

Giuseppe Petralia

CUTIA MAGICĂ
ÎMPOTRIVA CANCERULUI
ȘI TOATE CELELALTE CĂI DE PREVENȚIE

Traducere din limba italiană de
Marina Elena Loghin



EDITURA SENECA

Cuprins

Prefață	7
---------------	---

I. CUTIA MAGICĂ

Cele trei frontiere	13
Ana și surorile ei	15
Descoperirea apei	17
O rezonanță amplă	20
Difuziune microscopică	25
Whole body	28
Jucătorul de baschet	31
Un țel nou	35
Mama lui Paul	39
Doamna cu câinele	41
Semaforul tratamentelor	44
O poveste normală	47
Mecena	49
Advanced Screening Centers	53
Proiecte de viitor	60

II. FAȚETELE PREVENȚIEI

O misiune posibilă	65
Dar există și prevenția genetică	72
Semnificația termenului screening	77

III. CELE 12 LEGI ÎMPOTRIVA TUMORILOR

1. Nu fuma	87
2. Ferește-ți casa de fum	93
3. Luptă să-ți păstrezi o greutate sănătoasă	94
4. Fă zilnic activitate fizică	96
5. Mănâncă sănătos	98
6. Dacă bei alcool de orice fel, limitează consumul	103
7. Evită expunerea excesivă la soare	105
8. Ține cont de instrucțiunile privitoare la sănătate și siguranță la locul de muncă	107
9. Verifică să nu fii expus unor concentrații crescute de radon	108
10. Pentru femei	109
11. Nu neglija programele de vaccinare pentru copii	111
12. Participă la programele pentru diagnosticare precoce	114

DICȚIONAR DE TERMENI	121
----------------------------	-----

Publicații științifice	136
------------------------------	-----



ĂCİĂM AITUO

Cele trei frontiere

Pe 4 noiembrie 2014, Umberto Veronesi semnează un articol în săptămânalul *L'Espresso* în care răspunde, credem, la întrebarea pe care de ani de zile i-o pune toată lumea: unde ne aflăm în lupta contra cancerului? Și care sunt perspectivele viitoare? În acest articol, Veronesi, cu viziunea lui amplă care îi caracterizează activitatea de medic și de om de cultură, delimitează „trei frontiere” pentru cei care duc această luptă. A doua privește tratamentele oncologice și dezvoltarea chirurgiei, farmacologiei și radioterapiei. A treia atinge o temă mult îndrăgită de el: umanizarea raportului dintre medic și pacient, precum și importanța pe care aceasta o are în scopul unui tratament mai eficient. Însă primul câmp de bătaie este altul: diagnosticarea precoce. Iar aici merită să-i redăm cuvintele.

„În primul rând trebuie amintit că rezultatele obținute până acum în privința reducerii ratei mortalității se datorează în mare măsură anticipării diagnosticului. Un studiu publicat în *Annals of Oncology* estimează că în 2014 în Europa se vor evita 250 000 de decese de cancer mulțumită prevenției. De-acum se știe prea bine de ce, însă merită repetat: cu cât o tumoră este mai mică, cu atât probabilitatea ei de vindecare e mai mare. Și cu atât este mai mic riscul cauzat de efectele colaterale generate de tratamente care pot influența negativ proiectul de viață. În convingerea că diagnosticarea precoce

salvează viața și calitatea acesteia, limitele anticipării sunt mărite din ce în ce mai mult datorită tehnologiei asociate cunoștințelor despre ADN, așa-zisul imaging molecular. Un exemplu în acest sens sunt miARN, microfragmente de material genetic pe care le poate elibera tumora în sânge. Forța revoluționară a miARN este faptul că, printr-o simplă analiză de sânge, vom reuși să indicăm eventuala prezență a unei tumori în fază atât de incipientă încât poate fi tratată cu intervenții non-invazive și cu probabilitate de vindecare de aproape sută la sută. Azi dozajul de miARN în sânge se experimentează pe tumora de plămân. Însă am identificat deja în laborator acești markeri pentru tumorile la sân și la alte organe.

