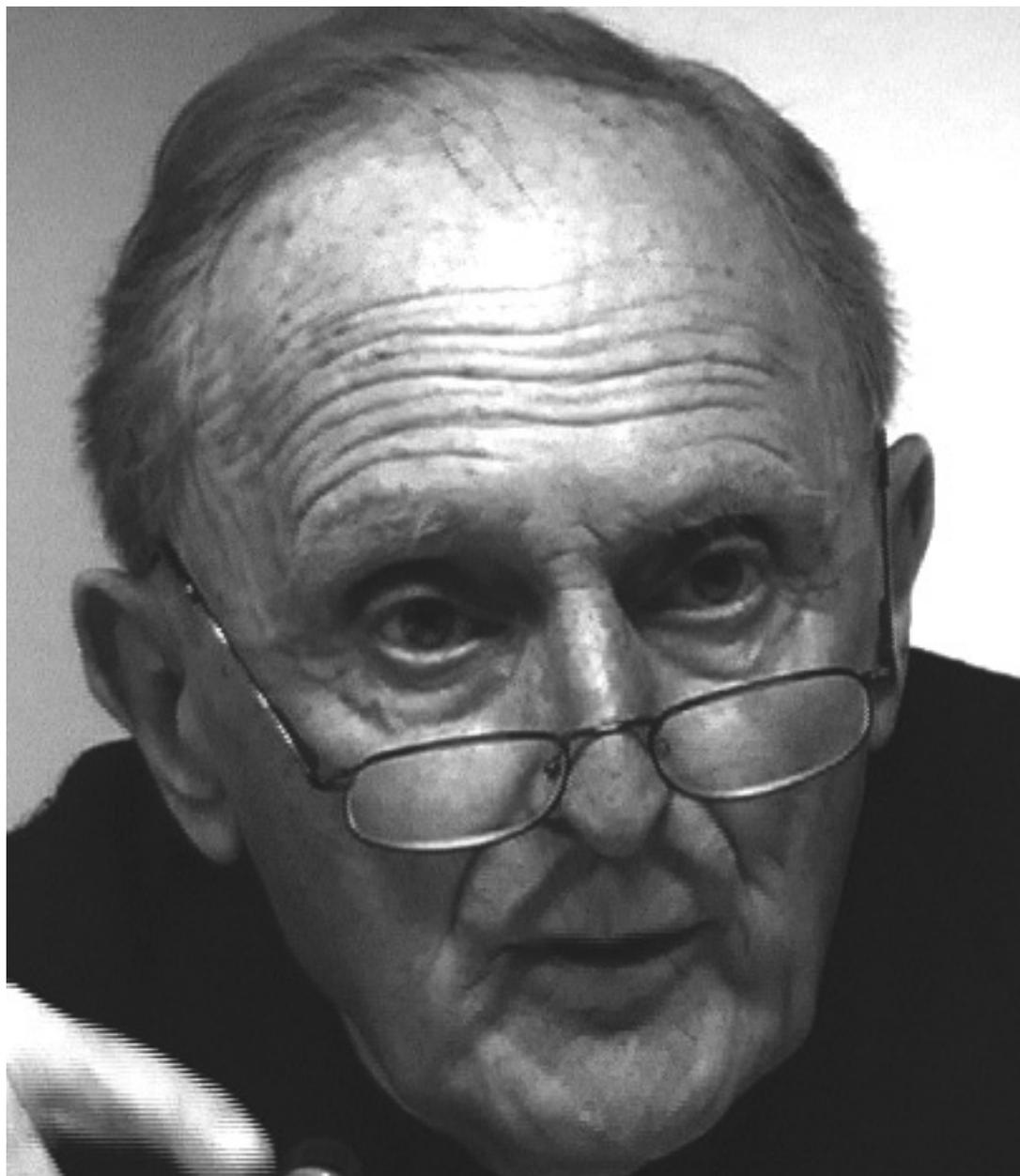


Ricerca della prevenzione e ricerca dei profitti

di Lorenzo TOMATIS*



In memoria di Lorenzo Tomatis

Apprendiamo sgomenti, mentre queste pagine sono in fase di stampa, che il carissimo Lorenzo Tomatis non è più tra noi. Ci ha lasciati nell'ultimo giorno d'estate, a Lione, a 78 anni. Con Lui, uomo libero di profonda cultura, limpida figura di scienziato, da sempre impegnato civilmente e socialmente, noi di Medicina Democratica perdiamo un amico e un compagno di tante lotte, sicuro punto di riferimento per affermare la salute e i diritti umani in ogni dove. Lorenzo ha dedicato più di 26 anni della Sua attività

