

# La primavera della chemioprevenzione

M. TONUS

**A** GIUDICARE DAL SUO CURRICULUM professionale e da come racconta il suo lavoro, Andrea Decensi è un anticipatore: vuole a tutti i costi arrivare prima della malattia. Vuole salvare le donne prima che siano costrette a lottare e a scendere a patti con il cancro. Un nobile intento che, nel suo caso, prende il nome di chemioprevenzione: vale a dire ostacolare la trasformazione maligna delle cellule attraverso la somministrazione di farmaci e altri agenti terapeutici.

«Non ho mai avuto dubbi sul fatto che avrei fatto il medico. Sin da bambino è stato il mio sogno. È un modo di aiutare gli altri ma allo stesso tempo è un mestiere molto gratificante. Avrei voluto fare lo psichiatra ma poi ho scelto oncologia perché, mentre ero al terzo anno di medicina, un parente si è ammalato e ho cominciato a frequentare la Fondazione Maugeri di Pavia. Sono capitato dal professor Gioacchino Robustelli Della Cuna, sono entrato come interno al IV anno e mi sono laureato nel 1984. Poi mi sono trasferito perché sono entrato in specialità all'Istituto dei Tumori di Genova con una borsa di studio dell'Unione Europea. Dopo la specializzazione, ottenuta nel 1987, ho vinto nell'anno successivo il concorso di assistente in oncologia medica con Francesco Boccardo».

## Usi e costumi del buon oncologo

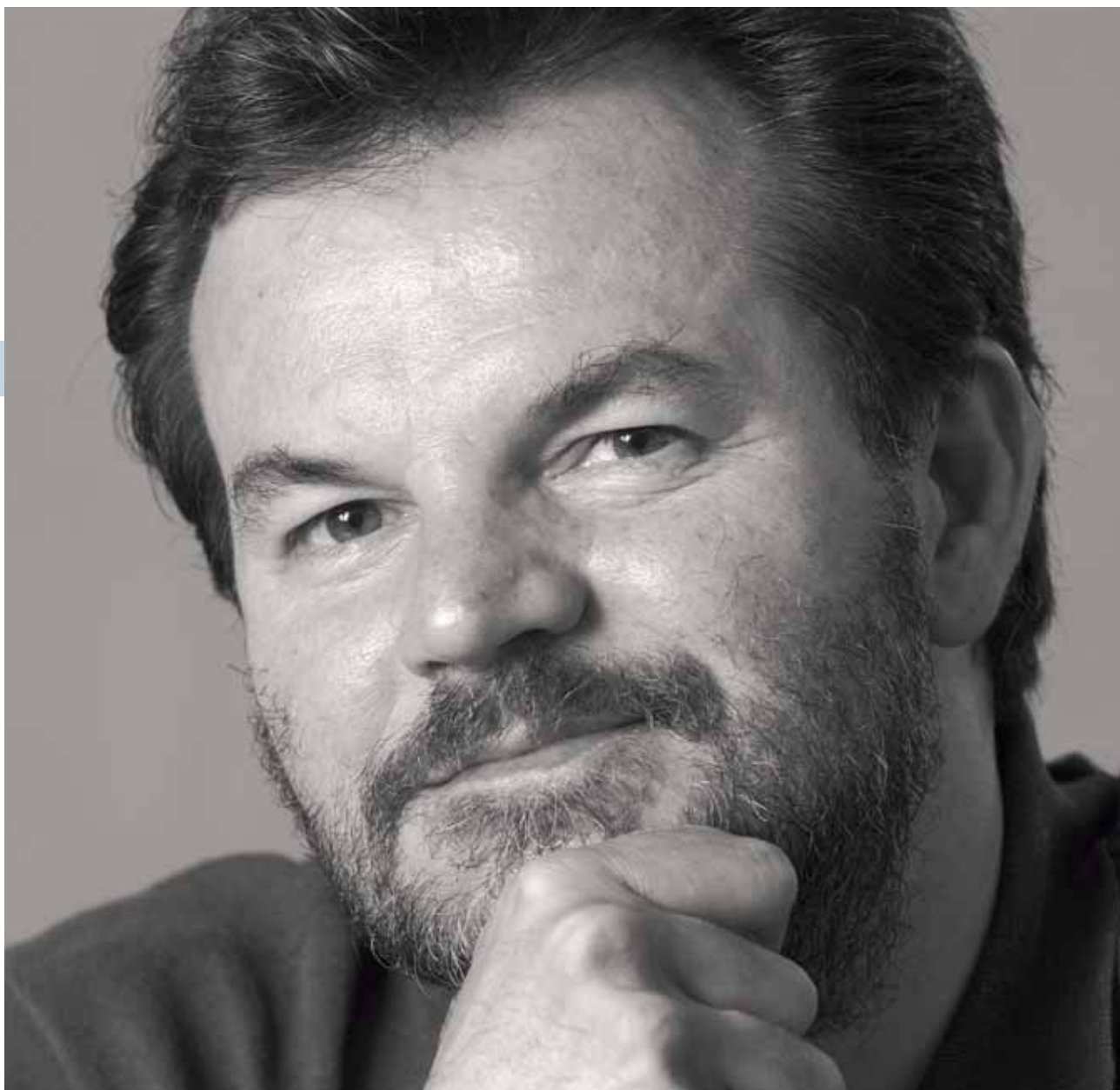
Rispetto alle altre figure che si occupano di tumori, un buon oncologo medico, secondo Andrea Decensi, deve essere una persona affettuosa, capace di tollerare emotivamente la morte, in grado di accompagnare il paziente al termine della sua vita cercando di non nascondere la verità e di sdrammatizzare la situazione. «Credo che sia giusto avere una certa franchezza perché non si può ingannare il malato, sebbene occorra graduare l'approccio a seconda di

