



Percorsi e difficoltà della ricerca eziologica e della ricerca in chemioterapia

La ricerca eziologica e la ricerca della chemioterapia dei tumori sono state caratterizzate da percorsi e difficoltà per alcuni versi simili. La prima caratteristica che le accomuna è quella di essersi sviluppate in gran parte sulla base di situazioni ed eventi riprovevoli della nostra società: nel primo caso attraverso lo sfruttamento sistematico di uno strato sociale della popolazione, nel secondo sulla deriva di eventi devastanti e crudeli come le guerre. Altra caratteristica è di avere ambedue incontrato forti ostilità sia nella scelta delle priorità dei progetti di ricerca, sia nell'applicazione in favore della sanità pubblica dei risultati ottenuti.

Ricerca eziologica

Per quanto riguarda la ricerca eziologica fra la fine del XIX e l'inizio del XX secolo si conoscevano i capifila di quattro fra le principali categorie di cancerogeni: il tabacco per le esposizioni voluttuarie, la fuliggine per l'esposizione occupazionale, l'arsenico per quelle medicinali e i raggi X per le radiazioni ionizzanti. Una quinta categoria, quella degli agenti biologici, virus, batteri e parassiti, venne riconosciuta molto più tardi, benché l'evidenza sperimentale dell'origine virale di certi tumori fosse disponibile sin dal 1911. Una sesta categoria, ossia gli stili di vita, verrà presa in considerazione solo molto più tardi.

Ognuna delle categorie raggruppa oggi un discreto numero di agenti ambientali, ma per gran parte del 1900 la maggioranza degli agenti causali di cancro sono stati identificati sulla base di osservazioni cliniche, rapporti di casi o studi epidemiologici negli ambienti di lavoro. Per tale ragione sono stati chiamati cancerogeni occupazionali, una denominazione che sottolinea l'esistenza di situazioni a rischio particolarmente elevato, ma che spesso è stata erroneamente o artatamente interpretata come se definisse una pericolosità esclusivamente circoscritta al perimetro della fabbrica. Nello stesso periodo i risultati di saggi sperimentali a lungo termine dimostravano la cancerogenicità di numerosi composti chimici industriali. Portando avanti una linea abbozzata in due rapporti dell'OMS del 1961 e del 1969,^{1,2} e anticipando di qualche decina d'anni l'adozione del principio di precauzione, la IARC raccomandava sin dagli anni 1970 che «... in assenza di dati umani adeguati, è biologicamente plausibile e prudente considerare singoli agenti e miscele per le quali vi è evidenza sufficiente di cancerogenicità negli animali da laboratorio come se rappresentassero un rischio cancerogeno per l'uomo».³

Malgrado il fatto che a partire dal 1924 la riuscita induzione di tumori cutanei nei topi spennellati con estratti di fuliggine⁴ fosse stata considerata come la definitiva conferma delle osser-

vazioni di Percival Pott sugli spazzacamini, sancendo in tal modo il predominio della cancerogenesi sperimentale, e malgrado l'evidenza sperimentale di cancerogenicità di numerosi composti avesse preceduto l'osservazione clinica o epidemiologica e avrebbe permesso l'adozione di misure preventive;^{5,6} malgrado, infine, la raccomandazione della IARC, solo in rarissimi casi misure di prevenzione primaria sono state prese sulla base dell'evidenza sperimentale.

In gran parte ciò è da mettere in relazione al fatto che il valore dei risultati sperimentali nel predire i rischi per l'uomo è stato sistematicamente osteggiato dall'industria chimica preoccupata che la valutazione di un suo prodotto come potenzialmente cancerogeno per l'uomo potesse comportare l'obbligo di costosi investimenti di risanamento e una conseguente perdita di profitti. In parallelo, con intenti che non coincidevano necessariamente con quelli della sanità pubblica, l'industria chimica, per voce dei ricercatori suoi dipendenti e di quelli, fra i ricercatori indipendenti, che più o meno apertamente finanziava, ha spesso esaltato il valore dei risultati epidemiologici come i soli che potessero provare l'esistenza o meno di un rischio, contando naturalmente sul fatto che l'esecuzione di uno studio epidemiologico il più delle volte esige tempi lunghi e che i risultati si prestano sovente a interpretazioni possibiliste e non risolutive.