scientifica all'Agenzia Internazionale di Ricerca sul Cancro (IARC, Agenzia dell'OMS, con sede a Lione), gli ultimi 12 dei quali come direttore. Egli, nel lontano 1969, avviava il "Programma di valutazione dei rischi da cancerogeni negli umani", che costituisce il contributo centrale della IARC alla prevenzione del cancro, e la pubblicazione dei risultati del programma in una serie di monografie. In molteplici scritti ha dimostrato la Sua consapevolezza degli aspetti sociali del cancro in tutto il mondo. Con questo orizzonte

**Presidente del Consiglio Scientifico ISDE (International Society of Doctors for the Environment, presente nel nostro paese come Associazione Medici per l'Ambiente).*

Lorenzo Tomatis ha dedicato più di ventisei anni della Sua attività scientifica all'Agenzia Internazionale di Ricerca sul Cancro (IARC, Agenzia dell'OMS, con sede a Lione), gli ultimi dodici dei quali come direttore.

Dal 1996 al 1998 è stato direttore scientifico dell'Istituto per l'Infanzia "Burlò Garofalo" di Trieste. L'articolo che segue è stato da Lui presentato al Convegno internazionale che si è tenuto nel 1997, presso l'Università degli Studi di Milano, su "Attualità del pensiero di Giulio A. Maccacaro" nel ventesimo anniversario della Sua scomparsa.

Qui, Lorenzo Tomatis mentre interviene nella stessa Università, il 12.01.2007, nella "Giornata di studio sull'eredità di Giulio A. Maccacaro" a trent'anni dalla scomparsa. (Foto di Silvia Tagliabue).

ha richiamato l'attenzione sul rapporto tra povertà e cancro, non soltanto nei paesi in via di sviluppo ma anche nei paesi industrializzati, dove alti rischi di cancro si accompagnano a bassi livelli socio-economici. Questa consapevolezza è ben focalizzata nell'editoriale su *Povertà e cancro* scritto da Lorenzo Tomatis lo scorso anno e pubblicato in *Cancer Epidemiology, Biomarkers and Prevention*.

Il Suo impegno è stato rivolto anche nello sviluppo della ricerca IARC nello studio dei rischi da esposizioni nell'ambiente di lavoro nelle società di recente industrializzazione e nella stima degli effetti che la diffusione del virus dell'AIDS può avere sul carico complessivo del cancro. L'opera di Lorenzo come scienziato e scrittore è costituita da oltre 200 publi-

Il 26.12.'96 le *Journal Officiel* francese ha pubblicato un decreto che proibisce l'uso dell'amianto. Sola voce dissidente il consigliere scientifico di Lionel Jospin.

La Francia è così divenuta una delle otto nazioni europee che proibiscono l'amianto più di sessant'anni dopo che sono apparsi i primi rapporti sulla sua carcinogenicità. All'origine del decreto vi è l'azione dell'Associazione nazionale per la difesa delle vittime dell'amianto e la causa intentata da un elettricista affetto da mesotelioma il 6 settembre 1996.

Questo evento è abbastanza indicativo della situazione nella quale ci si trova all'interno del gruppo di paesi più altamente industrializzati e più ricchi, nei riguardi di un rischio da lavoro riconosciuto sin dagli anni '30. L'Italia si è dotata da tempo di una legislazione nei riguardi dell'amianto che, almeno in teoria, è forse la più avanzata al mondo, a prova della preparazione e determinazione di chi ha condotto le lotte del passato. Il fatto che tale legislazione non sia stata effettivamente applicata con la dovuta rapidità e accuratezza, e soprattutto non uniformemente, in tutte le regioni italiane, sta invece a prova dello scollamento che esiste fra un genuino e forte desiderio di giustizia e rinnovamento e un'amministrazione lenta, ingarbugliata e spesso dominata da interessi di parte.