chi hai davanti. La componente psicologica del mio lavoro è fondamentale: capire chi hai di fronte, quanto vuol sapere, saper interpretare le richieste di verità da parte del malato. Per cui bisogna parlare abbastanza chiaramente cercando allo stesso tempo di non togliere la speranza. Bisogna essere pazienti, contenere l'angoscia che esprime il malato e farsene carico».

Quanto conta per l'oncologo la dimestichezza con il lavoro di ricerca in laboratorio e quanto la parte clinica? «Dipende dall'attitudine di ciascuno. C'è quello più orientato alla medicina interna e quello più adatto per la ricerca. È difficile essere eccellenti in entrambi i campi. Dipende anche dalla realtà in cui si lavora. Io sono sempre stato più spiccatamente orientato alla ricerca perché ho lavorato sempre in istituti dove ci si occupava di sperimentazioni. Adesso che lavoro qui, come direttore della Struttura complessa di oncologia medica e preventiva agli Ospedali Galliera di Genova, mi dedico maggiormente all'assistenza clinica. Rimango comunque un grande fautore della ricerca clinica che può essere traslazionale, quindi con una forte componente di laboratorio, oppure più dedicata alle sperimentazioni cliniche con approfondimento degli aspetti biostatistici ed epidemiologici. Nella lotta ai tumori mi sono dedicato soprattutto alla prevenzione dando un maggior impulso alla parte dell'oncologia medica che contempla il trattamento dei soggetti a rischio e non l'impiego dei farmaci citotossici».

## Un progetto entusiasmante

Andrea Decensi nel 1995 ha contribuito alla creazione della Divisione di farmacoprevenzione dell'Istituto Europeo di Oncologia di Milano (Ieo), diventandone poi direttore dal 2001 al 2003: «È



stata un'esperienza esaltante e di cui sento molto la mancanza». In virtù delle qualità e della sensibilità di Umberto Veronesi, l'Ieo è un istituto indirizzato essenzialmente alla ricerca: la Divisione di farmacoprevenzione è stata il primo gruppo in Italia, e forse in Europa, dedicato al cento per cento a questa disciplina.

«Alberto Costa e io siamo partiti nel 1995. Io ero a Genova e collaboravo con lui e con Umberto Veronesi da molti anni sul trial della fenretinide, un derivato della vitamina A, che stavamo sperimentando per prevenire il secondo tumore della mammella e i papillomi della vescica. A un certo punto si è creata l'opportunità di mettere in piedi la Divisione e ho deciso di trasferirmi a Mi-

lano. Siamo partiti grazie a un contratto della Firc (Fondazione italiana per la ricerca sul cancro), un contributo decisivo perché il denaro ha permesso di pagare il mio stipendio e di avvalersi della collaborazione di Bernardo Bonanni e Aliana Guerrieri-Gonzaga.

Il nostro terzetto, con Alberto Costa in veste di supervisore, Umberto Veronesi e Giuseppe Della Porta come ispiratori, ha fatto molto bene e raggiunto traguardi di successo. Innanzitutto abbiamo ottenuto numerosi finanziamenti, soprattutto dal National Cancer Institute statunitense e da altri enti no profit, come la fondazione Komen di Dallas, l'Associazione italiana per la ricerca sul cancro (Airc), la Lega italiana per la lot-

ta contro i tumori (Lilt). Poi abbiamo condotto numerose sperimentazioni cliniche pubblicando sulle migliori riviste del mondo».

