



AIRC-FIRC

Rendiamo il cancro  
sempre più curabile.

# fondamentale

periodico

DCOER1663

Posteitaliane

## ANIMALI

Un esperimento  
dimostra che i cani  
annusano la malattia  
del padrone

## DIAGNOSI PRECOCE

C'è chi chiede  
più test genetici  
nel cancro del seno

## PREVENZIONE

Il test per la ricerca  
dell'HPV affianca  
ma non sostituisce  
il classico Pap-test

Elisa Giovannetti, a ogni tumore la sua cura

PER IL PANCREAS SERVE UN MODELLO

## IN QUESTO NUMERO:

- 04** **VITA DI RICERCATORE**  
Per combattere il cancro del pancreas servono nuovi strumenti
- 07** **ATTUALITÀ**  
I cani da fiuto al servizio della diagnosi
- 10** **NOTIZIE FLASH**  
Dal mondo
- 12** **PREVENZIONE**  
La ricerca del virus diventa routine
- 15** **VIVERE SANO**  
Alimenti: frutti di bosco
- 16** **NUOVE TECNOLOGIE**  
La radioterapia pesante che risparmia i tessuti sani
- 19** **RUBRICHE**  
Domande e risposte
- 20** **SCREENING**  
Il gene della discordia divide gli esperti
- 22** **PROFESSIONI PER LA RICERCA**  
Conoscenze tecniche e psicologia per il consulente dei geni
- 24** **THE FUTURE OF SCIENCE**  
Il cibo benzina per le cellule, anche per quelle tumorali
- 26** **RUBRICHE**  
I progressi della ricerca AIRC
- 27** **INIZIATIVE**  
Bomboniere solidali
- 28** **IFOM**  
Tra Milano e Singapore si studia la cellula in movimento
- 30** **IL MICROSCOPIO**  
Un raccolto di qualità



04

Per il cancro del pancreas il futuro è nella migliore classificazione della malattia



16

L'adroterapia usa protoni o ioni pesanti: le prove di efficacia esistono solo per alcuni tumori ma la tecnica è promettente



22

Il consulente genetico, tra biologia e psicologia



28

Come si muovono le cellule? Lo studia IFOM nel suo lab di Singapore

### FONDAMENTALE

Anno XLII - Numero 5  
Dicembre 2014 - AIRC Editore

#### DIREZIONE E REDAZIONE:

Associazione Italiana per la Ricerca sul Cancro  
sede legale: via Corridoni, 7 - 20122 Milano  
sede operativa: via San Vito, 7 - 20123 Milano  
tel. 02 7797.1 - [www.airc.it](http://www.airc.it) - [redazione@airc.it](mailto:redazione@airc.it)  
Codice fiscale 80051890152  
Autorizzazione del Tribunale di Milano n° 128 del 22 marzo 1973.  
Stampa N.I.I.A.G. SpA Bergamo

#### DIRETTORE RESPONSABILE

Niccolò Contucci

#### CONSULENZA EDITORIALE

Daniela Ovadia (Agenzia Zoe)

#### COORDINAMENTO EDITORIALE

Giulia Cauda, Cristina Zorzoli

#### REDAZIONE

Paola Dottor, Martina Perotti,  
Cristina Ferrario (Agenzia Zoe)

#### PROGETTO GRAFICO E IMPAGINAZIONE

Umberto Galli

#### TESTI

Agnese Codignola, Paola Dottor,  
Cristina Ferrario, Daniela Ovadia,  
Fabio Turone, Cristina Zorzoli

#### FOTOGRAFIE

Annachiara Lodi (copertina e servizio a p. 4),  
Corbis, Thinkstock, Istockphoto



Fondamentale è stampato su carta Grapho Crystal certificata e proveniente da foreste gestite in maniera corretta e responsabile secondo rigorosi standard ambientali, sociali ed economici.