Malgrado appaia naturale e logico che evitare le malattie, le morti precoci, gli infortuni sia nell'interesse di tutti, la pre-

cazioni scientifiche, da molteplici saggi e libri, ricordiamo: *"Il Laboratorio"* (Einaudi 1965; Sellerio 1993); *"La ricerca illimitata"*, con prefazione di Giulio A. Maccacaro (Feltrinelli, 1974); *"Visto dall'interno"* (Garzanti, 1976); *"La rielezione"* (Sellerio, 1996); *"Il fuoriuscito"* (Sironi, 2005); *"L'ombra del dubbio"* (inedito, che verrà pubblicato postumo da Sironi nel 2008). Sull'opera di Lorenzo Tomatis ritorneremo.

Qui Lo vogliamo ricordare con il Suo lucido intervento svolto al Convegno internazionale del 1997 presso l'Università degli Studi di Milano sull'*Attualità del pensiero di Giulio A. Maccacaro* nel ventesimo anniversario della Sua scomparsa.

Carissimo Lorenzo, grazie per quanto ci hai insegnato, non Ti dimenticheremo. (L.M.).

venzione primaria ha sempre incontrato seri ostacoli alla sua attuazione.

La logica alla base dell'approccio fondamentale della prevenzione è incontrovertibile: *evitare l'esposizione ad un agente causale di malattia o, ancor meglio, evitarne la presenza nell'ambiente, o diminuirne drasticamente la concentrazione sono i modi più efficaci per diminuire il rischio di contrarre la malattia*. È incontrovertibile, ma il risultato è un cosiddetto non evento e come tale difficile da quantificare.

Questa difficoltà nei riguardi di una precisa quantificazione è stata usata per negare e svilire l'importanza della prevenzione primaria, e usata invece per difendere la logica del profitto.

Per quanto riguarda ad esempio la cancerogenesi occupazionale è ovvio che l'eliminazione di certi cancerogeni chimici o l'eliminazione di certe lavorazioni hanno fatto diminuire la frequenza dei cancri da lavoro. *È proprio necessario, e che senso ha voler documentare quello che non solo è più che logico aspettarsi, ma che è realmente accaduto?*

Noi sappiamo per esempio che le amine aromatiche usate in certe produzioni sono cancerogene e hanno causato tumori della vescica negli esposti e che, a certe concentrazioni e durata di esposizione, hanno indotto tumori della vescica nel cento per cento degli esposti (Case et al., 1954). Chiaramente non ci sarebbe un vero bisogno di documentare la diminuzione di tumori,

se giustizia e buona fede caratterizzassero la società nella quale viviamo.

Succede invece che tale documentazione venga richiesta formalmente e che studi che documentino i risultati ottenuti da una prevenzione efficace siano molto rari. La maggior parte degli studi si limitano a predire il declino dei rischi di cancro mentre pochissimi sono progettati come follow-up a lungo termine per verificare accuratamente l'attuale diminuzione di rischio conseguente alle misure di prevenzione primaria (Tomatis et al., 1997).

La scarsità di tali studi si spiega con:

a) la mancanza di fondi per studiare dei "non-eventi" quali quelli conseguenti a una prevenzione efficace;

b) le poche opportunità di iniziare studi che coprano la situazione prima e dopo l'introduzione delle misure preventive, e nei quali l'unico cambiamento siano le misure preventive adottate;

c) e infine con quello che è anche un fatto di costume, e cioè un generale disinteresse da parte di molti ricercatori per ricerche che hanno scarso "interesse scientifico", danno poco lustro e sono anche mal ricevute da riviste di prestigio. L'attrazione verso una mitica e sviante credibilità scientifica può essere molto forte anche perchè apre la via alla pubblicazione su riviste ad alto impact factor.

LA CROCIATA CONTRO IL CANCRO

Giulio Maccacaro faceva notare (Maccacaro, 1979) come la crociata contro il cancro lanciata qualche anno prima dal presidente Nixon, crociata che ha poi trascinato nella sua scia la ricerca biomedica del mondo intero, avesse come suoi tre più importanti punti programmatici:

1. *trovare il modo* di ridurre gli effetti degli agenti cancerogeni esterni;
2. *trovare il modo* di modificare le persone così da rendere minimo il rischio dello sviluppo di tumori;
3. *trovare il modo* di impedire la trasformazione di cellule normali in cellule tumorali.

È chiaro che nessuno di questi tre

punti mirava a far diminuire la presenza di agenti nocivi nell'ambiente e quindi a una regolamentazione rigorosa della produzione e a una protezione di chi avrebbe potuto essere esposto a rischi. Ignoravano quindi una prevenzione a monte, una effettiva prevenzione primaria. Erano volti piuttosto a rinforzare un filone di ricerca intellettualmente affascinante e inevitabilmente destinato a riscuotere un largo consenso fra i ricercatori, e che inoltre poteva facilmente essere spacciato al grande pubblico come la "vera" linea da seguire, quella che garantiva un "vero" progresso.