La credibilità dei dati sperimentali era stata però anche scossa sia dal fatto che, dopo aver proposto la brillante ipotesi della cancerogenesi come un processo multifattoriale e a più stadi, gli sperimentalisti erano stati incapaci di sviluppare una metodologia adeguata per identificare i differenti attori del processo, sia dall'apparente incapacità di riprodurre sperimentalmente l'evidenza di cancerogenicità del fumo di tabacco dimostrata convincentemente dai risultati di studi epidemiologici.⁷ Quest'ultima accusa era però faziosa dato che esisteva un'evidenza sperimentale convincente della cancerogenicità del condensato del fumo di tabacco sin dai primi anni Trenta,⁸ evidenza che ad arte è stata sottovalutata e per lo più ignorata mentre veniva esaltato l'insuccesso dei tentativi di produrre tumori nei roditori per via inalatoria, insuccesso che era principalmente dovuto alla diversa struttura anatomica delle vie aeree superiori nei roditori e nell'uomo.

Condizioni sperimentali e situazioni occupazionali

L'approccio sperimentale all'identificazione di cancerogeni ambientali era inoltre criticato per il fatto che negli animali da laboratorio l'evidenza di cancerogenicità era spesso ottenuta usando dosi molto elevate somministrate per periodi

molto lunghi, trascurando di notare che i cosiddetti cancerogeni occupazionali erano stati identificati in circostanze che riproducevano certe condizioni sperimentali, ossia gruppi di popolazione relativamente piccoli esposti in un ambiente circoscritto e per lungo tempo ad alte concentrazioni di un composto nocivo. Per più di un secolo infatti gli operai di molte industrie chimiche e manifatturiere sono stati le involontarie e ignare cavie per l'identificazione di composti che rivelavano la loro attività cancerogena nell'ambiente di lavoro, ma che non cessavano di averla quando li si incontrava a concentrazioni più basse nell'ambiente generale. Dei 100 composti o esposizioni complesse oggi riconosciuti dalla IARC come cancerogeni per l'uomo, 42 sono stati identificati nell'ambiente di lavoro.

Contestare che la dimostrazione di un'attività cancerogena in animali da laboratorio esposti per lungo tempo ad alte dosi potesse predire effetti analoghi nell'uomo a livelli più bassi di esposizione, rendeva più facile ignorare o negare che gli effetti cancerogeni osservati su una popolazione lavorativa esposta ad alte dosi potesse indicare che analoghi effetti si sarebbero potuti produrre nella popolazione generale a dosi più basse, un'attitudine negativa che trovava un supporto indiretto, e lo sfruttava, nelle notevoli difficoltà che l'approccio epidemiologico incontrava nel provare in modo convincente l'esistenza di un'associazione causale per rischi di media e bassa entità. Emergeva così un doppio metro di misura: di critica a risultati ottenuti in condizioni sperimentali che massimizzavano i rischi per poterli rilevare anche su un numero limitato di animali, e di tacita e interessata accettazione di condizioni ad alto rischio di certe lavorazioni industriali, un esempio di incoerenza scientificamente e moralmente inaccettabile.

Ascesi dell'epidemiologia

Il predominio della cancerogenesi chimica sperimentale che, per quanto concerne il suo ruolo nell'adozione di misure di prevenzione primaria è stato in realtà più che altro teorico, è durato fino alla seconda metà degli anni Sessanta. È stato infatti in quegli anni che epidemiologi si sono accordati su criteri in base ai quali una relazione causale per le malattie cronico-degenerative, come il cancro, potesse essere basata prevalentemente se non esclusivamente, sui soli dati epidemiologici.