Între timp a apărut o altă mișcare revoluționară datorată primelor aplicații ale unei noi investigații de rezonanță magnetică: Diffusion Whole Body. Studiind o metodă ce permite identificarea de celule foarte apropiate una de cealaltă – cum sunt cele ale țesuturilor tumorale – radiologii și fizicienii Institutului European de Oncologie (IEO), colaborând cu celelalte două centre din lume, au pus la punct un examen paraclinic capabil să detecteze tumori de 3 sau 4 milimetri, fără să folosească radiații. Tehnica a fost studiată pe mai mult de 600 de pacienți aflați în tratament la IEO, cu rezultate neașteptate, publicate deja în reviste internaționale. Această descoperire a schimbat de fapt calea de diagnosticare precoce trecându-se de la examinarea unui singur organ la examinarea întregului organism. Viziunea de ansamblu lărgeste eficacitatea diagnozei, reducând la minimum disconfortul pentru persoanele în cauză. Trebuie să ne perfecționăm cunoștințele și să ajungem să înlocuim cu Diffusion Whole Body examenele instrumentale care salvează acum viața: mamografia pentru sân, CT în doze reduse pentru plămân, colonoscopia. Calea este de-acum deschisă, iar screeningul global ne va schimba modul de tratare, care va trebui să se adapteze la dimensiuni milimetrice.“

În prima parte a acestei cărți ne vom ocupa tocmai de ceea ce Veronesi numește o „revoluție în curs“, un examen de rezonanță magnetică numit Diffusion Whole Body (imagerie de difuzie cu scanare completă a corpului), prea puțin cunoscut dincolo de lumea specialiștilor în domeniu, care spre deosebire de celelalte tehnici de investigare aspiră să fie un „screening global“, să depisteze toate tumorile deodată prin examinarea întregului organism.

Ana și surorile ei

Ana, 40 de ani, este medic. Deci ar trebui să aibă o viziune de ansamblu destul de clară asupra problemelor de sănătate. Totuși, de ceva vreme e depășită de o teamă irațională: o prietenă și vecină de-a ei a făcut o formă gravă de cancer. Tulburarea emoțională este de înțeles, însă n-ar trebui să fie atât de mare încât să se teamă pentru sănătatea ei. Ana este medic și știe că tumorile nu sunt contagioase. Însă, cum nu se simte foarte bine, decide să se supună câtorva controale: mamografie, test Papanicolau și o ecografie abdominală. Totul pare să fie în regulă.

Pe urmă aude vorbindu-se despre un nou tip de examen care se face la IEO din Milano și care trece dincolo de aceste controale de rutină: este vorba despre o investigație prin rezonanță magnetică nucleară cu posibilitatea vizualizării întregului corp, capabilă să descopere chiar și leziuni tumorale de câțiva milimetri. Nu se gândește prea mult, se programează și se duce. Îi este puțin jenă să le explice colegilor medici motivul pentru care vrea să aprofundeze investigațiile. Nu prezintă simptome deosebite, nu are

de propus argumente clinice. Dar, după cât se pare, al șaselea său simț, manifestat prin teamă, și-a atins scopul. Diffusion Whole Body, acesta este numele investigației, descoperă un mic chist renal suspect. E operată rapid și i se confirmă diagnosticul malign; dimensiunea redusă a tumorii îi permite chirurgului să extirpe doar o parte din rinichi și să salveze organul. Acum Ana se simte bine, face controale periodice. Iar după operație a devenit mamă.

Cazul Anei este neobișnuit, dar nu pentru acel presupus al „șaselea simț”. În marea majoritate a cazurilor, frica – într-un tot omenească – de a fi bolnavi, care uneori ia aspecte psihologice vecine cu patologia, nu-și găsește analogie concretă. Interesant în cazul Anei este faptul că ea are două surori, dintre care una este geamăn homozigot, ceea ce înseamnă că este genetic identică cu ea. Evident îngrijorate, amândouă surorile se supun analizei. Această precauție poate avea o bază rațională, cu siguranță mai solidă decât motivațiile emoționale ale Anei. Se știe că pentru unele tumori există o „relație de familie” datorată probabil predispozițiilor genetice. Ambele surori, atât geamăna cât și cealaltă cu gene parțial asemănătoare, se dovedesc a fi perfect sănătoase. Fapt ce nu trebuie să ne surprindă. Perechile de gemeni homozigoți sunt deseori obiect de studiu medico-științific, tocmai fiindcă pot permite excluderea (sau confirmarea) ipotezei genetice.