Vi sono senza dubbio dei lati molto positivi nello sviluppo di una ricerca di base così indirizzata che potrebbe, per esempio, fornire una migliore comprensione e quindi migliore capacità diagnostica e di cure per certe malattie rare e alcune gravi sindromi ereditarie. È chiaro però che un simile indirizzo di ricerca deve poter coesistere, ma non sopraffare altri aspetti della ricerca più propriamente indirizzati a risolvere i grandi problemi della sanità pubblica.

LA RICERCA PIEGATA ALLA RICERCA DEL PROFITTO

Mentre al principio degli anni '70 gli interventi ispirati a questi tre punti del programma di Nixon erano incoraggiati, oggi sono ritenuti indiscutibilmente prioritari. Essi sono sostenuti e poderosamente finanziati da chi ha tutto l'interesse a non riformare l'organizzazione del lavoro e del territorio in modo da abbattere gli agenti nocivi e impedirne il contatto con l'uomo. Lo sono egualmente da coloro che vogliono imporre criteri e metodi diagnostici e terapeutici efficaci, ma non risolutori, in modo da assicurare una durevole somministrazione del farmaco e quindi garantire anche durevoli e sostanziosi profitti.

È preoccupante constatare come l'orientamento di una larga parte della ricerca più avanzata sia determinato direttamente o indirettamente da im-

prese commerciali, e come queste ultime influenzino di conseguenza la scelta delle priorità della ricerca attraverso il condizionamento dell'erogazione di fondi. È certamente difficile documentare con accuratezza tali influenze, ma non si può evitare di domandarsi quale effetto a lungo termine possa avere avuto, per esempio, un aiuto finanziario di 23 milioni di dollari della Monsanto alla facoltà di medicina dell'Università di Harvard. Oppure i contributi ai programmi di ricerca e formazione di vari istituti di prestigio da parte di potenti multinazionali come Dow Chemical, Du Pont de Nemours, Hoechst-Roussel, Eli Lilly, Merck, Pfizer, Sandoz, Squibb e altri (Moss,1989).

IL BLINDAGGIO BIOLOGICO

Fra i programmi di ricerca in maggiore evidenza vi è quello che mira alla identificazione di individui a più alto rischio su base ereditaria-genetica e susseguentemente alla possibilità di modificare le loro caratteristiche costituzionali in modo da contrastare la maggiore suscettibilità alla malattia.

Il programma in sé potrebbe essere altamente meritorio, rispondendo a un bisogno reale nei confronti di patologie che al momento attuale sono mal controllabili. Vi è però il sospetto che esso miri invece ad estendersi per soppiantare interventi di sanità pubblica che implicherebbero una riduzione di profitti o una ristrutturazione industriale. Un rafforzamento della resistenza, se non di tutta, di una frazione "privilegiata" della popolazione nei confronti di rischi ambientali, farebbe sì che l'inquinamento ambientale potesse continuare ad aumentare indefinitamente senza più necessità di controllo.

Una popolazione blindata biologicamente sarebbe in grado di resistere alle aggressioni degli agenti ambientali nocivi, per merito di una *prevenzione centrata sul genoma invece che sull'ambiente*.

Un altro programma che ha guadagnato importanza e popolarità è quello

della *chemioprevenzione* e cioè della somministrazione di sostanze capaci di impedire o bloccare o far regredire il processo patologico, pur non interferendo con gli agenti o condizioni che causano la malattia.

L'idea di poter contrastare efficacemente la patogenesi di una malattia è molto attraente, e resiste anche ai dolorosi insuccessi di alcuni importanti saggi clinici controllati, originalmente propagandati con eccessivo ottimismo (The Alpha-Tocopherol, 1994; Omenn et al.,1996).

È verosimile che studi sulla prevenzione attiva potranno avere in futuro ricadute positive, in particolare se non verrà dimenticato che il requisito più importante per assicurare validità a tali studi, è la conoscenza approfondita del meccanismo d'azione delle sostanze usate.

Non si dovrà comunque dimenticare che riuscire a contrastare l'azione di un agente nocivo è pur sempre meno efficace di un'azione che riesca a eliminarlo o a impedire di essergli esposto.

