffinate potrebbe, secondo gli esperti, spiegare alcune tendenze sia nella mortalità sia nell'incidenza. L'ampia disponibilità della risonanza magnetica nucleare, per esempio, fa sì che oggi si riesca esattamente a distinguere un tumore del cervello da un ictus cerebrale; vent'anni fa questo tipo di errore diagnostico poteva essere frequente. L'aumento del numero di decessi dovuti a tumori cerebrali potrebbe quindi almeno in parte essere attribuibile alle diagnosi più accurate.

I dati sull'incidenza sono i più suscettibili di distorsione. Bailar è così scettico al riguardo che a settembre ha rifiutato di parlarne all'incontro del President's Cancer Panel. Ha semplicemente espresso la convinzione che i significativi aumenti riscontrati nell'incidenza del cancro del polmone e della prostata siano «in gran parte o del tutto spuri». Secondo Bailar il miglioramento delle tecniche mediche permette oggi di individuare e di definire come cancerose molte patologie prima diversamente diagnosticate. Egli afferma «tutti hanno una gran paura di non centrare la diagnosi».

L'aumento di incidenza del cancro della mammella è soggetto a tali distorsioni. L'incidenza riscontrata in questa patologia aumentò in maniera cospicua alla metà degli anni settanta dopo che essa fu diagnosticata alla First Lady Betty Ford e a Margaretta F. M. (Happy) Rockefeller, moglie del vicepresidente Nelson A. Rockefeller. Sembra che questi esempi di personaggi famosi abbiano indotto molte donne a sottoporsi a controlli. Tuttavia Peter Greenwald, direttore della divisione per la prevenzione e il controllo del cancro dell'NCI, afferma che vi è stato un aumento lento ma costante dell'incidenza del cancro della mammella a partire dagli anni settanta. D'altra parte, ritiene che l'apparente accelerazione degli anni ottanta sia stata correlata al continuo aumento della richiesta di mammografie. Per altri tipi di tumore, invece, la diffusione degli esami di controllo può far diminuire l'incidenza. Si ritiene, per esempio, che il Pap test, che permette di individuare alterazioni precancerose curabili, abbia ridotto del 35 per cento i casi segnalati di tumore del collo dell'utero.

\* Tratto dall'articolo omonimo di Tim Beardsley pubblicato su "Le Scienze" n. 307, marzo 1994.

Nonostante le difficoltà di interpretazione, gli epidemiologi tendono a leggere i dati di incidenza come possibili indizi per scoprire le cause del cancro. Se un particolare tipo di tumore sta realmente diventando più diffuso, vi è presumibilmente una causa identificabile e forse modificabile. Devra Lee Davis, ora consulente di Philip R. Lee, vicesegretario alla sanità, ha recentemente suscitato scalpore fra gli epidemiologi sostenendo che molti degli aumenti dell'incidenza del cancro e della mortalità a esso associata non sono semplici artefatti.

La Davis riporta come esempio un recente studio eseguito in Canada. La ricercatrice, Marie Desmeules dell'Health and Welfare Canada, ha valutato gli effetti della tomografia computerizzata e della risonanza magnetica nucleare sull'individuazione di tumori cerebrali e di altre patologie neurologiche. A questo scopo ha fatto ripetere la diagnosi di casi sospetti di tumore cerebrale dopo aver eliminato dalle cartelle cliniche dei pazienti gli esiti di queste analisi. I risultati indicano che in Canada l'uso di questi strumenti è in parte, ma non interamente responsabile del raddoppio di casi di tumore cerebrale negli anziani.

Si ritiene che il cambiamento dei metodi diagnostici abbia un minore effetto distorto sulla mortalità dovuta al cancro che non sull'incidenza, ma anche in questo caso l'interpretazione è controversa. In linea di principio, i dati di mortalità dovrebbero riflettere sia i progressi terapeutici sia le variazioni di incidenza. Purtroppo il carcinoma coloretale è l'unico dei quattro tipi di tumore che causano più vittime - quelli del polmone, del colon e del retto, della mammella e della prostata - a essere divenuto più curabile. Per ironia della sorte, i tumori che oggi possono essere curati con più successo rispetto al 1973 sono relativamente rari. Si tratta del linfoma di Hodgkin, di alcune leucemie, del cancro della tiroide, dei testicoli e forse dell'utero e della vescica. (L'individuazione precoce spiega probabilmente alcuni dei progressi nella sopravvivenza dopo la diagnosi.)

