

## COME BIG PHARMA FRENA LA GUERRA AL CANCRO. DOVE SONO LE TERAPIE A BASSO COSTO ?

DI JAKE BERNSTEIN

### ProPublica

*Per far approvare un farmaco antitumorale ci vuole circa 1 miliardo di dollari. Le aziende che investono, sperimentano solo farmaci brevettabili il cui eventuale impiego possa compensare lo sforzo economico richiesto. In tali condizioni, le soluzioni poco costose - anche se potenzialmente promettenti - non saranno mai esplorate a fondo.*

Michael Retsky si svegliò dall'anestesia con delle brutte notizie. Il tumore al colon si era diffuso in quattro linfonodi e aveva passato la parete intestinale. Quando Retsky mostrò l'esito a William Hrushesky, suo oncologo curante, il medico esclamò: "*Mamma mia*".

"Il cancro di Michael era una cosa seria," ricorda Hrushesky.

Retsky non aveva bisogno di qualcun altro per avere la prognosi. Anche se aveva studiato fisica, si era poi impiegato nella ricerca sul cancro nei primi anni '80 e aveva trascorso più di un decennio a modellare la crescita dei tumori del cancro al seno. Per il suo intervento chirurgico si era rivolto al personale di uno dei più prestigiosi laboratori di ricerca oncologici del paese.

In assenza di chemioterapia, c'era un 80 % di probabilità di recidiva. Anche con la terapia, c'era una probabilità del 50 % che il cancro tornasse. Il trattamento standard era brutale. Sei mesi della più alta dose di chemioterapia che il corpo potesse sopportare e, dopo, nient'altro che la speranza.

Come molti malati di cancro, Retsky non era per niente contento delle probabilità. A differenza di molti malati di cancro, però, egli aveva le conoscenze per metterle in discussione. La sua ricerca sollevava dubbi sul fatto che la chemioterapia standard, usata in tutto il mondo per il trattamento del cancro del colon e alcuni tipi di cancro al seno, fosse comunque l'approccio migliore. In collaborazione con Hrushesky, i due idearono un trattamento chemioterapico poco costoso, a basso impatto, che rilasciava piccole dosi di farmaco per un periodo di tempo più lungo.

Diciassette anni dopo, e senza più cancro, Retsky non ha la certezza che sia stata quella cura a guarirlo, anche se in cuor suo ritiene che sia stato proprio così. [Numerosi](#) studi di laboratorio, su animali e piccoli studi sull'uomo suggeriscono che la chemioterapia continua a basse dosi permetta di ridurre i tumori e prevenire le recidive. Ma il passo successivo — un test clinico su larga scala della procedura applicata su Retsky — è una cosa del tutto improbabile considerato il modo in cui oggi si mettono a punto i trattamenti contro il cancro.

Prendete Michelle Holmes, professore associato di medicina presso la *Harvard Medical School*. Ha cercato per anni di raccogliere fondi per sperimentare gli effetti dell'aspirina sul cancro al seno. Studi su animali, esperimenti in vitro e analisi dei risultati di alcuni pazienti [suggeriscono](#) che l'aspirina potrebbe inibire il propagarsi del cancro al seno. Eppure riferisce che anche i suoi colleghi dei consigli consultivi scientifici non sembrano interessati.

"Per qualche ragione, un farmaco che potesse essere brevettato otterrebbe subito un trial randomizzato, mentre l'aspirina, che ha proprietà sorprendenti, resta inesplorata perché si tratta di un rimedio cardiovascolare da pochi centesimi", dice Holmes.

Sempre più spesso, *Big Pharma* scommette sul successo di nuovi farmaci antitumorali che costano miliardi di sviluppo e possono essere venduti per migliaia di dollari a dose. Secondo *Campbell Alliance*, società di consulenza sanitaria, nel 2010, ciascuno dei primi 10 farmaci anticancro ha superato il miliardo di dollari di vendite. Dieci anni prima, in quella lista ce n'erano

solo due. Quelle che vengono lasciate indietro sono le terapie alternative a basso costo — come quella di Retsky o gli altri farmaci già esistenti ma non ancora impiegati per curare il cancro, compresi i generici — che pur avendo mostrato qualche merito non hanno sufficiente potenziale di profitto per le aziende farmaceutiche che dovrebbero investire nella loro ricerca.

I nuovi farmaci in alcuni casi hanno allungato la vita dei pazienti in maniera sorprendente, tuttavia il cancro rimane la seconda più comune causa di morte negli Stati Uniti, dopo le malattie cardiache, con circa 580.000 decessi all'anno. **In tutto il mondo, il 60 % di tutte le morti per cancro si verifica nei paesi in via di sviluppo**, dove gli esperti dicono che l'incidenza della malattia è in [rapida crescita](#), assieme a un disperato bisogno di cure a prezzi accessibili. Ciò ha accresciuto l'urgenza di un dibattito attivo sul fatto che gli sforzi per combattere il cancro debbano essere ripensati — assieme alla riallocazione degli scarsi fondi per la ricerca.

**"Se anche stiamo vincendo la guerra al cancro, non la stiamo vincendo così in fretta"**, spiegano Vikas Sukhatme, rettore della *Harvard Medical School, Beth Israel Deaconess Medical Center* di Boston e Victor J. Aresty professore di Medicina della stessa università.