## TANTI MODI PER AIUTARE LA RICERCA.

- con conto corrente postale n. 307272;
- con carta di credito, telefonando al numero verde 800 350 350, in funzione tutti i giorni 24 ore su 24 o collegandosi al sito [www.airc.it](http://www.airc.it);
- con un piccolo lascito nel suo testamento; per informazioni, [www.fondazioneirc.it](http://www.fondazioneirc.it) oppure tel. 02 794 707;
- in banca: Intesa Sanpaolo IBAN IT14 H030 6909 4001 0000 0103 528; Banca Monte dei Paschi di Siena IBAN IT 87 E 01030 01656 000001030151; Unicredit PB SPA IBAN IT96 P020 0809 4230 0000 4349 176;
- con un ordine di addebito automatico in banca o su carta di credito (informazioni al numero verde 800 350 350)



## PIER GIUSEPPE TORRANI

Presidente AIRC

# Sono le persone a fare la differenza

In questi primi mesi della mia attività di presidente di AIRC ho scoperto una realtà viva e dedicata con tutto il cuore alla sua causa, la ricerca sul cancro. La vera forza dell'Associazione è però nascosta nell'ampia base di volontariato sulla quale può contare: 20.000 persone operano nelle piazze durante le campagne di raccolta fondi. Sono loro a distribuire le arance nelle fredde giornate di gennaio, le azalee in occasione della Festa della mamma, i cioccolatini in corrispondenza dei Giorni della Ricerca, a novembre. Non solo. Sono sempre loro, grazie al coordinamento e all'opera dei 17 Comitati regionali, a sostenere la vita locale di AIRC lungo tutto il calendario annuale, attraverso l'organizzazione di incontri, conferenze, feste, eventi e raccolte fondi. Grazie a loro AIRC distribuisce il proprio materiale informativo e aiuta l'intero Paese a prendere consapevolezza non solo dell'esistenza della malattia e del suo impatto, ma anche dell'importanza della prevenzione e dei corretti stili di vita.

Il volontariato è l'anima della coesione sociale. Fornisce speranze concrete a coloro che hanno bisogno di sapere, negli incontri nelle piazze. Vi sono poi volontari un po' più speciali degli altri: sono i testimonial di AIRC che, grazie alle cure, hanno sconfitto il cancro. La loro presenza al nostro fianco a sostegno dell'attività di ricerca esalta il patto di fiducia che implicitamente i donatori hanno sottoscritto nel sostenere AIRC.



AIRC ha ricevuto dall'Istituto italiano della donazione il marchio

Donare con fiducia

di eccellenza per le organizzazioni non profit che forniscono elementi di garanzia sull'assoluta trasparenza ed efficacia nella gestione dei fondi raccolti.

# Per combattere il cancro del pancreas servono nuovi strumenti

La giovane ricercatrice pisana che ha vinto uno Start-up grant di AIRC sta mettendo a punto una metodologia per capire come risponderà il singolo paziente alle cure previste



## In questo articolo:

- ricerca
- cancro del pancreas
- terapie innovative

a cura di **FABIO TURONE**

**E'** nata e cresciuta a Pisa in una famiglia di insegnanti e che non sia un dettaglio da poco lo si capisce quasi subito, quando con un accento inconfondibile dice, con semplicità: "Io sono quella che ha dirazzato. Si dice, in italiano, 'dirazzato'?" Sarà lei stessa, a intervista conclusa, a precisare via e-mail che sì, il dizionario conferma che il verbo dirazzare esiste, e significa "cambiare, in meglio o in peggio, le caratteristiche della propria indole o della propria cultura rispetto a quelle della famiglia da cui si discende".

## ■ Manualità e teoria

Elisa Giovannetti ha dirazzato, sì, ma fino a un certo punto: la mamma Paola, oggi in pensione, insegnava italiano alle superiori ed è evidente che le ha trasmesso il piacere di scegliere con cura i termini e di mantenere vivo l'uso di espressioni e parole che fuori della Toscana suonano oggi strampalate: "Mi è capitato spesso, anche all'estero, di suscitare occhiate stralunate da parte di colleghi e amici con alcuni miei modi di dire, che a loro suonavano strani o dialettali, finché andavamo a consultare il dizionario Devoto-Oli" racconta con un sorriso orgoglioso. "Noi toscani abbiamo sempre ragione, come disse bene Curzio Malaparte in *Maledetti Toscani*".

D'altra parte sembra aver preso molto anche dal padre Alberto, che per anni al liceo ha insegnato fisica, anche se non ha seguito esattamente le sue orme come ha fatto il fratello Francesco, di tre anni più grande di lei: "Mio fratello, che oggi insegna matematica e fisica, è un teorico, mentre mio padre era uno sperimentale: io oggi ho capito che nel mio lavoro devo essere in grado di mettere insieme una buona manualità e tanta teoria".