MERITI E LIMITI DELL'EPIDEMIOLOGIA E DELL' APPROCCIO SPERIMENTALE

Maccacaro, provocatoriamente, aveva chiamato l'epidemiologo "*involontario necroforo*" (Maccacaro, 1979).

L'epidemiologia, oltre che dissipare o indurre dubbi, permette talora di raggiungere risultati incontrovertibilmente credibili, e questo è un suo grande merito, ma a posteriori, e questo non è un merito. La caratteristica di necessaria attesa per una valutazione di rischio costruita su eventi già conclusi, ha fatto sì che *l'affidare il compito di identificare i rischi all'epidemiologo significasse anche guadagnare tempo, quel tempo necessario per ammortizzare un investimento e passare a un altro tipo di produzione più vantaggiosa e redditizia*. In un gran numero di casi gli studi epidemiologici avevano fotografato una situazione del passato, e le misure preventive non apparivano più come indispensabili o urgenti perchè la situazione era ormai

cambiata. A questa situazione era legata la difficoltà, se non la vera e propria impossibilità di quantificare esattamente quanto si era fatto o si sarebbe potuto fare adottando delle misure preventive efficaci.

Negli anni 1920 un ricercatore inglese (Passey,1922), usando una tecnica messa a punto in Giappone, era riuscito a indurre tumori della pelle in topi spennellati con estratti di fuliggine.

I risultati furono accolti come la conferma finale e definitiva delle osservazioni fatte da Percival Pott un secolo e mezzo prima. La credibilità della capacità predittiva dei risultati sperimentali rimase, a partire da allora, almeno in teoria, molto alta per diversi decenni. Cominciò a essere erosa quando, dopo avere elaborato una brillante e convincente ipotesi di un processo di trasformazione neoplastica a più stadi e multifattoriale, l'approccio sperimentale allo studio del processo di cancerogenesi, si dimostrò incapace di sviluppare un metodo adeguato per identificare i differenti protagonisti di questo processo.

La credibilità dell'approccio sperimentale nel predire simili effetti sull'uomo fu scossa ulteriormente per le difficoltà incontrate nel riprodurre in animali da laboratorio gli effetti cancerogeni del fumo di tabacco dimostrati in modo convincente dalle osservazioni epidemiologiche. In questo periodo, nella seconda metà degli anni 1960, furono quindi elaborati dei criteri sulla base dei quali i risultati epidemiologici potessero per se soli fornire un'evidenza adeguata di una relazione causale. Il passo ulteriore fu poi di considerare sempre più spesso l'evidenza epidemiologica come la sola accettabile per dimostrare una relazione causale, trascurando e infine ignorando l'evidenza sperimentale.

I criteri epidemiologici per stabilire un nesso causale fra una malattia non trasmissibile e l'esposizione a un particolare fattore di rischio, sono di per sé severi, ma sono stati sovente interpretati in maniera più rigida di quanto

fosse stato proposto inizialmente da chi li aveva concepiti (Rothman,1986). Ciò ha probabilmente protetto gli epidemiologi dal cadere nella trappola di risultati *falsi positivi*, ma ha anche permesso molti risultati *falsi negativi* con la conseguenza che misure di prevenzione non sono state messe in atto neppure in casi di palese necessità.

Osservazioni epidemiologiche parzialmente negative o largamente incomplete sono state considerate sovente come più significative di risultati sperimentali positivi. Era come se si fosse dimenticato che in molti casi, come quelli del *4-aminodifenile*, *dietilstilbestrolo*, *cloruro di vinile*, e *aflatossine*, i risultati di saggi a lungo termine avevano preceduto e predetto simili effetti nell'uomo. Il più recente di questi casi, ma non certo l'ultimo, è quello dell' *1,3-butadiene*: l'insieme dei risultati sperimentali, che dimostravano senza possibilità di dubbio la sua cancerogenicità, è stato considerato per lungo tempo insufficiente per autorizzare efficaci misure di prevenzione con il pretesto che i risultati di studi epidemiologici erano solo parzialmente positivi e potevano ad arte essere interpretati come negativi.

EVIDENZE DISUGUALI

In epoca recente lo sforzo maggiore in tema di prevenzione primaria lo si è fatto nei confronti del fumo di tabacco, per il complesso di patologie neoplastiche e cardiocircolatorie delle quali è responsabile.