Il classico lavoro di Bradford Hill del 1965⁹ può essere preso come l'espressione dell'ascesi dell'epidemiologia delle malattie non comunicabili che non solo aveva perso ogni soggezione di fronte ai dati sperimentali, ma ne aveva oscurato sostanzialmente il valore predittivo, la capacità cioè di predire un effetto analogo nell'uomo. Inoltre, in pochi anni, dalla situazione iniziale nella quale si riconosceva che i dati epidemiologici potevano per sé soli fornire l'evidenza di cancerogenicità e quindi stabilire un nesso causale, si passò a quella secondo la quale soltanto i dati epidemiologici erano in grado di stabilirlo, senza alcun bisogno quindi di una con-

ferma, o anche solo di un contributo sperimentale, in pratica annullando in tal modo ogni ruolo dei dati sperimentali. Bradford Hill aveva proposto nove criteri per stabilire un nesso di causalità, con la raccomandazione che non dovevano essere interpretati troppo rigidamente. All'atto pratico però sono stati sovente applicati in maniera restrittiva, con il risultato di consentire agli epidemiologi una protezione dall'errore di creare dei risultati falsi positivi, ma non da quello di perpetuare la produzione di dati falsi negativi, errore che dal punto di vista della salute pubblica può essere più grave del precedente.

In questo contesto se ci domandiamo perché, pur avendo a disposizione dati sperimentali, clinici e epidemiologici, non si è proceduto all'eliminazione o almeno alla drastica riduzione delle esposizioni pericolose, la risposta non può che rifarsi ai motivi che si sono opposti da sempre alla prevenzione primaria dei tumori. Per far questo può essere d'aiuto confrontare i percorsi che la prevenzione primaria ha seguito nel caso di due fra i principali gruppi di patologie, le malattie contagiose e i tumori.

La prevenzione primaria delle malattie contagiose e dei tumori

L'identificazione della causa di una malattia contagiosa è stata sempre accolta con grande soddisfazione e ha avuto per di più il robusto sostegno dell'industria farmaceutica che si rendeva chiaramente conto che la scoperta eziologica si sarebbe tradotta nella produzione di farmaci e vaccini e quindi di un solido profitto. Nessuno ha mai pensato di sostenere che un batterio o virus identificato come agente patogeno di una malattia potesse comportarsi diversamente in paesi diversi. Se la prevenzione primaria delle malattie infettive non si è realizzata con la stessa efficienza in tutto il mondo, non è stato certo per i dubbi sugli agenti eziologici delle malattie, ma piuttosto per l'effetto perverso della combinazione della povertà estrema di molti paesi, dell'egoismo dei paesi ricchi e dell'ingordigia di alcune *corporation*.

L'identificazione di un agente chimico come cancerogeno, ha sempre incontrato invece un'aperta ostilità da parte di gruppi di potere che vedevano in quell'evidenza soltanto una minaccia dei loro profitti e interessi economici. Per questa ragione il riconoscimento ufficiale della cancerogenicità di molti composti chimici è stato ritardato o non di rado occultato, e per questa stessa ragione alcuni composti sono stati riconosciuti come cancerogeni in certi paesi e non in altri e per composti riconosciuti ufficialmente come cancerogeni i livelli di esposizione permessi variavano da paese a paese, come se la cancerogenicità fosse una caratteristica che spariva o poteva cambiare a certe frontiere.¹⁰ Un esempio scandaloso, tuttora sotto i nostri occhi, è quello dell'amianto che non si è ancora riusciti a bandire in tutti i paesi, tanto che se ne producono e esportano ancora circa due milioni di tonnellate all'anno, in particolare da Canada e Russia.

Gli inizi della chemioterapia

Per quanto riguarda la chemioterapia il termine fu usato per la prima volta da Paul Ehrlich nei primi anni del Novecento e si riferiva a composti destinati a combattere batteri e parassiti. Il primo vero successo della chemioterapia di un'infezione batterica risale al 1910, quando Ehrlich dopo aver sperimentato 605 composti trovò infine che il composto 606 o Salvarsan, un arsenobenzene, era attivo contro il *Treponema Pallido*, agente causale della sifilide.¹¹ Per inciso Ehrlich fu anche fra i primi a sostenere e dimostrare che il modello sperimentale basato sull'uso di animali da laboratorio poteva predire simili effetti nell'uomo. I composti arseniacali erano però anche tossici e gli effetti collaterali potevano essere molto gravi, furono quindi abbandonati e rimpiazzati dai sulfamidici che la ricerca farmacologica, soprattutto a opera di Gerhard Domagk, scoprì negli anni Trenta seguendo gli orientamenti lasciati da Ehrlich, e che a loro volta furono in seguito rimpiazzati dagli antibiotici.