Sukhatme e sua moglie, Vidula, un'epidemiologa, sono tra quelli che cercano di fare qualcosa in merito. Hanno creato una nuova struttura non profit, *Global Cures*, per promuovere trattamenti alternativi che hanno poca probabilità di attirare l'interesse commerciale delle aziende farmaceutiche.

*Global Cures* chiama "orfani finanziari" queste terapie trascurate. Per aiutare i pazienti e i loro medici, la non profit sta producendo rapporti che spiegano la scienza alla base di queste promettenti terapie orfane che hanno avuto riscontro in studi su animali e con dati umani seppur limitati. Inoltre *Global Cures* si è posta un obiettivo ancor più difficile: trovare i soldi per gli studi clinici.

Per esempio, Retsky e un team di collaboratori stanno valutando se un'economica dose di un antidolorifico generico prima dell'intervento chirurgico per il cancro al seno possa ridurre le recidive letali della malattia. Sukhatme stima che, se i risultati di un piccolo studio retrospettivo su 327 pazienti di mastectomia in Europa risulteranno di supporto, il ketorolac, farmaco anti infiammatorio, potrebbe salvare migliaia di vite ogni anno nei soli USA.

I dati a supporto del trattamento sono tuttavia solo indicativi e sono necessari ulteriori test. Retsky e colleghi non sono stati in grado di raccogliere i milioni di dollari che una sperimentazione su larga scala avrebbe richiesto per avere un riscontro più stringente, in parte, dicono, perché nessuna casa farmaceutica è incentivata a finanziare un tale studio.

Senza la conferma proveniente da una sperimentazione umana su larga scala, i medici sono riluttanti ad approvare l'uso di *terapie orfane* sui pazienti, anche nei casi in cui ci sia poco altro da offrire. Si tratta di una conversazione difficile quando un paziente suggerisce un farmaco alternativo a un medico, che pur avendo la possibilità di prescrivere sostanze non convenzionali, non vuole rischiare di peggiorare la situazione. "Siamo di fronte a una scelta limite: abbandonare la buona medicina basata sull'evidenza sperimentale per cercare semplicemente di affrontare le speranze disperate di pazienti disperati", dice Allen Lichter, ufficiale capo esecutivo della *American Society of Clinical Oncology*. Tuttavia, Lichter riconosce che ci sono *orfani finanziari* che non ottengono l'attenzione che invece meriterebbero.

Il problema dell'*orfano finanziario* è indice di un processo più profondo concernente il modo in cui i farmaci oncologici sono messi a punto e sviluppati. Le aziende farmaceutiche esistono per fare profitti e non ci si può aspettare che coprano molti settori di ricerca importanti che pertanto rimangono inesplorati, dice Larry Norton, vice capo medico per la *Breast Cancer Programs* al *Memorial Sloan Kettering Cancer Center* di New York. Si tratta di una falla del sistema.

"La sfida più grande che abbiamo oggi non è necessariamente la scienza," dice Norton, "ma la creazione di un modello di business che abbia senso."

\*\*\*\*\*

Nel 1993, circa un anno prima di ricevere la sua diagnosi di cancro al colon, Retsky partecipò ad una conferenza sul cancro al seno in Europa. Uno scienziato italiano, Romano Demicheli, presentò i dati di uno studio decennale su pazienti reali. Demicheli era laureato in fisica e in seguito si era laureato anche in medicina e passato alla ricerca oncologica dopo la morte della moglie per un linfoma di Hodgkin. Come Retsky, Demicheli nutriva alcuni dubbi sulla visione dominante di come si sviluppano i tumori cancerosi.

In proposito, in uno studio fondamentale degli anni '60, Anna Laird presso l'*Argonne National Laboratory* aveva [pubblicato una ricerca](#) che mostrava come la crescita dei tumori fosse prevedibile. Esordivano velocemente, crescevano ad un ritmo quasi esponenziale e poi rallentavano, aveva scritto. Più di 500 articoli scientifici citavano lo studio di Laird. Basandosi in parte su questi studi, la chemioterapia fu sviluppata per attaccare i tumori in modo aggressivo nella fase iniziale, ad alta crescita, quando presumibilmente sarebbero stati più vulnerabili.

L'analisi dei dati di ricerca condotta da Retsky, lo aveva invece convinto che non c'era nulla di lineare nella crescita tumorale. Scopri infatti che i tumori si sviluppano in modo irregolare, evidenziando talora periodi di dormienza prima della ripresa. La presentazione di Demicheli aveva fornito un'ulteriore visuale sulla progressione dei tumori.

I dati dell'[Istituto Nazionale dei Tumori](#) di Milano, dove Demicheli è ricercatore senior, [mostravano](#) due modelli distinti di recidiva in un campione di 1.173 donne italiane che avevano subito un intervento chirurgico per il cancro al seno senza nessun ulteriore trattamento. Un raggruppamento di recidive era situato a circa 18 mesi dopo l'intervento e un altro, più piccolo, cadeva attorno ai 60 mesi.

Nella stessa conferenza, Retsky vide la presentazione di [Michael Baum](#), professore di chirurgia presso l'*University College London* che più tardi divenne presidente dell'Associazione Oncologica Britannica. Baum, consultando i database inglesi, era giunto a una conclusione simile: si erano verificate due ondate distinte di recidiva post-chirurgica di cancro al seno.

Negli anni immediatamente successivi, gli uomini si incontrarono e cominciarono a porsi le ovvie domande: cosa causava la prima ondata di recidiva? E cosa comportava ciò per la terapia oncologica?