Alcuni tipi di cancro per cui la mortalità è in diminuzione probabilmente non possono essere considerati vittorie. Secondo Bailar il declino nel numero di decessi causati dal cancro dello stomaco e da quello dell'utero, in particolare della cervice, è globale ed è iniziato decenni fa; è quindi improbabile che sia il risultato di progressi terapeutici. Bailar ammette, tuttavia, che il Pap test ha contribuito a ridurre il numero di morti attribuibili al cancro del collo dell'utero. Si ritiene comunemente che i progressi nelle preparazioni alimentari spieghino il declino dei casi di cancro dello stomaco, anche se la ragione esatta non è nota (o meglio, come osserva ironicamente Bailar, sono in molti a conoscerla, ma non riescono a mettersi d'accordo).

Il quadro diventa ancora più complicato quando i dati vengono suddivisi in maniere diverse. Si possono per esempio rilevare la mortalità e l'incidenza per classe di età. La Davis, Sondik e David G. Hoel della Medical University of South Carolina e altri esperti sostengono che l'analisi di questi casi può rivelare andamenti importanti: specificamente, la mortalità e l'incidenza per certi tipi di cancro sono più o meno costanti o in diminuzione negli individui giovani e in aumento negli anziani.

La mortalità dovuta al tumore della mammella, per esempio, si conforma a questo andamento; si è ridotta in donne di età inferiore ai 50 anni, ma è aumentata nelle ultracinquantenni. Ciò avviene anche se la mortalità totale causata da questo tipo di cancro, secondo Greenwald dell'NCI, potrebbe avere iniziato a declinare. Il numero di morti dovute al melanoma e l'incidenza di questo cancro altamente letale, che si manifesta inizialmente sulla cute, è diminuita nelle persone di età inferiore ai 45 anni, ma è in aumento nei soggetti di età superiore.

In sei «regioni» del globo che comprendono 15 paesi industrializzati (compresi gli Stati Uniti) la Davis e colleghi hanno scoperto che in un periodo di 17 anni la mortalità per tumori del polmone, della mammella e della prostata è aumentata nei soggetti di età superiore ai 45 anni. I decessi dovuti a tumori del cervello e del sistema nervoso in generale in persone oltre i 75 anni mostrano un «drastico» incremento in diversi grandi paesi industrializzati, e negli Stati Uniti l'incidenza dei tumori cerebrali sembra essere aumentata anche nei giovani. Queste tendenze si riferiscono a indici e non a cifre assolute, e quindi non possono essere spiegate dall'innalzamento dell'età media della popolazione.

È certamente vero che oggi gli anziani hanno più probabilità di vedersi diagnosticare un tumore e di ricevere una diagnosi di morte per questa causa che non 20 anni fa; ma l'affermazione della Davis secondo cui queste tendenze evidenzerebbero nuove minacce, forse di origine ambientale, per la salute pubblica, ha suscitato scetticismo.

L'eminente epidemiologo inglese che per primo identificò il legame fra il fumo e il cancro del polmone, Sir Richard Doll, è stato uno dei

principali critici della Davis. Anche se non negano che la mortalità rilevata per certi tumori è cresciuta nelle persone di mezza età e negli anziani, Doll e altri che ne condividono l'opinione, come Brian E. Henderson del Salk Institute for Biological Studies di San Diego, ritengono che l'aumento sia da attribuire in gran parte all'uso del tabacco, ad altri fattori di rischio evitabili quali la luce solare o l'alcool, o ad artefatti diagnostici. (L'uso del tabacco è stato strettamente associato a diversi tipi di cancro oltre a quello del polmone, quali quelli della laringe, dell'esofago, del pancreas e della vescica; altri tumori sono notoriamente correlati a fattori di rischio evitabili quali l'alcool e una dieta ricca di grassi.) Doll e collaboratori hanno deliberatamente limitato i loro studi sulle cause del cancro a persone di età inferiore a 65 anni, ritenendo che gli effetti di nuovi fattori di rischio si osservino inizialmente negli individui relativamente giovani. Ma secondo la Davis e altri dissenzienti, la scelta di Doll fa sì che egli trascuri indizi importanti sui modi per ridurre il flagello del cancro.

