



CULTURA E VITA



Le neoplasie nella storia

Modena 9 marzo 2011

PierFranco Conte

**Dipartimento di Oncologia, Ematologia e Malattie dell' Apparato Respiratorio
Università di Modena e Reggio Emilia**



Department of Oncology, Haematology and Respiratory Diseases
Section of Oncology
University of Modena and Reggio Emilia
Modena

Cancer: from Myth to Science

Antiquity (V bC – XV AD)	Ippocrates Galeno	Disease of body fluids
Renaissance (XVI – XVIII AD)	Vesalio Parè	Body fluids and Anatomy
Modern Era (XVIII-XIX AD)	Virchow,Ehrlich, Halsted,Roentgen	Disease of the Cell
The Conquest (XX- present)	Watson&Crick, Goodman, Vogelstein,Baltimore	Genetic Disease

Modern myths about cancer

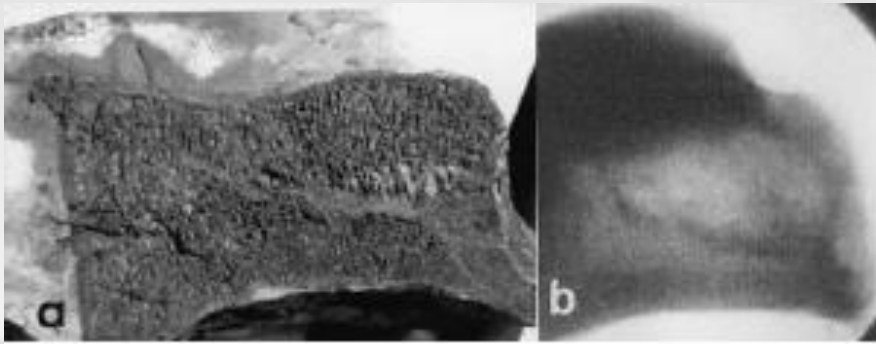
- There was once a world without cancer....
- There will be soon a world without cancer.....



Cancer has always been with us even before we were here.....

B. M. Rothschild · D. H. Tanke · M. Helbling ·
L. D. Martin

Epidemiologic study of tumors in dinosaurs



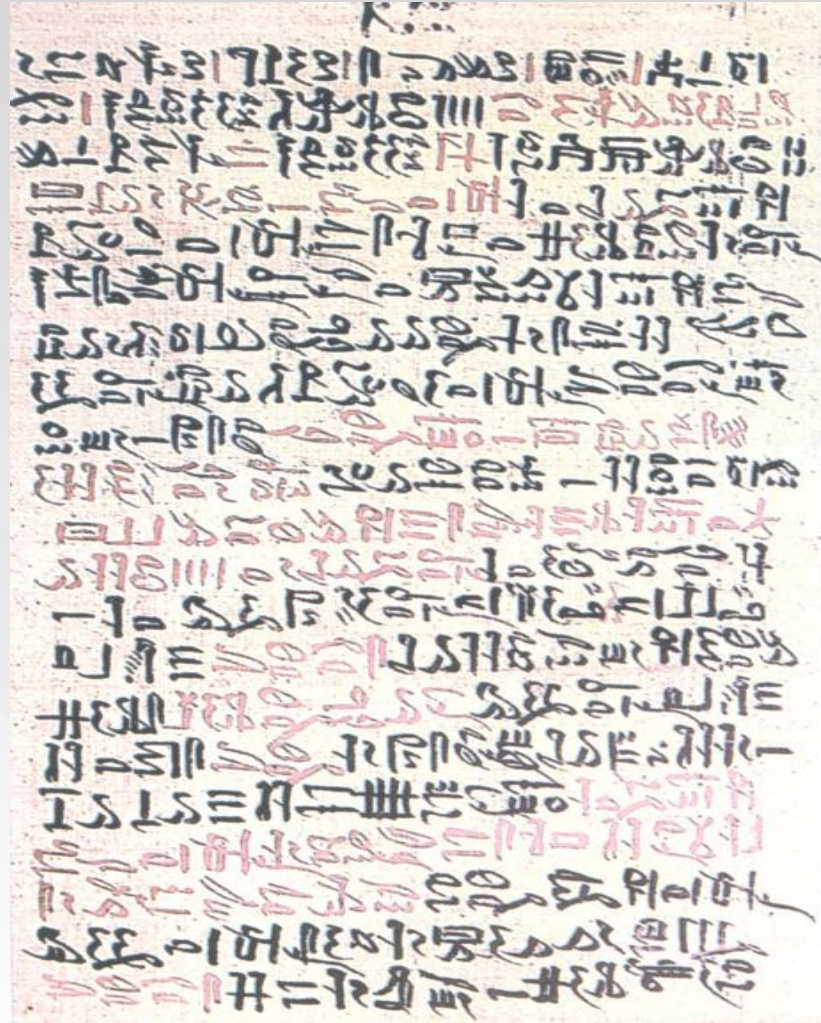
Bone tumors found in vertebrae of :
29/97 Hadrosauran dinosaurs
0/ 611 non Hadrosauran dinosaurs

Possible explanation of different epidemiology:
Stomach content of Hadrosaurs include conifers.
This diet is unique to Hadrosaurs

Instructions about the growing breast cancer

If you examine a patient who has a growing tumor of the breast and you see a mass on her breast; if you put your hand on this breast and this mass and you feel that are very cold; if there is no fever when you touch her; if there are no granules and there is no secretion and if you feel a bulge under your hand, the diagnosis that you will pronounce on her is that she has a growing tumor, a disease against I will fight but for which there is no treatment

Smith papyrus (1500 b.C.); copy of a text from Imhothep (2800 b.C.)