Una terza domanda, inespressa, aleggiava sulla conversazione: chi avrebbe pagato per scoprirlo?

La creazione di un farmaco innovativo — tutto compreso, dalla ricerca iniziale alle fasi finali della sperimentazione — costa in media 1,3 miliardi di dollari, secondo il *Tufts Center for the Study of Drug Development*. La *Food and Drug Administration* ha preso provvedimenti per accelerare il processo di approvazione dei farmaci contro il cancro. Tuttavia, lo sviluppo di farmaci negli Stati Uniti, anche quando è finanziato in parte dai dollari dei contribuenti e incoraggiato dalle burocrazie federali, non è certo orientato verso i trattamenti alternativi poco costosi.

La maggior parte dei finanziamenti che il governo degli Stati Uniti dedica alla ricerca sulle malattie come il cancro va alla scienza di base e vengono incanalati attraverso il [National Institutes of Health](#) (NIH). Si tratta di ricerche che non potrebbero essere fatte se non fosse per il sostegno dei contribuenti. I dollari federali hanno aiutato a produrre scoperte scientifiche quali il progetto genoma umano (*human genome project*).

Il NIH, in particolare attraverso il *National Cancer Institute*, contribuisce a circa il 15 % di tutte le sperimentazioni cliniche legate al cancro, ma le somme fornite sono in calo. Nel 2012, il NCI ha speso circa 754 milioni di dollari in studi clinici, vale a dire quasi 100 milioni in meno rispetto al 2008. Per sfruttare il denaro, il NCI finanzia raramente da solo un'intera sperimentazione e preferisce collaborare con aziende farmaceutiche o istituzioni accademiche, e i [trials supportati](#) di norma riguardano nuovi farmaci, senza riproporre quelli esistenti. Dei 1.785 trials che l'agenzia sta sostenendo in questo momento, solo 134 sono per le più grandi e più costose sperimentazioni umane in fase finale note come in fase III.

Il NIH riconosce che lo sviluppo di farmaci commerciali ha i suoi limiti. Ad esempio, un nuovo programma del NIH ha come obiettivo quello che i ricercatori chiamano la "Valle della Morte." Questa zona comprende la ricerca che viene prima dei fondamentali studi umani, dove i trattamenti spesso languono per mancanza di fondi o di attenzione. Un progetto pilota del NIH incoraggia le aziende farmaceutiche per far sì che i ricercatori studino i composti che sono sotto brevetto, ma non sono più oggetto di studio. Nel 2013, il NIH ha dato [12,7 milioni dollari distribuendoli su nove progetti](#). Lo sforzo non si concentra su alternative a basso costo che potrebbero essere messe a disposizione rapidamente, lo afferma John McKew, direttore scientifico per l'innovazione preclinica presso il *National Center for Advancing Translational Sciences* del NIH.

Holmes, il professore di Harvard, dice che sono i soldi a scrivere l'agenda dello sviluppo dei farmaci anti tumorali. **"Un prodotto è scientifico e attraente solo se può essere monetizzato,"** dice, "e questa diventa la prassi."

Nel settembre 2013, il Servizio Sanitario Britannico ha lanciato un [trial randomizzato sull'aspirina](#), qualcosa che Holmes sta lottando per fare anche negli Stati Uniti. Lo studio, che si protrarrà fino al 2025 e coinvolgerà migliaia di pazienti, controlla se l'aspirina assunta dopo i trattamenti curativi standard, sia in grado di migliorare la sopravvivenza e ridurre le recidive di cancro alla mammella, colon-retto, prostata e dei tumori gastro-esofagei.

Una sintesi dello studio, spiega che le preoccupazioni circa la tossicità, in particolare il rischio di sanguinamento, sono tra le ragioni per cui l'aspirina non è stata indagata nella prevenzione primaria del cancro. Per i pazienti che sono già stati trattati, tuttavia, il beneficio potenziale come terapia di *follow-up* può superare il rischio. Se si dimostra che l'aspirina funziona, "potrebbe essere utilizzata sia nei paesi ricchi che in quelli poveri e avrebbe un impatto enorme, migliorando i risultati della terapia anti cancro in tutto il mondo", riporta il sommario.

Le alternative a basso costo come l'aspirina devono lottare per guadagnarsi rispetto all'interno di una comunità scientifica che sta producendo farmaci antitumorali efficaci che possono [richiedere 100.000 dollari](#) o più per un unico ciclo di trattamento. I prezzi crescenti di questi farmaci preoccupano molti coinvolti nella lotta contro il cancro. Secondo Lichter, alcuni dei nuovi farmaci finiranno per essere utilizzati in combinazione, un passo che potrebbe spingere il costo del trattamento verso le centinaia di migliaia di dollari.

"C'è un punto in cui l'equazione si rompe e non si può più sostenere l'intero processo di trattamento," dice. "Abbiamo bisogno di un ambiente in cui si possano avere nuovi farmaci ad un prezzo che ci permetta di utilizzarli e allo stesso tempo permetta alle aziende che vi hanno investito di trarre un profitto. Ma come si arrivi da qui a là non è chiaro."

La *Pharmaceutical Research and Manufacturers of America*, il principale gruppo commerciale che rappresenta le maggiori aziende farmaceutiche mondiali, ha rifiutato di parlare degli *orfani finanziari*. Un portavoce del gruppo ha fornito un [libro bianco](#) che sostiene che ci siano stati "progressi sostanziali nella lotta contro il cancro." L'impatto di nuovi farmaci richiede anni per realizzarsi completamente, e le terapie in fase di sviluppo per le singole indicazioni possono eventualmente tornare utili per altri tumori, si afferma nel libro.