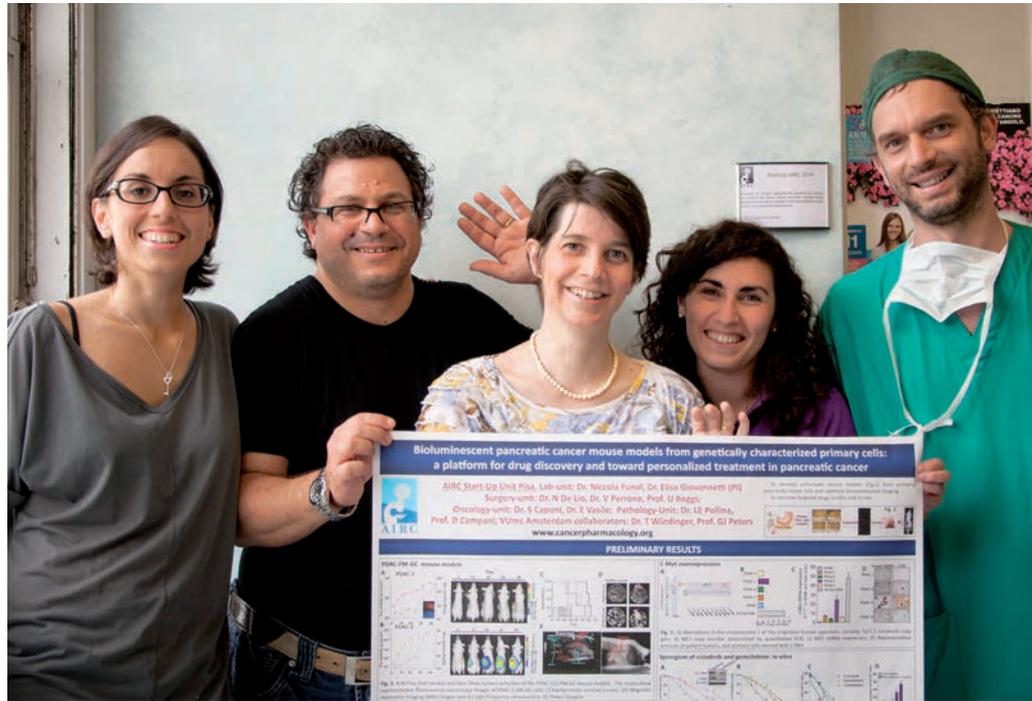
L'obiettivo delle sue ricerche, nel laboratorio

che ha appena allestito presso l'Ospedale universitario di Pisa grazie a uno Start-up grant AIRC, è la messa a punto di terapie più efficaci contro il carcinoma del pancreas, uno dei tumori più aggressivi, lo stesso che pochi anni fa ha colpito suo papà Alberto. "Quando si ammalò io ero già laureata in medicina e avevo già da tempo iniziato a occuparmi di questo tumore. A lui faceva piacere sapere che mi occupavo di questo, anche se sapeva perfettamente che si trattava, e si tratta, di studi che potrebbero richiedere tempi lunghi prima di avere effetti sulla salute dei malati".

## ■ L'esperienza all'estero

La tesi con cui si è laureata nel 2000 – sui farmaci pro-apoptotici, con cui all'epoca si sperava di riuscire a favorire l'apoptosi, cioè la morte programmata delle cellule tumorali – le era valsa il massimo dei voti, con la lode e la "dignità di stampa", confermata sul campo da una pubblicazione su una rivista internazionale: "Alla fine del liceo scientifico pensavo che all'università avrei studiato chimica, ma in estate lessi *Il caso e la necessità* di Jacques Monod e decisi di fare il test di ammissione a medicina". Poi è seguita la scuola di specialità in farmacologia clinica, sempre all'Università di Pisa e sempre conclusa con la lode, nel 2004, con una ricerca sperimentale proprio sul tumore del pancreas. Avrebbe poi approfondito quella ricerca durante il dottorato che nel 2006 l'ha portata a trascorrere un anno all'Università Libera di Amsterdam, la più importante d'Olanda, e a pubblicare come autore principale sulla prestigiosa rivista *Cancer Research*, un articolo che da allora è stato citato quasi 200 volte nella letteratura medica.