În acest caz te întrebi spontan de ce din două surori care au același ADN și care au crescut împreună, în același mediu, una se îmbolnăvește și cealaltă nu. Răspunsul – care fără îndoială nu se deduce numai din acest caz, ce nu are niciun fel de relevanță științifică, ci din cercetări făcute în toată lumea – este că genele sunt doar una dintre componentele cauzelor apariției tumorilor. Știm că unele

mutații genetice, extrem de puține, cresc probabilitatea de dezvoltare a anumitor tumori. Probabil vor fi descoperite altele, însă va fi greu să se prevină cancerul numai pe baza codului genetic. Măcar de-ar fi așa. Pentru că la apariția lui contribuie alți factori, tot atât de importanți, cum ar fi mediul și modul de viață. Dar și fiindcă împrejurările aleatorii în care apar mutațiile ce declanșează boala, firește, nu pot fi controlate.

Din acest punct de vedere suntem cu toții la fel ca Ana și surorile ei. Una se îmbolnăvește, cealaltă nu. Și, de fapt, nu știm cu adevărat de ce. În anumite cazuri, suntem capabili să ne hazardăm în statistici, dar nimic mai mult. Totuși, știm cu certitudine că ne convine să descoperim tumorile în fază cât mai incipientă, când încă sunt de dimensiuni mici. Este demonstrat științific că șansele terapiei cresc dacă tumora este depistată în stadiu precoce. La asta folosesc examenele de diagnosticare precoce cum este Diffusion Whole Body.

Descoperirea apei

Pentru a înțelege ce este și cum funcționează investigația prin rezonanță magnetică nucleară numită Diffusion Whole Body, trebuie să reconstruim o parte din istoria științei, un drum lung de două secole, alcătuit din mulți pași mici și din câteva neprevăzute salturi înainte datorate unor intuiții geniale.

La începuturi, în secolul al XIX-lea, dăm de un botanist scoțian, Robert Brown, care sigur nu se ocupa de tumori. Centrul lui de interes era, pur și simplu, polenul vegetal.

Era însă un cercetător atent și un bun observator. În 1827 a cercetat cu micul său microscop granule de polen ale unei flori violet dintr-o specie de magnolie, *Clarkia pulchella*, într-un mic recipient cu apă ca să nu zboare la prima adiere. Voia să vadă cum erau alcătuite, cum se comportau. A observat un lucru ciudat: minusculele granule de polen din apă nu se limitau să plutească ori să se cufunde în derivă în lichid, ci se mișcau continuu, neregulat și dezordonat. Așa că, în prima clipă, s-a gândit că făcuse o descoperire importantă: granulele de polen erau „vii”, erau organisme active.

Cercetător conștiincios, Brown a vrut să verifice această ipoteză și a pus în apă, la microscop, fragmente minuscule de sticlă cu dimensiuni analoage granulelor de polen. Cu oarecare dezamăgire, a dat de aceeași „agitație” observată cu minusculele organisme vegetale. Dar bucățelele de sticlă sigur nu erau vii. Așa a stabilit că nu era vorba despre comportamentul unei materii vii, ci de un fenomen fizic pe care nu a știut să-l explice niciodată. A crezut că pierduse ocazia de a intra în istoria botanicii și în acel moment nu și-a imaginat că fenomenul observat și descris de el, pe care azi îl cunoaște orice student, avea să intre în istoria tuturor științelor sub numele de „mișcare browniană”.

Timp de 78 de ani mișcarea browniană nu a fost ceva mai mult decât o curiozitate. Asta până când a întâlnit-o pe cea insațiabilă a unui geniu, mai mult, geniul prin antonomasie: Albert Einstein. Anul 1905 a fost definit *annus mirabilis* al său: în anul acela, atins probabil de cine știe ce zeu al științei, Einstein a publicat șase articole, toate fundamentale în istoria fizicii. Două dintre ele sunt foarte cunoscute și privesc așa-numita „relativitate restrânsă”. Alte două, publicate pe 11 mai și, respectiv, pe 19 decembrie,

privesc tocmai mișcarea browniană și reprezintă dezvoltarea tezei lui de doctorat. Explicația pe care o dă Einstein mișcării browniene susține că acea agitație observată de biologul scoțian se datorează ciocnirilor întâmplătoare ale granulelor de polen cu moleculele de apă, la rândul lor mai mult sau mai puțin agitate în funcție de temperatură. Să precizăm imediat că această teorie a fost ulterior pe larg dovedită și confirmată. Dar am fi tentați să credem că, în fond, acel articol nu a fost decât un lucru de nimic, un fel de modalitate de a-și petrece timpul liber, relativ puțin important față de relativitate. Și că Einstein s-a ocupat de subiect, în acel moment, cu mâna stângă, ca să zicem așa.

