

MEDIC

Metodologia Didattica e Innovazione Clinica – *Nuova Serie*
Methodology & Education for Clinical Innovation – New Series

Pubblicazione Semestrale Internazionale
An International Semiannual Publication

ISSN 1824-3991

Volume 22 • Dicembre 2014
Volume 22 • December 2014

DISCOURS DE LA METHODE Pour bien conduire fa raison, & chercher la verité dans les sciences.

QUADERNO “CANCER AND ITS COMPLEXITY: ETHICAL AND EPISTEMOLOGICAL ASPECTS”
“IL CANCRO E LA SUA COMPLESSITÀ: ASPETTI ETICI ED EPISTEMOLOGICI”

A CURA DI MARTA BERTOLASO

5 INVITO ALLA LETTURA
AN INVITATION TO READ

7 EDITORIAL: CANCER AND ITS COMPLEXITY: EPISTEMOLOGICAL IMPLICATIONS
Editoriale: Il cancro e la sua complessità: implicazioni epistemologiche
MARTA BERTOLASO

EXPLAINING AND CURING CANCER: THEORIES ON CARCINOGENESIS AND THERAPEUTIC APPROACHES
SPIEGARE E CURARE IL CANCRO: TEORIE SULLA CARCINOGENESI E APPROCCI TERAPEUTICI

15 Paradoxes in somatic mutation theory of carcinogenesis
Paradossi nella teoria carcinogenica basata sulle mutazioni somatiche
MARIANO BIZZARRI, ALESSANDRA CUCINA, ROBERTO VERNA

25 Cancer is ontogenetically pre-programmed
Il cancro è ontogeneticamente pre-programmato
JEKATERINA ERENPREISA

29 Prognostic and predictive DNA methylated biomarkers in colorectal cancer in the era of emerging technologies
Metilazione del DNA come biomarcatore prognostico e predittivo nelle neoplasie colon-rettali nel contesto delle tecnologie emergenti
EMANUELA MASSI, VALENTINA SUMMA, MARIANGELA DE ROBERTIS, ANTONELLA ROMANELLI, FRANCESCO PICARDO,
MANUELA COSTANTINI, LUISA LOIACONO, MARIA LUANA POETA

Segue in IV di copertina
Cont'd on the outside back cover

PACINI
EDITORE
MEDICINA



La rivista internazionale MEDIC New Series, Metodologia Didattica ed Innovazione Clinica si caratterizza per un approccio globale e unitario ai temi della Bioetica, dell'Etica della salute e della formazione degli operatori sanitari, con la finalità di ricomporre in una visione unitaria i saperi umanistici e le scienze biomediche. Essa intende proporsi come uno spazio di dialogo tra le cosiddette *due culture*, quella scientifica e quella umanistica, nello sforzo di offrire spunti di riflessione e di confronto alla luce di un neo-umanesimo medico che ha nella persona il suo punto di coesione e di equilibrio. Si tratta di una rivista scientifica multidisciplinare, che ospita revisioni della letteratura e lavori originali, nonché editoriali, lettere all'editore su argomenti di particolare interesse e recensioni di libri.

La rivista si propone di fornire un'occasione di confronto sul piano internazionale attraverso la pubblicazione di contributi attinenti alle seguenti sezioni: *Metodologia, Epidemiologia, Clinica e Ricerca di Base, Educazione Medica, Filosofia della Scienza, Sociologia della Salute ed Economia Sanitaria, Ingegneria Bio-Medica, Etica ed Antropologia, Storia della Medicina*.

Uno degli obiettivi prioritari della rivista è aprire un dibattito sui temi di maggiore rilievo scientifico in ambito bio-medico, affrontandoli sotto diverse angolature attraverso i contributi dei vari autori. MEDIC New Series vuole in tal modo offrire agli studiosi che si confrontano con le grandi questioni della salute e della malattia, della vita e della morte, del dolore e della sofferenza, uno scambio fecondo con colleghi di altre discipline, perché si giunga a una composizione del tema più ampia di quella consentita dall'esclusiva ottica della propria specialità.

Il dialogo tra le Scienze, per essere efficace e fruttuoso, deve essere prima di tutto un dialogo tra scienziati, capaci di analizzare la realtà anche con linguaggi diversi, per comprenderne aspetti che altrimenti resterebbero sottintesi o non sufficientemente elaborati e strutturati.

Ciascun manoscritto sottoposto per la pubblicazione verrà selezionato dai membri del Comitato Editoriale, in base alla tipologia di manoscritto e all'argomento contenuto, e sarà inviato dal responsabile della sezione specifica a due *referee* esperti che formuleranno un giudizio motivato. La decisione finale sull'accettazione del manoscritto verrà presa dal Comitato Editoriale, dopo aver conosciuto i pareri dei *referee*.

The international journal MEDIC New Series, Teaching Methodology and Clinical Innovation distinguishes itself for its global and unified approach to bioethics and to health care ethics issues as well as to the training of health workers aiming at structuring the humanistic knowledge and the biomedical sciences into a common vision. It wishes to foster the dialogue between the so called two cultures, the scientific and the humanistic one, in its effort to offer occasions of reflection and of confrontation in the light of a medical neohumanism which sees in the human being its point of cohesion and balance. It is a multidisciplinary scientific journal publishing literature reviews, original papers, editorials, letters to the Editor on topics of special interest as well as book reviews.

The journal intends to set up a space of comparison at an international level through the publication of papers relevant to the following sections: Methodology, Epidemiology, Clinical Medicine and Basic Research, Medical Education, Philosophy of Science, Health Sociology and Health Economics, Biomedical Engineering, Ethics and Anthropology, Medical History.

The journal's most important objectives is that of opening a debate on subject-matters of great scientific importance in biomedicine, tackling them from different view points through the contribution of various authors. Thus MEDIC New Series wishes to offer to scholars dealing with important issues such as health and sickness, life and death, pain and suffering, the opportunity of having a debate with colleagues of other disciplines so to make such discussion wider than it would be possible from the view point of a single specialty.

To make the dialogue among Sciences effective and fruitful, first of all it has to be a dialogue among scientists capable of analysing reality by using different languages, so to understand aspects that otherwise would be left unsaid or not sufficiently studied and explained.

Each manuscript submitted to publication will be selected by the members of the Editorial Board, on the basis of its typology and on its topic. It will be then sent by the responsible of the specific section to two expert referees who will express a motivated judgement. The final decision on the manuscript acceptance will be taken by the Editorial Board after having read the referees' opinion.

Sito internet

www.medicjournalcampus.it

Valutazione Anvur: Fascia A, Area 11 - Scienze storiche, filosofiche, pedagogiche e psicologiche

Editor

Paolo Arullani
Università Campus Bio-Medico di Roma

Scientific Coordinator

Joaquín Navarro-Valls
Università Campus Bio-Medico di Roma

Associate Editors

Felice Barela, Università Campus Bio-Medico di Roma
Paola Binetti, Università Campus Bio-Medico di Roma
Maria Teresa Russo, Università Campus Bio-Medico di Roma
Daniele Santini, Università Campus Bio-Medico, Roma
Vittoradolfo Tambone, Università Campus Bio-Medico di Roma
Albertina Torsoli, Versiox, Svizzera

Scientific Secretariat

Maria Dora Morgante, Università Campus Bio-Medico di Roma
Barbara Osimani, Università degli Studi di Camerino (MC)
Veronica Roldán, Università degli Studi Roma Tre

Editorial Board

Maria Grazia Albano, Università degli Studi di Foggia
Luciana Angeletti, Sapienza Università di Roma
Dario Antiseri, Libera Università Internazionale degli Studi Sociali, Roma
Marta Bertolaso, Università Campus Bio-Medico di Roma
Renzo Caprilli, Sapienza Università di Roma
Lucio Capurso, Sapienza Università di Roma
Michele Cicala, Università Campus Bio-Medico di Roma
Francesco D'Agostino, Università degli Studi di Roma "Tor Vergata"
Paolo Dario, Scuola Superiore Sant'Anna, Pisa
Pierpaolo Donati, Università degli Studi di Bologna
Luciano Floridi, University of Hertfordshire/ University of Oxford, Regno Unito
Luigi Frati, Sapienza Università di Roma
Luigi Frudà, Sapienza Università di Roma
John Fox, University of Oxford, Regno Unito
Giuseppe Galli, Università degli Studi di Macerata
Enzo Grossi, Fondazione Bracco, Milano
Gregory Katz, ESSEC Business School, Francia
Renato Lauro, Università degli Studi di Roma "Tor Vergata"
Alessandro Martin, Università degli Studi di Padova
Alfred Nordmann, Technische Universität, Darmstadt, Germania
Michelangelo Peláez, Università Campus Bio-Medico di Roma
Maddalena Pennacchini, Università Campus Bio-Medico di Roma
Julian Reiss, Erasmus University, Paesi Bassi
Paolo Maria Rossini, Università Cattolica del Sacro Cuore, Roma
Cesare Scandellari, Università degli Studi di Padova
Luciano Vettore, Università degli Studi di Verona

© Pacini Editore S.p.A.

I diritti di traduzione, di memorizzazione elettronica, di riproduzione e di adattamento totale o parziale con qualsiasi mezzo (compresi i microfilm e le copie fotostatiche) sono riservati per tutti i Paesi. La violazione di tali diritti è perseguibile a norma di legge per quanto previsto dal Codice Penale.

Direttore responsabile/*Manager* Maria Teresa Russo; Per abbonamenti/*For subscription*: abbonamenti@pacinieditore.it

Stampa/*Printed by* Pacini Editore S.p.A., Via A. Gherardesca • 56121 Ospedaletto • Pisa

ABBONAMENTI/SUBSCRIPTIONS

Abbonamenti per l'Anno 2014

Italia: Privati, € 40,00; Enti Istituzionali, € 75,00; Studenti, € 30,00.

Eestero: Privati, € 80,00; Enti Istituzionali, € 150,00; Studenti, € 60,00.

Prezzo di copertina per singola copia e per volume 2013: € 20,00.

L'abbonamento decorre dal gennaio al dicembre.

Gli abbonamenti possono essere attivati:

- a) via e-mail a: abbonamenti@pacinieditore.it
- b) per posta: Pacini Editore S.p.A. – Ufficio Abbonamenti, Via Gherardesca 1, 56121 Ospedaletto (Pisa)
- c) online su www.pacinieditore.it

Subscriptions for 2014

Italy: Individuals, € 40,00; Institutions, € 75,00; Students, € 30,00.

Abroad: Individuals, € 80,00; Institutions, € 150,00; Students, € 60,00.

Single copy and 2013 issue, € 20,00.

Abroad, € 40,00.

Subscriptions request and payment may be issued:

- a) by e-mail addressed to abbonamenti@pacinieditore.it
- b) by mail to the following address: Pacini Editore S.p.A. – Ufficio Abbonamenti, Via Gherardesca 1, 56121 Ospedaletto (Pisa)
- c) online at www.pacinieditore.it



Finito di stampare nel mese di Dicembre 2014
presso le Industrie Grafiche della Pacini Editore S.p.A.
Via A. Gherardesca • 56121 Ospedaletto • Pisa
Telefono 050 313011 • Telefax 050 3130300
www.pacinimedicina.it

ISTRUZIONI PER GLI AUTORI

Manoscritti

I manoscritti possono essere presentati in italiano o in inglese e devono essere accompagnati da una Cover Letter ove si spiega brevemente l'*appeal* del lavoro.

Le pagine devono essere numerate consecutivamente.

La **prima pagina** deve comprendere (a) il titolo dell'articolo in italiano e in inglese, (b) il nome per esteso e il cognome del/degli autore/i, (c) la (le) rispettiva(e) istituzione(i), (d) il titolo corrente per le pagine successive, (e) l'indirizzo per la corrispondenza di uno degli autori, (f) eventuali note a piè di pagina.

I manoscritti devono includere un **Sommario Breve** di circa 20 parole, tre-sei *Parole-Indice* e un **Sommario Esteso** (circa 200 parole) il tutto sia in italiano che in inglese strutturato a seconda del tipo di articolo, in uno dei due modi che seguono: **Premessa, Materiali e metodi, Risultati, Conclusioni** (per gli articoli contenenti dati di ricerche) oppure **Premessa, Contributi o Descrizioni, Conclusioni** (per le rassegne, commenti, saggi).

Note a piè di pagina

Nel manoscritto possono essere inserite delle note a piè di pagina, richiamate nel testo con il numero arabo attaccato alla parola e prima dell'eventuale segno d'interpunzione. Si suggerisce di utilizzare le note solo realmente necessarie e come note esplicative al testo. Tutti i richiami bibliografici vanno inseriti nei riferimenti bibliografici.

Riferimenti bibliografici

I richiami bibliografici nel testo devono essere indicati tra parentesi tonde, riportando solo il cognome dell'autore (quando sono solo due, i cognomi vanno separati dalla "e", quando sono invece più di due, riportare solo il nome del primo autore, seguito da et al.). I riferimenti bibliografici vanno poi riportati alla fine del manoscritto, in ordine alfabetico e senza numerazione. In bibliografia i cognomi e le iniziali dei nomi di tutti gli autori (quando sono più di tre, riportare solo i nomi dei primi tre autori, seguiti da et al.), il titolo dell'articolo in corsivo, il titolo della rivista abbreviato in accordo con l'*Index Medicus*, l'anno di pubblicazione, il numero del volume, la prima e l'ultima pagine dell'articolo devono essere riportati secondo lo stile qui di seguito esemplificato:

Articoli di Giornali: Epstein O, De Villers D, Jain S et al. *Reduction of immune complex and immunoglobulins induced by D-penicillamine in primary biliary cirrhosis*. N Engl J Med 1979;300:274-8.

Libri: Blumberg BS. *The nature of Australia Antigen: infectious and genetic characteristics*. In: Popper H, Scaffener F, Eds. *Progress in Liver Disease*. Vol. IV. Grune and Stratton, New York and London 1972:367-9.

Tabelle e figure

Le **Tabelle** devono essere numerate consecutivamente con numeri romani e devono essere consegnate su file separati in formato .doc o .rtf. Le **Figure** devono essere numerate consecutivamente con numeri arabi e devono essere presentate anch'esse su file separati in formato .jpeg o .tiff con definizione di 300 dpi, accompagnate da esplicite *legende* con definizioni di tutti i simboli ed abbreviazioni usati. Qualora i file dovessero essere di bassa definizione o scarsa qualità, la redazione si riserva di comunicarlo agli autori, in modo che vengano riforniti. Nel caso di materiale illustrativo già pubblicato altrove o da altri autori, dovrà essere richiesta l'autorizzazione e indicata chiaramente la fonte in legenda, specificando se è stata riproposta in originale oppure modificata.

Ringraziamenti

I ringraziamenti devono essere riportati in fondo allo stesso file dell'articolo.

Autori

Nel caso di più autori, specificare se questi desiderano che sia indicato in cima al manoscritto il ruolo di ciascuno nel lavoro (es: ricercatore principale, autore *senior*, partecipante, etc; oppure più dettagliatamente).

Manoscritti riveduti e bozze

I **manoscritti** verranno rinviati agli autori con i commenti dei *referees* e/o una revisione a cura della Segreteria Scientifica. Se accettati per la pubblicazione, i testi dovranno essere rimandati alla Segreteria Scientifica con il visto del primo autore. A meno di esplicita richiesta, la correzione delle **bozze** sarà effettuata direttamente dalla Segreteria Scientifica sulla base del testo finale vistato. Gli autori sono pregati di rinviare il materiale per *corriere rapido*.

Estratti

Un (1) estratto in PDF sarà inviato via mail al primo autore di ogni articolo pubblicato. Eventuali estratti a stampa (da richiedere all'atto dell'invio del dattiloscritto vistato) saranno addebitati agli autori.

Copyright

I manoscritti e il relativo materiale illustrativo rimangono di proprietà del Giornale e non possono essere riprodotti senza un permesso scritto. Assieme al manoscritto gli autori sono pregati di inviare alla Segreteria Scientifica la seguente dichiarazione (a firma di ciascun autore): "I sottoscritti trasferiscono tutti i diritti d'autore del manoscritto (titolo dell'articolo) a Pacini Editore, Pisa, nel caso il manoscritto sia pubblicato su MEDIC. Gli autori assicurano che l'articolo non è stato pubblicato in precedenza, ne è in corso di valutazione presso altro giornale".

Indirizzo per invio dei Manoscritti

Il lavoro e tutta la documentazione vanno inviati in formato .doc all'indirizzo e-mail di MEDIC (medic@unicampus.it).

Per ulteriori informazioni rivolgersi a MEDIC, Segreteria Scientifica, c/o Università Campus Bio-Medico di Roma, Via Álvaro del Portillo, 21 - 00128 Roma. Tel. (39) 06-225419050 Fax (39) 06-225419075. E-mail: medic@unicampus.it.

Peer Review

Ciascun manoscritto sottoposto per la pubblicazione verrà selezionato dai membri del Comitato Editoriale, in base alla tipologia di manoscritto e all'argomento contenuto, e sarà inviato dal responsabile della sezione specifica a due *referee* esperti che formuleranno un giudizio motivato. La decisione finale sull'accettazione del manoscritto verrà presa dal Comitato Editoriale, dopo aver conosciuto i pareri dei *referee*.

Lista di controllo

Prima di spedire il manoscritto, si prega di controllare la lista che segue:

1. Manoscritto accompagnato da Cover Letter
2. Cognome e nome per esteso degli autori
3. Istituzioni di appartenenza degli autori con il nome della città dello Stato
4. Titolo in italiano e in inglese
5. Titolo corrente
6. Sommario breve (circa 20 parole) in italiano e in inglese
7. Sommario esteso (circa 200 parole) in italiano e in inglese
8. Ringraziamenti (in fondo al manoscritto)
9. Autori (ruoli) (ove richiesto)
10. Dichiarazione di cessione dei diritti d'autore
11. Indirizzo completo di uno degli autori per la corrispondenza (incluso numero di fax)
12. Richiami bibliografici nel testo tra parentesi tonde con nome autore e anno
13. Riferimenti bibliografici in ordine alfabetico e secondo lo stile raccomandato
14. È stato consultato per lo stile un numero precedente della rivista?
15. Richiesta di estratti

INSTRUCTIONS TO AUTHORS

Manuscripts

Manuscripts can be submitted in Italian or English and should be accompanied by a cover letter. Pages must be numbered consecutively.

The title page should include: (a) title of the article in Italian or English, (b) name and surname(s) of all author(s), (c) authors' affiliation and address, (d) running head, (e) corresponding author, (f) footnotes.

The submitted material should also include: a **Short Abstract** of approximately 20 words, three to six keywords and an **Extended Abstract** (approximately 200 words), in Italian and English (for articles in Italian) or only English (for articles written in another language than Italian). The article should be structured according to the following format: **Background, Materials and Methods, Result, Conclusion** (for articles reporting research data), or **Background, Contributions or Description, Conclusion** (for review articles, critical comments, essays).

Footnotes

Footnotes are allowed but it is suggested to use them only if necessary and strictly relevant to the main text. They should be indicated by a superscript Arabic number attached to the relevant word and before any punctuation mark.

All bibliographical references should be included in the list of references.

References

Bibliographical references in the text should be indicated in parentheses, reporting only the surname of the author (when they are only two, the names must be separated by "and"; when they are more than two, only the name of the first author should be mentioned, followed by et al.). A list of bibliographical references should appear at the end of the manuscript, in alphabetical order and without numbering. Each citation should include the names and initials of the names of all authors (when they are more than three, only the name of the first three authors should be mentioned, followed by et al.); the article title in italics, journal title, abbreviated according to the 'Index Medicus', year of publication, volume number, first and last pages of the article. Examples:

Newspaper articles: Epstein O, De Villers D, Jain S et al. *Reduction of immune complex and immunoglobulins induced by D - penicillamine in primary biliary cirrhosis*. N Engl J Med 1979, 300:274-8.

Books: Blumberg BS. *The nature of Australia Antigen: infectious and genetic characteristics*. In: Popper H, F Scaffener, Eds. Progress in Liver Disease. Vol IV. Grune and Stratton, New York and London 1972:367-9.

Tables and figures

Tables should be numbered consecutively with Roman numerals and must be supplied as separate files .Doc or .RTF. Figures should be numbered consecutively with Arabic numerals and should also be submitted as separate files in .Jpeg or .Tiff with resolution of 300 dpi, accompanied by legends with explicit definitions of all symbols and abbreviations used. The editorial staff reserves the right to request the authors to provide them with higher quality material in case the submitted files are of poor quality or low resolution. In the case of illustrative material already published elsewhere or by other authors, permission must be requested and the source must be clearly indicated in the legend, specifying whether it was revived in original or modified.

Acknowledgements

Acknowledgements must be included in the article file at the bottom.

Authorship

In case of multiple authors, the role of each may be specified on top of the manuscript (eg: principal investigator, senior author, participant, etc., or more detail).

Reprints

One (1) pdf file will be sent to the first author. Colour prints and paper reprints will be charged to the author(s) who have requested them.

Revised Manuscript and proofs

Manuscripts will be returned to the corresponding author with the referees' comments and/or the revisions by the Scientific Secretariat. If accepted for publication, the text should be returned to the Secretariat with the approval by the first author. Unless explicitly requested otherwise, the correction of the proofs will be carried out directly by the Scientific Secretariat on the grounds of the approved manuscript. The authors are kindly requested to return the material by **special delivery**.

Copyright

Manuscripts and corresponding illustrative material remain property of the Journal and should not be reproduced without written permission. If the paper is accepted for publication, the corresponding author will be asked to sign a copyright transfer declaration. The authors warrant that the article has not been previously published and is not under consideration for publication by another journal.

Address for Manuscript

The manuscript and all documentation must be sent in .Doc format to the e-mail MEDIC (medic@unicampus.it).

For information contact, MEDIC, Segreteria Scientifica, c/o Università Campus Bio-Medico di Roma, via Álvaro del Portillo, 21 - 00128 Roma. Tel. (39) 06-225419050 Fax (39) 06-225419075.

Peer Review

Each manuscript submitted for publication is selected by the members of the Editorial Board, on the basis of its typology and topic. It is then sent by the responsible of the specific section to two expert referees who are asked to express a motivated judgement. The final decision on manuscript acceptance is taken by the Editorial Board on the basis of the referees' opinion.

Submission Checklist

Please use the following checklist before mailing the manuscript:

1. The manuscript and the Cover Letter
2. Full name and surname of all authors
3. Corresponding addresses of the authors
4. Title
5. Running head
6. Short Abstract (approx.20 words)
7. Extended Abstract (approx. 200 words)
8. Acknowledgements (at the end of the manuscript)
9. Multiple authorship (where required)
10. Copyright statement
11. Full corresponding address of one of the authors (including FAX number and e.mail)
12. Bibliographical references in the text in parentheses with author's name and year
13. References in alphabetical order and according to the style recommended
14. Have you checked a previous issue of the Journal for format of presentation?
15. Reprints required

INVITO ALLA LETTURA

AN INVITATION TO READ

In accordo con la filosofia di MEDIC (Un Giornale per il Nostro Tempo, 1993; 1: 71-72), questo Numero comprende articoli di varia natura, aventi peraltro in comune l'interesse per i problemi d'ordine metodologico, etico e relativi alla formazione del personale sanitario. *Following the philosophy of MEDIC (A Journal for Our Times, 1993; 1: 71-73), this issue includes articles of various kinds, however all share a special interest in problems related to methodology and ethics, as well as to the training of health workers.*

Paradoxes in somatic mutation theory of carcinogenesis

Paradossi nella teoria cancerogena basata sulle mutazioni somatiche

MARIANO BIZZARRI, ALESSANDRA CUCINA, ROBERTO VERNA

MEDIC 2014; 22(2): 15-24

Cancer still constitutes a major health problem and continues in challenging our scientific and clinical strategies. A new, revolutionary conceptual framework is urgently warranted in order to cope with it.

La diffusione crescente dei tumori rappresenta un problema di straordinaria rilevanza che le attuali strategie scientifiche e terapeutiche si sono rivelate inadeguate ad affrontare. È necessario un nuovo e rivoluzionario modello teorico per affrontare questa patologia.

Cancer is ontogenetically pre-programmed

Il cancro è ontogeneticamente pre-programmato

JEKATERINA ERENPREISA

MEDIC 2014; 22(2): 25-28

Cancer cells' stemness and immortality are achieved through recapitulation of the evolutionary life-cycle program imprinted in the genom.

La staminalità e l'immortalità delle cellule tumorali sono raggiunte attraverso la ricapitolazione del programma del ciclo vitale evolutivo impresso nel genoma.

Prognostic and predictive DNA methylated biomarkers in colorectal cancer in the era of emerging technologies

Metilazione del DNA come biomarcatore prognostico e predittivo nelle neoplasie colon-rettali nel contesto delle tecnologie emergenti

EMANUELA MASSI, VALENTINA SUMMA, MARIANGELA DE ROBERTIS, ANTONELLA ROMANELLI, FRANCESCO PICARDO, MANUELA COSTANTINI, LUISA LOIACONO, MARIA LUANA POETA

MEDIC 2014; 22(2): 29-43

Despite in the past few decades an increasing number of high-throughput platform for genome-wide epigenetic studies has been developed favoring the identification of novel epigenetic targets, however the large plethora of generated data not always provide new tools which can be efficaciously translated in clinical setting. This may suggest that the progress in diagnostics and therapeutics biomarker studies should not be conceived only in a deep pathway understanding and single target identification but it should encompass a more comprehensive approach which aims to develop a much-needed framework integrating laboratory science, bioinformatics, histopathological and clinical expertise.

Le modificazioni epigenetiche rivestono un ruolo cruciale in tutte le fasi di sviluppo dei tumori del colon-retto dalle più precoci a quelle più tardive. Nonostante l'emergere di nuove piattaforme di analisi high-

throughput dell'epigenoma (Next Generation Sequencing) abbia permesso di identificare nuove alterazioni epigenetiche, solo pochi targets epigenetici presentano una reale utilità clinica mettendo pertanto in risalto l'esigenza di modelli conoscitivi multidisciplinari che consentano un'efficace traslabilità in ambito clinico di tali informazioni.

Ethical implications of care in terminally ill patients

Implicazioni etiche nella cura dei malati terminali

LUZ MARÍA PICHARDO GARCÍA, JOSÉ ANTONIO SÁNCHEZ BARROSO, MICHELE CHARLOTTE COULON

MEDIC 2014; 22(2): 44-57

Bioethical analysis of the ethical implications of excellence palliative care for terminally ill patients: from the perspective of human dignity. *Analisi bioetica delle implicazioni etiche delle cure palliative di eccellenza per malati terminali: dal punto di vista della dignità umana.*

Care approaches of breast cancer, towards an awareness of body image

Approcci di cura per il cancro al seno, verso una consapevolezza dell'immagine corporea

LUCIA GIULIANI, MARIKA LANGELLA

MEDIC 2014; 22(2): 58-61

Our focus is investigating the impact of breast cancer in the perception that women have of their bodies. After a brief overview on the medical and surgical aspects we present the psychological and ethical aspects of the issue to demonstrate how breast cancer necessarily needs to be approached with a multidisciplinary team. Breast cancer hits the sphere of corporeality in the most intimate sense of the term. Welcoming and accompanying patients throughout the diagnostic and treatment process is the only possible cure in order to adopt strategies and actions ethically right.

Focus dell'articolo è un'indagine sull'impatto del cancro alla mammella nella percezione che la donna ha del proprio corpo. Dopo un breve excursus sugli aspetti medici e chirurgici, si presentano quelli psicologici ed etici per dimostrare come la patologia del cancro alla mammella debba necessariamente essere affrontata con un'equipe multidisciplinare. Accogliere e accompagnare le pazienti attraverso tutto l'iter diagnostico e terapeutico è l'unica cura possibile al fine di adottare strategie e azioni eticamente giuste.

Nursing care dependency in cancer patients

La dipendenza dall'assistenza nel paziente oncologico

MICHELA PIREDDA, MARIA TERESA CAPUZZO, MARIA MATARESE, MARIA GRAZIA DE MARINIS

MEDIC 2014; 22(2): 62-66

Patients' care dependency is discussed within the context of the care relationship and its meaning in cancer patients life is addressed.

L'articolo offre una discussione della dipendenza dall'assistenza come fenomeno che si esplica all'interno di una relazione di cura e descrive i significati che può assumere nelle esperienze dei pazienti con diagnosi di tumore.

“Active home-based”: un nuovo modello per il trattamento del cancro
“Active home-based”: a new model for cancer treatment

ANNAMARIA DI MARI, SEBASTIANO BORDONARO, PAOLO TRALONGO

MEDIC 2014; 22(2): 67-73

La chemioterapia orale può rappresentare uno strumento efficace nella cura del tumore per cui l'accesso a tali cure da parte dei pazienti con barriere correlate all'età, distanza dai centri di cura o gestione di comorbidità o effetti collaterali dei farmaci è fondamentale per ottenere risultati ottimali. Il “Domicilio attivo”, che porta la chemioterapia orale al domicilio del paziente, può rappresentare un nuovo modello di assistenza capace di trasferire la cura del cancro dall'ospedale al domicilio.

Oral chemotherapy can be an effective tool in the treatment of cancer. Access to such care by patients with age-related barriers, distance to health centers or management of co-morbidity or side effects of drugs, is essential for optimal results. The “Active home-based” cancer treatment, bringing oral chemotherapy to the patient's home, may represent a new care model capable of transferring cancer care from the hospital to the home.

Intervista a Sylvie Ménard

Interview with Sylvie Ménard

ELISABETTA LISI, PAOLA BINETTI

MEDIC 2014; 22(2): 74-84

L'intervista presenta la testimonianza di tre donne che hanno avuto a che fare con il cancro da prospettive molto diverse.

This interview presents the testimonial of three women who have been dealing with cancer from very different perspectives.

Filosofia pratica: studio teoretico delle *Good Laboratory Practice*
Good Laboratory Practice Handbook

GIAMPAOLO GHILARDI

MEDIC 2014; 22(2): 85-90

Il presente studio descrive e analizza secondo i criteri della filosofia pratica il manuale di riferimento ufficiale per le *good practice* nei laboratori.

According to the criteria of practical philosophy, the present study describes and analyzes the official reference manual for “good practice” in laboratories.

Il caso Avastin: tra regolamentazione dell'uso dei farmaci e contenimento della spesa

The Avastin affaire: between regulation of drug use and expenditure restraint

MARIANNA CATALINI, REMO APPIGNANESI

MEDIC 2014; 22(2): 91-98

Il caso Avastin ha determinato una interessante dialettica tra le istituzioni e le pronunce giurisdizionali che getta luce sul rapporto tra dimensione economica e salute.

The Avastin case has brought about an interesting connection among the institutions as well as jurisdictional judgments shed light on the relationship between economic aspects and health.

Editoriale

Editorial

MARTA BERTOLASO

Institute of Philosophy of Scientific and Technological Practice, Università Campus Bio-Medico di Roma

“The pessimist is commonly spoken of as the man in revolt. He is not. [...] The person who is really in revolt is the optimist”.

(Chesterton GK. The Defendant, 1901)

Since I started studying cancer, its explanatory models and some epistemological issues that cancer biology sets both to scientists and philosophers, have forced me to a deeper reflection about how things evolve in science and in society. What at the beginning were just intuitions, have now become firm beliefs: one of them is that scientists really look for truth – although always partial – and usually behave in a very humble attitude. This is not an idealistic view of science: good scientists ask the right questions and struggle to contribute to our understanding of the world through their work. Difficulties come when social and especially economic interests and constraints deform and prevent some (or many of them) from doing so. Some of them are not good scientists, but in this case there is no interest in discussing the relevance of their work both in scientific or ethical terms as the well-known mantra ‘bad science, bad ethics’ still remains an undiscussed fact. In a society in which science is often driving social commitments the reflection about how and why some paradigms are difficult to change is particularly relevant. The peculiar interchanging between optimistic and pessimistic view of what science can really do for us, and our society, is an interesting issue we should more carefully think about. Chesterton has beautifully

expressed the conviction that has encouraged these studies: “The pessimist is commonly spoken of as the man in revolt. He is not. Firstly, because it requires some cheerfulness to continue in revolt, and secondly, because pessimism appeals to the weaker side of everybody, and the pessimist, therefore, drives as roaring a trade as the publican. The person who is really in revolt is the optimist, who generally lives and dies in a desperate and suicidal effort to persuade all the other people how good they are. [...] Every one of the great revolutionists, from Isaiah to Shelley, have been optimists. They have been indignant, not about the badness of existence, but about the slowness of men in realizing its goodness. The prophet who is stoned is not a brawler or a marplot. He is simply a rejected lover. He suffers from an unrequited attachment to things in general” (Chesterton, 1901).

Let us, therefore, in this Special Issue focus on some aspects related to a complex disease such as cancer, that justify the on-going discussion among different positions about the right perspective for looking at cancer. Going around in my university, listening to people in other countries and at various conferences, learning from people who suffered cancer, I have been impressed by the strength and peculiar commitment that cancer can generate in researchers, students, doctors, patients and ordinary people: a commitment to understanding and to looking for a meaning and find it. Those who succeed in this effort are winners, the others still searchers. The challenge that cancer sets is often a life-time commitment, part of our historical and biological evolution.

Precisely because we lack definitive answers, cancer has helped a lot of people to take over the challenge to ask the right questions. This is, I believe, the most characteristic feature of human being when dealing with life, our own life and life in general. Asking oneself and others the right question is the main role of a good mother or father, of a good teacher, and of a good researcher. In this Special Issue I have, therefore, asked some ‘optimistic’ people to contribute to this publica-

Indirizzo per la corrispondenza
Address for correspondence

Prof.ssa Marta Bertolaso

Assistant Professor
Institute of Philosophy of Scientific and Technological Practice
Faculty of Engineering
Università Campus Bio-Medico di Roma
Via Alvaro del Portillo, 21 - 00128 Roma
e-mail: m.bertolaso@unicampus.it

tion. The original idea was to explore some problems arising within science itself and some solution scientists and caregivers have been able to develop when dealing with such a complex disease. Different interpretative models, in fact, and ethical issues arise in the scientific and clinical practice. Therefore explaining, curing and caring for cancer patients are the main concepts which guided the work of these months. Each one with her/his style, presenting their own hypothesis and perspectives or sharing results from a team work, whose output is the result of careful and long-lasting analysis, the authors contribute with original papers that shed light on and open new questions about what is going on in cancer research. This Special Issue is meant to present the state-of-the-art of cancer research from the perspective of open questions more than final answers, to shed light on the critical issues that cancer complexity is arising from different points of view. Three topics can be recognized in the Special Issue: explaining cancer, curing cancer and caring for patients.

From a scientific point of view, cancer biology offers a paradigmatic case study for biological processes because of its multi-level phenomenology. Such process affects almost all levels of the biological organization: from genes to cells, tissues and organs. Such phenomenology also arises the question concerning the extent to which genetic, organismic or environmental factors are causally relevant in the process of structuring (or of disruption) of a biological organization. From a philosophical point of view, it has been acknowledged that when spatio-temporal continuous causal processes are at work no unique explanatory tool is either necessary or sufficient: "We need a theory of explanation that captures several different possibilities" (Woodward, 2011). There is, in fact, an ongoing revolution forcing the scientific community to elaborate new multilevel and complex models especially when dealing with the organizational and evolving features of living systems.

The persistence of these systems in space and time poses philosophical questions regarding the adequateness and the epistemological status of both causal accounts and explanatory models, which often emerge as relational dynamic networks with elements that acquire a specific explanatory relevance depending on the level of discussion and on the scientific question posed. Such on-going revolution is driving a debate in scientific literature as well, reinforcing the interest for cancer research, besides cancer biology, in order to understand how science works in practice when dealing with complex biological systems, or multi-level biological processes. Interestingly such debate is engaged on the territory of the reductionism and anti-reductionist arguments. To a first approximation, there is a theory that defends the genetic origin of cancer (SMT) and another one that claims that cancer is a problem of tissue organization (TOFT). The former is classified as reductionist, as far as it is also assuming genetic determinism as background epistemological framework. The latter defines itself as antireductionist and assumes emergentism and organicism as default approaches in accounting

for carcinogenesis, and therefore acknowledges that the environmental context is more relevant than genes in originating and consolidating the specific phenotype of tumour cells.

In *Paradoxes in somatic mutation theory of carcinogenesis*, Bizzarri et al. present some reasons and terms of the on-going debate in the scientific literature about two different and apparently opposing explanatory theories of cancer. The Somatic Mutation Theory of carcinogenesis, in fact, encompasses significant inconsistencies and, as now admitted by its own supporters, can hardly explain the emergence of tissue-based processes, like cancer. The increasingly burden of unexplained paradoxes and shortfalls is driving the current carcinogenesis theory toward a blind alley. To remedy this situation, some researchers are suggesting that cancer research should be re-framed by embracing new theoretical perspectives, taking the cells-microenvironment interplay as the privileged etiopathogenic level of observation, and by assuming radically different premises as well as new methodological settings.

As I have exposed in different papers, evidences that cancer cannot be considered the result of causal events but of a continuum of dynamical changes, have shifted the explanatory focus of research programs from molecular parts to their interactions. From a philosophical point of view this focuses the attention on the inter-level regulatory feature of such process and on the multi-level phenomenology of the process itself. Moreover, the multiplicity of levels, causes and features of tumour cells phenotype, open a double reflection on the possibility of reductionism in biological sciences and on how biological determinations should be understood and explained. Different perspective can be therefore adopted either in scientific practice and in the interpretative framework of the neoplastic process. These considerations justify contributions by Jekaterina Ęrenpreisa and by Massi et al. From very different perspectives they give us interesting example of how scientists can deal with such issues.

Ęrenpreisa discusses how cancer can be considered as ontogenetically pre-programmed, i.e. how cancer cells' stemness and immortality are achieved through the illegitimate recapitulation of the evolutionary life-cycle program imprinted in the genome. Her thesis supports the inadequateness of the reductionist theory of cancer origin from stochastic somatic mutations to account for cancer development. In her contribution she shows how the concept of cancer stem cell (CSC), which appeared relatively recently as a complementation to somatic mutation theory needs to be put into the evolutionary biological context. She therefore offers a conceptual bridge between the CSC model and the most old embryological theory of cancer origin proposed in the 19th century. This theory postulates that immortality of cancer cells is achieved through the ontogenetic cycle of reproduction.

Massi et al. paper *Prognostic and predictive DNA methylated biomarkers in colorectal cancer in the era of emerging technologies* tackles a specific kind of cancer that has been giving us already important insights about cancer biology.

In particular they discuss how the progress made by studies devoted to diagnostic and therapeutic biomarkers should not be conceived only as means for understanding related biological pathways and to identify and single target but it should encompass a more comprehensive approach focused on developing a much-needed framework for integrating laboratory science, bioinformatics, histopathological and clinical expertise. Despite the rapidly evolving sequencing technologies, which are giving an unprecedented opportunity for identification of cancer biomarkers, the large plethora of generated data not always provides new tools which can be efficaciously translated in clinical setting. Examples are taken from colorectal cancer (CRC) that is the third most common cancer worldwide, and results from the progressive accumulation of genetic and epigenetic alterations that have indeed attracted considerable interest as potential biomarkers for the early detection of disease onset, prognosis and choice of treatment, and the monitoring of disease after therapy.

In the second part of the Special Issue, ethical reflections are offered moving from specific and concrete experiences. In *Ethical implications of care in terminally ill patients: an approximation from dignity* Pichardo Garcia et al. intend to do a bioethical analysis of the ethical implications of care for terminally ill patients with the perspective of human dignity. After an historical analysis they show that the possibility to keep artificially vital some functions, have brought profound changes in social, economic, legal and medical areas. Not surprisingly bioethics emerged in this context. Moving from that previous analysis they develop an argument in favour of the centrality of the human person in curing cancer.

Giuliani and Langella in *Care approaches of breast cancer, towards an awareness of body image* give us a more concrete example of how it is possible to take care of patients who suffered of breast cancer. Aesthetic integrates the ethical reflection on how curing and caring for them. The authors therefore analyse the perception of the body in order to understand the importance of care in breast cancer and suggest that what they call 'holistic view of the diseased person' clinicians can respond professionally to the request for care.

In the last two papers Piredda et al. in *Nursing care dependency in cancer patients* and Di Mari et al. in *Active home-based: a new model for treatment of cancer* offer, respectively, qualitative studies which underline the relational dimension of care dependency and the centrality of the nurse-patient relationship within the patients' experience of care dependency and a home based model of caring in which the domestic environment plays a relevant role in the process of caring for patients. The bodily dimension again emerges as an important and non-elusive aspect of taking care of people who are affected by this disease. In particular Piredda and colleagues show how nurses' central role is fundamental in transforming patients' experience of care dependence in an acceptable and positive one thus decreasing patients suffering. In a society in which the concept of dependency is influenced by culture,

philosophy and politics, nurses role acquire a specific and important relevance bringing back the person at the centre of any therapy and treatment beyond the clear complexity and multidimensional features of cancer and its subjective and objective implications.

Finally, I wanted to dedicate a section to a testimonial of three women who have been dealing with cancer from very different perspectives. Sylvie Ménard was my mentor in my thesis on cancer when I was still a biology student in Milan. She is one of the persons I have learnt more from. She is one of those 'daring' people who really ask questions, instead of always giving answers when facing the complexity of life. Renowned for her research on cancer, Sylvie Ménard contracted this disease herself some years ago. Since then, her strength in tackling important questions in the cancer biology has developed into a way of looking in the same way at the most important questions we face in our own life: the human reaction and capability to take over a disease for which there is apparently no way out. An example as a professional, she has become a point of reference in the public opinion when discussing professional and social issues related to cancer. Elisabetta Lisi, a young researcher who is still working in health care, interviewed Sylvie Menard, bringing together two generations' questions and answers. The interview is divided into 4 sections. In the first one Menard' scientific experience is presented. In the second and third one, issue related to cancer research are discussed and some ethical points are addressed. The last section is devoted to young researchers: a beautiful contribution for next generations who are willing to understand what a complex disease such as cancer and what personal and sociological consequences can still teach us. Paola Binetti finally offers her comments on such interview highlighting some aspects that the reader will find important to understand why I have chosen that quote from Chesterton at the beginning. Passion for life and human capability of understanding are the driving forces of any research and possibility of human kind if they wish to take care of others in a way that is itself a source of humanization. "The cause which is blocking all progress today is the subtle scepticism which whispers in a million ears that things are not good enough to be worth improving. If the world is good we are revolutionaries, if the world is evil we must be conservatives. These essays, futile as they are considered as serious literature, are yet ethically sincere, since they seek to remind men that things must be loved first and improved afterwards" (From G.K. Chesterton, *The Defendant*, 1901). I think that it is not by chance that three women are offering us this final interview that we are publishing in its almost integral version.

Sin dagli inizi dei miei studi sul cancro, i modelli esplicativi e alcune questioni epistemologiche poste dalla biologia del cancro a scienziati e filosofi mi hanno costretto a una riflessione più profonda sull'evoluzione delle teorie in ambito scientifico e sociale. Originariamente solo intuizioni, ora alcune

considerazioni sono diventate una convinzione. Prima di tutto ho compreso che gli scienziati in realtà cercano la verità – sebbene sempre parziale – e di solito si comportano assumendo un atteggiamento molto umile. Non si tratta di una visione idealistica della scienza. Credo che i veri scienziati facciano domande giuste e lottino per contribuire alla nostra comprensione del mondo attraverso il loro lavoro. Le difficoltà si presentano quando vincoli e interessi economici particolari deformano e prevengono alcuni (o molti di loro) dal fare ciò. Alcuni di loro non sono buoni scienziati, ma in questo caso non vi è alcun interesse a discutere la rilevanza del proprio lavoro sia da un punto di vista scientifico che da un punto di vista etico, dato che il ben noto mantra “cattiva scienza cattiva etica” rimane ancora una realtà indiscussa. Nella società in cui la scienza è spesso motore di sviluppo sociale la riflessione su come e perché alcuni paradigmi siano difficili da cambiare è particolarmente rilevante. Il peculiare interscambio tra visione ottimistica e pessimistica di ciò che la scienza può davvero fare per noi e la nostra società è un problema interessante che dovremmo prendere in considerazione più attentamente. Chesterton ha magnificamente espresso la convinzione al centro di questi studi: “In genere si ritiene che il pessimista sia un uomo in rivolta. Non è così. Primo, perché mantenersi in uno stato di rivolta richiede buon umore e, secondo, perché il pessimismo si appella al nostro lato debole, e quindi il pessimista fa affari d'oro come l'oste. La persona davvero in rivolta è l'ottimista, che di solito vive e muore nel tentativo disperato e suicida di convincere tutti gli altri del loro valore. Tutti i grandi rivoluzionari, da Isaia a Shelley, erano ottimisti. Non si indignavano per la bruttezza dell'esistenza, ma per la lentezza con cui gli uomini si accorgono della sua bellezza. Il profeta che viene lapidato non è un attaccabrighe o un guastafeste, ma soltanto un amante respinto”. (G.K. Chesterton, *The Defendant*, 1901).

In questo numero si esaminano alcuni aspetti relativi ad una malattia complessa come il cancro che giustificano l'attuale dibattito tra posizioni diverse, per cercare la giusta posizione da cui dovremmo guardare il cancro. Andando in giro nella mia università, ascoltando persone in altri paesi e in varie conferenze, imparando da persone che sono state colpite dal cancro sono stata impressionata dalla forza e dall'impegno particolare che una malattia complessa come il cancro può generare in ricercatori, studenti, medici, pazienti e gente comune: un impegno per la comprensione e per la ricerca e per trovare un significato. Coloro che riescono in questo sforzo sono vincitori, gli altri ancora ricercatori. La sfida che pone il cancro è spesso un impegno di tempo-vita, parte della nostra storia ed evoluzione biologica. Proprio perché ci mancano le risposte definitive il cancro ha aiutato molta gente a prendere in consegna la sfida di porre le domande giuste. Questo è, credo, il tratto più caratteristico dell'essere umano quando si tratta di vita, la nostra vita e la vita in generale. Porre a noi stessi e agli altri la giusta questione è il ruolo principale di una madre o di un padre, di un buon maestro, di un buon ricercatore. In questo numero speciale ho quindi chiesto ad alcune persone “ottimiste” di contribuire a

questa pubblicazione. L'idea originale era di esplorare alcuni problemi che sorgono all'interno della scienza stessa e alcune delle soluzioni che gli scienziati e gli operatori sanitari sono stati in grado di sviluppare nel caso di una malattia così complessa. Infatti, diversi modelli interpretativi e questioni etiche sorgono nella pratica scientifica e clinica. Spiegare, curare il cancro e prendersi cura del malato di cancro sono stati quindi i concetti principali che hanno guidato il lavoro in questi mesi. Gli autori, ognuno con il suo stile, presentando le proprie ipotesi e prospettive o condividendo i risultati di un lavoro di squadra sviluppato e accuratamente analizzato negli ultimi anni, contribuiscono con scritti originali che gettano luci e aprono nuove domande su ciò che sta accadendo nella ricerca sul cancro.

Questo numero speciale ha lo scopo di presentare lo stato dell'arte della ricerca sul cancro più per presentare le domande aperte che per dare risposte definitive, per gettare luce sulle questioni critiche che la complessità del cancro sta facendo sorgere da diverse prospettive. Tre argomenti possono essere rilevati in questo numero speciale: spiegare il cancro, curare il cancro e prendersi cura del paziente. Da un punto di vista scientifico, la biologia del cancro offre un caso di studio paradigmatico per i processi biologici a causa della sua fenomenologia a più livelli. Tale processo riguarda quasi tutti i livelli dell'organizzazione biologica: dai geni alle cellule, tessuti e organi. Tale fenomenologia si pone anche la questione di fino a che punto i fattori genetici, organistici o ambientali sono causalmente rilevanti nel processo di strutturazione (o di rottura) di un'organizzazione biologica. Da un punto di vista filosofico, è stato riconosciuto che, quando i processi causali spazio-temporalmente continui sono al lavoro, nessuno strumento esplicativo unico è né necessario né sufficiente: “Abbiamo bisogno di una teoria della spiegazione che catturi diverse possibilità” (Woodward 2011). C'è, infatti, una rivoluzione in corso che costringe la comunità scientifica a elaborare nuovi modelli multilivello e complessi soprattutto quando si tratta di caratteristiche organizzative ed evolutive dei sistemi viventi. La persistenza di questi sistemi nello spazio e nel tempo pone questioni filosofiche riguardanti l'adeguatezza e lo statuto epistemologico sia degli account causali sia dei modelli esplicativi, che spesso emergono come reti relazionali dinamiche con elementi che acquisiscono una rilevanza esplicativa specifica a seconda del livello di discussione e della questione scientifica posta.

Tale rivoluzione in corso sta guidando il dibattito nella letteratura scientifica e rafforzando l'interesse per la ricerca sul cancro e sulla sua biologia, al fine di comprendere come funziona in pratica la scienza quando si tratta di sistemi biologici complessi, o processi biologici multi-livello. È interessante notare che questo dibattito si snoda sul territorio del riduzionismo e degli argomenti anti-riduzionismo. Aduna prima approssimazione, c'è una teoria che difende l'origine genetica del cancro (SMT) e un'altra che sostiene che il cancro è un problema di organizzazione tissutale (TOFT). La prima è classificata come riduzionista, poiché assume anche il determinismo genetico come quadro di sfondo epistemologico. La seconda si definisce anti-

riduzionista poiché assume come impostazione l'emergentismo e l'organicismo per la contabilizzazione di cancerogenesi, e quindi riconosce il contesto ambientale come più rilevante dei geni nell'origine e nello stabilirsi del fenotipo delle cellule tumorali.

In "Paradossi nella teoria cancerogena basata sulle mutazioni somatiche", Bizzarri et al. presentano alcune ragioni e termini del dibattito in corso nella letteratura scientifica su due diverse e apparentemente opposte teorie esplicative del cancro. La teoria della mutazione somatica della carcinogenesi, infatti, comprende incongruenze significative e, come ormai ammesso dai suoi sostenitori, difficilmente può spiegare l'emergere di processi base del tessuto, come il cancro. Il fardello di sempre più inspiegabili paradossi e carenze sta guidando la teoria corrente della carcinogenesi verso un vicolo cieco. Per rimediare a questa situazione, alcuni ricercatori suggeriscono che la ricerca sul cancro dovrebbe essere riformulata, abbracciando nuove prospettive teoriche, considerando l'interazione cellule-microambiente come livello eziopatogenetico di osservazione privilegiata e assumendo premesse radicalmente differenti così come nuove impostazioni metodologiche.

Come ho mostrato in diversi articoli, le evidenze che il cancro non può essere considerato il risultato di eventi causali, ma di un continuum di cambiamenti dinamici, hanno spostato l'attenzione esplicativa dei programmi di ricerca dalle parti molecolari alla loro interazione. Da un punto di vista filosofico, questo fa sì che l'attenzione si concentri sulla funzione regolamentatrice a livello interregionale di tale processo e sulla fenomenologia a più livelli del processo stesso. Inoltre, la molteplicità dei livelli, le cause e le caratteristiche delle cellule tumorali fenotipo aprono una doppia riflessione sulla possibilità di riduzionismo nelle scienze biologiche e su come il determinismo biologico dovrebbe essere compreso e spiegato. Una differente prospettiva può essere pertanto adottata nella prassi scientifica e nell'ambito interpretativo del processo neoplastico. Queste considerazioni giustificano i contributi di Jekaterina Erenpreisa e di Massi et al. Da prospettive molto diverse ci danno esempio interessante di come gli scienziati possano affrontare tali questioni.

Jekaterina Erenpreisa osserva che il cancro può essere considerato ontogeneticamente pre-programmato, vale a dire che la staminalità e l'immortalità delle cellule tumorali si ottengono attraverso la ricapitolazione impropria del programma del ciclo di vita evolutivo impresso nel genoma. La sua tesi sostiene l'inadeguatezza dell'origine riduzionista del cancro dalle mutazioni somatiche stocastiche per spiegare lo sviluppo del cancro. Nel suo contributo si mostra come il concetto di cellule staminali tumorali (CSC), che è apparso in tempi relativamente recenti come complementare alla teoria della mutazione somatica, ha bisogno di essere inserito nel contesto biologico evolutivo. Offre quindi un ponte concettuale tra il modello CSC e la più vecchia teoria embriologica di origine del cancro proposta nel 19° secolo. Questa teoria postula che l'immortalità delle cellule tumorali è ottenuta attraverso il ciclo ontogenetico della riproduzione.

Lo studio di Massi et al. "Metilazione del DNA come biomarcatore prognostico e predittivo nelle neoplasie colon-rettali nel contesto delle tecnologie emergenti" affronta un particolare tipo di cancro che ci sta già dando importanti conoscenze sulla biologia del cancro. In particolare si discute di come i progressi nella diagnostica e nei biomarcatori terapeutici non dovrebbero essere studiati e solo da un unico punto di vista approfondito con l'identificazione di un unico obiettivo ma dovrebbero comprendere un approccio più globale che mira a sviluppare un quadro di necessaria integrazione di scienza di laboratorio, bioinformatica, esperienza clinica e istopatologia. Nonostante la rapida evoluzione delle tecnologie di sequenziamento stia dando un'opportunità senza precedenti per l'identificazione dei biomarcatori del cancro la grande pletora di dati generati non sempre fornisce nuovi strumenti che possano essere efficacemente tradotti in ambito clinico. Gli esempi sono tratti dal cancro del colon-retto (CRC), che è il terzo tumore più comune in tutto il mondo e deriva dal progressivo accumulo di alterazioni genetiche ed epigenetiche che hanno effettivamente suscitato notevole interesse come biomarcatori per la diagnosi precoce di esordio della malattia, la prognosi e la scelta di trattamento e il monitoraggio della malattia dopo il trattamento.

Nella seconda parte di questo numero speciale, vengono offerte riflessioni etiche muovendo da esperienze specifiche e concrete. In "Implicazioni etiche nella cura dei malati terminali: una approssimazione dalla dignità", Pichardo Garcia et al. intendono fare un'analisi bioetica delle implicazioni etiche di cura per i malati terminali dal punto di vista della dignità umana. Dopo un'analisi storica gli autori mostrano che la possibilità di mantenere artificialmente alcune funzioni vitali ha causato profondi cambiamenti in campo sociale, economico, giuridico e medico. Sorprendentemente nessuna bioetica è emersa in questo contesto. Muovendo da tale analisi precedente sviluppano un argomento a favore della centralità della persona umana nella cura del cancro.

Giuliani e Langella in "Approcci di cura per il cancro al seno, verso una consapevolezza dell'immagine corporea" ci offrono un esempio di come sia possibile prendersi cura di pazienti che hanno sofferto di cancro al seno. L'estetica integra l'etica su come curare e prendersi cura. Le autrici analizzano quindi la percezione del corpo al fine di comprendere l'importanza della cura del cancro al seno e suggeriscono che con quello che chiamano 'visione olistica del malato' i clinici siano in grado di rispondere in modo professionale alla richiesta di assistenza.

Negli ultimi due articoli, Piredda et al. in "La dipendenza dall'assistenza nel paziente oncologico" e Di Mari et al. in "Active home-based": un nuovo modello per il trattamento del cancro" presentano rispettivamente degli studi qualitativi che sottolineano la dimensione relazionale della dipendenza dalla cura e la centralità della relazione infermiere-paziente all'interno dell'esperienza del paziente riguardo la dipendenza dall'assistenza e un modello di casa di cura, sede in cui l'ambiente domestico gioca un ruolo rilevante nel processo di cura del paziente.

La dimensione corporea ancora una volta emerge come un aspetto importante e non elusivo del prendersi cura delle persone che sono affette da questa malattia. In particolare, Piredda e i colleghi mostrano come il ruolo centrale dell'infermiere sia fondamentale nel trasformare l'esperienza del paziente riguardo la dipendenza dall'assistenza in un modo tale da renderla accettabile e positiva, così da diminuire la sofferenza del paziente. In una società in cui il concetto di dipendenza è influenzato dalla cultura, dalla filosofia e dalla politica, il ruolo degli infermieri acquisisce una specifica e importante rilevanza riportando la persona al centro di qualunque terapia e trattamento, fermo restando l'evidente complessità e le caratteristiche multidimensionali del cancro con le implicazioni soggettive e oggettive.

Infine, ho voluto dedicare una sezione alla testimonianza di tre donne che hanno avuto a che fare con il cancro da prospettive molto diverse. Sylvie Ménard è stata la mentore nella mia tesi sul cancro, quando ero ancora una studentessa di Biologia a Milano. Si tratta di una persona dalla quale ho imparato molto: una di quelle persone "ardite", che veramente fanno domande, invece di dare sempre risposte, mentre si confrontano con la complessità della vita.

Sylvie Ménard, famosa scienziata per la ricerca sul cancro, ha sofferto della stessa malattia alcuni anni fa.

Da allora la sua forza nell'affrontare la domanda importante nella biologia del cancro è divenuta una sfida con il più importante significato che dobbiamo scoprire nella nostra stessa vita: la reazione umana e la capacità di farsi carico di una malattia da cui non c'è apparentemente via d'uscita. Un esempio di professionista diventata un punto di riferimento nell'opinione pubblica quando si parla di questioni professionali e sociali connesse con il cancro.

Elisabetta Lisi, una giovane ricercatrice che sta ancora lavorando nell'ambito della salute, ha intervistato Sylvie Ménard, mettendo insieme le domande e le risposte di due generazioni. L'intervista è divisa in 4 sezioni. Nella prima sezione viene presentata l'esperienza scientifica di Ménard. Nella seconda e nella terza, vengono discusse alcune questioni corre-

late alla ricerca sul cancro e vengono trattate alcune questioni etiche. L'ultima sezione è dedicata ai giovani ricercatori: un bellissimo contributo per le prossime generazioni che vorranno capire una malattia complessa come il cancro e cosa le conseguenze personali e sociologiche abbiano ancora da insegnarci.

Paola Binetti infine offre un commento a questa intervista, mettendo in evidenza alcuni aspetti che il lettore potrà trovare importanti per comprendere perché ho scelto di iniziare con la frase di Chesterton.

La passione per la vita e lo sforzo umano per comprenderla sono la forza motrice per qualunque ricerca, oltre alla possibilità del genere umano di prendersi cura degli altri in un modo che è in se stesso fonte di umanizzazione. "La causa che sta bloccando tutto il progresso oggi è il sottile scetticismo che susurra in un milione di orecchi che le cose non sono abbastanza buone perché valga la pena di migliorarle. Se il mondo fosse buono noi saremmo dei rivoluzionari, se il mondo fosse cattivo noi dovremmo essere conservatori. Queste citazioni, futili se considerate come letteratura seria, sono ancora eticamente sincere, poiché cercano di ricordare all'uomo che le cose devono essere prima amate e in seguito migliorate". (Chesterton, 1901).

Non considero casuale che siano tre donne a offrirci l'intervista che chiude il presente quaderno

Bibliografia

- Bertolaso M. *Il cancro come questione. Modelli interpretativi e presupposti epistemologici*. Franco Angeli, Milano 2012.
- Bertolaso M. *How science works. Choosing levels of explanation in biological sciences*. Aracne, Roma 2013.
- Chesterton GK. *The defendant*. Dent, London 1901.
- Mitchell SD. *Unsimpletruths: science, complexity and policy*. UCP, Chicago 2009.
- Woodward J. *Scientific explanation*. In: Zalta E.N. (Ed). *The Stanford encyclopedia of philosophy*. MetaphysicsResearch Lab, Stanford University, Stanford 2011.

Gli autori del quaderno

Bertolaso Marta Ph.D.

Assistant Professor in Philosophy of Science at the University Campus Bio-Medico of Rome. Main research areas: philosophical aspects of scientific practice; organizational dynamics of biological systems; complexity and heterogeneity in the biological systems, cancer research and the biology of cancer

Binetti Paola Ph.D.

Neuropsychiatrist. Professor in History of Medicine. Main research areas: Medical Education and Bioethics. Member of the Italian Parliament since 2006. She has presented several draft bills in the health field and has been the proponent of the palliative care bill, which contains important new features on the prescription of analgesic drugs, including opiates.

Bizzarri Mariano Ph.D., M.D.

Associate Professor of Biochemistry in the Department of Experimental Medicine at the Sapienza University in Rome (Italy). Main research areas: tumor microenvironment; Systems Biology approach in the integrative understanding of cell and tumour biology; proteomic and metabolomic analysis of cells in microgravity; cytoskeleton and fractal shape analysis in Biology and in Space biology; biophysical study of complex systems in biology.

Coulon Herbelin Charlotte Michele B.A.

Degree in Philosophy at the Autonomous University of Chihuahua, Mexico. Certificate in Thanatology at the Mexican Association of Thanatology. Is attending the 4th semester of the Master in Bioethics at the Faculty of Health Sciences, Universidad Panamericana. Since 2007 President and founder of the Center for Palliative Care Mexico, AIC.

Cucina Alessandra Ph.D.

Biologist in Clinical Cytometry, at Umberto I Hospital, in Rome, Italy. Main research areas: cell biology, oncology, vascular biology, biomedical nanotechnology and space biomedicine.

Ērenpreisa Jekaterina M.D. Ph.D.

Leading Researcher and Head of the Tumour Cell Biology Lab in the Latvian Biomedical Research and Study Centre, in Riga. Leader of several bi-lateral joint projects with English, German, US, Russian, and Japanese scientists. Currently collaborates with scientists in seven countries. Main research area: cancer cell biology and cell nucleus organisation.

Giuliani Lucia Ph.D., M.D.

PhD student in Bioethics at the Institute of Philosophy of Scientific and Technological Practice of the University Campus Bio-Medico in Rome. Main research area: disease issues, cancer, palliative care and perception of time in terminally ill patients.

Langella Marika Ph.D., M.D.

Member of the Italian Society of Young Surgeons as well as of the Italian Society of Plastic Reconstructive and Aesthetic Surgery. Main research areas: bio-materials, stem cells, physiology of the skin tissues and surgical techniques.

Lisi Elisabetta Ph.D.

Biologist and data manager of clinical studies of multiple myeloma at the Department of Cellular Biotechnologies and Haematology at the Sapienza University in Rome. PhD student in Bioengineering and Biosciences in the University Campus Bio-Medico of Rome. Main research areas: primary health care, education to hygiene, prevention of diseases, nutrition education.