Bailar concorda con le opinioni della Davis, almeno per quanto riguarda i dati sulla mortalità. «Doll non mi ha mai spiegato adeguatamente perché sia scettico riguardo all'aumento dell'incidenza e della mortalità totali per cancro» osserva. Bailar non crede, in particolare, a una spiegazione che viene talvolta avanzata per l'aumento della mortalità dovuta a specifici tumori: ossia che la scienza medica stia facendo progressi nell'individuare il sito di origine della patologia. Un apparente aumento della mortalità dovuta a cancro della prostata, per esempio, potrebbe essere una conseguenza del fatto che in passato questi decessi erano più spesso attribuiti a un tumore non ben localizzato. Bailar osserva però che anche i decessi attribuiti a tumori di origine ignota stanno diventando più frequenti; a suo parere, ciò indica che l'aumento delle morti dovute a tumori di cui si conosce il sito originario non può essere attribuito ai progressi diagnostici. Samuel Broder, direttore dell'NCI, concorda sul fatto che la mortalità per diversi tipi di cancro sia in crescita.

Un modo completamente diverso per considerare la situazione nella guerra al cancro è lo studio di quei pazienti che, dopo la diagnosi di un certo tumore, sopravvivano per almeno cinque anni. Sebbene le indagini sulla sopravvivenza a cinque anni non dicano nulla sull'incidenza, sono ovviamente molto importanti per i pazienti. Purtroppo, anche in questo caso vi sono pochi motivi di soddisfazione. Nonostante i progressi incoraggianti che si sono avuti con pazienti giovani, l'NCI stima che il miglioramento totale della sopravvivenza a cinque anni, dal momento in cui Nixon varò il programma a oggi, sia stato solo del quattro per cento. Bailar ha detto al President's Cancer Panel che anche questa cifra potrebbe essere troppo ottimistica.

La relativa impotenza dell'NCI nei confronti di quella che è ancora una delle malattie più temute ha suscitato un coro di critiche sull'operato di questa organizzazione. Con un budget di oltre 2 miliardi di dollari nel 1993, l'NCI è di gran lunga il maggiore degli istituti sanitari nazionali degli Stati Uniti. Il secondo è il National Heart, Lung and Blood Institute, che può vantare una riduzione del 30 per cento delle morti dovute a patologie cardiache dal 1975 a oggi come testimonianza del suo successo nell'introdurre terapie e, significativamente, nel promuovere l'esercizio fisico e una sana alimentazione. L'NCI non può vantare vittorie di questa portata. Il National Cancer Act impegnava l'istituto a «sfruttare pienamente ed energicamente» ogni progresso scientifico per combattere la malattia; ma i critici lo accusano di aver trascurato le ricerche mirate alla prevenzione in favore di quelle sulle terapie. Si sono avuti pochi risultati in cambio dei 25 miliardi di dollari spesi nella guerra al cancro: oggi gli oncologi si limitano per lo più a tagliare, avvelenare, bruciare e sperare.

Certamente, non tutti i progressi si misurano con i dati di mortalità e di incidenza. Alla riunione di settembre del President's Cancer Panel sono stati presentati miglioramenti delle tecniche chirurgiche che consentono interventi meno mutilanti. Di tanto in tanto si scoprono nuovi agenti terapeutici come il taxolo, derivato dalla corteccia di tasso. Gli effetti collaterali della chemioterapia e della radioterapia, come la nausea, possono oggi essere alleviati in misura maggiore che un tempo. E si sono compiuti numerosi progressi nella conoscenza del cancro a livello molecolare. Sono stati individuati oncogeni che promuovono il cancro quando subiscono un danno; si sono identificati geni soppressori dei tumori che, se presenti, prevengono il cancro, e si sono ricostruite le mutazioni che, accumulandosi, trasformano una cellula sana in una cellula neoplastica.