In quel periodo, alla Divisione di farmacoprevenzione dell'Ieo si lavorava sull'identificazione della dose più appropriata di tamoxifene per la prevenzione del tumore alla mammella e sulla fenretinide per la quella del cancro al seno, all'ovaio e alla vescica.

Altre linee di ricerca riguardavano gli effetti della terapia ormonale sostitutiva in menopausa, l'identificazione di marcatori intermedi di risposta alle terapie che potessero abbreviare la durata degli studi e il numero di soggetti da reclutare nelle sperimentazioni.

«In laboratorio lavorava anche personale di origine straniera, per esempio svedesi, francesi, statunitensi. È stato un periodo straordinario che ci ha portato, secondo una recente statistica, a essere fra i ricercatori italiani più citati nel Citation Index. L'Ieo ha una tale casistica di persone a rischio, sia di tipo ereditario sia per le precancerosi, che i pazienti da arruolare nei trial non sono mai mancati».

Decensi è stato negli ultimi cinque anni al nono posto come numero di pubblicazioni su studi clinici tra tutte le discipline mediche in Italia e al primo posto come indice di citazione.

### **Battere la cancerogenesi**

A distanza di dieci anni e alla luce dei risultati ottenuti, c'è un po' più di chiarezza rispetto alla direzione verso cui conviene muoversi per combattere il cancro? Qual è la strada più promettente? I farmaci? La diagnosi precoce? Su cosa vale la pena puntare?

«A mio parere, naturalmente, sulla chemioprevenzione perché la malattia non è il cancro ma la cancerogenesi, cioè un processo che inizia mol-

to prima della diagnosi. Faccio sempre un esempio semplice ma eloquente: è come se un cardiologo, comunicata la diagnosi d'ipertensione arteriosa, aspettasse l'infarto per intervenire».

Peccato che in oncologia non sia altrettanto semplice identificare i soggetti a rischio.

«È evidente. La difficoltà principale del nostro lavoro è misurare l'entità di questo rischio. Ci sono però alcuni punti fermi: i soggetti con condizioni precancerose, come i polipi adenomatosi del colon, sono abbastanza facili da identificare e da trattare. In questo caso, per esempio, il concetto che la somministrazione di acido acetilsalicilico a basse dosi possa contribuire a prevenire la formazione di un secondo polipo o di un cancro è abbastanza accettato. Poi c'è la componente ereditaria, le famiglie in cui si verificano numerosi casi di tumore in età giovanile, ripetuti nelle successive generazioni. Di fronte a queste situazioni la sorveglianza va sicuramente stimolata, ma non è sufficiente, perché è un atteggiamento passivo. Io sono convinto che, oltre a rinforzare la diagnosi precoce, dobbiamo riuscire a ridurre il rischio che il cancro si presenti. L'Ieo è stato fra i primi centri al mondo a studiare come contrastare il processo di formazione del tumore prima che la malattia si manifesti. Allora le strade sono due: o quella drastica della chirurgia preventiva oppure la somministrazione di farmaci che ostacolano la trasformazione maligna delle cellule. Esiste anche una terza via, ossia di misurare il rischio di cancro al seno con modelli di tipo epidemiologico-statistico, come quello di Gail, un modello che studia sei fattori di rischio: età alla prima visita, età alla prima mestruazione, età al primo parto, numero di parenti di primo grado (madre, sorella, o figlia) con cancro al seno, numero di precedenti biopsie al seno, precedente diagnosi di iperplasia atipica, o carcinoma lobulare in situ. È uno



strumento molto utile che ci permette di fare una stima del rischio. In futuro, modelli analoghi potranno essere formulati anche per altri tumori, come il colon e la prostata».

Lequazione è semplice: ridurre il numero dei casi di tumore significa abbassare la mortalità.

Rispetto al dibattito sul rischio di *overdiagnosis*, Andrea Decensi dice: «È giusto che si discuta su questo tema perché per prevenire la morte di un certo numero di persone si è costretti a trattare molti soggetti che non si ammaleranno mai. Il canone della medicina del futuro sarà la sovradiagnosi e il sovratrattamento perché la difficoltà di discriminare chi si ammalerà e chi no esiste ed è inutile negarlo; la società è perciò chiamata a valutare se, e quale prezzo, in termini di denaro e di sovratrattamento, è giusto pagare per salvare delle vite. Sono inoltre favorevole, anche se non solo per questioni economiche, alle sperimentazioni che utilizzano vecchi farmaci come l'acido acetilsalicilico e il tamoxifene. Il motivo è che sono prodotti sicuri e costano poco. Purtroppo l'industria

talvolta spinge in direzione opposta, sponsorizzando trial di nuovi farmaci molto più cari».