Ménard Sylvie M.D.

Biologist. One of the most important researchers in the fight against cancer. She has dedicated thirty years of her career to laboratories and international conferences. Former Director of the Department of Experimental Oncology at the National Cancer Institute in Milan, at present she is member of the Committee for the humanization of medicine established by the Italian Ministry of Health.

Pichardo García Luz María Ph.D.

Ph.D. in Sciences with specialization on Bioethics at the Faculty of Medicine, UNAM, Mexico in 2011. She has several publications in medical and bioethical journals. Member of the board of the Mexican National Academy of Bioethics from 2010 to 2012.

Piredda Michela Ph.D.

B.A. in Biology and in Nursing, followed by a Ph.D. in Nursing. Research Fellow at the Center of Excellence of Nursing Culture and Research in Rome; researcher at the Nursing Research Unit of the University Campus Bio-Medico of Rome. She has collaborated in international multicentre researches, she has also been principal investigator of many studies and has published extensively on nursing topics, in particular on cancer nursing.

Poeta Maria Luana M.D.

Assistant Professor in the Department of Biosciences, Biotechnologies and Biopharmaceutics at the University of Bari, Principal Investigator at the Laboratory for Molecular Medicine and Biotechnology at the University Campus Bio-Medico of Rome directed by Prof. V. M. Fazio. Main research areas: molecular dynamics of cancer, with a specific focus on the identification of genetic and epigenetic modifications in solid tumours; involvement of DNA methylation in cancer, in order to finding new prognostic and predictive methylated targets.

Sánchez Barroso José Antonio Ph.D.

Doctor of Laws, Professor at the Faculty of Law in UNAM, Mexico. At present he is Research Professor in the Faculty of Law at the Panamerican University in Mexico. Member of the National System of Researchers of CONACYT, Mexico, he is also author of several research articles as well as of several books on Bioethics and Law.

Verna Roberto Ph.D.

Professor of Clinical Pathology at the Sapienza University, Rome. President of the Italian Association of Clinical

Pathology and Molecular Medicine and editor of the Journal of Molecular and Clinical Pathology. Member of the WAS-PaLM Bureau as Director Europe; actually representative of the Association at WHO.

Tralongo Paolo M.D.

Director of the Division of Medical Oncology at the Umberto I Hospital, Syracuse (Italy) and of the Cancer Care Network of the Provincial Health Organization (ASP 8) in Syracuse (Italy). Scientific Coordinator of the Unit for Interdisciplinary Oncology and chronic patients for the ASP 8 of Syracuse. Member of the Bioethics Committee of ASP Palermo (Italy).

Di Mari Annamaria M.D.

Medical manager for Medical Oncology from 2009 to date in Syracuse (Italy). Speaker in several conferences and courses; author of several articles on national and international periodicals.

Sebastiano Bordonaro M.D.

Medical manager for Medical Oncology at the Provincial Health Organization of Syracuse (Italy). He is author of several publications on cancer.

Paradoxes in somatic mutation theory of carcinogenesis

Paradossi nella teoria carcinogenica basata sulle mutazioni somatiche

MARIANO BIZZARRI^{1,4}, ALESSANDRA CUCINA^{2,3}, ROBERTO VERNA⁴

¹ Department of Experimental Medicine, Systems Biology Group Lab. "Sapienza" University of Rome; ² Department of Surgery "PietroValdoni". "Sapienza" University of Rome; ³ Azienda Policlinico Umberto I, Rome; ⁴ Centre of Medicine and Management of Sport (MeMaS). "Sapienza" University of Rome

The Somatic Mutation Theory of carcinogenesis encompasses significant inconsistencies and, as now admitted by its own supporters, can hardly explain the emergence of tissue-based processes, like cancer. The increasingly burden of unexplained paradoxes and shortfalls is driving the current carcinogenesis theory toward a blind alley. Ignoring these paradoxes is unsustainable. By avoiding facing these conundrums the scientific community is depriving itself of the opportunity to achieve real progress in this important biomedical field. To remedy this situation, cancer research should be reframed by embracing new theoretical perspectives, taking the cells-microenvironment interplay as the privileged etiopathogenic level of observation, and by assuming radically different premises as well as new methodological settings. Valuable hints along that direction have been provided during last decades by alternatives theories such as the Tissue Organization Field Theory, according to which cancer arises as a consequence of altered cross-talk among cells and their microenvironment, involving both biophysical and molecular cues. This novel approach may effectively solve paradoxes and puzzling observations in carcinogenesis studies.

Key words: Tumor-microenvironment, TOFT, cancer reversion, mutations, systems biology

La teoria carcinogenica della Mutazione Somatica del Cancro è andata accumulando incongruenze e contraddizioni, oggi apertamente ammesse anche dai suoi sostenitori, che la rendono inadeguata a spiegare l'emergere di fenomeni complessi come il cancro. Ignorare questi paradossi è insostenibile, e il farlo sta portando la ricerca oncologica in un vicolo cieco. Ancor peggio, se queste evidenze continuassero ad essere marginalizzate dal dibattito scientifico, la comunità scientifica si priverebbe della opportunità di conseguire un autentico progresso. Per superare quest'impasse occorre abbracciare nuove prospettive teoretiche, prendendo come livello privilegiato di osservazione dei fenomeni biologici quello rappresentato dal tessuto, ove ha luogo la interconnessione tra cellule e microambiente. Ciò implica ovviamente l'adozione di nuove premesse e nuovi modelli metodologici. La linea in questa direzione è stata già tracciata dalla Tissue Organization Field Theory (TOFT), per la quale il cancro nasce come conseguenza di un alterato rapporto tra le cellule e il loro ambiente, coinvolgendo stimoli sia biofisici quanto molecolari. Questa nuova impostazione può efficacemente risolvere i paradossi e le contraddizioni accumulate negli studi di cancerologia.

Parole chiave: Microambiente tumorale, TOFT, reversione neoplastica, mutazioni, biologia dei sistemi

Indirizzo per la corrispondenza
Address for correspondence

Prof. Mariano Bizzarri

via A. Scarpa 14, 00161 Rome, Italy
e-mail: mariano.bizzarri@uniroma1.it

The truth is corrupted when you
forget the process from which
truth concretely emerges
N.G. Dávila

Introduction

Cancer is usually portrait – in many scientific papers, textbooks and even in popular culture – as a special kind of “genetic disease” (Reece et al., 2011). Namely, cancer is generally considered arising from “genetic changes”, involving somatic mutations that lead to chromosomal aberrations and “new” phenotypic traits (Hanahan and Weinberg, 2000). Eventually, those features enable cells in recovering full motility, invasiveness and metastatic capability. Yet, it is quite disturbing that such a theory – the Somatic Mutation Theory of Carcinogenesis (SMT) – is deemed to be “a fact”: an undisputed and, even worse, an unquestionable fact that has represented, in the last 40 years, the mainstream of cancer research.

The SMT envisions understanding cancer at the cellular level of organization, while claiming that cancer is a problem of regulatory control of cell proliferation and invasiveness, mainly due to mutations and/or deregulation of special classes of genes, i.e., oncogenes and suppressor genes. While SMT has fostered a gigantic and meaningful development of molecular-based technologies, the data accumulated through such approach generated evidence that openly contradicted its adopted premises (Backer, 2014).

Yet, by allowing a theory to be considered as an “established fact”, any contradictory result is discarded as “irrelevant”, alternative explanations are viewed as unwarranted, or, even worse, as “heretic.” Indeed, /contemporaneous cancer research is witnessing a rise in the “dogmatic attitude” that regards concurrent explanatory theories no differently from how the Copernican theory was considered by the Ptolemy’s followers. That is a blameworthy stance, not only from an epistemological point of view, but also in practical terms. It is a fact – and not a mere opinion – that current treatments, grounded on the aforementioned SMT paradigm are disappointing, as only a slight advantage in overall survival rate since the introduction of the so-called target(gene)-based drugs (1991-2007, Fig. 1) has been documented (American Cancer Society, 2010). Indeed, despite some progress (some of which have been attained by rediscovering natural products, like retinol derivatives (Warrell et al., 1991), conventional as well as “innovative” chemotherapeutic protocols failed in obtaining significant improvement in overall survival, given that the death rates from the prevailing tumors (breast, colon, and prostate cancers) have remained stable (Autier et al., 2011). In a broader sense, there is a perception that cancer research is not progressing as fast as might be hoped from the financial invest-

ment in research (Hawkes, 2011). That evidence prompted commentators to suggest that we are losing the “war on cancer” (El-Deiry, 2013).

Because current approaches to explain and treat cancer are not working as well as might be expected, alternative approaches should be considered. Although this might sound reasonable, there are a large number of organizations heavily invested in maintaining the status quo. Therefore, both organizations (Big Pharma and hospitals) and individual researchers may be more interested in fostering irrelevant but easily publishable work on the minutiae of a gene transcription pathway in a genetically manipulated mouse, instead of exploring uncharted alternatives (Seymour and Mothersill, 2013). To afford such an endeavor, a revolution in both the currently prevailing experimental and clinical cancer paradigms is needed.

Based on this candid interpretation of facts, it stands to reason to propose that clinical and pharmacological studies should be redesigned, going back to human data from patient or epidemiologic investigation. Nonhuman data should be treated with caution and evaluated critically in the context of what the human data really show. This is especially true as data obtained *in vitro* or from animal studies, are usually derived from inbred tumor-prone, tumor cell-injected, or knockout rodent models, all of them of limited relevance to human populations within which cancers actually develop. Additionally, it must be stressed that animal experiments are largely designed to confirm and strengthen the current model, not to formulate or infer new hypotheses (Le Fanu, 1999). As a result of these misguided experimental and clinical approaches, research aims become increasingly focused on describing trivial molecular details, while scientists who adopt different, alternative, integrated-systemic approaches in cancer studies aimed at considering the organism as a whole often can’t get funding.

Yet, it is note of worth that even long-time committed SMT supporters have recently acknowledged that the gene-based paradigm is facing increasing shortfalls and contradictions that make it no longer productive. Accordingly to R.A. Weinberg, the accumulated evidence did not turn out to vindicate explanations proposed by SMT. Quoting him, “half a century of cancer research had generated an enormous body of observations [...] but there were essentially *no insights into how the disease begins and progresses*” (Weinberg, 2014). Despite the expectations raised by “the Ames’ axiom (‘substances act as carcinogens because they have mutagenic activity’), it shortly turned out that most powerful carcinogens are actually not mutagen”; “but fortunately – as Weinberg candidly admits – *I and others were not derailed by discrepant facts*”. Indeed, a whole series of “discrepant facts” were ignored, while acknowledging that their realistic evaluation would have flawed the dominant paradigm. Yet, despite this realization, the search for mu-

tated oncogenes and/or tumor suppressor genes continued unabated up to the present. “But even this was an *illusion*, as only became apparent years later [...] the identities of mutant cancer-causing genes varied dramatically from one type of tumor to the next [...] Each tumor seemed to represent a unique experiment of nature”. Indeed, experimental data provided so far urge us to revisit the role of gene mutations in cancer, suggesting that mechanisms for cancer initiation are broader differs from than is typically thought (Versteeg, 2014; Satgé, 2013).

Paradoxes

A renewed appreciation for paradoxes – i.e. statements that apparently contradict itself and ‘yet might be true’ – may shed light into this controversy. As pointed out by S. Baker (Baker and Kramer, 2007), current studies on cancer are precisely missing the paradoxical aspects of carcinogenesis for which there is no likely explanation under the Somatic Mutation Theory. Yet, these “paradoxes”, offer opportunities for new research directions and leave room for alternative explanations, such as provided by the Tissue Organization Field Theory (TOFT) (Soto and Sonnenschein, 2011), which posits that cancer arises from the deregulated interplay among cells and their microenvironment. According to TOFT, the microenvironment represents the physical-biochemical support of the morphogenetic field which drives epithelial cells towards differentiation and phenotype transformation, according to rules understandable only by means of a systems approach (Soto and Sonnenschein, 2012). Not only the microenvironment-cells interplay is a matter of “signaling interaction”, but also it involves biophysical factors and field-based effects, usually overlooked by the current scientific mainstream (Bizzarri et al., 2013). Lesser attention has been given to the explicitly highlighted premise of TOFT that states that the default state of all cells is *proliferation*. Notwithstanding, by challenging the implicit premise included in SMT that assumes that the default state of cells in metazoans is *quiescence*, it makes TOFT standalone from other theories of carcinogenesis. Briefly, TOFT considers that cancer is a tissue-based disease and adopts proliferation as the default state of all cells. This latter aspect of TOFT has been discussed at length elsewhere (Soto and Sonnenschein, 2011).

SMT supporters advocate that *had hoc* hypotheses should explain the observed contradictions, or even have proposed to reformulate SMT by adding new “parameters” (or “hallmarks”), that in fact represent epicycles of yore, by analogy with the Ptolemy-Copernicus controversy (Sonnenschein and Soto, 2006). Yet, the existence of a paradox merely points to the fact that the phenomenon under observation cannot be explained by SMT, and requires hence a different framework to be properly interpreted. Next we

will schematically reconsider a few, key-elements on which the edifice of SMT is build.

Mutations

Cancer cells display a wide and ever changing set of spontaneous and induced somatic mutations. These features have been interpreted in causative terms, i.e. the gain or loss of function due to mutation(s) in one or more genes is likely to enact specific cell functions/dysfunctions (Sorsa, 1980). However, identification of such mutations indicates association *and not causation*. Thus, the supposed link in between gene mutation and cancer onset is, at the best, only presumptive.

Indeed, artificial ectopic over expression of at least four genes does not suffice to convert human normal cells into tumor cells (Morales et al., 1999; Li R. et al., 2000), as it was previously reported (Hahn et al., 1999). Oncogene-mediated cancer transformation is obtained in animal cells with a relatively high frequency, whereas human cells show to be highly resistant to such experimental manipulations (Holliday, 1996). Mathematical approaches have outlined how, as the number of gene products required to produce a particular phenotype increases, the effect of varying any one of these products becomes quite small (Kacser and Burns, 1981).

Furthermore, “mutated” genes (like *K-ras*) have been found only in a fraction of cancer cells, and a compelling body of evidence unambiguously demonstrated that a proportion ranging from 10 up to 40% of cancer cells did not show mutations (Versteeg, 2014; Greenman et al., 2007; Kan et al., 2010; Imielinski et al., 2012). Moreover, mutations are not always verified during the clonal expansion of cancer cells (Konishi et al., 1995; Baisse et al., 2001; Park et al., 1995; Szollosi et al., 1995). This means that a tumor is not a clone in which cells carry and transmit to their progeny the accumulated set of mutations: indeed, tumors are polyclonal and their genomic fingerprint has been demonstrated to be highly unstable, and continuously changing when cells are cultured *in vitro* (Shah et al., 2012). Additionally, cancer cells retain tumorigenicity (Plattner et al., 1996) and metastatic capability (Albino et al., 1984), even after spontaneous loss of the *K-ras* gene. Even more unexpected, genetic alterations believed to be associated with malignant tumors have also been described in normal tissues (Whashington et al., 2000; Lupski, 2013; Zhang et al., 1997). These examples suggest that genetic alterations found in cancerous tissues are not cancer-specific, given that they are frequently observed in normal tissues, and mostly in tissues affected by reactive or inflammatory processes (Hernández et al., 2010; Yamanihi et al., 2002). These are a truly unexpected findings that openly contradicts SMT, but just as surprisingly, they have been only rarely appreciated in their proper meaning.

Another outstanding case in point is represented by mutations associated with tobacco smoking. The main, critical

target for chemical constituents of tobacco is represented by the *K-ras* oncogene (Schuller, 2002). Among lung cancers, lung adenocarcinoma presents the highest frequency of *K-ras* mutations (Catalogue Of Somatic Mutations In Cancer). However, quite unexpectedly, such cancer type shows a weaker association with tobacco smoking than other pulmonary cancers (Sasco et al., 2004); moreover, adenocarcinoma is the less common histology type of lung cancer, a tumor type whose risk is strongly increased by smoking, even when (a further paradox!) adenocarcinoma is the commonest histological type of lung cancer in non-smokers (Khuder et al., 2001). Therefore, the paradoxical conclusion is that tobacco smoking induces lung cancer mainly through non-mutational mechanisms: “tobacco smoking increases the risk of having *K-ras* mutations only in lung adenocarcinoma; and that smoking influences the risk of pancreatic and colorectal cancer through events other than *K-ras* mutations”! (Porta et al., 2009).

Even data obtained by treating cancer patients with drugs allegedly designed to specifically target well-known mutated genes provided confused results. Namely, Imatinib, an inhibitor of the BCL-ABL oncogene located within the Philadelphia chromosome, has been demonstrated to successfully hamper leukemia cell growth. Yet, paradoxically cells *without* this mutation in the Philadelphia chromosome have a clonal advantage in culture over cells bearing the mutation (Coulombe et al., 1983). That result call into the question the role played by the oncogene in allowing unrestrained growth. Imatinib may alternatively exerts its antineoplastic effects through different mechanisms, affecting alternative cancer cells properties (like metabolism) (Gottschalk et al., 2004), or by modulating the tumor microenvironment (Weisberg and Griffin, 2012). Both effects can be accommodated by TOFT, while can hardly be explained by SMT (Zhang et al., 2013).

One more evidence arguing the irrelevance of mutations during the carcinogenic process comes from studies performed on myeloid leukemia. The abnormal fusion tyrosine kinase BCR-ABL acts as an “oncogene” and it is deemed to be the key-initiating factor in myeloid onset. Inhibition of the corresponding oncoproteins by means of tyrosine kinase inhibitor (TKI) can indeed lead to significant responses, yet without achieving any benefit in terms of increased survival. This latter failure has been ascribed to the fact that a reservoir of cancer stem cells still proliferate because they lack the allegedly targeted-mutated gene and are therefore insensitive to the TKI (Pellicano et al., 2014; Jiang et al., 2007)! Thus, following this rationale, we are facing a very troublesome result, that is, myeloid cells become transformed by an oncogene that curiously, is absent among the cancer stem cell population, from which cancer is thought to originate!

Finally, although genetic changes in a relatively large number of target genes have been detected in tumors, in

“the vast majority of cases it has not been possible to determine whether a particular mutation initiated the process, or occurred subsequent to the development of uncontrolled growth” (Balmain et al., 2000). Ideally, rigorous criteria should be applied before a causal link between carcinogenic exposure, genetic alteration and initiation of experimental carcinogenesis can be established: for instance, a) the target tissue should be exposed to the initiating carcinogen only once; b) the alleged mutation should be characteristic for each carcinogen used; and finally, c) other changes – in addition to the observed mutation – should be investigated in order to assign the causative role solely and exclusively to the single mutated gene, or to a stated combination of somatic mutations. Unfortunately, these criteria have been rarely considered in most available studies (Lawrence et al., 2013). This overwhelming lack of evidence led R. Versteeg to ask: “if not gene mutations, what else could cause cancer?” (Versteeg, 2014). It is arguably that mutations and/or changes in gene expression patterns arise as a secondary consequence of genetic instability, cytoskeleton distortion or disruption of the morphogenetic field (Bizzarri et al., 2008; Lorimore et al., 2003), as claimed by TOFT (Soto and Sonnenschein, 2014). Also, the SMT cannot explain why and how after exposure to well acknowledged genotoxic carcinogens, an exceedingly long latent period between carcinogen exposure and cancer initiation is required (Erson and Petty, 2006): that fact is overtly in contrast with what SMT claims, which predicts a rapid cancerous transformation when the carcinogen cause mutation(s).

In sum it can be concluded that mutations may be “associated”, and thus should be deemed as “irrelevant to issues of tumor development” (Boland and Ricciardiello, 1999), or may have limited biological significance, and consequently “are not likely to play a dominant part in cancer” (Hua et al., 1997).

Non genotoxic carcinogenic agents

A meaningful paradox in carcinogenesis is represented by the increasingly recognized existence of powerful carcinogens acting through non-genotoxic mechanisms, i.e. without inducing any detectable point mutation (Lijinsky, 1990; Hernández et al., 2009). As it was candidly admitted by SMT supporters, despite the expectations raised by “the Ame’s axiom (“substances act as carcinogens because they have mutagenic activity”), it was soon demonstrated that most powerful carcinogens are actually not mutagen” (Weinberg, 2014). It is noteworthy that this evidence emerged already since the 1940’s, when I. Berenblum claimed that “the apparent correlation between mutagenic and carcinogenic activities, as noted in the case of physical agencies, has not been confirmed when extended to chemical agents, and can no longer be used as strong support in favour of the somatic cell mutation theory of cancer” (Berenblum and Shubik, 1949).

Non-genotoxic carcinogens have been shown to act as tumor promoters (1,4-dichlorobenzene), endocrine-modifiers (17beta-estradiol), receptor-mediators (2,3,7,8-tetrachlorodibenzo-p-dioxin), immune-suppressants (cyclosporine) or inducers of tissue-specific toxicity and inflammatory responses (metals such as arsenic and beryllium) (Weinstein, 1991; Lee et al., 2013). Yet, it is rather surprisingly that such paradox has only rarely been appreciated in all its implications, given that the existence of substances which induce cancer without affecting DNA undermines irretrievably the SMT paradigm.

One such particular case is represented by foreign body-based carcinogenesis (Moizhess, 2008) (FBC), i.e. the development of tumors in the proximity of inserted materials, devoid of intrinsic chemical activity. Relevance of such findings is nowadays increasing in connection with the recent description of human tumors arising around artificial prostheses, such as vascular ones (Alexander et al., 2006; IARC Monographs). In this regard, the most intriguing data point to the fact that the physical form of the implant (rather than its chemical nature) is the most significant parameter for tumor induction. In particular, it was found that highly tumorigenic polymeric plates exhibited lower carcinogenicity after perforation, while disintegration into small fragments resulted in almost complete loss of carcinogenicity (Tomatis, 1963; Karp et al., 1973). That enigmatic aspect of experimental carcinogenesis has been recognized at the beginning of the last century and for a while it has represented a prominent field of investigation (Brand et al., 1975). Many hypotheses were proposed to explain the mechanism of FBC carcinogenesis, but as none of them could realistically fit the theoretical boundaries provided by the SMT, interest on FBC has rapidly declined. Factually, there is no plausible SMT explanation for these results, while TOFT offers a sound explanation, given that insertion of a foreign body may likely disrupt normal cell-microenvironment interactions, leading to a localized tissue disorganization (Sonnenschein and Soto, 2000).

Spontaneous regression of Cancer

An impressive body of both clinical and experimental data have demonstrated that several cancers can undergo a spontaneous regression, reverting toward a normal phenotype. Spontaneous disappearance or differentiation of animal and human cancers, like stage-IV neuroblastoma, liver neoplasia (Tatematsu et al., 1983), breast tumors (Horii et al., 2005), and many others, have been hitherto reported (Papac, 1998; Challis e Stam, 1990). Similarly, several reports have shown that by placing cancerous cells into a “normal” microenvironment – i.e., by restoring a normal, strong morphogenetic field – the tumor phenotype may be reverted into a normal one, eventually enabling a de novo cell and tissue differentiating process. Cancer cells exposed to embryonic morphogenetic fields (Bizzarri et al., 2011;

D’Anselmi et al., 2011; Pierce e Wallace, 1971) or cultured in 3D-reconstructed biological microenvironment mimicking the normal tissue architecture (Willhauck et al., 1980; Maffini et al., 2004; Krause et al., 2010), undergo entrenched processes of apoptosis and differentiation, eventually ending up into the reprogramming of a “normal” phenotype (Hendrix et al., 2007; D’Anselmi et al., 2013; Bissell et al., 2005; Kenny and Bissell, 2003). Usually, this evidence is either dismissed by SMT supporters, arguing that microenvironment may activate other unknown genetic pathways through unspecified ways, or else ignored, by considering it a “funny” exception. In fact, within the theoretical boundaries provided by SMT such results cannot be explained, and actually SMT advocates do not even pretend to do so. Indeed, if cancer onset were truly an event due to the accumulation of mutations in a few key-genes, once the threshold has been crossed there would be no way back towards normality. On the contrary, such paradoxical data constitute a pivotal element of TOFT, which posits that the microenvironment represents the physical-biochemical support of the morphogenetic field which drives epithelial cells towards differentiation and phenotype transformation (Bizzarri and Cucina, 2014).

Paradoxical behavior of “signaling” molecules

Molecular biology has been build upon the paradigm which posits that some biochemical compounds carry specific “information”, acting so far as “biochemical signals” (Crick, 1958; Bailly and Longo, 2011). That approach implies to read biological phenomena according to rules and concepts formulated by the information theory, according to which the “biological signal” must be unambiguous – possessing therefore only one meaning – and be efficiently transduced – implying that the “signal” could overcome the surrounding noise, eventually counteracting other non-genetic cues and biophysical constraints. However, such interpretation has been called into question, given that it has encompassed many intractable contradictions (Longo, 2009; Longo et al., 2012). Namely, evidence is mounting that the so-called “signaling molecules” (growth-factors, receptors, oncogene products and so forth) do not exert a specific effect as it was previously thought, and eventually may trigger opposite, “paradoxical”, activities. For instance, AKT, a kinase activated by PI3K, is considered a key mediator of several cell-survival and proliferation pathways, by influencing a number of downstream effectors. As such AKT is viewed as a prominent feature of cancer, while playing a pivotal role within SMT (Lo Piccolo et al., 2007). As a consequence, the inhibition of AKT activity is nowadays considered a promising therapeutic target. However, it is sobering to note that recent studies have identified an unexpected function of AKT in cancer cells. By using a different methodological approach, two distinct research groups have demonstrated that Akt acti-

vation may paradoxically lead to inhibition of cell motility and proliferation (Yoeli-Lerner et al., 2005; Irie et al., 2005). Similarly, p53 gene, considered the “guardian of the genome” (Lane, 1992), allegedly preserve cells from tumoral transformation, irreversible growth and immortalization when activated. However, curiously, in rats over-expressing the well-known *K-ras* oncogene, which is considered crucial in developing skin papillomas, p53 deletion almost completely abolish the carcinogenic effects supposedly exerted by *K-ras* (Greenhalgh et al., 1996)! Similar results have been reported by over-expressing p53 in mice exposed to chemical carcinogenesis (Wang et al., 1998). Interestingly, such a result is not ascribed to any specific “signal” triggered by the activated gene, but instead to a generalized genetic instability enacted by the artificial genome manipulation: this observation suggests that a system perturbation (i.e., the deregulation of the genome architecture) is more likely to be at the root of the transformation process in the presence of an appropriate stimulus (i.e., the chemical carcinogen).

By analogy, the NF- κ B pathway activation, widely assumed to be a pivotal step in cancer progression, has demonstrated to exert outstanding anti-tumoral, paradoxical effects. Indeed, hepatocyte-specific ablation of *Ikkb*, a kinase required for the activation of NF- κ B, resulted in a dramatic increase in hepatocellular carcinoma development, induced by the chemical carcinogen diethyl-nitrosamine, this now points to an antitumor effect of NF- κ B in the liver. The authors of this report do not offer compelling explanations for these results while vaguely referring to the overstated fact that such “contradiction [e.g., the opposing roles of signaling molecules] underscores the complexity of hepatocarcinogenesis and predicts uncertainty in targeting these molecules” (Feng, 2012). Instead, such data highlight the unsustainability of the paradigm relying on the so-called “signaling molecules” and begs for an in depth reassessing of current theoretical modeling in an experimental approach that implicitly relies on the premises of SMT.

Even in humans bearing genetic diseases (like trisomy 21), gain or loss of genetic function due to mutation or gene deletion, are indeed subject to a strong modulating effect exerted by tissue constraints, as the cell microenvironment can efficiently enable or inhibit specific gene activities (Sotgiu and Bénard, 2008). We would propose, instead, that a relevant role for genes emerges only when the systems is experiencing a phase transition, like that occurring during differentiation and/or when cells acquire a new phenotype. These instances may explain why mutated genes are ineffective in resting tissues, and why the relevance of differentiating gene-related pathways (like the p53 system) can only be appreciated during certain developmental phases: these pathways may react differently according to their tissue-context (Lane and Benchimol, 1990; de Keizer et al., 2010; Bizzarri et al., 2013).

Further evidence about a paradoxical role played by molecular actors has been provided by studies on hyaluronan (HA) (Stern, 2005). Meanwhile the correlation among deposition of HA (in either tumor stroma or within cancer cells) is a widely accepted indicator of poor prognosis (Anttila et al., 2000), tissue concentration of hyaluronidase (the enzyme that degrade HA) paradoxically correlates directly with tumor aggressiveness (Posey et al., 2003).

Equally puzzling is the behavior of leucine-rich repeats and immunoglobulin-like domains protein 1 (LRIG1), an endogenous inhibitor of growth factor signaling and a proposed tumor suppressor (Powell et al., 2012). In epidemiologic studies carried out in Swedish patients, high LRIG1 expression was significantly associated with short overall and prostate cancer-specific survival, inconformity with the role attributed to this protein. In contrast, in US patients, high LRIG1 expression was significantly and unexpectedly associated with long overall survival (Thomasson et al., 2011). Authors of that observational study correctly concluded that the meaning as well as the activity of LRIG1 is tightly context-dependent and can be appreciated only by adopting a systemic approach, instead of a reductionist one. That is to say that a reductionist-based framework suffers from the vice of circularity and no cogent answer may be obtained when cause-and-effect based model are summoned in explaining complex systems (Isalan and Morrison, 2009).

Similar paradoxical behaviors have been recorded for others so-called oncogenes or anti-apoptotic factors. The well-known pro-survival protein Bcl-2 exerts an anticarcinogenic effect when activated in transgenic mouse over-expressing *c-Myc* (de La Coste et al., 1999). In turn, *c-Myc*, a widely recognized “oncogene”, induces differentiation and apoptosis in embryonic human cells in a transcriptional activity-dependent manner (Sumi et al., 2007). The differentiating and pro-apoptotic activity of *c-Myc* is nowadays well established (Amati et al., 1994). However, this feature is difficult to reconcile with its pro-oncogenic effects (You et al., 2002). Again, to solve the puzzle one has to look closely to the tissue context, given that *c-Myc* levels and functions are likely to be modulated by cell density (Lee et al., 1995). Similar considerations can be developed about the paradoxical role played by Lysyl oxidase enzyme, regulated by the LOX gene. Evidence points out that LOX acts simultaneously as both a tumor suppressor and a metastasis promoter gene in cancer (You et al., 2002). That puzzling result can only be ascribed to differences in context (tumor-stroma, cell-stroma interactions, ECM stiffness), which finely tune the non-linear dynamics of LOX activity. Consequently, such complexity “precludes traditional microarray-based research to investigate tumor suppressor/metastatic promoting functions of LOX in human cancers” (Payne et al., 2007).

Perhaps the best studied example of molecular paradoxes in cancer is represented by TGF- β behavior (Moses

et al., 1990). Both anticancer as well as cancer-promoting effects have been alternatively ascribed to TGF- β , until it becomes clear that the “dichotomous” nature of this molecule can be understood only by looking at the tissue-context in which TGF- β is called upon to exert a biological function (Tian and Schiemann, 2009). Indeed, tumor stroma not only plays an important role during cancer initiation and progression, but also in determining whether TGF- β suppresses or promotes tumor formation (Bierie and Moses, 2006). That challenging puzzle can be solved by referring data to a higher (tissue) level of biological organization and by adopting a systems approach. For instance, TGF- β may trigger opposite outputs depending on the tissue stiffness: under mechanically unloaded conditions (floating matrices), TGF- β stimulated contraction directly as an agonist, and indirectly by pre-activating cells to express the myofibroblast phenotype, whereas, under mechanically loaded conditions (stressed matrices), TGF- β had no direct agonist effect on contraction (Grinnell and Ho, 2002). This example highlights how when the cell-microenvironment interactions are kept in consideration, apparently conflicting results end up as such, and paradoxes may likely find a compelling explanation.

Conclusion

Paradoxical results are not uncommon in cancer studies when interpreted from the SMT perspective. Yet, the accumulated weight of such paradoxes is carrying cancer researchers into a blind alley. As it was acknowledged by R.A. Weinberg, “we lack the *conceptual paradigms and computational strategies for dealing with this complexity*. And equally painful, we don’t know how to integrate individual data sets, such as those deriving from cancer genome analyses, with other, equally important data sets, such as proteomics” (Weinberg, 2014). Weinberg’s acknowledging of the failure of reductionist hypotheses to resolve cancer complexity is yet another confirmation of the time honored wisdom that the knowledge of the parts does not imply knowledge of the whole. During the last four decades, biologists at large have adopted a reductionist-based framework (Cornish-Bowden, 2011) according to which “information” flows unidirectionally (from DNA to proteins, from genotype to phenotype), and thereby form and functions of organisms depend solely on “genetic information”, meaning ‘digital’ information. Nevertheless, biological interactions take place at different, entrenched levels, where lower level (molecular) processes are shaped by non-linear dynamics, and are strongly influenced by higher-level organization constraints (Dinicola et al., 2011; Soto et al., 2008).

Therefore, a profound reassessment of carcinogenesis model – as such proposed by TOFT – and the adoption of a systems biology approach, are both urgently needed

(Bizzarri, 2014). A good starting point would address those paradoxes which defy the classical model upon which carcinogenesis studies are grounded. Ignoring these paradoxes is no longer sustainable. Avoiding facing obvious conundrums is tantamount to saying that the prevailing theory holds in all instances except the paradoxical ones, where SMT is openly contradicted. By “removing” paradoxical results we deprive ourselves of the opportunity to achieve real progress. Making rigorous science entails asking the right questions, and identifying the right level of biological organization for proper answers. Instead, it seems as if we are lost, concentrated in describing details within a molecular maze. A system approach able to grasp the overall complexity of cancer – TOFT – has been proposed at least 15 years ago (Sonnenschein and Soto, 1999). Such model deserves to be explored and tested in depth. This implies an open-minded attitude from Academia, and, for sure, appropriate financial opportunities, without which no chance of resolving the cancer puzzle are realistic. But, first of all, we have to regain the freedom of thought, rediscovering the risks and the thrills of exploring uncharted territories.

References

- Albino AP, Le Strange R, Oliff AI, et al. *Transforming ras genes from human melanoma: a manifestation of tumor heterogeneity?* Nature 1984;308:69-72.
- Alexander JJ, Moawad J, Cai D. *Primary intimal sarcoma of the aorta associated with a dacron graft and resulting in arterial rupture.* Vasc Endovascular Surg 2006;40:509-15.
- Amati B, Land H. *Myc-Max-Mad: a transcription factor network controlling cell cycle progression, differentiation and death.* Curr Opin Genet Dev 1994;4:102-8.
- American Cancer Society - *Cancer Facts & Figures 2010* – <http://www.cancer.org/research/cancerfactsstatistics/cancerfactsfigures2010/index>
- Anttila MA, Tammi RH, Tammi MI, et al. *High levels of stromal hyaluronan predict poor disease outcome in epithelial ovarian cancer.* Cancer Res 2000;60:150-5.
- Autier P, Boniol M, Gavin A, et al. *Breast cancer mortality in neighbouring European countries with different levels of screening but similar access to treatment: trend analysis of WHO mortality database.* BMJ 2011;343:d4411.
- Backer SG. *Recognizing paradigm instability in theories of carcinogenesis.* Br J Med Medical Res. 2014;4:1149-63.
- Bailly F, Longo G. *Mathematics and Natural Sciences: the Physical Singularity of Life.* Imperial College Press, London 2011.
- Baisse B, Bouzourene H, Sarago EP, et al. *Intratumor genetic heterogeneity in advanced human colorectal adenocarcinoma.* Int J Cancer 2001;93:346-52.
- Baker SG, Kramer BS. *Paradoxes in carcinogenesis: new opportunities for research directions.* BMC Cancer. 2007;7:151.
- Balmain A, Harris CC. *Carcinogenesis in mouse and human cells: parallels and paradoxes.* Carcinogenesis 2000;21:371-7.
- Berenblum I, Shubik P. *An experimental study of the initiating stage of carcinogenesis, and a re-examination of the somatic cell mutation theory of cancer.* Br J Cancer 1949;3:109-18.
- Bierie B, Moses HL. *Tumour microenvironment: TGF- β : the molecular Jekyll and Hyde of cancer.* Nat Rev Cancer 2006;6:506-20.

- Bissell M, Kenny PA, Radisky DC. *Microenvironmental regulators of tissue structure and function also regulate tumor induction and progression: the role of extracellular matrix and its degrading enzymes*. Cold Spring Harb Symp Quant Biol 2005;70:343-56.
- Bizzarri M, Cucina A, Biava PM, et al. *Embryonic morphogenetic field induces phenotypic reversion in cancer cells. Review article*. Curr Pharm Biotechnol 2011;12:243-53.
- Bizzarri M, Cucina A, Conti F, et al. *Beyond the oncogene paradigm: understanding complexity in cancerogenesis*. Acta Biotheor 2008;56:173-96.
- Bizzarri M, Cucina A. *Tumor and the microenvironment: a chance to reframe the paradigm of carcinogenesis?* Biomed Res Int 2014;2014:934038.
- Bizzarri M, Palombo A, Cucina A. *Theoretical aspects of systems biology*. Prog Biophys Mol Biol 2013;112:33-43.
- Bizzarri M, Pasqualato A, Cucina A, et al. *Physical forces and non linear dynamics mould fractal cell shape: quantitative morphological parameters and cell phenotype*. Histol Histopathol 2013;28:155-74.
- Bizzarri M. *Systems biology for understanding cancer biology*. Curr Synthetic Sys Biol 2014;2:e103.
- Boland CR, Ricciardiello L. *How many mutations does it take to make a tumor?* Proc Natl Acad Sci USA 1999;96:14675-7.
- Brand GK, Buoen LC, Johnson KH, et al. *Etiological factors, stages, and the role of the foreign body in foreign body tumorigenesis: a review*. Cancer Res 1975;35:279-86.
- Catalogue Of Somatic Mutations In Cancer (COSMIC). Wellcome Trust, Sanger Institute. Wellcome Trust Genome Campus, Hinxton, Cambridge, UK. <http://www.sanger.ac.uk/perl/genetics/CGP/cosmic?action=gene&ln=KRAS>.
- Challis GB, Stam HJ. *The spontaneous regression of cancer. A review of cases from 1900 to 1987*. ActaOncol 1990;29:545-50.
- Cornish-Bowden A. *Systems biology – how far has it come?* Biochemist 2011;33:16-8.
- Coulombe L, Kalousek DK, Eaves CJ, et al. *Long-term marrow culture reveals chromosomally normal hematopoietic progenitor cells in patients with Philadelphia chromosome-positive chronic myelogenous leukemia*. N Engl J Med 1983;308:1493-8.
- Crick FH. *On protein synthesis*. Symp Soc Exp Biol 1958;12:138-63.
- D'Anselmi F, Masiello MG, Cucina A, et al. *Microenvironment promotes tumor cell reprogramming in human breast cancer cell lines*. PLoS One 2013;8:e83770.
- D'Anselmi F, Valerio M, Cucina A, et al. *Metabolism and cell shape in cancer: a fractal analysis*. Int J Biochem Cell Biol 2011;43:1052-8.
- de Keizer PL, Laberge RM, Campisi J. p53: *pro-aging or pro-longevity?* Aging (Albany NY) 2010;2:377-9.
- de La Coste A, Mignon A, Fabre M. *Paradoxical inhibition of c-myc-induced carcinogenesis by Bcl-2 in transgenic mice*. Cancer Res 1999;59:5017-22.
- Dinicola S, D'Anselmi F, Pasqualato A, et al. *A systems biology approach to cancer: fractals, attractors, and nonlinear dynamics*. Omics 2011;15:93-104.
- El-Deiry WS. *Are we losing the war on cancer?* Cancer Biol Ther 2013;14:1189-90.
- Erson AE, Petty EM. *Molecular and genetic events in neoplastic transformation*. Schottenfeld D, Fraumeni JF Jr, Eds. Cancer epidemiology and prevention. 3rd ed. OUP, New York 2006;4:47-64.
- Feng GS. *Conflicting roles of molecules in hepatocarcinogenesis: paradigm or paradox*. Cancer Cell 2012;21:150-4.
- Gottschalk S, Anderson N, Hainz C, et al. *Imatinib (STI571)-mediated changes in glucose metabolism in human leukemia BCR-ABL-positive cells*. Clin Cancer Res 2004;10:6661-8.
- Greenhalgh DA, Wang XJ, Donehower LA, et al. *Paradoxical tumor inhibitory effect of p53 loss in transgenic mice expressing epidermal-targeted v-ras, Ha, v-fos, or human transforming growth factor alpha*. Cancer Res 1996;56:4413-23.
- Greenman C, Stephens P, Smith R, et al. *Patterns of somatic mutation in human cancer genomes*. Nature 2007;446:153-8.
- Grinnell F, Ho CH. *Transforming growth factor β stimulates fibroblast-collagen matrix contraction by different mechanisms in mechanically loaded and unloaded matrices*, Exp Cell Res 2002;273:248-55.
- Hahn WC, Counter CM, Lundberg AS, et al. *Creation of human tumor cells with defined genetic elements*. Nature 1999;400:464-8.
- Hanahan D, Weinberg RA. *The hallmarks of cancer*. Cell 2000;100:57-70.
- Hawkes N. *High cost of cancer treatment doesn't reflect benefits, say specialists*. BMJ 2011;343:d6220.
- Hendrix MJ, Seftor EA, Seftor RE, et al. *Reprogramming metastatic tumour cells with embryonic microenvironments*. Nat Rev Cancer. 2007;7:246-55.
- Hernández JL, Rodríguez-Parets JO, Valero JM, et al. *A High resolution genome-wide analysis of chromosomal alterations in elastofibroma*. Virchows Arch 2010;456:681-7.
- Hernández LG, van Steeg H, Luijten M, et al. *Mechanisms of non-genotoxic carcinogens and importance of a weight of evidence approach*. Mutat Res 2009;682:94-109.
- Holliday R. *Neoplastic transformation: the contrasting stability of human and mouse cells*. Cancer Surv 1996;28:103-15.
- Horii R, Akiyama F, Kasumi F, et al. *Spontaneous "healing" of breast cancer*. Breast Cancer 2005;12:140-4.
- Hua VY, Wang WK, Duesberg P. *Dominant transformation by mutated human ras genes in vitro requires more than 100 times higher expression than is observed in cancers*. Proc Natl Acad Sci USA 1997;94:9614-9.
- IARC Monographs. Volume 74. Surgical implants and other foreign bodies. < <http://monographs.iarc.fr/ENG/Monographs/vol74/volume74.pdf>>
- Imielinski M, Berger AH, Hammerman PS, et al. *Mapping the hallmarks of lung adenocarcinoma with massively parallel sequencing*. Cell 2012;150:1107-20.
- Irie HY, Pearline RV, Grueneberg D, et al. *Distinct roles of Akt1 and Akt2 in regulating cell migration and epithelial-mesenchymal transition*. J Cell Biol 2005;171:1023-34.
- Isalan M, Morrison M. *This title is false*. Nature 2009;458:969.
- Jiang X, Saw KM, Eaves A, et al. *Instability of BCR-ABL gene in primary and cultured chronic myeloid leukemia stem cells*. J Natl Cancer Inst 2007;99:680-93.
- Kacser H, Burns JA. *The molecular basis of dominance*. Genetics 1981;97:639-65.
- Kan Z, Jaiswal BS, Stinson J, et al. *Diverse somatic mutation patterns and pathway alterations in human cancers*. Nature 2010;466:869-73.
- Karp RD, Johnson KH, Buoen LC, et al. *Tumorigenesis by Millipore filters in mice: histology and ultrastructure of tissue reactions as related to pore size*. J Natl Cancer Inst 1973;51:1275-85.
- Kenny PA, Bissell MJ. *Tumor reversion: correction of malignant behavior by microenvironmental cues*. Int J Cancer 2003;107:688-95.
- Khuder SA. *Effect of cigarette smoking on major histological types of lung cancer: a meta-analysis*. Lung Cancer 2001;31:139-48.
- Konishi N, Hiasa Y, Matsuda H, et al. *Intratumor cellular heterogeneity and alterations in ras oncogene and p53 tumor suppressor gene in human prostate carcinoma*. Am J Pathol 1995;147:112-22.
- Krause S, Maffini MV, Soto AM, et al. *The microenvironment determines the breast cancer cells' phenotype: organization of MCF7 cells in 3D cultures*. BMC Cancer 2010;10:263.
- Lane DP, Benchimol S. p53: *oncogene or anti-oncogene?* Genes Dev 1990;4:1-8.
- Lane DP. *Cancer. p53, guardian of the genome*. Nature 1992;358:15-6.
- Lawrence MS, Stojanov P, Polak P, et al. *Mutational heterogeneity in cancer and the search for new cancer associated genes*. Nature

- 2013;499:214-8.
- Le Fanu J. *Rise and fall of modern medicine*. Abacus, London 1999.
- Lee LA, Resar LM, Dang CV. *Cell density and paradoxical transcriptional properties of c-Myc and Max in cultured mouse fibroblasts*. J Clin Invest 1995;95:900-4.
- Lee SJ, Yum YN, Kim SC. *Distinguishing between genotoxic and non-genotoxic hepatocarcinogens by gene expression profiling and bioinformatic pathway analysis*. Sci Report 2013;3:2783.
- Li R, Sonik A, Stindl R, et al. *Gene mutation hypothesis of cancer: recent study claims mutation but is found to support aneuploidy*. Proc Natl Acad Sci USA 2000;97:3236-41.
- Lijinsky W. *Non-genotoxic environmental carcinogens*. Environmental Carcinogenesis Reviews 1990;8:45-87.
- Longo G, Miquel PA, Sonnenschein C, et al. *Is information a proper observable for biological organization?* Prog Biophys Mol Biol 2012;109:108-14.
- Longo G. *From exact sciences to life phenomena: following Schrödinger and Turing on programs*. Inf Comput 2009;207:545-58.
- LoPiccolo J, Granville CA, Gills JJ, et al. *Targeting Akt in cancer therapy*. Anticancer Drugs 2007;18:861-74.
- Lorimore SA, Coates PJ, Wright EG. *Radiation-induced genomic instability and bystander effects: inter-related non targeted effects of exposure to ionizing radiation*. Oncogene 2003;22:7058-69.
- Lupski JR. *Genetics. Genome mosaicism – one human, multiple genomes*. Science 2013;341:358-9.
- Maffini MV, Soto AM, Calabro JM, et al. *The stroma as a crucial target in rat mammary gland carcinogenesis*. J Cell Sci 2004;117:1495-502.
- Moizhess TG. *Carcinogenesis induced by foreign bodies*. Biochemistry (Moscow) 2008;73:763-75.
- Morales CP, Holt SE, Ouellette M, et al. *Absence of cancer-associated changes in human fibroblasts immortalized with telomerase*. Nat Genet. 1999;21:115-8.
- Moses HL, Yang EY, Pietenpol JA. *TGF- β stimulation and inhibition of cell proliferation: new mechanistic insights*. Cell 1990;63:245-7.
- Papac RJ. *Spontaneous regression of cancer: possible mechanisms*. In Vivo 1998;12:571-8.
- Park SH, Maeda T, Mohapatra G, et al. *Heterogeneity, poliploidy, aneusomy, and 9p deletion in human glioblastoma multiforme*. Cancer Genet Cytogenet 1995;83:127-35.
- Payne SL, Hendrix MJ, Kirschmann DA. *Paradoxical roles for lysyl oxidases in cancer – a prospect*. J Cell Biochem 2007;101:1338-54.
- Pellicano F, Mukherjee L, Holyoake TL. *Cancer cells escape from oncogene addiction: understanding the mechanisms behind treatment failure for more effective targeting*. Stem Cells 2014;32:1373-9.
- Pierce GB, Wallace C. *Differentiation of malignant to benign cells*. Cancer Res 1971;31:127-34.
- Plattner R, Anderson MJ, Sato KJ, et al. *Loss of oncogenic ras expression does not correlate with loss of tumorigenicity in human cells*. Proc Natl Acad Sci USA 1996;93:6665-70.
- Porta M, Crous-Bou M, Wark PA, et al. *Cigarette smoking and K-ras mutations in pancreas, lung and colorectal adenocarcinomas: Etiopathogenic similarities, differences and paradoxes*. MutatRes 2009;682:83-93.
- Posey JT, Soloway MS, Ekici S, et al. *Evaluation of the prognostic potential of hyaluronin acid and hyaluronidase (HYAL1) for prostate cancer*. Cancer Res 2003;63:2638-44.
- Powell AE, Wang Y, Li Y, et al. *The pan-ErbB negative regulator Lrig1 is an intestinal stem cell marker that functions as a tumor suppressor*. Cell. 2012;149:146-58.
- Reece JB, Urry LA, Cain ML, et al. *Campbell biology*. 9th Ed. Pearson Benjamin Cummings, San Francisco (Ca) 2011:379.
- Sasco AJ, Secretan MB, Straif K. *Tobacco smoking and cancer: a brief review of recent epidemiological evidence*. Lung Cancer 2004;45(Suppl. 2):S3-9.
- Satgé D, Bénard J. *Carcinogenesis in Down syndrome: What can be learned from trisomy 21?* Sem Cancer Biol 2008;18:365-71.
- Satgé D. *Analysis of somatic mutations in cancer tissues challenges the Somatic Mutation Theory of Cancer*. In: eLS, Wiley, Chichester 2013:1-9.
- Schuller HM. *Mechanisms of smoking-related lung and pancreatic adenocarcinoma development*. Nat Rev Cancer 2002;2:455-63.
- Seymour CB, Mothersill C. *Breast cancer causes and treatment: where are we going wrong?* Breast Cancer (Dove Med Press) 2013;5:111-9.
- Shah SP, Roth A, Goya R, et al. *The clonal and mutational evolution spectrum of primary triple-negative breast cancers*. Nature 2012;486:395-9.
- Sonnenschein C, Soto AM. *And yet another epicycle*. Bioessays 2006;28:100-1.
- Sonnenschein C, Soto AM. *Somatic mutation theory of carcinogenesis: why it should be dropped and replaced*. MolCarcinog. 2000;29:205-11.
- Sonnenschein C, Soto AM. *The society of cells: cancer and control of cell proliferation*. Springer, New York 1999.
- Sorsa M. *Somatic mutation theory*. J Toxicol Environm Health 1980;6:977-82.
- Soto AM, Sonnenschein C, Miquel PA. *On physicalism and downward causation in developmental and cancer biology*. Acta Biotheor 2008;56:257-74.
- Soto AM, Sonnenschein C. *Is systems biology a promising approach to resolve controversies in cancer research?* Cancer Cell Int 2012;12:12.
- Soto AM, Sonnenschein C. *One hundred years of somatic mutation theory of carcinogenesis: is it time to switch?* BioEssays 2014;36:118-20.
- Soto AM, Sonnenschein C. *The tissue organization field theory of cancer: a testable replacement for the somatic mutation theory*. BioEssays 2011;33:332-40.
- Stern R. *Hyaluronan metabolism: a major paradox in cancer biology*. Pathol Biol (Paris) 2005;53:372-82.
- Sumi T, Tsuneyoshi N, Nakatsuji N, et al. *Apoptosis and differentiation of human embryonic stem cells induced by sustained activation of c-Myc*. Oncogene 2007;26:5564-76.
- Szollosi J, Balazs M, Fuerstein BG, et al. *ERBB-2 (HER2/neu) gene copy number, p185HER-2 overexpression and intratumor heterogeneity in human breast cancer*. Cancer Res 1995;55:5400-7.
- Tatematsu M, Nagamine Y, Farber E. *Redifferentiation as a basis for remodeling of carcinogen-induced hepatocyte nodules to normal appearing liver*. Cancer Res 1983;43:5049-58.
- Thomasson M, Wang B, Hammarsten P, et al. *LRIG1 and the liar paradox in prostate cancer: a study of the expression and clinical significance of LRIG1 in prostate cancer*. Int J Cancer 2011;128:2843-52.
- Tian M, Schiemann WP. *The TGF- β paradox in human cancer: an update*. Future Oncol 2009;5:259-71.
- Tomatis L. *Studies in subcutaneous carcinogenesis with implants of glass and Teflon in mice*. ActaUnioInt Contra Cancrum 1963;19:607-11.
- Versteeg R. *Cancer: tumours outside the mutation box*. Nature 2014;506:438-9.
- Wang X-J, Greenhalgh DA, Jiang A, et al. *Expression of a p53 mutant in the epidermis of transgenic mice accelerates chemical carcinogenesis*. Oncogene 1998;17:35-45.
- Warrell RP Jr, Frankel SR, Miller WH Jr, et al. *Differentiation therapy of acute promyelocytic leukemia with tretinoin (all-trans-retinoic acid)*. N Engl J Med 1991;324:1385-93.
- Weinberg RA. *Coming full circle-from endless complexity to simplic-*

ity and back again. *Cell* 2014;157:267-71.

Weinstein IB. *Non-mutagenic mechanism in carcinogenesis: role of protein kinase C in signal transduction and growth control*. *Environ Health Perspect* 1991;93:175-9.

Weisberg E, Griffin JD. *CML cell trafficking: influence of the stromal microenvironment*. *Open Journal of Hematology*. 2012;3:(S1)-2.

Whashington C, Dalbague F, Abreo F, et al. *Loss of heterozygosity in fibrocystic change of the breast: genetic relationships between benign proliferative lesions and associated carcinomas*. *Am J Pathol* 2000;157:323-9.

Willhauck MJ, Mirancea N, Vosseler S. *Reversion of tumor phenotype in surface transplants of skin SCC cells by scaffold-induced stroma modulation*. *Carcinogenesis* 2007;28:595-610.

Yamanishi Y, Boyle DL, Rosengren S, et al. *Regional analysis of*

p53 mutations in rheumatoid arthritis synovium. *Proc Natl Acad Sci USA* 2002;99:10025-30.

Yoeli-Lerner M, Yiu GK, Rabinovitz I, et al. *Akt blocks breast cancer cell motility and invasion through the transcription factor NFAT*. *Mol Cell* 2005;20:539-50.

You Z, Saims D, Chen S, et al. *Wnt signaling promotes oncogenic transformation by inhibiting c-Myc-induced apoptosis*. *J Cell Biol* 2002;157:429-40.

Zhang B, Li M, McDonald T, et al. *Microenvironmental protection of CML stem and progenitor cells from tyrosine kinase inhibitors through N-cadherin and Wnt- β -catenin signaling*. *Blood* 2013;121:1824-38.

Zhang L, Zhou W, Velculescu VE, et al. *Gene expression profiles in normal and cancer cells*. *Science* 1997;276:1268-72.

Cancer is ontogenetically pre-programmed

Il cancro è ontogeneticamente pre-programmato

JEKATERINA ĒRENPREISA

Latvian Biomedical Research and Study Centre. Riga, Lettonia

Currently we experience crisis of the concept on the origin of cancer. The reductionistic theory of cancer origin from stochastic somatic mutations is stagnating and the best witness of its failure are the patients, which continue to die from advanced cancer. The concept of cancer stem cell (CSC), which appeared relatively recently as a complementation to somatic mutation theory needs to be put into the evolutionary biological context. This commentary is an attempt to return through CSC bridge to the most old embryological theory of cancer origin proposed in the 19th century. This theory postulates that immortality of cancer cells is achieved through the ontogenetic cycle of reproduction. It may represent the evolutionary primitive life-cycle which remained preserved in the genome memory of higher organisms and is recapitulated in their early embryogenesis and cancer.

Keywords: Cancer, immortality, embryonality, life-cycle, stem cells

Attualmente sperimentiamo la crisi del concetto sull'origine del cancro. La teoria riduzionista sull'origine del cancro da mutazioni somatiche stocastiche è stagnante e la migliore testimonianza del suo fallimento sono i pazienti, che continuano a morire di cancro avanzato. Il concetto di cellule staminali tumorali (CSC), che è apparso in tempi relativamente recenti come complemento alla teoria della mutazione somatica ha bisogno di essere messa in un contesto biologico evolutivo. Questo elaborato è un tentativo di ritornare attraverso il ponte CSC alla più vecchia teoria embriologica sull'origine del cancro proposta nel 19° secolo. Questa teoria postula che l'immortalità delle cellule tumorali è ottenuta attraverso il ciclo ontogenetico della riproduzione. Essa può rappresentare l'evoluzione del primitivo ciclo di vita che è rimasto conservato nella memoria del genoma di organismi superiori ed è ricapitolato nella loro precoce embriogenesi e nel cancro.

Parole chiave: Cancro, immortalità, embrionalità, ciclo di vita, cellule staminali

Indirizzo per la corrispondenza
Address for correspondence

Prof.ssa Jekaterina Ērenpreisa

Latvian Biomedical Research and Study Centre
Ratsupites, iela 1, Latvija, Rīga, LV-1067
e-mail: katrina@biomed.lu.lv

Background

When President Nixon signed in 1971 the National Cancer Act and huge financial resource was directed for the war against cancer many expected quick results. After more than 40 years the progress in cure of cancer patients is still poor. The world leader of cancer research Robert Weinberg recognised in his article Cell March number 2014 (Weinberg, 2014) the current lack of conceptual paradigm for dealing with the complexity of cancer. The title of the article “Coming Full Circle – From Endless Complexity to Simplicity and Back Again” points to the epistemological cause of the cancer research failure – reductionism. The latter was inspired by the discovery of the genetic code and quick success of molecular biology and biotechnology since the middle of the 20th century, which put in shadow for long decades the achievements of the preceding period of cancer research started in the end of 18th and flourished in the 19th century. Central of them was the embryological theory of cancer recognising a certain analogy between development of fertilized egg and fatality of cancer cells (rev. Erenpreiss 1993; Vinnitsky 2014). However, in light of the molecular-biological animation of the 20th century the nature of cancer was thought to be purely molecular as induced by stochastic somatic mutation of one or a few genes regulating cell proliferation. Such oncogenes were discovered in early 70ths and the involved pathways were enthusiastically explored. However, further the avalanche of the genes and proteins involved in cancer and their potential targets for therapy grew in a geometric progression. Now we are in the paradoxical situation when so many ways lead to cancer, the therapy of advanced cancer (*except of definitive surgical cure of localized cancers*) is largely ineffective (does not prevent in most cases the eventual death of patients from relapse of cancer), thus the money spent for research performed under the ‘molecular lantern’, was largely wasted. “We fought cancer... and cancer won” was concluded by an observer of the Newsweek journal (Begley 2008).

Description

Cancer genome sequencing project paradoxically discovered some proportion of tumours with no cancer *census* genes or no mutations at all (Wheeler and Wang, 2013). As well paradoxically, cancer can be phenotypically normalized by only putting the tumour into normal 3D stroma context (Weaver V et al., 1997) or in the embryological morphogenic field (rev. Bizzari et al., 2011). Cancer cell nucleus can be re-programmed by nuclear transfer into enucleated egg and go on to direct early development (McKinnel et al., 1969). Normal genetically mosaic mice can be produced from malignant teratocarcinoma cells injected in blastocyst (Minz and Ilmensee 1975). On the contrary, the embryonic tissue put in adult

converts into tumour (Stevens 1970). These and similar data were opposed to the views based on somatic mutation theory (SMT) as generalized by the phrase: “cancer is development gone awry” (Sonnenschein and Soto, 2013). The most paradoxical from the point of SMT seems the fact that less genes are needed for cancer reverse – only 300 (Telerman and Amson 2009) than found in its progression – more than 13,000 mutated genes as registered in different tumours by Cosmic database 2010 (Forbes et al., 2010).

It seems that time has come to put the things from head on feet. These paradoxes mean that cancer does not result from breakage of anything (although somatic mutations certainly favour cancer), which can be just repaired or substituted and in this sense it is not a common disease, like heart failure. The accumulated data rather evidence that cancer is a developmental programmed response to disturbance (which can be generally described as DNA damage) with a certain purpose.

The key to this purpose is the immortality of cancer cells (Erenpreisa and Cragg, 2007, 2010). When normal somatic cells are put in culture they divide for a limited number of times and then die – soma is mortal when the Hayflick’ limit is exhausted (Hayflick and Moorhead, 1961). In contrast, when cancer cells are put in culture – they can live and divide indefinitely long. Cancer patients of whom cell cultures were obtained and used for decades in laboratories have died long ago. Each of us will also die. But what is immortal in us? It is the germline. It is transfer of genetic material by sexual cells from one generation to the other, from parents to children and their children and their children... This biological law of the germ immortality was discovered by August Weismann (1892). And the very first researchers of cancer advanced the embryological theory of cancer suggesting that cancer cells repeat something similar to this life-cycle, which thus explains their immortality. At that time this theory was suggested in different variants by several scientists, among them such prominent as David Hansemann and Rudolf Virchow (rev. Erenpreiss 1993). However historically the Breslau pathologist Julius Conheim (1877) was recognized as a founder of the embryological theory of cancer, because he formulated it in the most general form. In particular, he postulated that cancer develops from the embryonic rudiments retained in adult tissues. One of the contemporary variants is the Oncogerminative theory of cancer recently published in the up-dated variant by Vladimir Vinnitsky (2014). Therefore, it seems now useful to look at the current twist of the embryological theory of cancer.

This new twist is associated with revelation of special properties (which generally mean self-renewal and multi-potentiality) of a proportion of cancer cells found in each malignant tumour consequently called cancer stem cells (CSC). These cells can divide asymmetrically promoting both self-renewing and differentiating cancer cells with a limited life span (rev. Reya et al., 2001). This new situation shows

us at once several consequences: (1) The multi-potentiality and plasticity of CSC can explain us why these cells are so almighty for inducing malignancies and why the targeted therapies fail – if we hit one pathway, they can shift to another one and rescue vital functions; (2) It shows that stem cell properties of cancer cells are of the epigenetic origin and might be potentially reversible if CSC could be preferentially directed onto the differentiation pathway; (3) On the contrary, it was recently discovered that so called differentiated tumour cells possess epigenetic plasticity and can be reversed to CSC or their close progenitors by genotoxic treatments (Salmina et al., 2010) or micro-environmental signals (Chaffer et al., 2013) – so revealing a ‘dark side’ of the general chemo-radiotherapy schemes (rev. Vlashi and Pajonk 2014). Moreover, it was found that although CSC likely arise from adult stem cells residing in normal tissues, the aggressive tumours acquire the toti-multi-potent gene expression signature of the early embryo cleavage and embryonic stem cells stage (Ben Porath et al 2008). So, here we arrive again to the embryological roots of cancer and namely to its very early ontogenetic stage – the embryonic cleavage. At this stage, the blastomers generated by the first divisions of fertilized or parthenogenetically activated egg retain the toti-potency and very early in the blastula epiblast they segregate a group of the germline-determined cells, which will bring the relay of immortality to next generations.