Gli ottimisti come Greenwald ritengono che gli anni investiti nella ricerca di base sul cancro finiranno col migliorare la situazione dal punto

di vista della mortalità e dell'incidenza, anche se Greenwald stesso ritiene che potrebbe occorrere una decina di anni prima che i benefici si facciano sentire. La terapia genica, l'immunoterapia e la tecnologia dell'RNA antisense sono solo alcuni dei metodi di cui si è iniziata la sperimentazione. Questi interventi a livello subcellulare potrebbero, secondo i loro sostenitori, rivelarsi molto utili alterando l'attività di geni specifici nei tumori e modificando selettivamente la risposta immunitaria. Ma gli scettici, fra cui Bailar, dicono di aver sentito già troppe volte questi discorsi. «Nessun esperto del settore può continuare a credere che dietro l'angolo vi sia necessariamente tutta una serie di magnifiche terapie contro il cancro in attesa di essere scoperte» asserisce Bailar ribadendo di averne abbastanza della continua sfilata di notizie sensazionali che fanno credere che una cura risolutiva stia per essere messa a punto.

Le chemioterapie esistenti, nonostante i progressi, sono ancora armi a doppio taglio. Alcuni dei trattamenti per il linfoma e la leucemia inducono altri tumori dopo il completamento della terapia per la malattia originaria.

Probabilmente affermazioni irrealistiche fatte dall'NCI hanno acuito la irritazione dei critici. Nel 1984, mentre era direttore Vincent T. DeVita, Jr., l'NCI proclamò con grande risonanza che si proponeva l'obiettivo «raggiungibile» di dimezzare le morti per cancro (rispetto al 1980) entro il 2000. Da allora l'istituto non ha fatto commenti sul fatto che l'obiettivo si è andato sempre più allontanando di anno in anno. Tuttavia Broder è diplomatico: difende il principio del fissare obiettivi facendo notare che lo Stato dello Utah ha (quasi) raggiunto questo proposito per un tipo di cancro, quello del polmone, imponendo drastiche normative contro il fumo. Riconosce però che l'obiettivo del 50 per cento non potrà essere conseguito per la nazione nel suo complesso. «Se vi è stato un cambiamento - dice Broder sottolineando il "se" - questo consiste nel dover abbandonare l'illusione che il cancro sia un problema semplice. In realtà è un problema formidabile.»

Bailar è fra coloro che ritengono che l'NCI dovrebbe dedicare molti più fondi alla prevenzione. «Siamo arrivati al punto in cui dobbiamo far fronte direttamente a un problema davvero grave. E se non fossero possibili ulteriori progressi significativi con la chemioterapia? È da molti anni che ci diamo da fare, ma non è così che si risolverà il problema del cancro; serve invece un notevole passo avanti.» Secondo Bailar la prevenzione dovrà riguardare tutti per tutta la vita e richiederà luoghi di lavoro e ambienti di vita più puliti, cambiamenti nell'alimentazione, e certamente sarà più scomoda e più costosa delle nostre terapie ideali.

Nominalmente l'NCI sta già dedicando maggiori finanziamenti alla ricerca sulla prevenzione che a quella sulle terapie. Ma Broder ammette che è difficile definire senza ambiguità se una ricerca è rivolta alla terapia piuttosto che alla prevenzione. «Per esempio, la cancerogenesi biologica è correlata alla terapia o alla prevenzione?» si chiede. (Il riferimento è a quei tumori causati da virus e classificati come controllabili attraverso la prevenzione.) Si stanno, per esempio, compiendo studi in cui si somministrano sostanze nutritive o farmaci a popolazioni a rischio nella speranza di prevenire lo sviluppo di tumori. Alla fine dello scorso anno scienziati dell'NCI hanno stabilito che il beta-carotene in combinazione con la vitamina E e il selenio ha ridotto i decessi per cancro in una sperimentazione eseguita a Linxian, in Cina. Negli Stati Uniti l'NCI sta studiando farmaci analoghi.