Conoscenze di Ippocrate

“Cancros occultos omnes habentes melius est non curare, curati enim cito pereunt, non curati longius tempus perdurant”

Distingue cancro superficiali e profondi (nasofaringe, mammella, utero)

Riconosce il dolore da metastasi scheletriche

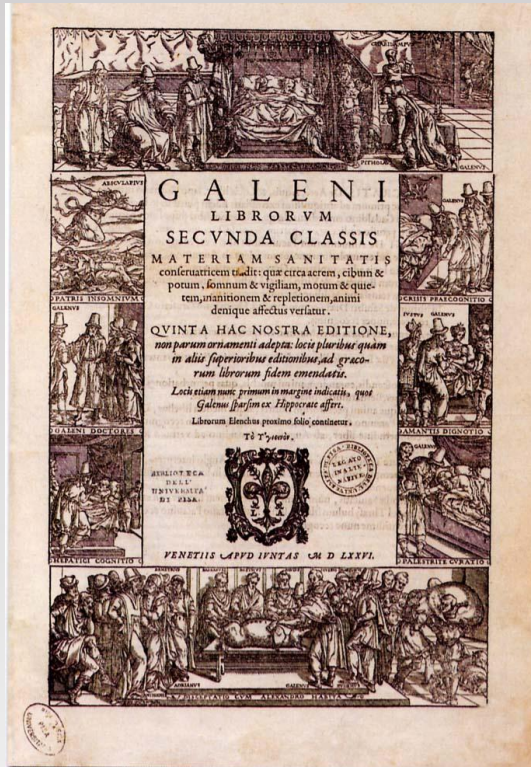
Descrive i sintomi dell' ipercalcemia maligna

E' conscio del decorso fatale del cancro

Associa cancro ed età avanzata *“fra le malattie che non si sviluppano prima della pubertà c'è il cancro non congenito”*

Claudio Galeno (129-200 d.C.)

Critica molti trattati medici
ammira Ippocrate



*“spesso una malattia prende il nome dalla parte del corpo in cui origina, come pleurite, artrite... talora dai sintomi, come ileo, tenesmo o spasmo... e talora da entrambi, come cefalalgia o otalgia... e talora dalla somiglianza con qualcosa di esterno al corpo, come elefantiasi, o **cancro** o polipo...”*

“Il carcinoma è un tumore maligno e duro, ulcerato o non ulcerato. Esso prende il nome da un animale chiamato granchio. Sulle mammelle noi abbiamo visto spesso dei tumori che somigliano proprio a questo animale. E come le zampe del granchio si dispongono sui due lati del suo corpo, così le vene stirate dall’ingrossamento innaturale somigliano al granchio come forma”

(Galeno)

...la fermezza con cui i tumori carcinomatosi si fissano ai tessuti sottostanti somiglia alla fermezza delle chele del granchio...

(Paolo di Egina)



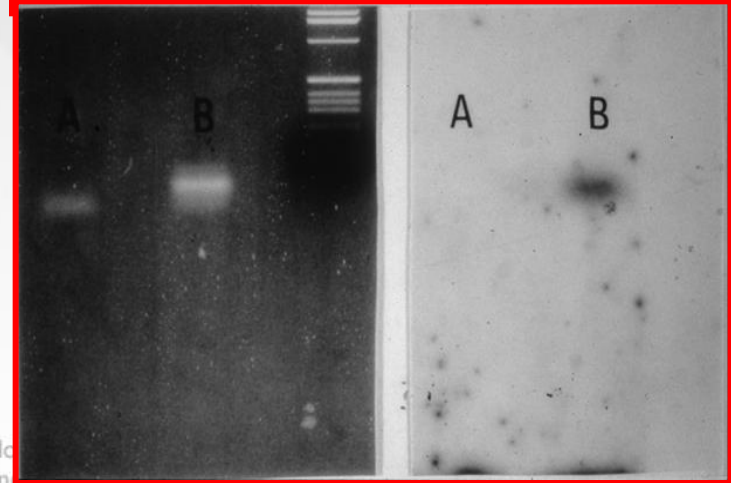
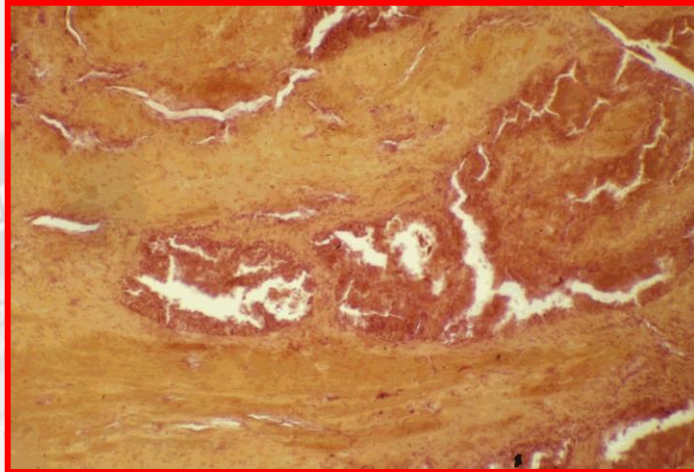
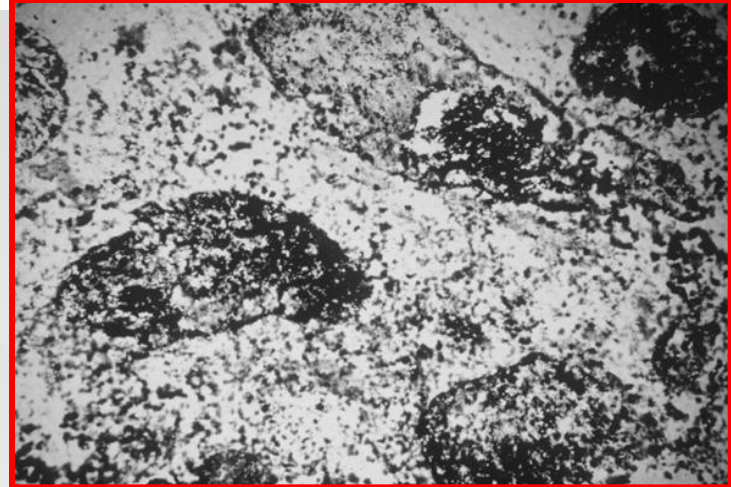
Section of Oncology
University of Modena and Reggio Emilia
Modena

Gene-environment interactions in the pre-Industrial Era: the cancer of King Ferrante I of Aragon (1431-1494)☆☆☆

Laura Ottini MD^{a,*}, Mario Falchetti^a, Silvia Marinozzi^a,
Luciana Rita Angeletti^a, Gino Fornaciari MD^b

^aDepartment of Experimental Medicine, "Sapienza" University of Rome, Viale Regina Elena, 324, 00161- Rome, Italy