To understand how these seemingly ‘impossible’ events can happen with a somatic cell of a higher multi-cellular organism and why cancer is so almighty, we should turn to phylogeny – to the evolutionary origin of sexual reproduction. Sexual reproduction has two fundamental aspects: (1) repair of the DNA breakage by recombination; (2) outcrossing (Bernstein et al., 1985). It was preceded by asexual reproduction that does not need fertilization, a kind of reproduction providing immortality transfer and still widely present in various, even high organisms. Two events emerged simultaneously during evolution: multi-cellularity dividing labour between cells (differentiation) and sexual reproduction with embryonic cleavage and gastrulation. However the first event was the asymmetric division in only two basic cell lines – precursors of soma and germ, which is a minimum requirement for any multi-cellularity (Monroy, 1985). The early evolution of germ cells (with no distinction of male and female) and multi-cellularity is illustrated by the algae *Volvoales* (Bell, 1985). In hostile environment, these unicellular organisms began to divide without completing cell division, so forming a multinucleated karyoplast, which allowed decrease of cell surface per mass, masked lethal mutations and developed energy-saving metabolic and detoxication pathways. When the environment conditions improved, the subnuclei cellularised again and again the unicellular members of the colony were free to go on themselves. In addition, there appeared organisms with facultative sex which, in inappropriate environment, switched from

the asexual to sexual reproduction (meaning fusion between male and female gametes), which allows more genetic variability. It is thought that such adaptations finally lead to the origin of multicellularity and segregation of specialized reproductive cells from somatic cells, the latter served for a certain time and eventually died. And so on, increasing the complexity of differentiation function to more than 200 different kinds of tissues in mammals. But the primitive life-cycle is likely still imprinted in the early embryonic development, in which the organisms apparently recapitulate evolution of this process (Ęrenpreisa and Cragg, 2008, 2011), where initially being totipotent like unicellurians, the blastomers first segregate the immortal germline.

Under challenge to their vitality usually signaled through DNA damage (as a result of mutations, chronic inflammation, trauma, and other reasons aggravating with aging) the normal mammalian cells (including adult stem cells and may be any cell of the organism) can illegitimately recapitulate the evolutionary life-cycle, which produce immortal germ-like descendants and become cancerous. Curiously, for that they likely use the most ancestral variant of reversible endopolyploidy described above for *Volvox*, which served an ancestor of meiosis and sex (briefly rev. Ęrenpreisa et al., 2005). It can be suggested that this shortened ontogenetic cycle is coded in the genome memory of multi-cellularian somatic cells and becomes available in stressed conditions, mostly after overcoming the barrier of tumour suppressors. Thus, it represents adaptation to DNA damage by a programmed life-cycle-like process. In fact, cancer is a tribute to evolution and a consequence of costly complexity of higher organisms.

One may ask on the place of aneuploidy, somatic mutations, and genetic drift in this process. Certainly, they are the players in carcinogenesis. However, aneuploidy creating most of genetic mutations is in principle anti-proliferative by purely mechanic reasons. The chromosomal (aneuploidy) theory of cancer as such (Duesberg et al., 2006) and similar reasonings (based on the experimental settings which may be not adequate from the holistic point of view) that rearrangements of some chromosomes drive tumour growth while of the other impede or counterbalance it (Weaver and Cleveland 2008) as well as the reasoning on tumour progression by means of only mutations and clonal selection do not provide a simple and satisfactory explanation of immortality acting invariantly as a biological law, while the embryological theory of cancer does. In addition, it is interesting to note that the genome instability is a characteristic feature not only of cancer but also of the early embryo cells (Vanneste et al., 2009). Comprehension of this fact urges to think on the genome instability as a necessary chaotic component of embryogenesis and carcinogenesis by pre-programmed self-organisation and attraction (Prigogine and Stengers, 1984; Kauffman, 1993; Huang et al., 2009).

Conclusion

Although cancer is largely initiated by stochastic gene mutations, they are not responsible for immortality of cancer cells. It is hypothesized that cancer is driven by a programmed adaptive response to genotoxic stress (DNA damage) which was developed in evolution of protists during their transition to multi-cellular organisms as a life-cycle with segregation of germ. Just this process through which tumour cells obtain and transfer their immortality assigns them the embryonic (CSC) features. This view allows integrate somatic mutational, chromosomal, CSC, as well as tissue-based theories with the oldest concept – the embryological theory of cancer.

Acknowledgments

The author is grateful to Prof. Francois Martin and Dr. Alejandro Vazquez-Martin for discussion and valuable comments to the manuscript.

References

- Begley S. *We fought cancer...and cancer won*. The Newsweek 2008, Sep 10, <http://www.newsweek.com/rethinking-war-cancer-88941>
- Bell G. *The origin and early evolution of germ cells as illustrated by the Volvocales*. In: Halvorson HO, Monroy A, Eds. *The origin and evolution of sex*. Alan R. Liss Inc, N-Y 1985:221-56.
- Ben-Porath I, Thomson MW, Carey VJ, et al. *An embryonic stem cell-like gene expression signature in poorly differentiated aggressive human tumors*. Nat Genet 2008;40:499-507.
- Bernstein H, Byerly H, Hopf F, et al. *DNA repair and complementation: the major factors in the origin and maintenance of sex*. In: Halvorson HO, Monroy A, Eds. *The origin and evolution of sex*. Alan R. Liss Inc, N-Y 1985:29-45.
- Bizzarri M, Cucina A, Biava PM et al. *Embryonic morphogenetic field induces phenotypic reversion of cancer cells*. Curr Pharmac Biotechnol 2011;12:243-53.
- Conheim J. *Vorlesungen uber algemeine Pathologie. Ein Handbuch fur Arzte und Studierende*. Hirschwald Verl., Berlin 1877-1880. Bd.1-2. 691.S.
- Duesberg P, Fabarous Li R, Heihlmann R. *Aneuploidy and cancer: from correlation to causation*. Contrib Microbiol 2006;13:16-44.
- Erenpreisa J, Cragg MS, Anisimov AP, et al. *Tumor cell immortality and the ploidy number 32n. Is it a developmental checkpoint?* Cell Cycle 2011;10:1873-4.
- Erenpreisa J, Cragg MS. *Life-cycle features of tumour cells*. In: Pontarotti P, Ed. *Evolutionary biology from concept to application*. Springer, Berlin-Heidelberg 2008:61-7.
- Erenpreisa J, Cragg MS. *MOS, aneuploidy and the ploidy cycle of cancer cells*. Oncogene 2010;29:5447-51.
- Erenpreisa J, Kalejs M, Cragg M. *Mitotic catastrophe and endomitosis in tumour cells: An evolutionary key to a molecular solution*. Cell Biol Int 2005;29:1012-18.
- Erenpreisa JO. *Current concepts of malignant growth. Part A. From a normal cell to cancer*. Zvaigzne publ., Riga 1993.
- Forbes SA, Tang G, Bindal N, et al. *Cosmic (the Catalogue of somatic mutations in cancer): a resource to investigate the acquired mutations in human cancer*. Nucl Acids Res 2010;38(suppl. 1):D652-D657.
- Hayflick L, Moorhead P. *The serial cultivation of human diploid cell strains*. Exp Cell Res 1961;25:585-621.
- Huang S, Ernberg I, Kauffman S. *Cancer attractors: a systems view of tumours from a gene network dynamics and developmental perspective*. Semin Cell Dev Biol 2009;20:869-76.
- Kauffman SA. *The origins of order: self-organization and selection in evolution*. Oxford University Press, New York 1993.
- McKinnel RG, Deggins BA, Labbat DD. *Transplantation of pluripotential nuclei from triploid frog tumors*. Sci 1969;165:394-6.
- Mintz B, Illmensee K. *Normal genetically mosaic mice produced from malignant teratocarcinoma cells*. PNAS 1975;72:3585-9.
- Monroy A. *Evolutionary patterns in germ cell segregation*. In: Halvorson HO, Monroy A, Eds. *The origin and evolution of sex*. Alan R. Liss Inc, N-Y 1985:157-162.
- Prigogine I, Stengers I. *Order out of chaos: Man's new dialogue with nature*. Heinemann Publ, London 1984.
- Erenpreisa J, Cragg MS. *Cancer: a matter of life-cycle?* Cell Biol Int 2007;31:1507-10.
- Reya T, Morrison SJ, Clarke MF, et al. *Stem cells, cancer, and cancer stem cells*. Nature 2001;414:105-11.
- Salmina K, Jankevics E, Huna A et al. *Up-regulation of the embryonic self-renewal network through reversible polyploidy in irradiated p53-mutant tumour cells*. Exp Cell Res 2010;316:2099-112.
- Shaffer CL, Marjanovic ND, Lee T, et al. *Poised chromatin at the ZEB1 promoter enables breast cancer cell plasticity and enhances tumorigenicity*. Cell 2013;154:61-74.
- Sonnenschein C, Soto A. *The aging of the 2000 and 2011 Hallmarks of Cancer reviews: a critique*. J Biosci 2013;38:1-13.
- Stevens LC. *The development of transplantable teratocarcinomas from intratesticular grafts of pre- and postimplantation mouse embryos*. Dev Biol 1970;21:364-82.
- Telerman A, Amson R. *The molecular programme of tumour reversion: the steps beyond malignant transformation*. Nature Rev Cancer 2009;9:206-16.
- Vanneste E, Voet T, Le Caignec C, et al. *Chromosome instability is common in human cleavage-stage embryos*. Nature Medicine 2009;15:577-583.
- Vinnitsky V. *The development of a malignant tumor is due to a desperate asexual self-cloning process in which cancer stem cells develop the ability to mimic the genetic program of germline cells*. Intrinsically Disordered Proteins 2014;2:e29997.
- Vlashi E, Pajonk F. *Cancer stem cells, cancer cell plasticity and radiation therapy*. Semin Cancer Biol 2014;July 12 pii: S1044-579X(14)00083-2.
- Weaver BA, Cleveland DV. *The aneuploidy paradox in cell growth and tumorigenesis*. Cancer Cell 2008;14:431-3.
- Weaver V, Petersen O, Wang F, et al. *Reversion of the malignant phenotype of human breast cells in three-dimensional culture and in vivo by integrin blocking bodies*. J Cell Biol 1997;137:231-45.
- Weinberg RA. *Coming full circle-from endless complexity to simplicity and back again*. Cell 2014;157:267-71.
- Weismann A. *Das Keimplasma: Eine Theorie der Vererbung*. Fischer Verl., Jena 1982.
- Wheeler DA, Wang L. *From human genome to cancer genome: the first decade*. Genome Res 2013;23:1054-62.

Prognostic and predictive DNA methylated biomarkers in colorectal cancer in the era of emerging technologies

Metilazione del DNA come biomarcatore prognostico e predittivo nelle neoplasie colon-rettali nel contesto delle tecnologie emergenti

EMANUELA MASSI¹, VALENTINA SUMMA^{1,2}, MARIANGELA DE ROBERTIS¹, ANTONELLA ROMANELLI³, FRANCESCO PICARDO¹, MANUELA COSTANTINI¹, LUISA LOIACONO², MARIA LUANA POETA^{1,3}

¹ Laboratory for Molecular Medicine and Biotechnology; CIR, University Campus Bio-Medico of Rome (Rome), Italy; ² Laboratory of Oncology, IRCCS Casa Sollievo della Sofferenza, San Giovanni Rotondo, FG (Italy);

³ Department of Biosciences, Biotechnologies and Biopharmaceutics, University of Bari (Italy)

Colorectal cancer (CRC) is the third most common cancer worldwide, and despite the care improvement of the last years it represents the fourth most common cancer-related cause of death globally. CRC results from the progressive accumulation of genetic and epigenetic alterations. Epigenetics refers to heritable and reversible changes associated with gene expression without alterations in the DNA sequence. Epigenetic modifications include aberrant DNA methylation, histone modifications, non-coding RNA deregulation, chromatin remodeling and nucleosome positioning. Over the past few decades an increasing number of high-throughput platforms for genome-wide methylation studies has been developed favoring the identification of novel epigenetic targets. These epigenetic alterations have been noted to play crucial roles not only in cancer progression, but also in cancer initiation. In this perspective aberrantly methylated genes have indeed attracted considerable interest as potential biomarkers for the early detection of disease onset, prognosis and choice of treatment, and the monitoring of disease after therapy. Despite the rapidly evolving of sequencing technologies is giving an unprecedented opportunity for identification of cancer biomarkers, the large plethora of generated data not always provide new tools which can be efficaciously translated in clinical setting. The progress in diagnostics and therapeutics biomarker studies should not be conceived only in a deep pathway understanding and single target identification but it should encompass a more comprehensive approach which aims to develop a much-needed framework integrating laboratory science, bioinformatics, histopathological and clinical expertise.

Key words: Methylation, Biomarkers, Colorectal Cancer

Indirizzo per la corrispondenza
Address for correspondence

Maria Luana Poeta

Department of Biosciences, Biotechnologies and Biopharmaceutics
University of Bari
via Amendola 165/A - 70126 Bari, Italy
e-mail: poetaluana@gmail.com

Le neoplasie colon-rettali (CRC) rappresentano complessivamente la quarta più comune causa di morte per neoplasia nonostante negli ultimi anni siano stati compiuti notevoli progressi sia in ambito diagnostico che terapeutico. I tumori del colon-retto derivano da un accumulo progressivo di alterazioni genetiche ed epigenetiche. Le modificazioni epigenetiche consistono in cambiamenti ereditari e reversibili associati a variazioni dell'espressione genica senza alterazioni nella sequenza del DNA. Le modificazioni epigenetiche includono metilazione del DNA, modificazioni post-traduzionali degli istoni, disregolazione dei non-coding RNAs, ed eventi di rimodellamento della cromatina. È ormai noto che le alterazioni epigenetiche rivestono un ruolo cruciale non solo nella progressione tumorale, ma anche nelle fasi più precoci di iniziazione. In questa prospettiva e anche grazie allo sviluppo e all'utilizzo delle nuove e numerose piattaforme high-throughput (Next Generation Sequencing) diversi geni con aberrante stato di metilazione sono stati proposti come potenziali biomarcatori per la diagnosi precoce, la prognosi, il follow-up della malattia e la scelta del trattamento. Nonostante l'enorme quantità di dati generati e generabili mediante l'utilizzo delle nuove e altamente performanti tecnologie (tempi di analisi, accessibilità delle metodiche etc.) solo pochi targets epigenetici presentano una reale utilità clinica. Un'efficace traslabilità in ambito clinico di tali informazioni richiede, infatti, un approccio multidisciplinare che ponga le basi per una cornice di lavoro che integri diverse competenze e figure professionali per una corretta comprensione e contestualizzazione del dato molecolare nel setting diagnostico e terapeutico.

Parole chiave: *Metilazione, Biomarkers, Tumori del colon-retto*

Colorectal cancer

Colorectal cancer (CRC) is the third most common cancer worldwide, and accounts for 13% of all cancers in European Union countries (van de Velde et al., 2014). Despite the last twenty years improvement in colon and rectal cancers care, they still represent the fourth most common cancer-related cause of death globally, accounting for 600.000 deaths per year (Brenner et al., 2012). The proportion of rectal cancer cases in Europe can be variable, depending on the cancer registry and classification of recto-sigmoid tumours, and according to a recent study it can range from 27% to 58% (Brenner et al., 2012). Incidence strongly increases with age, with a median age at diagnosis of about 70 years in developed countries.

Most colon cancers start as non-neoplastic lesions with slow growth patterns (polyps); if polyps are removed in early stages, cancer evolution can be prevented and early detection of colorectal lesions plays an important role in survival rate improvement (Shah et al., 2014). As a consequence, a cornerstone in CRC management is represented by adequate screening and diagnostic programs. Screening modalities include fecal occult blood testing (FOBT), flexible sigmoidoscopy and colonoscopy. Despite pooled meta-analysis of randomized trials have shown a significant reduction in CRC mortality due to FOBT and flexible sigmoidoscopy application (16% and 30%, respectively) (Bretthauer, 2011), some limitations in these tests are still present. Concerning FOBT, patients adherence is low, sensitivity is limited in case of polyps and distal colon cancers and there is the possibility of false-positive results. Flexible sigmoidoscopy, although being a fast, low risk procedure that can be performed without patient sedation, has compliance limitations, and its diagnostic power can be limited by the quality of patient's preparation. Colonoscopy represents the gold standard in CRC diagnosis; it has high sensitivity and specificity, but, on the other hand, is an expensive invasive tests. Research to identify new biomarkers as an ideal screening test with good compliance, high sensitivity and specificity, low costs and without risks for the patients is ongoing, but further validation is still required.

In CRC development recognized risk factors usually co-occur and interact; the ones established in epidemiological studies include age, male sex, family history of colorectal cancer, inflammatory bowel disease, smoking, excessive consumption of alcohol and red and processed meat, obesity and diabetes. People with first-degree affected relatives and inflammatory bowel disease are the ones with the strongest risk increase. Familial CRC is defined by the presence of two or more first-degree relatives affected with CRC and accounts for more than 20% of all cases. All CRC syndromes caused by known high-penetrance CRC genes collectively account for 2-6% of all cases (Valle, 2014) and despite technological progresses the genetic etiology of some familial forms still remains unknown. The two most common syndromes

associated with CRC are Lynch Syndrome, an autosomal dominant inherited disorder caused by germline mutations or epimutations in a DNA mismatch repair gene (*MLH1*, *MSH2*, *MSH6*, *PMS2*) and Familial Adenomatous Polyposis, which in its classic form is autosomal dominantly inherited, is characterized by the development of up to thousands of colorectal adenomatous polyps and in most of the cases arises because of a germline heterozygous mutation in the tumour suppressor *APC* gene.

World Health Organization (WHO) has recently proposed a revised classification for colorectal cancers (Hamilton et al., 2010), and according to current international guidelines (Sobin et al., 2010), CRCs are also classified on the basis of local invasion depth (T stage), lymph node involvement (N stage) and presence of distant metastases (M stage). Therapeutic options are evaluated considering the overall stage definition, and important prognostic information are acquired thanks to this staging system application. In fact, five-year relative survival in colorectal cancer patients has reached almost 65% in high income countries (Siegel et al., 2012), remaining less than 50% in low income ones (Sankaranarayanan et al., 2010); for localized stages five-year relative survival rate is about 90%, it drops to 69.2% in case of regional spread and falls to 11.7% in advanced metastatic disease.

TNM staging system has a particularly relevant prognostic power especially for patients with early and advanced stage diseases, while, on the other hand, in case of intermediate stage disease its ability to predict outcome is less solid. Therefore, much effort has been provided for the identification of additional prognostic markers, in particular in this patients' subgroup. Among the suggested prognostic markers, histological features can offer some support. In a recent review (Schneider and Langner, 2014) Signet Ring-cell Carcinoma and Micropapillary Carcinoma variants, as well as venous, lymphatic and perineural invasion and a high degree of tumour budding and necrosis have been proposed as markers of high risk for recurrence, while a favourable outcome has been associated to the Medullary variant and to the presence of a high degree of anti-tumor host response (as overall inflammation at the invasion margin, lymphocytic infiltration and tumour-associated eosinophils), in addition to the documented absence of markers indicating poor outcome. In recent years also molecular biomarkers have generated interest as prognostic and predictive markers. The most relevant example of molecular marker entered in clinical routine settings is *KRAS* mutation study in metastatic CRC, since mutations in this oncogene determine unresponsiveness to treatment with anti-EGFR antibodies. Novel proposed molecular classification models aimed to detect cancers at an early stage, determine prognosis and monitor therapeutic response are based on analysis of Microsatellite Instability, Chromosomal Instability, CpG island Methylator Phenotype and their correlation with other significant mutations as *KRAS* and *BRAF* (Sideris and Papagrigroriadis, 2014).

Considering that in some occasions CRC patients with localized neoplasia die of disease relapse and metastases, the role of occult disease not recognised during conventional staging has been explored. Occult disease can be defined as the presence of Circulating Tumour Cells in the bloodstream, Disseminated Tumour Cells in the bone marrow or Isolated Tumour Cells and Micrometastases in lymph nodes. All these potential neoplastic infiltrations have been widely examined and their role as minimal residual disease defined. These parameters have been proposed as very promising in order to identify patients who could need additional treatment and as strong prognostic markers for patients' survival (Bork et al., 2014).

Therapeutic strategies in CRC include surgery, chemotherapy and radiotherapy. In case of rectal cancer the standard surgical procedure is represented by total mesorectal excision, which involves removal of the rectum together with the mesorectum and the mesorectal fascia; since the introduction of this strategy the rate of local recurrences has dropped radically, considering that mesorectum contains the majority of potentially involved lymph nodes. Extension of colon surgery depends on tumour localization and supplying blood vessels; following current guidelines, the tumour and the corresponding lymph vessels are removed. Chemotherapy and radiotherapy can be administered as neoadjuvant (before surgery) therapies. In case of rectal cancer, benefit of neoadjuvant chemotherapy is clear in patients with Stage III disease, while is questioned for Stage II disease patients. Radiotherapy plays a more effective role as neoadjuvant strategy than as adjuvant (post-surgery), with reduced rates of toxic effects and local recurrences. Long-course radiotherapy combined with chemotherapy is privileged in some contexts over short-course protocols, especially in T3 distal rectal tumours. On the other hand, in locally advanced colon cancer the role of neoadjuvant treatment is not well defined, yet. Adjuvant chemotherapy, on the contrary, plays a pivotal role in Stage III colon cancer, which has a high risk of recurrence. Finally, in patients with distant metastases surgery should be proposed in case of resectable lesions, and palliative chemotherapy in all the other circumstances.

Epigenetic modifications

Colorectal cancer (CRC) results from the progressive accumulation of genetic and epigenetic alterations. Epigenetics refers to heritable and reversible changes associated with gene expression without alterations in the DNA sequence. Epigenetic modifications include aberrant DNA methylation, histone modifications, non-coding RNA deregulation, chromatin remodeling and nucleosome positioning (Lao and Grady, 2011).

DNA Methylation. Identification of aberrantly methylated genes since early stages of CRC (aberrant crypt foci and

adenomas) has suggested that DNA methylation might play a role in driving CRC initiation and progression (Lao and Grady, 2011). DNA methylation in its two forms (hyper- and hypomethylation) occurs almost exclusively in the context of 5' CpG3' dinucleotides. DNA hypomethylation, first described in 1983 from Feinberg and Vogelstein, is predominantly observed at CpG dinucleotides in repetitive sequences and endogenous transposons. Hypomethylation also occurs early in carcinogenesis and increases in age-dependent manner (Feinberg and Vogelstein, 1983). Loss of methylation in repeat elements has been postulated to be linked with chromosome instability. In the process of cytosine methylation, a methyl group is transferred from the donor S-adenosylmethionine (SAM) to the 5'-C cytosine carbon atom. This reaction is catalyzed by a family of enzymes, DNA methyltransferase (DNMTs) which are involved in de novo DNA methylation (DNMT3A and DNMT3B) and in maintaining methylation (DNMT1). During DNA replication DNMT1 acts in a complex, recognizes hemimethylated DNA and catalyzes the addition of a methyl group to the unmethylated strand. DNMT3A and DNMT3B are mainly involved in the novo methylation, although a role in maintaining methylation pattern in some cell types has been suggested (Okano et al., 1999). Depending on the genomic location, aberrant DNA methylation may have different biological functions. CpG dinucleotides can be located through the body genome or concentrated in CpG rich regions (referred as "CpG islands"). CpG islands occur in the flanking promoter region of genes or in regions such as centromeres and retrotransposon elements where are located repetitive sequences. Gene body hypermethylation is associated with transcriptional activation, and regulation of tissue-specific expression from alternative promoter (Hellman and Chess, 2007; Maunakea et al., 2010). A distinctive methylation pattern identified around exons and exon-intron borders, suggests that chromatin structure is also important for the exon selection (Anastasiadou et al., 2011), so DNA methylation may also result in a dysregulation of the splicing process (Maunakea et al., 2013). Hypermethylation of CpG islands in the promoter region is commonly associated with gene silencing through chromatin conformational modifications and inhibition of the access of the transcriptional machinery (Gius et al., 2004). Methylated cytosine residue can also be subjected to deoxygenation to 5-hydroxymethylcytosine (5-hmC) by Ten-eleven translocation proteins (TET) (Tahiliani et al., 2009; Ko et al., 2010). 5-hmC is an epigenetic modification of DNA prevalently observed in embryonic stem cells (ES cells) and in different human tissues. Abundance of 5-hmC varies in human tissues and it is significantly decreased in numerous solid tumors, including colon carcinoma (Haffner et al., 2011). Although the exact function of 5hmC is still unclear, recent studies underline its important role in the epigenetic machinery, (particularly in the chromatin remodeling and DNA methylation) and in maintaining the normal status of the cells.

Histone modifications. Histone modifications include acetylation, methylation, phosphorylation, ubiquitylation, sumoylation, ADP ribosylation, deamination and proline isomerization of specific core histone residues (H2A, H2B, H3, H4). These post-translational modifications are involved in the mechanism of transcriptional control and in various physiological processes and play an important role in arising the aberrant genetic and epigenetic profiles, which occur in numerous types of tumors (as breast, colorectal and hematological malignancies) (Dawson and Kouzarides, 2012; You and Jones, 2012). Among histone modifications, acetylation and methylation are the most extensively characterized in CRC. Acetylation of key lysine residues (K) at histone tail is a reversible modification mediated by histone acetyltransferase (HATs) and histone deacetylases (HDACs) (Dawson and Kouzarides, 2012). HDACs, including three families of enzymes, are often aberrantly regulated during CRC development. Methylation occurs prevalently at lysine residues, but also involves arginine and histidine ones, in which methyl groups are added or removed by specific enzymes, histone methyltransferases (HMTs) and histone demethylases (HDMTs) respectively (Migheli and Migliore, 2012; Dawson and Kouzarides, 2012). Lysine residue can be mono-, di- or tri-methylated and these different histone methylated states exhibit a cell-specific pattern that results in distinctive regulation of gene activation (Nguyen and Zhang, 2011). For histone H3, methylation at H3K36 and H3K79, and H3K4 trimethylation (H3K4me3), are strictly associated with transcriptional activation (Vakoc et al., 2006) while H3K27 trimethylation (H3K27me3) is frequently linked with gene silencing (Mikkelsen et al., 2007; Kouzarides, 2007).

miRNA. MiRNAs are short endogenous noncoding RNAs (≈ 22 nucleotides) with a significant gene regulatory function. MiRNAs induce cleavage of target mRNA or translational repression binding to a complementary site on the 3'-untranslated region of a target mRNA. MiRNAs dysregulation plays an important role in tumor development and progression, and migration (Suzuki et al., 2012). Most of the miRNAs (as well as miR-34 and miR-137) act as tumor-suppressors and are often downregulated in CRC (Liang et al., 2013) while few miRNAs, called oncomiRNAs are upregulated. miR-34 family members are direct targets of p53, and their ectopic expression in CRC cells induces cell cycle arrest and apoptosis (Bommer et al., 2007). Two important components of epigenetic machinery, DNA methylation and histone modifications, are involved in a "reciprocal" constitutive interplay, in the positive or negative regulation of miRNA gene expression. miR-140 and miR-449 target members of HDAC family and their downregulation results in aberrant histone induction (Iorio, 2010). DNMT3A is targeted by miR-143, and suppression of miR-143 in colorectal cancer induces an overexpression of DNMT3A (Liu and Chen, 2010; Suzuki et al., 2012). Methylation in the promoter region decreases transcription levels of corresponding miRNAs affecting the

expression of miRNA target genes. Hypermethylation of miR-34b/c has been observed in the vast majority of primary CRCs as well as hypermethylation-induced silencing of miR-1-1, miR-9-1, miR-129-2 and miR-124 family (Suzuki et al., 2012).

High-throughput approach for DNA methylation- NGS platform analysis

Over the past few decades, there have been an increasing number of methods devoted to generate genome-wide methylation signatures, each with its own advantages, disadvantages, and areas of applicability. Sequencing and microarray-based platforms are two main approaches that have given rise to a wide range of techniques for global DNA methylation analyses. These approaches are high-throughput strategies with regard to the number of loci that can be analyzed at one time. Particularly, DNA methylation profiling using high-density microarrays is commonly used to identify broad differences between groups of samples. This method is less time consuming and less costly than sequencing. Additionally, microarrays allow for simultaneous analysis of a larger number of samples with a wider coverage of CpG islands (CGI). Nevertheless, microarray platforms lack reliable quantitation and are limited by hybridization efficiency, hybridization artifacts and probe design.

On the contrary, sequencing analyses provide quantitative information about the methylation status of every CpG and allow for the analysis of methylation in repeat sequences and rare methylation variants, which are not frequently detectable by microarrays. Moreover by sequencing techniques it is possible to analyze DNA methylation of regions with no prior knowledge of the sequence. The main weaknesses of sequencing strategies are cost, availability, library bias, and difficulties in the analysis and management of data, although the cost of massive sequencing technologies is continuously and rapidly decreasing.

Since DNA methylation is lost during PCR amplification, the majority of methylation analysis methods rely on treatment of DNA prior to amplification. These assays can be classified into three main groups: a) restriction enzyme (RE) digestion, b) affinity-based analysis, and c) bisulphite modification.

a) Restriction enzyme-based methods explore the property of methylation-sensitive enzymes which only digest unmethylated DNA and methylation-dependent enzymes able to cut only methylated DNA. These enzymes are used to enrich for methylated or unmethylated sequences and provide a read-out of DNA methylation. The most common RE-based methods include the *restriction landmark genome scanning* (RLGS) (Hayashizaki et al., 1993; Hatada et al., 1991; Smiraglia and Plass, 2002), that was the first RE-based method used for global DNA methylation profiling, although its

use is currently decreasing since it requires the use of radioactive materials and gel electrophoresis; the *HpaII* tiny fragment enrichment by ligation-mediated PCR (HELP) (Khulan et al., 2006), that has been combined with massively parallel sequencing (HELP-Seq) and/or array-based platforms (Khulan et al., 2006; Oda et al., 2009); the *Methyl-Seq* (Brunner et al., 2009), where the digestion products are size fractionated and the selected fragments are sequenced; the *luminometric methylation assay* (LUMA) (Brunner et al., 2009; Karimi et al., 2006), based on DNA digestion, bioluminometric polymerase extension, and pyrosequencing; the *methylation-sensitive cut counting* (MSCC) (Ball et al., 2009); the *methy- lated CGI amplification* (MCA) (Toyota et al., 1999) and the *methylation amplification DNA chip* (MAD) (Hatada et al., 2002) both utilizing *SmaI* (methylation sensitive) and *XmaI* (methylation insensitive) digestion; the *promoter-associated methylated DNA amplification DNA chip* (PMAD) assay which incorporates the *HpaII* and *MspI* enzymes (Fukasawa et al., 2006; Huang et al., 2010).

Alternative strategies are based on the employ of methylation-dependent enzymes as *McrBC*, an enzyme that recognizes closely spaced methylated cytosines and so is high sensitive to densely methylated regions of DNA (Sutherland et al., 1992). The principal techniques that utilize this enzyme are the *comprehensive high-throughput arrays for relative methylation* (CHARM) (Irizarry et al., 2008); the *microarray-based methylation assessment of single samples* (MMASS), and *MethylScope* (Huang et al., 2010; Ibrahim et al., 2006; Ordway et al., 2006; Ordway et al., 2007). The advantage of *McrBC*-based approach relies on the fact that it does not require prior methylation information from a control reference genome. Other variations of RE-based methods include those that comprise a combination of methylation-sensitive enzymes as the *differential methylation hybridization* (DMH) (Huang et al., 1999) based on methylation-sensitive enzymes such as *BstUI*, *HhaI*, and *HpaII*; and the *methylation single-nucleotide polymorphisms* (MSNP) (Kerkel et al., 2008; Yuan et al., 2006) that has the advantage of providing information about copy number variations in *XbaI* fragments, SNPs in *HpaII* cutting sites in *XbaI* fragments, and methylation in *HpaII* cutting sites from one microarray.

RE-based genome-wide DNA methylation analysis is a relatively simple and cheap method used for genome-wide screening to identify frequently methylated CpGs (Kane et al., 2006; Lee et al., 1994; Pieper et al., 1991). However it presents the limit of interrogating a subset of methylation sites, moreover they are unable to distinguish 5-methylcytosine (5-mC) and 5-hydroxymethylcytosine (5-hmC) (Nestor et al., 2010). To address this issue, new enzymatic approaches have been developed for specific detection of hydroxymethylated cytosines (Kinney et al., 2011; Janosi et al., 1994).

b) Different strategies use affinity purification to enrich for methylated DNA. For example, in the *methylated DNA immunoprecipitation* (MeDIP) single-stranded DNA frag-

ments are immunoprecipitated with one or more monoclonal anti-5-mC or anti-5-hmC antibodies. The collected DNA is enriched for methylated sequences and is then amplified and analyzed using sequencing (MeDIP-Seq) or microarray platforms (Weber et al., 2005; Down et al., 2008). However, the MeDIP method requires the use of single-stranded DNA which may be difficult to achieve in high CpG content regions; then specific antibody must be used. An alternative method is the *methylated CGI recovery assay* (MIRA) which utilizes methyl binding domain proteins (MBDs) and MBD column chromatography (Cross et al., 2012; Rauch and Pfeifer, 2005; Gebhard et al., 2006). The MIRA captured DNA is then PCR amplified and analyzed using microarrays or sequencing. Affinity-based methods allow for rapid and specific assessment of the mean methylation levels of large DNA regions. Relevant limits of this assay are the necessity of high-DNA input, the lack of information on distinct CpG dinucleotides and the sequence bias that can derive from MBD or antibody interaction with DNA.

c) Bisulphite treatment-based strategies of methylation analysis are the most widely accepted and most widely used. The principle of sodium bisulphite modification is based on the differential reaction of methylated and unmethylated cytosines with the reagent, such that only unmethylated cytosines are converted into uracils (Hayatsu et al., 1970). With this methodology it is possible to perform quantitative DNA methylation analysis almost anywhere in the genome, and to detect strand-specific methylation, with single CpG resolution. However, since analysis depends on the complete bisulphite conversion of unmethylated cytosines to uracil, incomplete or inappropriate conversion could be erroneously interpreted. Furthermore, the bisulphite conversion can cause significant DNA degradation. This can affect sequencing and array analysis.

The “oxidative bisulphite” sequencing (oxBS-Seq) approach as well as bisulphite-independent strategies involving alternative chemical pretreatments have been recently developed (Booth et al., 2012) to distinguish genomic loci identified as methylated from that hydroxymethylated. The bisulphite-dependent methylation methods are based on three technical approaches:

1. Sequencing, that is achieved by the following methodologies: a) *whole genome shotgun bisulphite sequencing* (WGSBS) which provides a genome-wide methylation profile at single base-pair resolution and is therefore the most comprehensive high-throughput method (Bormann Chung et al., 2012; Lister et al., 2009); b) *reduced representation bisulphite sequencing* (RRBS), that enriches for CpG-rich regions using RE such as *BglII* or *MspI* to reduce genome complexity and sequence redundancy (Meissner et al., 2005; Meissner et al., 2008) c) *denaturing HPLC* (DHPLC) (Baumer et al., 2001) which allows to identify methylation profiles on the basis of different retention times of DNA fractions in HPLC under partially denaturing conditions. HPLC is a simple, cost-effec-

tive and rapid technique. However, it requires relatively high DNA quantities and has limited sensitivity, especially when analyzing tissue specimens.

2. Microarray-based DNA methylation profiling, that can be applied to a technique, known as *bisulphite methylation profiling* (BiMP), where bisulphite-treated DNA first undergoes a whole genome amplification (WGA) and then the enzymatic fragmentation and microarray hybridization (Reinders et al., 2008). The microarray is designed using differentially labeled oligonucleotide pairs complementary to the unchanged, methylated sequence. Therefore, methylation is detected as a signal and mismatches caused by the conversion of unmethylated cytosines do not result in signal. This approach results in overall low hybridization signal and may not be applicable to regions of sparse methylation. Similarly, the Infinium approach entails a sample preparation that involves bisulphite modification of genomic DNA followed by whole genome amplification (WGA) (Bibikova et al., 2006; Weisenberger et al., 2008). However, in this methodology the DNA is then hybridized to BeadChip microarrays, which are designed with oligonucleotide pairs targeting CpG sites of interest, with one complementary to the unchanged, methylated sequence and the other to the converted unmethylated sequence. Next, a PCR reaction is performed with fluorescently labeled universal PCR primers and the methylation levels can be determined by comparing the proportion of fluorescence emitted by each dye. Most microarray platforms contain a standard array of probes covering a library of CGIs.

3. Massively parallel DNA sequencing, which includes *next-generation sequencing* (NGS). Even if earlier methylation analyses relied exclusively on BS and, subsequently, array-based profiling approaches were leading the field of DNA methylation-based biomarker discovery, NGS-based approaches have quickly emerged as the platform of choice at the present.

The development of NGS platforms enables sequencing and mapping of millions of DNA fragments in parallel, thus significantly increasing throughput and decreasing cost per base thereby providing new opportunities for comprehensive, highly sensitive, genome-wide mapping of methylation sites at a more affordable price (Taylor et al., 2007). Innovation continues to fuel the NGS revolution so that these methodologies are gradually replacing conventional Sanger sequencing (Frommer et al., 1992). However, to extract signals from high-dimensional NGS data and make valid statistical inferences and predictions, novel data analytical and statistical techniques have to be constantly developed.

Roche 454 sequencing (Branford, Connecticut), Applied Biosystems SOLiDTM and MethylSeqTM (Carlsbad, California), and Illumina Solexa genome analyzer (San Diego, California) (Margulies et al., 2005; Valouev et al., 2008; Bentley et al., 2008), represent the main NGS platforms currently used.

The first three assays are based on emulsion PCR which can be troublesome and technically challenging.

Roche 454 sequencing consists in clonal amplification of library fragments bound on beads and in sequencing of individual beads by pyrosequencing. It can generate up to one million reads per run at read lengths of up to 1 kbp. It provides the fastest time per run and longest read length compared with other NGS platforms, offering several advantages for methylation analysis.

Applied Biosystems SOLiDTM is also based on the PCR generation of clonally amplified sequencing fragments with small beads attached to a solid surface, but in this assay the sequencing is achieved using sequencing by synthesis driven by a ligase. It can generate up to 700 million reads per run at read lengths of up to 75 bp. In this platform each base position is examined twice; thus, miscalls can be more readily identified. In MethylSeqTM, bisulphite-modified DNA is also amplified by microdroplet emulsion PCR using a primer library targeting a large number of genes. The resulting PCR library is sheared, ligated, and subjected to massively parallel clonal sequencing (Herrmann et al., 2011; Komori et al., 2011). Differently, the Illumina Solexa genome analyzer is based on *in situ* bridge template clonal amplification on a solid surface with amplicons remaining clustered in a single physical location. Up to eight independent amplicon libraries are then sequenced in parallel using sequencing-by-synthesis technology that employs reversible terminators with removable fluorescent dyes. The Illumina Solexa genome analyzer can generate over 300 million reads per run at read lengths of up to 2 x 150 bp. It is the most widely used NGS strategy for DNA methylation analysis. In general, both Applied Biosystems SOLiDTM and Illumina Solexa genome analyzer offer higher throughput and lower cost compared to Roche 454 but are more limited in alignment of bisulphite-converted sequences.

As extensively described, there are still many challenges to the effective implementation of DNA methylation-based biomarkers. Emerging innovative methylation detection strategies are focused on addressing the remaining gaps in the field of epigenetics. In this scenery, the development of NGS-based DNA methylation assay is an exciting and rapidly evolving area of research that holds promise for potential applications in diverse clinical settings.

DNA methylation as prognostic and predictive biomarker of colorectal cancer.

Investigation of aberrantly methylated genes as markers is useful to identify novel tumor-suppressor genes and methylation biomarkers for cancer classification (Kaneda et al., 2002; Kaneda et al., 2004; Toyota et al., 1999; Toyota et al., 1999; Ushijima et al., 1997; Ushijima, 2005). Aberrant DNA methylation associated with certain genes has indeed attracted considerable interest as a potential biomarker for the early detection of disease onset, prognosis and choice of

treatment, and the monitoring of disease after therapy (Laird, 2003; Levenson, 2007; Tost, 2010). In Table I a list of examples of aberrantly methylated genes is shown. Several methods for genome-wide methylation analysis have been developed as shown in previous paragraphs. Epigenetic alterations have been noted to play crucial roles not only in cancer progression, but also in cancer initiation, since the alterations have been identified in the pre-cancerous “normal” tissues that could modify cancer risk (Kaneda et al., 2002; Baylin and Ohm, 2006; Feinberg et al., 2006; Sakatani et al., 2005). Importantly, gene silencing resulting from aberrant DNA methylation cooperates with other genetic mechanisms to disrupt the key molecular pathways critical in colorectal carcinogenesis (Baylin and Ohm, 2006).

Currently, the best cancer biomarkers are those that are not methylated in normal healthy tissues and are relatively homogeneously methylated both at early stages and as the tumor progresses. Furthermore, the biomarkers should be analyzed in both tumor and adjacent normal tissues.

Some DNA methylation biomarkers have already been adopted as disease markers in various studies. DNA methylation of *MLH1* and *BRCA1* in normal tissues indicates a predisposition to the development of colorectal and breast cancer, respectively (Gazzoli et al., 2002; Snell et al., 2008). *CDKN2A (p16)* in sputum has been used to screen patients at increased risk of lung cancer (Palmisano et al., 2000) and *GSTP1* is an exceptionally clean biomarker for early detection of prostate cancer (Brooks et al., 1998). Our group has conducted a cancer methylome discovery study in cancer cell line and in 13 different cancer histotype including colorectal cancer (Hoque et al., 2008). The approach coupled probabilistic search algorithms in the entire human genome with an established pharmacologic unmasking strategy in cancer cell lines for unbiased and precise global localization of tumor-specific methylated genes. The computational approach followed by microarray analysis allowed to identify 200 genes predicted to be methylated. 25 were previously reported as harboring cancer specific promoter methylation after a literature search. The remaining 175 genes were tested for promoter methylation by bisulphite sequencing (BS) or methylation-specific PCR (MSP) in one or more cell line that exhibited re-expression after demethylating treatment. Promoter methylation of 82 genes (82/175) (47%) was documented in cell lines based on identification of ~50% methylated CpG sites in the CpG island. Out of 82 genes which showed methylation in cell lines, promoter methylation was detected in 53 (65%) genes in primary tumor tissues. After testing corresponding age matched normal tissues, 28 of these genes were identified to be methylated in a cancer-specific manner. Thus, across multiple cancer types 28/175 (16%) new cancer-specific methylated genes were identified through the combination of a computational approach and empiric studies. For some of these genes no previous methylation in human cancers was discovered but they had been

Table I. Hypermethylated Biomarkers in Colorectal Cancer Patients.

| BIOMARKER | SOURCE | REFERENCE |
|-------------|------------------------------|------------------------------|
| | Tissue of CRC | |
| TWIST1 | tissue CRC | Valdes-Mora F et al., 2009 |
| IGFBP3 | tissue CRC | Kawasaki T et al., 2007 |
| GAS7 | tissue CRC | Kim YH et al., 2011 |
| WNT5A | tissue CRC | Rawson JB et al., 2011 |
| | Stool of CRC patients | |
| SLIT2 | Stool of CRC patients | Azuara D et al., 2013 |
| PHACTR3 | Stool of CRC patients | Bosch LJ et al., 2012 |
| SPG20 | Stool of CRC patients | Lind GE et al., 2011 |
| 3OST2 | Stool of CRC patients | Tokuyama Y et al., 2010 |
| OSMR | Stool of CRC patients | Kim MS et al., 2009 |
| ITGA4 | Stool of CRC patients | Ausch C et al., 2009 |
| HIC1 | Stool of CRC patients | Lenhard K, et al., 2005 |
| TFPI2 | Stool of CRC patients | Zhang J, et al., 2012 |
| NDRG4 | Stool of CRC patients | Melotte V et al., 2009 |
| Vimentin | Stool of CRC patients | Li M et al., 2009 |
| GATA4 | Stool of CRC patients | Hellebrekers DM et al., 2009 |
| | Blood of CRC patients | |
| DLC1 | Blood of CRC patients | Peng H et al., 2013 |
| APC | Blood of CRC patients | Leung WK et al., 2005 |
| HLTF | Blood of CRC patients | Wallner M et al., 2006 |
| ALX4 | Blood of CRC patients | Ebert MP et al., 2006 |
| TMEF2 | Blood of CRC patients | Lofton-Day C et al., 2008 |
| NGFR | Blood of CRC patients | Lofton-Day C et al., 2008 |
| TPEF/HPP1 | Blood of CRC patients | Wallner M et al., 2006 |
| SDC2 | Blood of CRC patients | Oh T et al., 2013 |
| MLH1 | Blood of CRC patients | Leung WK et al., 2005 |
| SEPT9 | Blood of CRC patients | Ahlquist DA et al., 2012 |
| RUNX3 | Blood of CRC patients | Nishio M, et al., 2010 |
| NEUROG1 | Blood of CRC patients | Herbst A et al., 2011 |
| CDKN2A(p16) | Blood of CRC patients | Ahn JB et al., 2011 |
| SFRP2 | Blood of CRC patients | Tang D et al., 2011 |

Legend: CRC, Colorectal Cancer

linked to cancer through functional studies; for other no previous connection with neoplasia was found. Particularly based on preliminary data of the discovery study we validated in more than one independent colorectal cancer sample sets a novel cancer-specific methylated gene: B4GALT1 (beta 1,4 galactosyltransferase I). This gene have shown a methylation frequency 54% and a cancer-specificity > 90% (Poeta et al., 2012). In another genome-wide analysis (Khamas et al., 2012) 15 CRC cell lines and 23 paired tumor and normal samples from CRC patients were used to identify a set of methylation silenced genes in CRC. Gene expression studies were then used to confirm whether the methylated genes were really regulated by their methylation status. The results of this study revealed that 139 genes showed greater than 1.5-fold up-regulation in at least one 5-aza-2'-deoxycytidine-treated cell line and no less than a 1.2-fold change in other treated CRC cell lines. Among them 20 genes with poor an-

notation, 20 genes located on the X chromosome, 16 genes with duplicated probes, 2 genes with no CpG islands, 8 genes with unknown function, 23 without a relevant function in tumorigenesis and 22 genes with potential oncogenic activity were also excluded, leaving 20 candidates (*CAMK2B*, *CHAC1*, *THSD1*, *CSTA*, *COL1A1*, *GADD45B*, *DMRTB1*, *COL6A1*, *GAS5*, *GP RC5A*, *GPSM1*, *KLHL35*, *LTBP2*, *NAA11*, *RBP4*, *SEMA7A*, *SYCP3*, *TBRG1*, *TNFSF9* and *TXNIP*) that had not been previously reported to be affected by epigenetic mechanisms in CRC. Therefore, from the 54613 genes analyzed, a much smaller set of genes was isolated as potential biomarkers for CRC. An interesting hypermethylated target *THSD1* (Thrombospondin type-1 domain containing protein 1) seems to have the potential for diagnostic, prognostic or therapeutic use. *THSD1* is located in a region that is strongly associated with the progression of colorectal adenoma to carcinoma and encodes a transmembrane molecule containing a thrombospondin type 1 repeat that might be involved in cell adhesion and angiogenesis. High *THSD1* expression positively correlated with better distant metastasis survival in breast cancer. Therefore, its loss may be associated with metastatic tumor spread. Additionally another study has shown that *THSD1* was expressed in Duke D CRC (Levenson, 2007).

Molecular Subgroups of CRC: Although all CRCs are characterized by the presence of hypermethylation, a specific subgroup of them, denoted as the CpG island methylator phenotype, shows extensive levels of methylated genes (Toyota et al., 1999). CRC is not a homogeneous disease, but rather a heterogeneous disorder in which different subtypes are characterized by distinct genetic, cytogenetic and epigenetic alterations (Kaneda et al., 2004). For colorectal cancers, the acquisition of genomic instability is considered a key hallmark. Three major molecular subtypes can be recognized: MIN (or MSI, for “microsatellite instability”), CIN (for “chromosomal instability”) and CIMP (for “CpG island methylator phenotype”). These three patterns (MIN, CIN, and CIMP) are not mutually exclusive, and it is believed that a tumor can occasionally show features of multiple pathways, although the extent and nature of this overlap remains to be determined (Kaneda et al., 2002). By the epigenetic point of view, CRCs can be divided into CIMP (CIMP+) and non-CIMP tumors, and three subgroups can be identified: (a) CIMP1 tumors, showing often microsatellite instability (80%) and *BRAF* mutations (53%); (b) CIMP2 tumors that present often *K-RAS* mutations (92%), but rarely have microsatellite instability or *BRAF* or *TP53* mutations. (c) Non-CIMP tumors displaying a high frequency of *TP53* mutations (71%) (Shen et al., 2007). Another genome-scale analysis of aberrant DNA methylation identified four DNA methylation-based subgroups of CRC, including (1) A CIMP-high subgroup with a very high frequency of cancer-specific DNA hypermethylation associated with *MLH1* methylation and the *BRAF* V600E mutation. (2) A CIMP-low subgroup pre-

sented mutations of *K-RAS* and methylation of a subset of CIMP-high associated genes, rather than a unique group of CpG islands. (3) A non-CIMP subgroup characterized by the presence of *TP53* mutations and frequent occurrence in the distal colon. (4) A non-CIMP subgroup displaying a low frequency of cancer-specific gene mutation and hypermethylation, and enriched of rectal tumors (Hinoue et al., 2012).

Diagnostic and prognostic value of DNA methylation in CRC: At least six genes (*SLC5A8*, *SFRP1*, *SFRP2*, *CDH13*, *CRBP1*, and *RUNX3*) and two loci (*MINT1* and *MINT31*) have been consistently found to be methylated in the passage from a normal colon epithelium to an aberrant crypt focus. Other genes (*p14*, *HLTF*, *ITGA4*, *CDKN2A/p16*, *CDH1* and *ESR1*) are frequently methylated in the passage from an aberrant crypt focus to polyp/adenoma. Four additional genes (*TIMP3*, *CXCL12*, *ID4*, and *IRF8*) are frequently methylated in late CRC stages and could have a role in CRC progression and metastasis (Lao and Grady, 2011). Other genes whose methylation seems to be involved in the progression from adenomas to cancer are the DNA repair genes *MGMT* and *hMLH1* (Lao and Grady, 2011). It has been also observed that lymphovascular invasion of CRC is related to methylation of the gene *SPARC* (encoding the secreted protein acidic and rich in cysteine) in stromal cells (Yoshimura et al., 2011). The methylation analysis of *hMLH1* is currently used to distinguish between sporadic CRC with microsatellite instability from familial forms such as the Lynch syndrome (Bouzourene et al., 2010). It has been recently shown that the analysis of DNA methylation in mucosal wash fluid from patients undergoing colonoscopy may be a good molecular marker for predicting the invasiveness of colorectal tumors, and showed that *mir-34b/c* methylation had the greatest correlation with invasive tumors (Kamimae et al., 2011). It was also observed that CRC that have silenced (methylated) genes in the extracellular matrix (ECM) remodeling pathway, such as *IGFBP3*, *EVL*, *CD109* and *FLNC*, show worse survival, suggesting that methylation of this pathway might represent a prognostic signature in CRC (Yi et al., 2012). Furthermore hypomethylation of the *IGF2* (Insulin Growth Factor II) differentially methylated region in colorectal tumors was associated with poor prognosis (Baba et al., 2010).

Biomarkers of DNA methylation in blood: Biomarkers detected in patient blood samples would provide a very useful screening tool for CRC because blood specimens can be easily collected. It is indeed well known that genetic material can shed from tumor cells, and aberrant DNA methylation can be specifically quantified in blood despite the large amounts of normal DNA in circulation. A blood biomarker with a high sensitivity and specificity for CRC can not only be used to discriminate high-risk patients for further clinical tests but may also be an excellent tool to monitor recurrence in patients who have undergone surgical resection (Leung et al., 2005; Wallner et al., 2006; Ebert et al., 2006; Lofton-Day et al., 2008; Grützmann et al., 2008; Tänzer et

al., 2010; Ahlquist et al., 2012; Warren et al., 2011; Herbst et al., 2011; Tang et al., 2011; Tan et al., 2007). The *SEPT9* gene, encoding a guanosine triphosphate enzyme involved in cytokinesis and cell cycle control, has been reported to be associated with several cancers. The v2 region of the Septin 9 (*SEPT9*) promoter has been shown to be methylated in CRC tissue compared with normal colonic mucosa. Methylated *SEPT9* was first detected in the plasma of CRC patients with an overall sensitivity of 72% and a specificity of 90% (Grützmann et al., 2008). Significant validation has been performed for this methylation biomarker. Based on these results, blood *SEPT9* methylation appears to have the highest probability of distinguishing between CRC cases and cancer-free subjects. Currently, two CRC detection kits using plasma *SEPT9* methylation analysis are in the market for clinical application. Other genes, such as *APC*, *hMLH1*, *ALX4*, *TMEFF2*, *NGFR*, *NEUROG1*, *SFRP2*, *CDKN2AIP16*, *TPEF/HPP1* and *RUNX3*, have also emerged as serum methylation markers for CRC, with sensitivities ranging from 6% to 83% and specificities ranging from 69% to 100%. Among them, *ALX4*, *TMEFF2* and *NEUROG1* showed better performance relative to the others, and the use of these markers in combination can improve detection accuracy (Tänzer et al., 2010; Ahlquist et al., 2012; Warren et al., 2011; Herbst et al., 2011; Tang et al., 2011; Tan et al., 2007). Methylation of *HLTF* (helicase-like transcription factor) has shown a strong correlation with tumor size, metastatic disease and tumor stage and is also associated with an increased risk of disease recurrence in CRC patients. Therefore, the methylation of this gene can serve as an independent biomarker for the identification of CRC with an increased risk of death (Herbst et al., 2009). *DFNA5* (Deafness, autosomal dominant 5) is another candidate biomarker for the noninvasive screening and monitoring of CRC. *DFNA5* methylation has been observed in DNA from the peripheral blood of CRC patients at a high frequency (48%; 12/25 CRC cases) relative to healthy controls (only 12%; 3/25 cancer-free subjects). Moreover, the methylation of *DFNA5* in blood specimens from CRC cases was significantly correlated with lymph node metastasis and distant metastasis (Ushijima et al., 1997) suggesting that *DFNA5* could potentially be an independent prognostic serum biomarker for CRC patients. There is current interest in the development on non-invasive screening tests based on DNA methylation of selected genes in the diagnosis and prognosis of CRC. A stool-based test for the methylation analysis of the vimentin (*VIM*) gene is currently available in the USA and has a specificity and sensitivity of almost 80% (Itzkowitz et al., 2008).

DNA methylation biomarkers in stool: The detection of biomarkers from feces seems to be an attractive alternative to tissue sampling because sampling is noninvasive and has much higher specificity. Stool molecular analysis could indeed offer an advantage over endoscope- and FOBT-based screening strategies for the detection of both CRC and cri-

tical precursor lesions. Over the past decade, several groups have put their effort in the development of methylation-based detection assays for stool biomarkers of CRC, though the fecal biomarker detection can only be performed in only less than 50% of patients due to very limited compliance. The best-studied and top-performing methylation biomarkers are *SFRP2* (secreted frizzled-related protein 2) and vimentin. *SFRP2* has been studied extensively and it was the first reported DNA methylation marker in stool. *SFRP2* methylation has been shown to be the most sensitive biomarker for CRC, with detection rates ranging from 77% to 94% (Müller et al., 2004). When *SFRP2* methylation was used in a stool multigene panel the detection of CRC and advanced adenomas reached a sensitivity and specificity of 96% (Huang et al., 2007). A follow-up study found that *SFRP2* methylation was detectable in the stool of almost half of all patients with hyperplastic polyps or colorectal adenomas (Oberwalder et al., 2008), further supporting its use in the detection of premalignant lesions. Methylation level of fecal *SFRP2* drops dramatically after surgery [postoperative: 8.7% (6/69) vs preoperative: 87% (60/69)] (Wang and Tang, 2008), suggesting its possible utility as a recurrence biomarker. The vimentin gene, which encodes an intermediate filament protein involved in cell attachment, migration and signaling, is detectable in the stool of 83% of CRC patients with a specificity of 90%. Follow-up studies have been shown similar results (Li et al., 2009; Ahlquist et al., 2008; Itzkowitz et al., 2008; Zou et al., 2007). Single-gene stool kit for CRC detection based on vimentin methylation is on the market since few years ago. More recently, vimentin methylation has been used in combination with other methylation markers as reported by Ahlquist *et al.* (Ahlquist et al., 2012). In addition to *SFRP2* and vimentin, several other methylation biomarkers have been identified; these include *GATA4*, *HIC1*, *ITG4*, *NDRG4*, *OSMR*, *TFPI2*, *ESR1*, *SLIT2*, *PHACTR3*, *SPG20*, *3OST2* and *MGMT*. These genes have sensitivities for CRC ranging from 38% to 89% and specificities ranging from 79% to 100%. However, more clinical studies are required to confirm these results.

Predictive Value of DNA methylation in CRC: Epigenetic alterations in colorectal cancer are also of interest for their possible interactions with chemotherapeutic agents. Indeed, the epigenetic silencing of a particular gene might result in chemosensitivity or chemoresistance toward a particular therapeutic agent. Little is still known concerning these interactions. Increased *TYMS* expression is one of the major mechanisms of 5-FU chemoresistance, and there is indication that histone acetylation/deacetylation processes, rather than DNA methylation of the promoter, might be of relevance in epigenetically regulating *TYMS* expression in CRC. Several other genes are involved in pyrimidine metabolism and might represent potential molecular determinants of 5-FU chemoresistance, including those coding for dihydropyrimidine dehydrogenase (*DYPD* gene), thymidine phosphory-

lase (TYMP gene), and uridine monophosphate/cytidine monophosphate kinase (UMPCK gene). Some evidence suggests that these genes might be regulated by promoter DNA methylation. However the majority of these studies have been conducted in cancer cell lines, and their potential epigenetic link to 5-FU resistance in CRC patients is still not clear (Crea et al., 2011). It has been also shown that decreased levels of SPARC expression are associated with a decreased sensitivity to chemotherapy, including 5-FU and irinotecan therapy, and the SPARC gene resulted methylated in CRC tissues but not in the normal colon (Cheetham et al., 2008). Stages II or III patients with CIMP-high CRCs, undergoing surgery with fluoropyrimidine-based adjuvant chemotherapy, showed significantly better recurrence-free survival than patients treated with surgery alone (Min, 2011). Irinotecan is an inhibitor of topoisomerase I. The UDP-glucuronosyltransferase (UGT) 1A1 enzyme is the major enzyme involved in irinotecan detoxification. Irinotecan pharmacogenomics is mainly based on the UGT1A1 genetic profile and in vitro data shown that the gene silencing occurs by DNA methylation, indicating that epigenetic regulation of this gene might be relevant to irinotecan chemosensitivity in CRC (Crea et al., 2011).

Conclusion

A variety of DNA methylation, biomarkers from tissue, stool, and blood has been reported for CRC detection. Identified markers are usually derived from tumor cells and others are derived from non-tumor cells in the tumor micro-environment or blood. DNA biomarkers mostly shed from tumor cells, and so, theoretically, these molecules should be more specific than protein biomarkers such as carcinoembryonic antigen (CEA), carbohydrate antigen (CA) 19-9, CA242 and CA724, which are currently and widely used in the clinic. Since nucleic acid-based markers can be amplified thus producing a stronger signal, they show a greater sensitivity. In comparison with DNA, protein biomarkers are less specific because tumors often induce inflammatory reactions, and some of the biomarkers that initially showed promise for cancer detection now appear to also detect a wide range of bowel diseases, such as ulcerative colitis and Crohn's disease. Further, protein biomarkers are often altered in more than one type of cancer, such as CEA which has been reported as a biomarker for various malignancies, including breast cancers, renal, pancreatic, lung and colorectal. In spite of these issues, protein biomarkers may still be useful for large-scale screening for CRC because proteins can be observed through assays in small sample volumes with relatively simple and cheap assays. In relation to DNA methylation, the most recent research aims to identify epigenetic signatures that could be used for CRC diagnosis, staging, metastasis prediction, prognosis, and response to treatment. Rapidly evolving sequen-

cing technologies have exponentially increased the output of genomics and epigenetics data leading to revolutionary discoveries in cancer biology. An unprecedented opportunity for identification of disease biomarker candidates has been provided by the advent of high throughput next generation technologies. The explosive and rapidly evolving growth of large data sets has been overwhelming in terms of the number, size, format, and complexity. While diversified data sets have led to numerous opportunities and studies for discovering new colorectal methylated markers, the success of those efforts has been largely disappointing in terms of validating the results across populations. The primary and biggest challenge is shifting from data generation to data interpretation. At the present time, robust evidence on specific methylated biomarkers linked to predictive, prognostic or diagnostic associations in cancer is limited. Indeed despite the emergence of very efficient NGS sequencing platforms, the large plethora of produced data not always provide new tools which can be efficaciously translated in clinical setting. The tailoring of diagnostics and therapeutics should not be limited to the pathway understanding and single target identification but it should encompass a more comprehensive approach, through a much-needed integrated framework between laboratory scientists, bioinformaticians, pathologists, clinicians and surgeons which is essential to effectively read and translate increasingly complex data into patient benefit.

Acknowledgments: Simona Virga, Personal Assistant, Laboratory of Molecular Medicine and Biotechnologies, University Campus Bio-Medico of Rome, Via Alvaro del Portillo 21, 00128 Rome Italy.