"E' importante tenere a mente che i farmaci innovativi sono quelli che forniscono la prossima generazione di farmaci generici," dice Sally Beatty, portavoce della compagnia farmaceutica Pfizer, in una dichiarazione via e-mail a nome della società.

Oggi, l'attenzione predominante nello sviluppo di un farmaco anti tumorale è rivolta alle "terapie mirate" che siano sia innovative che redditizie. Questi farmaci bloccano la crescita e la diffusione del cancro interferendo con specifiche molecole coinvolte nella crescita tumorale. Modellare queste terapie mirate richiede una costosa sperimentazione molecolare e genetica, ma una volta brevettato l'investimento può tradursi in enormi profitti per le compagnie farmaceutiche.

La multinazionale svizzera Novartis ha creato uno dei primi farmaci mirati. Il Gleevec tratta la

leucemia mieloide e ha trasformato una malattia terminale in una cronica per molti pazienti. Nel 2012, Novartis ha ricavato 4,7 miliardi di dollari dalle vendite globali del Gleevec. L'anno scorso la FDA ne ha approvato l'uso per un altro tipo di leucemia che colpisce i bambini. Novartis ha rifiutato una richiesta di commentare la questione degli *orfani finanziari*.

Un sottoinsieme delle terapie mirate riguarda la soppressione della capacità delle cellule tumorali di eludere la risposta immunitaria del corpo. L'immunoterapia, così è denominato il trattamento, è stata a lungo vista come un approccio fallito fino alle scoperte molecolari recenti. Ora, la promessa dell'immunoterapia sta innalzando i prezzi delle azioni di varie aziende che stanno sviluppando farmaci di questo tipo.

Una delle prime aziende a ottenere un farmaco in questo mercato è stata la Bristol-Meyers Squibb, con [Yervoy](#). Anche se il farmaco è approvato solo per il melanoma avanzato, un aggressivo tumore della pelle, ha incassato 960 milioni dollari solo l'anno scorso. Un ciclo di trattamento costa circa 120.000 dollari. Anche la Bristol-Meyers ha rifiutato una richiesta di commentare la questione degli *orfani finanziari*.

Si ritiene che alcuni degli *orfani finanziari* identificati da *Global Cures* migliorino la risposta immunitaria ai tumori. Senza ulteriori studi è difficile isolare esattamente il motivo per cui essi operino in tale maniera. Vidula Sukhatme dice che questa è una delle principali lamentele che lei e suo marito ricevono da scienziati che non sono d'accordo con il loro approccio. "Loro le chiamano 'medicina sporca'," dice. "Dicono, 'Il mondo intero sta andando verso le terapie mirate e voi state andando indietro'."

Sukhatme crede che capire se un farmaco funziona conta di più della comprensione accurata del suo meccanismo di azione. E' possibile che queste alternative possano avere effetti sinergici che non si possono ricondurre a un singolo bersaglio molecolare, afferma.

\*\*\*\*\*

Ancor prima della diagnosi del suo cancro, Retsky aveva scovato i documenti originali di Laird nella biblioteca medica del Penrose Hospital di Colorado Springs, dove era stato professore presso l'Università del Colorado. Lo studio iniziale era basato su osservazioni di tumori in soli 18 roditori e un coniglio. Studi precedenti contraddicevano i risultati.

Retsky, pesate le evidenze, decise che per il suo recupero non avrebbe utilizzato la chemioterapia standard. Nel gennaio 1995, dopo che l'intervento chirurgico rimosse il suo tumore, Retsky era pronto per il trattamento. Ma non essendo lui stesso un medico gli serviva la supervisione di un oncologo.

Retsky conobbe [Hrushesky](#), un oncologo che divideva la sua pratica tra il *Department of Veterans Affairs Albany Stratton Medical Center* di New York e un altro ospedale locale. Hrushesky aveva lavorato con il *National Cancer Institute* a fare valutazione delle terapie e si era guadagnato l'attenzione per una teoria secondo cui gli effetti negativi della chemioterapia potrebbero essere minimizzati in base all'ora del giorno in cui è somministrata. Per curare i pazienti sottoposti a chemioterapia alle ore più disparate, Hrushesky utilizzava una pompa automatica. Aveva anche somministrato basse dosi di chemio a pazienti con tumori in fase avanzata i cui corpi non avrebbero potuto reggere alla terapia convenzionale ad alte dosi. Sei anni dopo, questo approccio sarebbe stato soprannominato "terapia metronomica" da un altro ricercatore.

Mentre era seduto nella sala d'attesa di Hrushesky, Retsky si chiese come l'oncologo avrebbe accolto la sua proposta non convenzionale. Hrushesky uscì indossando stivali da cowboy e cominciò a stringere la mano di ogni paziente nella sala e a Retsky piacque immediatamente.