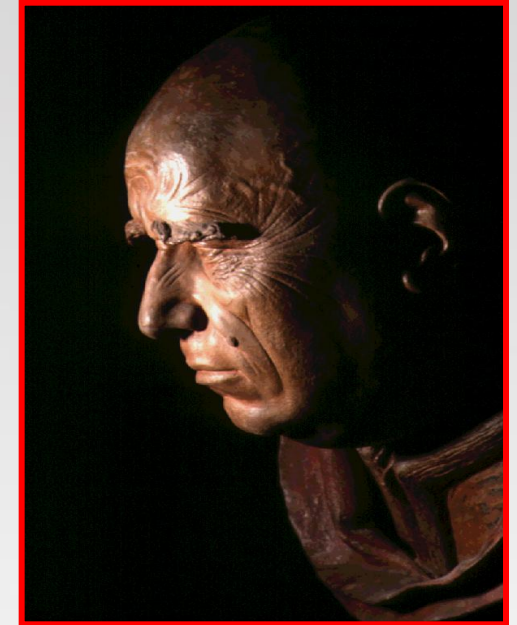
^bDepartment of Oncology, Transplants and New Technologies in Medicine, University of Pisa, Via Roma 57, 56126-Pisa, Italy



Department of Oncology, Haematology,
Section of Oncology,
University of Modena and Reggio Emilia
Modena

Ferrante 1 di Aragona

diagnosi di adenocarcinoma del colon con mutazione k-ras



Le abitudini alimentari, riflesse dai menù della corte aragonese di Napoli, evidenziano un massiccio consumo di carni rosse. Pertanto questo “ambiente alimentare” spiega bene l’insorgenza del tumore che uccise il sovrano oltre cinque secoli orsono.

“Cancros occultos omnes habentes melius est non curare, curati enim cito pereunt, non curati longius tempus perdurant”

Ippocrates, V century BC

“Tra le specie di cancri ve ne sono due principali, ossia uno non ulcerato, volgarmente chiamato apostematoso e quasi da tutti gli antichi cancro occulto o larvato, l’altro ulcerato e manifesto (...). Infine vi sono dei cancri che hanno sede nelle parti interne, come intestini, mesentere, matrice, retto ed altre parti interiori . Le femmine ne sono affette più degli uomini (...). Ogni cancro è quasi incurabile, o difficilissimo a guarirsi (...). Quando ha sede nella mammella, apporta spesso infiammazione sotto le ascelle o tumefazione alle ghiandole di questa regione.”

Ambroise Paré, 1509-1590

“Sempre fugio quantum possem sectionem omnem in corpore humano”

“ Quiescente cancro, medico quiescente”

G Falloppia, Opera omnia, 1584

Epidemiologia dei tumori



Bernardino Ramazzini
Carpi, 1633 – 1714
Carcinoma mammario nelle monache
De morbis arificum diatriba

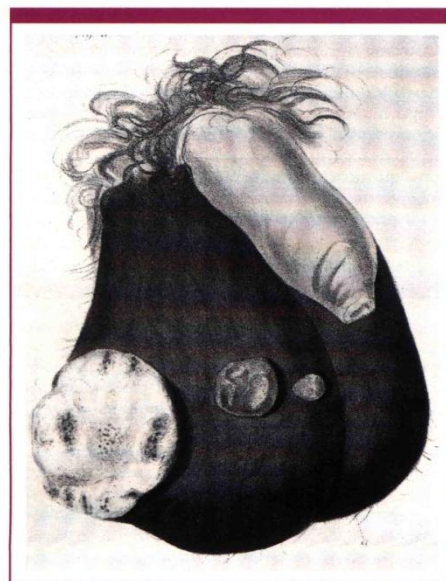


FIGURA 28.2 IL cancro dello spazzacamino come venne illustrato nel 1841 da un chirurgo inglese, Sir Astley Cooper. Sono mostrati tre stadi; da destra a sinistra: precoce, più avanzato e ulcerato. (Adattato da [46].)

Sir Percival Pott
Londra 1714 – 1788
Esposizione cronica alla fuliggine
e cancro allo scroto

Respiratory Diseases

io Emilia



DEATH

N. Dorsey, Miss Catherine V. F.W.S. Aet 50 Wd C
7505 Sykesville, Md.

0926
2012

I Adm: March 22/05. Disch: May 1/05.

Operation: Apr 3/05a: Dr. Halsted. Excision left breast, axillary and cervical glands. Ext. jugular vein "ligated and excised." "Skin closed with subcutaneous silver" Thiersch graft.

Tumor: Small infiltrating scirrhus, metastases to axilla; in upper outer quadrant, 8 x 7 cm. in diameter.

Incision: Circular; over shoulder; to clavicle.

Closure: Small drains in neck and axilla. Arm N.I.

Post Op: Apr 13: Grafts practically all taken. Neck incision healed p.p. No puffiness, no filling up. Axillary fold well preserved. Arm N.I.

Adm II: June 21/07. Disch: July 15/07.

June 22/07: Cauterization (Pacquelin cautery) of local recurrence, left breast.

Note on admission states that there was no swelling of arm after the operation of Apr 3/05.