L'azione preventiva è stata condotta sia a livello individuale che a livello della società, per esempio con la misura di proibire di fumare in certi locali e di proibire, dove si è potuto e malgrado l'opposizione accanita delle multinazionali del tabacco, la pubblicità. Se la prevenzione ha avuto successo, un successo tuttora solo parziale, è stato solo perchè vi è stata una presa di responsabilità individuale che si è combinata con una pressione dell'opinione pubblica e ha costretto le

autorità governative a intervenire. Per quanto riguarda i rischi da esposizioni professionali, ma anche ambientali generali, la volontà e la presa di responsabilità individuali hanno avuto fino ad ora un ruolo molto minore e raramente si sono consolidati in una efficace pressione dell'opinione pubblica. I lavoratori e i sindacati hanno per lo più combattuto da soli le loro lotte, senza o solo raramente con l'ausilio attivo di un'opinione pubblica favorevole. Una situazione simile si ripete nelle lotte contro l'inquinamento ambientale.

La responsabilità dell'aumento dei livelli di esposizione a inquinanti ambientali ricade in massima parte su certe industrie o su poteri che le industrie riescono a influenzare.

La manipolazione dell'opinione pubblica è così vasta e capillare che è arduo far penetrare le notizie dei rischi reali e le informazioni sui pericoli dell'inquinamento oltre la barriera e il rumore di fondo della pubblicità e delle informazioni distraenti.

È importante aver presente che quando si esibiscono le tabelle di rischi attribuibili, si considerano in realtà evidenze profondamente disuguali, ma che vengono poi trattate alla stessa stregua.

Il nesso causale fra agenti cancerogeni

occupazionali o ambientali e cancro umano viene riconosciuto solo sulla base di un'evidenza molto solida, mentre l'evidenza che consente di attribuire a fattori dietetici la causa di una cospicua percentuale dei tumori umani, è generalmente circostanziale. È altrettanto importante notare che il tentativo sempre più diffuso di attribuire la maggior parte dei casi di cancro allo stile di vita, definito come un insieme di scelte individuali autonome, amplifica oltre misura il ruolo delle responsabilità individuali e spinge a dimenticare che l'impegno verso i problemi della sanità pubblica sia insufficiente.

A vent'anni dalla scomparsa di Giulio Maccacaro rimane vivo il ricordo dell'accoppiamento straordinario che in lui univa una intelligenza viva, colta e profonda a un impegno totale e appassionato. Dieci anni fa, ricordandolo, si parlava del molto da fare sulla strada che lui e altri avevano tracciato. È chiaro che molto, moltissimo rimane da fare.

La ricerca del profitto è sempre stata brutale, ma probabilmente mai come oggi è stata così spavalda esibita e incontrastata.

Ciò significa che il molto da fare sarà confrontato con difficoltà non certo minori di vent'anni fa.

BIBLIOGRAFIA

- Case, R.A.M., Hosker, M.E., McDonald, D.B. and Pearson, J.T. *Tumours of the urinary bladder in workmen engaged in the manufacture and use of certain dyestuff intermediates in the British chemical industry. Part I. the role of aniline, benzidine, alpha-naphthylamine and beta-naphthylamine.*

Br. J. Ind. Med., 1954,11:75-104.

- Tomatis, L., Huff, J., Hertz-Picciotto, I., Sandler, D.P., Bucher, J., Boffetta, P., Axelson, O., Blai, A., Taylor, J., Stayner, L., and Barrett, J.C.

Avoided and avoidable risks of cancer. Carcinogenesis, 1997,18:97 -108.

- Maccacaro, G.A. *Per una medicina da rinovare.* Feltrinelli Editore, Milano,1979.

- Moss, R.W. *The Cancer Industry.* Paragon House, New York, 1989.

- *The alpha - Tocopherol, Beta - Carotene Cancer prevention Study Group.*

The affect of vitamin E and beta - carotene on the incidence of lung cancer and other cancers in male smokers. New Engl. J. Med., 1994, 330: 1080 - 1082.

- Omenn - Gs; Goodman - GE; Thornquist - MD; Balmes - J; Cullen - MR; Glass - A; Keogh - JP; Meyskens - FL; Valanis - B; Williams - HJ; Barnhart - S; Hammar - S. *Effects of a combination of beta - carotene and Vitamin A on lung cancer and cardiovascular disease.* N - Eng. - J. Med. 1996 May 2; 334 (18): 1150 - 5.

- Passey, R.D. *Experimental soot cancer.* Brit. Med. J. 1922, ii.