References

- Ahlquist DA, Sargent DJ, Loprinzi CL, et al. *Stool DNA and occult blood testing for screen detection of colorectal neoplasia*. Ann Intern Med 2008;149:441-50.
- Ahlquist DA, Taylor WR, Mahoney DW, et al. *The stool DNA test is more accurate than the plasma septin 9 test in detecting colorectal neoplasia*. Clin Gastroenterol Hepatol 2012;10:272-7.
- Ahn JB, Chung WB, Maeda O, et al. *DNA methylation predicts recurrence from resected stage III proximal colon cancer*. Cancer. 2011;117:1847-54.
- Anastasiadou C, Malousi A, Maglaveras N, et al. *Human epigenome data reveal increased CpG methylation in alternatively spliced sites and putative exonic splicing enhancers*. DNA Cell Biol 2011;30:267-75.
- Ausch C, Kim YH, Tsuchiya KD, et al. *Comparative analysis of PCR-based biomarker assay methods for colorectal polyp detection from fecal DNA*. Clin Chem 2009;55:1559-63.
- Azuara D, Rodriguez-Moranta F, de Oca J, et al. *Novel methylation panel for the early detection of neoplasia in high-risk ulcerative colitis and Crohn's colitis patients* Inflamm Bowel Dis. 2013;19:165-73
- Baba Y, Noshio K, Shima K, et al. *Hypomethylation of the IGF2 DMR in colorectal tumors, detected by bisulphite pyrosequencing, is associated with poor prognosis*. Gastroenterology 2010;139:1855-64.
- Ball MP, Li JB, Gao Y, et al. *Targeted and genome-scale strategies reveal gene-body methylation signatures in human cells*. Nat Biotechnol

- 2009;27:361-8.
- Baumer A, Wiedemann U, Hergersberg M, et al. *A novel MSP/DH-PLC method for the investigation of the methylation status of imprinted genes enables the molecular detection of low cell mosaicisms.* Hum Mutat 2001;17:423-30.
- Baylin SB, Ohm JE. *Epigenetic gene silencing in cancer - a mechanism for early oncogenic pathway addiction?* Nat Rev Cancer 2006;6:107-16.
- Bentley DR, Balasubramanian S, Swerdlow HP, et al. *Accurate whole human genome sequencing using reversible terminator chemistry.* Nature 2008;456:53-9.
- Biason P, Masier S, Toffoli G. *UGT1A1*28 and other UGT1A polymorphisms as determinants of irinotecan toxicity.* J Chemother 2008;20:158-65.
- Bibikova M, Lin Z, Zhou L, et al. *High-throughput DNA methylation profiling using universal bead arrays.* Genome Res 2006;16:383-93.
- Bommer GT, Gerin I, Feng Y, et al. *p53-mediated activation of miRNA34 candidate tumor-suppressor genes* Curr Biol 2007;17:1298-307.
- Booth MJ, Branco M, Ficiz G, et al. *Quantitative sequencing of 5-methylcytosine and 5-hydroxymethyl-cytosine at single-base resolution.* Science 2012;336:934-7.
- Bork U, Grützmann R, Rahbari NN, et al. *Prognostic relevance of minimal residual disease in colorectal cancer.* World J Gastroenterol 2014;20:10296-304.
- Bormann Chung CA, Boyd VL, McKernan KJ, et al. *Whole methylome analysis by ultra-deep sequencing using two-base encoding.* PLoS One 2012;5:e9320.
- Bosch LJ, Oort FA, Neerinx M, et al. *DNA methylation of phosphatase and actin regulator 3 detects colorectal cancer in stool and complements FIT.* Cancer Prev Res 2012;5:464-72.
- Bouzourene H, Hutter P, Losi L, et al. *Selection of patients with germline MLH1 mutated Lynch syndrome by determination of MLH1 methylation and BRAF mutation.* Fam Cancer 2010;9:167-72.
- Brenner H, Bouvier AM, Foschi R, et al. *Progress in colorectal cancer survival in Europe from the late 1980s to the early 21st century: the EURO CARE study.* Int J Cancer 2012;131:1649-58.
- Brenner H, Kloor M, Pox CP. *Colorectal cancer.* Lancet 2014;383:1490-502.
- Bretthauer M. *Colorectal cancer screening.* J Intern Med 2011;270:87-98.
- Brooks JD, Weinstein M, Lin X, et al. *CG island methylation changes near the GSTP1 gene in prostatic intraepithelial neoplasia.* Cancer Epidemiol Biomarkers Prev 1998;7:531-6.
- Brunner AL., Johnson DS, Kim SW, et al. *Distinct DNA methylation patterns characterize differentiated human embryonic stem cells and developing human fetal liver.* Genome Res 2009;19:1044-56.
- Cheatham S, Tang MJ, Mesak F, et al. *SPARC promoter hypermethylation in colorectal cancers can be reversed by 5-Aza-2'-deoxycytidine to increase SPARC expression and improve therapy response.* Br J Cancer 2008;98:1810-19.
- Crea F, Nobili S, Paolicchi E, et al. *Epigenetics and chemoresistance in colorectal cancer: An opportunity for treatment tailoring and novel therapeutic strategies.* Drug Resist Updat 2011;14:280-96.
- Cross SH, Charlton JA, Nan X, et al. *Purification of CpG islands using a methylated DNA binding column.* Nat Genet 1994;6:236-44.
- Dawson MA, Kouzarides T. *Cancer epigenetics: from mechanism to therap.* Cell 2012;150:12-27.
- Down TA, Rakyan VK, Turner DJ, et al. *A Bayesian deconvolution strategy for immunoprecipitation-based DNA methylome analysis.* Nat Biotechnol 2008;26:779-85.
- Ebert MP, Model F, Mooney S, et al. *Aristaless-like homeobox-4 gene methylation is a potential marker for colorectal adenocarcinomas.* Gastroenterology 2006;131:1418-30.
- Ebert MP, Tänzer M, Balluff B, et al. *TFAP2E-DKK4 and chemoresistance in colorectal cancer.* N Engl J Med 2012;366:44-53.
- Feinberg AP, Vogelstein B. *Hypomethylation distinguishes genes of some human cancers from their normal counterparts.* Nature 1983;301:89-92.
- Feinberg AP, Ohlsson R, Henikoff S. *The epigenetic progenitor origin of human cancer.* Nat Rev Genet 2006;7:21-33.
- Frommer M, McDonald LE, Millar DS, et al. *A genomic sequencing protocol that yields a positive display of 5-methylcytosine residues in individual DNA strands.* Proc Natl Acad Sci USA 1992;89:1827-31.
- Fukasawa M, Kimura M, Morita S, et al. *Microarray analysis of promoter methylation in lung cancers.* J Hum Genet 2006;51:368-74.
- Gazzoli I, Loda M, Garber J, et al. *A hereditary nonpolyposis colorectal carcinoma case associated with hypermethylation of the MLH1 gene in normal tissue and loss of heterozygosity of the unmethylated allele in the resulting microsatellite instability-high tumor.* Cancer Res 2002;62:3925-8.
- Gebhard C, Schwarzfischer L, Pham TH, et al. *Genome-wide profiling of CpG methylation identifies novel targets of aberrant hypermethylation in myeloid leukemia.* Cancer Res 2006;66:6118-28.
- Gius D, Cui H, Bradbury CM, et al. *Distinct effects on gene expression of chemical and genetic manipulation of the cancer epigenome revealed by a multimodality approach.* Cancer Cell 2004;6:361-71.
- HibiGort EH, Suijkerbuijk KP, Roothaan SM, et al. *Methylation of the TWIST1 promoter, TWIST1 mRNA levels, and immunohistochemical expression of TWIST1 in breast cancer.* Cancer Epidemiol Biomarkers Prev 2008;17:3325-30.
- Grützmann R, Molnar B, Pilarsky C, et al. *Sensitive detection of colorectal cancer in peripheral blood by septin 9 DNA methylation assay.* PLoS One 2008;3:e3759.
- Haffner MC, Chaux A, Meeker AK, et al. *Global 5-hydroxymethylcytosine content is significantly reduced in tissue stem/progenitor cell compartments and in human cancers.* Oncotarget 2011;2:627-37.
- Hamilton SR, Bosman FT, Boffetta P, et al. *Carcinoma of the colon and rectum.* In: Bosman FT, Carneiro F, Hruban RH, Theise ND, editors. *Who Classification of Tumors of Digestive System.* 4th ed. IARC: Lyon 2010:134-46.
- Hatada I, Hayashizaki Y, Hirotsune S, et al. *A genomic scanning method for higher organisms using restriction sites as landmarks* Proc Natl Acad Sci USA 1991;88:9523-7.
- Hatada I, Kato A, Morita S, et al. *A microarraybased method for detecting methylated loci.* J Hum Genet 2002;47:448-51.
- Hayashizaki Y, Hirotsune S, Okazaki Y, et al. *Restriction landmark genomic scanning method and its various applications.* Electrophoresis 1993;14:251-8.
- Hayatsu H, Wataya Y, Kai K, et al. *Reaction of sodium bisulphite with uracil, cytosine, and their derivatives.* Biochemistry 1970;9:2858-65.
- Hellebrekers DM, Lentjes MH, van den Bosch SM, et al. *GATA4 and GATA5 are potential tumor suppressors and biomarkers in colorectal cancer.* Clin Cancer Res. 2009;15:3990-7.
- Hellman A, Chess A. *Gene body-specific methylation on active X chromosome.* Science 2007;315:1141-3.
- Herbst A, Rahmig K, Stieber P, et al. *Methylation of NEUROG1 in serum is a sensitive marker for the detection of early colorectal cancer.* Am J Gastroenterol 2011;106:1110-8.
- Herbst A, Wallner M, Rahmig K, et al. *Methylation of helicase-like transcription factor in serum of patients with colorectal cancer is an independent predictor of disease recurrence.* Eur J Gastroenterol Hepatol 2009;21:565-9.
- Herrmann A, Haake A, Ammerpohl O, et al. *Pipeline for large-scale microdroplet bisulphite PCR-based sequencing allows the tracking of heptype evolution in tumors.* PLoS One 2011;6:e21332.
- Hibi K, Goto T, Shirahata A, et al. *Detection of TFP12 methylation in the serum of colorectal cancer patients.* Cancer Lett 2011;311:96-100.
- Hinoue T, Weisenberger DJ, Lange CP, et al. *Genome-scale analysis of aberrant DNA methylation in colorectal cancer.* Genome Res

- 2012;22:271-82.
- Hoque MO, Kim MS, Ostrow KL, et al. *Genome-wide promoter analysis uncovers portions of the cancer methylome in primary tumors and cell lines*. Cancer Research 2008;68:2661-70.
- Huang TH, Perry MR, Laux DE. *Methylation profiling of CpG islands in human breast cancer cells*. Hum Mol Genet 1999;8:459-70.
- Huang YW, Huang TH, Wang LS. *Profiling DNA methylomes from microarray to genomescale sequencing*. Technol Cancer Res Treat 2010;9:139-47.
- Huang Z, Huang D, Ni S, et al. *Plasma microRNAs are promising novel biomarkers for early detection of colorectal cancer*. Int J Cancer 2010;127:118-26.
- Huang Z, Li L, Wang J. *Hypermethylation of SFRP2 as a potential marker for stool-based detection of colorectal cancer and precancerous lesions*. Dig Dis Sci 2007;52:2287-91.
- Huang ZH, Li LH, Yang F, et al. *Detection of aberrant methylation in fecal DNA as a molecular screening tool for colorectal cancer and precancerous lesions*. World J Gastroenterol 2007;13:950-4.
- Ibrahim AE, Thorne NP, Baird K, et al. *MMASS: an optimized array-based method for assessing CpG island methylation*. Nucleic Acids Res 2006;34:e136.
- Iorio MV, Piovani C, Croce CM. *Interplay between microRNAs and the epigenetic machinery: an intricate network*. Biochim Biophys Acta 2010;1799:694-701.
- Irizarry RA, Ladd-Acosta C, Carvalho B, et al. *Comprehensive High-throughput Arrays for Relative Methylation (CHARM)*. Genome Res 2008;18:780-90.
- Itzkowitz S, Brand R, Jandorf L, et al. *A simplified, noninvasive stool DNA test for colorectal cancer detection*. Am J Gastroenterol 2008;103:2862-70.
- Itzkowitz SH, Jandorf L, Brand R, et al. *Improved fecal DNA test for colorectal cancer screening*. Clin Gastroenterol Hepatol 2007;5:111-7.
- Janosi L, Yonemitsu H, Hong H, et al. *Molecular cloning and expression of a novel hydroxymethylcytosine-specific restriction enzyme (PvuRts1I) modulated by glucosylation of DNA*. J Mol Biol 1994;242:45-61.
- Kamimae S, Yamamoto E, Yamano HO, et al. *Epigenetic alteration of DNA in mucosal wash fluid predicts invasiveness of colorectal tumors*. Cancer Prev Res 2011;4:674-83.
- Kane MF, Loda M, Gaida GM, et al. *Methylation of the hMLH1 promoter correlates with lack of expression of hMLH1 in sporadic colon tumors and mismatch repair-defective human tumor cell lines*. Cancer Res 2006;57:808-11.
- Kaneda A, Kaminishi M, Yanagihara K, et al. *Identification of silencing of nine genes in human gastric cancers*. Cancer Res 2002;62:6645-50.
- Kaneda A, Wakazono K, Tsukamoto T, et al. *Lysyl oxidase is a tumor suppressor gene inactivated by methylation and loss of heterozygosity in human gastric cancers*. Cancer Res 2004;64:6410-15.
- Karimi M, Johansson S, Ekstrom TJ. *Using LUMA: a luminometric-based assay for global DNA methylation*. Epigenetics 2006;1:45-8.
- Karimi M, Johansson S, Stach D, et al. *LUMA (LUMinometric Methylation Assay) - a high throughput method to the analysis of genomic DNA methylation*. Exp Cell Res 2006;312:1989-95.
- Kawasaki T, Noshio K, Ohnishi M, et al. *IGFBP3 promoter methylation in colorectal cancer: relationship with microsatellite instability, CpG island methylator phenotype, and p53*. Neoplasia 2007;9:1091-98.
- Kerkel K, Spadola A, Yuan E, et al. *Genomic surveys by methylation-sensitive SNP analysis identify sequence-dependent allele-specific DNA methylation*. Nat Genet 2008;40:904-8.
- Khamas A, Ishikawa T, Mogushi K, et al. *Genome-wide screening for methylation-silenced genes in colorectal cancer*. Int J Oncol 2012;41:490-6.
- Khulan B, Thompson RF, Ye K, et al. *Comparative isoschizomer profiling of cytosine methylation: the HELP assay*. Genome Res 2006;16:1046-55.
- Kim MS, Louwagie J, Carvalho B, et al. *Promoter DNA methylation of oncostatin m receptor-beta as a novel diagnostic and therapeutic marker in colon cancer*. PLoS One 2009;4:e6555.
- Kim YH, Lee HC, Kim SY, et al. *Epigenomic analysis of aberrantly methylated genes in colorectal cancer identifies genes commonly affected by epigenetic alterations*. Ann Surg Oncol 2011;18:2338-47.
- Kinney SM, Chin HG, Vaisvila R, et al. *Tissue-specific distribution and dynamic changes of 5-hydroxymethylcytosine in mammalian genomes*. J Biol Chem 2011;286:24685-93.
- Ko M, Huang Y, Jankowska AM, et al. *Impaired hydroxylation of 5-methylcytosine in myeloid cancers with mutant TET2*. Nature 2010;468:839-43.
- Komori HK, Lamere SA, Torkamani A, et al. *Application of microdroplet PCR for large-scale targeted bisulphite sequencing*. Genome Res 2011;21:1738-1745.
- Kouzarides T. *Chromatin modifications and their function*. Cell 2007;128:693-705.
- Laird PW. *The power and the promise of DNA methylation markers*. Nat Rev Cancer 2003;3:253-66.
- Lao VV, Grady WM. *Epigenetics and colorectal cancer*. Nat Rev Gastroenterol Hepatol 2011;8:686-700.
- Lee BB, Lee EJ, Jung EH, et al. *Aberrant methylation of APC, MGMT, RASSF2A, and Wif-1 genes in plasma as a biomarker for early detection of colorectal cancer*. Clin Cancer Res 2009;15:6185-91.
- Lee WH, Morton RA, Epstein JI, et al. *Cytidine methylation of regulatory sequences near the p16 class glutathione S-transferase gene accompanies human prostatic carcinogenesis*. Proc Natl Acad Sci USA 1994;91:11733-7.
- Lenhard K, Bommer GT, Asutay S, et al. *Analysis of promoter methylation in stool: a novel method for the detection of colorectal cancer*. Clin Gastroenterol Hepatol 2005;3:142-9.
- Leung WK, To KF, Man EP, et al. *Quantitative detection of promoter hypermethylation in multiple genes in the serum of patients with colorectal cancer*. Am J Gastroenterol 2005;100:2274-9.
- Leung WK, To KF, Man EP, et al. *Detection of epigenetic changes in fecal DNA as a molecular screening test for colorectal cancer: a feasibility study*. Clin Chem 2004;50:2179-82.
- Levenson VV. *Biomarkers for early detection of breast cancer: what, when, and where?* Biochim Biophys Acta 2007;1770:847-56.
- Li M, Chen WD, Papadopoulos N, et al. *Sensitive digital quantification of DNA methylation in clinical samples*. Nat Biotechnol 2009;27:858-63.
- Liang L, Li X, Zhang X, et al. *MicroRNA-137, an HMGAI target, suppresses colorectal cancer cell invasion and metastasis in mice by directly targeting FMNL2*. Gastroenterology 2013;144:624-35.
- Lind GE, Raiborg C, Danielsen SA, et al. *SPG20, a novel biomarker for early detection of colorectal cancer, encodes a regulator of cytokinesis*. Oncogene 2011;30:3967-78.
- Lister R, Pelizzola M, Dowen RH, et al. *Human DNA methylomes at base resolution show widespread epigenomic differences*. Nature 2009;462:315-22.
- Liu M and Chen H. *The role of microRNAs in colorectal cancer*. J Genet Genomics 2010;37:347-58.
- Lofton-Day C, Model F, Devos T, et al. *DNA methylation biomarkers for blood-based colorectal cancer screening*. Clin Chem 2008;54:414-23.
- Margulies M, Egholm M, Altman WE, et al. *Genome sequencing in microfabricated high-density picolitre reactors*. Nature 2005;437:376-80.
- Maunakea AK, Chepelev I, Cui K, et al. *Intragenic DNA methylation modulates alternative splicing by recruiting MeCP2 to promote exon recognition*. Cell Res 2013;23:1256-69.

- Maunakea AK, Nagarajan RP, Bilensky M, et al. *Conserved role of intragenic DNA methylation in regulating alternative promoters*. *Nature* 2010;8:253-7.
- Meissner A, Gnirke A, Bell GW, et al. *Reduced representation bisulphite sequencing for comparative high-resolution DNA methylation analysis*. *Nucleic Acids Res* 2005;33:5868-77.
- Meissner A, Mikkelsen TS, Gu H, et al. *Genome-scale DNA methylation maps of pluripotent and differentiated cells*. *Nature* 2008;454:766-770.
- Melotte V, Lentjes MH, van den Bosch SM, et al. *N-Myc downstream-regulated gene 4 (NDRG4): a candidate tumor suppressor gene and potential biomarker for colorectal cancer*. *J Natl Cancer Inst* 2009;101:916-27.
- Migheli F, Migliore L. *Epigenetics of colorectal cancer*. *Clin Genet* 2012;81:312-8.
- Mikkelsen TS, Ku M, Jaffe DB, et al. *Genome-wide maps of chromatin state in pluripotent and lineage-committed cells*. *Nature* 2007;448:553-60.
- Min BH, Bae JM, Lee EJ, et al. *The CpG island methylator phenotype may confer a survival benefit in patients with stage II or III colorectal carcinomas receiving fluoropyrimidine-based adjuvant chemotherapy*. *BMC Cancer* 2011;98:344.
- Müller HM, Oberwalder M, Fiegl H, et al. *Methylation changes in faecal DNA: a marker for colorectal cancer screening?* *Lancet* 2004;363:1283-5.
- Nestor C, Ruzov A, Meehan R, et al. *Enzymatic approaches and bisulphite sequencing cannot distinguish between 5-methylcytosine and 5-hydroxymethylcytosine in DNA*. *Biotechniques* 2010;48:317-9.
- Nguyen AT and Zhang Y. *The diverse functions of Dot1 and H3K79 methylation*. *Genes Dev* 2011;25:1345-58.
- Nishio M, Sakakura C, Nagata T, et al. *RUNX3 promoter methylation in colorectal cancer: its relationship with microsatellite instability and its suitability as a novel serum tumor marker*. *Anticancer Res* 2010;30:2673-82.
- Oberwalder M, Zitt M, Wöntner C, et al. *SFRP2 methylation in fecal DNA - a marker for colorectal polyps*. *Int J Colorectal Dis* 2008;23:15-9.
- Oda M, Glass JL, Thompson RF, et al. *High resolution genome-wide cytosine methylation profiling with simultaneous copy number analysis and optimization for limited cell numbers*. *Nucleic Acids Res* 2009;37:3829-39.
- Oh T, Kim N, Moon Y, et al. *Genome-wide identification and validation of a novel methylation biomarker, SDC2, for blood-based detection of colorectal cancer*. *J Mol Diagn* 2013;15:498-507.
- Okano M, Bell DW, Haber DH, et al. *DNA methyltransferases Dnmt3a and Dnmt3b are essential for de novo methylation and mammalian development*. *Cell* 1999;99:247-57.
- Ordway JM, Bedell JA, Citek RW, et al. *Comprehensive DNA methylation profiling in a human cancer genome identifies novel epigenetic targets*. *Carcinogenesis* 2006;27:2409-23.
- Ordway JM, Budiman MA, Korshunova Y, et al. *Identification of novel high-frequency DNA methylation changes in breast cancer*. *PLoS One* 2007;2:e1314.
- Palmisano WA, Divine KK, Saccomanno G, et al. *Predicting lung cancer by detecting aberrant promoter methylation in sputum*. *Cancer Res* 2000;60:5954-8.
- Peng H, Long F, Wu Z, et al. *Downregulation of DLC-1 gene by promoter methylation during primary colorectal cancer progression*. *Bio-med Res Int* 2013;2013:181384.
- Pieper RO, Costello JF, Kroes RA, et al. *Direct correlation between methylation status and expression of the human O-6-methylguanine DNA methyltransferase gene*. *Cancer Commun* 1991;3:241-53.
- Poeta ML, Massi E, Parrella P, et al. *Aberrant Promoter Methylation of Beta-1,4 Galactosyltransferase I as Potential Cancer-Specific Biomarker of Colorectal Tumors*. *Genes, Chromosomes & Cancer* 2012;51:1133-43.
- Rauch T, Pfeifer GP. *Methylated-CpG island recovery assay: a new technique for the rapid detection of methylated-CpG islands in cancer*. *Lab Invest* 2005;85:1172-80.
- Rawson JB, Mrkonjic M, Daftary D, et al. *Promoter methylation of Wnt5a is associated with microsatellite instability and BRAF V600E mutation in two large populations of colorectal cancer patients*. *Br J Cancer* 2011;104:1906-12.
- Reinders J, Delucinge Vivier C, Theiler G, et al. *Genome-wide, high-resolution DNA methylation profiling using bisulphite-mediated cytosine conversion*. *Genome Res* 2008;18:469-76.
- Sakatani T, Kaneda A, Iacobuzio-Donahue CA, et al. *Loss of imprinting of Igf2 alters intestinal maturation and tumorigenesis in mice*. *Science* 2005;307:1976-8.
- Sankaranarayanan R, Swaminathan R, Brenner H, et al. *Cancer survival in Africa, Asia, and Central America: a population-based study*. *Lancet Oncol* 2010;11:165-73.
- Schneider NI, Langner C. *Prognostic stratification of colorectal cancer patients: current perspectives*. *Cancer Manag Res* 2014;6:291-300.
- Shah R, Jones E, Vidart V, et al. *Biomarkers for Early Detection of Colorectal Cancer and Polyps: Systematic Review*. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2014;23:1712-28.
- Shen L, Catalano PJ, Benson AB 3rd, et al. *Association between DNA methylation and shortened survival in patients with advanced colorectal cancer treated with 5-fluorouracil based chemotherapy*. *Clin Cancer Res* 2007;15;13:6093-8.
- Shen L, Toyota M, Kondo Y, et al. *Integrated genetic and epigenetic analysis identifies three different subclasses of colon cancer*. *Proc Natl Acad Sci USA* 2007;104:18654-9.
- Sideris M, Papagrigoriadis S. *Molecular biomarkers and classification models in the evaluation of the prognosis of colorectal cancer*. *Anticancer Res* 2014;34:2061-8.
- Siegel R, DeSantis C, Virgo K, et al. *Cancer treatment and survivorship statistics, 2012*. *CA Cancer J Clin* 2012;62:220-41.
- Smiraglia DJ, and Plass C. *The study of aberrant methylation in cancer via restriction landmark genomic scanning*. *Oncogene* 2002;21:5414-26.
- Snell C, Krypuy M, Wong EM, et al. *BRCA1 promoter methylation in peripheral blood DNA of mutation negative familial breast cancer patients with a BRCA1 tumor phenotype*. *Breast Cancer Res* 2008;10, R12.
- Sobin LH, Gospodarowicz MK, Wittekind C. *International Union against Cancer. TNM classification of malignant tumors*. Wiley-Blackwell 7th ed. 2010.
- Sutherland E, Coe L, and Raleigh EA. *McrBC: a multisubunit GTP-dependent restriction endonuclease*. *J Mol Biol* 1992;225:327-48.
- Suzuki H, Maruyama R, Yamamoto E, et al. *DNA methylation and microRNA dysregulation in cancer*. *Mol Oncol* 2012;6:567-78.
- Suzuki H, Watkins DN, Jair KW, et al. *Epigenetic inactivation of SFRP genes allows constitutive WNT signaling in colorectal cancer*. *Nat Genet* 2004;36:417-22.
- Tahiliani M, Koh KP, Shen Y, et al. *Conversion of 5-methylcytosine to 5-hydroxymethylcytosine in mammalian DNA by MLL partner TET1*. *Science* 2009;324:930-5.
- Takada H, Wakabayashi N, Dohi O, et al. *Tissue factor pathway inhibitor 2 (TFPI2) is frequently silenced by aberrant promoter hypermethylation in gastric cancer*. *Cancer Genet Cytogenet* 2010;197:16-24.
- Tan SH, Ida H, Lau QC, et al. *Detection of promoter hypermethylation in serum samples of cancer patients by methylation-specific polymerase chain reaction for tumor suppressor genes including RUNX3*. *Oncol Rep* 2007;18:1225-30.
- Tang D, Liu J, Wang DR, et al. *Diagnostic and prognostic value of the methylation status of secreted frizzled-related protein 2 in colorectal cancer*. *Clin Invest Med* 2011;34:E88-E95.
- Tänzer M, Balluff B, Distler J, et al. *Performance of epigenetic markers SEPT9 and ALX4 in plasma for detection of colorectal precancerous lesions*. *PLoS One* 2010;5:e9061.

- Taylor KH, Kramer RS, Davis JW, et al. *Ultradeep bisulphite sequencing analysis of DNA methylation patterns in multiple gene promoters by 454 sequencing*. *Cancer Res* 2007;67:8511-8.
- Tokuyama Y, Takahashi T, Okumura N, et al. *Aberrant methylation of heparan sulfate glucosamine 3-O-sulfotransferase 2 genes as a biomarker in colorectal cancer*. *Anticancer Res* 2010;30:4811-8.
- Tost J. *DNA methylation: an introduction to the biology and the disease-associated changes of a promising biomarker*. *Mol Biotechnol* 2010 44:71-81.
- Toyota M, Ahuja N, Ohe-Toyota M, et al. *CpG island methylator phenotype in colorectal cancer*. *Proc Natl Acad Sci USA* 1999;96:8681-6.
- Toyota M, Ho C, Ahuja N, et al. *Identification of differentially methylated sequences in colorectal cancer by methylated CpG island amplification*. *Cancer Res* 1999;59:2307-12.
- Ushijima T, Morimura K, Hosoya Y, et al. *Establishment of methylationsensitive-representational difference analysis and isolation of hypo- and hyper-methylated genomic fragments in mouse liver tumors*. *Proc Natl Acad Sci USA* 1997;94:2284-9.
- Ushijima T. *Detection and interpretation of altered methylation patterns in cancer cells*. *Nat Rev Cancer* 2005;5:223-31.
- Vakoc CR, Sachdeva MM, Wang H, et al. *Profile of histone lysine methylation across transcribed mammalian chromatin*. *Mol Cell Biol* 2006;26:9185-95.
- Valdes-Mora F, Gomez del Pulgar T, Bandres E, et al. *TWIST1 overexpression is associated with nodal invasion and male sex in primary colorectal cancer*. *Ann Surg Oncol* 2009;16:78-87.
- Valle L. *Genetic predisposition to colorectal cancer: Where we stand and future perspectives*. *World J Gastroenterol* 2014;20:9828-49.
- Valouev A, Ichikawa J, Tonthat T, et al. *A high-resolution, nucleosome position map of C. Elegans reveals a lack of universal sequence-dictated positioning*. *Genome Res* 2008;18:1051-63.
- van de Velde CJ, Boelens PG, Borrás JM, et al. *EURECCA colorectal: multidisciplinary management: European consensus conference colon & rectum*. *Eur J Cancer* 2014;50:1.e1-1.e34.
- Wallner M, Herbst A, Behrens A, et al. *Methylation of serum DNA is an independent prognostic marker in colorectal cancer*. *Clin Cancer Res* 2006;12:7347-52.
- Wang DR, Tang D. *Hypermethylated SFRP2 gene in fecal DNA is a high potential biomarker for colorectal cancer noninvasive screening*. *World J Gastroenterol* 2008;14:524-31.
- Warren JD, Xiong W, Bunker AM, et al. *Septin 9 methylated DNA is a sensitive and specific blood test for colorectal cancer*. *BMC Med* 2011;9:133.
- Weber M, Davies JJ, Wittig D, et al. *Chromosome-wide and promoter-specific analyses identify sites of differential DNA methylation in normal and transformed human cells*. *Nat Genet* 2005;37:853-62.
- Weisenberger DJ, Van Den Berg D, Pan F, et al. *Comprehensive DNA methylation analysis on the Illumina® Infinium® assay platform*. [Technical report], Illumina, Inc., San Diego, CA 2008.
- Yi JM, Dhir M, Guzzetta AA, et al. *DNA methylation biomarker candidates for early detection of colon cancer*. *Tumor Biol* 2012;33:363-72.
- Yi JM, Dhir M, Van Neste L, et al. *Genomic and epigenomic integration identifies a prognostic signature in colon cancer*. *Clin Cancer Res* 2011;17:1535-45.
- Yoshimura T, Nagahara M, Kuo C, et al. *Lymphovascular invasion of colorectal cancer is correlated to SPARC expression in the tumor stromal microenvironment*. *Epigenetics* 2011;6:1001-11.
- You JS and Jones PA. *Cancer genetics and epigenetics: two sides of the same coin?* *Cancer Cell* 2012;22:9-20.
- Yuan E, Haghghi F, White S, et al. *A single nucleotide polymorphism chip-based method for combined genetic and epigenetic profiling: validation in decitabine therapy and tumor/normal comparisons*. *Cancer Res* 2006 66:3443-51.
- Zhang J, Yang S, Xie Y, et al. *Detection of methylated tissue factor pathway inhibitor 2 and human long DNA in fecal samples of patients with colorectal cancer in China*. *Cancer Epidemiol* 2012;36:73-7.
- Zou H, Harrington JJ, Shire AM, et al. *Highly methylated genes in colorectal neoplasia: implications for screening*. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2007;16:2686-96.

Supported by: AIRC MFAG 10520

Ethical implications of care in terminally ill patients

Implicazioni etiche nella cura dei malati terminali

LUZ MARÍA PICHARDO GARCÍA¹, JOSÉ ANTONIO SÁNCHEZ BARROSO²,
CHARLOTTE MICHELE COULON³

¹ Interdisciplinary Center of Bioethics, Panamerican University, Mexico; ² Faculty of Law, Panamerican University, Mexico; ³ Palliative Care Center, Institution of Private assistance, (CECPAM. IAP) Mexico

It was in the mid XX century when medicine began to consider having a real and effective control over death. Scientific and technological progress in those years got what until then had not been possible: preserving artificial vital functions. This brought about profound changes in the social, economic, legal and, medical areas; such as: increased life expectancy, rising health care, and criteria for determining the death of a person, etc. This being said, it is not surprising that bioethics has emerged in this context due to the core moral problems. For example, deciding whether or not keeping a person alive is beneficial or not; and asking questions such as: do limits exist on the use of techno-scientific progress, and if they do indeed exist, what are they? Bioethics provides health care professionals with criteria to help them make ethically correct decisions involving terminally ill patients. In this article the authors will attempt to do a bioethical analysis of the ethical implications involved in the care of terminally ill patients, keeping in perspective human dignity.

Key words: Palliative care, human dignity, excellence, terminal illness

Era la metà del XX secolo, quando la medicina ha cominciato ad avere un controllo reale ed efficace sulla morte. Il progresso scientifico e tecnologico di quegli anni ha ottenuto quello che fino ad allora non era stato possibile: mantenere artificialmente alcune funzioni vitali. Questo ha portato profondi cambiamenti nel campo sociale, economico, giuridico e, naturalmente, medico; come ad esempio: aumento della aspettativa di vita della popolazione, aumento di assistenza sanitaria, nel criterio per determinare la morte di una persona, ecc. In questo senso, non sorprende che la bioetica è emersa in questo contesto, perché i principali problemi morali, successivamente, cercano risposte che facciano sapere, in primis, se mantenere in vita una persona è qualcosa di vantaggioso o meno, vale a dire, se ci sono dei limiti sull'uso del progresso tecnico-scientifico e, in ogni caso, quali sono questi limiti e, in secondo luogo, stabiliscano quale posizione prende la medicina rispetto a quei pazienti per i quali prolungare la vita non è qualcosa di vantaggioso, ergo, cosa ci si aspetta dalla medicina sui malati terminali. In questo lavoro gli autori intendono fare un'analisi bioetica delle implicazioni etiche della cura per i malati terminali dal punto di vista della dignità umana.

Parole chiave: Cure palliative, dignità umana, eccellenza, malattia terminale

Indirizzo per la corrispondenza
Address for correspondence

Luz María Pichardo García

Donatello 59
Insurgentes Mixcoac - Benito Juárez 03920
México
e-mail: lpichard@up.edu.mx

Introduction

It was in the mid XX century when medicine began to consider having a real and effective control over death. Scientific and technological progress in those years got what until then had not been possible: preserving artificial vital functions. This brought about profound changes in the social, economic, legal and, medical areas; such as: increased life expectancy, rising health care, and criteria for determining the death of a person, etc. This being said, it is not surprising that bioethics has emerged in this context due to the core moral problems. For example, deciding whether or not keeping a person alive is beneficial or not; and asking questions such as: do limits exist on the use of techno-scientific progress, and if they do indeed exist, what are they? Bioethics provides health care professionals with criteria to help them make ethically correct decisions involving terminally ill patients. In this article the authors will attempt to do a bioethical analysis of the ethical implications involved in the care of terminally ill patients, keeping in perspective human dignity.

In many cultures and civilizations, the man of power was and still is in some places, the doctor. This being because unlike many professions, the doctor has scientific knowledge as well as a concrete reality of the vulnerability of a person due to their physical weaknesses. Today, the power of the doctor has increased thanks to the development of medical advances. Bioethics is in favor of not using invasive procedures to prolong life in patients who have been diagnosed terminally ill using the techno-scientific advances; it also tries to raise awareness among physicians and the society in general. While many continue to view medicine only as curing the ill, it is not only limited to that, it also can accompany the ill, relieve their pain and suffering. Thus, palliative care arises. It is paradoxical; while scientific and technological advances have enabled the control over the dying process, it has also led to medicine discover the ethical boundaries.

In this article, the authors will attempt to do a bioethical analysis of the ethical implications involved in the care of terminally ill patients, keeping in perspective human dignity. To do this, first we introduce the three essential conditions of the man: suffering, disease and death so we can later discuss the ethical problems involved. Secondly, we compare intensive care and palliative care. Traditionally, the division has been made between intensive/critical care and palliative care. In the work field, can one distinguish between the two? Are they two areas of medicine that although they have different objectives, they can be complementary? This article will also mention relevant dates in order to analyze palliative care. It will also describe the way palliative care in medicine has evolved, and that challenges it faces today. In the core of the article we will analyze hospice/palliative care and its relation to human dignity making reference to situations in which the person should be the

center of discussion, analyzing the medical aspects beyond what is the pathology and sickness of the person. The idea of excellence is proposed in the care of terminally ill patients, with ethics at its base. Finally, some practical ethical principles will be discussed in medical care.

1. Illness, suffering and death: unavoidable traits in the human condition

Every human being lives their own existence facing continuous instability, as a subject of needs and privations, in their bodies and souls. Man possesses a dynamic existence that leads them to be passive and an active subject of different circumstances, sometimes being pathological. Illness, suffering and death are proper realities that happen, unescapable in human lives. They are unavoidable conditions in every human being, when facing physical limitations of living in an interacting world.

There are no exceptions to the limited and temporal nature of human life conditions that let us avoid their consequences. The way we face them is what changes and gives a different sense to pain, experience, suffering and death through all believing cultures and societies in history.

“Modern society consigns illness and death to an anonymous state in hospitals, this topic is never discussed with dying people. Nobody learns how to face death, and it is common that people face death for the first time, when they face their own (Spaemann, 2005)”¹. Learning to die and helping others facing their own death is a relevant task of health care team these days.

The physician is the one that must take over the treatment, when there is still a favorable prognosis, and when there are no good expectations, he must direct the patient to those who can care holistically and assume the delicate part of helping them learn and face the end with the proper care and attention.

However, it has been a difficult goal to achieve in modern health care systems, in what has been called “industrialized medicine”, where the sick are taken care wholesale, not as humans, they are impersonalized. This then may lead them in to a rather pathetic situation, inhumane one might say, the task of attending the ill's final days.

¹ Primitive society surrounded death of a ritual ceremony. Dying does not mean being passive attitude but being able to have given fullness to a role in society. There, the medicine man or quack doctor had his part, the task of curing with herbs and conjurations, but at the same time he had the aim of fulfilling a magical ritual, that made something deeper make sense. The patient was a part of a drama. Nowadays the medicine man is the clinical researcher, who is mainly interested in illness, but less in the sick person. The physician is situated between the quack doctor and the researcher. On the one hand, he uses the power of his science and his own experience to cure; on the other hand, he states with the patient a personal contact that smooth the suffering situation and integrates an active relation. (Spaemann, 2005)

How to avoid medicine that is dehumanizing? To answer this question is a symptom of an isolated man, who is feeling vulnerable and unprotected, like being alone before the silence of infinite space that stated by Pascal. The human subsistence, exposed in the terminally ill persons, who face suffering when approaching death, becomes present as an identity who claims for itself the respect for their dignity (Ferrer, 2007), but also claims in favor of others, of those who serve and those who also become more valuable when applied to care.

2. Epistemic Analysis of illness

To be able to distinguish between chronic and acute illness, from the epistemic point of view², it is important to understand the application an efficacy of special care to terminally ill patients. An ethical analysis starting from that distinction will be of significant use as a guide in this paper to address discussion of ethical, medical and legal problems in the oncological patients.

The distinction between the two is established in *Corpus hippocraticum*, when the Hippocratic's realized that there were two different types of diseases. The first disease was characterized by its abrupt onset, but amongst all things, its quick resolution. On the other hand, the second disease was generally resolved slowly. They used two Greek terms to call them by, *krisis* which means change; sudden change and *lysis* which means solution. These terms, were translated with precision into Castilian as "resolution" and "solution". Thus, there are diseases that end in resolution and others that end in dissolution. Both translations, may be positive or negative; meaning that either can lead to be healed or death³. Furthermore, the prognosis and treatment will be different for each of the diseases.

Chronic disease usually begins gradually and progresses, and it generally ends in dissolution. The lysis of chronic diseases makes patients enter in what today is known as "terminal phase", a term mainly used in oncology. Once a patient is diagnosed "terminally ill", it is necessary to initiate a new strategy in their management. The medical attention isn't directed towards the cure, it is directed at the palliation of symptoms, to provide the most comfort possible. The shift in strategy gives rise to what is now known today as "palliative medicine", a term coined by a Canadian on-

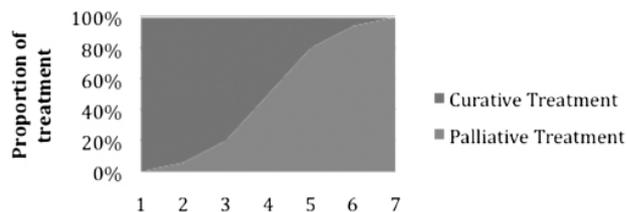


Figure 1. As the disease progresses, the curative treatment decreases and leads way for palliative treatment. Although for some time the treatments coincide, towards the final stages of the disease, the palliative prevails.

cologist, Balfour Mount, in 1975. "Palliative care" is given specifically in the final stages of chronic diseases, but they may begin at any point in any pathological conditions. As the pathology increases in severity, the curative treatment decreases and palliative care increases progressively. As shown in the Figure 1 below.

Terminal illness is an incurable, progressive and advanced disease in which the patient is not able to respond to specific treatments. There is presence of numerous problems and/or symptoms which can be severe, multiple factors that can involve a huge impact on the patient, family and therapeutic team; it has a prognosis of life less than six months⁴.

By palliative care, it is understood total, active, continued assistance of its patients and their family members by an interdisciplinary team⁵ when their expectations include no cure. The primary goal is provide quality life to their patients and their family members without trying to prolong their life. Palliative care must meet their patients and family member's needs: physical, psychological, spiritual and social. If it be necessary, the support should include the grieving process⁶. This issue will be discussed further in the end of the chapter.

The acute disease arises suddenly and its duration is short and limited; it also ends by resolution. The crisis in this disease leads to what is called "critical situations" whose management is addressed by "critical care" or "intensive care". The intensive care generally uses treatment to sustain life.

Intensive care is also known as critical care. Rubi Gomez⁷ defines it as the part of medicine that deals with patients whose pathological and functional impairment has

² The distinction between chronic and acute diseases aims to facilitate the bioethical analysis in this chapter, to establish such a difference in practice is difficult because chronic diseases may require entering a patient in the Intensive Care Unit (ICU); as evidenced below, the target of intensive care medicine is not restricted to heal the sick or keep him alive; therefore in ICUs each day are more common palliative care.

³ The causes of death can be classified in a practical way in two major pathophysiological groups: sudden or unexpected deaths, and terminal or expected in the final process of life deaths (Trueba, 2007).

⁴ Definition of the Spanish Society for Palliative Care (SECPAL).

⁵ Namely: a doctor, a pain management specialist; a nurse, a psychotherapist, a social worker, a tanatologist, a psychiatrist, among others.

⁶ The European Palliative Care Subcommittee of the European Economic Community in its meeting held in May 1991 in Stockholm with the participation of 11 European countries, the definition is established Palliative Care. (SECPAL, 2009)

⁷ Juan Antonio Gómez Ruby is one of the pioneers of intensive care in Spain has also driven in the strongest terms the development of bioethics in that area of medicine. His collaboration input is valuable to this work not only for the reasons I have expressed it; also by his own experience as a patient in the ICU for six days after a complicated surgery to replace the liver.

reached a level of severity that can danger their life but is susceptible to recovery. These patients get admitted in the hospital into a special area known as the Intensive Care Unit (ICU). Its aim, therefore, is the diagnosis and treatment of patients who meet two conditions: 1) A critical situation, which can potentially cause suffering and complications and put at risk their lives 2) Potentially reversible pathological process, discarding patients that are terminally ill; incurable (Gomez, 1991)

Shoemaker states that intensive care medicine is “something more” than the sum of the other specialties that deal with life-threatening situations. That “something else” is the holistic form of evaluating the vital organs and the development of therapeutic programs and life support systems that can battle efficiently with life-threatening situations (Shoemaker et al., 1984).

Rubi Gomez believes that life-threatening situations have a common link: the sharp decrease in oxygen delivery and the immediate risk for cellular metabolism. Although many diseases exist, each has a different way in putting life at risk and is very limited. For example: respiratory failure, problems in circulation, and deterioration in the mechanisms that maintain the consistency of the eternal environment⁸. According to Gomez, the patient needs to meet certain criteria’s: 1) Existence of a life-threatening problem, different from the terminally ill, potentially recoverable. 2) The need to have monitors at all times to evaluate their vital signs and have analysis taken periodically to detect and monitor organ failure. 3) The use of life support (Gomez, 2002).

There is no consensus whether or not to refer a critically ill patient into an ICU. It is common to use expressions such as: “life support care” or “life-sustaining treatments.”

According to the *Hastings Center*, the life-sustaining treatment is any medical intervention, technique, procedure or medication that is administered to a patient to prolong, life this type of treatment, is directed towards underlying disease or biological process (Monzón, 2009).

For Gomez, the procedures that prolong life artificially to “buy time”, or any medical treatment (be it surgical or treating the underlying cause of the disease), or the evolution of the disease (processes that are used only to keep the patient alive for emergency care) must be able to reintroduce the sick back into the society under the same conditions as before the sickness.

The following are some types of end of life care procedures/treatments: cardiopulmonary resuscitation (CPR),

⁸ Although there are many diseases and pathological process, the ways in which any of them can lead to death are limited, they are called “common terminal pathways”. The pathophysiology of these final common pathways, recognition of the evolutionary changes produced by them and the domain of drugs and technology that forms the doctrinal body interferer as of intensive care medicine as a discipline. (Gomez)

mechanical ventilation, renal replacement systems, vasoactive drugs, artificial nutrition and blood products.

Being able to distinguish between acute and chronic disease and palliative care versus intensive care, allows us to make a classification amongst the sick, divided into four levels, shown in Table I.

Some authors have developed more specific category groups⁹. For our purposes, we will focus on levels 3 and 4, which generally require specialized palliative care, as shown in Table I.

Table I. Classification of diseases according to the support and type of care.

| TYPE OF DISEASE | Level | TYPE OF SUPPORT | TYPE OF CARE |
|------------------|---------|--|-----------------|
| Acute Diseases | LEVEL 1 | Full support. | Intensive Care |
| | LEVEL 2 | Full support and an evaluation every 24 hours. | |
| Chronic Diseases | LEVEL 3 | No type of life support. | Palliative Care |
| | LEVEL 4 | Suspension of curative measures. | |

3. Relevant information for analysis and understanding of palliative care

Throughout clinical research, there has been much talk about palliative care and its importance and need of holistic medical attention for the patient, especially those patients that find themselves in terminally ill phases of life. There has also been much emphasis on medical and social needs to improve medical practice instead of choosing an easier, faster and economic option involving actions such as euthanasia and physician assisted suicide.

⁹ Albert R. Jonsen, Mark Siegler and William Sinsale published in 1982, a handbook of ethics in which ethical problems cataloged in four axes coordinates: medical indications, patient preferences, quality of life and socioeconomic factors. In the first, the authors distinguish three types of disease: guinea pig (Acute, Critical, Unexpected, Responsive, Easily Diagnosed and Treated), CARE (Critical, Active, Recalcitrant, Eventual) and COPE (Chronic, Outpatient, Palliative, Efficacious). Diego Gracia looking for some acronyms that translate into Castilian allows this classification. First, ACRE are acute diseases, reviews, reversible and effective diagnosis and treatment; ie critical illness and are reversible, those in the intensive care are perfectly justified so pose no undue ethical problems. Second are the CID conditions: reviews, irreversible and deleterious they, unlike the previous ones, is that cause the greatest number of ethical problems. Finally there are CEPA diseases: chronic, effective symptomatic treatment, outpatient palliative and these are the diseases that accompany the individual throughout his life, having a slow onset and resolution. According to the four levels of patients, the disease ACRE correspond to the first level, the CID to the second, and the third CEPA. The study and classification made by Gracia detect specific ethical problems and propose alternatives much more real and practical solutions.

With that being said, palliative care is understood as on-going assistive care for patients and their family members by an interdisciplinary team when medical expectations don't intend to cure the patient. The primary goal is to provide quality of life for patients and their family without trying to prolong life. It must cover physical, psychological, spiritual and social needs of patients and their families. If necessary, the care should also include the grieving process¹⁰.

Javier Barbero, a clinical psychologist and bioethicist, believes that palliative care arises to give terminally ill patients the best wellbeing possible in their final stages of life and that their families and friends can receive support if needed. An expression that is banned in palliative care is "There is nothing left to do", even if the person has no chance of being cured. There is always a way to provide some type of care, one can give and provide the best means to make the most out of final stages of life possible.

The shift from a curative to a palliative attitude does not happen drastically. The binomial cure-care does not have a sharp cut-off point, even though the objective may be fundamentally at first healing the disease, care is always indicated; similarly, when the dynamics of hospice care prioritizes and does not exclude that they can cure various problems that become symptoms that cause significant patient discomfort¹¹.

¹⁰ SECPAL. History of Palliative Care in Spain. Op. Cit. In 2002 SECPAL formulated the "Declaration on the medical care at the end of life" in which the goals of care in advanced and terminal illnesses are noted. According to the statement, the basic principles and goals of care are to promote a high quality of life, dignity and autonomy of patients taking into account their physical, emotional, social and spiritual needs, considered the patient and his family as a unit treated. (Universidad de Navarra, 2009) In this regard, David Callahan believes that death should not be the enemy to defeat but pain, disability and poor quality of life prior to death. Callahan, D. "Death and the research imperative." (The New England Journal of Medicine, 2009). WHO refers to palliative care as a way addressing advanced, incurable disease that seeks to improve the quality of life of patients facing illness and their families through the prevention and relief of suffering by means of early diagnosis, appropriate assessment and prompt treatment of pain and other psychosocial problems both physical and spiritual.

¹¹ When the issue was addressed in the LET (Limited Therapeutic Effort) was concluded that intensive care and palliative care are not exclusive but concurrent; in other words, curative and palliative treatments are not mutually exclusive. For Jose Manuel Núñez, the choice of a particular treatment should be determined by a suitable identification of the stage at which the disease is found (curative, palliative or dying); further progress of medicine constantly changing the boundaries between these phases. The conflict in the choice between curative and palliative treatment can occur for several reasons: Ability to obtain identical results for the control of symptoms with both types of treatment; ability to prolong survival with one of the two treatments although this is not the main objective; diseases for which the best options for controlling symptoms in the terminal phase reside mainly in active / specific / curative treatments, eg AIDS, neoplasms, certain types of heart failure, etc.; difficulty recognizing the curative option transition between phase and phase palliative option in the course of the disease and the individual patient; need to rethink a cura-

Palliative care is focused on the patient that is suffering and dying, but also includes their families. The family isn't just subject to care for the sick member; they also become part of the core of palliative care. Their participation in the care for their sick family member is not only instrumental, but also affective and existential. It is evident that palliative care plays a dual role. At first, its care is holistic directed towards the patient and their family, secondly, its care get directed towards giving the family support during the moaning/grieving process after the death (Barbero, 1989). In order for palliative care to be considered excellent, it must cover these two points.

Due to the fact that symptoms vary in intensity and pain from patient to patient, it is important that palliative care explore each patient's unique situation and symptoms (biological, psychological and social). Each patient perceives different threats to their existence and physical/psychological integrity. The sensation of helplessness entails the terminal illness to be subjective and therefore one can include suffering as well. Thus, one can conclude that palliative care is based on the life experience of each patient's life. Barbero argues that psychological support and establishing appropriate levels of therapeutic communication will be essential. Limiting cases of psychopathology specialized counseling is a misunderstanding of the impact of the dying process limiting a fundamental perspective of palliative care emotional disorders: prevention of the suffering that can be avoidable. He further argues that the edge technology is in hospice interdisciplinary work (Barbero, 1989).

When a patient enters the ICU, we cannot solely base criteria on the type of pathology, palliative care cannot be generalized on the type of care and support for all patients. The theme of the accompaniment (Sanz Ortiz, 2004) of the patient is essential not only in palliative medicine but in the practice of medicine in general, especially when one is facing the last moments of his life.

In this sense, four options have been established that can adjust care: abandonment, struggle, completion and accompaniment. The last one is opposed to the previous three: "Cure sometimes, relieve often, always accompany". The active lends itself to a certain "struggle" looking for a benefit for the patient, but this is where it is desired to find a reasonable limit not to exceed nor fall short. The passive, consists in "being there" without participating, influencing the evolution of the process or to get involved. Unable to harmonize the accompanying and giving end. The accompanying attitude is not limited to a period, if so; it would become the threshold of abandonment or covert or even system completion hospice appearance abandonment.

The dying process is unique and different in each person. Criteria, protocols and recommendations are not a

tive option or significant prolongation of survival once a patient diagnosed as terminal. (Núñez, 2004)

constraint to understand, understand and care for the patient (not the disease) in the last days of their lives. One must try not to assume, but to take into account the idiosyncrasies of each person, their particularity, the subjective perception of what is happening inside or living experience. No patient is alike; dying cannot be generalized nor protocolled for everyone¹².

For Spanish bioethicist Azucena Couceiro, it is necessary to recover excellence as a professional *ethos* of medicine especially where human activity is to help the other. "The pursuit of excellence should be part of palliative care because helping others is not only technical but also human, and is at the heart of clinical activity. There is no doubt of the moral goodness in the concern of one human being to another that is in the terminal phase of his life, but that does not mean that from there all that follows is permitted. The relationship between the doctor and a suffering patient is not of domination but of coexistence; the center of that relationship is not occupied by the *logos* or reason, but by the *pathos* or feeling. In exercising care for the rational calculation of the patient's situation and its possibilities, as the practice of feeling closeness and empathy with patients is very fundamental. Nothing is unethical per say; therefore, palliative care is unethical for them, as they need a lot of knowledge, specific skills, and the development of deliberation on each and every one of the problems that arise in clinical practice" (Couceiro, 2004).

One of the first and most important problems of palliative care has been and continues to be to clearly define what the specific goods they provide to society. When such goods rest on a series of technical facts, as is the case of the surgeon who operates an appendicitis, things seem clear, but when concepts with a strong evaluative context get meshed in, things get complicated. One should at least be aware that what we take as objective often contains a strong subjective burden¹³.

As pointed out by Barbero, palliative care affirms that each person has dignity and autonomy; therefore he continues to believe that the active and decision maker of what is happening and active protagonist is the patient. It is not to develop therapeutic targets "for" them, but "with" them.

¹² We can ask whether all patients at the end of his life is subsidiary to be treated by specific palliative care teams, the answer is no. There will be patients for their clinical complexity or psychosocial maladjustment will require the participation of teams specifically palliative. (Barbero, 1989) Each is an individual with individual needs, desires, hopes and unique circumstances, therapeutic approaches should be based on evidence but individualized (Núñez).

¹³ When diseases are acute is the most important principle of non-maleficence, but in the case of chronic diseases, particularly in the terminal phase where human relations are of another kind and longer, the integration of disease in the patient's life project takes on primary importance, so that the professional should neither act maleficently, has an inescapable obligation to promote charity (Couceiro).

If we can see life in positive states and if death is not seen as a failure but as a normal human condition inherent in the process, it is easier for the therapeutic approach to be positive. There are many things one can do to accompany and treat the patient in the terminal phase, it can be done as good and not just as a lesser evil.

The term "control of symptoms" is often used in palliative care which refers solely to pain control. But there are also several symptoms that may affect to a greater extent patients quality of life. In regards to this, it is necessary to state two things: It is not accurate to say that controlling pain is diminishing suffering as the pain and/or other symptoms may be masking even more suffering for the person; additionally symptom control is not an end in itself but an important mean to achieve the objective of the sick person to reach the highest level of satisfaction and well-being desired by him.

Palliative care requires a respectful, tranquil, and communicative environment. This depends on the doctor, the patient, and the patient families' attitude. It does not imply that dying at home or in a hospice would be best but rather, make sure where ever the terminally ill deems appropriate that it be tranquil, calm and peaceful (Barbero)

Richard A. Parker, from Harvard Medical School, mentions two fundamentals that should be applied in the attention of the terminally ill patients. The flexibility and ability to communicate. Flexibility to face a variety of situations that produce attention. The ability to communicate to get to know the patients values and morals, and to be able to respond to the patients and their families worries (Parker, 2002).

Care ethics comes from the idea of verticality of human relations based on the binomial authority/submission or commandment/obedience. On the contrary, for the responsibility ethics, the consequences are important to moral life, that's why it is necessary to achieve an agreement between principles and consequences. For this reason, palliative care assume from its origins some treats of the conviction ethics, but little by little, it is following the proper models of responsibility ethics.

An ethics that does not put attention towards its consequences is not responsible. These ethics are complementary; there is no responsibility in its convection. In this way, the circumstances that a person faces, in their last days of life are very important to determine the type of care that should be offered. Principles without consequences are blind, and consequences without principles are empty.

Today's bioethics is oriented towards responsibility. Palliative care gives light to principles that should be kept in mind meanwhile accompanying and caring for the person. that the person suffers, and is dying.

Although establishing concrete rules in palliative care, some authors have proposed some principals to consider when taking clinical decisions in critical situations involving terminally ill patients.

José Manuel Núñez propose five steps to take clinical decisions in a patient that need intensive care because of a clinical abnormality:

1. To delineate the potential problems and adverse effects of clinical abnormality being studied that may influence the quality of life of patients.
2. Assess the degree of suffering associated with the specific problem within the constellation of symptomatic patients, knowing that the same symptoms can be seen with a different relevance over the course of the disease.
3. To identify potential problems caused by the correction of clinical abnormality and how the correct attempt can influence the quality of life of patients.
4. Assessing risk/benefit ratio of the advantages/disadvantages of not intervening in the patient.
5. Develop a consensus with the patient, the family and other team members on what actions must be taken (Núñez).

Whenever the principal axis is the dignity of the person there should be respect.

4. Brief Itinerary of Palliative Care

In the beginning of 2014, World Health Organization published a Manual of Palliative Care. It constitutes a complete and precise compilation of palliative medicine up to date. The definition of PC maintains the same elements since 1992: "Palliative care is an approach that improves the quality of life of patients and their families facing the problem associated with life-threatening illness, through the prevention and relief of suffering by means of early identification and impeccable assessment and treatment of pain and other problems, physical, psychosocial and spiritual" (WHO, 2014). Although twenty years of experience have brought a strong improvement, in many countries, specially in defining the specific elements to be considered for attending and preserving what the patient consider a dignified live, specially in their last days.

Caring for the terminally ill was named palliative only recently. For centuries it was not institutionally organized, not even considered a part of health attention (García, 2011). The milestones that have marked the history, according to the work of García, up to date, are the following:

In the beginning of the fourth century, Fabiola, a young noble roman, who had been disciple of Saint Geronimo, founded in Ostia, a port near Rome, a huge hospital, where many sick people from Africa and Asia came looking for physical and spiritual care. The attention was for free. It was the beginning of institutional health care (Centeno, 1988). That was the type of care that was developed then. Later, in the middle ages, hospices appeared in all Europe. Not for Palliative care. Their objective was not even to cure, but charity, to give home and food to the beggars and homeless.

Some of them were sick or dying people. In a certain way the people who run those hospices give a kind of integral care, looking for their hostess in all dimensions (Del Río, 2007).

Many centuries later, the word "Hospice" was referred to a place dedicated to terminally ill care. It was in Lyon, France in 1842 (Figueredo, 2011). A lady named Jeanne Garnier established houses for attending sick people, she called hospices¹⁴ in several French cities. The Hospice founded in Paris in 1971 it is called Maison Medicale "Jeanne Garnier". It is still nowadays a prestigious institution dedicated to palliative treatment of patients with advanced cancer (Jeanne Garnier). Following the work of Jeanne Garnier, Anne Blunt Storrs, founds in 1899 the Calvary Hospital in New York. These Calvary's (another word for hospice) main patients are advanced cancer adults (Calvary Hospital, 2007). Other relevant institutions of PC in the nineteen century were Kaisererth Foundation, in Prussia; Our Lady's Hospice in Ireland; Saint Luke's Home and other protestant small places. In the beginning of the twentieth century, it was founded, St. Joseph's Hospice and Saint Christopher Hospice in London, with the same objectives in care.

Cicely Saunders, born in 1918 has been the leader of contemporary Palliative Care in England. She first studied Politics, Economy and Philosophy. Later she graduates in nursing and later in Medicine. Her main interest was to help the patients to dye with dignity. Between 1958 and 1965 she worked directly with terminally patients, at the same time she did research at the St. Joseph's Hospice, in London. There she learned to listen to what the patients had to say, taking care of the sick with a new integral vision, considering the personal needs as well as medical ones. In 1967, Saint Cristopher Hospice incorporates Dr. Saunders ideas, to practically PC: a total, active and continuous aid to terminally ill patients and their families by a multidisciplinary team, not pretending prolonging life unnecessarily, but keeping life's quality, having all the patient's needs covered.

Dr. Saunders brought the hospice idea to the Unites States, to the Yale University, where she pronounced these brief but insightful words: "You matter because of what you are. You matter until the last moment of your life and we will do whatever we may, not only to help you dye with peace, but that while you are still alive, you live with dignity" (García, 2011).

In The EEUU, palliative care had been developed mainly in the patient's houses. The Domiciliary Programs work principally with teams of officially certificated nurses. They must be able to offer medical care services and bring the ill the opportunity to be entered in a hospital if needed (García, 2011).

¹⁴ She called "Calvaries". The main objective was to comfort and relieve terminally ill patients.

The other outstanding woman in the palliative movement is the Swiss professor Elizabeth Kübler-Ross. She started in the EEUU a treatment for terminally ill patients. She has published a book in 1969 about death and the dying people, which had been a Bible for learning to face death. She reaffirms the ideas of Saunders, but added the concept of domiciliary palliative care (Kübler-Ross, 1989).

In England in 1980's there were developed the first specialized support teams to control symptoms, in several general hospitals and cancer centers in the National Health System. These teams develop an important work as consultants for other hospital services in which patients with advanced cancer were addressed. In addition to working with existing curing treatments, they began to take the responsibility for beginning the PC (SECPAL, 2012).