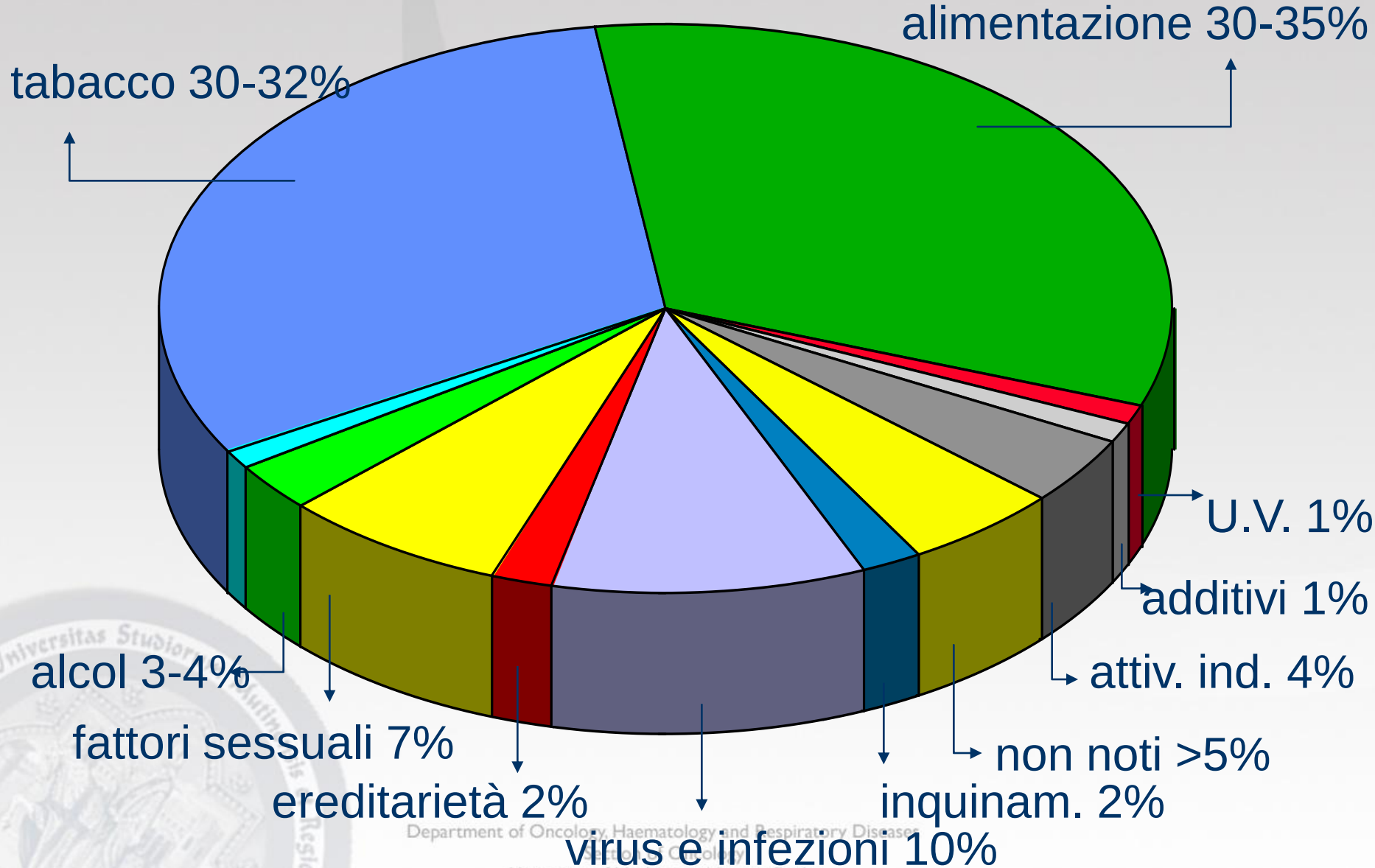
Post Op: No infection.

(over)

On the treatment of inoperable cases of carcinoma of mamma: suggestions for a new method of treatment, with illustrative cases.

Beatson GT – Lancet ii: 104-107/162-165, 1896

fattori di rischio



R Doll e R Peto, *The causes of cancer*. Oxford University Press, 1981

Modern myths about cancer

- There was once a world without cancer.....
 - cancer was here before mankind
 - increase incidence because of better diagnosis, longer life expectancy, risk factors
- There will be soon a world without cancer.....



Cancer burden worldwide- Globocan 2002

- # new cancers/yr 9.135.000
- # cancer deaths/yr 5.658.000
- # cancers in developing countries 4.851.000
- # cancer deaths in developing countries 3.400.000

Probabilità di sviluppare un tumore in Italia		
sede tumorale	maschi	femmine
tutte le sedi	2	3
mammella	-	9
cute, non melanomi	7	14
prostata	8	-
polmone	9	37
colon-retto	10	17
vescica	25	187
stomaco	25	42
retto	28	56

UMBERTO VERONESI IN 15 ANNI SCONFIGGEREMO I TUMORI

La ricerca adesso ha tutte le carte per lanciare la sfida finale nella battaglia contro il cancro. Lo ha detto l'ex ministro Umberto Veronesi, oncologo, in occasione della giornata nazionale della lotta contro i tumori organizzata dall'Associazione italiana per la ricerca sul cancro (Airc) (CORRIERE DELLA SERA 12/11/2002)



BERLUSCONI: «SCONFIGGEREMO ANCHE IL CANCRO»

ROMA (20 marzo 2010) - Tre anni alla fine della legislatura. Tre anni «decisivi» per portare a termine la «rivoluzione liberale» che comprende le riforme delle istituzioni, della giustizia, del fisco e persino la vittoria su una malattia come il cancro. Silvio Berlusconi, dal palco di piazza San Giovanni, è tornato sul tema delle riforme. «Ci aspettano tre anni di lavoro - ha detto - Tre anni nei quali, uscendo via via dalla crisi, attueremo le grandi riforme. Le riforme istituzionali, dalla riduzione del numero dei parlamentari, all'elezione diretta del premier o del presidente della Repubblica; la grande, grande, grande riforma della giustizia; la profonda riforma e l'ammodernamento del sistema fiscale, la questione del federalismo. Continueremo con la stessa determinazione la lotta contro la mafia e la criminalità organizzata. Vogliamo dare più sicurezza per i cittadini, vogliamo arrivare ad avere meno tasse, meno burocrazia, più infrastrutture e più verde. Vogliamo anche vincere il cancro che colpisce ogni anno 250mila italiani e che riguarda quasi due milioni di nostri cittadini. Dobbiamo affrontare questi tre anni forti di un pieno mandato dagli italiani perché saranno tre anni decisivi per quella rivoluzione liberale che abbiamo promesso agli italiani».