Strano a dirsi, questi studi hanno suscitato feroci polemiche. Gli oppositori stanno attaccando uno studio sulla prevenzione del cancro della mammella con tamoxifen perché si sa che questa sostanza induce tumori epatici e dell'endometrio. (La speranza è che il tamoxifen prevenga più tumori di quanti ne causi.) Greenwald difende lo studio come una delle più importanti sperimentazioni oggi fattibili e fa notare come ci siano già prove che il tamoxifen possa prevenire il cancro della mammella. «Certo dovremo far fronte agli stessi problemi incontrati con la sperimentazione sul finasteride» egli afferma, riferendosi a uno studio iniziato recentemente per la prevenzione del cancro della prostata.

In effetti, sembra che i tentativi per porre le basi di nuove terapie preventive procedano un po' alla cieca. Si sono fatti progressi enormi nel tentativo di spiegare l'oncogenesi, come dimostrano la scoperta degli oncogeni e degli antioncogeni e l'identificazione di un nuovo gene che induce il cancro del colon. Tuttavia, come riconosce Greenwald, la piena comprensione delle basi genetiche del cancro è ancora ben lontana.

L'incertezza che tormenta coloro che cercano cause prevedibili si estende anche all'epidemiologia. Vi sono solide prove che il tabacco sia responsabile di circa un terzo dei decessi per cancro. L'entità del contributo che paghiamo ad altre cause di tumori è incerta. Fra queste cause vi sono l'alimentazione, il consumo di alcool, diverse sostanze chimiche usate

nell'industria (come l'asbesto), vari virus (alcuni dei quali trasmessi sessualmente) e radiazioni (per lo più emesse da fonti naturali).

L'NCI stima che circa un terzo dei tumori potrebbe essere causato dall'alimentazione. Greenwald afferma che la cifra potrebbe variare fra il 20 e il 60 per cento. I dati principali, anche se non conclusivi, riguardanti l'uomo consistono in studi che esaminano l'insorgenza di tumori in soggetti emigrati da altri paesi. In Giappone, per esempio, l'incidenza del cancro della mammella è quattro volte più bassa che negli Stati Uniti; tuttavia le donne giapponesi emigrate negli Stati Uniti e le loro figlie mostrano un'incidenza pari a quella statunitense. Spesso si afferma che una dieta ricca di grassi spieghi questi dati, ma le prove sono scarse e provengono soprattutto da studi compiuti sugli animali. Le ricerche sull'uomo hanno prodotto risultati contrastanti. Secondo Broder, ancora non sappiamo che cosa provochi il cancro della mammella. Sempre nel quadro delle ricerche sulle possibili cause alimentari, l'NCI sta ora studiando le sostanze chimiche cancerogene che si formano nella carne cotta ad alte temperature.

In realtà, vi è una buona spiegazione per alcuni casi di cancro della mammella: il gene BRCA1. Molti ricercatori hanno dato per anni la caccia a questo gene - e ad altri che probabilmente provocano alcuni tumori della mammella - e sembra che ormai siano vicini alla meta. Per molti tipi di cancro sembra che una certa frazione di essi sia ereditaria. Greenwald ipotizza che, quando diventeranno ampiamente disponibili test per il BRCA1 e per altri geni responsabili dei tumori, i rischi ambientali ed ereditari di cancro verranno gestiti come oggi si fa per i rischi di cardiopatie. Se sarà così la ricerca di base avrà consentito il miglioramento delle misure preventive. La suscettibilità al cancro del colon è già oggi meglio gestita perché si conoscono i geni che sono coinvolti in alcuni casi.