In Canada, the term "palliative care" arose. It is what best describes the philosophy of care terminally ill patients, Hospice (Cecily Saunders) seems more related to the physical structure of an institution should be granted (SECPAL, 2012). It was proposed in the Royal Victoria Hospital in Canada in 1975 by Mount Balfour. Indeed, in other European countries and in Latin America, this is the term that has been accepted and used today. Palliative Medicine in 1987 and is recognized as a specialty in the UK. Subsequently it has also been admitted as a specialty in Canada and Australia and Poland. In 1991 it was established formally, at a national level, the Canadian Palliative Care Association (CPCA). Ten years later, in 2001, it was named Canadian Hospice Palliative Care Association. A year later they published a relevant Guide of PC, based on general principles and practical directions for special care orientation.

On March 20/21 in 1993, took place in Brussels a meeting sponsored by the European Society for Palliative Care (EAPC) and the European School of Oncology (ESO) program of the European Communities "Europe Against Cancer" financed with funds from the European Community. These meeting were directed by Derek Doyle and Robert Twycross, with the participation of 30 experts and specialists of the twelve EU countries. Common consensus document for all EU countries reflects the inclusion of content in Palliative Medicine in the curriculum of the School of Medicine and health professions occurs (Sanz, 1989).

"Palliative care in Italy is considered a young discipline; developed as a result of the "Hospice Movement" influence. In our country it originated around the 1980s thanks to the work of non-profit organizations which worked on a voluntary basis and had begun to respond at a homecare level to the complexity and ever-changing needs of the terminally ill and of their families, who at the time did not find any answer to their needs in the health care system and especially in hospitals. Only in 1999 palliative care has been officially recognized and included in our National Healthcare System. Since then it has had an exponential growth and nowadays there are more than 250 centers scattered throughout

the country, which offer both residential and home care services (Casale and Calvieri, 2014)". Ventafridda jobs in Milan on the treatment of cancer pain, the establishment of the European Association for Palliative Care (EAPC) and the development of institutional policies by some governments, have been some of the determinants of development milestones.

Countries of Eastern Europe came to join the last decade's vigorous development of PC, just thank to the political changes. Perhaps the most outstanding country was Poland. Luczak jobs since 1986 are quite relevant. Poland has recognized palliative medicine as a medical specialty in 1995 for a population of 30 million is up 30 Inpatient Units, hospital support teams 20 12 day centers and over 100 home care teams. Two thirds of these programs are owned by the public health system (Sanz, 1989).

In Germany, discussions about end-of-life practices have been almost taboo for over half a century, but now intense debate is underway as professional bodies review their guidelines to physicians caring for the dying. The concept of hospice had not been well understood yet, but recently there have been some improvement in the interest of German physicians in order to qualify health workers to help in better ways dying patients (Schildmann et al., 2010).

When The Netherlands began looking forward to attending their terminally ill patients, it had to learn from other countries experiences. Because of "using euthanasia", Palliative Medicine was not developed. It will take time to develop PC at the same rate as other countries. Zylicik was the first to attend and developed this kind of discipline in Arnhem.

In Austria, in 1997, in nursing schools, PC was integrated as a scheduled obligatory subject. In the 2000, Palliative Care was incorporated to a national plan for developing specialized attention in critical hospitals. Graz University also incorporate a program on PC, in the clinical center as well as in the medicine and nursing programs.

In Hungary, PC movement began in 1991. Soros Foundation had been of much usefulness. In 1997, The Hungarian sanitary law declared palliative care as a human universal right.

Neighborhood Network in Palliative Care (NNPC), a community owned program in Kerala (India), is a project evolved out of a series of needs-based experiments in the community. In this program, initiated in the year 2000, volunteers from the local community are trained to identify problems of the chronically ill in their area and to intervene effectively, with active support from a network of trained professionals. Essentially, NNPC aims to empower local communities to look after the chronically ill and dying patients in the community (SECPAL, 2012).

Hospice Casa "Sperantei" is a Romanian charity founded in 1992 in Brasov, in partnership with a British hospice based in Dartford, Kent. Its mission is to introduce and support

the development of hospice and PC for patients with incurable diseases in advanced and terminal stages in Romania. In 2002 the first Romanian purpose-built teaching hospice was opened in Brasov, hosting a 13-bedded adults inpatient unit and a six-bedded unit for children, as well as day Centers and outpatient clinics for adults and children with cancer and other life-limiting conditions (SECPAL, 2012).

The Ho Chi Minh City Cancer Hospital is southern Vietnam's largest and busiest cancer center with approximately 1,700 inpatients on any given day and approximately 9,000 active outpatients. Its leaders recognized the medical and moral imperative of adding palliation to its mission to prevent, diagnose early, and treat cancer. The leaders aimed to ultimately offer the full range of palliative care services but focused initially on training. The hospital invited the Harvard Medical School Center for Palliative Care (HMSPCC) to begin basic and advanced training in palliative care for interested medical staff members. In summer 2011, it added a model home care team designed to be sustainable and replicable by other departments and hospitals (OMS, 2014).

It was also in Canada, the dignity model for the terminally ill had been successfully developed. It will be described with more detail in the following section. It represents a further stage beyond the mere quality of life maintenance.

5. Is it possible to measure and preserve dignity in the terminally ill?

A new attitude towards the end of life has been developed in Canada by professor Harvey Chochinov¹⁵. The main ascertain he had was to find a relation between various necessities who live sick people at the end of life and the *sense of dignity* with whom they affront those moments. He found "distress is a significant problem for individuals who are living with cancer" (Chochinov et al., 2013), that must be well identified and understood. First of all health care people around them must be trained to help them solve distress causes, and allow them live with less grief that phase of their lives. Health care team must have a good insight on which authentic requires and needs are, which diminished the sense of dignity they have at that particular time. Patients' preferences in these areas are as dynamic and in-

dividual as their own life experiences (Chochinov, 2010). What is crucial is to determine how to solve them accurately. This is what a Palliative Care team shall do.

A small number of terminally ill patients, with a cancer bad prognosis, are channeled opportunely to Quality Palliative Care (QPC). Most of them face these circumstances without any valuable orientation. People who face an end of life situation mostly live moments of bewilderment due to lack of appropriate information about their illness; how to handle pain and suffering; reduced independence; as well as another psychosocial, existential and spiritual distress factors. These patients' and their close relatives, usually primary caregivers, go through this new situation as if they had lost inevitably what was most valuable in their lives; their usual confidence, the role they used to play in their families, their work, among others. Not only their quality of life, but their "sense of dignity"¹⁶ is strongly affected by all these factors that closely go aside their illness (Mendoza et al., 2013).

It is usual that physicians and health care workers, when they have a bad cancer prognosis, center their efforts in reducing clinical symptoms and patient's discomfort by measuring life quality indirectly by a group of physical measures. But the real situation of the patient uneasiness goes mostly in the direction of feeling respected. Chochinov and his team, had been doing serious research in thousands of terminally ill patient's distress treats when facing the end of life, for more than three decades. They have achieved practical and relevant results based on direct experience of what cancer terminally ill patients think and feel about their distress conditions, providing an excellent insight on treats involved in patient's lose of sense of dignity and allows a practical approach to eliminate distress symptoms with more acuteness. He has integrated his clinical observations and brought them up in three categories in Chochinov's Dignity Model (Dignity in Care):

- a Illness-related concerns;
- b dignity-conserving repertoire;
- c social-dignity inventory.

¹⁵ Dr. Harvey Chochinov, a well-known psychiatrist from the University of Manitoba in Canada, leads the research team that pioneered the Dignity Model and Dignity Therapy. In addition to holding the only Canada Research Chair in Palliative Care, he is a Distinguished Professor of Psychiatry at the University of Manitoba and Director of the Manitoba Palliative Care Research Unit, Cancer Care Manitoba. Dr. Chochinov's publications addressing psychosocial dimensions of palliation have helped define core competencies and standards of end-of-life care. He is a member of the Governing Council of the Canadian Institutes of Health Research, Chair for the Canadian Virtual Hospice, a Fellow of the Royal Society of Canada and a Fellow of the Canadian Academy of Health Sciences. (Dignity in Care, 2010)

¹⁶ Dignity defines men as a being and as what he has of worth. A human being has value because he is and because he is he has value. It is what makes him be in the center of the world. A mobile center of ascending and descending ontologically. Dignity is the way to understand men. Dignity is the way in which human being shall be seen and assumed as an individual, and also a way of seeing the others, always as an ending by themselves not as simple means or instruments. This is the contemporary posture of humane dignity which is exposed and reinforced by saying that dignity is not as isolated part of one or several ethical principles, but precisely is the one that vertebrates all principles in a sort of star's constellation that lightens and complements an harmony among them. Dignity as a proper freedom to the very being of man and dignity as a condition of a self aim of man, being an end but not a mean, in summary, becoming two constitutive notes which define the very essence of human dignity. Where Kant and Pico published on this theme, have a total and question less establishment and validity. (Sánchez, 2012)

Table II. It resumes the three main categories of Chochinov’s Dignity Model and the 25 items of the Patient Dignity Inventory derived from it (Reproduced and modified with authorization of Dr. Harvey Chochinov. July 2014). The numbers correspond to the twenty five questions of the PDI (Patient Dignity Inventory).

| MAIN CATEGORIES OF DIGNITY SENSE OF DISTRESS IN THE TERMINALLY ILL | | |
|--|---------------------------------|--------------------------|
| ILLNESS-RELATED CONCERNS | DIGNITY-CONSERVING REPERTOIRE | SOCIAL-DIGNITY INVENTORY |
| Level of independence (1, 2) | Dignity conserving perspectives | Privacy boundaries (20) |
| Cognitive acuity (9) | Continuity of self (4, 11) | |
| Functional capacity (8) | Role preservation (13) | Social support (21, 22) |
| Symptom distress | Generativity/legacy (15, 16) | |
| Physical distress (3) | Maintenance of pride (12) | Care tenor (25) |
| Psychological distress (5, 6) | Hopefulness (14) | |
| Medical uncertainty (7) | Autonomy/control (19) | Burden to others (18) |
| Death anxiety (8) | Acceptance (24) | |
| | Resilience/fighting spirit (23) | |
| | Dignity conserving practices | Aftermath concerns |
| | Living in the moment (10) | |
| | Maintaining normalcy (10) | |
| | Seeking spiritual comfort (17) | |

5.1. Focusing in the person, not in the illness

The decisive idea in applying Chochinov’s Model to QPC is focusing in the person, not in the illness. The respect of each person’s dignity is what gives the health care worker an orientation to begin with the palliative treatment. Physicians, care workers, nurses, psychologist, anyone who must attend these patients should examine first of all one’s personal attitudes and assumptions regarding them. It is important not to pay attention to them as a part of a routine or generalization. Each of them shall be treated as unique. A personalized, flexible attitude by health team can have a thoughtful effect on how people face this period.

People working in QPC undoubtedly have an strategic role on helping the terminally ill patient. They shall be aware of their responsibility in this delicate and tough duty and get the opportune skills on which treats need most support in each cancer patient. The aim is find a fast solution to their critical new situation. Any instrument that may help them in this task is very welcomed. Chochinov’s Dignity Model has proved to provide the Care Team easy and straightforward ordinary aspects that may be strongly affecting the way patient feels about his sickness. Understanding these factors facilitates a hasty address of what is more appropriate for each patient as they go about their daily life.

5.2. Principal strengths of the Chochinov’s Dignity Tools

Chochinov had developed three main dignity measuring tools as “an attempt to provide the field with a feasible and reliable way for identifying dignity-related distress, to lessen suffering toward the end of life. Because this instrument is based on the empirical Model of Dignity in the Terminally

ill, it contains a wide range of items covering the physical, psychosocial, existential, and spiritual facets of patient experience. Even though many sources of disquietude may not be readily visible or easily articulated by sick patients, the degree to which these can shape end-of-life experience is weighty. Yet, without appropriate means of making their presence known, many sources of distress remain ubiquitous and intractable” (Chochinov et al., 2008).

A test called Patient Dignity Inventory (PDI) designed by Chochinov in 2008, has proved a very useful way to measure various sources of dignity-related distress factors among patients near the end of life. Using 25-items from the PDI help health care worker to determine significant factors which are major cause of distress, in order to focus on them in QPC psychotherapy more efficiently and help the terminally ill patients to live that part of their lives with ease and tranquility (Tab. II).

5.3. Working with a Excellence Palliative Domiciliary Care (EPDC) team

When the treating doctor determines that the patient does not respond to curative treatments is their duty to inform the patient, with human warmth, that is no longer need to be hospitalized and it’s best to be properly cared at home. Although the EPC can be started in the hospital, it is usually at home where they are applied from the beginning by a professional interdisciplinary team specializing in Excellence Palliative Domiciliary Care (EPDC). It prevent the patient to spend their resources making trips to the hospital, when the team can and should get where they are. The doctor must establish strategies to alleviate and control pain and different symptoms of the patient, then the psychological and tanatological party had been attended.

Elementary physical or specialized care are attended by a nurse/primary caregiver and must be carried out with the utmost care and respect for the vulnerable status of the patient. Finally, the team will train family primary caregiver and other close family members who may have to do directly with the needs of the patient to apply care with more than competence and empathy, but with real interest in the other person's situation, not afraid to show their closeness, affection, protection and support. It is essential to prevent the sick person to experience moments of solitude unsought. A person should end his life with full awareness of what is living. These elements are the ones that conferred its dignity to that time, in a better way than only preserving standard quality parameters. It must go beyond, achieving plentifully the last moments of a human being.

The Chochinov IDP is an instrument to measure the degree of anxiety that cause many factors that usually surround the patient at this stage of your life and identify those most pressing the personalized attention through the Palliative Home Care Quality (CPDC). Chochinov implemented both the model and the dignity therapy using their experience in thousands of patients, focusing on the therapeutic potential to reduce the existential pain of the patient and thus promote a more harmonious farewell to those closest to providing the patient can recover sense of dignity in the last days of his life.

5.4. *Quality and excellence in the Palliative Care*

The definition from the Spanish Society for Palliative Care, gives a good framework to precise what may improves the quality of PC, a basis:

"Palliative care is based on a global, active and lively design of therapeutics, comprising the attention of the physical, emotional, social and spiritual people suffering from terminal illness; We remain the main goals the welfare and promotion of *the dignity* and autonomy of patients and their families, and therapeutic means, symptom control, emotional support and communication when we are in front of an advanced, progressive and incurable disease, no reasonable chance of response to a specific treatment and predictable short-term death, caused either by cancer, AIDS or other chronic and progressive disease" (Sanz Oriz, 2004).

Sanz Ortiz proposes some efficient and especially complete recommendations that may help achieve quality to Palliative Care attendance:

- i. incorporate death to life and stop thinking of medicine as something that make people not to die;
- ii. reduce requests for voluntary active euthanasia avoiding therapeutic futility and therapeutic useless;
- iii. the doctor is a professional trained to care for and preserve life, not destroy it. The legal benefit is always life;
- iv. the last act of life (like everyone else) should be played by the person respecting their own priorities, values and life plan;

- v. no one should die in pain and no one should die alone. Never miss the warmth of a helping hand;
- vi. avoid induced misery. All symptoms should be treated by professionals trained in palliative medicine;
- vii. attention should be paid according to the preference of the patient in home or hospital;
- viii. sedation, in difficult cases, can contain symptoms and facilitates the act of dying respecting all legal ethical standards, medical, judicial and legal standards;
- ix. modern Palliative Medicine can address the needs of the dying patient and their relatives with efficiency, effectiveness and efficiency;
- x. with 100% coverage in palliative care will not be necessary to introduce new legal forms (assisted suicide and / or voluntary active euthanasia) or by the magnitude of demand (0.3%), and the difficulty of effectively resolve the need raised.

But for excellence, a pretty more is needed. It is indispensable being outstanding or extremely good. The Ancient Greeks Aristotle and Homer had the concept of *arête*. To become EPC must be a goal that can be pursued through continuous actions of integrity.

6. Why Excellence Palliative Care (EPC) proves better than Quality Palliative Care?

The relevant point in desiring excellence over quality is that excellence includes not only technical or medical efficiency, but ethical (Couceiro, 2004). To give a PC to a dying person goes beyond ensuring an acceptable quality of life. It involves specialist foresight from the perspective of the individual and respect for their values and beliefs at the time of death. It is not limited to subjective parameters of certain welfare or comfort, but rather to determine the most inner and personal needs of the patient and allow resolving a critical phase of his/her life, which must not be the toughest or distressing, but on the contrary, live these last days must become a worthy experience of an integral life near their close relatives and friends.

Nowadays, in many countries, the high number of patients exceeds the capacity of the health professionals. Few doctors in services where patients, who do no longer have a probability of cure are channeled to EPC. Besides, they are not always prepared to support the patient in these circumstances. Same with nurses. The abundance of work and lack of preparedness in this particular situation of the proximity of death leads sometimes to a dehumanized, precipitated care and mistreatment which have profound impact on the dignity of the patient and her/his family.

Few terminally ill patients are channeled to what may be called Excellent Palliative Care (EPC). Most of them, when referred to their domiciles, they have an expectancy of few months weeks, or days, face a strong state of abandonment,

confusion and stress. They and their families suffer of a serious misinformation about the situation they face, how to cope with these new circumstances, pain, suffering, fear of the unknown, lack of independence, living these leads them to physical exhaustion. Hardly have time to think calmly about the best way to prepare for death.

Excellent Palliative Domiciliary Care (EPDC) should begin at this time. A well prepared team has to assume the personal and professional care of the sick at home. It is important not to make the patient come back to the hospital, but move the interdisciplinary palliative care team to where they are.

6.1. EPDC Preserves and Recovers Sense of Dignity In Terminal Ill Patients

At the time the doctor realizes that there is no treatment with favorable prognosis for the patient, the wisdom is that the treating physician must channeled the patient to palliative care. No point on trying to follow unnecessary treatments, still experimental, even though the patient has the resources to afford them, or give false hopes. The situation may lead to specialists that stage risk of incurring in therapeutic futility. Not just any doctor, nurse or psychologist is able to detect how to approach a patient with terminal illness, how to support and allow him and his family to live those moments in the most dignified and respectful of their values. There is a need of an expertise team in EPDC to fully support the patient and allow him to retain his sense of dignity in facing death.

Palliative care is "one active total care of patients with diseases that are not responsive to curative treatment. Its objectives are to control (physical, psychological, social, existential) symptoms and achieve the best possible quality of life for patients and their families. Many aspects apply early next to curative treatment. Generally acts an interdisciplinary healthcare team that provides coordinated medical, nursing, psychology, social work and spiritual care (WHO, 1989).

Excellence Palliative Domiciliary Care consist of regular visits to the patient's home, in which all members of the Palliative Care team have a specific function:

- a) The first part is the responsibility of the specialist physician prescribing pain control and follow up. After that, the psychologist may begin some interaction.
- b) The second part takes goes by the nurse. Following the most basic physical and clinical care: grooming the patient, provide food, medication, organization, management, company, independence, help them go to the bathroom, among others. Here is when Dignity Patient Inventory (PDI) gives light to essential points.
- c) The nurse training the Primary Caregiver in the appropriate skills for patient's delicate and individualized care.
- d) The psychologist or tanatologist are incorporated when the patient has controlled the basics symptoms: pain

and elementary care. It usually is incorporated from the second visit to meet the emotional, loneliness, self-esteem, sense problems, family problems unsolved, among others.

- e) Subsequent visits complete treatment. Depend on how long the patient to lengthen life. Are tripping over themselves to resolve the issues that most directly identifies the patient with the recovery of the sense of dignity (CECPAM. IAP, 2007).

6.2. PDI: A Good Tool To Achieve Excellence In Palliative Care

The Chochinov's Patient Dignity Inventory, had proved an effective aid to EPDC in terminal patients attended¹⁷, as an accurate assistance to determine individually for each of them, which aspects need to be strengthened in the palliative treatment.

Each sick person needs, to a greater or lesser extent, solve their issues and give proper disposal to his/her concerns before leaving, so that the latter part of his/her life can be addressed with the utmost dignity. The IDP helps detect weak points of each patient, resolving efficiently and individualized elementary difficulties, allowing the dying to switch to spiritual and interior levels.

It has been proved that among the factors of the PDI with higher correlations with sense of dignity, one relevant is having lost control over his/her life (Chochinov 2008). Other aspects are: the perception of themselves as persons with low self-esteem, especially in front of their loved ones; an impression of becoming a burden to others; not having a relevant spiritual life; a significant contribution to society; an unfinished family, social or business circles; no longer have the ability to continue to play important roles: son, husband, father, grandfather. The failure to think clearly is also associated with uncertainty about their disease and its prognosis and also joined with anxiety.

When this factors are hurriedly detected and wisely solved, with the closeness and help of a good EPDC team, much will be advanced for meeting the moment of death.

7. Reflexive Conclusions

As a reflexive summary conclusions we propose a few ethical principles that should be implemented in health care services and palliative care units:

1. The right to health care should include access to palliative care, regardless of being a public or private institution.
2. Palliative care is not an option nor discretionary for the doctor nor the state, it is a minimum that a decent

¹⁷ Research in progress. CECPAM. IAP. México. http://www.cuidadospaliativos.org.mx/index.php?option=com_content&view=article&id=11&Itemid=18

health care facility should provide to a person who is dying.

3. The fundamental goal of palliative care should provide the patient in the final stages of a terminal illness and their family, a specialized and multidisciplinary excellence care by a well trained team.
4. Care that is considered of excellence is both ethical and technical. It must provide the best quality of life including pain control, and the suffering and anguish of the family as they help their loved one go through their final stages of life and after their death.
5. Being that life is not an absolute value, death should not be considered a failure in medicine. Palliative care should not accelerate the process of dying (although, it may indirectly shorten life in treatments such as terminal sedation to avoid the pain) nor should it prolong life (although in some circumstances where certain treatment is indicated).
6. Protocols and guidelines are useful and convenient recommendations in palliative care; however, the success lies in recognizing the needs and expectation of each patient, understanding and addressing particularly the level of pain, distress and suffering, and what causes it. Excellence palliative care should not be generalized; it should be universal, but applied for everyone and their unique needs.
7. In the case of irreversible illness, it is necessary to initiate palliative treatment while the patient is in the intensive care unit (ICU). The goal of medicine is not only to fight against death in the event that the possibility exists, but fight against premature death, when the fight against death is not possible, pain and suffering should be avoided in order to obtain a peaceful death.
8. Frequently and with sufficient reason alluded to neglect of palliative care by health policies to defend the position against the legalization of euthanasia or physician-assisted suicide. The development of palliative care should not be intended to influence mainly the legislative change but to provide better care and support for the person suffering.
9. For the effectiveness of palliative care it is not necessary to contain an advance directive; however, it should be considered in having because they are part of the strategic planning of health care.
10. A way to ensure access to excellence palliative care is through the law to regulate and establish appropriate mechanisms for its organization and operation.

Acknowledgments

We acknowledge in the first place Dr. Harvey Chochinov. His attention and kindness in giving light to use his dignity model ideas and instruments had been of great relevance in the development of the paper.

In the second place we acknowledge the personal of the Centre of Palliative Care CECPAM IAP in Mexico. The health team, the patients and their primary caregivers.

Special thanks to student of Nursing School, Ann Marie Buckle, who helped us in the translation of part of the paper.

References

- Barbero J. *Palliative care*. In: Elizari Basterra FJ, Ed. *Bioetica*. Ediciones Paulinas, Madrid 1989.
- Calvary Hospital. 2007 Available in URL: <http://www.calvaryhospital.org>
- Centeno Cortés C, Arnillas González P. *Historia y desarrollo de los cuidados paliativos*. In: Sancho MG, Ed. *Cuidados paliativos e intervención psicosocial en enfermos de cáncer*. ICEPS, Las Palmas 1988.
- Chochinov HM, Hassard T, McClement S, et al. *The patient dignity inventory: a novel way of measuring dignity-related distress in palliative care*. *J Pain Symptom Manage* 2008;36:559-71.
- Chochinov HM, McClement SE, Hack TF et al. *Health care provider communication: an empirical model of therapeutic effectiveness*. *Cancer* 2013;119:1706-13.
- Couceiro A. *La ética de los cuidados paliativos*. *Jano* 2004;67:99.
- Couceiro A. *Professional ethics and palliative care: in search of excellence*. In: Couceiro A, Ed. *Ethics in palliative care*. Triacastela, Madrid 2004:110, 112 and 121.
- Del Río MI, Palma A. *Cuidados paliativos: Historia y desarrollo*. *Boletín Escuela de Medicina U.C., Pontificia Universidad Católica de Chile* 2007;32:17-22.
- Diaz N. *Bereavement, Palliative Care. Guidelines for clinical management*. WHO 2004.
- Diaz Rubio E, García Conde J. *Basic clinical oncology*. Arán, Madrid 2000:366.
- Dignity in Care. Toolkit*. 2010. Available in URL: http://dignityincare.ca/en/toolkit.html#The_Patient_Dignity_Inventory
- Dignity in Care. Dignity Research*. 2010. Available in URL: <http://dignityincare.ca/en/dignity-research.html>
- Dignity in Care. Research Team*. 2010. Available in: <http://dignityincare.ca/en/research-team.html#Harvey-Max-Chochinov>
- Dignity in care. The patient Dignity Inventory (PDI)*. Available in URL: http://dignityincare.ca/images/stories/The_Patient_Dignity_Inventory.pdf
- Figueredo Villa K. *Cuidados paliativos: evolución y desarrollo en Cuba*. *Revista Enfermería Global* 2001;(21).
- García Asensio MJ. *Evolución histórica de los cuidados paliativos. Revisión bibliográfica*. [Tesis doctoral] Universidad de Murcia 2011.
- Casale G, Calvieri A. *Palliative care in Italy: a historical perspective*. *Medic* 2014;22:21-6.
- Maison médicale Jeanne Garnier. <http://www.jeanne-garnier.org>
- Schildmann J, Hoetzel J, Mueller-Busch C, et al. *End-of-life practices in palliative care: a cross sectional survey of physician members of the German Society for Palliative Medicine*. *Palliat Med* 2010;24:820-7.
- Kübler-Ross E. *Sobre la muerte y los moribundos*. Ed. Grijalbo, Barcelona 1989.
- Kübler-Ross E. *A light goes off*. Pax, México 1985.
- Kübler-Ross E. *On death and dying*. Luciérnaga, Barcelona 2014.
- Mendoza López I, Cuevas M, Pichardo L. *Influencia de los cuidadores primarios informales de pacientes oncológicos terminales en la*

obstinación terapéutica. Rev Esp Méd Quir 2013;8).

Monografías SECPAL. *Libro blanco sobre normas de calidad y estándares de cuidados paliativos de la Sociedad Europea de Cuidados Paliativos*. Mayo 2012. Available in: <http://www.secpal.com/b_archivos/files/monografia_secpal_00.pdf>

Núñez Olarte JM. *A basic choice: treatment: healing? Or palliative treatment*. In: Couceiro A, Ed. *Ethics in palliative care*. Triacastela, Madrid 2004:110, 112, 121,123.

Sánchez Barroso JA. *Voluntad anticipada*. Ed. Porrúa, Mexico 2012:27-28.

Sanz Ortiz J. *La sedación en el final de la vida*. Medicina clínica 2004;123:423-5.

Sanz Ortiz J. *Principios y práctica de los cuidados paliativos*. Medicina Clínica 1989;92:143-5.

Universidad de Navarra. *Declaración sobre la atención médica al final de la vida*. Departamento de humanidades biomédicas (2012), Available on: <<http://www.unav.es/cdb/secpal1.html>>

WHO. *Global Atlas of Palliative Care at the End of Life*. Worldwide Palliative Care Alliance 2014.

Care approaches of breast cancer, towards an awareness of body image

Approcci di cura per il cancro al seno, verso una consapevolezza dell'immagine corporea

LUCIA GIULIANI¹, MARIKA LANGELLA²

¹ PhD Fellow in Bioethics, University Campus Bio-Medico, Rome; ² MD, Plastic Surgery Specialist, PhD Fellow in Bioethics, University Campus Bio-Medico, Rome

Breast cancer is the most common cancer in women after skin cancers: only in Italy 56.206 new cases have been recorded in 2013.

Despite the successes in medical and surgical therapies, diagnosis of breast cancer is the worst diagnosis that a woman can expect. A painful and traumatic event that is associated with multiple implications psychological, physical and social. So it's necessary to include ethical and aesthetic supports in addition to the common therapy used. We want to analyze the perception of the body in order to understand the importance of care in breast cancer. Only with a holistic view of ill woman you can respond professionally to the request for care.

Key words: Breast cancer, body awareness, health care integrated, multidisciplinary approach

Il cancro al seno è il tumore più comune nelle donne dopo i tumori della pelle: solo in Italia sono stati registrati 56,206 nuovi casi nel 2013. Nonostante i successi delle terapie mediche e chirurgiche, la diagnosi di cancro al seno è la diagnosi peggiore che una donna possa aspettarsi, un evento doloroso e traumatico che è associato a molteplici implicazioni psicologiche, fisiche e sociali. Per questo motivo è necessario includere supporti etici ed estetici alla comune terapia. Vogliamo analizzare la percezione del corpo al fine di comprendere l'importanza della cura del cancro al seno. Solo con una visione olistica della donna malata si può rispondere professionalmente alla richiesta di assistenza.

Parole chiave: Tumore al seno, percezione del corpo, assistenza sanitaria integrata, approccio multidisciplinare

Indirizzo per la corrispondenza
Address for correspondence

Lucia Giuliani

Università Campus Bio-Medico di Roma
Via Alvaro del Portillo, 21 Rome, Italy
e-mail: l.giuliani@unicampus.it

*“The body is our general medium
for having a world.”*

Maurice Merleau-Ponty,
Phenomenology of Perception

Introduction

Breast cancer is the most common cancer in women after skin cancers: in the United States are reported each year 232.670 new cases while in Italy 56.206 new cases are recorded in 2013 (National Cancer Institute).

The management and the caring of breast cancer has changed considerably over the last two decades, following the advances in surgical techniques and the scientific research for the medical treatments, but also the profound changes, cultural, social and economics, that our society has undergone.

The most recent achievements in the treatment of breast cancer include the implementation of programs of screening, early diagnosis, diffusion of surgical conservative and safe techniques, the improvement of the side effects of chemotherapy drugs and the improvement of the techniques of breast reconstruction.

Despite the successes and advances in medical and surgical therapies, diagnosis of breast cancer is, without a doubt, the worst diagnosis that a woman can expect, a painful and traumatic event that is associated with multiple implications psychological, physical and social.

It is imperative, therefore, in the event of diagnosis of breast cancer, for the existence of resources, medical and non-medical, more efficient and personalized, that women turn to specialized centers and expert staff, who consider the woman in its entirety, including its psychological needs, ethical and aesthetic.

Medical and surgical care

The scientific advances of the last 20 years are represented by the new knowledge in terms of prevention and early diagnosis, by the demonstration of the efficacy of adjuvant chemotherapy (Esposito et al., 2014) and of the equivalence, in terms of overall survival, between modified radical mastectomy and radical mastectomy according to Halsted, at the same stage in advanced cancer, and between conservative surgery and radical mastectomy in tumors of limited size (Black, 2013). The technique of sentinel lymph node biopsy has become the gold standard (Fortunato et al., 2008), replacing the complete axillary dissection in the first instance, a very invasive surgery, accompanied by some serious complications, such as lymphedema, and that requires more recovery time, increased length of hospital stay and increased health and social costs.

Breast reconstruction has become a daily surgical practice, a key part of the rehabilitation process following mastectomy (Munhoz et al., 2013).

Modern techniques of Plastic Surgery are able to reconstruct the shape, size and symmetry of the amputated breast, working when necessary also on healthy breast, returning to the patients' physical and psychological integrity, allowing them to deal more adequately with the disease.

The level of competence of the medical and surgical treatment must be excellent.

All members of staff should have adequate training and have to adapt their expertise to scientific and technical progress through the participation in training courses, technical meetings or at national and international conferences.

Psychological care

Most women experience the first diagnosis of breast cancer as a child who receives a punishment.

What have I done wrong to deserve cancer?

This sentiment is shared by many cancer patients but is particularly evident in women with breast cancer; most of these women in fact do not have or could not have children. Null parity is one of the main risk factors for the breast cancer and the subsequent motherhood are at risk.

Specifically, breast cancer affects the image of the female body, there productive aspects, sexuality, and the role of women in society.

The main problems concerning the changes of the body, permanent or temporary, caused by the disease and the treatments, and issues related to the conditions of social life, work and interpersonal relations.

The psychological care should provide for the processing of these intense changes and acceptance of the limitations imposed by the disease.

Particularly important is the support at the end of therapy; many women dealing with strength and courage diagnosis and treatment, although long and tiring, then crumble psychologically when the worst is over.

When possible, the ultimate goal of psychological support is to facilitate the return to a normal life at the end of the course or it will focus on the acceptance and living with the disease state to preserve a sense of their own identity and their own personal history.

Body care

Body image is a critical issue for breast cancer patients even after reconstructive surgery (Fingeret, 2014). The body changes after the surgery but also in response to hormonal therapy and chemotherapy. These therapies are typically accompanied by lymphedema and by increases in weight and hair loss.

The first therapeutic approach to lymphedema, recommended by international guidelines, is the manual lymph drainage: elastic bandages, massage, gym isotonic mobilizing lymphatic stagnation, favoring a reduction of edema.

Scientific studies show that physical activity is not only feasible and safe but also effective (Baumann et al., 2013).

Hairs usually fall on the fourteenth day after the start of chemotherapy and then regrow after about 3-4 months after the deadline. Hair specialists assist patients in various stages of loss and hair growth after treatment.

In organized hospitals and clinics, beauty consultants are generally trained to support women with breast cancer.

Ethical aspects of care

While the medical treatments increase and specialize from the point of scientific and technological view, we have the need to justify ethically the same treatments. Ethics is about what it should be, not what it is. The invasiveness of drugs and medications may pose a danger to the psychological wellbeing of women with breast cancer: these treatments also may or may not be consistent with the ethical and social standards. As good researchers, we have to anticipate and minimize this type of difficulty.

First of all, we consider the impact of breast cancer on the perception that women have of their own body.

Similarly to other types of patient, the woman complains about a trauma experienced as a result of the disease. In addition there is an alteration of a symbol of femininity; it involves an immediate impact on sexuality with all the related problems. To alleviate this discomfort it's necessary to work on the acceptance of one's body with its changes due to invasive disease. It is widely recognized that women's sexuality can be particularly complex after breast cancer, with sexual changes, often becoming the most problematic aspect of woman's life. The effects of these changes can last for several years after a successful treatment, and can be associated with other physical and emotional side effects. Women's experience of changes to sexuality includes: fear of loss of fertility, negative body image and feeling of sexual unattractiveness, loss of femininity, anxiety and depression. The construction of femininity and sexuality shapes the way in which women construct and live their illness and their body. This leads many women to try to appear 'normal' to others through breast surgery (Emilee et al., 2010).

The tumor is perceived by the patient as if it was rooted in life: in the personal status and in the relational life that influence the social world.

"[P]ositionality (...) is a threefold situation: the living thing is body, is in its body (as inner life...) and outside the body as the point of view from which it is both (body and inner life). An individual who is characterized positionally by this threefold structure is called a person" (Greene).

Accordingly, in the management of the disease the way of "being a body in the world" is disturbed: it becomes more uncertain, anxious and it appears more reduced and contracted.

The transformation of the body to the mutilation of the breast causes not only exterior changes, but also changes in the way to live it: the patients feel the crushing of the psychological and bodily integrity. The body is not seen as own, because the carrier of subjectivity and intentionality it's not the same, but as treacherous and enemy. The body does not meet the standard of beauty and perfection prevalent in society and this cripples the ability of a person to express their personality and to occupy the world through the body.

The request made by the patient to solve this problem is not only of aesthetic nature, in fact, the acceptance of one's body is not so immediate because it "feels" bad; in the first instance there is the request by the patient to give meaning to illness and to live under certain conditions of suffering.

"The disease not only occurs in the body, but in time, in one place, in history, in the context of the experience and in the social world. Its effect is on the body of the world! (Byron e Good, 1999).

The subject-body, through the perception, is inherent or inhabits the world in the sense that not only analyzes, but it lives existentially. In the *Phenomenology of Perception*, Merleau-Ponty argues that the "living", in the sensory field, is based on the sensitivity and the possibility of the lived body which, by its nature, evokes meanings and engages the world: "My body is the fabric into which all objects are woven, and it is, at least in relation to the perceived world, the general instrument of my „comprehension" (Allen e Chris, 2004).

By this definition of perception we can better understand the meaning of the sick body.

We also consider breast cancer as a multisystem disease because it occurs "not only in body, but in life, over time, in context of the experience, in the family, in the social world, in history" (Ruggiero, 2002).

For this reason it is essential to promote educational interventions directed to women but also to her family context, actions that include the recovery of the body and the meaning of life and existence beyond the image, understanding the essence of the changes that the body undergoes, learning to "live" and to "say" the emotions, to be fully satisfied for themselves and for others.

Every professional should consider these principles and dynamics because it means to behave ethically (Joseph, 2007).

Conclusion

The management and the caring of breast cancer has become, in recent years, very complex.

Besides the issues concerning the prevention and medical and surgery care, we have to consider other critical dates: the

affected person, “the woman”, the affected organ, symbol of femininity, with all the other implications of psychological, physical and social.

The woman suffering from breast cancer is therefore the most special and fragile of cancer patients therefore requires special care, taking into account its entirety, including the psychological needs, ethical and aesthetic.

The approach to breast cancer is multidisciplinary, involving doctors, nurses, psychologists, ethicists and aesthetic practitioners. Quality is never an accident. It is always the result of collaboration between professionals.

It is necessary that the person be respected in its integrity, knowing that acting “immediately” on the body you can act “indirectly” on the psyche.

All professionals must be highly skilled and trained in managing total of these patients, to provide the best possible care. They should concentrate on getting the best possible results.

“Each person you meet is fighting with their own problems. Be kind to them. You won’t be able to solve their problems for them but your kindness may help them not to give up. Your kindness could be the miracle they were waiting for. Often, without knowing we can make real miracles.” (Gustav Birth)

Hospitals and clinics must be able, perhaps with the formation of real Breast Unit, to offer an integrated multidisciplinary approach.

References

- Allen C. *Merleau-Ponty's phenomenology and the body-in-space: encounters of visually impaired children*. Environment and Planning D: Society and Space 2004;22:719-35.
- Associazione italiana per la ricerca sul cancro. <http://www.airc.it>.
- Baumann E, Ussher JM, Perz J. *Sexuality after breast cancer: a review*. Maturitas 2010;397-407.
- Baumann FT, Bloch W, Weissen A, et al. *Physical activity in breast cancer patients during medical treatment and in the aftercare - a review*. Breast Care (Basel) 2013;8:330-4.
- Black DM. *Long term outcomes reporting the safety of breast conserving therapy compared to mastectomy: 20-year results of EORTC 10801*. Gland Surg 2013;2:120-3.
- Esposito A, Criscitiello C, Salè EO, et al. *Optimal adjuvant chemotherapy in breast cancer: selection of agents*. Expert Rev Clin Pharmacol 2014;7:1-7.
- Fingeret MC. *Body image screening for cancer patients undergoing reconstructive surgery*. Psychooncology 2014;23:898-905.
- Fortunato L, Mascaro A, Amini M, et al. *Sentinel lymph node biopsy in breast cancer*. Surg Oncol Clin N Am. 2008;17:673-99.
- Greene M. *Positionality in the philosophy of Helmuth Plessner*. Review of Metaphysics 1966;202:274.
- Joseph J, Veer L W, McFadden A. *Ethics in the workplace*. Ethics Resource Center 2000.
- Munhoz AM, Montag E, Gemperli R. *Oncoplastic breast surgery: indications, techniques and perspectives*. Gland Surg 2013;2:143-57.
- National Cancer Institute. <http://www.cancer.gov>.
- Ruggiero G. *Tutto il dolore che non riuscimmo a dire: storie di famiglie che si ammalano di cancro*. In: Cigoli V, Mariotti M, Eds. *Il medico, la famiglia e la comunità. L'approccio biopsicosociale alla salute e alla malattia*. Franco Angeli, Milano 2002: 186.

Nursing care dependency in cancer patients

La dipendenza dall'assistenza nel paziente oncologico

MICHELA PIREDDA, MARIA TERESA CAPUZZO, MARIA MATARESE,
MARIA GRAZIA DE MARINIS

Corso di Laurea per Infermieri, Università Campus Bio-Medico di Roma
Unità di Ricerca in Scienze Infermieristiche, Università Campus Bio-Medico di Roma

Introduction. The concept of dependency is influenced by culture, philosophy and politics. In centuries of philosophical reflection dependency assumed sometimes positive, sometimes negative connotations. It configures a multidimensional phenomenon, with subjective and objective aspects. Cancer patients, with their increasing comorbidities and disabilities, can be especially care dependent, both physically and emotionally.

Contributions. Findings from qualitative studies underline the relational dimension of care dependence and the centrality of the nurse-patient relationship within the patient's experience of care dependency. The bodily dimension of care dependency is also highlighted. The dependent bodies are perceived as strange, sometimes as making difficult to recognize the person behind it. The relation with the self and with others changes with dependency, patients feel sometimes powerless, struggle to maintain control over the care received or feel concern over being burdensome to others. Receiving care from others can also be source of relieve in the struggle of being dependent, appreciated as expression of care and love, and can generate gratitude and feelings of indebtedness towards carers.

Conclusions. Nurses can play a central role in transforming patients' experience of care dependence in an acceptable and positive one thus decreasing patients suffering. Nurses' awareness of the meaning care dependency acquires in patients' perceptions, could increase their opportunity to help patients to preserve their dignity.

Key words: Care dependency, relationship, embodied person, cancer patients, nursing

Premessa. Il concetto di dipendenza è influenzato dalla cultura, dalla filosofia e dalla politica. In secoli di riflessione filosofica esso ha assunto a volte connotazioni positive, ma più spesso negative. La dipendenza dall'assistenza si configura come un fenomeno multidimensionale, con aspetti soggettivi e oggettivi. I malati di cancro, con le loro crescenti co-morbilità e disabilità, possono essere particolarmente dipendenti dalle cure, sia fisicamente che emotivamente.

Contributi. I risultati di alcuni studi qualitativi sottolineano la dimensione relazionale della dipendenza dall'assistenza e la centralità del rapporto infermiere-paziente all'interno dell'esperienza di dipendenza del paziente. È evidenziata anche la dimensione corporea della dipendenza dall'assistenza. I corpi dipendenti sono percepiti come strani e a volte rendono difficile riconoscerli la persona. Il rapporto con sé e con gli altri cambia con la dipendenza, i pazienti si sentono a volte impotenti, lottano per mantenere il controllo sulle cure ricevute o sentono la preoccupazione di essere di peso per gli altri. Ricevere assistenza da altri può anche essere fonte di sollievo nella lotta dell'essere dipendente, apprezzato come espressione di cura e amore, e generare sentimenti di gratitudine e indebitamento verso chi presta le cure.

Conclusioni. Gli infermieri possono svolgere un ruolo fondamentale nel trasformare l'esperienza di cura della dipendenza in un'esperienza accettabile e positiva, riducendo così la sofferenza dei pazienti. Una maggiore consapevolezza del significato che la dipendenza acquisisce per i pazienti, può permettere agli infermieri di aiutarli meglio a preservare la loro dignità.

Parole chiave: Dipendenza dalle cure, relazione, corporeità, pazienti oncologici, assistenza infermieristica

Indirizzo per la corrispondenza
Address for correspondence

Michela Piredda

Unità di Ricerca in Scienze Infermieristiche
Via Alvaro del Portillo, 21 - 00128 Roma
e-mail: m.piredda@unicampus.it

Dependency: an introduction

Dependency is an extensively used yet questioned concept. It has been debated within many different disciplines ranging from sociology, psychology, anthropology, ethics and health-care sciences. The etymology of the verb to depend and of the noun dependency relates to a physical relation in which one thing hangs from another. In the actual use dependency for sociologists has four registers of meanings. The first register is economic, which refers to an individual who depends from other persons or institutions for subsistence. The second refers to a socio-legal status, where one lacks separate legal or public identity. The third register is political, where dependency implies to be subjected to an external power. The fourth register is the moral or psychological, where a dependent person has character traits such as lack of self-command or excessive emotional needs (Fraser and Gordon, 1994).

In preindustrial society the term dependency meant subordination as a normal condition common to most people and a recognized social relation. Since the rise of industrial capitalism the meaning of dependency acquired negative connotations and was seen as defect of individual character. Thus, independence became the ideal image while dependence started being associated with a stigma. In post-industrial capitalism all usage of the term dependency became negative as avoidable and blameworthy. As Fraser and Gordon argued in "A genealogy of dependency" (1994), with capitalistic economic dependency abolished by definition, and legal and political dependency abolished by law, the remaining dependency seems to survive as the fault of individuals. Therefore dependency becomes increasingly individualized and implicit or explicit fear of dependency poses ideal independent personality as opposite to those who are dependent and thus become deviant.

Since the rationalism of Enlightenment and the consequent liberalism accompanying the economic and socio-political changes within the passage from preindustrial to post-industrial society, autonomy, independence and rationality have been seen as the key characteristics of the human individual (Kittay, 1999). In this view, vulnerability and dependence are no longer considered integral parts of human life, but rather signs of imperfection of humanity (MacIntyre, 1999). Therefore, in public life dependency appears shameful and avoidable. In contrast, independence and autonomy are considered as universal goals strongly related to personal dignity by the main theories of justice (Kittay, 2011).

Besides the sociological registers of meaning described above, other kinds of dependency are health-related or physical and age related ill-health and frailty. Again, some health-related usages of dependency display negative meanings with connotation of unhealthy psychological dependency, such as Dependency Personality Disorders, or are synonyms of addiction, for instance to drugs, tobacco, Internet, gambling, pornography (Fine and Glendinning, 2005).

For some theorists of the Disabled People Movement (DPM), a very negative view of dependency may be generated also from the concept of care as one contributing to construct disability as a dependent status. In their view, disabled people receiving care live awful lives and social policy constructs them as a burden, which drains limited public resources (Hughes et al., 2005).

Some feminist theorists overcome this view of care and dependency and introduce the concept of inevitable interdependency, that implies mutual need expressed in caring behaviours and responsibilities. They highlight the universality of caring, and argue that everybody will need some kind of care at some moment in life. Thus they challenge the idea that economically independent and rational individuals will predominate in social life, while receivers and givers of care will both be considered as burdensome (Fraser, 1989). Similarly, Kittay makes a "dependency critique" as a feminist critique of the liberal view of equality. She argues that seeing society as an association of equals conceals inevitable dependencies, such as those in childhood, illness, old age and temporary or permanent disabilities. The focus on corporeal vulnerability is a central aspect of her dependency critique. Dependence and independence are put in the context of an embodied life, from birth, through development and ageing, to death. As other earlier feminists she warns against the idealization of persons as independent and fully functioning by public policies, unaware of the real experiences of people with different degrees of dependency who are therefore inevitably marginalized (Kittay, 1999).

Dependency as such is one of the defining features of human beings. Old age, illness or physical impairments can increase that dependency, but dependency itself is constitutive of human beings (Colombetti, 2013) as a consequence of the fragility of human condition (Ricoeur, 1960). Humans are frail, vulnerable and constitutively dependent not only because of their bodily, animal condition, but also of their relational nature that requires them to live and develop in relation with others (Kittay, 1999; MacIntyre, 1999). Thus, dependence is an experience that everybody has from childhood to achieve personal independence in adulthood and then return to some level of dependency during old age or illness (Levinas, 1990; MacIntyre, 1999).

Care dependency

Care dependency is a central concept for nursing, which is aimed at helping people who are no longer independent in activities of daily life to meet their basic human needs. Nursing activities are always aimed at promoting and restoring all the possible independence (Henderson, 1966; Orem, 1995; Roper et al., 2000). In particular, for Henderson (1966) the promotion of independence is the unique contribution of nursing. As she states: "Nursing is primarily helping people

(sick or well) in the performance of those activities contributing to health, or its recovery (or to a peaceful death) that they would perform unaided if they had the necessary strength, will, or knowledge. It is likewise the unique contribution of nursing to help people to be independent of such assistance as soon as possible". Therefore, nursing care dependency as underlined by Henderson is multidimensional, as composed by physical, cultural and motivational aspects. Accordingly, nurses' activities aimed to help people who lack the required strength, will or knowledge will be technical, relational and educational. Similarly, for Orem (1995) the activities of self-care are those that people perform independently throughout life to promote and maintain personal well being; thus, nursing interventions (wholly or partially compensatory, or supportive-educative interventions) are needed when an individual is unable to perform the necessary self-care activities.

Several concept analyses defined dependence as a relational concept. These definitions of dependency are in accordance with George (George, 1991, p. 178) who stated: "one cannot be simply dependent; one must be dependent on someone for something". The first concept analysis of care dependence identified it as a relational state, where dependency needs are innate and pre-exist to illness (Carnes, 1984). Then Dijkstra et al. (1998, p.144) defined care dependence as "a nurse-patient relationship resulting from a person's decrease in self-care and simultaneous increase in dependence on nursing care whenever needs must be satisfied". Lastly, Boggatz et al. (2007) defined care dependence as a "subjective, secondary need for support in the domain of care to compensate a self-care deficit". This definition does not show care dependency always as a negative condition, because people may be dependent but may feel happy and in control of the situation if their needs are met. However, a subjective definition of dependence makes it hard its application to situations of objective dependence when patients' cognitive problems might hinder the self-awareness of their need for care.

As showed above, different philosophical and sociological views attribute dissimilar meaning to the construct of dependency, positive or negative. Therefore, when a situation of dependency generates within a socio-historical context embedded in a negative view of dependency, it might be lived as a more negative experience than in a context where the vision of dependency is positive. Thus, the experience of care dependence can be strongly influenced by culture. For instance, cultural differences in the perception of care dependency were reflected in studies conducted in Egypt compared with others in European countries (Boggatz et al., 2009a; Boggatz et al., 2009b) and in Eastern compared with Western countries (Lamb, 2005). The common vision of dependency in contemporary Western culture can increase the suffering, the humiliation and helplessness of persons who experience an increase in their level of dependence for personal care (Strandberg et al., 2003).

The concept of care dependency appears multidimensional, with both subjective and objective aspects. However, its meaning still need to be fully analysed in depth, in particular among cancer patients.

Care dependency in cancer patients

A cancer diagnosis may imply important physical and psychological consequences among which sometimes is included care dependency in activities of daily life. The incidence of cancer in Europe is rising; at the same time, increasing advances in cancer treatment and a progressively ageing population contribute to reduction of overall cancer mortality (Ferlay et al., 2013). Therefore, cancer patients are more likely to experience more comorbidities, disabilities and to become in some degree care dependent (Sullivan et al., 2011).

Actually, cancer resulted a predictor of increasing dependency in residents of long-term care facilities (Calijouw et al., 2014). While dependency levels in the last year of life in non-cancer patients increased with age, they were not substantially different with age and were higher in cancer patients than older non-cancer patients (Addington-Hall et al., 1998). In addition, needing more help and dependency in personal daily activities were associated with low quality of life in elderly cancer patients (Esbensen et al., 2007; Esbensen et al., 2012).

Being care dependent on others led to feelings of inadequacy and inferiority in cancer patients within a qualitative study about the meaning of living with cancer (Siqueira et al., 2007) and was an upsetting experience that impacted daily life of persons receiving treatment for advanced breast cancer (Luoma e Hakamies-Blomqvist, 2004).

One of the main concerns of people imagining a future situation of advanced cancer resulted "Being a burden to others" (Bausewein et al., 2013) and it was a great concern also to elderly patients facing a cancer diagnosis (Esbensen et al., 2012; Esmaeli et al., 2013), for patients with advanced lung cancer (Refsgaard and Frederiksen, 2013) and for those receiving palliative care (Doumit et al., 2007). Accordingly, one of the most frequent meanings of the desire for hastened death expressed by patients with advanced cancer was that of relieving family members from the burden of care (Coyle and Sculco, 2004).

Therefore, it seems important to try to better understand what are the experiences of cancer patients who are care dependent. Qualitative methods are best suited to explore experiential meaning. Several qualitative studies have been conducted that investigated elderly Danish patients just diagnosed with cancer (Esbensen et al., 2012) or patients with advanced cancer in palliative care in Lebanon (Doumit et al., 2007) and Sweden (Eriksson and Andershed, 2008).

Patient's experience of care dependence appears as positive in some instances, and as negative in others. The study by

Eriksson and Andershed (2008) showed how care dependence might cause suffering in advanced cancer patients, with moments of respite. They described patients' strenuous journey from independence to dependence, back and forth between the struggle with dependence, and moments of acceptance and comfort in getting care from others. The feeling of respite implied patients allowing themselves to be dependent, feeling security and trust in caregivers who accepted their dependence and tried to provide the help required.

In particular, some patients perceived their body as unrecognizable, strange or shameful; it was seen as a burden because it was experienced as unknown, and as reacting differently from when patients were independent and controlled their bodies. Loss of control over their bodies was experienced as especially difficult when it regarded elimination. This situation may lead to feeling frustration and helplessness (Eriksson and Andershed, 2008). The body of the dependent person unveils physical changes that lead to changes within the whole person. Bodily changes include physical impairments that put the body at the forefront, making it socially observable. These changes show limitations in daily life that may lead to needing the help of others. On the other hand, the dependent bodies, while visible to themselves and to others, make it difficult to recognize the very persons behind them, thus veiling the person. This was expressed by estrangement from one's body and by the perception of an unrecognizable body (Eriksson and Andershed, 2008).

With dependence the relation with the self and others seemed to change. In several studies patients seemed to grieve for their lost abilities. In most cases suffering seemed harder to patients when they described themselves as being very independent previously (Doumit, 2007). Patients sometimes had to strive to maintain control over the care provided to them in terms of type, timing and amount of care. When they lacked influence on the care, they felt powerlessness (Eriksson and Andershed, 2008). They also expressed the wish to be treated with respect.

The nurses' role in helping people who experience care dependency to face their new self is crucial especially in keeping the integrity of patients' personal dignity and identity. Nursing care can make patients feel welcomed and acknowledged as the persons they used to be, notwithstanding their emotional and physical reactions change. In this sense, affinity with other people, which arose within personal encounters embedded in mutual respect, common understanding and openness toward each other, could make dependency easier. When both patients and nurses could make their contribution by giving and receiving, the sense of affinity was strengthened (Eriksson e Andershed 2008).

In acute hospitals sometimes the organization of care, nursing workload and staff turnover did not allow nurses to devote much time for patients' needs. Rushed nurses could give the impression it was hard for them to give care and that they had an expectation that patients should become inde-

pendent. Thus, some patients felt it was difficult asking for help, and were concerned they may deprive other patients of the care required. They were also considerate towards nurses, justified them. They also accepted caregivers' incapability and tried to overlook their shortcomings in care.

Another important aspect where nurse can make a difference is patients' feeling as a burden. Dependent patients faced the unavoidability of not being able to manage by themselves and the concern over being burdensome to others (Eriksson and Andershed, 2008). This was also reported by elderly receiving a cancer diagnosis and becoming dependent on others for activities of daily life who felt dependence as the worst consequence of living with cancer because it caused disruption in the harmony of family (Esbensen et al., 2012). Moreover, sometimes patients endured great suffering before asking for care and worried about being a burden for busy nurses who might believe they were troublesome (Eriksson and Andershed, 2008). With nurses able to recognize patient' feelings and to welcome patients' needs with caring availability, patients suffering may decrease.

Dependency could generated also feelings of gratitude and indebtedness for the care received, that was appreciated as an expression of love (Esbensen et al., 2012, Eriksson and Andershed, 2008).

Conclusion

This paper draws attention to an important topic for nursing. The nurse-patient relationship seems to play a key role on directing patients' subjective experience of dependence toward a positive or negative one. Therefore it appears essential to the meaning patients attribute to their dependency and to the outcomes of care. This provides support to the idea that the nurse-patient relationship is central to nursing and that is maybe the most effective way to influence patient health outcomes.

The experience of dependency reveals the reality of the embodied person as it implies not only a bodily experience, but also a global personal experience. Actually, the bodily dependence carries physical, emotional, cultural, social and spiritual involvement. This is especially evident among cancer patients, who represent to a great extent those aspects of vulnerability and frailty, so often forgotten and put aside by our society in order to put at the forefront models of independence and autonomy as the only goal of human existence. However, dependence, disability and vulnerability are integral parts of human beings and to ignore them means to reject a constitutive dimension of our essence (MacIntyre, 1999).

The experience of care dependency, in particular for cancer patients, can acquire multiple meanings, depending also on the cultural context and has not been fully studied. Patients' perceptions of care dependency have been explored mostly through qualitative research conducted in Northern

Europe, but the studies on the cancer population are sparse. Therefore more research is needed especially in Italian cancer patients both in hospital and in palliative care settings. Given the relational nature of care dependency, also studies addressing the nurses' perspectives could help to draw a more complete picture. These studies could add knowledge on how cancer patients live with dependency.

Nurses' awareness of the meaning care dependency acquires in patients' perceptions, could increase their opportunity to understand how they can help patients to preserve their dignity, by engaging in significant personal relationship, seeing always the persons hidden behind the dependent bodies, welcoming and encouraging patients to ask for help, and trying to maintain all the possible control over the care situation.

References

- Addington-Hall J, Altmann D, Mccarthy M. *Variations by age in symptoms and dependency levels experienced by people in the last year of life, as reported by surviving family, friends and officials*. Age Ageing 1998;27:129-36.
- Bausewein C, Calanzani N, Daveson BA, et al. *'Burden to others' as a public concern in advanced cancer: a comparative survey in seven European countries*. BMC Cancer 2013;13:105.
- Boggatz T, Dijkstra A, Lohrmann C, et al. *The meaning of care dependency as shared by care givers and care recipients: a concept analysis*. J Adv Nurs 2007;60:561-9.
- Boggatz T, Farid T, Mohammedin A, et al. *Cultural adequacy of the care dependency scale for older persons in Egypt*. J Transcult Nurs 2009;20:51-60.
- Boggatz T, Farid T, Mohammedin A, et al. *Psychometric properties of the extended Care Dependency Scale for older persons in Egypt*. J Clin Nurs 2009b;18:3280-9.
- Caljouw MAA, Cools HJM, Gussekloo J. *Natural course of care dependency in residents of long-term care facilities: prospective follow-up study*. BMC Geriatr 2014;14:67.
- Carnes BA. *Concept analysis: dependence*. Crit Care Quart 1984;6:29-39.
- Colombetti E. *The shared dependency*. Medic 2013;21:24-9.
- Coyle N, Sculco L. *Expressed desire for hastened death in seven patients living with advanced cancer: a phenomenologic inquiry*. Oncol Nurs Forum 2004;31:699-709.
- Dijkstra A, Buist G, Dassen T. *Operationalization of the concept of 'nursing care dependency' for use in long-term care facilities*. Aust N Z J Ment Health Nurs 1998;7:142-51.
- Doumit MAA, Abu-Saad Huijjer H, Kelley JH. *The lived experience of Lebanese oncology patients receiving palliative care*. Eur J Oncol Nursing 2007;11:309-19.
- Eriksson M, Andershed B. *Care dependence: a struggle toward moments of respite*. Clin Nurs Res. 2008;17:220-36.
- Esbensen BA, Østerlind K, Hallberg IR. *Quality of life of elderly persons with cancer: a 6-month follow-up*. Scand J Caring Sci 2007;21:178-90.
- Esbensen BA, Thomé B, Thomsen T. *Dependency in elderly people newly diagnosed with cancer: a mixed-method study*. Eur J Oncol Nurs 2012;16:137e144.
- Esmaeili R, Ahmadi F, Mohammadi E, et al. *Being dependent: the most significant concern of elderly patients confronted with diagnosis of cancer*. Mazand Univ Med Sci 2013;23(Suppl. 1):26-34.
- Ferlay J, Steliarova-Foucher E, Lortet-Tieulent J, et al. *Cancer incidence and mortality patterns in Europe: Estimates for 40 countries in 2012*. Eur J Cancer 2013;49:1374-03.
- Fine M, Glendinning C. *Dependence, independence or inter-dependence? Revisiting the concepts of 'care' and 'dependency'*. Ageing & Society 2005; 25:601-621.
- Fraser N. *Unruly practices: power, discourse and gender in contemporary social theory*. University of Minnesota Press, Minneapolis 1989.
- Fraser N, Gordon L. *A genealogy of dependency: tracing a keyword of the US welfare state*. Signs 1994;19:309-34.
- George S. *Measures of dependency: their use in assessing the need for residential care for the elderly*. J Public Health Med 1991;13:178-81.
- Henderson V. *The nature of nursing: a definition and its implications for practice and education*. Macmillan, New York 1966.
- Hughes B, McKie L, Hopkins D, et al. *Love's labours lost? Feminism, the Disabled People's Movement and an ethic of care*. Sociology 2005;39:259-75.
- Kittay EF. *Love's labor: essays in women, equality and dependency*. Routledge, New York 1999.
- Kittay EF. *The ethics of care, dependence, and disability*. Ratio Juris 2011;24:49-58.
- Lamb S. *Cultural and moral values surrounding care and (in)dependence in late life: reflections from India in an era of global modernity*. Care Manag J 2005;6:80-9.
- Levinas E. *Totalità e infinito*. Jaca Book, Milano 1990.
- Luoma ML, Hakamies-Blomqvist L. *The meaning of quality of life in patients being treated for advanced breast cancer: a qualitative study*. Psychoncology 2004;13:729-39.
- MacIntyre A. *Dependent rational animals. Why humans need the virtues*. Carus Publishing Company, Chicago 1999.
- Orem DE. *Nursing: concepts of practice*. Mosby, St. Louis 1995.
- Refsgaard B, Frederiksen K. *Illness-related emotional experiences of patients living with incurable lung cancer. A qualitative metasynthesis*. Cancer Nurs 2013;36:221-8.
- Ricoeur P. *Fallible Man* (rev. trans. Charles A. Kelbley). Fordham University Press, New York 1986 (1960).
- Roper N, Logan WW, Tierney AJ. *The Roper-Logan-Tierney Model of Nursing: based on Activities of Living*. Churchill Livingstone, Edinburgh 2000.
- Siqueira KM, Barbosa MA, Boemer MR. *Experiencing the situation of being with cancer: some revelations*. Rev Latinoam Enferm 2007;15:605-11.
- Strandberg G, Norberg A, Jansson L. *Meaning of dependency on care as narrated by 10 patients*. Res Theory Nurs Pract 2003;17:65-84.
- Sullivan R, Peppercorn J, Sikora K, et al. *Delivering affordable cancer care in high-income countries*. Lancet Oncol 2011;12:933-80.