Department of Oncology, Haematology and Respiratory Medicine
Section of Oncology
University of Modena and Reggio Emilia
Modena

La Repubblica N

- Dec 1971, National Cancer Act by Richard Nixon

Conquest of Cancer is a National Crusade

One tumor is smarter than 100 brilliant cancer scientists
O. Brawley, American Cancer Society

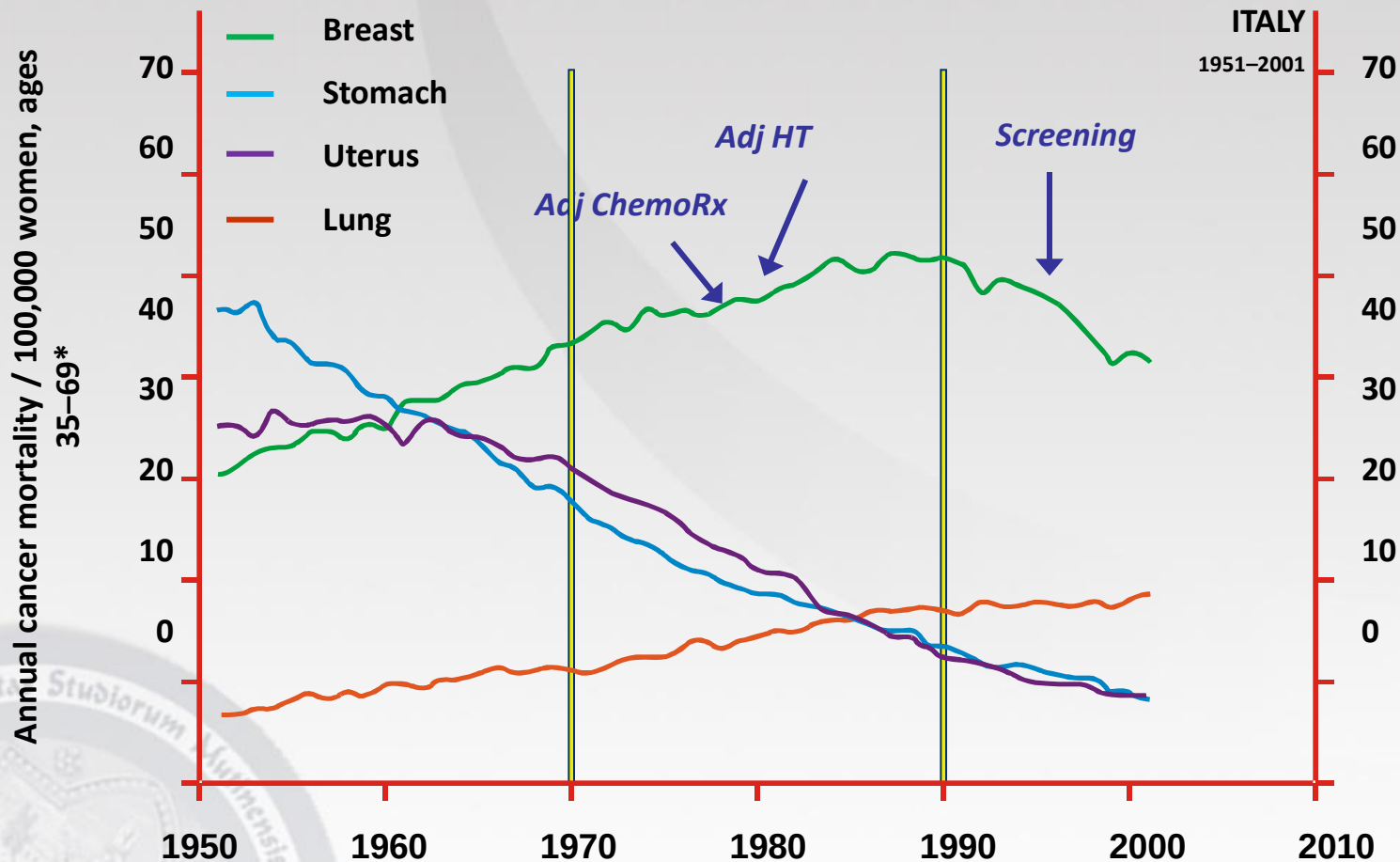
We fought cancerand cancer won
(Newsweek, september 6, 2008)

- 1971
- 1971
- 1971



Department of Oncology, Haematology and Respiratory Diseases
Section of Oncology
University of Modena and Reggio Emilia
Modena

Cancer Mortality in women - Italy



*Mean of annual rates in the component 6-year age groups

Department of Oncology, Haematology and Respiratory Diseases
Section of Oncology
University of Modena and Reggio Emilia
Modena

Source: WHO mortality and UN population estimates

Carcinogenesi multistadio

il cancerogeno induce
modificazioni
irreversibili al Dna
cellulare

processo lento e
reversibile, capace di
rendere conclamato
l'evento biologico
avvenuto nello stadio
di iniziazione

le cellule tumorali
acquisiscono caratteri
biologici tipici come
l'invasività e la capacità di
metastatizzare a distanza