Secondo molti critici, però, la dimostrazione che il cancro stia diventando più frequente dovrebbe stimolare la ricerca di fattori ambientali sconosciuti. Ovviamente, le sostanze chimiche usate nell'industria sono da far salire per prime sul banco degli imputati. «Il volume e la diversità sempre crescenti di composti di sintesi prodotti a partire dalla seconda guerra mondiale sollevano gravi preoccupazioni per i rischi che si sono accumulati sulle popolazioni esposte a queste sostanze» afferma Philip J. Landrigan della Mount Sinai School of Medicine, un esperto di tumori legati alle condizioni di lavoro.

David P. Rali, ex direttore del National Institute of Environmental Health Sciences, ha affermato di fronte al President's Cancer Panel che sono necessari dati molto più precisi sui livelli ambientali di inquinanti. Gran parte dei composti chimici a cui la popolazione è esposta, ha sostenuto, non è stata sperimentata adeguatamente. La convinzione che l'NCI stia sottovalutando l'importanza dell'inquinamento ha condotto Samuel S. Epstein dell'Università dell'Illinois e altri 72 cofirmatari a sollevare lo scorso anno pesanti critiche. Il gruppo ha accusato «l'establishment» del cancro di avere «minimizzato continuamente i dati sull'incidenza crescente del cancro, che ha in gran parte attribuito al fumo e ai grassi alimentari, sottovalutando o ignorando il ruolo dell'esposizione evitabile a cancerogeni industriali nell'aria, nel cibo, nell'acqua e sul posto di lavoro».

Il concetto che i cancerogeni industriali possano essere più importanti di quanto l'NCI abbia sempre ritenuto sembra guadagnare terreno negli ultimi tempi. La Davis, in collaborazione con Aaron E. Blair, direttore della sezione di medicina del lavoro dell'NCI, ha scoperto che, secondo molti studi, gli agricoltori presentano una maggior incidenza di tumori specifici che non il resto della popolazione, sebbene per altri versi essi godano di migliore salute. I tipi di cancro più comuni negli agricoltori sono il linfoma di Hodgkin, il mieloma multiplo, la leucemia, il melanoma e i tumori del labbro, della cute e della prostata. Molti di questi, fa notare la Davis, stanno diventando più frequenti anche nella popolazione generale, a conferma dell'ipotesi che i responsabili possano essere inquinanti come i pesticidi. Tuttavia potrebbero essere coinvolti altri fattori, per esempio l'esposizione al sole, e i virus animali.

Per risolvere il dilemma, l'NCI sta progettando uno studio in collaborazione con la Environmental Protection Agency che coinvolgerà oltre 100.000 agricoltori e le loro famiglie. Secondo Greenwald, attualmente l'NCI stima che non più dell'8 per cento dei tumori (forse circa il 5 per cento) siano causati dall'inquinamento industriale, anche se ammette che la cifra potrebbe essere più alta. Landrigan stima che circa il 10 per cento dei casi sia dovuto all'esposizione a cancerogeni sul posto di lavoro. L'epidemiologo ritiene che un ulteriore 5 per cento sia attribuibile all'inquinamento ambientale da composti di sintesi.

La Davis e altri hanno elaborato un'ipotesi specifica che ritengono possa spiegare, in particolare, l'aumento dell'incidenza del cancro della

mammella. La loro proposta si basa sul fatto che il rischio di contrarre la malattia è correlato all'esposizione a estrogeni. Hanno quindi lanciato una patata bollente all'NCI proponendo che l'aumento dell'incidenza e del numero di decessi possa essere spiegato da livelli ambientali crescenti di composti di sintesi stabili, solubili nei lipidi, che simulano o amplificano gli effetti fisiologici degli estrogeni. Alcune di queste sostanze sono state dimostrate cancerogene in studi di laboratorio. Inoltre si è osservato che diversi materiali plastici di ampio uso in laboratorio liberano sostanze - con proprietà simili a quelle degli estrogeni - in quantità sufficiente per avere attività ormonale sulle cellule in coltura.