Nella capitale olandese ha vissuto in diversi periodi, accompagnata da Fabrizio, conosciuto negli anni dell'università e diventato suo marito nel 2011: "Lui è ingegnere delle telecomunicazioni e tutti e due siamo tipi da turismo culturale frenetico: siamo figli dell'InterRail, la generazione Erasmus" spiega, riferendo-



**Elisa Giovannetti, al centro con i suoi collaboratori**

si al biglietto che permetteva ai giovani di girare in treno tutta l'Europa e al programma europeo per favorire i soggiorni di studio all'estero. "Ad Amsterdam abbiamo traslocato varie volte in bicicletta e riuscivamo ad avere una buona vita sociale, soprattutto con altri stranieri. Spesso frequentavamo anche un cineclub italiano, con proiezione e dibattito".

## ■ Ordine vs creatività

Dopo lo shock iniziale, la diversità di abitudini è diventata un vantaggio in laboratorio: "In Olanda tendono a cominciare la giornata prestissimo, per tornare a casa al più tardi alle cinque del pomeriggio. Io però non ce la facevo a essere operativa alle sette del mattino, per cui ben presto ci siamo orga-

nizzati in modo da lavorare con orari sfasati, il che mi garantiva di arrivare in università con orari italiani e di avere l'ultimo turno per usare le apparecchiature. Così potevo utilizzarle fino a ora di cena e uscire facendo partire un esperimento che poteva andare avanti fino al mattino dopo. Dopo le cinque l'università si

trasformava, con una sorta di "effetto Cenerentola": in assenza degli olandesi quasi tutti altissimi e biondi con gli occhi azzurri, ci trovavamo a dividere gli spazi con studenti italiani, spagnoli, greci, sudamericani, iraniani, egiziani..." rievoca divertita. "In generale ho notato che gli olandesi hanno la tendenza a pianificare tutto con largo anticipo nei minimi dettagli e sono organizzatissimi, mentre noi europei del Sud siamo molto più pronti a superare gli intoppi, per esempio cambiando rapidamente qualche parametro se un esperimento non funziona o consultando subito la letteratura per capire se il reagente che è finito e non è ancora stato rifornito può essere sostituito efficacemente da uno di quelli disponibili".

L'esperienza è stata positiva sotto tutti i punti di vista e anche lei ha lasciato evidentemente un ottimo ricordo: "Sono molto contenta di aver creato legami professionali molto stretti, importanti per continuare a condurre ricerche con collaborazioni di livello internazionale".

## ■ Alla ricerca del farmaco giusto

Nel laboratorio messo in piedi grazie ad AIRC sta studiando i meccani-

**L'Olanda le ha insegnato l'utilità di programmare**



## UNA TOSCANA NEL PAESE DEI MULINI A VENTO

“S e è cosa difficile essere italiano, difficilissima cosa è l'essere toscano: molto più che abruzzese, lombardo, romano, piemontese, napoletano o francese, tedesco, spagnolo, inglese. E non già perché noi toscani siamo migliori o peggiori degli altri, italiani o stranieri, ma perché, grazie a Dio, siamo diversi da ogni altra nazione: per qualcosa che è in noi, nella nostra profonda natura, qualcosa di diverso da quel che gli altri hanno dentro”. Inizia così l'opera *Maledetti Toscani* di Curzio Malaparte, che a Elisa Giovannetti capita di citare nelle dispute linguistiche. Dalla sua esperienza professionale in Olanda, però, ha avuto la conferma che alcuni tratti caratteriali accomunano un po' tutti i Paesi mediterranei: “Nel 2006 arrivai per la prima volta come studentessa di dottorato al centro oncologico dell'Università di Amsterdam, dove a un certo punto il laboratorio dovette traslocare in una struttura non lontana, già attrezzata” racconta. “Tutto era stato pianificato con estrema cura, in ogni dettaglio, in

modo che gli esperimenti fossero interrotti solo per un weekend e lo staff potesse ricominciare il lunedì mattina nei locali nuovi con tutto in ordine. Ogni singolo oggetto era etichettato e ognuno sapeva che cosa fare, tranne noi studenti stranieri arrivati da poco, anche da Spagna e Grecia. Il capo del laboratorio, che sapeva come mettere a frutto le caratteristiche di ciascuno, capi che avremmo potuto aiutare ben poco e, in compenso, eravamo ben contenti di proseguire i nostri esperimenti mentre attorno a noi regnava il caos del trasloco, con le apparecchiature tutte per noi”.