Durante la terapia, Retsky ricevette basse dosi di un agente chemioterapico standard chiamato Fluorouracile (5-FU) attraverso una pompa mentre dormiva di notte. Il catetere nel petto attraverso il quale fluiva il farmaco aveva comportato un po' di agitazione, ma non vi era alcun disagio. La terapia durò due anni e mezzo, un periodo che Retsky scelse in base alle sue stime di crescita



tumorale e alla quantità di chemio necessaria. In definitiva, Retsky ricevette una dose di 5-FU maggiore rispetto a quanto avrebbe ricevuto con la terapia standard concentrata. A parte un paio di vesciche in bocca e leggere screpolature sulle mani, Retsky non sperimentò nessuno dei peggiori effetti collaterali della chemio, quali nausea, affaticamento e perdita di capelli - lo testimoniano Retsky stesso e Hrushesky.

Durante la sua terapia, Retsky cominciò a lavorare con il gruppo di ricerca del [dr. Judah Folkman](#), un ricercatore oncologico di fama che nel suo laboratorio di Boston ha inaugurato una nuova comprensione del modo in cui i tumori crescono. Retsky dice che lui e Folkman, che nel frattempo è morto, si recarono a un incontro con uno scienziato al top al *Dana Farber Cancer Center* di Boston, uno dei centri di trattamento oncologico più importanti del paese, per promuovere un' esplorazione della terapia metronomica.

Non trovarono nessuno interesse. Retsky riferisce che gli fu detto che era più probabile che fosse stato l'intervento chirurgico piuttosto che il trattamento di follow-up ad avere fermato il suo cancro. Non è una risposta irragionevole, dice, ma senza ulteriori ricerche, non c'è modo di saperlo con certezza.

La terapia metronomica è un *orfano finanziario* per eccellenza, dice Vikas Sukhatme. Possiede alcuni dati promettenti a sostegno, ma non si capisce bene perché sembra funzionare. Retsky ha utilizzato un farmaco generico relativamente a buon mercato. Ricercatori indipendenti in Canada, Europa e [India](#) stanno esplorando agenti a basso costo simili in terapia metronomica. Il costo contenuto offre pochi incentivi alle aziende farmaceutiche che volessero indagare, ma diventa una fonte di grande interesse per i paesi in via di sviluppo.

Nel 2000, i ricercatori di Folkman hanno pubblicato uno [studio con animali](#) sulla terapia metronomica e hanno scoperto che essa sembrava limitare la crescita tumorale. Circa nello stesso periodo, un ricercatore oncologico del dipartimento di biofisica medica presso l'Università di Toronto, Robert Kerbel, ha fatto uno [studio su animali](#) che ha tratto conclusioni simili. Studi sull'uomo randomizzati che coinvolgono centinaia di pazienti [europei](#) e [giapponesi](#) che hanno subito una terapia metronomica hanno mostrato miglioramento dei tassi di sopravvivenza.

L'approccio deve ancora affrontare ostacoli che vanno al di là della sola incertezza su come funziona. Una spiegazione teorica, dice Kerbel, è che la terapia metronomica inneschi una risposta immunitaria in aggiunta al tradizionale effetto tossico della chemio sulle cellule tumorali. Ma, aggiunge, individuare la dose giusta è impegnativo, come lo sono l'etica dell'arruolamento dei pazienti con tumori in fase iniziale. Una sperimentazione potrebbe mettere inutilmente in pericolo i pazienti o esporli a un farmaco tossico di cui non hanno bisogno o indurli a rinunciare a un trattamento migliore già consolidato.

Tuttavia, un oncologo pediatrico francese, Nicolas André, sta cercando di promuovere la terapia metronomica nei paesi in via di sviluppo e ha organizzato una [fondazione](#) per pagare gli studi. "Saremo mai in grado di curare il cancro con 1 dollaro al giorno?" chiede in un [recente documento](#). "La risposta potrebbe essere 'sì certamente', a patto di incoraggiare la ricerca scientifica e gli studi clinici sui trattamenti metronomici."

Retsky è meno confidente che la terapia metronomica con 5-FU sul tumore del colon in stadio precoce sarà mai oggetto di sperimentazioni negli USA. "Il farmaco costa meno dell'acqua sterile," dice, "e quindi nessuna azienda farmaceutica spenderebbe milioni di dollari per testarlo se non vi è nessun ritorno finanziario."

\*\*\*\*\*

I dati che hanno condotto Retsky e i suoi colleghi a riconoscere le due ondate di recidiva e la crescita irregolare dei tumori li hanno anche portati ad apparire nella feroce disputa sul cancro al seno degli ultimi 20 anni: Quand'è che le donne dovrebbero sottoporsi a mammografia?

Uno dei suoi collaboratori, Baum, aveva contribuito a stabilire il programma di mammografie per il

Servizio Sanitario Nazionale inglese negli anni '80. L'idea alla base era auto esplicativa. Scovare il tumore precocemente. Salvare una vita. Ma un tale ragionamento ha senso solo se il tumore cresce in maniera lineare e prevedibile.

Era anche possibile, teorizzò Baum, che i tumori non progredissero mai; avrebbero potuto rimanere latenti per lunghi periodi di tempo o, con minor probabilità, anche ridursi. Negli anni '90, gli studi avevano cominciato a suggerire che le mammografie per le donne più giovani, non erano di aiuto e, eventualmente, erano anche dannose. Le donne quarantenni che avevano effettuato mammografie avevano un tasso di mortalità leggermente superiore rispetto alle donne che non le avevano fatte. Denominato "paradosso della mammografia", il fenomeno rimane controverso. Baum ha concluso che i soldi sarebbero meglio spesi per i trattamenti piuttosto che per le mammografie.