La cosiddetta ipotesi degli xenoestrogeni rimane indimostrata. Tuttavia Mary S. Wolff, ricercatrice del Mount Sinai Medical Center, ha condotto lo scorso anno un esperimento che sembra confermarla. Ella ha dimostrato che molte donne con tumori della mammella presentano livelli ematici più alti della norma di DDE, un metabolita estrogenico del DDT, il pesticida organoclorurato ormai universalmente messo al bando. «Gli xenoestrogeni vengono ora senza dubbio presi più seriamente all'NCI» afferma Louise A. Brinton, responsabile degli studi ambientali. L'istituto, per esempio, sta progettando di inaugurare un laboratorio di ricerche sulla cancerogenesi ormonale. Altri ricercatori sono dubbiosi e qualcuno francamente scettico. Secondo Henderson, del Salk Institute, l'ipotesi degli xenoestrogeni non ha guadagnato credibilità. «Le persone che la sostengono vorrebbero dare un contributo utile, ma rispondono semplicemente ai timori dell'opinione pubblica cercando di identificare una causa eliminabile»

Nonostante la nuova attenzione per le cause ambientali, Broder non approva i drastici cambiamenti di strategia auspicati da Bailar e Epstein. Egli sostiene che molti dei risultati ottenuti dall'NCI nella conoscenza della biologia molecolare del cancro sono stati di beneficio anche a persone affette da altre malattie, in particolare l'AIDS. La sua risposta ai critici è che l'NCI non può influenzare direttamente la pratica terapeutica. Per Broder, Epstein «vorrebbe che fossimo l'Environmental Protection Agency o il National Institute of Environmental Health Sciences. Seguiamo il consiglio degli esperti, ma la nostra missione principale è quella di generare conoscenza».

Vi è ancora molto da scoprire. Fra le principali priorità di Broder vi è quella di trovare la causa delle variazioni fra gruppi razziali. Negli Stati Uniti, i neri muoiono di cancro con una frequenza del 35 per cento superiore a quella dei bianchi, sebbene l'incidenza fra di essi sia solo dell'8 per cento più elevata. Inoltre egli afferma che «le morti per tumore del colon e del retto stanno aumentando negli afroamericani, mentre diminuiscono nei bianchi. È chiaro che c'è sotto qualcosa. Può darsi che abbia a che fare con le possibilità di accesso ai servizi sanitari, ma dobbiamo scoprirlo».

Un grave ostacolo all'ottenimento dei dati, come si è potuto constatare alla riunione del President's Cancer Panel, è il costo ingente delle sperimentazioni cliniche. Attualmente meno del 3 per cento di tutti i pazienti di cancro entra in un protocollo sperimentale, cosa che invece avviene per l'80 per cento dei bambini affetti da tumore. «Io credo che la sfida del futuro sarà quella di aumentare il numero dei pazienti che partecipano alla sperimentazione clinica» ha detto Paul Carbone dell'Università del Wisconsin. Carbone, esperto di terapie del cancro, ha svolto, dietro mandato del Congresso, una rassegna speciale dei progressi nella lotta al cancro. Le sperimentazioni sulla prevenzione hanno un costo più basso, ma sono pur sempre assai impegnative dal punto di vista economico, in quanto comprendono necessariamente migliaia di partecipanti.

Inoltre queste sperimentazioni comportano estreme difficoltà di ordine pratico. Un aspetto della Women's Health Initiative, uno studio della durata di 14 anni e del costo di 625 milioni di dollari finanziato dai National Institutes of Health, illustra il problema. Lo studio che attualmente è in corso e mira a reclutare 160.000 donne ultracinquantenni, ha fra l'altro l'obiettivo di determinare se una riduzione di grassi nell'alimentazione valga a diminuire il rischio del cancro del colon, del retto e

della mammella. L'Institute of Medicine ha recentemente valutato lo studio e ha stabilito che, così come è impostato, non è in grado di fornire una risposta.

Coloro che conducono uno studio in prospettiva sul comportamento alimentare hanno problemi a garantire che i soggetti facciano ciò che viene loro detto. Una persona che partecipa a un lungo programma di sperimentazione trova difficile mantenere per molto tempo una dieta drasticamente alterata. Un'altra difficoltà da tenere presente è che le partecipanti a cui è stato raccomandato di ridurre l'apporto di grassi spesso compensano questa riduzione consumando altre fonti di calorie. Questo comportamento confonde i risultati, in quanto introduce altri fattori dietetici che potrebbero essere responsabili di qualsiasi effetto osservato sull'incidenza di questi tipi di cancro nelle partecipanti.