### **Il punto sulla chemioprevenzione**

Sia l'acido acetilsalicilico a basse dosi (per la prevenzione del cancro del colon) sia il tamoxifene come agente che protegge la mammella sana da trasformazioni maligne stanno mantenendo le loro promesse. «Purtroppo il tamoxifene è un farmaco con qualche effetto collaterale, raro ma serio, e questo ha fatto sì che non abbia avuto il successo che si poteva immaginare perché, ha fama di farmaco rischioso nella popolazione a causa dei tumori all'endometrio o delle tromboflebiti di cui si ritiene sia responsabile».

Proprio quest'anno Decensi ha pubblicato un articolo sul tema (Decensi A et al. Effect of tamoxifen on venous thromboembolic events in a breast cancer prevention trial. *Circulation* 2005; 111 (5): 650-6): «Nelle donne italiane il rischio è molto basso rispetto a quelle americane o britanniche per cause genetiche e di stile di vita. Ne-

gli Stati Uniti le donne sono più obese e c'è un cocktail di interazioni che favorisce la comparsa di tromboflebite venosa nei soggetti che assumono tamoxifene. Il farmaco è tanto più pericoloso sul sistema vascolare venoso tanto più una persona è a rischio per ipertensione, sovrappeso, fumo, colesterolo alto. Seguendo il modello di Gail i risultati sono stati molto buoni, soprattutto nelle donne sotto i 55 in cui il farmaco dà pochi rischi. Noi poi abbiamo sviluppato molto la ricerca sul dosaggio ridotto. Secondo i nostri studi l'efficacia si mantiene e gli effetti indesiderati si riducono. Per confermare questo dato ci vorrebbe uno studio di grandi dimensioni, difficile da realizzare perché le sperimentazioni di questo tipo, spontanee, difficilmente trovano uno sponsor disposto a investire del denaro».

Anche sull'azione preventiva dei retinoidi si stanno pubblicando ora i dati di un'osservazione durata quindici anni che ha dimostrato come, nelle donne sotto i 50 anni, la somministrazione della fenretinide riduca in misura sostanziale il rischio di un secondo tumore. La chemioprevenzione sta raccogliendo buoni frutti anche con la finasteride, la vitamina E, il selenio, i prodotti naturali (per esempio gli estratti del tè verde), allargando a mano a mano il proprio campo d'azione.

«Un altro filone interessante è lo studio dell'Insulin-like Growth Factor (IGF) come marker surrogato. Per noi rimane un buon fattore di rischio per quasi tutti i tumori: ci sono dati per la mammella, la prostata, il colon, l'ovaio e anche il polmone. In particolare i nostri trial hanno approfondito il suo ruolo nella giovane donna per il tumore della mammella: nello studio della fenretinide abbiamo dimostrato che i soggetti con alti livelli di IGF-I, o livelli più bassi della sua proteina di trasporto, IGFBP-3, mostravano un rischio maggiore di avere un secondo tumore. Cer-

to, l'ideale sarebbe scoprire un analogo del colesterolo in oncologia, vale a dire un marker di rischio identificabile con un semplice prelievo di sangue e con valore prognostico assimilabile. A questo proposito, si parla molto di estradiolo dopo la menopausa e del relativo aumento di rischio di neoplasia mammaria in base ai livelli riscontrati nel sangue».

Infine, si torna nuovamente a parlare di farmaci: «Trovo entusiasmanti gli studi sull'attività antitumorale delle statine perché, quando le sperimentazioni saranno completate, potremmo disporre di una classe di farmaci utile sui due fronti più temibili, le malattie cardiovascolari e i tumori».

In anteprima, Decensi rivela che il National Cancer Institute ha appena approvato un progetto sull'uso inalatorio della budesonide sui forti fumatori che partecipano allo screening con la TC all'Istituto Europeo di Oncologia. Il gruppo è capitanato da Giulia Veronesi, la figlia del professore la quale, come il padre, ha una grande passione per la chemioprevenzione. Secondo il protocollo, circa 200 forti fumatori verranno sorteggiati per ricevere il puff di budesonide o quello di placebo. Dopo un anno si valuterà se c'è una riduzione dei piccoli noduletti periferici che potrebbero essere precursori dell'adenocarcinoma, il più frequente istotipo di tumore al polmone. La sperimentazione si basa sull'ipotesi che l'infiammazione sia un importante meccanismo di precancerosi.

Pur rimanendo direttore della Divisione di farmacoprevenzione dell'Ieo, alla nascita di un quarto figlio Andrea Decensi ha scelto di tornare a lavorare a Genova, vicino ai suoi pazienti e alla famiglia, ritrovando la passione per la componente più clinica del suo essere oncologo senza per questo abdicare alla sua voglia di "anticipare" la malattia.