“Active home-based”: a new model for cancer treatment

“Active home-based”: un nuovo modello per il trattamento del cancro

ANNAMARIA DI MARI, SEBASTIANO BORDONARO, PAOLO TRALONGO

“Umberto I Hospital”, RAO, Siracusa, Italy

The advent of oral chemotherapy agents has had a strong impact on several aspects of the management of cancer patients, including survival rates, health-care expenditure, and health-related quality of life. The access to care and adherence to oral chemotherapy are central to optimal outcomes.

“Active home-based” cancer treatment is a new model of service before experienced as a pilot project and then as inter-institutional experience. This experience proposes that a home care given to terminally ill patients not receiving “palliative” patients but “actively maintained” with anticancer oral drugs, thus transferring the cancer care from the hospital to the patient’s home.

The Active home care program was associated with improvements in the quality of life of patients and caregivers, better adherence to treatment, and the effective management of therapy and cancer-related symptoms. Home-based cancer treatment may also optimize the utilization of health-care resources.

Key words: Chemotherapy, home-based care, quality of life

L'avvento di agenti chemioterapici per via orale ha avuto un forte impatto su diversi aspetti della gestione dei pazienti affetti da cancro, compresi i tassi di sopravvivenza, la spesa sanitaria, e la qualità della vita. L'accesso alle cure e l'adesione alla chemioterapia orale è fondamentale per ottenere risultati ottimali.

Il “Domicilio attivo” è un nuovo modello di servizio sperimentato prima come progetto pilota e poi come esperienza interistituzionale. Questa esperienza propone un'assistenza domiciliare rivolta non a malati terminali, che ricevono cure palliative, ma a pazienti oncologici in trattamento attivo con farmaci antitumorali somministrati per via orale, trasferendo così la cura del cancro dall'ospedale al domicilio del paziente.

Il progetto “Domicilio attivo” è stato associato con un miglioramento della qualità di vita dei pazienti e dei “caregivers”, una migliore aderenza al trattamento, e una gestione efficace della terapia e dei sintomi correlati al cancro. Questa modalità di assistenza può anche ottimizzare l'utilizzo delle risorse sanitarie.

Parole chiave: Chemioterapia, assistenza domiciliare, qualità della vita

Indirizzo per la corrispondenza
Address for correspondence

Paolo Tralongo

Medical Oncology Unit
“Umberto I Hospital”, RAO
Siracusa, Italy
e-mail: tralongo@raosr.it

Oral chemotherapy

The last decade has witnessed an expansion and acceleration of the development of anticancer oral drugs, especially those of cytotoxic agents that interact with surface receptors of tumor cells or other molecules involved in processes that regulate cell proliferation in tumor cells, the so-called “biologics” or “targeted therapy”. The percentage of antineoplastic drugs administered orally is likely to grow. It was estimated that the percentage of antineoplastic drugs in the oral formulation will be increased to 25% in 2013, compared to 10% in 2008 and that 85% of these are “target therapy” (National Comprehensive Cancer Network, 2008). There are now over 50 *oral anticancer medications* (OAMs) approved by the Food and Drug Administration in 2013 (Geynisman, 2013). Through recent understanding of genetic, genomic, and molecular changes involved in tumor progression, many oral anticancer therapies have been developed to target abnormal proteins and signaling pathways specific to cancer cells. The advent of oral chemotherapy has had a strong impact on several aspects of the management of cancer patients, including survival rates, healthcare expenditure, and health-related quality of life (De Portu, 2010; Sanon, 2013; Camma, 2013). Current evidences show similar quality of life profile between oral and intravenous treatments, although anticancer oral therapy seems to be more convenient in terms of administration and reduced time lost for work or other activities (Banna, 2010). Most patients prefer anticancer oral therapy to intravenous treatment primarily for the convenience of a home-based therapy, although they require that the efficacy of oral therapy must be equivalent and toxicity not superior than those expected with the intravenous treatment (Liu, 1997). Other reasons included previous negative experience with iv administration and a lower access rate to the oncology service, resulting in a lesser impact on the economic and familial support and on the loss of working days both for patients and for familiars. Two thirds of patients required that the efficacy of *anticancer oral therapy* (AOT) had to be equivalent to iv one, with 70% and 74% of patients not willing to accept less response rate and duration of survival, respectively (Liu, 1997). To prefer AOT patients need to be fully informed about the efficacy and toxicity of the oral alternative to the iv treatment. Regarding the oncologist perspective, the main prejudice against AOT – i.e. anticancer agents are best given iv because this route is more effective and reliable than oral administration – has been overcome by the recent availability of oral agents with proven clinical efficacy, as well as convenience (O’Neill and Twelves, 2002). In a survey carried out in 2005 involving 96 US oncologists, more than 80% of them reported an increase in the use of oral agents in the last 2 years (Decision Resources Survey, 2005). The most common reasons for this change were: availability of highly targeted agents, publication of more data supporting the use of AOT, and expanded indications for

already existing oral therapies. In a survey on 93 Italian oncologists, 82% indicated a better expected compliance as an advantage of AOT over the iv treatment, as well as better tolerability (43%), good activity (26%) and pharmaco-economic profile (7%) (Collovà et al., 2009). Research has invested also in new oral agents corresponding to the counterparty administered iv. For example, are developing oral versions of drugs such as cisplatin, docetaxel and topotecan. Experts suggest that a market will exist for both versions, oral and intravenous administration of several antineoplastic drugs. The future prospects of pushing more and more towards a process of de-hospitalization of oncology and the advent of oral chemotherapy will surely give an essential contribution in this direction, providing the basis for new models of care. Regarding cost-effectiveness, current evidences are in favor of oral therapy, mainly due to reduced need of visits and/or day in hospital for the administration of the drug and/or the management of adverse events.

Adherence to treatment

In this context, access to care and adherence to them is crucial to achieve the therapeutic aim of a chronic indolent neoplastic disease. The efficacy of oral chemotherapy is largely dependent on patients’ adherence to the prescribed protocol (Partridge et al., 2002; Ruddy et al., 2009). In fact, self-administration may increase the likelihood of errors such as missing a dose, overdosing or taking a dose at the wrong time, which in turn may lead to reduced efficacy, increased toxicity and potential drug-drug interactions in patients taking other medications (Partridge et al., 2002; Van Leeuwen et al., 2013). Adherence rates for oral cancer therapy vary widely, ranging from less than 20% to 100% (Partridge et al., 2002), and non-adherence is known to be associated with greater use of healthcare resources and costs due to more frequent physician visits, higher hospitalization rates and longer hospital stays (Gebbia et al., 2012; Lebovits et al., 1990). Several factors may contribute to poor adherence, e.g. individual patient characteristics, features of the disease and the treatment regimen, and aspects of the medical care system (Ruddy et al., 2009). Adherence (compliance often called) can be defined as the extent to which a patient’s behavior coincides with the prescription (Haynes et al., 1979). The adherence to any treatment for long periods, is largely determined by the perception of individual risks, benefits and costs of intervention (Love et al., 1991). Adherence to treatment is a complex and multifaceted able to modify substantially the results of therapy (Tebbi, 1993).

Adherence to the prescribed dose of AOT is a particularly important issue for at least two reasons: treatment efficacy and toxicity are strongly dependent on correct drug assumption, and the ultimate determinant of compliance is the patient him/herself and not the physician or the nurse as for the iv admin-

istration. A poor adherence may cause a loss of treatment efficacy as the obvious consequence of the reduction of dose-intensity, as shown for adjuvant chemotherapy for breast cancer. This evidence comes from the updated results of the adjuvant CMF chemotherapy, that is a mixed oral and iv chemotherapy; patients receiving 85% or more of the optimal dose of this regimen showed better overall and progression-free survival compared to those receiving <85% of the optimal dose (Bonadonna et al., 1995). A similar observation in terms of increased risk of death was reported in breast cancer patients who had < 70% of the prescribed dose of tamoxifen (Thompson et al., 2007). In the metastatic setting of disease, compliance to AOT in terms of efficacy may be still important, since a suboptimal adherence to AOT may be associated with poor patient outcome. Access to treatment turns out to be more difficult with increasing age and often a high number of elderly patients at diagnosis is presented with a very advanced stage of disease that does not allow therapeutic procedures with curative intent. In a recent study investigating compliance to six cycles of Capecitabine by the use of *Micro-Electronic Monitoring Systems* (MEMS) on 161 patients with breast cancer, it was observed that only 76% of patients took at least 80% of doses (Partridge et al., 2008). Thus, a suboptimal adherence may be the greatest barrier to the effective use of AOT, particularly if the oncologists fail to consider this potential obstacle (Partridge et al., 2002). Several studies have suggested that poor adherence occurs more frequently than either patients or physicians recognize, contributes to poorer outcomes, and may contribute to increased health care costs (Noens et al., 2009; Ibrahim et al., 2011). The ADAGIO study (Noens et al., 2009) examined adherence in 169 patients in Belgium and observed that approximately one-third of patients were non-adherent and only 14.2% of patients were 100% adherent with prescribed IM. Non-adherence was associated with poorer cytogenetic response. Compliance to AOT may depend on several factors linked to treatment, including: the number of tablets to swallow every day, the complexity of the regimen and the related patient ability to follow the dosing schedule, and the duration of treatment (Findlay et al., 2008; Partridge et al., 2002). Simplification of complex schedules of AOT regimens is also important and should be attempted when possible to avoid that the oral regimen governs patient daily activities. Factors related to the interaction with system, include: the availability of the medical staff; the clarity and validity of the communication and information provided; an adequate social, psychological and caregiver support. However, patient education by physicians, nurses and other healthcare providers, as well as ease of access to healthcare, may substantially improve adherence (Osterberg and Blaschke, 2005) The treatment strategy should be set considering, among other factors, the actual life expectancy of the patient: it now subjects 65 years old may have a life expectancy of 21 years if women and 18 men, and that if a healthy person of 75 years still has 13 or 10 years if male or female, average life expectancy. Increases with increas-

ing age, in fact, not only the incidence of the disease cancer but also your overall comorbidity, and there is often found to co-exist with underlying conditions and / or disabilities that make it difficult to complete a treatment program. In fact, the need to take more drugs (comorbidities), the infrequent availability of home support full, the need for chronic therapy, often are risk factors for failure to complete the treatment program. Several methods may be used to assess compliance to AOT, though each has a potential barrier to an objective evaluation, and none is currently validated as a standard (pill counting, questionnaires, self-reporting etc...). Oral treatment requires a greater responsibility and control of the patient compared to parenteral treatment, whose adherence depends instead on the administration controlled by the physician. Patient-focused education and motivation by the oncologist, the psycho-oncologist, and the nurse, may allow to increase patients understanding of her/his disease, as well as of the risks and benefits of the treatment prescribed, and proper use of medications.

Chronicity, Qol and cost of oral care therapies and new paradigms

The chronicity of the tumor is large and growing phenomenon due to the success of the treatment, a greater number of drugs and reducing the time of diagnosis, which allows more effective therapeutic interventions. In recent years, thanks to the possibility of molecular targeted drugs and also a better understanding of the natural history of disease, the treatment goal has changed: not always trying to destroy, but rather inhibit the neoplastic population, probably for a long period, the cell replication in order to control the expansion of local and systemic, ultimately become chronic clinical expression. Knowledge of the natural history of disease and the development of standardized protocols in the different lines of chemotherapy treatment has allowed us to control the evolution of many neoplastic diseases, increasing the overall survival and disease free, in the early stages, the time to progression and remissions, in advanced stages. The survivals in patients with breast cancer, for example, have greatly increased thanks to the introduction of adjuvant chemotherapy protocols, an evolving field in which the different modes should be combined to improve outcomes and quality of life in these patients (Tsoutsou et al., 2010) and molecular targeted drugs like Trastuzumab, have profoundly changed the natural history of disease. So now you can live "long" and "better" with the tumor. Suffice to say that from 1971 to 2001, the number of cancer survivors in the United States has increased from 3.0 million to 9.8 million and tumors of the breast, prostate and colon-rectum are the most common types of cancer among the survivors, with 51% of the diagnoses (Centers for Disease Control and Prevention, 2011).

The goal of cancer care today, as well as to "cure" the patient is also to ensure a "better quality of life" of the same, for

a more rational and efficient management of the disease in its different phases. For example, “Living with cancer” and therefore control of the symptoms are the features and benefits of integrative medicine in the treatment of metastatic non-small cell (Xue and Li, 2001). The clinical benefit (CB) is designed as an endpoint widely understood and accepted in clinical trials in oncology. In patients with advanced cancer or metastatic spread of the possibilities for healing are scarce, however, often with a specific integrated multidisciplinary treatment and “cut” on the individual patient can become chronic disease and ensure the patient living with the disease and a good quality of life. The quality of life is a fundamental aspect of adherence to treatment. Current evidences about QoL for AOT are limited to colorectal cancer (Conroy et al., 2010; Twelves et al., 2006) and show similar QoL profile between oral and iv treatment, although AOT seems to be more convenient in terms of administration and reduced time lost for work or other activities compared to iv therapy.

Finally, the analysis of costs for AOT should include the cost comparison of oral alternatives to iv drugs, the resource saving, and the reimbursement system. In a French randomized phase III trial on patients with stage III colon cancer, oral Capecitabine was associated with savings of €7025 and €3569 per patient as compared with the iv Mayo Clinic and de Gramont regimens, respectively (Douillard et al., 2007). An Italian analysis confirmed that Capecitabine is the “dominant strategy” in pharmacoeconomic terms, with saving from the Italian hospital perspective of € 2,234 per patient (Di Costanzo et al., 2008). In general, AOT compared to iv treatment has the potential advantage to alleviate oncology staffing shortages, especially those of nurses and pharmacist, nevertheless the increase in the nursing and physician time required for ongoing patients education and support, such as answering telephone calls from patients receiving AOT.

The acquisition of new therapeutic possibilities offered by the advent of oral chemotherapy in oncology, self-administered directly by the patient at home, has resulted in the birth of new care needs. Self-administration of oral chemotherapy can be convenient for the fact that cancer patients can receive care at home rather than in a supervisory and control health care as the hospital. This new paradigm shifts the focus of care towards the patient becomes leasing of therapy and not just the recipient, although health care professionals to banishing the important function of the watchful care pathway (Bedell, 2003). This raises the need by the health care professionals, to monitor adherence to this new route of administration in perspective of an optimal therapeutic success and, by the patient, the need to deal with all issues related to ‘access to facilities cancer (involvement of family members, lost working hours, transport the elderly debilitated, the use of healthcare resources...). In the same direction, it seems imperative to find ways to support patients at home, particularly when oral chemotherapy is given to elderly and frail patients. A homecare nursing symptom-focused intervention for pa-

tients receiving Capecitabine appeared an effective way of supporting patients, decreasing symptom burden and leading to reduced service utilization (Molassiotis et al., 2009). This home-care nursing program included symptom assessment, patient education, and/or treatment of symptoms on the basis of agreed protocols. The key elements were one standard home visit during the first week of Capecitabine (often in the presence of family members/caregivers) and one monitoring phone call per week during all cycles. Subsequent home visits were offered when patients experienced multiple grade 3 toxicities or had difficulty coping with the chemotherapy (Molassiotis et al., 2009).

The experience of “Active home-based” cancer treatment

“Active home-based” cancer treatment is a new model of service before experienced as a pilot project and then as inter-institutional experience. This experience therefore proposes that a home care given to terminally ill patients not receiving “palliative” patients but “actively maintained” with anticancer oral drugs, thus transferring the cancer care from the hospital to the patient’s home. The first experience has been developed within the medical oncology unit of Syracuse between December 2009 and December 2010 selecting 30 cancer patients referred to this department (Bordonaro et al., 2012). In one year 321 accesses at home have been made. The oral treatment has been fully accepted and completed by all patients. The possibility of an Active Home Care has found all patients in agreement and satisfied. Voluntary withdrawals from chemotherapy was absent and all the patients carried out and completed the planned treatment. Patients with G3 and G4 toxicity received an adequate dose or a delay in treatment, but none of these stopped the treatment. Only 6 accesses have been made at the Hospital Oncology Unit with characteristics of emergency. It means that were avoided 98.% of access in the hospital (Fig. 1).

Accesses avoided in Hospital

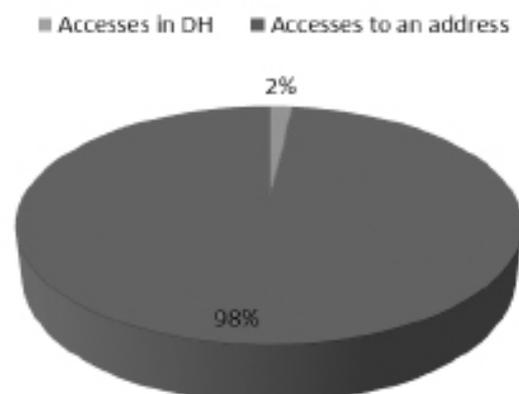


Figure 1. Accesses avoided in Hospital.

Coefficient's variability of quality of life over time

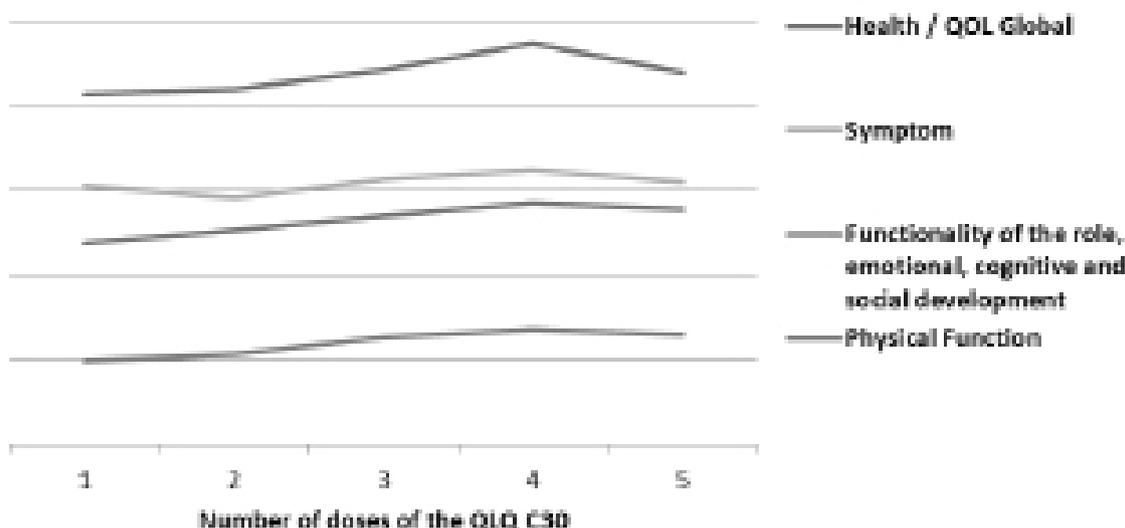


Figure 2. Variability of quality of life over time.

The project has promoted the quality of life of patients treated with oral chemotherapy (increase in all EORTC QLQ-C30 scores over time), allowing for greater adherence to oral treatment, through a real control of self-administration outside the hospital. The quality of life questionnaire (EORTC QLQ-C30 V 3.0) scores reported an improvement of symptoms, especially at the beginning and a better perception of health / global QoL over time (Bordonaro et al., 2012). (Fig. 2). These results are interesting considering the access barrier registered for all the patients enrolled.

Subsequently, the project was expanded to include other two cancer centers in Sicily (Ospedale "S. Giovanni di Dio", Agrigento, and Ospedale "S. Vincenzo", Taormina) between April 2012 and February 2013 (Bordonaro, et al. 2014). In the home-based cancer program offered by the participating centres, weekly home visits are scheduled with a trained nurse who delivers the home-based chemotherapy and reviews patients' compliance and treatment toxicity. An oncologist evaluates patients and modifies the dosage of oral chemotherapy based on toxicity during the previous cycle at bi-weekly visits conducted by the doctor personally at patients' home. Patient quality of life was measured at baseline and after three months or two chemotherapy cycles (whichever occurred first) using the 30-item European Organization for Research and Treatment of Cancer (EORTC) QLQ-C30 questionnaire version 3.0 (Aaronson et al., 1993). Acceptability of oral chemotherapy was evaluated by a self-administered questionnaire specifically designed to identify the adherence to therapy and degree of satisfaction with oral chemotherapy, as compared with intravenous therapies. Sixty-two patients

(26 males) with a mean age of 67.8 years in a range of 33-83 years on oral chemotherapy were enrolled in the "Active Home Care" inter-institutional project. More than half of patients (56%) were 70 years of age or older. The patients were suffering from the most common neoplastic diseases (breast, colon, lung, renal, HCC, GIST, pancreas etc.) and were treated with anticancer drugs most often used in oral formulations (capecitabine, vinorelbine, imatinib, sunitinib, sorafenib, temozolomide, ibandronate). A total of 460 home visits were performed during the period considered. Only 9 hospital admissions were recorded. The Active Home Care initiative was associated with changes in EORTC QLQ-C30 scores. Significant improvements ($p < 0.05$) were seen in the symptom (fatigue, pain, nausea and vomiting) and physical functioning scales and in several individual items (dyspnoea, sleep disturbances, appetite loss and constipation) (Bordonaro et al., 2014) (Fig. 3).

Acceptability of oral chemotherapy was high. All patients considered the information received on the oral regimen to be complete and exhaustive, and thought that being on oral therapy was more advantageous as compared with being treated with intravenous therapies, both in terms of time saved (less time spent in hospital) and of having more time to spend with family and friends. Also, all patients thought that an oral regimen was more convenient, since no bulky infusion devices are involved. Sixty patients (96.7%) considered home monitoring of compliance to treatment, patient's health status and possible adverse events by a nurse and/or an oncologist to be useful. No patient reported difficulties in managing the oral regimen, and all of them re-

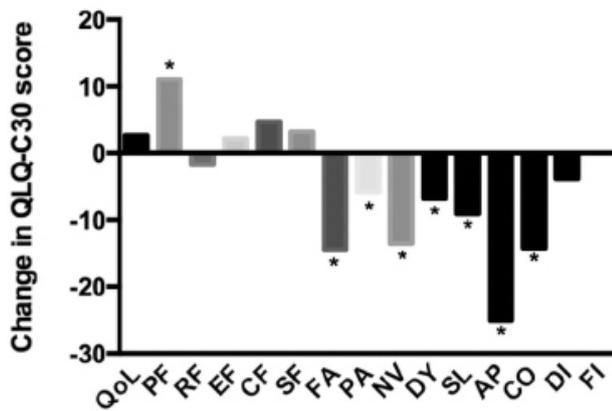


Figure 3. Mean change from baseline in the EORTC QLQ-C30 questionnaire after three months. * indicates significant difference from baseline ($p < 0.05$). QoL, global quality of life, PF physical functioning, RF role functioning, EF emotional functioning, CF cognitive functioning, SF social functioning, FA fatigue, PA pain, NV nausea and vomiting, DY dyspnoea, SL insomnia, AP appetite loss, CO constipation, DI diarrhoea, FI financial difficulties.

ported to have taken their medications according to the indications provided by the physician. The majority of patients (> 80%) would have needed to be accompanied to hospital visits by a family member or friend who, in most cases, had to take time off from work to do so. This is particularly true for elderly patients, since access to treatment becomes more difficult with advancing age due to increased disability. Reducing the number of hospital visits would reduce both direct and indirect costs for caregivers, who often cover the costs of transportation and, in most cases, have to take time off from work. In addition, among caregivers the overall satisfaction with the program was even higher than among patients. The “Active Home Care” initiative also decreased the number of visits to primary care physicians, which may result in reduced healthcare costs (Bordonaro et al., 2014). These findings are in accordance with previous studies showing that patients receiving home care had fewer visits to their general practitioner, reduced contact with other health services, and fewer inpatient days (Molassiotis et al., 2009), and that home-based care models are associated with lower costs than inpatient hospital care (Raphael et al., 2005).

Conclusions

The new achievements from research in oncology have provided a real chronic neoplastic disease. The advent of oral chemotherapies have offered the patient a real benefit, especially in terms of quality of life and paved the way for new types of assistance to cancer patients. The implementation of “Active Home-Based” cancer treatment has resulted in a noticeable improvement of the quality of life of patients treated with home oral chemotherapy, allowing the continuation of

the treatment program in a fully accepted and shared by both the patient and the family members who care for them. The project has significantly reduced the number of accesses to the hospital by the patient and their careers, resulting in an income reduction of both direct costs and indirect, thus affecting the cost-effectiveness of public spending. Ultimately it can be said that the project can be the starting point of a much broader discussion, which is part of a new home cancer care model where the nurse has a central role.

References

- Aaronson NK, Ahmedzai S, Bergman B, et al. *The European Organization for Research and Treatment of Cancer QLQ-C30: a quality-of-life instrument for use in international clinical trials in oncology.* J Natl Cancer Inst 1993;85:365-76.
- Banna GL, Collovà E, Gebbia V, et al. *Anticancer oral therapy: emerging related issues.* Cancer Treat Rev 2010;36:595-605.
- Bedell CH. *A changing paradigm for cancer treatment: the advent of new oral chemotherapy agents.* Clin J Oncol Nurs 2003;7:5-9.
- Bonadonna G, Valagussa P, Moliterni A, et al. *Adjuvant cyclophosphamide, methotrexate, and fluorouracil in node-positive breast cancer: the results of 20 years of follow-up.* N Engl J Med 1995;332:901-6.
- Bordonaro S, Raiti F, Di Mari A, et al. *Active home-based cancer treatment.* J Multidiscip Healthc 2012;5:137-43.
- Bordonaro S, Romano F, Lanteri E, et al. *Effect of a structured, active, home-based cancer-treatment program for the management of patients on oral chemotherapy.* Patient Preference and Adherence 2014;8:917-23.
- Cammà C, Cabibbo G, Petta S, et al. *Cost-effectiveness of sorafenib treatment in field practice for patients with hepatocellular carcinoma.* Hepatology 2013;57:1046-54.
- Centers for Disease Control and Prevention (CDC). *Cancer survivors--United States, 2007.* MMWR Rep 2011;60:269-72.
- Collovà E, Banna G, Fiorio E, et al. *Opinions about the use of oral chemotherapy (CT) for cancer patients: results of a survey conducted among Italian oncologists.* Ann Oncol 2009;20:B51.
- Conroy T, Hebbar M, Bennaoui J, et al. *Quality-of-life findings from a randomised phase-III study of XELOX vs. FOLFOX-6 in metastatic colorectal cancer.* Br J Cancer 2010;102:59-67.
- De Portu S, Mantovani LG, Ravaioi A, et al. *Cost analysis of capecitabine vs 5-fluorouracil-based treatment for metastatic colorectal cancer patients.* J Chemother 2010;22:125-8.
- Decision Resources Survey. *Oral chemotherapeutic agents: key success factors and reimbursement issues. A survey of US oncologists and HMO pharmacy directors.* June 2005. Roche data on file, 2006.
- Di Costanzo F, Ravasio R, Sobrero A, et al. *Capecitabine versus bolus fluorouracil plus leucovorin (folinic acid) as adjuvant chemotherapy for patients with Dukes' C colon cancer: economic evaluation in an Italian NHS setting.* Clin Drug Investig 2008;28:645-55.
- Douillard JY, Tilleul P, Ychou M, et al. *Cost consequences of adjuvant capecitabine, Mayo Clinic and de Gramont regimens for stage III colon cancer in the French setting.* Oncology 2007;72:248-54.
- Findlay M, von Minckwitz G, Wardley A. *Effective oral chemotherapy for breast cancer: pillars of strength.* Ann Oncol 2008;19:212-22.
- Gebbia V, Bellavia G, Ferrau F, et al. *Adherence, compliance and persistence to oral antineoplastic therapy: a review focused on chemotherapeutic and biologic agents.* Expert Opin Drug Saf 2012;11(Suppl. 1):S49-59.
- Geynisman DM. *Adherence to targeted oral anticancer medications.* Discov Med 2013;15:231-41.
- Haynes RB, Taylor DW, Sackett DL, Eds. *Compliance in health care.*

The Johns Hopkins University Press, Baltimore (MD) 1979.

Highlights of the NCCN 13th Annual Conference: Clinical Practice Guidelines & Quality Cancer Care™, published as a supplement to The Oncology Report by Elsevier Oncology. 2008.

Ibrahim AR, Eliasson L, Apperley JF, et al. *Poor adherence is the main reason for loss of CCyR and imatinib failure for chronic myeloid leukemia patients on long-term therapy*. *Blood*. 2011;117:3733-6.

Lebovits AH, Strain JJ, Schleifer SJ, et al. *Patient noncompliance with self-administered chemotherapy*. *Cancer* 1990;65:17-22.

Liu G, Franssen E, Fitch MI, et al. *Patient preferences for oral versus intravenous palliative chemotherapy*. *J Clin Oncol*. 1997;15:110-15.

Love RR, Cameron L, Connell BL, et al. *Symptoms associated with tamoxifen treatment in postmenopausal women*. *Arch Intern Med* 1991;151:1842-7.

Molassiotis A, Brearley S, Saunders M, et al. *Effectiveness of a home care nursing program in the symptom management of patients with colorectal and breast cancer receiving oral chemotherapy: a randomized, controlled trial*. *J Clin Oncol* 2009;27:6191-8.

Noens L, van Lierde MA, De Bock R, et al. *Prevalence, determinants, and outcomes of nonadherence to imatinib therapy in patients with chronic myeloid leukemia: the ADAGIO study*. *Blood*. 2009;113(22):5401-5411.

O'Neill VJ, Twelves CJ. *Oral cancer treatment: developments in chemotherapy and beyond*. *Br J Cancer* 2002;87:933-7.

Osterberg L, Blaschke T. *Adherence to medication*. *N Engl J Med* 2005;353:487-97.

Partridge AH, Archer LE, Kornblith AB, et al. *CALGB 60104: adherence with adjuvant capecitabine among women age 65 and older with early stage breast cancer treated on CALGB 49907*. *J Clin Oncol* 2008;26:abstr6542.

Partridge AH, Avorn J, Wang PS, et al. *Adherence to therapy with oral antineoplastic agents*. *J Natl Cancer Inst* 2002;94:652-61.

Raphael R, Yves D, Giselle C, et al. *Cancer treatment at home or in the hospital: what are the costs for French public health insurance? Findings of a comprehensive-cancer centre*. *Health policy* 2005;72:141-8.

Ruddy K, Mayer E, Partridge A. *Patient adherence and persistence with oral anticancer treatment*. *CA: a cancer journal for clinicians* 2009;59:56-66.

Sanon M, Taylor DC, Parthan A, et al. *Cost-effectiveness of 3-years of adjuvant imatinib in gastrointestinal stromal tumors (GIST) in the United States*. *J Med Econ* 2013;16:150-9.

Tebbi CK. *Treatment compliance in childhood and adolescence*. *Cancer* 1993;71(Suppl. 10):3441-9.

Thompson AM, Dewar J, Fahey T, et al. *Association of poor adherence to prescribed tamoxifen with risk of death from breast cancer*. In: *Breast Cancer Symposium*. San Francisco (CA), 2007:abstr130.

Tsoutsou PG, Belkacemi Y, Gligorov J, et al. *Optimal sequence of implied modalities in the adjuvant setting of breast cancer treatment: an update on issues to consider*. *Oncologist* 2010;15:1169-78.

Twelves C, Gollins S, Grieve R, et al. *A randomised cross-over trial comparing patient preference for oral capecitabine and 5-fluorouracil leucovorin regimens in patients with advanced colorectal cancer*. *Ann Oncol* 2006;17:239-45.

Van Leeuwen RW, Brundel DH, Neef C, et al. *Prevalence of potential drug-drug interactions in cancer patients treated with oral anticancer drugs*. *Br J Cancer* 2013;108:1071-8.

Xue D, Li PP. *Clinical benefits as endpoints in advanced non-small cell lung cancer treated with integrative medicine*. *Chin J Integr Med* 2011;17:228-31.

Intervista a Sylvie Ménard

Interview with Sylvie Ménard

ELISABETTA LISI¹, PAOLA BINETTI²

¹ FO.NE.SA. onlus.

² Università Campus Bio-Medico di Roma

Esperienza diretta

1. Sono passati nove anni dalla sua diagnosi di mieloma multiplo. Cosa le ha dato la forza di rinascere e imparare a vivere insieme al cancro?

La diagnosi di cancro è stata molto traumatica. Non pensavo di avere una reazione così terribile dopo aver lavorato molti anni sul cancro. Due cose mi hanno restituito la voglia di ricominciare. La prima è la consapevolezza che siamo tutti mortali e la seconda è scoprire che una malattia come il mieloma in realtà si può curare. "Si può curare" è quello che sto facendo adesso. Il che vuole dire che io posso aggiungere del tempo alla mia vita rispetto a quanto mi era stato diagnosticato.

Non è vero che cancro vuol dire morte immediata, vuol dire che si può ricominciare a vivere con la consapevolezza che un giorno si morirà. Ma il fatto che moriremo tutti un giorno, è una consapevolezza che tutti noi dovremmo avere, non solo l'ammalato. E' la consapevolezza che la nostra morte non è un trauma, così come si potrebbe immaginare. Quello che è drammatico è la morte degli altri che ci lascia sempre più soli, ma la propria morte non è drammatica, è semplicemente la fine della vita. Solo chi ha vissuto potrà morire. Pensare "non sarò guaribile però perlomeno mi posso curare" aiuta ad andare avanti. Ci sono tante cure e fin quando c'è vita è giusto godersela, viverla al cento per cento. Chiudersi in se stessi, autocommiserarsi dicendo "quanto sono sfortunato, perché è successo a me, non è giusto.." non

risolve nulla, anzi si rischia di vivere male il resto della vita che rimane. È inutile che ci rimanga da vivere se poi pensiamo che la vita non vale la pena di essere vissuta.

2. Ci spieghi la differenza tra inguaribile e incurabile. È un messaggio importante per sostenere il coraggio dei pazienti?

Come dicevo prima, inguaribili lo siamo tutti, nel senso che il 100% di chi è nato, non 99,99 periodico, ma il 100% di chi è nato, morirà. Indipendentemente dal tipo di vita, dal tipo di malattia, dal tipo di salute, che avrà avuto per tutta la sua vita. Quindi inguaribili lo siamo tutti.

Incurabile si dice di una malattia grave per la quale non ci sono cure e quindi che porta subito alla morte. Ma la maggioranza dei tumori oggi sono curabili, il che non vuol dire che il paziente guarirà sicuramente ma vuol dire che il paziente convivrà con il cancro. Il mieloma è una malattia grave, ma come tante altre malattie. Per esempio il diabete è inguaribile ma, curandosi, tanta gente sopravvive. Oppure tante malattie cardiache sono inguaribili (tranne nei casi di trapianto di cuore), però prendendo determinate medicine si sopravvive.

Guaribilità e curabilità sono due parole diverse. Gli inglesi usano la stessa parola e noi abbiamo tendenza a confonderle. Quindi quando si dice a un paziente "il suo tumore è inguaribile" è crudele e inutile. Basta dirgli che è curabile. Sicuramente migliora l'umore del paziente. In fin dei conti che sia di cancro, che sia di cuore, che sia di vecchiaia, che sia altro, comunque moriremo. Io vivo col cancro da nove anni e vivo benissimo. È questa l'unica cosa che conta: riuscire a vivere bene, a capire quali sono le cose più importanti, le priorità, e realizzare che la vita è una cosa meravigliosa, indipendentemente se si guarisce o non si guarisce.

3. Attualmente che ruolo svolge la prevenzione nel nostro paese? È sottolineata l'importanza di fare monitoraggi e controlli periodici?

Quello che chiamiamo prevenzione, nella maggioranza dei casi è sbagliata come parola, perché si tratta di diagnosi

Indirizzo per la corrispondenza
Address for correspondence

Elisabetta Lisi e Paola Binetti

Università Campus Bio-Medico di Roma
Centro Integrato di Ricerca (CIR)
Via Álvaro del Portillo, 21 - 00128 Roma
e-mail: lisi.elisabetta@gmail.com

precoce. Cioè quando si fa un esame per vedere un eventuale tumore non si previene il tumore, lo vedi quando già è comparso. E più il tumore è piccolo al momento della diagnosi, più sarà curabile. Se il tumore invece è molto grande al momento della diagnosi, sarà molto più difficile curarlo. Fino a qualche anno fa il tumore era quasi sempre diagnosticato tardi, per questo motivo ancora oggi la parola cancro ha la nomea di malattia terribile. Ma oggi la diagnosi precoce permette sicuramente di curare meglio. Probabilmente non si guarisce però si può vivere dieci, venti, trent'anni con il cancro e si può vivere benissimo. Prevenzione sarebbe il sistema per non farlo nemmeno venire, cioè per esempio non fumare per non far venire il cancro al polmone. Invece fare una tac spirale per vedere se c'è un nodulo non significa prevenire, vuol dire cercarlo quando è molto piccolo. L'ideale sarebbe di riuscire a prevenire ma è molto difficile. Ci sono ancora tantissimi studi da fare prima di riuscire a impedire al tumore di svilupparsi. La diagnosi precoce è cercare con degli esami il meno invasivi possibili (per esempio l'esame del sangue nelle feci, la mammografia, il Pap-test) un tumore che sia ancora molto piccolo.

4. *Che criteri usare per la scelta del centro in cui farsi seguire e iniziare le prime terapie?*

Questa è una domanda da cento milioni in realtà, perché chi vive in una grande città come Milano ha la possibilità di fare una scelta tra quattro, cinque, sei istituti molto rinomati. Chi vive in provincia, in un piccolo centro, di solito non ha molte opzioni. L'unica scelta è spesso quella dell'ospedale della zona. Il Ministero della Salute insieme all'associazione dei pazienti italiani malati di cancro AIMaC (Associazione Italiana Malati di Cancro) ha realizzato un programma su internet per poter cercare tutti i centri d'eccellenza per tutte le patologie oncologiche. Quindi una persona si può rendere conto qual'è il centro più vicino nella sua provincia, dove hanno esperienza. È chiaro che un centro dove, per esempio, vengono operati 500 carcinomi alla mammella all'anno, avrà più esperienza riguardo gli effetti e i problemi che possono nascere da un intervento del genere, rispetto al centro che segue cinque casi all'anno. Quindi basandosi almeno sulle quantità si può fornire un giudizio abbastanza realistico. Chi ha più esperienza di solito è anche più competente a risolvere e sistemare eventuali problemi. In questo sito web è possibile vedere tutti i centri oncologici con un elenco delle caratteristiche, casistiche e attrezzature.

È molto spiacevole quando a metà di una terapia occorre fare una risonanza magnetica, ma ci si sente rispondere che la risonanza non c'è quindi occorre andare in un altro centro. Si dovrebbe fare tutto all'interno dello stesso centro e la stessa squadra di medici deve seguire passo dopo passo il paziente. Per cui la raccomandazione che consiglio è quella di percorrere qualche km in più ma di andare in un centro dove il volume di tumori e di pazienti trattati sia al di sopra della soglia minima necessaria per fare veramente esperienza.

Ricerca Clinica

1. *Suggerisce di curare la malattia con un approccio sperimentale oppure con una terapia consolidata?*

È chiaro che se esiste una terapia consolidata è sicuramente migliore perché si conoscono tutti gli effetti collaterali e i problemi che possono nascere, perché c'è un'esperienza. Molti pazienti sono già stati trattati quindi è sicuramente una terapia molto standardizzata e senza sorprese. Ma nel caso in cui si sa che malgrado questo tipo di terapia la prognosi rimane comunque infausta, io sono del parere che il paziente deve poter aver accesso a delle cure anche sperimentali, che abbiano però una buona probabilità di essere attive, avendo già superato studi di fase I e di fase II. Le terapie sperimentali, come per le terapie convenzionali, sono più attive sui tumori piccoli. Se si aspetta troppo, quando il tumore ha ormai invaso tutto l'organismo, neanche queste terapie sono efficaci. Quindi bisogna curare prima per avere il migliore risultato, non aspettare che sia troppo tardi per usare tutti gli strumenti terapeutici disponibili. Quindi io sono favorevole per l'accesso alle terapie sperimentali nel modo più agevole possibile. Nulla scoraggia di più un paziente del sapere che c'è una nuova terapia, ma che in Italia questa terapia non è disponibile, quindi non la può utilizzare, perdendo una potenziale occasione. Il paziente non ha tempo da perdere, per lui si tratta di vita o di morte.

2. *Pensa che il Comitato Etico Internazionale abbia un impatto positivo sulla ricerca clinica? Se sì, in che modo?*

Io sono molto delusa dall'operato dei comitati etici, perché ho constatato numerose volte la difficoltà di fare alcuni studi per colpa dei comitati etici.

I tumori che vengono rimossi in sala operatoria, o le biopsie come nel caso del mieloma, non possono essere utilizzati dal ricercatore per fare studi, a meno che il paziente non abbia dato il suo consenso. Ma qual'è il paziente folle che dice "io non voglio che si faccia ricerca sulla mia malattia"? Come può rifiutare un avanzamento della scienza? Vuol dire creare al paziente un problema che in realtà non esiste. Il paziente per definizione vuole che si studi, che si trovino altre vie terapeutiche, nel caso ne avesse bisogno, perché il paziente non ha mai la sicurezza di essere guarito. Oggi molti campioni di tumori non sono disponibili per la ricerca perché, non essendo stato chiesto prima, manca il permesso del paziente. Però non interessa che il paziente possa essere trattato come una cavia. L'aspetto umano del paziente spesso non viene preso in considerazione. Il dover attraversare sale d'attesa, interi reparti con il sedere di fuori perché non si chiude il dietro della vestaglia, questo non viene considerato avvilente per il paziente da nessun comitato etico. Un paziente può essere lasciato per ore in sala d'aspetto ma poi su un prelievo di sangue c'è un'attenzione esagerata. Io vorrei che ci fosse più attenzione sul paziente come essere umano e non sui suoi prelievi che servono alla ricerca. L'unica cosa che

serve al paziente è più umanità per lui e più ricerca, più studi possibili per ottenere più farmaci. Inoltre, vorrei che ci fosse, in futuro, un riscontro degli studi fatti con il mio tumore e che i ricercatori trovino, magari, un gene alterato e che ci sia un farmaco per questo gene e vorrei venirne a conoscenza per potermi curare con questo farmaco. Cosa che oggi non è possibile perché tutti i campioni sono anonimi e al paziente non torna mai l'informazione sui risultati della ricerca. Quindi in realtà il comitato etico, a mio avviso, non ha preso il problema dalla parte giusta, cioè dalla parte del paziente.

3. Spesso i pazienti hanno difficoltà a rispettare il dosaggio delle terapie in alcuni giorni oppure dimenticano l'assunzione di alcuni farmaci. Come sottolineare l'importanza dell'aderenza alla terapia?

Secondo me questo è un falso problema. Un paziente con il cancro ha il cervello che lavora 24 h su 24 h su questo cancro, soprattutto nei primi mesi. Per cui dire che il paziente dimentica la sua terapia vorrebbe dire che il paziente ha dimenticato di avere il cancro e questo sarebbe bellissimo. Il paziente non si dimentica la terapia. Il paziente pensa solo a quello. Se alle ore 10.00 deve prendere un farmaco e sono le 9.45 o le 10.15 il paziente si chiede "Che faccio la prendo o non la prendo?" come se questo avesse assoluta importanza. Secondo me la maggior parte dei pazienti diventano addirittura pignoli sull'aderenza alla terapia. "Mi ha detto mezzo, io devo misurare proprio mezzo e non un pochino di più" perché diventa una ragione di vivere. Io credo che in nove anni non ho mai dimenticato una pillola, ma proprio mai. E quando passa l'ora esatta perché mi sveglio più tardi del solito quasi mi viene un po' d'angoscia.

A mio avviso è una motivazione per far fare le terapie in ambulatorio, invece che a casa. Invece a casa è talmente più comodo, talmente più vivibile, perché basta prendere una pillola poi ci si dimentica del cancro, almeno per una mezzoretta. Se invece devo andare in ambulatorio a fare la flebo, finirò per non dimenticare affatto la giornata in cui devo andare in ospedale per fare la terapia. Quel giorno lì è vissuto male, è un giorno vissuto col cancro con la C maiuscola, in prima persona. Invece non è vero che un paziente si dimentica di fare la terapia a casa. È chiaro che se si pone come esempio un paziente con aterosclerosi, in quel caso il paziente anziano che ha difficoltà a ricordarsi anche le cose elementari della sua vita, dimenticherà tutte le pasticche. Però un paziente con la testa vagamente funzionale, le pillole anticancro non le dimentica proprio per niente. Anche il sovraddosaggio è difficile perché un paziente sta attentissimo. Io per esempio ho il distributore per ricordare le pillole giorno per giorno, per essere sicura che non dimentico niente (e ci sono anche giorni in cui ne ho prese venti al giorno diverse), ma non ho mai ritardato di cinque minuti. Il fatto di avere il cancro è una cosa che non si dimentica così facilmente, magari.

4. Durante il percorso delle numerose cure e terapie in ospedale, può capitare che alcuni comportamenti del personale medico suscitano emozioni negative o fastidi. Un atteggiamento eticamente scorretto può incidere sul benessere psicosomatico del paziente?

Assolutamente. Facciamo un esempio del Professor Mandelli, il padre dell'ematologia in Italia, che ha scritto il recente libro "Curare è prendersi cura". In questo libro racconta che anche l'insergente che pulisce per terra (la persona meno coinvolta nella malattia del paziente) se entra nella stanza di un paziente con un gran sorriso e dice "Salve, sono venuto a pulire per terra" e sorride, il paziente riceverà un certo messaggio. Se invece l'insergente entra senza salutare, mogio mogio, senza neanche accendere la luce e pulisce per terra senza dir una parola, esce e se ne va, il paziente come messaggio riceve "Guarda che nella stanza 85 c'è uno che sta morendo, cerca di non disturbarlo". Se invece quella persona entra con il sorriso, il paziente pensa "Gli han detto che sto bene". Quindi non solo il personale infermieristico e medico, ma tutti, chiunque abbia una correlazione con il paziente, deve avere un comportamento positivo. Un paziente non è solo un malato, è prima di tutto un essere umano che ha i suoi problemi e si deve cercare di venirgli incontro. Un sorriso non costa e fa un gran piacere. Colui che entra con il volto scuro perché ha appena litigato con la moglie, deve lasciare a casa il suo problema e il suo malumore, quando si rivolge al paziente lo deve fare con un'apertura e un sorriso che gratifica il paziente.

5. Nei questionari sulla qualità di vita, nella sessione degli eventi avversi, oltre le tossicità devono essere presi in considerazione altri aspetti come quello psicosomatico?

Assolutamente. Nella qualità della vita in realtà, secondo me, lo stato fisico c'entra molto poco. Non voglio dire che gli effetti collaterali di certi farmaci non siano importanti. Certamente è meglio il farmaco che non dia effetti collaterali fisici. Ma in realtà quello che danneggia la qualità della vita del paziente e che comporta che per un bel po' di tempo il paziente sarà schiacciato dal peso della malattia è solo l'aspetto psicologico. Il fatto di avere un cancro, cancro con la C maiuscola (che significa intravedere la morte) per un bel po' di tempo fa vivere con il fiato corto e impedisce di respirare bene. Come il paziente ha accettato la sua malattia? Come ha risposto a questa tegola che gli è caduta sulla testa? Ha ripreso la sua attività lavorativa? La sua attività sociale? Ha ripreso a uscire? Ha ripreso a leggere? Per esempio si dovrebbe chiedere al paziente qual è l'ultimo libro che ha letto. Se risponde che ha letto l'ultimo libro della Dott. ssa Ménard, si capisce che non ce la sta facendo. Se invece ha letto un poliziesco o un romanzo d'amore, vuol dire che forse la sua mente non è più dominata dalla tragicità della malattia. Queste sono cose che negli studi clinici non vengono prese in considerazione. Viene chiesto "Fai bene i gradini delle scale?". Se li fai bene vuol dire che va tutto bene, se fai

male i gradini vuol dire che va tutto male. Invece io ho fatto benissimo i gradini in un momento in cui stavo malissimo psicologicamente. Poi ho avuto dei momenti in cui mi sono venuti i crampi, per cui i gradini non li ho potuti fare bene ma dentro mi sentivo benissimo. Quindi la parte psicologica è fondamentale, capire se il paziente ha accettato il cancro, come è andato avanti, come non si è fatto schiacciare dalla malattia, sono queste le cose più importanti. E queste cose non sono correlate con il vomito. In realtà quando ho fatto la chemio (erano già passati sei mesi dalla diagnosi) avevo già attraversato un percorso personale sulla malattia e ho fatto la chemio vomitando con allegria. Non c'era nessun problema nel vomitare. Il concetto per me era: "più vomito più sto male io, e non starà bene nemmeno il cancro. Tanto meglio!" Invece i primi tempi gli effetti collaterali dei farmaci che ho preso erano sicuramente minimi ma li ho vissuti malissimo, stavo male dentro, non riuscivo ad accettare la malattia, ero nella fase "Perché io?".

6. Il giorno del suo primo colloquio con l'ematologo è stata la prima volta in cui si è seduta dall'altra parte della scrivania. Si utilizza abitualmente l'espressione rapporto medico-paziente, ma una riflessione più etica potrebbe essere quella di capovolgere l'attenzione e parlare di rapporto paziente-medico?

Questo rapporto medico-paziente è una cosa che non esiste. Medico-paziente oppure paziente-medico non sono due persone che siedono in equilibrio. Da una parte c'è una persona che sa tutto della malattia e non è malata e dall'altra parte c'è una persona malata che non capisce niente della malattia, una persona cui gli è crollato il mondo addosso e mette la sua vita nelle mani dell'altro. Quindi che equilibrio c'è? Il paziente è completamente succube, al massimo può dire "non mi piace questo medico, vado da un altro".

In uno studio che ha fatto l'A.I.O.M. (Associazione Italiana di Oncologia Medica) negli ambulatori di oncologia, hanno osservato che durante una visita che dura di solito tra i 15 e i 20 minuti, il paziente parla in media un minuto e mezzo. Quando un paziente dice "Buongiorno dottore" all'inizio e "Arrivederci dottore, alla prossima volta" alla fine, ha già usato mezzo minuto, quindi il paziente parla in media un minuto per raccontare i suoi problemi, le sue difficoltà, le sue angosce. Non è un colloquio. Il medico discute gli esami, spiega la prossima terapia da iniziare o proseguire, e scrive al computer. Il paziente se ne torna a casa con un foglio e le sue angosce, esattamente come era entrato. Questo nessuno lo può veramente chiamare rapporto medico-paziente, non esiste, non può esistere perché è un rapporto completamente sbilanciato. Il paziente non sa niente e ha messo la sua vita nelle mani di un medico.

Quando un medico ti chiede "Avrei due linee di terapia, quale preferisce?" sembra uno scherzo che sia possibile che sia il paziente a dover scegliere. Un mio carissimo amico, che adesso è morto, era stato operato. Un anno dopo l'operazione ha avuto una recidiva e il medico (non dico il nome) gli ha

chiesto "Se vuole, la posso rioperare." Il mio amico è andato in escandescenze rispondendo "Se voglio? Il medico è lei. Se lei lo ritiene opportuno mi opera, se non lo ritiene opportuno non mi riopera. Io sono ingegnere, cosa vuole che ne sappia?". È vergognoso dire al paziente "Scelga lei". Significa togliersi la responsabilità per poi poter dire al paziente "Guardi lei ha scelto questo, se avesse scelto l'altra opzione forse sarebbe andata meglio". Il medico ha le sue responsabilità ed è lui che sa. Io chiedo sempre ai medici: "Se fosse tua mamma, che scelta prenderesti? Tu cosa gli faresti?". Anche un paziente è il genitore di qualcuno, che ha commesso l'errore di non iscriversi alla facoltà di Medicina. Perché se l'avesse fatto, allora la cura sarebbe stata scelta e guidata dal figlio. Un medico dovrebbe sempre fare quello che può fare al meglio e tramite le sue conoscenze scegliere il protocollo migliore. Il paziente si deve fidare perché non ha elementi in mano per potersi difendere. La decisione del medico è molto importante e il paziente bene o male la subisce perché è completamente nelle mani del medico. Il medico nella maggioranza dei casi ha poco tempo e i tempi di un colloquio sono sempre brevi. Questo per il paziente è difficile da accettare.

Perché tanti pazienti vanno nel privato? Preferiscono fare una visita privata, anche se costosa, perché hanno la sensazione che, siccome si paga, questo medico gli presterà più attenzione, lo seguirà di più. Quindi il rapporto medico-paziente andrebbe completamente cambiato, dando al paziente il diritto di un colloquio vero, cioè senza fretta, per esempio dedicandogli un pomeriggio intero. Solo in questo modo il paziente avrà anche il coraggio di chiedere delle informazioni, che con la fretta della visita e sapendo che l'ambulatorio è completamente pieno di gente che aspetta, non si sente di chiedere.

7. Insieme ad alcuni colleghi è nato il progetto di creare un ospedale senza dolore. Che evoluzioni ci sono nella realizzazione del programma?

Nessuna. Il programma si è arenato sul non interesse da parte della Sanità Italiana. L'ospedale senza dolore non esiste e per il momento siamo parecchio distanti dal realizzarlo. Se un paziente chiede l'anestesia per determinate cure che ritiene dolorose può ricevere anche risposte negative. Io per esempio ho terribilmente paura del dolore, non sopporto di tagliarmi (rischio lo svenimento per un po' di sangue che mi esce da un dito), potete immaginare come ho dovuto affrontare certe cose, come le biopsie ossee. Io non le sopporto, è una reazione psicosomatica che mi entra subito nel cervello, eppure non viene considerato il dolore. Ho chiesto al mio ematologo "Ma tu quante ne hai fatte di biopsie ossee?" Risponde: "Io ne ho fatte tantissime." No, chiedo quante volte tu, ti sei fatto fare una biopsia. Quante volte ti hanno bucato l'osso e hanno aspirato? MAI. Allora come fai a sostenere che non si prova dolore?" Risponde: "Ma molti pazienti lo fanno e sopportano benissimo". Certamente un paziente ha paura davanti al medico di mettersi a urlare. Quindi anche se

provano dolore non lo dicono. Ma in realtà è una cosa che può creare dolore. Il dolore è un problema che non è ancora stato risolto completamente. Sono stati fatti numerosi passi avanti, ma siamo lontani da adoperarsi sistematicamente per tutti i pazienti che provano dolore. Anche se esiste una legge che obbligherebbe il medico a trattare il paziente se prova dolore, in realtà non viene applicata dappertutto. Sicuramente non viene applicata in modo uniforme su tutto il territorio italiano.

8. I tempi di attesa per l'esito di un esame sono spesso estenuanti ed estremamente lunghi. Lei ha imparato ad esercitare fin da subito la pazienza. Per risparmiare questa attesa, suggerisce di promuovere l'informatizzazione negli ospedali?

Certo, assolutamente. In un momento in cui possiamo comunicare e vederci anche se siamo a 500 Km di distanza, la comunicazione dei risultati degli esami sono lente come una volta. È chiaro che io non metterei mai sui siti internet i risultati clinici, però una volta che il medico ha ricevuto l'esame, si deve mettere in contatto con il paziente e comunicare l'esito dell'esame. Al medico occorrono cinque minuti e così facendo magari può risparmiare al paziente quindici giorni di attesa per ricevere un foglio di carta. Per capirlo bisogna aver vissuto con la mano vicino al telefono, in attesa di un risultato che può fare la differenza, perché scopri se sei poco malato, un po' più malato, o molto malato. È un'attesa tremenda, ci si sente come sospesi in una nuvoletta. Il mondo intorno continua a circolare. Anche se io lavoravo, per esempio, rispondevo alle domande dei colleghi che entravano e uscivano, ero attiva, ma in realtà tutto il mio cervello era dirottato su questo telefono che doveva suonare perché aspettavo che l'ematologo mi desse una risposta. Una volta ricevetti la risposta con cinque giorni di ritardo rispetto ai tempi concordati. Si può immaginare come si vivono male questi giorni. Sono cinque giorni di vita non vissuta. È una crudeltà assolutamente inimmaginabile perché da qualche parte c'era già scritto il risultato, ma io che ero l'unica diretta interessata, sono stata l'ultima a ricevere la risposta. È allucinante perché oggi possiamo comunicare in qualsiasi modo, tramite Skype o FaceTime. Una telefonata può sollevare il paziente, quindi farlo aspettare è una sofferenza.

Per quanto riguarda l'informatizzazione, è idonea per alcuni esami, per esempio per i risultati degli esami del sangue. Ma altre informazioni devono essere comunicate dal medico altrimenti possono essere interpretate in modo sbagliato. Mi ricordo una mia collega che aveva inviato il risultato di un esame per mail alla sua paziente, perché l'esame era andato bene e c'era scritto "non metastatico". Ma siccome il "non" era su una riga e "metastatico" su un'altra, il paziente ha aperto la mail, ha letto soltanto la parola "metastatico" della riga sotto e il suo cervello è andato completamente in tilt. Quindi anche per l'esame più positivo possibile è meglio ricevere i risultati vis-à-vis. È molto importante che un esame venga spiegato e decodificato da un professionista.

9. Cosa ne pensa delle checklist usate dal personale medico? Ritiene che potrebbero essere utili e applicabili in tutte le strutture sanitarie, a livello globale?

Secondo me sarebbero utilissime dappertutto. Sia per il personale infermieristico sia per il personale medico perché bene o male le checklist obbligano tutti a collegare il cervello in modo sistematico. Quanti errori verrebbero evitati, quante infezioni di meno, se ognuno seguisse sistematicamente le checklist. Nel libro che ho scritto mi riferisco a uno studio sulle infezioni nosocomiali che seguendo le checklist sono diminuite del 95%. Se un paziente con cancro si ammala, mentre è ricoverato in ospedale, di un'altra malattia come un'infezione, genera perfino rabbia. Bisogna evitare il più possibile l'approssimazione. Il personale è approssimativo perché fa la stessa cosa talmente tante volte che finisce con il dimenticare determinati passaggi. Oppure si è disturbati da una telefonata, si sbaglia qualcosa e può succedere che un catetere non sia più sterile. Per esempio in istituto è proibito stringere la mano al medico o al personale quando si va in visita, proprio per evitare che i batteri passino da un paziente all'altro. È facile che un'infezione passi da un visitatore a un medico, che poi va a infettare il paziente successivo. Per cui la checklist che obbliga, per qualsiasi intervento, a riguardare se è stato fatto tutto quello che è richiesto, sarebbe molto consigliabile. Purtroppo molto spesso le cose vengono fatte con troppa approssimazione.

Bioetica

1. Si stanno sviluppando nuove tecnologie avanzate ma in un ambiente sanitario con umanità ridotta. È nato quindi il progetto di umanizzazione della medicina, cui lei ha contribuito. Ci può spiegare in cosa consiste questo progetto e come si sta evolvendo negli ultimi anni?

Il progetto ha lo scopo di far capire che allo sviluppo tecnologico, che è fantastico perché oggi si arriva per esempio alle terapie intelligenti che vanno ad agire su determinate cellule, si deve affiancare uno sviluppo di umanizzazione. Il paziente non guarisce solo con la medicina. Guarisce anche perché qualcuno gli ha curato la sua percezione di essere malato. Deve superare il trauma della malattia e deve poter andare avanti allegramente, con una nuova vita, con una nuova prospettiva grazie alle terapie che ci sono. Questa parte viene molto poco messa in evidenza. Tutti gli ospedali parlano della centralità del paziente ma in realtà la centralità del paziente è solo sulla carta.

È una questione che si può risolvere anche con una semplice organizzazione. Il paziente è centrale quando per fare determinate attività in ospedale viene preso per mano da un infermiere o da uno studente in medicina o da uno studente in psicologia o da qualcuno, che lo accompagni in giro per permettergli di fare tutto quello che deve fare senza tempi di attesa. E se deve fare un prelievo, o una visita o la chemio,

tutto questo la deve fare in un unico posto in una comoda poltrona, dove c'è chi fa il prelievo da una parte, il medico che lo visita dall'altra e il terzo che mette l'ago per fare la chemio. Non è umano che sia il paziente a fare "il giro delle sette chiese": prima ad un piano per fare il prelievo, poi ad un altro piano per prendere un appuntamento, poi la fila per prendere l'impegnativa, e così via. Questo non è umano.

Per far capire meglio ai medici cosa intendiamo noi del gruppo per umano si pensi al giro che fanno fare a un loro parente stretto che ha problemi, sembra che tutto d'un colpo, capiscono benissimo cosa sia umano. Si evitano tutte le attese, si evita il giro di tutto l'ospedale e si fa in modo che i tempi vengano ristretti e che non ci siano più attese per avere la risposta della biopsia. Quello che un medico fa per il suo parente più stretto lo dovrebbe fare per tutti i pazienti. Perché tutti i pazienti sono il parente più stretto di qualcuno. Questo però molto spesso si dimentica. L'attesa sulla seggiolina verde di plastica, molto scomoda quando uno ha metastasi alla colonna vertebrale, viene assolutamente evitata a un parente di un medico. Allora perché gli altri invece devono farlo? Cosa hanno fatto di male i pazienti per non aver il diritto allo stesso riguardo? Questo deve far riflettere. Quando un uomo politico si ammala di cancro, io ho visto cosa succede, il trambusto che permette di fare in mezza giornata la biopsia, la lettura della biopsia, la tac e la risonanza. Ma perché? Cosa ha di diverso dal paziente che non conosce nessuno e per finire tutto lo stesso giro ci metterà un mese, stando lunghe ore sulle seggioline di plastica verdi? Perché uno sì e l'altro no? I pazienti, a livello di malattia, dovrebbero essere tutti assolutamente equivalenti ed equiparati.