În schimb, acel „mic studiu” a avut importanța lui ca deschizător a două căi de cercetare distincte. Mai întâi trebuie să luăm în considerare faptul că, pe atunci, ideea că materia ar fi alcătuită din atomi și molecule era teorie pură, nici măcar împărțită de toți. Deci acel studiu al lui Einstein a însemnat unul dintre pașii importanți care le dovedeau existența. Pentru el, moleculele și atomii din care erau alcătuite reprezentau obiecte concrete capabile să se miște (deci deținătoare de energie) și să se ciocnească cu obiecte reale. De aici, și din celălalt studiu care zăcea pe același birou în dosarul alăturat, se va ajunge la energia nucleară. Mai mult, iar aceasta este a doua cale, Einstein nu s-a limitat în acel an 1905 la o teorie a mișcării browniene, ci a elaborat ecuații, una matematică pentru a măsura acele mișcări haotice, posibil cu ajutorul soției sale Mileva Marić care, în ce privește numerele, era chiar mai bună decât el.

Din acele ecuații au fost dezvoltate instrumentele pentru reprezentarea unei vaste clase de fenomene, numite „stocastice”, care decurg după legi întâmplătoare, ale probabilității, așa cum întâmplător se mișca polenul

privit de Brown la microscop. O matematică dezvoltată și utilizată apoi nu numai în fizică și în chimie, ci și, de exemplu, pentru studii (și încercări de prognoză) ale piețelor financiare și fluctuațiilor lor neprognosticabile. Și, rămânând tot în domeniul fizico-chimiei, utilă în înțelegerea (și măsurarea) mecanismelor „difuziunii”, mai precis a „difuziunii materiei”. Deci studiul fenomenelor prin care un gaz difuzează în altul, un lichid în alt lichid ori un solvant într-un solvent, respectiv cum se topește zahărul în cafea și cum se împrăștie o pată de vin pe albul unei fețe de masă. Einstein a explicat și a măsurat și asta.

O rezonanță amplă

Să lăsăm acum știința clasică și să facem un alt salt înainte până după cel de-al Doilea Război Mondial. În 1946, doi fizicieni din Statele Unite, Felix Bloch și Edward Purcell, lucrând independent, demonstrează existența rezonanței magnetice nucleare (RMN) în solide și în lichide. Numele de fapt nu se referă la un aparat, cum se crede în mod obișnuit, ci la un fenomen fizic care privește nucleul atomilor: de aici cuvântul „nuclear”, care nu are nimic de-a face cu radioactivitatea sau cu energia atomică, chiar dacă trebuie amintit că Bloch participase la Proiectul Manhattan, în Los Alamos, unde fusese construită bomba nucleară. Dar în acest caz aparatul pus la punct pentru studierea și exploatarea fenomenului avea un scop mult mai pacifist: anume cercetarea materiei, distingerea într-o masă a atomilor din care era compusă și observarea distribuției lor. Pentru acea realizare, amândoi au primit Premiul

Nobel pentru fizică în 1952, iar Bloch avea să devină primul director al CERN (Conseil Européen pour la Recherche Nucléaire (Consiliul European pentru Cercetare Nucleară) de la Geneva.

De fapt, este vorba despre un magnet mare care generează un câmp magnetic static (a cărui intensitate se măsoară în Tesla) cu efectul de a face să se rotească (mișcare numită precesiune) în același sens, ca un fel de titirez, toți nucleii atomilor. Această mișcare rotativă are o frecvență caracteristică fiecărui tip de nucleu, respectiv fiecărui tip de atom. Dacă se acționează cu un impuls magnetic, se dă un impuls „titirezului” și se obține o variație a unghiului de rotație. Acest efect este mult mai eficace dacă impulsul are aceeași frecvență cu precesiunea și el se numește „efect de rezonanță”. E ca și cum s-ar face vânt unui leagăn la momentul potrivit, favorizând mișcarea, în loc să o încetinească. Dacă impulsul încetează, nucleul „titirez” revine mai mult sau mai puțin treptat la mișcarea de rotire anterioară. Relevând această oscilație și timpul de relaxare (adică timpul necesar nucleului pentru a reveni la mișcarea anterioară impulsului), aparatul poate sesiza răspunsurile atomilor care s-au comportat astfel și poate evidenția numărul lor. Dacă, de exemplu, noi folosim ca să facem „să rezoneze” frecvența celui mai simplu nucleu, cel al hidrogenului (42 de Megahertzi la 1 Tesla), putem descoperi câte nuclee de hidrogen sunt într-o masă și în ce mediu chimic se găsesc ei.