Nel suo testo molto noto su *Principi e pratica dell'oncologia*, DeVita traccia un parallelo fra lo sviluppo della chemioterapia delle malattie infettive iniziata da Ehrlich e lo sviluppo della chemioterapia dei tumori.¹² Di certo si può dire che i primi agenti usati nella cura di certi tumori, in particolare leucemie e linfomi di Hodgkin, analogamente agli arsenobenzoni di Ehrlich, erano estremamente tossici. Nei primi tentativi infatti furono usate le mostarde azotate, parenti stretti del *mustard gas* o iprite, usato estesamente nella prima guerra mondiale sul fronte francotedesco, e tristemente noto in Puglia e in particolare nella città di Bari. Il sessantesimo anniversario del primo saggio clinico di chemioterapia del cancro è stato celebrato recentemente¹³ facendo riferimento a un articolo apparso nel 1946 nel quale viene rivelato che il trattamento con mostarde azotate di diversi casi di leucemia e linfoma aveva avuto un notevole successo e apriva quindi la strada a un trattamento chimico in aggiunta ai trattamenti radioterapici e chirurgici, gli unici fino ad allora disponibili.

Il colpevole silenzio sul disastro di Bari

Il segreto che ha circondato la questione dei gas continua a ostacolare la stesura di un resoconto fedele e esauriente dei fatti. La prima osservazione sul drammatico effetto leucopenico dell'iprite sarebbe stata fatta da un medico militare americano nel 1917. Questa osservazione sarebbe stata ripresa e ampliata in totale segretezza da ricercatori dei laboratori che negli Stati Uniti e in Inghilterra durante il secondo conflitto mondiale si occupavano di guerra chimica, dapprima sperimentalmente su roditori, e infine sull'uomo. Nel 1942, infine, per la prima volta un paziente affetto da linfosarcoma radioresistente sarebbe stato trattato con mostarda azotata. Il risultato fu una recessione drammatica del tumore che comprimeva la trachea e minacciava di soffocare il malato e incoraggiò la continuazione e l'approfondimento degli studi in merito che senza dubbio si avvantaggiarono notevolmente delle osservazioni condotte sui militari sopravvissuti al disastro di Bari.

Nel 1943 si è verificato uno dei più gravi incidenti della seconda guerra mondiale. Il 2 dicembre di quell'anno aerei tedeschi bombardarono le navi alleate alla fonda nel porto di Bari. Fra le diverse navi affondate vi era un *Liberty* con un carico di 2.000 bombe da 50 Kg contenenti iprite.¹³⁻¹⁶ A causa della nube di gas che si sprigionò e si sparse sul porto e sulla città vi furono circa 1.000 morti fra i marinai alleati e oltre 1.000 morti fra la popolazione civile, mentre il numero dei colpiti, con conseguenze a lungo termine anche molto gravi fu sicuramente ben più alto. Le conseguenze nefaste del disastro di Bari hanno continuato a manifestarsi per decenni¹⁷ e verosimilmente non sono ancora del tutto esaurite.

L'osservazione fatta nel 1917 dell'effetto leucopenico venne ampiamente confermata, oltre che dalle ricerche segrete condotte in Inghilterra e negli USA, dai dati rilevati nel personale militare coinvolto nel disastroso incidente di Bari e portò senza dubbio nuovi elementi alla convinzione del possibile impiego delle mostarde azotate e di composti analoghi nella cura dei tumori. Una serie di composti con la caratteristica di essere, come le mostarde azotate, degli alchilanti diretti, vennero quindi sperimentati e usati sulla scia delle nozioni accumulate con l'uso delle mostarde, a cominciare dal gas mostarda o iprite.^{18,19} Pur iscrivendosi nell'infinito numero di orrori che costellano la storia dell'umanità, il disastro di Bari, reso ancor più orrendo dal silenzio complice e ipocrita nel quale è stato avviluppato, per uno dei non rari tragici paradossi della storia umana, è stato anche all'origine di osservazioni che sono divenute elementi fondanti della chemioterapia dei tumori.