Gli strumenti per il trattamento del tumore aggressivo al seno una volta che sia migrato in un'altra parte del corpo sono pochi. La maggior parte delle circa 40.000 donne statunitensi che muoiono di cancro al seno ogni anno, decedono quando il cancro riappare in un'altra parte del corpo dopo l'intervento chirurgico. Non c'è cura una volta che la malattia sia divenuta metastatica, secondo un [rapporto](#) del *Department of Defense Breast Cancer Research Program*. Il termine di sopravvivenza media per il carcinoma mammario metastatico è di circa tre anni, cifra che non è statisticamente cambiata in due decenni.

Nel 1997, Retsky e Demicheli pubblicarono un documento suggerendo che potesse essere la stessa chirurgia del cancro al seno a provocare la prima ondata di recidive che avevano individuato. Una simulazione al computer sulla base dei dati delle donne italiane studiate da Demicheli aveva suggerito che la rimozione di un tumore primario al seno in donne in premenopausa con cancro in un linfonodo innescava altrove una crescita del cancro in circa il 20 % dei casi. Pochi anni dopo, Baum [ipotizzò](#) che la matematica dietro alla crescita del tumore sembri più la teoria del caos che non altro. Anche lui ha suggerito che la chirurgia potrebbe giocare un ruolo nella recidiva di cancro al seno. Il trio, così come Folkman e altri ricercatori nel loro gruppo, ha pubblicato diversi altri documenti su queste stesse linee, ma si è dovuti arrivare nel 2005 perché le loro teorie entrassero nei media *mainstream*.

"Non scrivevamo ai giornali e non diramavamo comunicati stampa", dice Retsky. "Guardavamo solo i dati e li presentavamo ai nostri colleghi della comunità scientifica."

Nel 2005, Retsky, Demicheli e Hrushesky pubblicarono un [report](#) nell'*International Journal of Surgery*, che puntava all'intervento chirurgico per una possibile spiegazione sia del paradosso della mammografia che per la prima ondata di recidiva. Lo studio non suggeriva che le donne rinunciassero alla chirurgia — ma diceva solo che i dati suggerivano la necessità di ulteriori ricerche in tal senso. Ma questa volta un articolo sul loro studio apparve sul *The Wall Street Journal* diffondendo l'idea al vasto pubblico, dove lo studio venne [messo alla gogna](#) come pericoloso perché avrebbe potuto dissuadere le donne da un'opzione di trattamento vitale.

Quale sia esattamente il collegamento tra la chirurgia e la recidiva del cancro è rimasto un mistero per Retsky e i suoi collaboratori, che hanno proposto e scartato varie ipotesi. A questo punto, Retsky era docente presso il *Boston's Children's Hospital* e l'*Harvard Medical School* e autore di molteplici pubblicazioni scientifiche. Gli era stato chiesto di rivedere un [caso di studio](#) dal Libano che aveva citato nel suo lavoro e che descriveva un paziente con cancro avanzato che aveva battuto la testa e a cui erano cresciuti dei tumori nel sito del livido. Retsky non riusciva a spiegarsi il perché, ma un collega del laboratorio di Folkman suggerì di considerare l'infiammazione. Gli studi su animali hanno infatti mostrato una correlazione tra infiammazione e la crescita del cancro. E anche la chirurgia causa infiammazione.

Da lì scaturì l'idea che l'infiammazione stessa potrebbe essere un facilitatore di crescita metastatica. Retsky e i suoi colleghi hanno teorizzato che l'atto di creare ferite in chirurgia spinga il corpo alla crescita come parte del processo di guarigione. Questo a sua volta potrebbe diffondere le cellule tumorali. Se ciò fosse vero, il trattamento per salvare i malati di cancro al seno dovrebbe cominciare

prima dell'intervento chirurgico, concludevano i ricercatori.

Nel 2010, Retsky e i suoi collaboratori si imbarcarono in un [articolo](#) pubblicato sulla rivista della *International Anesthesia Research Society* da un anestesista con sede in Belgio di nome Patrice Forget. Egli aveva guardato i dati retrospettivi di un chirurgo belga le cui pazienti di cancro al seno avevano ricevuto farmaci anti-infiammatori non steroidei (FANS) prima della chirurgia, nella speranza di ridurre il dolore post-operatorio. Tra i FANS utilizzati c'era il ketorolac.

Dopo l'intervento chirurgico, tutti i pazienti avevano ricevuto i trattamenti standard di chemioterapia, radioterapia e terapia endocrina. La dimensione dello studio era piccola—327 pazienti che avevano subito mastectomia tra il febbraio 2003 e il settembre 2008. Di queste 175 avevano ricevuto ketorolac.

Forget trovò che il cancro aveva recidivato nel 17 % dei pazienti che non avevano ricevuto ketorolac e solo nel 6 % di coloro che lo avevano ricevuto. L'associazione era statisticamente significativa e si elevò ulteriormente quando venne corretta per età e altre caratteristiche. Non c'era alcun effetto con gli altri FANS anche se questo avrebbe potuto dipendere dall'averli utilizzati su un numero troppo piccolo di pazienti, secondo Forget.

L'evidenza clinica da studi su animali e retrospettivamente negli esseri umani esisteva già e suggeriva che i FANS possono aiutare a limitare la crescita tumorale. Almeno un altro ampio [studio](#) retrospettivo pubblicato sulla rivista *peer-reviewed Cancer Causes & Control* ha riferito che i FANS possono limitare le recidive del cancro al seno. Forget non sapeva perché il ketorolac potesse funzionare meglio di altri FANS, anche se aveva avanzato diverse teorie in merito.