Totuși, mulți ani de zile, rezonanța magnetică nucleară a rămas un instrument interesant de laborator, util în studiul chimiei moleculare și al structurii materialelor. În 1949 a fost folosit și pentru măsurarea câmpului magnetic terestru, iar în anii 1960 s-a început folosirea lui la depistarea celor

mai promițătoare puțuri de țitei. O utilizare foarte practică și profitabilă. Însă trebuia să ajungem în 1971 pentru a-i veni cuiva ideea să folosească acel fenomen complex și ingenios la crearea de imagini utile în diagnoza medicală. Un medic american de origine armeană, Raymond Vahan Damadian, a fost primul care a susținut că rezonanța magnetică nucleară aplicată corpului uman ar putea folosi la depistarea țesuturilor tumorale printre cele sănătoase. Damadian se ocupa de metabolismul sodiului și al potasiului în celulele vii și pentru asta începuse să folosească rezonanța magnetică nucleară, observând că tumorile se distingeau de țesuturile sănătoase pentru că, în ele, nucleeele examinate aveau un timp de relaxare mai lung. În realitate, s-a observat ulterior că această ipoteză nu era cu adevărat folositoare din cauza prea multor variabile aflate în joc.

În același an însă, chimistul american Paul Lauterbur dezvolta o tehnologie pentru a crea imagini folosind rezonanța magnetică nucleară: rezultatele primului experiment (imaginile a două țevi, una conținând apă și cealaltă „apă grea“, adică oxid de deuteriu) au fost inițial respinse de prestigioasa revistă *Nature*. Și universitatea pentru care lucra (State University of New York din Stony Brook) a refuzat să plătească brevetul acelei descoperiri, fiind considerată prea puțin profitabilă. O greșeală ulterior permanent regretată.

Și din acest motiv, Damadian a fost primul, în 1974, care a înregistrat brevetul unei rezonanțe pentru *imagistică* a corpului uman cu scop declarat de localizare a țesuturilor canceroase și tot el a fost primul care a realizat în 1977 un *body scanner*, o scanare completă a corpului uman.

Mai apoi s-a declanșat o explozie de cercetări, de perfecționări și de îmbunătățiri, la care au participat mulți

oameni de știință și tehnicieni, mai cu seamă în urma introducerii electronicii și a computerelor. Dezvoltarea a continuat cu mici și multe îmbunătățiri până s-a ajuns la aparatura folosită actualmente. Un progres atât de amplu și la care au participat atât de mulți, încât, ani de zile, s-a dezbătut pe tema primului inventator al aplicației medicale a rezonanței magnetice nucleare, chiar dacă lui Damadian îi era recunoscut în general rolul de pionier. Și e simptomatic că a trebuit să se ajungă în anul în 2003 pentru a se decerna Premiul Nobel cercetărilor în domeniul rezonanței magnetice nucleare. Premiul a fost împărțit între Paul Lauterbur, care, în cele din urmă, și-a văzut recunoscut meritul în cercetarea rezonanței magnetice nucleare și care, între timp, obținuse și imagini 3D, și fizicianul englez Sir Peter Mansfield, creator al unei metode matematice de efectuare a scanărilor în câteva secunde în loc de orele necesare anterior. Damadian a fost ignorat fiindcă, se spune, era puțin îndrăgit de comunitatea oamenilor de știință din cauza luării de poziții creaționiste.

În orice caz, când lumea s-a pus de acord, în cele din urmă, pentru ce va fi decernat Premiului Nobel, rezonanța magnetică, care în medicină tindea să piardă adjectivul „nucleară“ (poate pentru a nu-i înspăimânta pe pacienți), era deja de 20 de ani un aparat de diagnosticare răspândit, considerat indispensabil în orice spital mare. Care erau avantajele acestei investigații, cum se zice, de imagistică, capabilă, așadar, să ofere reprezentări detaliate din interiorul corpului uman pur și simplu observând, în marea majoritate a cazurilor, nucleeele de hidrogen? Întâi și întâi, posibilitatea de a selecționa grosimea și orientarea imaginilor tomografice (adică „feliile“ din corpul uman care sunt vizualizate), în funcție de anumite planuri anatomice, permițând o vedere