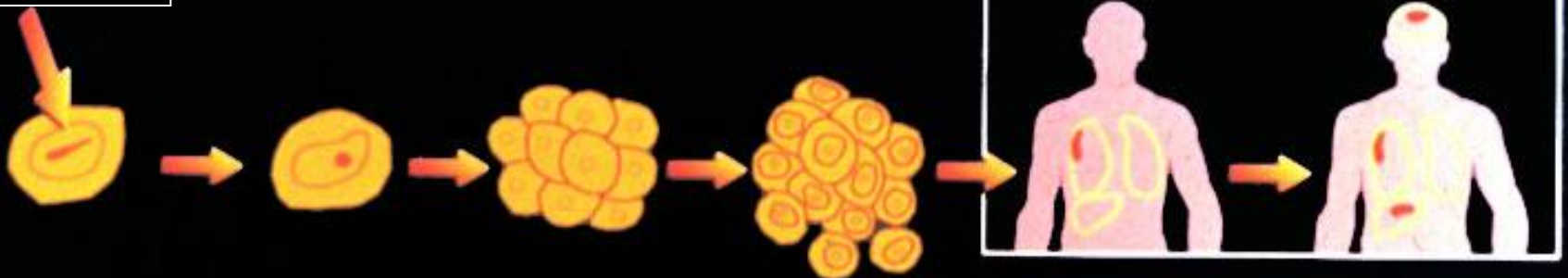
Iniziazione

Promozione

Crescita tumorale

ProgressionC

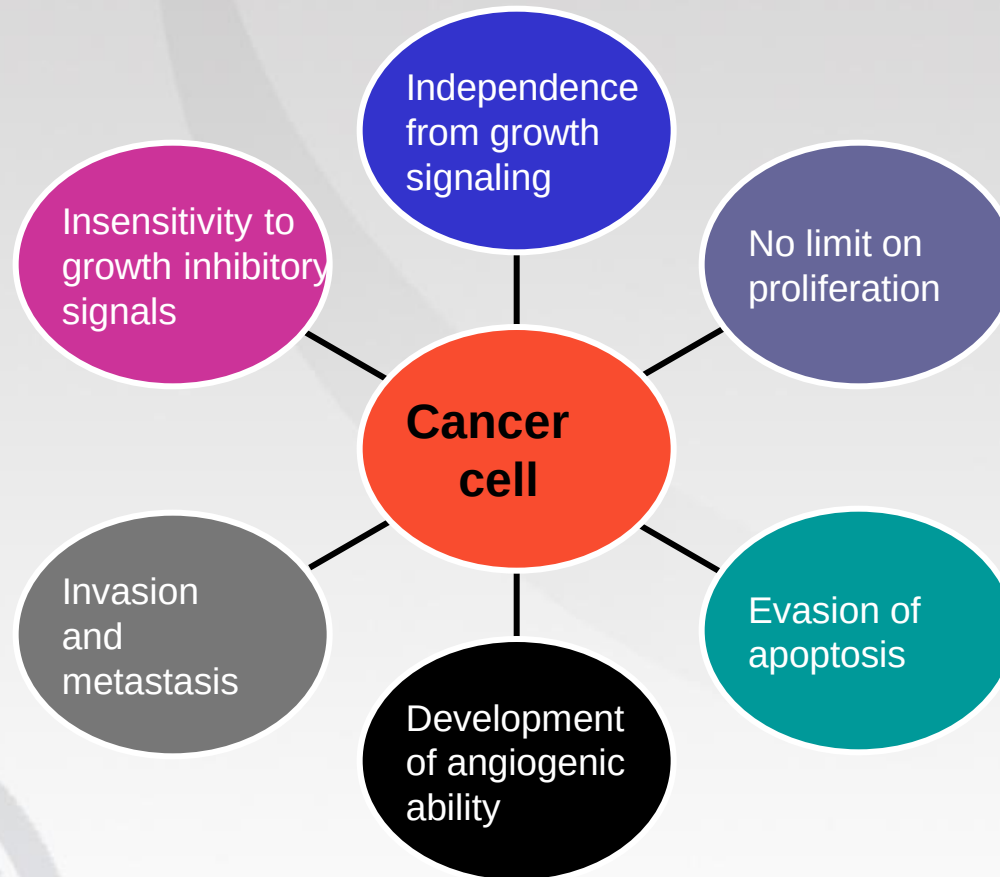
Carcinogeno



Preclinical cancer

Clinical cancer

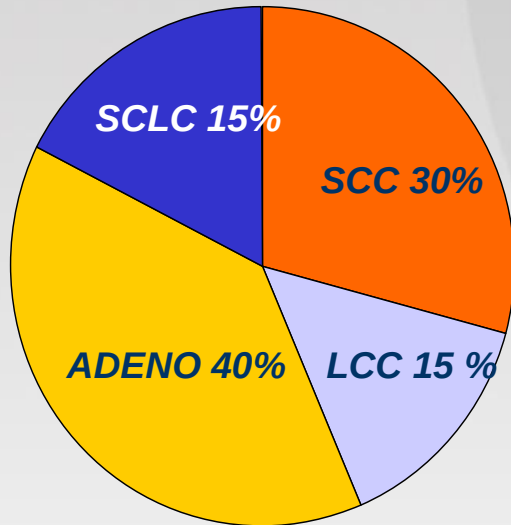
Hallmarks of Malignancy



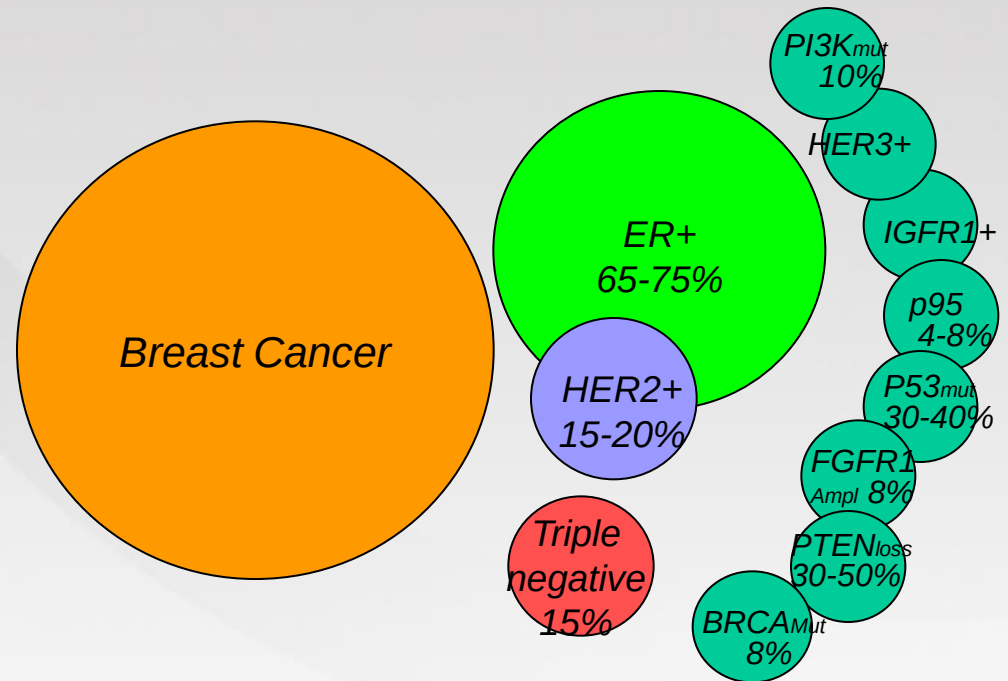
Hanahan D, et al. Cell. 2000;100:57-70.

Lung and Breast Cancer Diseases – 201...