Il ketorolac è un farmaco generico ed è considerato relativamente non tossico, non è proprietà di nessuna singola azienda, può costare fino a un minimo di 5 dollari a dose e potrebbe essere necessario solo una volta prima di un intervento chirurgico al seno. Retsky dice che uno studio clinico su larga scala effettuato in India potrebbe fornire una miglior popolazione di pazienti e costare solo qualche milione di dollari e non di più. Ma proprio perché è così a buon mercato, il ketorolac offre poco in termini di incentivo al profitto.

Retsky si incontrò allora con Brandy Heckman-Stoddard, direttore del programma per il *Breast and Gynecologic Cancer Research Group for the National Cancer Institute*. Aveva visto una delle sue presentazioni in una conferenza scientifica ed era stato incuriosito. "Il lavoro di Retsky è molto provocante, ma è difficile credere che l'assunzione di FANS tanto ridotta durante l'intervento possa avere un effetto così drammatico sulla recidiva," disse.

Anche Norton dello Sloan-Kettering è a conoscenza dello studio di Forget sul ketorolac, ma sospetta che ci siano troppe variabili potenziali per trarre conclusioni definitive da un singolo studio retrospettivo. Sebbene si tratti della sua prima scelta per le indagini, Norton ritiene che gli effetti del ketorolac e altri FANS sul cancro al seno meritino di essere esplorati e che siano i tipi di ricerca per i quali non esiste un modello di business. "Se è un'ipotesi che meriterebbe di essere messa alla prova? Sì, penso che lo sia", afferma.

Dare il ketorolac alle pazienti prima dell'intervento chirurgico non è senza rischi. In alcuni casi potrebbe indurre emorragie. E' una questione legittima, dice Vikas Sukhatme, che i chirurghi avrebbero dovuto capire. Forget nota che una relazione della *American Society of Anesthesiologists* approva l'uso del ketorolac per il dolore prima dell'intervento.

Il *National Cancer Institute* stima che il costo annuale attuale del trattamento del cancro al seno negli Stati Uniti ammonti a circa 19 miliardi di dollari. Se una singola iniezione di un farmaco a basso costo potesse salvare vite e ridurre tali costi, Vikas Sukhatme sostiene che varrebbe la pena di investire in una ricerca definitiva sulla sua efficacia e sicurezza.

"Personalmente, se dovessi scegliere un farmaco analgesico [da prendere prima] della chirurgia del cancro al seno, io sceglierei il ketorolac", dice Demicheli. "Ma è ancora una scelta solo ragionevole, non basata scientificamente. Per risolvere il problema, è necessario almeno uno studio clinico



randomizzato di alta qualità. ”

Una accettazione generale non arriverà mai senza le sperimentazioni che diano fiducia ai medici. Guari Bhide, un oncologo della comunità nella zona di Boston, che si è consultato con *Global Cures* e crede nella sua missione, dice che non prescriverebbe il ketorolac. “I chirurghi mi ucciderebbero”, dice. “Fino a che qualcuno non gli dirà che è sicuro assumerlo immediatamente prima di un intervento chirurgico, non hanno intenzione di farlo. ”

Forget ci sta provando. Dopo diversi rifiuti, ha messo insieme abbastanza soldi per uno studio in doppio cieco limitato che ha avuto inizio lo scorso anno. Uno dei donatori è una piccola fondazione con sede in Belgio denominata *The Anticancer Fund*. Come *Global Cures*, il gruppo ha una duplice missione di fornire informazioni sulle cure alternative e incoraggiare il loro studio. La fondazione è stata avviata da un ricco magnate immobiliare europeo, Luc Verelst, dopo la sua esperienza nel cercare di aiutare sua sorella, che soffriva di cancro uterino.

Eppure, la ricerca di Forget non è abbastanza estesa da poter divenire dispositiva. “E' uno studio pilota”, dice Retsky. “Non è progettato per confermare o smentire [se il farmaco funziona]. ”

I soldi per le sperimentazioni non arriveranno tanto facilmente. Retsky e i suoi collaboratori hanno ricevuto un assegno di ricerca pluriennale di 600.000 dollari nel 2009 dalla fondazione di cancro al seno Susan G. Komen. Il gruppo li rifiutò per avere soldi per una sperimentazione clinica sul ketorolac pochi anni dopo. Solo circa il 3 % degli investimenti per sperimentazione clinica della Komen va in grandi studi, in fase finale, secondo un portavoce della fondazione. Il gruppo di Retsky superò il primo turno per il finanziamento da parte del Dipartimento della Difesa, che ha versato quasi 3 miliardi dollari in ricerca sul cancro al seno dal 1992. Poi i soldi per il programma del DOD furono accantonati dai tagli di bilancio emessi dal Congresso, come venne spiegato a Retsky.

Uno dei farmaci che *Global Cures* propugna ha trovato il sostegno per una sperimentazione su larga scala — anche se a Pamela Goodwin, un oncologo canadese, ci sono voluti più di una dozzina di anni di richieste di fondi, incontri e scoperte cliniche provenienti anche da altri ricercatori per mettere insieme quello che sarà alla fine uno studio di circa 30 milioni di dollari.