Il parallelo fra la chemioterapia dei tumori e la chemioterapia delle malattie infettive suggerito da DeVita per ora si arresta alla seconda fase, e cioè al passaggio da agenti estremamente tossici ad agenti che lo sono un po' meno, ma che restano comunque pericolosi e solo parzialmente risolutivi. Nella chemioterapia del cancro non si è quindi ancora arrivati alla fase corrispondente alla scoperta e diffusione degli antibiotici. Malgrado i progressi fatti e alcuni dati promettenti ottenuti con i cosiddetti farmaci intelligenti e personalizzati, i successi sono tuttora limitati, mentre i profitti delle case farmaceutiche si mantengono a un confortevole livello con la produzione di farmaci tuttora molto tossici e generalmente molto costosi.

La dominante ricerca dei profitti

In sintesi: la strategia che l'industria chimica ha messo in campo per osteggiare il riconoscimento della cancerogenicità di molti composti chimici e quindi impedire la messa in atto di un'efficace prevenzione primaria, consiste nella sistematica svalutazione dei risultati ottenuti con i saggi di cancerogenicità a lungo termine e nella discontinua esaltazione del valore dell'evidenza epidemiologica, fino a quando naturalmente non fornisce la conferma dell'esistenza di rischio. A queste due prese di posizione dirette si affianca la puntuale e sistematica produzione di risultati, sia sperimentali sia epidemiologici, che hanno il solo ruolo di alzare il rumore di

fondo, aumentare la confusione e rendere in tal modo più ardua una corretta valutazione di rischio.

L'industria farmaceutica dal canto suo ha contribuito in modo sostanziale a orientare gran parte della ricerca di base verso studi rivolti alla produzione di farmaci capaci di interferire con la crescita e l'espansione dei tumori, dei quali c'è ovviamente un grande e urgente bisogno, ma che sono anche molto redditizi, distraendo in tal modo fondi e attenzione verso una ricerca eziologica, inclusa quella che riguarda i meccanismi d'azione e gli effetti delle piccole dosi di cancerogeni, dei possibili effetti additivi e delle conseguenze di esposizioni prenatali e prezigotiche. In ambedue le situazioni quindi la ricerca dei profitti sembra aver preso il sopravvento sulla ricerca volta a proteggere la salute pubblica. Ricerca eziologica e ricerca in chemioterapia sono infine anche accomunate dal fatto che ambedue traggono il loro inizio dalle conseguenze dello sfruttamento spietato di individui usati come cavie, involontarie e per lo più ignare, da parte di poteri per i quali le uniche priorità sono il profitto, gli interessi economici o l'ambizione politica.

Non si può tuttavia mettere interamente a carico dell'atteggiamento dell'industria chimica e farmaceutica e dei potenti interessi economici che esse rappresentano la scarsa e insufficiente messa in atto della prevenzione primaria, né si può mettere interamente in conto all'industria farmaceutica la massiccia deviazione della ricerca di base verso la produzione di farmaci costosi e fonti di larghi profitti invece che verso studi che chiariscano l'eziologia dei tumori. A consolidare l'insufficiente attenzione data al ruolo nefasto degli agenti chimici ambientali, hanno sicuramente contribuito anche l'inerzia e la disattenzione delle autorità sanitarie e politiche che non di rado sembrano subire l'influenza delle *lobby* industriali che operano ormai a livello europeo, come è dimostrato chiaramente dal percorso accidentato seguito dalla normativa REACH (Registration, evaluation, authorization of chemicals) prima dell'adozione ufficiale da parte del parlamento europeo. Inoltre, parte della responsabilità per l'inefficienza della prevenzione primaria può verosimilmente essere attribuita all'aura di ambiguità che avvolge alcune zone dell'*establishment* biomedico.

Rifiuto dell'incoerenza e dell'ambiguità

Senza volermi addentrare nella selva delle motivazioni umane, dove sentimenti opposti come generosità e avidità, idealismo altruistico e carrierismo, ipocrisia e sincerità, mitezza e aggressività possono convivere e talora mescolarsi inestricabilmente in individui già autoselezionati per una vita di lavoro intenso e assorbente, è certo che un contributo alla creazione di un'aura di ambiguità viene dal comportamento di alcuni ricercatori, un comportamento che si caratterizza con il temere più di ogni altra critica quella di produrre dati falsi positivi, mentre la produzione di falsi negativi non sembra essere all'origine di un particolare turbamento, benché non sia affatto certo che questi rendano un buon servizio alla sanità pubblica.