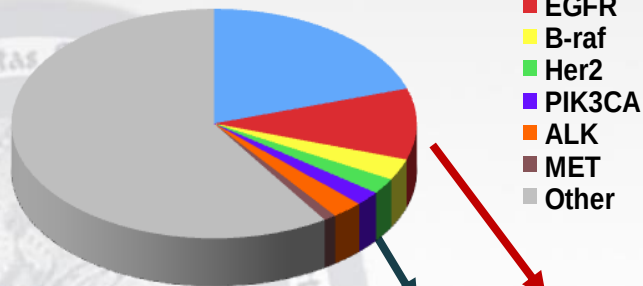
Lung Cancers



Breast Cancers



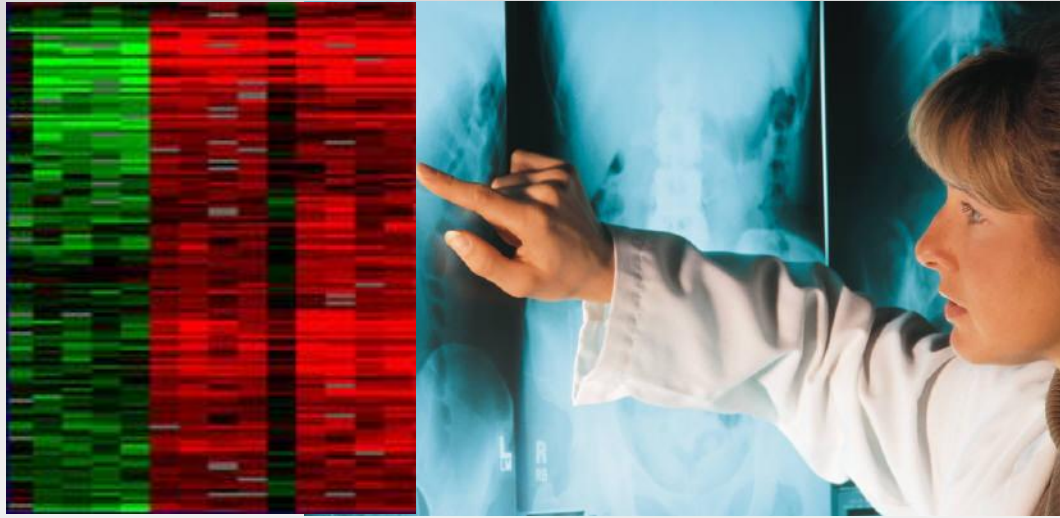
Somatic Mutations in Adenocarcinoma



EML-ALK4 3-5%
EGFR 10-15%
 Department of Oncology, Haematology and Respiratory Diseases
 Section of Oncology
 University of Modena and Reggio Emilia
 Modena

High throughput technologies

Shifting paradigms



Prognostic and predictive factors are identified at molecular level

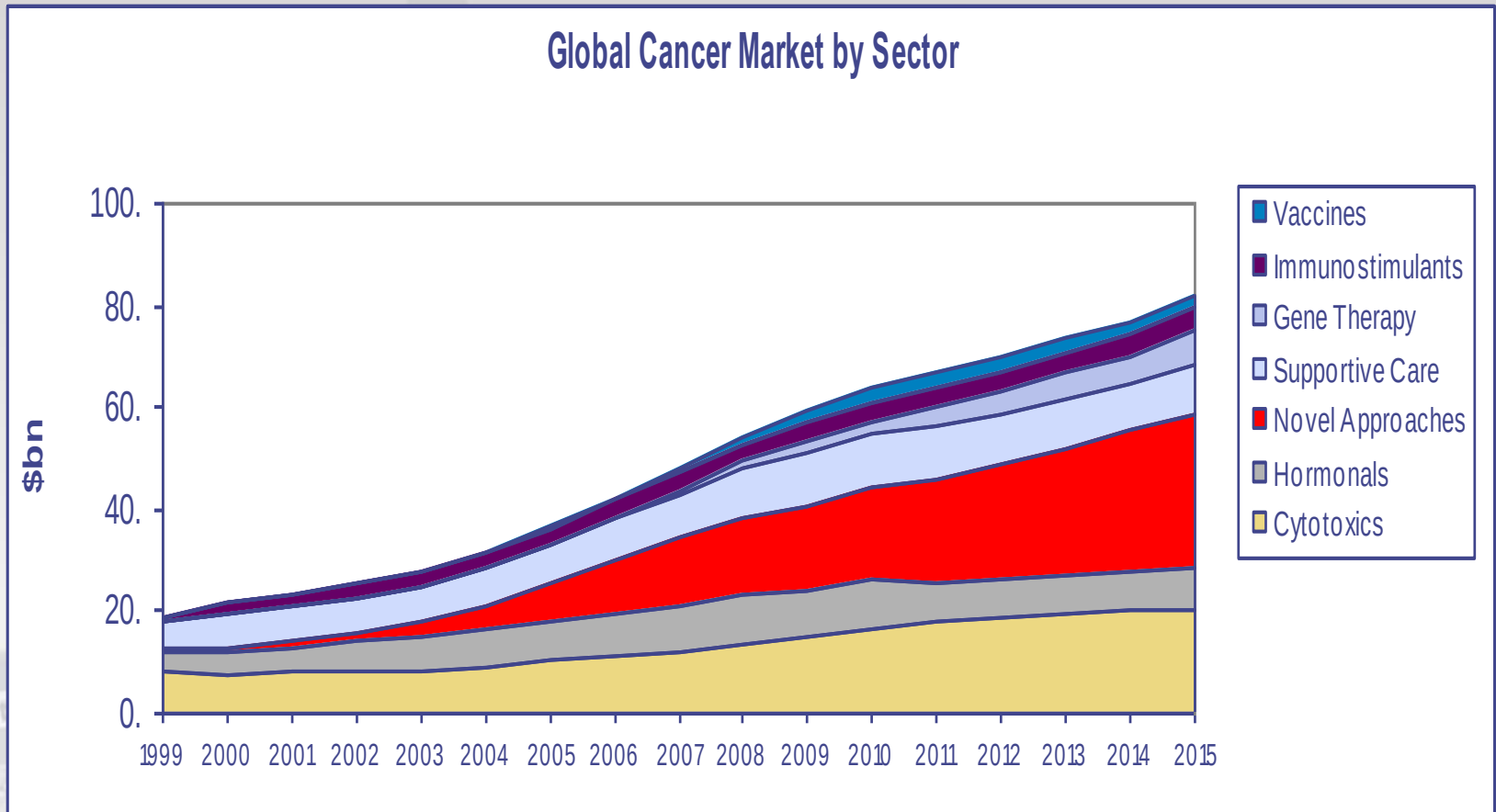
The Challenge of Personalized Oncology



“If it were not for the great variability among individuals, medicine might have well been a science and not an art”