Gli studi sulla prevenzione che richiedono semplicemente ai soggetti di assumere uno o più complementi all'alimentazione sono più facili da seguire alla lettera, come nota David J. Hunter della Harvard School of Public Health, ma anch'essi presentano alcune difficoltà. Una di queste è che i soggetti dei gruppi di controllo, il cui comportamento dovrebbe restare immutato nel corso dello studio, spesso adottano a loro volta l'intervento in sperimentazione. Così, alcuni anni fa, i membri del gruppo di controllo in un'ampia sperimentazione sulle patologie cardiache cominciarono a fare esercizio fisico come i membri del gruppo studiato, ne risultò una differenza assai tenue fra i due gruppi.

Un aiuto potrebbe venire da una direzione inattesa: le riforme sanitarie progettate dal Presidente degli Stati Uniti. Molti pazienti che partecipano alle sperimentazioni oggi hanno difficoltà a ottenere rimborsi. Secondo Broder, qualsiasi riforma venga attuata non potrà che facilitare l'esecuzione di sperimentazioni adeguatamente controllate. Broder ipotizza anche che un'assistenza sanitaria estesa a tutti potrà portare a un sistema standardizzato per registrare le terapie effettuate e l'esito, il che consentirà a tutti di partecipare a una sorta di «estesa e semplice sperimentazione».

Inoltre i risultati del Cancer Panel vengono riferiti al Presidente Clinton, in modo che il capo dell'esecutivo possa rendersi ben conto dei problemi della ricerca. Questi risultati saranno anche presi in considerazione nelle deliberazioni del National Cancer Advisory Board che sta pensando al futuro del tanto criticato NCI. Broder afferma di non temere queste indagini. «Sia il pubblico sia gli scienziati devono comprendere che sono necessari validi obiettivi per la ricerca di base. Ci vorranno molti sforzi. Abbiamo bisogno anche di un energico programma di sperimentazione clinica, ma stiamo facendo progressi.»

Anche se il budget dell'istituto può apparire notevole, Broder fa subito notare che è piccolo in confronto a quello della NASA (quasi 15 miliardi di dollari quest'anno). Dal 1980 il budget dell'NCI è cresciuto in termini reali solo dell'1 per cento. «Dobbiamo badare - osserva Broder - a considerare entrambe le facce della medaglia.»

Tutto sommato, quindi, su quale strategia si dovrebbe basare la guerra contro il cancro? Secondo John Cairns professore emerito della Harvard School of Public Health, i fattori economici favoriscono a lungo termine un'enfasi sulla prevenzione anziché sulla terapia. A parte i risultati spesso non proprio esaltanti la terapia è costosa. Un trattamento intensivo per la leucemia, afferma, può costare più di 100.000 dollari; la prevenzione può salvare vite con maggior certezza e a costi molto inferiori.

Tuttavia la conoscenza necessaria per prevenire - o curare - la maggior parte dei tumori rimane nascosta nei recessi del genoma umano e nella estrema inafferrabilità dei dati epidemiologici. La messa in atto di qualunque strategia dipende da conoscenze più approfondite; ancora una volta, a quanto pare, la scienza dovrà avere l'ultima parola.

## BIBLIOGRAFIA

*Evaluating the National Cancer Program: An Ongoing Process.* President's Cancer Panel Meeting, September 22, 1993. National Cancer Institute, Bethesda, Md., 1994.

Per ulteriori informazioni rivolgersi a **ANDROMEDA**  
via Salvador Allende n. 1, 40139 Bologna - Tel. 051.490439 - 0534.62477 - Fax 051491356  
e-mail: andromeda@posta.alinet.it - http: www.alinet.it/andromeda  
Per approfondimenti sul tema si veda il libro "Kankropoli (La mafia del cancro)" di A.R. Mondini,  
**FUORICOLLANA** n. 18, Andromeda 1998.