A chi sostiene che oggi gli ospedali sono molto umanizzati, rispondo che fin quando ci sarà una corsia preferenziale per i parenti vuol dire che non è così. Vorrei che tutti avessero la corsia preferenziale. A questo punto non sarebbe più una corsia preferenziale ma una corsia sola uguale per tutti.

2. Colpisce molto l'affermazione "si comincia a vivere solo quando si accetta la morte". Cos'è la morte per Sylvie Ménard?

La diagnosi di cancro è così traumatica perché si pensa subito alla morte. Io avevo una paura folle della morte perché ho visto morire mio padre, ho visto morire amici, ho visto morire delle persone molto care, per cui ho sempre vissuto la morte come una tragedia. Ma alla fine la tragedia qual'è? È la morte degli altri che ci lasciano sempre più soli al mondo, persone che non rivedremo più. È tragico pensare che determinati affetti scompaiano, ma la propria morte non può essere traumatica. Io non soffrirò il giorno della mia morte. Io non mi lascerò sola. Io non ci sarò più. Quindi al massimo uno può dire è traumatico pensare che i miei parenti rimarranno da soli, ma alla fine non è vero. La morte per quello che è, è un fatto fisiologico. Morirò soltanto perché ho vissuto. È da lì che la vita prende tutta la sua eccezionalità. Il fatto di dire "io morirò" è fantastico, perché vuol dire che in quel momento sei vivo e quindi accetti la vita anche se diventa un pochino

più difficile. E una vita in cui hai enormemente guadagnato in bellezza per il fatto stesso di sapere che non è infinita, come tutti i beni che sono in quantità limitata. È chiaro che se sono in quantità limitata ne godiamo molto di più che se sono infiniti. Faccio spesso l'esempio dell'acqua. S'innaffiano le piante in giardino, si lava la macchina, si fanno docce a non finire, perché l'acqua sembra una cosa infinita e quindi non ha valore. Pensiamo alla stessa acqua nel deserto, sicuramente il mio litro d'acqua diventa una cosa preziosissima. La vita è un po' così. Prima della malattia credevo che la vita fosse infinita e per cui potevo anche sprecarne un po'. Anche se l'oggi non l'ho vissuto bene o mi sono un po' arrabbiata va bene lo stesso perché tanto è un giorno come tanti altri. Quando uno sa che invece la vita è finita, cioè che alla fine c'è la morte, e la morte c'è alla fine per tutti, la vita diventa più preziosa perché sappiamo che l'abbiamo in quantità limitata, non è infinita. Quel che rimane, non è importante che sia soltanto un mese, un anno o dieci anni, ma è importante che deve essere vissuta al meglio, perché sappiamo che poi non ci sarà più. Ma non è traumatico, anzi è molto bello, perché vuol dire io godo molto di più della vita oggi.

3. Cosa ne pensa del testamento biologico e che opinione ha sul tema dell'eutanasia?

Ero convinta che il testamento biologico fosse una cosa intelligentissima. Quando l'ha lanciato Veronesi io avevo anche cominciato a scrivere il mio testamento biologico. Poi quando mi sono ammalata ho capito che in realtà, a mio avviso, è una stupidaggine perché nessuno, da sano, può sapere come reagirà davanti a una malattia.

Ho incontrato alcuni pazienti con la SLA (che forse è una delle malattie più terribili che ci sia, perché fa rimanere paralizzati con una paralisi progressiva) sono pazienti che hanno una voglia di vivere incredibile. Nessuno da sano può dire che piacerebbe rimanere paralizzato su un letto. È chiaro che da sano ti direi "se devo rimanere paralizzato su un letto, fate mi fuori subito, perché io questo non lo vorrei mai". Ma tutti i pazienti che hanno la SLA non chiedono di morire, quindi vuol dire che l'uomo davanti alla vita, ha voglia di vivere anche in condizioni fisicamente e estremamente difficili. La vita è più forte, per cui il fatto di scrivere un testamento biologico da sano non ha alcun senso. Nessuno può dirmi come reagirà davanti a una menomazione grave. È inutile che uno mi venga a dire che Eluana aveva detto che lei non voleva rimanere paralizzata a letto, ma lei lo pensava quando era sana, magari quando non lo era più aveva cambiato idea. Quindi il testamento biologico scritto da sano non ha senso, scritto da malato non ha senso nemmeno quello, perché un malato può colloquiare con il medico e dire, al limite, non voglio più essere curato. Questo credo che sia l'unico diritto che ha il paziente. Dire "in questo momento io sono depresso, non voglio più fare nessuna cura". Però si dovrebbe andare a capire se la depressione si può curare e dopo aver curato la depressione, vedere se il paziente continua a non avere voglia di farsi curare.

Il testamento biologico così com'è, è innanzi tutto talmente ambiguo che il medico può anche non tenerne conto, alla fine diventa tutto molto inutile e anche un po' pericoloso. Ripeto l'esempio che ho fatto a Milano (dove hanno raccolto una collezione di testamenti biologici): quando un paziente arriva d'urgenza al pronto soccorso, non si va prima a vedere se ha lasciato un testamento biologico in cui dice che non vuol essere intubato. È chiaro che la prima cosa che il rianimatore fa è intubare il paziente che ne ha bisogno. Se poi nel suo testamento biologico c'era scritto che non voleva, cosa facciamo? Togliamo il tubo e gli impediamo di respirare? Sono situazioni alquanto allucinanti. Bisognerebbe farsi tatuare sul petto il nostro testamento biologico per essere sicuri che nessuno ci infilerà mai un tubo per l'ossigeno. D'altra parte, tantissime persone dopo essere state intubate con il tubo per l'ossigeno, riprendono poi la loro vita normale. Bisognerebbe anche fare una valutazione sulle probabilità di sopravvivenza e sulla futura qualità di vita. Siamo sicuri che un paziente non accetterebbe di vivere con una paralisi? Chi ha mai detto che la vita da paralizzato sia impossibile? Stiamo dicendo che tutte le persone affette da paralisi farebbero meglio a chiedere l'eutanasia? Che messaggio diamo?

“Io vivere come loro mai”, ma perché? Io chi sono rispetto a quello che è nato con la distrofia muscolare e non ha mai potuto camminare in vita sua? Io sono migliore di lui? Io posso scrivere “se fossi come lui vorrei morire”? Bel messaggio che diamo a questa gente! Gli stiamo semplicemente dicendo che hanno una vita schifosa e che sarebbe giusto chiedere di morire. Io penso che in uno stato civile, considerando che viviamo in un paese civilizzato, dovremmo dare un'assistenza PERFETTA a questa gente, invece di esternare affermazioni del tipo “sarebbe meglio..” o “se io fossi come te preferirei morire”. Non è un bel messaggio.

Esattamente come la storia di Eluana Englaro, io sono scandalizzata perché ho conosciuto tanta gente che è a casa (non in un istituto, ma a casa!), con un parente caro in condizioni di stato vegetativo e non si sognano ma neanche un secondo di farli morire. Invece con la storia di Eluana abbiamo comunicato che sono ignoranti ed illusi perché stanno dando assistenza a delle persone che sono già morte. È orribile questo messaggio. Invece queste persone con grande coraggio affrontano tutti i giorni, la quotidianità di avere un peso, perché un paziente che è in stato vegetativo è molto impegnativo, lo devi lavare, lo devi nutrire, lo devi vestire, lo devi far muovere. È un grosso peso, ma lo fanno con AMORE. E noi tramite Eluana siamo andati a dare come messaggio a tutte queste persone “siete dei poveri illusi perché quella persona che curate è già morta”. Vi sembra un bel messaggio? E quanta gente che aveva preso a cuore la situazione di Eluana per farla morire. Ma lei non aveva mai chiesto niente, non poteva avere detto “io se sono così vorrei morire”. Perché quando davvero sei così non puoi dare un tuo parere. Soffriva Eluana? No! Chi siamo noi per decidere che queste persone non devono vivere? Siamo noi il Padre Eterno? Bè, è un po' difficile da sostenere.

Giovani ricercatori

1. Da biologa a biologa, le chiedo, quanto è importante investire sulla ricerca? Che consigli rivolge agli scienziati che sono seduti tutti i giorni davanti al bancone di laboratorio, con le mani dentro la cappa chimica e gli occhi rivolti al microscopio?

Il messaggio è che solo la ricerca potrà dare soluzioni. Se oggi io sono qui, è perché in qualche laboratorio, in qualche parte nel mondo, ci sono biologi, medici, biochimici, chimici, che si sono messi a studiare nuovi farmaci o nuove terapie per il tumore. Il problema è che in un paese come l'Italia, dove si risparmia su tutto, fare il ricercatore oggi è diventato quasi impossibile, perché stanno proprio tagliando l'erba sotto i piedi ai ricercatori. Se la ricerca si ferma, noi saremo sempre succubi dei paesi in cui invece la ricerca è andata avanti, e faranno loro il bello e il brutto tempo, per quanto riguarda le loro scoperte. Ed è un peccato perché gli Italiani hanno un'immaginazione, un'inventiva, che consentono di diventare tra i migliori ricercatori nel mondo. Però una ricerca senza soldi è una ricerca inutile. È chiaro che arriva un momento in cui uno deve avere la possibilità di poter investire, e se questa possibilità non viene data, è quasi meglio lasciar perdere. Infatti stanno chiudendo un laboratorio dietro l'altro, e molti ricercatori fanno parte dei milioni di disoccupati che ci sono in Italia. Ed è una visione del futuro completamente ceca, perché significa che stanno tagliando completamente il futuro. Ai giovani che vogliono lanciarsi nella ricerca dico: “Fate la valigia e andate un po' di anni negli Stati Uniti, o in Germania, in Inghilterra o in Francia. Quando avete fatto un po' di esperienza, guardate se l'Italia esiste ancora, per tornare”. Ogni giorno la situazione è sempre più tragica.

2. I ricercatori di oggi vivono la rincorsa alle citazioni. La carriera è proporzionale alle pubblicazioni scientifiche realizzate. Esiste un incremento esponenziale del numero di articoli pubblicati ogni anno, ma una diminuzione della qualità dei contenuti. Cosa suggerisce per una ricerca scientificamente valida e realmente utile?

Questa è una domanda da cento milioni. È difficilissimo perché è chiaro che senza una contro prova che il ricercatore abbia effettivamente cercato con un metodo rigorosamente scientifico, non si può dire se ha trovato qualcosa. Leggendo una pubblicazione non so se il ricercatore obiettivamente ha cercato bene o ha cercato male, o se quello che ha trovato sia buono oppure no.

Il problema è nelle riviste. Perché esiste una mafia italiana, ma esiste anche una mafia nelle riviste scientifiche internazionali. Tanti lavori che sembrano aver portato passi avanti incredibili in realtà non sono corretti, per non dire falsi, e uno scienziato pur di far carriera, tende a pubblicare risultati magari non veri al 100%. All'*Impact Factor* che rappresenta l'importanza delle riviste sulle quali i lavori vengono pubblicati, viene spesso affiancato anche il *Citation Index*, cioè quanto questo lavoro è stato utile per altri ricercatori, quindi

quante volte il lavoro è stato citato in lavori altrui. Questo indice già serve a dare un'idea se questa ricerca è stata veramente utile e se ha dato un vero impatto alla scienza. L'*H-index* è un altro indice che mette in relazione l'impatto di un giornale o di una rivista e le citazioni. Quindi andando a considerare l'*Impact Factor*, il *Citation Index* e l'*H-index*, si ha un'idea della validità della persona e di quanto ha lavorato. È chiaro che non dice che questo sia l'unico bravo. Magari ci sono ricercatori con bassissimo impatto che sono bravissimi ma si sono trovati in un campo dove non c'è stato sviluppo, non c'è stata molta possibilità di pubblicare e quindi non sono riusciti a dimostrare la loro bravura. Il contrario invece è più difficile. Cioè per un ricercatore che ha pubblicato tanto, su importanti riviste, e viene citato da molti altri ricercatori, è molto probabile dedurre che sia una persona valida, cioè che ha fatto qualcosa per far avanzare la scienza. L'*Impact Factor* da solo non valuta un ricercatore in modo completo. Magari si pubblica sulla rivista più prestigiosa, come "Nature", però se questo lavoro non viene citato nei lavori di altri ricercatori, significa che non era poi così importante. Quindi è necessario unire più parametri insieme per avere un'idea di quello che un ricercatore ha prodotto a livello scientifico.

3. Come comunicare la necessità di farsi domande prima dello studio? Come spiegare l'importanza di chiedersi qual'è il vero quesito scientifico prima e non dopo gli esperimenti?

È molto difficile. Andrebbe fatta la domanda al rovescio. Prima di fare una ricerca voglio capire quale problema affrontare e bisogna chiedersi quanto questo problema sia importante nel mondo della medicina. Prima di cominciare bisogna porsi la domanda "A che cosa serve quello che voglio cercare?" Magari non serve assolutamente a niente ed è lì che la collaborazione tra clinica e scienza sperimentale deve proprio andare a braccetto. La domanda scientifica in qualche modo deve provenire da un'esperienza clinica. Un clinico non riesce a capire un certo fenomeno. Lo sottopone ai ricercatori che quindi cercano di risolvere questo problema. Se invece il ricercatore va per conto suo, rischia che alla fine scopre perché sul guscio dell'uovo non ci sono i peli, però il risultato di questa ricerca non serve a niente. In mancanza di soldi si dovrebbe andare a dare spazio ai quesiti veramente più importanti. Solo quando ci saranno più possibilità, si potrà anche studiare perché non ci sono peli sul guscio dell'uovo. Purtroppo c'è spesso un divario tra i due mondi, per cui il ricercatore cerca qualcosa e poi la sottopone al clinico al quale può anche non interessare perché per lui il problema è invece un altro, che magari non viene studiato da nessun ricercatore. Viene creata una frattura, un muro, perché molto spesso la carriera di ricercatore e la carriera del clinico sono completamente diverse. Il ricercatore non può fare anche il clinico e il clinico non riesce a fare a tempo pieno il ricercatore proprio perché fa il clinico. Per cui sono due mondi che non comunicano insieme e si rischia di fare delle ricerche utili nel piano della conoscenza ma inutili per la clinica di tutti i

giorni. Ed è un peccato perché i soldi sono già pochi, questi pochi soldi dovrebbero essere impiegati per raggiungere direttamente il *goal* finale, che è quello di far vivere meglio le persone.

4. Quali devono essere le qualità di un giovane ricercatore dei nostri giorni? Talenti e virtù.

Essere pronto a rimettere sempre in discussione tutto quello che ha studiato sui libri. Quando uno pensa: "È così perché l'ho letto su un libro di testo", già ha sbagliato tutto in partenza. I libri di testo sono pieni di cose da rimettere ogni giorno in discussione. Come secondo consiglio imparare a sfruttare tutto quello che è negativo. Magari si fa un'ipotesi, si fanno dei test e ci si accorge che l'ipotesi non viene verificata, però si ottengono comunque dei risultati. Non si deve buttare tutto in pattumiera perché l'ipotesi era sbagliata, ma si deve immediatamente prendere atto di quello che si è trovato per cercare di riutilizzarlo per fare una nuova ipotesi. Se invece ci si ferma al fatto di aver sbagliato non se ne uscirà mai. Bisogna essere testardi sicuramente e immaginativi, cioè essere capaci di creare anche le ipotesi più folli, perché chiaramente ci sono dei punti dove fin'ora abbiamo sbagliato tutto, dove stiamo sbagliando tutto, quindi abbiamo bisogno di giovani che pensano in un modo completamente diverso da quello dei loro Professori. Se continuiamo ad andare tutti nella stessa direzione, e questa direzione è una direzione fondamentalmente sbagliata, non otterremo mai la soluzione. Nel caso del cancro, in questo momento la ricerca cerca farmaci per uccidere le cellule tumorali, forse questo potrebbe essere completamente sbagliato. La strada potrebbe essere per esempio far differenziare queste cellule affinché non siano più tumorali. Siccome non si riuscirà mai ad ammazzare tutte le cellule tumorali, si potrebbe cercare un altro sistema per renderle inoffensive, non necessariamente uccidendole ma magari rendendole sempre più benigne, sempre più differenziate, sempre meno propense ad espandersi dappertutto. Questa potrebbe essere una strada ma per adesso viene molto poco seguita. Ce ne potrebbero essere ovviamente tante altre. I giovani sono proprio ideali per inventare nuove strade che non siano state mai percorse in precedenza.

5. Ci sono casi in cui è possibile sbagliare nella ricerca, anche nel caso di grandi pubblicazioni. È possibile recuperare? Che atteggiamento può servire per rettificare e ricominciare?

Innanzitutto vorrei eliminare l'idea della frode. In generale il ricercatore che ha sbagliato lo ha fatto in buona fede. Però bisogna avere il coraggio di dire "Ho sbagliato. Ho fatto questo esperimento, è venuto così, l'ho interpretato in un determinato modo. In realtà era un'interpretazione sbagliata, c'era un'altra spiegazione. Questa non è quella giusta quindi ammetto di aver sbagliato e torno indietro per riprendere tutto il mio lavoro e per ripartire da zero". Per sostenere questo ci vuole coraggio, bisogna rischiare la carriera ed eventualmente sentirsi tagliati fuori. Onestà nel riconoscerlo e fare

marcia indietro, piuttosto che affondare sempre di più sostenendo a tutti i costi di aver ragione. Non è sempre facile perché spesso questo vuol dire giocarsi la carriera, giocarsi il posto di lavoro, giocarsi tutto, e questo uno non lo fa non perché non è onesto, ma perché non vuole rimettere in ballo la propria vita. Però è un peccato perché andrebbe assolutamente lasciata al ricercatore l'opportunità di tornare sui propri passi e di percorrere nuove strade diverse da quella iniziale. Di solito le persone che lo fanno sono state accusate di frode e la loro carriera procede in discesa in un modo spaventoso.

6. Per i medici e i ricercatori che rimangono in Italia e sono spesso demotivati per la notevole differenza tra impegno nel lavoro e prestazione, come motivare di più i giovani professionisti di oggi?

Il medico ricercatore è uno dei mestieri più belli del mondo. Però facendogli fare ambulatorio o altra attività clinica per dodici ore al giorno è chiaro che poi non rimane tanto tempo per fare ricerca. La motivazione maggiore che vedo nei giovani è quando vanno ai congressi. Andare a un congresso internazionale a presentare i propri risultati, poter dialogare con altri che hanno gli stessi problemi, in generale, fornisce una specie di iniezione di voglia di lavorare dieci volte più di prima. Questo l'ho sperimentato in tutti i giovani che sono stati mandati per una settimana, un mese, negli Stati Uniti, e sono tornati con un entusiasmo e una voglia che poi ovviamente bisogna mantenere e non è facile. Viene chiesto uno sforzo terribile ai giovani di oggi di lavorare. Vedo anche in altri campi, per esempio mio figlio, che si occupa di personale e lavora facilmente 13/14 ore al giorno. Quindi non è solo il medico che viene oggi sfruttato in un modo spaventoso. Sono i giovani in generale. Direi che la pubblicazione di un lavoro, andare a presentarlo a un congresso, fornisce questa voglia di andare avanti, di fare di più, di intraprendere la carriera del ricercatore, di non finire da soli in un ambulatorio.

7. Suggerisce ai giovani scienziati di oggi qualche Maestro da prendere come modello?

L'ideale sarebbe avere come maestro il proprio capo. Che ogni capo facesse da maestro per tutti i giovani che sono sotto di lui. Cosa che non accade sempre perché spesso il capo è una persona anziana che è altrettanto demotivata con i giovani, perché prima guadagnava di più, faceva un orario più ridotto, e quindi è più difficile che sia un capo ancora estremamente motivato. Noi in Italia come grande maestro di clinico ricercatore ne abbiamo uno, che è il Professor Veronesi, che passa dalla filosofia alla scienza, alla clinica come se tutto fosse ovvio. Lui è sicuramente un grande personaggio.

L'esempio maggiore per i giovani è cercare, nel mondo, chi è il più bravo in un determinato campo di interesse, chi sta pubblicando meglio, colui/colei che ha fatto più scoperte in quel settore. E l'ideale è di chiedere di andare a fare un piccolo soggiorno da lui/lei. Così facendo un giovane comincia a sognare, perché conoscere e vedere come lavora la persona

che in quel momento è la più competente nel proprio campo, fa venire una voglia terribile di, non dico superarlo, ma per lo meno arrivare al suo stesso livello.

Commento all'intervista di Sylvie Ménard di Paola Binetti

Ciò che colpisce subito in questa intervista è il coinvolgimento diretto con cui Sylvie Ménard (SM) affronta le domande: vita personale ed esperienza professionale appaiono come le due facce di un'unica medaglia, diventando un modello esemplare di quella medicina narrativa che si sta imponendo ogni giorno di più alla nostra attenzione. Le prime quattro domande ruotano tutte intorno al vissuto del malato, alle sue emozioni profonde, alle sue paure e alle sue angosce, ma rivelano anche la fragilità di un rapporto con il medico che non sa infondere speranza e che confonde ancora termini come quello di cura e di guarigione. Con sano realismo e con una buona dose di ironia, che tende a sdrammatizzare le affermazioni contundenti che sta per fare, SM afferma che tutti, ma proprio tutti! siamo inguaribili: non il 99,9%! ma tutti proprio tutti, in quanto uomini siamo destinati a morire e quindi è la stessa condizione umana che è inguaribile. La morte ne è il naturale epilogo e vale la pena non dimenticarlo, proprio per godere meglio della vita, per apprezzarne la bellezza, la gioia che spesso l'accompagna, e ridimensionare le inevitabili contrarietà. Vivere pensando alla morte non è un modo lugubre per farsi sopraffare da emozioni negative, è piuttosto la percezione della precarietà in cui viviamo, che dovrebbe farci apprezzare il valore delle cose belle che sono alla nostra portata e che possiamo sperimentare se siamo attenti a non farcele sfuggire.

Una cura è sempre possibile e può rendere più sopportabile una sintomatologia fastidiosa e non raramente dolorosa. Al dolore oggi si può dire di no: sono i miracoli ordinari della scienza e della tecnica, quelli che la ricerca clinica rende disponibili per tutti noi e che il medico deve far apprezzare ai suoi pazienti, per farli sintonizzare su di un rinnovato gusto della vita. Si può amare ancora e di più! la vita se si riesce a scoprire sempre nuovi modi per darle significato. Un significato generoso come quello di cui parla SM, quando riferisce del nuovo servizio messo sul Web a disposizione di tutti malati, per poter scegliere il luogo migliore in cui farsi curare, avendo a disposizione dati oggettivi su cui basare le proprie scelte. L'AIMaC (Associazione Italiana Malati di Cancro) in collaborazione con il Ministero ha tracciato una mappa in cui si puntualizza, aggiornandoli, quali siano i luoghi in cui è possibile farsi curare e per quali tipo di tumore è meglio rivolgersi ad uno piuttosto che ad un altro. Ci sono fotografie, descrizioni complete, dati di riferimento per contattare le persone, statistiche con i risultati ottenuti nei diversi campi: tutto a disposizione dei malati e delle loro famiglie; tutto creato da altri malati che non si sono rinchiusi

nella loro sofferenza personale, ma hanno saputo fare il salto per trasformare la malattia in opportunità. SM, non lo dice apertamente, ma lo lascia intendere chiaramente: la malattia, ogni malattia!, è solo un nuovo inizio, una nuova opportunità con cui si può ricominciare a vivere accantonando il proprio egocentrismo e aprendosi ad una relazione più matura con tante altre persone, forse più fragili, che stanno solo aspettando qualcuno che tenda loro la mano. Anche per lei la malattia è stata un'inattesa scudisciata, che ha cambiato una serie di parametri a cui si era sempre attenuta, ma ha saputo individuarne degli altri, senza irrigidirsi in vecchi schemi che l'avrebbero fatta sentire malata anche nell'animo.

E mentre ci si dedica ad ascoltare persone che vivono le stesse ansie e le stesse angosce, pur senza avere le difese immunitarie che la speranza offre a chi crede che valga sempre la pena vivere, anche quando la vita è resa più fragile dalla malattia, il paziente si scopre capace di una straordinaria empatia, fino ad allora insospettata. Ascolta e comprende, condivide e consola; racconta e spiega come affrontare quelle difficoltà minute del quotidiano, che inutilmente appesantiscono la vita del malato. Inutilmente, perché potrebbero essere affrontate in una chiave diversa, che le rende diversamente tollerabili. Il segreto è non rinchiusi in se stessi, aprirsi agli altri e coltivare una benevola speranza nei confronti della ricerca clinica, sempre al lavoro, ma dai tempi non sempre prevedibili.

Però SM riconosce con un'equilibrata gratitudine che la ricerca le ha allungato la vita, le ha regalato nuovi anni. Come diceva l'antico slogan dell'OMS elaborato ad Alma Ata: aggiungere anni alla vita e vita agli anni. Questo ha fatto la ricerca clinica e ognuno può spendere come meglio crede questo tempo, che lei ha investito in un diverso tipo di servizio ai malati, senza stravolgere il proprio punto di osservazione sul suo lavoro, semplicemente adattandolo. Con una precisione che nasce dall'esperienza SM sottolinea con chiarezza la differenza che c'è tra prevenzione e diagnosi precoce. La prevenzione è questione che riguarda gli stili di vita, i determinanti di salute, come l'alimentazione, il movimento, l'astensione dal fumo e dalle droghe, una lotta precisa all'inquinamento atmosferico, un intervento serio nella gestione dei rifiuti. Tutte questioni di sanità pubblica che coinvolgono la sicurezza sui posti di lavoro e la medicina del lavoro. Da un lato ci sono medici fortemente impegnati a migliorare la possibilità di fare diagnosi sempre più accurate e sempre più precoci, dall'altra ci sono professionisti di ambiti diversi che lavorano su di un'ecologia ambientale che altro non è che la faccia profonda dell'ecologia umana. La salute è un bene di tutti, interesse della collettività, e al ricercatore compete questa delicata e incessante opera di sensibilizzazione, cui non può sottrarsi e che apre ogni giorno nuovi campi di indagine e di intervento.

Ma per SM la ricerca oggi è ancora troppo condizionata da fattori molto diversi e non solo dall'ovvia mancanza di risorse, come accade in tempi di crisi. Soprattutto quando la

crisi si protrae da tanto tempo e non permette investimenti coraggiosi su fronti realmente innovativi. Uno degli ostacoli, paradossalmente, sembra venire anche dai Comitati etici che, volendo in buona fede tutelare gli interessi del paziente e la sua stessa dignità, bloccano molti protocolli di ricerca, senza cogliere realmente la portata della posta in gioco, ancorati a burocrazie che rallentano studi che potrebbero favorire acquisizioni importanti per la qualità di vita del paziente. Ne dà conferma la diversità di valutazione tra i diversi comitati etici, il contrasto tra di loro appare a volte inesplicabile, ma tra consensi e divieti degli uni e degli altri spesso si stenta a far partire studi multicentrici, rendendo farraginoso tutto l'iter della ricerca. Altre volte, anche qui in maniera sorprendente per l'evidente contraddizione, si crea un'inspiegabile battuta d'arresto davanti a progetti come quello dell'Ospedale senza dolore, che sono anche esplicitamente previsti da disegni di legge approvati da più di una legislatura. Basta pensare alla legge sulle cure palliative che su questo punto è chiarissima, ma di cui SM denuncia la mancata applicazione.

Eppure questo disegno di legge ha come fondamento un principio di enorme rilievo per affrontare questioni delicatissime come l'eutanasia: molto spesso la richiesta in tal senso viene dall'esperienza del dolore che sembra farsi insopportabile o si teme che diventi tale. Sancire per legge il principio che il dolore va tolto ampliando i mezzi disponibili e semplificando le norme, significa spuntare una delle argomentazioni più forti a cui ricorrono i sostenitori dell'eutanasia.

Ma la risposta di SM in questo passaggio delicato della sua intervista è contundente e merita di essere sottolineata proprio per la schiettezza e la lucidità con cui afferma che la vicenda Eluana è stato un pesante boomerang per tutti coloro che si occupano di assistenza e ai quali è stata rimandata un'immagine pesantemente negativa del loro lavoro. Un lavoro inutile, rivolto ad una persona già morta, un lavoro per cui non vale la pena quindi investire né le risorse proprie della professionalità, né quelle che scaturiscono da una profonda relazione affettiva, né – a questo punto – quelle che definiscono un costo, sia pure contenuto, ma concreto e reale per il SSN. Tutto inutile quindi? Ma SM non esita a denunciare l'equivoco su cui si regge questo costrutto: nessuno ha mai chiesto ad Eluana cosa avrebbe desiderato, nessuno ha tenuto conto delle persone disposte a continuare a prendersene cura come le suore misericordie. È prevalsa l'ideologia, la voglia di dimostrare una tesi contro tutto e contro tutti, sfidando il senso della pietas fino a ribaltarla completamente: Non ha pietà chi si prende cura di una persona gravemente disabile, ma ha vera pietà solo chi ne procura la morte per cancellare con un unico colpo di spugna la sua e la propria sofferenza.

Se SM non avesse guardato negli occhi la morte proprio a ragione della sua malattia tutto ciò potrebbe apparire velleitario e dettato da pseudo-pregiudizi di natura religiosa, ma la Ménard pone in gioco tutta la sua esperienza di donna, di donna che è stata malata e ha lottato con tenacia senza

mai rinunciare al suo attaccamento alla vita e lo ha fatto senza mai perdere di vista la sua condizione di scienziata. Ma verrebbe proprio voglia di affermare che, dopo il frastuono dei giorni che hanno accompagnato la morte di Eluana e le tragiche circostanze che hanno spaccato l'opinione pubblica italiana, oggi a distanza di qualche anno si coglie sempre meglio la faziosità di quei giorni e la strumentalizzazione che si fece della vicenda. Eluana non era attaccata a nessuna macchina, per vivere aveva bisogno come tutti noi, di nutrizione e idratazione e per morire è bastato interrompere questo elementare ciclo vitale, con una crudeltà di cui il tempo sta dando ragione.

Per SM l'attaccamento alla vita è ancora più visibile nei pazienti di SLA: è logico e naturale che nessuno quando è in buona salute riesca ad immaginare di poter passare tutto il resto della vita in una condizione di progressiva dipendenza dagli altri, ma nessuno può neppure immaginare come reagirà davanti a una menomazione grave! Eppure la vita è più forte, per cui, secondo lei, il fatto di scrivere un testamento biologico da sano non ha alcun senso. Dire "ora per allora" cosa vorrà è una semplificazione che non tiene conto di come l'uomo sappia adattarsi a situazioni diverse e mobilitare energie nuove per affrontarle. Ciò non toglie, ribadisce ancora la Ménard, che non si possa e non si debba rallentare l'impegno per la ricerca, per una ricerca esigente, coraggiosa che non scivoli in una superficiale "clonazione" degli articoli

scientifici con l'unico obiettivo di moltiplicare il proprio Impact Factor o il Citation Index.

È l'ultima parte dell'intervista e mentre l'autrice rivolge un caldo incoraggiamento ai giovani ricercatori perché sappiano essere tenaci e creativi, umili e rigorosi, appare durissima verso i sotterfugi con cui si strumentalizza il far ricerca non per acquisire nuove conoscenze, ma per costruirsi il proprio curriculum senza vero rispetto per la difficile ma appassionante e autentica! ricerca scientifica. Tutto appare legato ad un meccanismo autoreferenziale e ben poco orientato alla ricerca di soluzioni nuove per problemi che non hanno ancora risposta. Ma per superare questa tendenza all'egocentrismo servono capi che sappiano anche essere dei maestri e la nostra società oggi ne ha un urgente bisogno, ma stenta a trovarne di autentici. E SM ne indica uno, il suo: Umberto Veronesi, grande clinico, scienziato apprezzato sul piano internazionale, ma a mio avviso un maestro discutibile. Ai giovani ricercatori segnalerei piuttosto maestri con un più forte spessore umanistico, perché la scienza da sola non basta e neppure l'eccellenza clinica.

Bibliografia

Ménard S, Vozza L. *Si può curare. La mia storia di oncologa malata di cancro*. Mondadori, Milano 2009.

ETICA DELLA RICERCA
RESEARCH ETHICS

Filosofia pratica: studio teoretico delle Good Laboratory Practice

Good Laboratory Practice Handbook

GIAMPAOLO GHILARDI

Il presente studio descrive e analizza secondo i criteri della filosofia pratica il manuale di riferimento ufficiale per le *good practice* nei laboratori. Si sviluppano i presupposti metodologici e filosofici impliciti alla stesura di questo documento che è considerato lo strumento di riferimento per le attività di produzione e ricerca nell'attività pre-clinica. Si valutano altresì la coerenza interna del testo e la sua tenuta sotto i profili teoretico ed etico.

Parole chiave: Good Laboratory Practice, filosofia pratica, good practice, metodologia pre-clinica

According to the criteria of practical philosophy, the present study describes and analyses the official reference manual for the "good practice" in laboratories. The article develops the methodological and philosophical assumptions embedded in the drafting of this document which is considered the benchmark for production activities and pre-clinical research. The internal consistency of the text and its grounds in relation to their theoretical and ethical aspects is also assessed.

Key words: Good Laboratory Practice, practical philosophy, good practice, pre-clinical methodology

Indirizzo per la corrispondenza
Address for correspondence

Giampaolo Ghilardi

Fast, Istituto di Filosofia dell'Agire Scientifico e Tecnologico
Università Campus Bio-Medico di Roma
via Álvaro del Portillo, 21 - 00128 Roma
e-mail: g.ghilardi@unicampus.it

Introduzione

«Established in 1975, TDR is based at and executed by the World Health Organization (WHO), and is sponsored by the United Nations Children's Fund (UNICEF), the United Nations Development Programme (UNDP), the World Bank and WHO». Queste le parole con le quali la TDR presenta se stessa nel proprio sito <<http://apps.who.int/tdr/svc/about>>. Ci troviamo di fronte dunque ad un'istituzione non governativa, facente parte della grande famiglia degli organismi riferentisi a diverso titolo all'ONU, che ha come proprio scopo, come si legge nella stessa pagina di presentazione, quello di: «coordinate, support and influence global efforts to combat a portfolio of major diseases of the poor and disadvantaged».

Questa dunque la carta d'identità dell'organismo che ha prodotto il manuale di cui vogliamo occuparci dal punto di vista metodologico, e che ben s'inquadra in quel "global effort" posto in atto per contrastare una quantità delle principali malattie che affliggono i paesi cosiddetti in via di sviluppo.

Il *Good Laboratory Practice Handbook* d'ora innanzi GLP, disponibile anche *on line* <<http://www.who.int/tdr/publications/documents/glp-handbook-old.pdf>> è dunque sostanzialmente un manuale d'istruzioni per sviluppare la ricerca scientifica secondo gli standard di perfezione che sono attualmente disponibili e si prefigge di: «to assist countries in conducting non-clinical research and drug development» (World Health Organization and TDR, 2009:5), secondo quanto riportato nella prima pagina dell'introduzione.

Nelle pagine iniziali di questo manuale si spiega il contesto storico all'interno del quale si è sentita l'esigenza di produrre un simile documento, che aveva dei precedenti nel *Good Clinical Practice Handbook* (1995) e nel *Good Manufacturing Practice Handbook* (1999). Si spiega cioè come si sia avvertita sempre più la necessità di avere degli standard di riferimento per la ricerca pre-clinica di laboratorio, a partire dai quali fosse poi possibile innestare la ricerca su esseri umani.

Il primo rilievo che balza all'occhio, leggendo questi manuali, è l'apparente orientamento aristotelico che sembra emergere da lavori che hanno nella *good practice* il proprio oggetto. È noto infatti come la nozione stessa di pratica sia di conio aristotelico, lo Stagirita fu il primo a parlare di *praxis* in questi termini: «è giusto anche chiamare la filosofia scienza della verità. Infatti della filosofia teoretica è fine la verità, di quella pratica l'opera, poiché i [filosofi] pratici, anche se indagano il modo in cui stanno le cose, non studiano la causa di per se stessa, ma in relazione a qualcosa ed ora» (Aristotele, *Metafisica*: 1, 993b 19-23, 1995)¹.

La filosofia pratica è cioè quel sapere che ha come proprio scopo e proprio oggetto l'azione nel suo aspetto "im-

manente", vale a dire nel suo momento più specificatamente antropologico, quello cioè della scelta. Un'azione, infatti, può essere valutata sia per quel produce, quindi secondo un criterio estraneo all'azione stessa, sia per l'operazione con cui attua, ed è a questo livello che si situa il sapere pratico.

Non solo, secondo il proprio statuto la scienza pratica: «è tutt'altro che "neutrale", "avalutativa", nei confronti della realtà (umana), ma al contrario essa ne giudica il valore, cioè valuta che cosa in essa è bene e che cosa è male, al fine di migliorarla. Nel fare questo, tuttavia, essa non rinuncia a conoscere la verità, cioè ad essere scienza, ad accertare non solo come stanno le cose, ma anche quali ne sono le cause» (Berti, 1990).

Dovrebbe essere chiaro ora perché manuali che facciano della *good practice* il proprio oggetto richiamino naturalmente l'ambito della filosofia pratica aristotelica, un ambito peraltro purtroppo attualmente piuttosto negletto, e che invece può offrire ancora molto a chi ne volesse seguire l'insegnamento. Questo richiamo, però, è solo apparente, perché non appena si segue la logica di questi testi si rende subito evidente come la struttura "manualistica" prenda il sopravvento sull'intento pratico, appiattendolo su una sorta di proceduralismo di massima, secondo cui, una volta che si siano onorate le diverse e dettagliate regole che vi sono esposte, si sarebbe così ottemperato alla *good practice* in oggetto; niente di più distante da ciò che è invece la pratica insegnata da Aristotele.

Questa situazione non stupisce essendo infatti dominante oggi l'approccio proceduralistico per documenti di questo genere, quello che qui ci proponiamo di fare è di sviluppare qualche argomento utile a proporre una linea alternativa di condotta per simili contesti.

Cercheremo pertanto ora di illustrare con alcuni riferimenti al testo quanto siamo venuti sin qui dicendo, badando di porre in luce come l'elemento pratico, ovvero operativo, che di volta viene trattato sia suscettibile di un'analisi più fedele alla nozione di pratica, laddove questa venisse colta nella sua accezione originaria.

La definizione: what is GLP?

La definizione che troviamo nel manuale di cosa sia una GLP è la seguente: «Good Laboratory Practice is defined in the OECD Principles as "a quality system concerned with the organisational process and the conditions under which non-clinical health and environmental safety studies are planned, performed, monitored, recorded, archived and reported". The purpose of the Principles of Good Laboratory Practice is to promote the development of quality test data and provide a tool to ensure a sound approach to the management of laboratory studies, including conduct, reporting and archiving» (World Health Organization and TDR, 2009:21).

Si tratta cioè di un sistema di controllo-qualità finalizzato alla realizzazione di buoni studi aventi per oggetto la salute "non clinica" e la sicurezza dell'ambiente.

¹ La citazione si trova nel famoso secondo libro della *Metafisica*, l'*alfa elatton* (minore) da alcuni ritenuto apocrifo, in realtà solo non appartenente alla redazione originaria. Su questa si veda il lavoro di Berti E. *Struttura e significato della Metafisica di Aristotele*. Edusc, Roma 2008.

Si noti come l'oggetto proprio di queste *practice* intese alla realizzazione delle condizioni ottimali del lavoro di ricerca siano specificatamente delle azioni quali la programmazione, lo sviluppo, il controllo, la registrazione, l'archivio e la comunicazione. Tutte queste azioni devono essere concepite e condotte secondo regole ben precise al fine di ottenere una ricerca di qualità ottimale.

Il testo prosegue dicendo che: «Since all these aspects are of equal importance for compliance with GLP Principles, it is not permissible to partially implement GLP requirements and still claim GLP compliance. No test facility may rightfully claim GLP compliance if it has not implemented, and does not comply with, the full array of the GLP rules» (World Health Organization and TDR, 2009:21). Si ribadisce cioè la natura sistemica del progetto, per cui non è lecito considerare solo alcuni aspetti degli standard qui esposti, ma occorre accettare tutto il pacchetto di norme elaborate.

Risulta poi di interesse notare due precisazioni che vengono poste di seguito rispetto alla natura e conseguentemente alle applicazioni che il GLP può orientare: «GLP Principles are independent of the site where studies are principia» (World Health Organization and TDR, 2009:22) e «GLP is not directly concerned with the scientific design of studies» (World Health Organization and TDR, 2009:22). Si noti che le regole vengono espresse sotto il nome di principi, così da rivestire carattere normativo in senso più ampio, e che come tali non dipendono da una specifica collocazione geografica, da cui sono indipendenti secondo la lettera del testo, né dipendono dal contenuto del progetto di ricerca.

In queste poche righe si riassume cioè lo spirito, se vogliamo, dell'intero documento, che è quello di esporre principi teorici validi in linea di massima a prescindere dalla propria collocazione effettiva. In effetti con queste affermazioni ci si colloca in un contesto molto distante da quello che *prima facie* poteva sembrare aristotelico. Una *praxis* che prescinda dal contesto operativo e dall'oggetto delle proprie azioni, mirando quindi esplicitamente all'avalutatività (Weber, 2002)², è l'esatto opposto di quanto si prefigge di conseguire la filosofia pratica classica.

Poco sotto, quasi a giustificazione di questa presa di distanza dal contesto operativo e dall'oggetto di ricerca che si vorrebbe normare, il testo prosegue rassicurandoci che: «However, adherence to GLP will remove many sources of error and uncertainty, adding to the overall credibility of the study» (World Health Organization and TDR, 2009:22). Rivelatore l'uso dei termini in questo caso, si esordisce infatti con una

congiunzione concessiva (*however*), una traccia di consapevolezza della difficoltà di costituirsi a modello per ricerche delle quali sistematicamente si vuole ignorare contenuto e contesto, per poi confortare il lettore, spiegando che l'adesione agli standard proposti eliminerà non già gli errori, quanto le loro fonti, e aumenterà soprattutto la credibilità della ricerca. Segnaliamo qui, senza approfondire l'argomento, come il tema della credibilità della ricerca venga fatto dipendere dal rispetto di protocolli che con la ricerca in quanto tale non hanno, né vogliono avere, nulla in comune, il che è quanto meno curioso.

In queste parole sono descritte meglio di quanto dozzine di trattati possano fare le linee portanti della concezione principialista e legalista anglosassoni. Le regole prescindono da ciò di cui trattano, ciò nonostante vi permetteranno di fare al meglio quanto vi accingete a compiere, se le rispetterete. Dal che ne deriva che tutta la ricerca diviene di fatto una questione di obbedienza a protocolli, studiati al fine di essere indifferenti alle ricerche di cui saranno modelli.

Una concezione così formale ed avalutativa della scienza e quindi dell'attività di ricerca è stata smentita dalla filosofia della scienza degli ultimi quarant'anni almeno, e fa un certo effetto vederla riproporsi a livelli così alti, quali quelli delle organizzazioni internazionali che se ne fanno i patrocinatori, per questa ragione occorre sviluppare un'analisi critica il più possibile informata dell'epistemologia oltre che dell'etica contemporanea. Non stupisca il riferimento all'etica, poiché, nei termini aristotelici, la disciplina pratica per eccellenza è proprio l'etica, che non si limita quindi alla sua declinazione morale, ma si applica allo studio dell'agire in quanto tale, dunque anche a quello scientifico. La ricerca della perfezione nel lavoro è questione massimamente etica, anzi, si potrebbe dire che è la questione etica di fondo, così che non si possa più oggi scansarne la riflessione, portando come argomento una presunta avalutatività della scienza, che non consta.

In termini classici l'eccellenza nell'agire pratico era definita come "recta ratio agibilium" ed era cioè la ragione applicata all'ambito delle azioni che perfezionano l'agente stesso. La virtù che presiede a questo compito è la prudenza (Aristotele, 2010:v.6), ovvero la capacità di disporsi a deliberare nel modo migliore rispetto all'ambito delle azioni possibili; interessante notare che nella formulazione classica di questa virtù si riconoscono come oggetto del suo esercizio sia i fini delle azioni che i mezzi con cui questi vengono perseguiti, una prospettiva dunque decisamente diversa dalle impostazioni formaliste attuali che pretendono di escludere le finalità operative dal raggio della propria competenza.

I punti fondanti del GLP

Dopo aver ribadito che: «The regulations are not concerned with the scientific or technical content of the studies per se. The regulations do not aim to evaluate the scientific value of the studies» (World Health Organization and TDR,

² Sul concetto di avalutatività sono preziose le considerazioni di Weber M. *Wissenschaft als Beruf*. In *Max Weber Schriften*, Dirk Kaesler, Stuttgart, 2002. Il sociologo tedesco di orientamento kantiano infatti fece dell'avalutatività (*wertfrei*) un caposaldo della scienza moderna la quale, per restare fedele a se stessa, dovrebbe occuparsi solo di fatti e non di valori; ma la scansione netta tra fatti e valori sarà proprio il punto in cui l'edificio filosofico moderno crollerà ad opera dell'epistemologia contemporanea che smentirà tale divisione.

2009:24), e che il compito di valutare il valore scientifico della ricerca è riservato a altri, il testo prosegue affermando che: «The GLP requirements for proper planning, for controlled performance of techniques, for faithful recording of all observations, for appropriate monitoring of activities and for complete archiving of all raw data obtained, serve to eliminate many sources of error» (World Health Organization and TDR, 2009:24). Si aggiungono quindi alcune precisazioni rispetto al significato di perfezione a cui si disse di mirare: nella fattispecie si spiega che le regole formulate nel GLP sono state progettate perché la fase di progettazione sia “adeguata”, perché le tecniche di sviluppo siano “controllate e ripetibili”, perché le registrazioni di ogni osservazione siano “affidabili”, perché l’attività di supervisione sia “appropriata” e perché l’archiviazione di tutti i dati sia “completa”.

Sintetizzando, i caratteri di eccellenza nell’attività di laboratorio sono: adeguatezza, controllo, affidabilità, appropriatezza e completezza. Onorando queste finalità, si dice nel manuale, si ridurranno grandemente le fonti di errore. Si noti a margine che almeno due di queste finalità, adeguatezza ed appropriatezza sono tali da richiedere necessariamente che si espliciti il contenuto del progetto, e non possono essere onorate fintanto che non si sappia il fine rispetto a cui si possa definire adeguata o appropriata una determinata prassi.

I punti individuati dal GLP per conseguire un modello di eccellenza sono i seguenti:

1. Resources: Organisation, personnel, facilities and equipment;
2. Characterisation: Test items and test systems;
3. Rules: Protocols, standard operating procedures (SOPs);
4. Results: Raw data, final report and archives;
5. Quality Assurance: Independent monitoring of research processes (World Health Organization and TDR, 2009:24).

Questi temi riflettono in modo abbastanza speculare le azioni nelle quali abbiamo visto è stata scomposta l’attività di ricerca sin dalle prime battute. Occorre cioè esplicitare primariamente gli agenti del progetto, e quindi declinare le generalità dell’organizzazione all’interno di cui questo viene elaborato, il personale che vi sarà impiegato, gli spazi resi disponibili e l’equipaggiamento correttamente calibrato.

Porre in primo piano l’aspetto “umano” della ricerca è una felice incongruenza con l’impianto proceduralistico di fondo. Certo è un primato che potremmo chiosare “*sub specie formae*” dove cioè l’elemento personale è sempre filtrato dal contesto formale di riferimento, e al massimo si arriva a parlare dell’organigramma della ricerca, non certo di ricercatori, ma è comunque degno di nota che si riconosca la priorità agli attori ed alle condizioni del loro lavoro in laboratorio rispetto alle procedure formali che dovranno onorare.

Le raccomandazioni relative allo studio ed all’approfondita conoscenza dei materiali impiegati nel lavoro sono lasciate ad un livello di generalità tale da non implicare delle particolari procedure operative e ancora, questa che dal punto di vista formale potrebbe apparire una mancanza, rite-

niamo sia invece un pregio perché, individuando un tema evidentemente chiave come quello degli elementi materiali (che sono per lo più sostanze chimiche), si lascia poi alle capacità dei singoli individui di determinare quali siano i sistemi più adeguati per censirne le caratteristiche salienti. Vale a dire che, proprio perché questa è una fase delicata, merita di essere condotta seconda le tecniche e gli accorgimenti più pertinenti, che non possono essere decisi anticipatamente, poiché sono massimamente dipendenti dal tipo di materiale che ci si trova dinanzi.

Anche in questo caso quindi si deroga dalle linee direttive che abbiamo viste esposte precedentemente secondo cui i principi orientativi non avrebbero dovuto comprometersi con l’oggetto della ricerca, mentre qui si osserva una certa generalità che lascia spazio proprio all’azione di chi in laboratorio dovrà portare avanti il proprio progetto.

Con la sezione relativa alle regole e ai protocolli ci troviamo al cuore dell’impianto argomentativo del manuale. Come si è detto il contesto proceduralistico di riferimento pone l’enfasi proprio sui protocolli di ricerca, ed è pertanto naturale che questa parte sia la più delicata e caratterizzante. Ecco quanto si viene a dire in prima battuta relativamente ai protocolli: «The protocol must be approved by the Study Director, by dated signature, before the study starts. Alterations to the study design can only be made through formal amendment procedures. All this will ensure that the study can be reconstructed at a later point in time. The GLP Principles list the essential elements to be included in a study protocol» (World Health Organization and TDR, 2009:26).

Anche qui merita di essere notata una certa qual incongruenza con il tenore procedurale del documento: il porre come condizione di validità del protocollo la sua previa approvazione da parte del direttore della ricerca ricolloca l’elemento umano a monte del castello di norme che si sta andando a costruire, e ripristina quella razionalità pratica di cui il manuale dovrebbe farsi banditore.

È altresì da notare la ragione che il manuale porta a spiegazione del fatto che ogni eventuale successiva modifica debba essere validata mediante le apposite procedure formali, e cioè che lo studio possa sempre in linea di principio essere ricostruito in momenti successivi. Si richiama cioè l’esigenza già espressa che tutto il lavoro possa essere intersoggettivamente controllato in ogni stadio del proprio avanzamento.

I protocolli non possono, viene detto, comprendere tutti i dettagli tecnici delle procedure di lavoro standard, occorre però che queste siano comunque descritte negli Standard Operating Procedures (SOPs), le quali devono necessariamente far parte della documentazione del laboratorio. Queste procedure non saranno evidentemente fissate una volta per tutte, ma devono essere costantemente rivisitate ogni qualvolta la letteratura ne proponga delle ragioni, così da riflettere sempre il *golden standard* procedurale. Risulta interessante dalla nostra prospettiva sottolineare l’avverbio con cui si apre il paragrafo in cui viene spiegata la ragione per cui

i dettagli tecnici non debbano essere compresi nei protocolli: «It is not reasonable to include all the technical details of study conduct in the protocol» (World Health Organization and TDR, 2009:27). Non è ragionevole, dunque, l'inclusione delle specifiche tecniche, non già che non sia importante l'aspetto tecnico delle procedure, lo è eccome e viene ribadito nelle righe successive, ma non è ragionevole che queste figurino all'interno del protocollo.

Questo passaggio è importante perché scandisce esplicitamente la differenza tra il protocollo e, potremmo dire approssimando un po', le istruzioni per l'uso. Si dividono cioè i piani del lavoro che potrebbero a prima vista sembrare indistinti: da una parte le regole del progetto, protocollari, dall'altra quelle della sua esecuzione, procedurali. L'apparente indistinzione tra i piani, che viene invece qui riaffermata, sorge in effetti dal fatto che in entrambi i casi si ha a che fare in un certo qual modo con delle regole, le quali però in un caso sono da ascrivere al progetto in senso più generale, e nell'altro alla sua messa in pratica.

In un'ottica critica si rileva che questa scansione è più affermata in linea di principio che non sussistente nei fatti, poiché così come le norme tecniche rispondono a delle finalità di ordine pratico operativo, anche le regole protocollari sono intese alla produzione/sviluppo di un manufatto, e di conseguenza la differenza tra procedure e protocollo risulta di solo ordine formale e non reale. Si capisce però che questa distinzione sfumi in un contesto dominato dall'impianto formalista.

Questa che potrebbe sembrare una questione di lana caprina è invece una finestra privilegiata per osservare due concezioni di base contrastanti all'opera nel documento. La scansione tra protocolli e procedure è infatti di per sé utile e legittima, ma è possibile nel contesto della divisione tra prassi e produzione, nel vocabolario classico aristotelico questa distinzione sarebbe stata declinata nei concetti di *praxis* e *poiesis*, ovvero di scienza pratica e scienza poetica; la prima dedicata a conoscere la verità da conseguire mediante le azioni, la seconda volta alla produzione di qualche cosa. Detto altrimenti la *praxis* ha per oggetto le azioni praticabili, la seconda gli oggetti producibili.

I protocolli vorrebbero rientrare nella prima categoria, per costituirsi così come modello di riferimento, ma perché questo sia possibile occorrerebbe rendere trasparenti le ragioni per cui un protocollo possa essere ritenuto esemplare, e cioè occorrerebbe si rendesse evidente quali verità ponga in essere, ma questo non avviene né può avvenire in un contesto proceduralista che è sistematicamente allergico al tema della verità in quanto tale, dove anzi la verità è degradata al mero rispetto delle regole secondo una logica sistemica del tutto auto-referenziale.

La sezione relativa alla produzione dei "raw data" ottenuti dal lavoro ricerca specifica la necessità di rendere sempre disponibili sia i parametri ottenuti direttamente dai rilievi sperimentali che quelli utilizzati secondo statistica, sempre

secondo la finalità di rendere il lavoro ripercorribile da un terzo agente e dunque scientificamente accettabile. Anche l'aspetto dell'archiviazione risponde a questa esigenza e si suggerisce come prassi usuale ai fini di un'archiviazione efficace quella di limitare l'accesso ai dati ad un numero ristretto di persone, così come di tener traccia dei dati consultati, secondo appunto le normali regole dell'archivistica moderna.

Ultimo punto della lista è quello del controllo qualità. La miglior prassi per questo compito tanto delicato quanto necessario richiede che chi si adoperi per questa funzione non sia in alcun modo riconducibile al laboratorio su cui si deve esercitare l'attività di controllo. Solo in questo modo il controllo può essere effettivo e risultare "witness" (World Health Organization and TDR, 2009:28) testimone affidabile dell'interesse del lavoro svolto. È evidente che la separazione del team di controllo da quello che produce ricerca è richiesta per evitare impropri conflitti di interesse, che sono peraltro uno stigma dei contesti proceduralistici.

Infatti i controllori non devono avere competenze specifiche relative alla ricerca che si sta conducendo, ma devono accertare che vengano rispettate le norme, meglio i protocolli, che sono stati redatti in sede di progettazione.

Si ottiene così una situazione per certi versi paradossale: da una parte il controllore deve essere estraneo alla ricerca, ovvero non deve sapere nulla di ciò che questa si prefigge, e con questo si dichiara incompetente rispetto al lavoro che andrà a controllare, e dall'altro proprio questa "incompetenza" lo rende titolare della funzione di supervisore.

Si riflette qui ancora una volta la difficoltà di conciliare un proceduralismo di massima con l'attività di ricerca reale, che invece richiederebbe una certa qual "compromissione" con l'oggetto della ricerca stessa, e non solo con i protocolli che vi stanno a monte.

Non già che il controllo non sia necessario o utile, ma il controllo reale si può e si deve realizzare dall'interno *in primis*, e quando lo si volesse esercitare anche dall'esterno, se si volesse onorare la logica pratica che si è andati sin qui tratteggiando, questo andrebbe eseguito non valutando l'aderenza a protocolli formali pre-approvati, ma la conformità tra le prassi poste in atto con l'oggetto della ricerca stessa. Il punto della questione sta tutto qui: quale conformità debba essere perseguita, quella con i protocolli o quella con l'oggetto della ricerca. È su questo che si gioca l'attività di ricerca: in un caso sarà orientata realisticamente alla conoscenza, in un altro sarà invece dominata da un formale ossequio delle norme.

Conclusioni

La valutazione che in conclusione di quest'analisi si può trarre deve necessariamente articolarsi su più livelli. Premettiamo che comunque il genere stesso della manualistica difficilmente può sfuggire ad un impianto procedurale, mentre

l'utilizzo che se ne deve fare non può avallare questo sfondo, ma dovrebbe declinarsi secondo coordinate metodologiche più filosoficamente avvertite, come, ad esempio, il realismo epistemologico, che, se in questa sede non possiamo far altro che nominare e indicare come riferimento complementare, merita però uno sviluppo ulteriore.

Un primo piano valutativo formale individua l'orizzonte filosofico di riferimento di questo documento che è, come abbiamo notato, un certo proceduralismo. La valutazione filosofica del proceduralismo non può essere positiva, poiché gravata da pesanti ipoteche epistemologiche. È infatti proprio della filosofia della scienza del secolo scorso l'aver spiegato le ragioni per le quali un sistema non possa fondarsi su procedure interne al sistema stesso³. Vale a dire che un sistema di regole che non dica a quali principi si faccia riferimento rimane un sistema acefalo, strutturalmente parziale e incapace di adattarsi all'oggetto che dovrebbe organizzare.

D'altro canto, se lo sfondo proceduralistico non risulta un'impostazione felice per elaborare un manuale di così grande importanza, occorre però anche notare che vi sono alcune felici incongruenze che ne riscattano in parte le mancanze. A partire dal titolo, in cui campeggiano termini come "Good" e "Practice", ovvero concetti di sicura ascendenza aristotelica, che come tali sono antitetici all'impostazione proceduralista, si trovano poi esplicitati criteri che derogano ai principi formali su esposti e si avvicinano di più a quella intelligenza pratica che in prima battuta sembrava essere dismessa dall'impianto di fondo. Certo queste deroghe sono smagliature e omissioni, anche se in taluni casi abbastanza sostanziali, e non la norma né il frutto di un progetto preciso ed esplicito, ciò nondimeno pare utile segnalarle come spia rivelatrice di almeno due movimenti: il primo che un impianto strettamente formale non può sussistere di per sé, quindi deve in qualche modo rimettersi sempre ad una forma di razionalità pratica di altro ordine, anche se in modo indiretto; il secondo che la ragion pratica, per quanto espunta dall'orizzonte filosofico dominante, riaffiora poi ogni qualvolta si miri a fornire uno strumento realmente operativo, a dimostrazione del fatto che la realtà richiede una finezza d'analisi non esauribile in un complesso dettagliato di norme, ma richiede un'apertura razionale più radicale.

³ Su questo tema la letteratura è sterminata, si pensi solo al celebre Il teorema di Gödel detto dell'incompletezza che recita, semplificando un po' brutalmente: *nessun sistema coerente può essere utilizzato per dimostrare la sua stessa coerenza.*

Da un punto di vista etico, e ancora non stupisca il riferimento all'etica all'interno di una valutazione complessiva di un manuale come il GLP, giacché l'etica nella sua accezione primaria si riferisce proprio alla razionalità pratica che presiede alle azioni, anche a quelle scientifiche dunque, occorre rilevare come la nozione di "Good", non sia chiaramente esplicitata. Non si dice cioè rispetto a cosa una "practice" sia o non sia buona. Ed è questa una carenza oggettiva piuttosto grave perché ipotoca a monte tutto il discorso sulla pratica di laboratorio. In altri termini la bontà delle pratiche lì esposte non viene mai messa a tema, dando per implicito che una pratica sia buona nella misura in cui rispetta i protocolli statuiti a-priori. Questo assunto però, che elegge la conformità al protocollo quale bene di riferimento, non regge ad un'analisi più approfondita, poiché ponendo il bene nella coerenza procedurale si abdica di fatto ad una sua definizione reale a favore di una "orto-prassi" ingiustificata.

Concludendo, dunque, il giudizio complessivo su questo strumento di lavoro imprescindibile non può che esprimere luci ed ombre di diversa natura. Da una parte si permette un controllo intersoggettivo della qualità di ricerca, rendendo confrontabili le attività di laboratorio che aderiscono a questi protocolli, il che è senz'altro un vantaggio operativo non discutibile; dall'altra i protocolli mediante i quali si rende possibile questo confronto nascono su di uno sfondo culturale di matrice proceduralista che, come si vide, non è fondato e non può essere condiviso come assunto comune per la ricerca scientifica e di laboratorio. Occorre pertanto uno sforzo di rigorizzazione ulteriore che si focalizzi sulla natura pratica della ragione e sul bene a cui questa mira quando si misura con le azioni e gli agenti della ricerca, così da inquadrare il lavoro di laboratorio in un *frame-work* più completo e aderente alla natura dell'oggetto così come a quella del soggetto.

Bibliografia

Aristotele. *Etica nicomachea*. GLF, Roma 2010.

Aristotele. *Metafisica*. Laterza, Roma 1995.

Berti E. *Il metodo della filosofia pratica secondo Aristotele*. In: Alberti A, Ed. *Studi sull'etica di Aristotele*. Bibliopolis, Napoli 1990. http://www.dialetticaefilosofia.it/public/pdf/48filosofia_pratica_berti.pdf

Weber M. *Wissenschaft als Beruf*. In: *Max Weber Schriften*. Dirk Kaesler, Stuttgart 2002.

World Health Organization, TDR. *Handbook: good laboratory practice (GLP): quality practices for regulated non-clinical research and development*. 2 ed. WHO, 2009.

ETICA DELLA RICERCA
RESEARCH ETHICS

Il caso Avastin: tra regolamentazione dell'uso dei farmaci e contenimento della spesa

The "Avastin affaire": between regulation of drug use and expenditure restraint

MARIANNA CATALINI¹; REMO APPIGNANESI²

¹ Servizio legale, ASUR Marche, Area vasta 5; ² Direzione medica di presidio, Madonna del Soccorso, ASUR Marche, Area vasta 5

La patologia degenerativa della macula presenta un rilevante impatto epidemiologico. Una classe di farmaci, sviluppati per patologie oncologiche, ha portato all'utilizzo in modalità off-label di una molecola a basso costo, ma la cui autorizzazione al trattamento di questa classe di patologie in modalità on-label non è stata mai chiesta dalla ditta produttrice del farmaco, esistendo in commercio farmaci parimenti efficaci, sebbene più costosi. Alcune Regioni hanno adottato specifici provvedimenti, che hanno dato origine a un iter giudiziario complesso, che ha visto anche l'intervento della Corte Costituzionale. La questione è stata altresì oggetto di un procedimento dell'Autorità Garante per la Concorrenza e il Mercato che ha irrogato delle sanzioni amministrative nei confronti delle aziende farmaceutiche coinvolte. A seguito di tale intervento, si è avviata una modifica normativa sull'utilizzo di farmaci in modalità off-label. La vicenda presenta diversi elementi di interesse sia per la dinamica sviluppata tra le diverse istituzioni coinvolte sia per le significative pronunce degli organi giurisdizionali, oltre ad aver gettato luce sulla più generale problematica del rapporto tra dimensione economica e tutela della salute, nonché sul rapporto tra il sistema sanitario e le aziende farmaceutiche.