La metformina, noto farmaco per il diabete di tipo 2, un generico che è stato associato a un ridotto rischio di cancro al seno, è infatti ora oggetto di una sperimentazione con 3.500 pazienti e che coinvolge 300 centri medici che Goodwin definisce essenziali. Il NCI fornisce circa la metà del finanziamento, soprattutto per i centri statunitensi, con altri contributi provenienti anche da organizzazioni non profit canadesi e dai governi britannico e svizzero.

Dati i recenti tagli ai finanziamenti governativi negli Stati Uniti, sia Goodwin che il dottor Lois Shepherd, ricercatore senior del *National Cancer Institute of Canada Clinical Trials Group*, credono che quello che hanno fatto, probabilmente non potrà più essere replicato.

"Se questa sperimentazione dovesse essere riesaminata per l'approvazione oggi, io non sarei sicuro che passerebbe — e ciò non ha nulla a che fare con la scienza", dice Sheperd.

\*\*\*\*\*

I coniugi Sukhatme sperano che *Global Cures* possa servire come luogo di incontro tra i ricercatori che vogliono condurre studi sulle alternative promettenti e le fondazioni benefiche o altri donatori che li possano finanziare. Il gruppo prevede inoltre di utilizzare il crowdsourcing per raccogliere fondi da pazienti e altri che potrebbero voler donare per le sperimentazioni.

Kenneth Kaitin, direttore del *Tufts Center for the Study of Drug Development* dice che i gruppi di pazienti sono diventati molto più attivi nel modo in cui si avvicinano al finanziamento delle sperimentazioni, e crede che il divario di ricerca individuato da *Global Cures* esista per molteplici malattie.

"[I pazienti] hanno un interesse legittimo a vedere il prodotto sviluppato", dice. "Il loro obiettivo

non è quello di fare un sacco di soldi, ma di avere i farmaci in circolazione."

I Sukhatme sperano di fornire ai pazienti un modo per documentare on-line i trattamenti cui sono sottoposti. Sfruttare l'esperienza dei malati di cancro è anche un obiettivo della *American Society of Clinical Oncology*, dice Lichter, amministratore delegato del gruppo. La società vuole compilare e analizzare le esperienze dei pazienti a livello nazionale per fornire una guida migliore per i pazienti e per i medici. "C'è un sacco di conoscenza là fuori, ma è rinchiusa in singoli file e registrazioni", afferma Lichter.

Secondo Vikas Sukhatme l'esperienza di Retsky con il suo cancro esemplifica ciò che *Global Cures* spera di fare. Retsky era un paziente che, dopo un'attenta ricerca, ha adottato un trattamento *orfano finanziario* e ne ha documentato il risultato. La tossicità del trattamento non era elevata. Retsky l'ha adottato in piena consapevolezza, ad occhi aperti, pesando vantaggi e svantaggi. Anche se il suo caso è ben lungi dall'essere conclusivo, se ci fossero 50 persone come Retsky, la cui raccolta di dati ha mostrato risultati forti, si potrebbe costruire una base per ulteriori studi, pensa V. Sukhatme.

Anche se Retsky ed i suoi collaboratori sono frustrati per la mancanza di progressi sul versante ketorolac, sono ottimisti sul fatto che i progressi scientifici in corso, comprese le nuove terapie mirate, alla fine avranno un impatto effettivo. Hanno un solo timore, che queste nuove terapie saranno disponibili solo per i ricchi.

"Sono così costose che mi vien da piangere", dice Baum, l'oncologo britannico. "Piango per tutti i poveri del mondo che non avranno mai accesso a tali terapie".

Jake Bernstein

Fonte: [www.propublica.org](http://www.propublica.org)

Link: <http://www.propublica.org/article/where-are-the-low-cost-cancer-treatments>

23.04.2014

Scelto e tradotto per [www.comedonchisciotte.org](http://www.comedonchisciotte.org) da STEFANO PRAVATO

## **5 farmaci economici che potrebbero aiutare a combattere il cancro**

### **1 Metformina**

Sostanza sintetica simile a un composto presente nei lillà francesi. E' il farmaco più diffuso al mondo nel trattamento del diabete di tipo 2.

*Potenziali benefici:* potrebbe migliorare l'effetto della chemioterapia e ridurre le recidive in molti tipi di cancro inclusi quello alla prostata e al seno.

### **2 Cimetidina**

Farmaco da banco contro il bruciore di stomaco. In origine è stato creato per ridurre l'acidità nello stomaco inibendo i recettori istaminici di tipo H2.

*Potenziali benefici:* potrebbe diminuire o fermare la crescita tumorale.

### **3 Nitroglicerina**

Composto a basso costo creato per produrre esplosivi e usato da più di 130 anni come antianginoso.

*Potenziali benefici:* potrebbe migliorare la risposta alla chemioterapia

### **4 Beta bloccanti**

Una classe di farmaci impiegati nelle malattie cardiovascolari come l'aritmia e l'ipertensione.

*Potenziali benefici:* potrebbero ridurre la crescita del cancro di parecchi tipi, inclusi: cancro al seno, intestino, polmone, ovaia e melanoma.

### **5 Mebendazolo**

Prescritto negli esseri umani e negli animali per trattare le parassitosi intestinali - tenie, ascaridi.  
*Potenziati benefici*: potrebbe limitare la crescita tumorale usato assieme a farmaci quali gli agenti chemioterapici.

**Questi 5 medicinali** sono stati approvati per altri usi ma hanno anche mostrato proprietà anti tumorali che secondo l'organizzazione non profit *Global Cures* meriterebbero una sperimentazione clinica.