— Sir William Osler, 1892

Cancer market set to triple by 2015



2010 sales \$64bn driven by new technology - targeted therapies earlier intervention patient numbers (ageing population - other diseases controlled)

The paradox of the inverse relation between knowledge and trust

People trust in science and medicine

Patient-doctor relation → paternalism → informed consent → shared decision

Progress in clinical research → expert opinion → clinical trials → EBM → conflict of interest

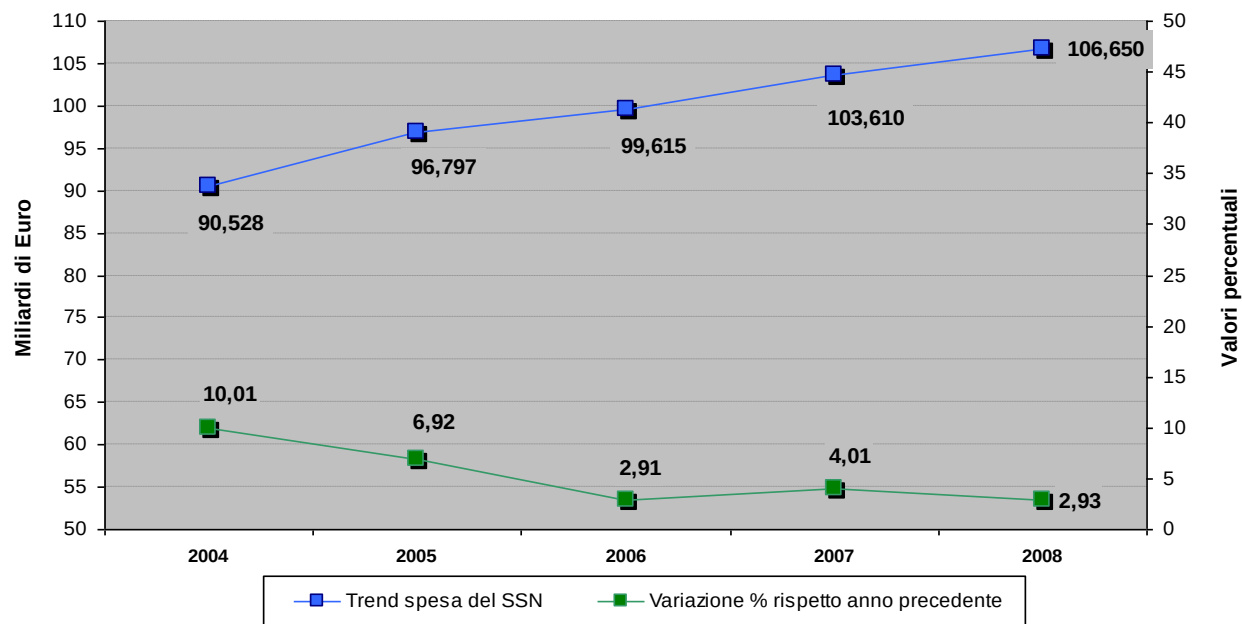
Biological advances → body disease → cell disease → gene disease

I numeri della sperimentazione clinica: dal laboratorio al paziente

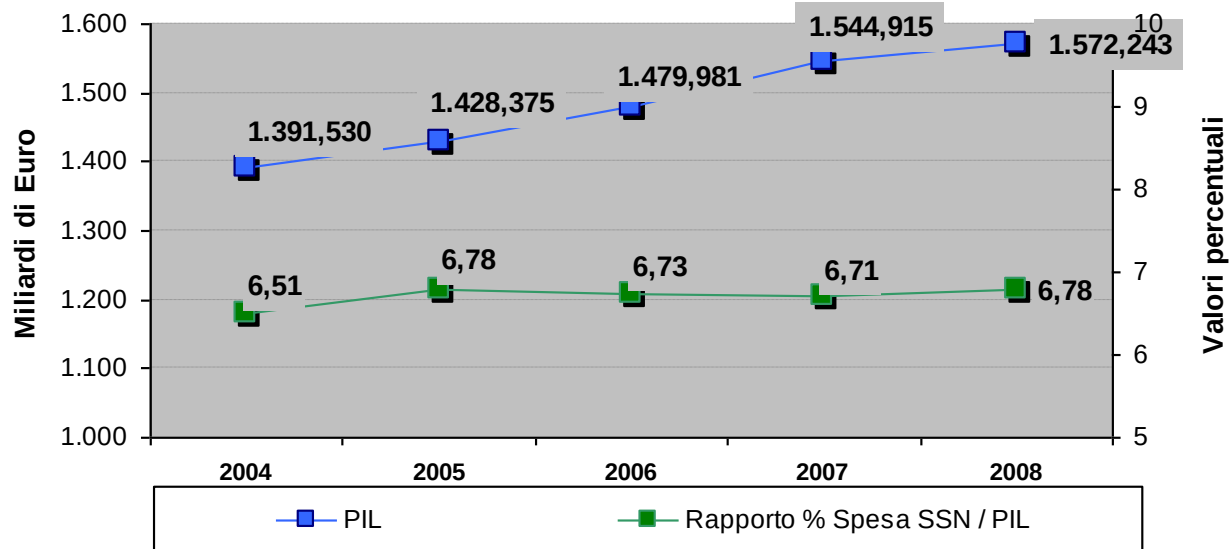
- durata media: 10-15 anni
- costi: 500-800 mln €
- probabilità di successo: 1/5.000-10.000
- successo commerciale: 3/10
- pazienti per NDA: ~ 2.000-4.000
- pagine per NDA: ~ 100.000

Durata dei Brevetti per scoperte scientifiche è circa 1/3 rispetto alla durata della proprietà intellettuale per altre opere di ingegno quali canzoni o opere letterarie

Trend ammontare della spesa Servizio Sanitario Nazionale



Trend del rapporto Spesa SSN / PIL



Modern myths about cancer

- There was once a world without cancer.....
 - cancer was here before mankind
 - increased incidence because of better diagnosis, longer life expectancy, risk factors
- There will be soon a world without cancer.....
 - primary prevention can control cancer incidence
(but not all tumors can be prevented)
 - secondary prevention can reduce cancer mortality
(but not all tumors can be diagnosed early with a safe technology)
 - targeted drugs can cure or prolong survival
(but many tumors have a very complex biology)