Credo però che ogni ricercatore sia in grado di sentire lo stimolo e l'impegno di decidere se e fino a qual punto un certo grado di incoerenza sia inevitabile nella condotta e nelle conclusioni della sua ricerca e dove invece incoerenza e ambiguità non hanno alcun diritto di cittadinanza e devono essere radicalmente rifiutate. Non è sicuramente un impegno di poco conto. A tale impegno gli epidemiologi italiani, in una proporzione forse maggiore che in altri paesi, non si sono sottratti. Ed è per questo che l'epidemiologia italiana potrebbe avviarsi a divenire una fra le più vive e attive al mondo.

Lorenzo Tomatis

International Society of Doctors for Environment
Corrispondenza: ltomatis@hotmail.com

Relazione presentata alla riunione annuale dell'Associazione italiana registri tumori (AIRTUM), Lecce, marzo 2007.

Bibliografia

1. WHO. Fifth report of the joint FAO/WHO Expert Committee on Food Additives. *Evaluation of carcinogenic hazard of food additives*. Wld.Hlth.Org.Techn.Rep.Ser. no.220, 1961.
2. WHO. Report of a WHO Scientific Group. *Principles for the testing and evaluation of drugs for carcinogenicity*. Wld.Hlth.Org.Techn.Rep. Ser.no.426,1969.
3. IARC Monograph Programme on the Evaluation of the Carcinogenic Risk of chemicals to humans. Preamble. *IARC Int Tech Report* no.77/02,1977.
4. Passey, R.D. Experimental Soot cancer. *BMJ* 1922; 11: 1112-13.
5. Tomatis, L. The predictive value of rodent carcinogenicity tests in the evaluation of human risks. *Ann Rev Pharmacol Toxicol* 1979, 19:511-30.
6. Huff, J. Chemical causally associated with cancers in humans and in laboratory animals. In: *Carcinogenesis*, M.P.Waalkes and J.M.Ward (eds.), Raven Press, 1994, New York, pp. 25-37.
7. IARC Monographs on the Evaluation of Carcinogenic Risks to Humans. Vol. 83. *Tobacco Smoke and Involuntary Smoking*. IARC, Lyon 2004.
8. Proctor R.N. *Angel H.Roffo: the forgotten father of experimental tobacco carcinogenesis*. *Bull World Health Organ* 2006,84: 494-496.
9. Bradford Hill A. The environment and disease: association or causation? *Proc R Soc Med* 1965; 56: 295-300.
10. Carnevale F, Montesano R, Partensky C, Tomatis L. Comparison of regulations on occupational carcinogens in several industrialized countries. *Am J Ind Med* 1987; 12: 453-73.
11. Shryok RH. *The development of modern medicine*. The University of Wisconsin Press, Madison, Wisconsin, 1974.
12. DeVita VT Jr. Principles of Chemotherapy. In: V.T. DeVita Jr, Hellman S, Rosenberg A. *Cancer, Principles and Practice of Oncology*. JBLippincot Co. Philadelphia, 1985, pp.257-85.
13. Hirsch, J. An Anniversary for Cancer Chemotherapy. *JAMA* 2006; 296: 1518-20.
14. Infield, G.B., Disaster at Bari, Robert Hale & Co, London 1974 (trad. it: Glen B.Infield, *Disastro a Bari*, Adda Editore, Bari, 1977).
15. Perera J and Thomas A. Britain's victims of mustard-gas disaster. *New Scientist*, 30 January 1988, p. 26-27.
16. *Veterans at Risk. The health effects of mustard gas and lewisite*. National Academy Press, Washington, DC, 1993.
17. Assennato G, Ambrosi F, Sivo D. Possibili effetti a lungo-termine sul sistema respiratorio di pescatori dall'esposizione a iprite. *Med Lav*;1997, 88: 148-54.
18. Boyland, E. Chemical carcinogenesis and experimental chemotherapy. *Yale J Biol Med* 1948; 20: 321-41.
19. Chabner BA and Meyers CE. Clinical Pharmacology of Cancer Chemotherapy. In: Vincent T, DeVita Jr, Hellman S, Rosenberg SA. *Cancer, Principles and Practice of Oncology*, JB Lippincot Co, Philadelphia, 1985, pp. 287-328.