Parole chiave: Caso avastin, regolamentazione dei farmaci, industria farmaceutica

Macular degeneration is a disease with a significant epidemiological impact. A class of drugs developed as a treatment for oncological diseases has led to the "off-label" use of a low-cost molecule, but the drug manufacturer never requested approval for the "on-label" treatment of the disease since equally effective drugs are already on the market, although they are more expensive. Some regions have adopted specific measures which have generated a judicial inquiry and also entailed the intervention of the Constitutional Court. The issue was the subject of proceedings by the Competition and Markets Authority that has imposed administrative sanctions to drug companies. As a result of this intervention, changes to the law on the "off-label" use of drugs have been undertaken. This case is interesting in several respects owing to the dynamics that have developed among the various institutions involved and the significant judgments by jurisdictional bodies. Besides, it has thrown light on the more general issue of the relationship between economic aspects and the protection of health, as well as on the relationship between the health system and pharmaceutical companies.

Key words: Avastin affaire, drug regulation, pharmaceutical industry

Indirizzo per la corrispondenza
Address for correspondence

Remo Appignanesi

Direzione medica di presidio
Ospedale Madonna del Soccorso
via Manara, 63069 - San Benedetto del Tronto (AP)
e-mail: remo.appignanesi@sanita.marche.it

Premessa

La patologia degenerativa della macula presenta un rilevante impatto epidemiologico, specie nella popolazione anziana, con forte riduzione dell'autosufficienza ed è suscettibile di trattamento con una nuova classe di farmaci, originariamente utilizzati per il trattamento in ambito oncologico, i quali agiscono inibendo l'angiogenesi.

In una prima fase, il trattamento di tale patologia è stato effettuato con l'uso del bevacimuzimab (Avastin) in modalità off-label (ovvero al di fuori delle indicazioni registrate); successivamente alcune aziende farmaceutiche hanno provveduto alla registrazione di molecole, con lo stesso meccanismo di azione ma con costi nettamente superiori, per l'utilizzo oftalmico in modalità on-label. È utile premettere che la normativa vigente, lascia al detentore del brevetto della molecola la scelta delle indicazioni terapeutiche in fase di registrazione del farmaco.

La presenza di molecole che rappresentavano "valide alternative terapeutiche" (espressione contenuta nel disposto normativo) tra i farmaci registrati (quali Lucentis: principio attivo Ranibizumab e Macugen: principio attivo Pegaptanib), nonché il divieto di utilizzo con "carattere diffuso e sistematico" (espressione anch'essa contenuta nel disposto normativo) di un molecola in regime off-label, hanno portato l'AIFA a una progressiva limitazione fino ad una completa esclusione del trattamento off-label del principio attivo bevacimuzimab (Avastin). Tale scelta, in ragione della frequenza della patologia e del rilevante differenziale di costo dei nuovi farmaci per uso oftalmico (costo per iniezione Avastin: circa € 81; costo per iniezione di Lucentis: circa € 900 euro, in precedenza, peraltro, il costo per Lucentis superava € 1.700), ha indotto alcune Regioni all'adozione di specifici atti volti a consentire l'uso dell'Avastin, impugnati dalle aziende farmaceutiche produttrici delle altre specialità.

La rilevanza della vicenda è testimoniata da ben due pronunce della Corte Costituzionale e dall'intervento dell'Autorità Garante della Concorrenza, quest'ultima, in particolare, ha applicato una ingente sanzione amministrativa pecuniaria alle aziende farmaceutiche coinvolte.

Descrizioni

Il contesto normativo nazionale

Appare imprescindibile al fine di comprendere appieno gli argomenti trattati esporre una breve sintesi delle disposizioni normative che regolamentavano al momento del verificarsi del "caso Avastin" l'uso dei farmaci in modalità off-label.

In Italia, in linea con le indicazioni europee, l'autorizzazione all'immissione in commercio di un farmaco viene rilasciata dall'AIFA a seguito di un complesso iter scientifico - amministrativo con il quale viene definita l'indicazione terapeutica dei farmaci alla quale i medici e le strutture sanitarie devono attenersi per la loro somministrazione.

Il nostro ordinamento consente, al ricorrere di determinati presupposti, l'utilizzo di un farmaco off-label: in particolare il D.L. 21 ottobre 1996, n. 536 - convertito in legge 23 dicembre 1996, n. 648, intitolato "*Misure per il contenimento della spesa farmaceutica e la rideterminazione del tetto di spesa per l'anno 1996*" statuisce all'art. 1, co. 4: "*Qualora non esista **valida alternativa terapeutica**, sono erogabili a totale carico del Servizio sanitario nazionale, a partire dal 1° gennaio 1997, i medicinali innovativi la cui commercializzazione è autorizzata in altri Stati ma non sul territorio nazionale, i medicinali non ancora autorizzati ma sottoposti a sperimentazione clinica e i medicinali da impiegare per un'indicazione terapeutica diversa da quella autorizzata, inseriti in apposito elenco predisposto e periodicamente aggiornato dalla Commissione unica del farmaco conformemente alle procedure ed ai criteri adottati dalla stessa. L'onere derivante dal presente comma, quantificato in lire 30 miliardi per anno, resta a carico del Servizio sanitario nazionale nell'ambito del tetto di spesa programmato per l'assistenza farmaceutica*".

Tali farmaci vengono inseriti in un apposito elenco denominato "Lista 648".

Inoltre il D.L. 17 febbraio 1998, n. 23 - convertito in L. 8 aprile 1998, n. 94 intitolato "*Disposizioni urgenti in materia di sperimentazioni cliniche in campo oncologico e altre misure in materia sanitaria*" stabilisce all'articolo 3 che: "*In singoli casi il medico può, sotto la sua diretta responsabilità e previa informazione del paziente e acquisizione del consenso dello stesso, impiegare un medicinale prodotto industrialmente per un'indicazione o una via di somministrazione o una modalità di somministrazione o di utilizzazione diversa da quella autorizzata, ovvero riconosciuta agli effetti dell'applicazione dell'articolo 1, comma 4, del decreto-legge 21 ottobre 1996, n. 536, convertito dalla legge 23 dicembre 1996, n. 648, qualora il medico stesso ritenga, in base a dati documentabili, che il paziente non possa essere utilmente trattato con medicinali per i quali sia già approvata quella indicazione terapeutica o quella via o modalità di somministrazione e purché tale impiego sia noto e conforme a lavori apparsi su pubblicazioni scientifiche accreditate in campo internazionale*".

Inoltre statuisce l'articolo 1, comma 796, lettera z) della legge 27 dicembre 2006, n. 296 che: "*le disposizione di cui all'articolo 3, comma 2, del decreto-legge 17 febbraio 1998, n. 23, convertito, con modificazioni, dalla legge 8 aprile 1998, n. 94, non è applicabile al ricorso a terapie farmacologiche a carico del Servizio sanitario nazionale, che, nell'ambito dei presidi ospedalieri o di altre strutture e interventi sanitari, **assuma carattere diffuso e sistematico** e si configuri, al di fuori delle condizioni di autorizzazione all'immissione in commercio, quale **alternativa terapeutica rivolta a pazienti portatori di patologie per le quali risultino autorizzati farmaci recanti specifica indicazione al trattamento***".

Successivamente l'articolo 2, comma 348, della legge 24 dicembre 2007, n. 244 ha disposto che:

"In nessun caso il medico curante può prescrivere, per il trattamento di una determinata patologia, un medicinale di cui non è autorizzato il commercio quando sul proposto impiego

del medicinale non siano disponibili almeno dati favorevoli di sperimentazioni cliniche di fase seconda. Parimenti, è fatto divieto al medico curante di impiegare, ai sensi dell'articolo 3, comma 2, del decreto-legge 17 febbraio 1998, n. 23, convertito, con modificazioni, dalla legge 8 aprile 1998, n. 94, un medicinale industriale per un'indicazione terapeutica diversa da quella autorizzata ovvero riconosciuta agli effetti dell'applicazione dell'articolo 1, comma 4, del decreto-legge 21 ottobre 1996, n. 536, convertito dalla legge 23 dicembre 1996, n. 648, qualora per tale indicazione non siano disponibili almeno dati favorevoli di sperimentazione clinica di fase seconda."

Preme accennare che siffatto quadro normativo ha la sua ragione d'essere nell'intento di garantire un corretto utilizzo dei farmaci nella tutela della salute dei cittadini, come pure limitare la possibilità di utilizzo dei farmaci a specifiche indicazioni per un controllo della spesa farmaceutica (oltre naturalmente a prevenire che con un utilizzo off-label le ditte farmaceutiche possano di fatto sperimentare a carico del sistema sanitario regionale nuove indicazioni). Si sottolinea come queste disposizioni siano stato frutto di una decretazione d'urgenza o inserite nell'ambito di leggi finanziarie (oggi legge di stabilità) a dimostrazione che erano o necessitate da eventi contingenti (come è accaduto ad esempio per il "caso Di Bella") o da ragioni economiche - finanziarie.

L'intervento normativo regionale

L'intervento normativo e provvedimentale da parte di alcune Regioni (Regione Emilia Romagna e Regione Veneto) è scaturito dalla determinazione AIFA del 4/03/2009 con la quale l'Agenzia Italiana del Farmaco escludeva per la degenerazione maculare legata all'età l'utilizzo in modalità off-label del farmaco Avastin, inserito con pregressa determinazione nel maggio 2007 dalla stessa Agenzia nella Lista 648, "quale valida alternativa terapeutica" per la maculopatia essudativa e il glaucoma neovascolare. In particolare con la determinazione del 4/3/2009 l'AIFA motiva la scelta di eliminare l'Avastin dall'elenco dei farmaci autorizzati in modalità off-label per la cura della degenerazione maculare legata all'età in quanto presenti in commercio farmaci con autorizzazione *ab origine* rilasciata per il trattamento di dette patologie.

La questione, peraltro, determinava evidenti ripercussioni economiche sul sistema sanitario in considerazione del fatto che i trattamenti con i farmaci autorizzati risultavano di gran lunga più onerosi rispetto al farmaco Avastin. La Regione Emilia Romagna e la Regione Veneto nonché la Provincia autonoma di Trento e Bolzano nel perseguire l'obiettivo della tutela della salute (la quale per inciso costituisce materia di legislazione concorrente tra Stato e Regioni) e nel contempo quello del contenimento della spesa sanitaria e in particolare di quella farmaceutica agivano mediante l'adozione di provvedimenti *ad hoc*.

In particolare la Regione Emilia Romagna con delibera di Giunta n. 1628/del 26.10.2009 decideva la temporanea erogazione

del medicinale Avastin a carico del SSR nell'ambito delle strutture della Regione medesima per il trattamento di nuovi casi di degenerazione maculare legata all'età (DMLE) in attesa di uno studio (studio CATT) che avrebbe fornito ulteriori elementi di sicurezza circa l'utilizzo dell'Avastin.

La Regione in sostanza recepiva il parere espresso dal Comitato Regionale del Farmaco (CRF) nella seduta del 16/06/2009 in ordine all'uso consolidato a livello internazionale del bevacimuzimab per il trattamento della DMLE, alla sicurezza ed efficacia dello stesso, avuto riguardo, per quest'ultimo aspetto, alla circostanza che il medesimo farmaco era stato già autorizzato in modalità off-label ad opera dell'AIFA e, comunque, consentito, anche a seguito della sua rimozione dalla lista 648, per i casi già in trattamento, e alla maggiore economicità del farmaco Avastin rispetto al Lucentis, aspetto questo che avrebbe certamente inciso sul perseguimento dell'obiettivo di contenimento della spesa sanitaria di prioritaria importanza per le Regioni.

Inoltre la Regione Emilia Romagna addiveniva a tale soluzione anche in ragione del fatto che le richieste per il reinserimento nell'elenco di cui alla L. 648/1996 avanzate nei confronti dell'AIFA erano rimaste disattese.

In tale provvedimento la Regione Emilia Romagna osserva: "nel nostro ordinamento giuridico, l'AIFA può autorizzare l'uso di un farmaco a carico del SSN per indicazioni terapeutiche diverse da quelle registrate qualora non esistano "valide alternative terapeutiche"; nel caso in cui, con riferimento ad una determinata patologia, siano disponibili farmaci con specifica indicazione nell'autorizzazione all'immissione in commercio, l'AIFA può autorizzare l'uso di un farmaco per la medesima indicazione, solo su richiesta della Casa farmaceutica produttrice dello stesso farmaco; pertanto, ove quest'ultima non abbia un interesse economico a richiedere tale allargamento, l'indicazione non può essere in alcun modo autorizzata" [...]. Al fine di dar seguito alle istanze espresse nella menzionata delibera di giunta la Regione Emilia Romagna adottava altresì la L.R. n. 24/22.12.2009 la quale all'art. 35, co. 3 bis, così statuiva: "Per il perseguimento delle finalità di cui al presente articolo, la Regione, avvalendosi della Commissione regionale del farmaco, può prevedere, in sede di aggiornamento del Prontuario terapeutico regionale, l'uso di farmaci anche al di fuori delle indicazioni registrate nell'autorizzazione all'immissione in commercio (AIC), quando tale estensione consenta, a parità di efficacia e di sicurezza rispetto a farmaci già autorizzati, una significativa riduzione della spesa farmaceutica a carico del Servizio sanitario nazionale".

Allo stesso modo la Regione Veneto adottava la D.G.R. 29 dicembre 2011, n. 2352 con la quale consentiva, così come per la Regione Emilia Romagna, la temporanea erogabilità di bevacizumab nelle strutture della Regione per il trattamento della degenerazione maculare senile, attivando, nel contempo, uno stretto monitoraggio dell'uso del farmaco.

Successivamente la Regione Emilia Romagna provvedeva con D.G.R. 20 febbraio 2012, n. 186 a sospendere le

precedente D.G.R. 1628/2009, in virtù dell'interpretazione fornita dall'AIFA in ordine ai risultati dello studio CATT sulla pari efficacia dei due farmaci "Avastin" e "Lucentis" e della sentenza del TAR Lazio n. 1377/2010 con cui veniva accolto parzialmente il ricorso della Pfizer contro l'AIFA così annullando la determinazione 4 marzo 2009 nella parte in cui prevedeva la rimborsabilità a carico del SSN del medicinale bevacizumab (Avastin) anche nella terapia delle "maculopatie essudative" correlate all'età già in trattamento con bevacizumab. Lo scopo che la Regione Emilia Romagna intendeva perseguire con tale delibera era quello finalmente di addivenire ad un confronto tecnico-scientifico e alla condivisione delle condizioni di sicurezza d'uso di tale principio attivo, ferma restando l'assunzione di iniziative di natura legislativa, normativa ed amministrativa nelle opportune sedi al fine di assicurare maggiore coerenza tra le competenze e le responsabilità degli organi statali in materia di farmaci erogabili a carico del SSN e le competenze regionali sul governo della spesa farmaceutica.

La vicenda giudiziaria e la pronuncia della Corte Costituzionale

Gli interventi normativi della Regione Emilia Romagna e dalla Regione Veneto, in contrasto con la determinazione AIFA del 2009, non potevano restare immuni dalle censure delle ditte farmaceutiche che ritenevano lesi i loro diritti in conseguenza dell'adozione dei citati provvedimenti.

Tant'è che La Novartis (che commercializza il farmaco Lucentis) impugnava di fronte al TAR Emilia Romagna la D.G.R.1628/26.10.2009; secondo la società farmaceutica Novartis i motivi di censura erano da individuarsi:

- nella violazione della competenze dell'Agenzia Italiana del Farmaco;
- nell'impossibilità di utilizzo in modalità off label in presenza di una "valida alternativa terapeutica";
- nella violazione del principio che garantisce la libertà prescrittiva del medico e dei principi di concorrenza tra imprese del settore farmaceutico specie in riferimento al settore della ricerca innovativa.

Inoltre, osservava la Novartis che il prezzo di un farmaco non può incidere sulla scelta sulla sua erogabilità poiché l'uso *off-label* di un farmaco non autorizzato in presenza di un farmaco, invece, espressamente autorizzato per tale patologia, espone il SSN a richieste risarcitorie.

Il TAR Emilia Romagna con ordinanza n. 48/2010, ritenendo accoglibili in parte i motivi del ricorso principale presentato dalla Novartis e ritenendo altresì condivisibili le doglianze della Regione Emilia Romagna in ordine alle questioni di legittimità costituzionale della normativa esistente, ordinava la trasmissione degli atti alla Corte Costituzionale ai fini del sindacato per la presunta violazione degli artt. 2, 3, 97 e 119 della Costituzione. In particolare la citata ordinanza segnala: "In tal modo si porrebbe rimedio a situazioni nelle quali, come è avvenuto nel caso in questione, a causa di

un'inesistente concorrenza tra impresa produttrice del farmaco off-label e quella produttrice del farmaco ordinariamente autorizzato on-label, l'obbligo per il Servizio Sanitario Regionale di prescrivere il farmaco on-label costringerebbe l'amministrazione regionale e, dunque, la collettività, a sopportare un costo economico oggettivamente eccessivo, se non addirittura esorbitante, derivante dall'alto prezzo del secondo farmaco rispetto a quello – comunque parimenti efficace e già da tempo utilizzato quale farmaco off-label per la cura della patologia oftalmica D.M.L.E. fino al momento dell'immissione in commercio di "Lucentis". Sotto diverso angolo di visuale della stessa questione, il Collegio dubita che le suddette norme – ove prevedono che costituisca "valida alternativa" al farmaco straordinariamente autorizzato off-label, la sola esistenza sul mercato di un farmaco autorizzato on-label di almeno pari efficacia terapeutica, senza pertanto attribuire alcun rilievo, al fine di integrare il concetto di "valida alternativa", anche al necessario e imprescindibile fattore economico, correlato alla primaria esigenza di controllo della spesa pubblica – siano conformi al citato art. 119 della Costituzione, nella parte in cui la norma costituzionale detto controllo (e relativo contenimento della spesa in funzione di autosufficienza finanziaria) espressamente esige anche dalle amministrazioni regionali [...]"

Si sottolinea che il rinvio operato dal TAR Emilia Romagna degli atti di causa alla Corte Costituzionale non può che ritenersi necessitato da una forte esigenza di interpretazione del concetto di "valida alternativa terapeutica" che la disposizione normativa richiedeva al fine del rilascio dell'autorizzazione all'utilizzo in modalità off-label di un farmaco, in quanto già la Corte Costituzionale era intervenuta nel dichiarare l'illegittimità costituzionale della disposizione di cui all'art. 35 della L.R. Emilia Romagna n. 24/2009 che aveva introdotto il comma 3 bis nell'art. 36 della medesima legge, il quale si rammenta, era stato emanato al fine di offrire supporto normativo alla D.G.R. oggetto del citato giudizio, laddove stabiliva che la Regione potesse tramite la CRF prevedere l'uso di farmaci in modalità off-label, nel caso in cui a parità di efficacia e di sicurezza rispetto ai farmaci autorizzati in modalità on-label, si potesse ottenere una significativa riduzione della spesa farmaceutica.

Nel frattempo la Novartis presentava dinanzi al TAR del Veneto ricorso n. 280/2012 per l'annullamento della D.G.R. Veneto n. 2352/2011. In tale sede il TAR del Veneto ordinava l'acquisizione di una dettagliata relazione circa la pericolosità dell'uso intravitale di Avastin fino a giungere con la sentenza n. 1147/2013, a seguito peraltro dell'adozione della determina n. 10 del 18 ottobre 2012 ad opera dell'AIFA che escludeva definitivamente l'Avastin dalla lista dei farmaci rimborsabili dal SSN in relazione a studi clinici che ne segnalavano gravi reazioni avverse, ad annullare i provvedimenti adottati dalla Regione Veneto. Il TAR del Veneto, pur accogliendo il ricorso presentato dalla Novartis, provvedeva, altresì, a trasmettere gli atti alla Corte dei Conti competente in relazione alle affermazioni contenute nella memoria deposi-

tata in sede di causa dalla Regione Veneto laddove si affermava che il SSN si era trovato, a seguito dell'elevata differenza di prezzo tra i due farmaci (Avastin e Lucentis), a dover fronteggiare un aggravio di spese sanitario significativo, in modo tale da far verificare all'organo competente se la determina dell'AIFA soprarrichiamata abbia comportato un illegittimo esborso di denaro pubblico. Tale sentenza è stata poi oggetto di appello di fronte al Consiglio di Stato.

L'esito del giudizio della Corte Costituzionale è stato molto atteso, non solo dalla Regione Emilia Romagna, quale parte del procedimento da cui traeva origine la questione di costituzionalità delle disposizioni sopra richiamate, ma anche da tutti gli operatori del settore e dalle varie istituzioni coinvolte. Con la sentenza n. 151 del 19/5/2014 la Corte Costituzionale si pronuncia sul rinvio pregiudiziale del TAR Emilia Romagna dichiarando l'inammissibilità della questione di legittimità costituzionale posta alla sua attenzione. Invero, però, con la citata sentenza la Suprema Corte dà una interpretazione dirimente sul concetto di "valida alternativa terapeutica" e precisamente: *"Il criterio della "valida alternativa" presuppone, dunque, la comparazione da parte dell'Agenzia dei farmaci "equivalenti" sotto il profilo sia medico-scientifico, sia economico, atteso che un farmaco alternativo da un punto di vista medico-scientifico potrebbe non essere una "valida alternativa terapeutica" quando non garantisca - dal punto di vista economico - finanziario - una sufficiente utilizzazione a carico del SSN in termini di rapporto numerico tra dosi acquistabili del farmaco e pazienti curabili, così realizzando condizioni economicamente non accettabili e discriminatorie tali da limitare l'accesso alle cure e, dunque, ledere la tutela del diritto alla salute costituzionalmente garantita. Lo stesso può dirsi nell'ipotesi inversa"*.

L'interesse in gioco nella vicenda in questione, sottolineato proprio dalla poc'anzi citata pronuncia costituzionale, tenendo presente la necessità di rendere un servizio pubblico volto alla tutela della salute e, nel contempo, interesse della collettività, non può prescindere dai costi che la collettività è tenuta a sostenere e nell'attuale fase di grave crisi economica se *"non in un'astratta, irrealistica e ormai, inattuale considerazione dei valori costituzionali in gioco"*, come acutamente osservava il Consiglio di Stato con ordinanza n. 2021/2014 nel ricorso n. 9133/2013 presentato dalla Regione Veneto avverso la sentenza n. 1147/2013 pronunciata dal Tar Veneto con la quale ne sospendeva l'efficacia esecutiva.

Nell'ambito delle iniziative promosse dalla Regione Emilia Romagna si segnala anche il finanziamento di una revisione della letteratura in materia di efficacia e sicurezza dei diversi farmaci, tale ricerca affidata al Centro Cochrane Italiano, concludeva che: *"I dati suggeriscono che non ci sono prove che il Lucentis sia più sicuro di Avastin se si considerano tutte le informazioni disponibili da studi clinici randomizzati e controllati. Tuttavia, alcune limitazioni nelle analisi devono essere tenute in considerazione: le definizioni di eventi avversi gravi sono molto eterogenee; alcuni eventi avversi sono rari; in*

alcuni studi la segnalazione degli eventi avversi gravi potrebbe non essere ottimale; i dati di alcuni studi possono non essere stati pubblicati".

L'indagine dell'Autorità Garante della Concorrenza e del Mercato

Nell'ambito della vicenda in questione un ruolo rilevante è stato svolto dall'Autorità Garante della Concorrenza e del Mercato (AGCM), che ha compiuto una specifica indagine in ordine ad una possibile intesa anticoncorrenziale posta in essere dalle aziende farmaceutiche produttrici dei due farmaci Avastin e Lucentis. L'indagine in parola ha preso le mosse nel febbraio 2013 sulla base delle segnalazioni ricevute da detta Autorità ad opera dell'Associazione italiana unità dedicate autonome private di day surgery, della Società Oftalmologica Italiana, della stessa Regione Emilia-Romagna, nonché dell'Associazione di consumatori Altroconsumo. L'istruttoria compiuta dall'AGCM apre uno scenario sconcertante in ordine ai rapporti intercorrenti tra le due ditte produttrici dei due farmaci Avastin e Lucentis con citate una serie di e-mail che molto fanno riflettere sulle dinamiche interne alle dette case farmaceutiche produttrici.

In particolare afferma l'Autorità Garante della Concorrenza e il Mercato (AGCM): *"le evidenze descritte dimostrano che la Roche e Novartis, anche attraverso le controllate Roche Italia e Novartis Farma, hanno posto in essere una concertazione pervasiva e continuata volta ad ottenere una "differenziazione artificiosa" dei farmaci Avastin e Lucentis, manipolando la percezione dei rischi dell'uso in ambito oftalmico di Avastin. Ciò è avvenuto con l'obiettivo di una illecita massimizzazione dei rispettivi introiti - introiti derivanti, nel caso del gruppo Novartis, dalle vendite dirette di Lucentis e dalla partecipazione del 33% detenuta in Roche, nel caso del gruppo Roche dalle royalties ottenute sulle stesse tramite la propria controllata Genentech - e un'incidenza diretta sull'equilibrio della spesa sanitaria sia in ambito pubblico che privato. [...] I contenuti specifici dell'intesa: le condotte delle imprese Parti si sono ispirate ad una concertazione orizzontale finalizzata ad impedire che le applicazioni off-label di Avastin erodessero quelle on-label di Lucentis, dalle quali sia Roche che Novartis attendevano i propri maggiori utili[...]. Nell'ambito delle condotte orizzontali delle imprese parti, emerse chiaramente dalle risultanze istruttorie, ai fini dell'applicazione dell'art. 101 TFUE risulta: i) un piano condiviso volto a un'artificiosa "differenziazione" di Avastin e Lucentis, ottenuta manipolando la percezione dei rischi dell'uso in ambito oftalmico del primo per condizionamento della domanda. Tale manipolazione è stata perseguita da un lato tramite la produzione e diffusione di notizie in grado di ingenerare preoccupazioni pubbliche sulla sicurezza degli usi intravitreali di Avastin, dall'altro con la minimizzazione dei risultati scientifici di studi comparativi indipendenti relativi all'equivalenza di Avastin e Lucentis in ambito oftalmico (Gli studi cui si fa riferimento sono lo studio americano CATT - Comparison of Age related ma-*

cular degeneration Treatments Trials - promosso dal National Institute of Health e dallo studio inglese IVAN - *Inhibit VEGF in Age-related choroidal neovascularisation* - promosso anch'esso da una istituzione pubblica, in questo caso dal National Healthcare System inglese) [...] ii) un interesse congiunto dei gruppi Roche e Novartis relativamente alla modifica del riassunto delle caratteristiche del prodotto (RCP) di Avastin in corso presso EMA e a un auspicato conseguente invio di una comunicazione formale ai professionisti medici (DHCP), provocati dalle attività di Roche - in quanto Marketing Authorisation Holder (MAH) di Avastin, dunque unica impresa autorizzata a interventi di farmacovigilanza rispetto a tale farmaco - e direttamente funzionali al piano di cui al punto precedente; iii) un coordinamento delle condotte mantenute dalle filiali italiane dei gruppi Roche e Novartis - avvenuto a mezzo di incontri diretti e scambi di e mail tra i vertici delle due imprese - per la gestione concertata di una serie di questioni più propriamente nazionali relative alla concorrenza tra Avastin e Lucentis in ambito oftalmico”.

E ancora concludeva l'Autorità: “I due gruppi [farmaceutici] si sono accordati illecitamente per ostacolare la diffusione dell'uso di un farmaco molto economico, Avastin, nella cura della più diffusa patologia della vista tra gli anziani e di altre gravi malattie oculistiche, a vantaggio di un prodotto molto più costoso, Lucentis, differenziando artificialmente i due prodotti. Per il Sistema Sanitario Nazionale l'intesa ha comportato un esborso aggiuntivo stimato in oltre 45 milioni di euro nel solo 2012, con possibili maggiori costi futuri fino a oltre 600 milioni di euro l'anno. A Novartis e Roche sono state imposte sanzioni rispettivamente di 92 e 90,5 milioni di euro [...] ciò ha reso particolarmente difficoltoso l'accesso alle cure per i malati di patologia della vista gravi e diffuse, avendo prodotto sicuri effetti sul bilancio economico del sistema sanitario nel suo complesso”.

La sanzione amministrativa inflitta dall'AGCM è stata estremamente onerosa ben 180 milioni di euro per le aziende farmaceutiche parti del procedimento, con una forte risonanza mediatica dall'esito dell'indagine.

Successivamente la Commissione Tecnico Scientifica (CTS) dell'AIFA, nel corso nella seduta del 9 e 10 giugno 2014, si è espressa a favore dell'inserimento di bevacizumab (Avastin) nell'elenco dei farmaci erogabili a totale carico del Servizio Sanitario Nazionale (SSN), ai sensi della legge 648/96, per il trattamento della degenerazione maculare legata all'età (AMD).

L'inserimento veniva effettuato “individuando all'unanimità una serie di condizioni indispensabili a tutela della salute dei pazienti” e precisamente:

- “il confezionamento in monodose del farmaco bevacizumab per l'uso intravitale dovrà essere effettuato, per garantirne la sterilità, esclusivamente dalle farmacie ospedaliere in possesso dei requisiti necessari, nel rispetto delle Norme di Buona Preparazione;
- la somministrazione di bevacizumab per uso intravitale

dovrà essere riservata a centri oculistici ad alta specializzazione presso ospedali pubblici individuati dalle Regioni;

- la somministrazione del farmaco potrà avvenire solo previa sottoscrizione da parte del paziente del consenso informato, che contenga le motivazioni scientifiche accompagnate da adeguate informazioni sull'esistenza di alternative terapeutiche approvate, seppure ad un costo più elevato a carico del SSN;
- l'attivazione di un registro di monitoraggio a cui sia allegata la scheda di segnalazione delle reazioni avverse”.

Il parere della CTS dell'AIFA è stato espresso alla luce delle richieste avanzate dalle Regioni Veneto ed Emilia Romagna per l'inserimento di bevacizumab nella lista della legge 648/96 per la degenerazione maculare legata all'età, visto il parere del Consiglio Superiore di Sanità (CSS) in merito al profilo di sicurezza e di efficacia dei farmaci Avastin e Lucentis (sezione V seduta del 15 aprile 2014) e la nuova regolamentazione sull'uso off-label dei farmaci (D.L. 20 marzo 2014, n. 36 convertito in Legge 16 maggio 2014, n. 79). L'esclusione delle strutture ospedaliere private ha naturalmente determinato una ulteriore reazione da parte delle associazioni delle stesse, con ulteriori azioni anche legali.

Le modifiche normative

Un primo tentativo di operare una modifica normativa sull'utilizzo in modalità *off-label* dei farmaci era stato effettuato nell'ambito del cosiddetto Decreto Balduzzi (D.L. 158/2012), ma tali disposizioni non furono convertite in legge.

Solo all'esito dell'indagine dell'AGCM si riapriva la questione sul versante politico con un intervento specifico del Legislatore che provvedeva ad adottare il Decreto legge 20 marzo 2014, n. 36. La soluzione originariamente prospettata dal Legislatore risultava alquanto complessa, artificiosa e in sede di conversione del sopracitato decreto con Legge 16 maggio 2014, n. 79 si procedeva ad una complessiva riscrittura della norma. In particolare è utile segnalare i seguenti punti:

- “anche su richiesta delle regioni e delle province autonome di Trento e di Bolzano o delle società scientifiche nazionali del settore clinico di specifico interesse, sentito il Consiglio superiore di sanità, alla sperimentazione clinica di medicinali per un impiego non compreso nell'autorizzazione all'immissione in commercio”.
- “Anche se sussista altra alternativa terapeutica nell'ambito dei medicinali autorizzati, previa valutazione dell'Agenzia italiana del farmaco (AIFA), sono inseriti nell'elenco di cui al comma 4, con conseguente erogazione a carico del Servizio sanitario nazionale, i medicinali che possono essere utilizzati per un'indicazione terapeutica diversa da quella autorizzata, purchè tale indicazione sia nota e conforme a ricerche condotte nell'ambito della comunità medico-scientifica nazionale e internazionale, secondo parametri di economicità e appropriatezza. In tal caso l'AIFA attiva

idonei strumenti di monitoraggio a tutela della sicurezza dei pazienti e assume tempestivamente le necessarie determinazioni”.

Tale modifica normativa recepisce le richieste delle Regioni di poter promuovere delle sperimentazioni su indicazioni diverse da quelle registrate e amplia il possibile utilizzo off label dei farmaci, mantenendo il ruolo centrale dell'AIFA nel governo complessivo dell'assistenza farmaceutica.

Discussione

Non c'è dubbio che la regolamentazione dell'utilizzo dei farmaci nel sistema normativo è finalizzata alla garanzia della sicurezza del paziente e dell'efficacia, nonché dell'economicità dei trattamenti. Nel caso specifico l'uso del farmaco Avastin è consolidato in molti altri paesi, ma la regolamentazione veniva a limitarne l'uso.

Le scelte adottate dall'AIFA, formalmente corrette in quanto determinate dal previgente sistema normativo e dalla segnalazioni di taluni eventi avversi, potevano essere diverse in una visione più complessiva della problematica, stante il ruolo centrale che tale Agenzia è chiamata a svolgere. Certamente la definizione fornita dalla Corte Costituzionale del concetto di “valida alternativa terapeutica” testimonia che tale locuzione non doveva ridursi ad un mero riscontro circa l'esistenza in commercio di farmaci già autorizzati per quella patologia, quanto, invero, ferma restando l'esistenza di evidenze scientifiche al riguardo, estendersi ad una valutazione di efficacia ed appropriatezza in modo tale che potesse ritenersi “non valida alternativa” l'esistenza di un farmaco autorizzato in modalità on-label ma che dal punto di vista economico non fosse stato in grado di garantire una efficiente sua utilizzazione nel sistema sanitario pubblico. L'AIFA, dal canto suo, ha sempre evidenziato di aver correttamente svolto il proprio ruolo in relazione alla negoziazione del prezzo del farmaco, che in effetti è in Italia tra i più bassi in Europa, mostrando di aver esercitato con positivo esito le competenze attribuite dal nostro ordinamento.

Nell'ambito di questa vicenda alcune Regioni hanno manifestato una significativa capacità di iniziativa e svolto un ruolo rilevante, anche sconfinando le proprie competenze, al fine di sollecitare, come in effetti è accaduto, un intervento che potesse superare la situazione determinata dal quadro normativo esistente. Da queste affermazioni scaturisce, però, l'ulteriore domanda su cosa, invece, abbiano fatto le altre Regioni che silenti sembrano aver loro malgrado accettato quanto accadeva. Naturalmente è facile immaginare che l'azione congiunta di più Regioni avrebbe potuto ridurre il protrarsi di questa vicenda, evitando un grande dispendio di risorse pubbliche in un momento, peraltro, di forte contenimento della spesa sanitaria.

Impeccabile appare la parte svolta dall'ordine giudiziario.

In ogni provvedimento (ordinanza, sentenza) pronunciato appare immediatamente visibile la complessità della vicen-

da tecnico-giuridica posta all'esame dell'autorità giudiziaria e di come questa sia stata risolta, con spunti di approfondimento, di interpretazione delle norme nella logica di un equilibrato contemperamento degli interessi di cui ciascuna parte chiedeva tutela. Ne è una riprova il rinvio del TAR dell'Emilia Romagna alla Corte Costituzionale per la valutazione di legittimità costituzionale degli artt. 1, comma 4, del D.L. n. 536/1996, convertito dalla L. 23.12.2006, n. 448 e 8 del D.Lgs. n. 219/2006, per violazione dell'art. 2, 3, 97 e 119 della Costituzione nonostante la precedente pronuncia della Corte Costituzionale n. 8/2011 sulla accertata illegittimità costituzionale della L.R. Emilia Romagna n. 24/2009 che aveva già trattato, sebbene in termini differenti, le medesime questioni. Anche la sentenza del TAR del Veneto n. 1147/2013 con la quale, nell'accogliere il ricorso presentato dalla Novartis, il TAR rinvia gli atti di causa alla Corte dei Conti competente per gli opportuni approfondimenti in ordine ai presunti danni stimati dalla Regione Veneto sul sistema sanitario in ordine alla mancato inserimento di Avastin nella Lista 678. Anche l'interpretazione fornita al concetto di “valida alternativa” dalla Corte Costituzionale torna a porre al centro il necessario contemperamento degli aspetti economici nell'assicurare in termini di appropriatezza ed efficacia i livelli di assistenza, anche quando si tratta dell'erogazione di un farmaco.

Le scelte effettuate dalle aziende farmaceutiche coinvolte sono riportate nelle risultanze di cui al documento istruttorio contenuto nel provvedimento dell'AGCM, le quali, sebbene censurate, rispondono al perseguimento di “interessi particolari”; è utile segnalare che nel documento relativo al Bilancio sociale di una delle aziende farmaceutiche, vi è un parte che recita: “*Infine, i pazienti e la società possono beneficiare concretamente dei prodotti farmaceutici solo se possono accedervi. Per questo motivo [...] collabora con partner locali e internazionali allo scopo di migliorare l'erogazione delle cure mediche attraverso programmi di divulgazione, servizi di medicina preventiva più efficaci e una migliore accessibilità ai farmaci*”.

Conclusioni

Il “caso Avastin” può dirsi emblematico delle potenzialità e dei limiti del sistema, nonché della complessità dei ruoli che le istituzioni rappresentative di interessi pubblici sono chiamate a svolgere. Il ruolo svolto da alcune Regioni e gli atti posti in essere dalla magistratura evidenziano una capacità del sistema di comprensione dei fenomeni e di reazione, pur nella complessità delle procedure, mentre il Legislatore nazionale è intervenuto solo tardivamente.

Il caso si pone nella prospettiva più generale del rapporto dei sistemi sanitari con le Aziende farmaceutiche, che spazia dal tema della valutazione dell'affidabilità della ricerca in ambito farmacologico (Seife, 2013) sino alla difficoltà nel definire le modalità di definizione del costo dei farmaci, per la necessità di trovare un punto di equilibrio tra la remunera-

razione delle Aziende e la sostenibilità della spesa sanitaria (Banfi et al; Messori). Nel caso specifico, la comparazione dell'efficacia del trattamento con Avastin rispetto ai farmaci registrati è stata infatti promossa da istituzioni pubbliche (National Health System inglese e National Institute of Health americano), ma non in Italia, con tutte le difficoltà operative che lo sviluppo di una ricerca di questo tipo ha per un ente pubblico (Martin et al., 2010); mentre rispetto al tema della determinazione del prezzo è utile segnalare come una inchiesta giornalistica rilevava come la differenza di prezzo tra le diverse molecole per il trattamento intravitale non sembra giustificata dalle procedure di produzione (Whoriskey e Keating, 2013).

Le risultanze della indagine dell'AGCM evidenziano condotte interne che dimostrano una mancata percezione dei riflessi concreti sulla salute di scelte operate. Le organizzazioni rappresentano l'architettura dei sistemi attuali, come acutamente rilevato da Simon (Simon, 2000), ma possono determinare fenomeni anomali, caratterizzati da una sostituzione della responsabilità tecnica alla responsabilità morale (Bauman, 1992) e, specie per le organizzazioni che operano in ambito sanitario, possono produrre effetti fortemente negativi eliminando la percezione della responsabilità individuale (Appignanesi, 2014). Sebbene sia notorio che la tutela della salute costituisce uno dei principi cardine del nostro sistema giuridico, le scelte e le modalità con cui si utilizzano le necessariamente limitate risorse economiche a disposizione, incidono sulla realizzazione di tale tutela: in questo caso, la Regione Emilia Romagna segnala come per ogni milione di euro di spesa sanitaria evitabile corrisponda "a circa 12 medici, o 28 infermieri, o 34 ausiliari, oppure a 44.000 visite specialistiche".

In conclusione, nella vicenda si realizza un esempio del possibile contrasto tra le due modalità di intendere il concetto di giustizia segnalate da Amartya Sen: *nīti* e *nyāya*. Ricorda Sen che "tra le applicazioni principali del termine *nīti* ci sono quelle all'adeguatezza di una organizzazione e alla correttezza

di comportamento. Fa da contraltare a *nīti* il termine *nyāya* che corrisponde al concetto generale di giustizia realizzata. In questo quadro il ruolo delle istituzioni, delle leggi e dell'organizzazione, per quanto importante, deve inserirsi nella prospettiva più ampia e comprensiva del *nyāya*, il quale è necessariamente legato al mondo così come è fatto realmente, anziché solo alle istituzioni o alle regole date" (Sen, 2009).

In questo caso alla correttezza formale del rispetto delle norme in materia di autorizzazione dei farmaci è corrisposto un effetto fortemente distorto sul complesso del sistema sanitario, determinando un ostacolo all'accesso a un farmaco e un rilevante assorbimento di risorse.

Bibliografia

- Appignanesi R. *Una riflessione sulle professioni sanitarie nell'ambito delle organizzazioni burocratiche*. Medicina e Morale 2014;63:247-75.
- Banfi R, Attanasio F, Palazzi N, et al. *Avastin versus Lucentis. Il caso di due farmaci intrappolati tra sostenibilità, prescrizione off-label e pratica clinica*. Giornale italiano di Farmacia clinica 2013;27:15-21.
- Bauman Z. *Modernità e olocausto*. Il Mulino, Bologna 1992:143.
- Martin DF, Maguire MG, Fine LF. *Identifying and eliminating the roadblocks to comparative-effectiveness research*. N Eng J Med 2010;363:105-6.
- Messori A. *Avastin-Lucentis: off-label e dintorni*. Recenti Prog Med 2014;105:137-40.
- Seife C. *La ricerca farmaceutica è affidabile*. Le Scienze 2013;2:31-9.
- Sen A. *L'idea di giustizia*. Oscar Mondadori, Milano 1999.
- Simon HA. *Scienza economica e comportamento umano*. Edizioni di Comunità, Roma 2000:117-8.
- Whoriskey P, Keating D. *An effective eye drug is available for \$50. But many doctors choose a \$2,000 alternative*. The Washington Post 2013;7 December.
- URL: http://www.washingtonpost.com/business/economy/an-effective-eye-drug-is-available-for-50-but-many-doctors-choose-a-2000-alternative/2013/12/07/1a96628e-55e7-11e3-8304-caf30787c0a9_story.html

RECENSIONI
BOOK REVIEWS

La salute della filosofia. Sintomatologia e politiche della cura tra l'antica Grecia e il contemporaneo

A CURA DI SARA BARANZONI, PAOLO VIGNOLA

Aracne, Roma 2014

Il volume recentemente pubblicato da Aracne, dal titolo *La salute della filosofia*, nasce dall'unione di tredici contributi di altrettanti autori, per la maggior parte giovani ricercatori. Il filo rosso tematico che lega i diversi contenuti del volume è il ruolo della filosofia come interprete della salute del sapere e della civiltà. La filosofia, in una veste al tempo stesso inedita e antica, viene assumendo una dimensione terapeutica che la avvicina alla medicina, riportandola alla grecità classica, quando il filosofo stava alla cura dell'anima come il medico a quella del corpo.

L'assonanza tra filosofia e medicina, allora, non si pone come una scoperta recente, degli anni del *counseling* filosofico, ma come risposta ad una vocazione originaria della disciplina stessa. La filosofia, come la medicina, si è sempre occupata della cura della salute dell'uomo, in almeno due direzioni. Da un lato, come *diagnosi*: il filosofo si presenta come sintomatologo della società, come colui che vede laddove gli altri non vedono ancora, assumendo quasi il profilo del profeta. Dall'altro, come *terapia*: il filosofo come colui che suggerisce o indica un percorso di risanamento della ferita e di guarigione dalla malattia. Da queste due direzioni teoriche discendono le due sezioni del testo: la prima dal titolo *Sintomi e sintomatologie*, la seconda *Teorie e pratiche della cura*.

Filo conduttore implicito o esplicito della prima parte è la figura di Nietzsche. Direttamente analizzato nel contributo di Selena Pastorino, Nietzsche rappresenta il caso esemplare del sintomatologo, in grado di evidenziare i segnali patologici di un'epoca di decadenza e di un soggetto malato di fronte alla vita e al suo destino. Svelando la *Genealogia della morale*,

Nietzsche legge la *décadence* dell'occidente come segno di un decadimento fisico e corporeo dell'uomo.

La figura di Nietzsche rimane il riferimento indiretto del contributo su Klossowski, interprete d'eccezione del pensiero del filosofo della *Gaia Scienza*, di cui fece per primo la traduzione in francese: Giuseppe Zuccarino ci guida in una riflessione attorno al tema del rapporto tra corpo e pensiero.

Nel testo di Attilio Bruzzone, *Sotto la maschera niente. Andy Warhol e la "profondità della superficie"*, l'emancipazione dal primato del contenuto e la profondità della superficie – elementi essenziali nell'estetica di Andy Warhol – sono tracce di una presenza nietzscheana ben più che formale. L'artista, come il filosofo, diviene un sintomatologo della civiltà, in grado di cogliere il mutamento di segno della vecchia metafisica e cristallizzarlo nella rappresentazione artistica.

Interessante e articolato anche il contributo *Contro l'egemonia del simbolico*, di Alessandra Solerio, che si confronta con la filosofia dell'analogia di Enzo Melandri. Come è noto, il ponderoso studio di Melandri sull'analogia, diventato ormai un classico, è particolarmente impegnativo. L'autrice dà prova di conoscerne intimamente le pieghe, talvolta avvicinandosi e sovrapponendovisi, talvolta cercando quella distanza necessaria per meglio vedere i problemi. Epistemologia, estetica, ermeneutica e semiotica dialogano serratamente in un testo che, nonostante la mole dell'argomento, riesce sempre a mantenere una certa scorrevolezza.

Un bel saggio su Josef Pieper, condotto a partire dalle pagine di *Che cosa significa filosofare?*, e uno su Gustav Landauer chiu-

Indirizzo per la corrispondenza
Address for correspondence

Dott. Nicola Di Stefano

FAST, Istituto di Filosofia dell'Agire Scientifico e Tecnologico
Università Campus Bio-Medico di Roma
Via Alvaro del Portillo 21 - 00128 Roma
e-mail: n.distefano@unicampus.it

dono la Prima Parte, che si dimostra ricca nell'insieme anche se non sempre compatta dal punto di vista tematico.

Il titolo del volume, *La salute della filosofia*, conduce l'indagine verso la filosofia stessa: qual è lo stato di salute della filosofia? A questa domanda sembrano rispondere, o almeno suggerire qualche indicazione, i contributi della Seconda Parte, nella quale si percorrono alcune soluzioni di cura della tradizione filosofica.

Paolo Rossi apre la sezione con un pregnante saggio sul mito della cura, muovendosi con estrema disinvoltura nell'intricato mondo della mitologia greca, del quale riesce a restituire un quadro organico. Dal *Mito di Cura* alla filosofia come cura di sé nel pensiero di Edith Stein, dalla *lucidità* dell'analisi del linguaggio di Wittgenstein all'interpretazione di Derrida della *follia* di Nietzsche, fino alla farmacologia di Stiegler, passando

per l'*autobiographie* di Foucault e la proposta "ecoteologica" di Thomas Berry, gli autori conducono il lettore attraverso alcuni dei più densi nuclei tematici della filosofia contemporanea.

Il volume raggiunge ampiamente l'obiettivo evidenziato dai curatori nell'introduzione: «La raccolta di saggi qui presentata può essere dunque concepita come il tentativo di offrire un ventaglio di prospettive filosofiche, anche molto distanti tra loro, che manifestano il serio e consapevole intento di mettere al centro del discorso il rapporto tra teoria medica e pratica filosofica nonché, viceversa, tra salute e teoresi» (p. 9). *La salute della filosofia* percorre e segue, ancora una volta, il circolo virtuoso tra medicina e filosofia, nella consapevolezza che l'una e l'altra contribuiscano parimenti alla salute del corpo, alla salute dell'anima e alla crescita del sapere.

RECENSIONI
BOOK REVIEWS

L'utilità dell'inutile

NUCCIO ORDINE

Bompiani, Milano 2013

“L'ossimoro evocato dal titolo *L'utilità dell'inutile* merita un chiarimento. La paradossale *utilità* di cui parlo non è la stessa in nome della quale i saperi umanistici e, in generale, tutti i saperi che non producono profitto vengono considerati inutili. In un'accezione molto più universale, ho voluto mettere al centro delle mie riflessioni l'idea di utilità di quei saperi il cui valore essenziale è completamente libero da qualsiasi finalità utilitaristica. Esistono saperi fine a se stessi che – proprio per la loro natura gratuita e disinteressata, lontana da ogni vincolo pratico e commerciale – possono avere un ruolo fondamentale nella coltivazione dello spirito e nella crescita civile e culturale dell'umanità. All'interno di questo contesto, considero *utile* tutto ciò che ci aiuta a diventare migliori” (p. 7-8).

In questo modo Nuccio Ordine, ordinario di Letteratura Italiana nell'Università della Calabria, apre quest'ultimo suo lavoro teso ad affermare che neppure in un momento di crisi come quello attuale è utile solo quanto esita in un profitto. Anche le democrazie mercantili debbono riconoscere la straordinaria utilità di alcuni saperi ritenuti “inutili”.

A chi spetta il compito di rivelare agli esseri umani l'utilità dell'inutile? Alla filosofia, perché essa insegna loro a distinguere tra i due sensi della parola inutile. Proprio per questo, Ordine introduce il lettore alla riflessione di alcuni grandi filosofi e di grandi scrittori che hanno palesato come l'ossessione del possesso e il culto esasperato per l'utilità finiscono per esasperare lo spirito, danneggiando non solo la formazione scolastica ed universitaria, l'arte e la creatività, ma anche alcuni valori fondamentali come l'amore, la verità e la *dignitas hominis*.

Ordine, fa di più, mostra come l'utilità dell'inutile sia necessario anche alla scienza in genere e alla scienza medica in particolare, inserendo in Appendice al suo lavoro un saggio di un famoso pedagogo americano, Abraham Flexner, su *L'utilità del sapere inutile*.

Alla fine degli anni Trenta del XX secolo, Flexner è stato l'artefice della riforma delle Scuole di Medicina statunitensi e tra i più autorevoli fondatori dell'*Institute of Advanced Study of Princeton*. Egli ha proposto e utilizzato il concetto di *interesse*, che era stato introdotto nella pedagogia statunitense da John Dewey in un'accezione non utilitaristica, per opporsi ad un sapere che troppo precocemente indirizzava verso l'applicazione pratica, alla ricerca dell'utile economico. Flexner pubblica un racconto sulla storia di alcune ricerche teoriche considerate *inutili*, giacché prive di un immediato scopo pratico, le quali successivamente hanno esitato in applicazioni *utili* per l'umanità. Tra questa vi è la storia di un giovane studente di Strasburgo, Paul Ehrlich, che seguiva il classico corso di anatomia tenuto dal Professor Wilhelm von Waldeyer; il ragazzo passava molte ore totalmente assorbito nelle osservazioni al microscopio. Quando Waldeyer gli chiese cosa stesse facendo, gli rispose con un'espressione tedesca che si può tradurre “sto provando” oppure “sto giocherellando”. Il professore lo lasciò fare consapevole che il ragazzo di quei “giochi” non ne avrebbe mai fatto uso. «Successivamente andò a Breslavia dove lavorò con il Dr. Cohnheim, il maestro di un medico che conosciamo molto bene a Baltimora: il Dr. Welch, fondatore e realizzatore della John Hopkins Medical School. Non credo che l'idea dell'applicazione pratica sia mai passata per la mente di Ehrlich. Era interessato. Era curioso. Continuò a giocherellare.

Indirizzo per la corrispondenza
Address for correspondence

Maddalena Pennacchini

FAST, Istituto di Filosofia dell'Agire Scientifico e Tecnologico
Università Campus Bio-Medico di Roma
via Alvaro del Portillo 21 - 00128 Roma
e-mail: m.pennacchini@unicampus.it

Ovviamente la sua attività era guidata da un istinto preciso, ma la motivazione era puramente scientifica e non utilitaristica. Quale fu il risultato? Koch e i suoi colleghi fondarono una nuova scienza: la batteriologia. Gli esperimenti di Ehrlich vennero sviluppati da un suo compagno di studi, Weigert, che cominciò a colorare i batteri per osservare la loro differenziazione. Lo stesso Ehrlich sviluppò la tecnica di marcare cromaticamente i tessuti ematici, tecnica che è alla base delle attuali conoscenze sulla morfologia dei globuli rossi e bianchi. Ogni giorno in migliaia di ospedali in tutto il mondo viene impiegata la tecnica di Ehrlich per gli esami del sangue. Quindi quello che sembrava un banale giocherellare nel laboratorio di

anatomia di Waldeyer a Strasburgo è diventato uno strumento fondamentale nella pratica medica quotidiana» (p. 247). E gli esempi riportati da Flexner sono molti.

Ritornando al saggio di Ordine, in esso sono confluite una serie di riflessioni sparse che l'Autore aveva già anticipato nel decennio precedente e che hanno reso il lavoro frammentario e poco organico, questo però non mina la capacità di comunicare la tesi (di Flexner e fatta propria da Ordine) che pervade le pagine dell'intero saggio: "Senza nulla promettere, siamo convinti che perseguire in modo libero e disinteressato il sapere inutile, nel futuro come nel passato, potrà portare a risultati pratici" (pp. 260-261).

RECENSIONI
BOOK REVIEWS

Francesco Antonini. La vita e le intuizioni di un geriatra

GIOVANNA FERRETTI

Edizioni Polistampa, Firenze 2014

Quest'anno che ricorre il primo centenario del termine Geriatria, ci viene presentata la vita e l'attività di un uomo che a questa disciplina ha dato tanto: Francesco Antonini. A farlo è Giovanna Ferretti, la persona che ha diviso con Antonini l'avventura della prima cattedra di Gerontologia e Geriatria condividendone le intuizioni, gli entusiasmi e le speranze come segretaria dell'Istituto che Antonini ha diretto.

Erano gli anni Cinquanta quando nasce in Italia, e in alcune sue forme nel mondo, una disciplina che ha come fondamento lo studio e la cura delle persone anziane. Agli inizi degli anni Sessanta viene realizzata a Firenze la prima Scuola di Specializzazione in Gerontologia e Geriatria che dopo un anno, nel 1962, viene affidata ad Antonini. La Ferretti abilmente riesce a ricostruire gli avvenimenti di quegli anni e di quelli successivi i quali rappresentano il background per delineare la figura di Antonini che lei definisce fuori del coro. "La libertà percorre mille strade, ed ha anche altrettanti nomi. Ma la sostanza rimane la stessa, che è pensare ed agire in modo autonomo, con la garanzia di una coscienza morale e sociale. La libertà presuppone il coraggio, che serve prima per uscire da un comodo cammino tracciato, e poi per sostenere le proprie idee. E anche la capacità di porsi in posizione che consenta una visione panoramica della situazione che si vuole affrontare, per poter meglio vedere le concatenazioni possibili. E poi la fantasia, intesa come capacità di immaginare soluzioni originali, con tutta la sensibilità che serve perché queste soluzioni conducano a risultati positivi. Tanto per dare un'idea. Trovo che si possa partire da qui per delineare la personalità del Professor Antonini..." (p. 41).

Ebbene, chi legge percepisce che questa è la cifra rintracciabile in tutte le opere di Antonini: la Scuola di Specializzazione già nominata, l'Unità di Cura Intensiva Geriatrica, la Scuola Speciale per Terapisti della Riabilitazione, ne rappresentano solo una parte che gli consentono di affermare la sua idea di geriatria messa a punto e rimodulata "sul campo" nel corso degli anni. Antonini, infatti, ha introdotto un sistema efficiente che si basa sul soccorso in tempo reale su tutte le malattie a scompenso rapido, sulla mobilità, sul day hospital, sulla riabilitazione, sulla fisioterapia, sull'idea che si vive con l'attivazione mentale e l'affettività. Egli non concorda con quanti credono che l'aumento della vita media e il calo delle nascite hanno determinato un invecchiamento della popolazione, anzi ritiene che ci sia un ringiovanimento della popolazione giacché la giovinezza si è spostata più avanti e la vita attiva è diventata più lunga. Il vero problema è che si è allungata anche l'attesa della morte.

L'attenzione di Antonini è verso ogni anziano, egli guarda non solo la malattia in colui che cura, ma anche gli aspetti relazionali, sociali e familiari. Egli si avvicina ad ogni singolo individuo così da scoprirne l'identità, l'individualità, il valore.

Questo approccio persona-centrico, Antonini lo applica in ogni campo, non solo ai suoi pazienti anziani. Colpisce ad esempio come egli selezioni i candidati alla Scuola di Specializzazione che dirige, criteri di ammissione che peraltro rimarranno costanti nel tempo: un colloquio e un tema da svolgere a casa e poi spedire. Antonini si è sempre occupato personalmente di entrambe le prove e, soprattutto nel colloquio tendeva a far emergere la personalità del candidato, le sue motivazioni, e non la preparazione nozionistica, facendo spesso

Indirizzo per la corrispondenza
Address for correspondence

Maddalena Pennacchini

FAST, Istituto di Filosofia dell'Agire Scientifico e Tecnologico
Università Campus Bio-Medico di Roma
via Alvaro del Portillo 21 - 00128 Roma
e-mail: m.pennacchini@unicampus.it

delle domande che mettevano l'interlocutore in difficoltà così da saggiarne le risorse. Un ex-allievo ricorda "perfettamente una domanda trappola del Professore durante la prova orale. Mi chiese se il mio interesse medico per gli anziani potesse essere attribuito alla constatazione che questi soggetti, per lo più alla fine della vita, creano meno responsabilità in chi li cura, e che perciò la scelta di un medico di occuparsi di loro potrebbe equivalere ad una scelta di comodo, a quella di uno scarico definitivo di grosse responsabilità professionali. Risposi decisamente di no, la mia scelta derivava dalla mia esperienza di medico di famiglia che mi aveva portato a concludere che i soggetti più vecchi erano quelli che, alla fine, rispondevano meglio alle cure e che, se non trascurati e sottoposti ad atteggiamenti di rinuncia preconcepita da parte della medicina ufficiale, possono dare al medico e a chi li assiste le migliori soddisfazioni. La risposta fu talmente apprezzata che, alla fine dell'esame, andammo a pranzo insieme" (p. 64).

Altrettanto interessante è il fatto che in aula, i docenti nominati per le singole materie, trovino anche Antonini il quale interviene frequentemente; rammenta il Prof. Pepeu: "Preparavo le lezioni con molta cura, perché è sempre stata

mia abitudine ma anche perché sapevo che Francesco sarebbe stato presente, mi avrebbe interrotto per chiedere chiarimenti ogni qualvolta il mio discorso non fosse stato del tutto chiaro, avrebbe stimolato gli specializzandi a fare domande e avrebbe concluso la lezione con domande, obiezioni e indicazioni di carattere pratico... non perdeva occasione di ribadire i suoi principi base della geriatria... Aveva una visione positiva e innovativa della vecchiaia... spesso i suoi interventi erano paradossali, le sue domande erano talvolta ingenui, le interruzioni così lunghe da obbligarmi a chiedere se potevo finire la lezione o la continuava lui. Francesco mi ha fatto capire la vecchiaia a mi ha preparato a viverla" (p. 55).

Il libro della Ferretti, è un libro particolare, difficile da catalogare: non è una biografia, non è un libro commemorativo, è molto di più perché i ricordi dell'autrice e quelli di molti ex-allievi e colleghi lasciano in chi legge suggestioni e spunti che spingono all'iniziativa pratica. Antonini è stato un Maestro, ma è ancora un Maestro per chi volesse imparare da lui come saper pensare fuori del coro, aver fiducia nelle proprie intuizioni e forza per dargli una forma compiuta fino alla realizzazione.

**CARING: ETHICAL ISSUES AND APPROACHES IN PATIENTS' CARE***PRENDERSI CURA: QUESTIONI ETICHE E APPROCCI NELLA CURA DEI PAZIENTI***44 Ethical implications of care in terminally ill patients***Implicazioni etiche nella cura dei malati terminali***LUZ MARÍA PICHARDO GARCÍA, JOSÉ ANTONIO SÁNCHEZ BARROSO, CHARLOTTE MICHELE COULON****58 Care approaches of breast cancer, towards an awareness of body image***Approcci di cura per il cancro al seno, verso una consapevolezza dell'immagine corporea***LUCIA GIULIANI, MARIKA LANGELLA****62 Nursing care dependency in cancer patients***La dipendenza dall'assistenza nel paziente oncologico***MICHELA PIREDDA, MARIA TERESA CAPUZZO, MARIA MATARESE, MARIA GRAZIA DE MARINIS****67 "Active home-based": a new model for cancer treatment***"Active home-based": un nuovo modello per il trattamento del cancro***ANNAMARIA DI MARI, SEBASTIANO BORDONARO, PAOLO TRALONGO****INTERVISTA***INTERVIEW***74 Intervista a Sylvie Ménard***Interview with Sylvie Ménard***ELISABETTA LISI, PAOLA BINETTI****ETICA DELLA RICERCA***RESEARCH ETHICS***85 Filosofia pratica: studio teoretico delle "Good Laboratory Practice"***Good Laboratory Practice Handbook***GIAMPAOLO GHILARDI****91 Il caso Avastin: tra regolamentazione dell'uso dei farmaci e contenimento della spesa***The Avastin affaire: between regulation of drug use and expenditure restraint***MARIANNA CATALINI, REMO APPIGNANESI****RECENSIONI***BOOK REVIEWS*