Con quell'affermato gruppo di ricerca ha poi continuato a lavorare portando avanti a partire dal 2011 un progetto di ricerca grazie a una prestigiosa borsa di studio AIRC/Marie Curie cofinanziata da AIRC e Commissione Europea: “Ad Amsterdam ho trovato un ambiente scientifico di assoluto livello e stretti legami di collaborazione con gli Stati Uniti, in un contesto che assicura un'alta qualità della vita europea”.

smi di azione, la tossicità e l'efficacia di alcuni agenti anticancro usando il modello animale per riprodurre un tumore del pancreas proveniente dai pazienti esattamente nella posizione in cui si sviluppa e da cui si diffonde nell'organismo umano. Le ricerche sono condotte con il biologo Niccola Funel e con la tesista Edwige Pugliesi, tra l'Istituto di nanoscienze del CNR di Pisa e l'Ospedale universitario di Cisanello, in stretta collaborazione con il reparto di chirurgia generale e dei trapianti diretto da Ugo Boggi, che è centro di riferimento per la chirurgia del tumore del pancreas e per il trapianto di pancreas e rene.

La ricerca che ha appena pubblicato su un'importante rivista ha individuato alcune caratteristiche genetiche del tumore del pancreas che forniscono indicazioni utili a prevedere l'efficacia dei diversi farmaci su ciascun paziente. La strada per le applicazioni cliniche non è breve, ma l'obiettivo è sempre ben chiaro in mente: “Uno degli ultimi libri che ho letto, oltre ai romanzi di Camilleri che amo molto, si intitola *Con cura. Diario di un medico deciso a fare meglio* di Atul Gawande. Mi è piaciuto: anche se io sono un medico che fa ricerca e non interagisce direttamente coi pazienti credo sia importante sottolineare che ci sono comunque sempre i pazienti al centro del nostro lavoro e dei nostri pensieri”.

Anche questo cerca di trasmettere agli studenti che si formano con lei: “Insegnare è molto impegnativo e per me il rapporto con gli studenti in laboratorio è importantissimo, anche perché spesso serve una domanda complicata, cui ti accorgi di non saper rispondere, a farti vedere diversamente le cose e a farti crescere” spiega. E ribadisce la profonda stima per chi si dedica con tanto impegno alla scuola citando dalla *Lettera ad una Professoressa della scuola di Barbiana* di Don Milani: “Il maestro dà al ragazzo tutto quello che crede, ama, spera. Il ragazzo crescendo ci aggiunge qualche cosa e così l'umanità va avanti”.

# I cani da fiuto al servizio della diagnosi

**Sono passati 25 anni dalla segnalazione del primo caso di animale che sembrava in grado di individuare una lesione potenzialmente pericolosa sul corpo del padrone. Ora studi più seri e controllati dimostrano che gli animali annusano in anticipo qualcosa che non va**

a cura di **FABIO TURONE**

**S**ono sempre più numerosi i racconti di proprietari di cani che hanno visto il proprio fidato compagno a quattro zampe cominciare a comportarsi in modo strano più o meno in concomitanza con la diagnosi di tumore; come se, grazie al proprio sofisticato e sensibilissimo olfatto, avesse capito tutto prima ancora dei medici.

Per quanto possano sembrare stravaganti, molte di queste testimonianze relative al potere diagnostico dei cani (che sembrano in grado anche di anticipare attacchi epilettici o crisi ipoglicemiche nei diabetici) appaiono decisamente credibili e non sono spiegabili solo con l'autosuggestione: lo dimostrano anche gli studi scientifici sempre più numerosi, e progressivamente più rigorosi, che hanno affrontato l'argomento, anche in Italia.

## ■ Prime dimostrazioni

È risaputo che l'olfatto dei cani è molto più sviluppato di quello umano: se noi disponiamo di circa cinque milioni di cellule olfattive, loro ne hanno

circa 200 milioni, ovvero 40 volte tante. Non a caso, i segugi addestrati sono da molto tempo impiegati dalle forze di polizia e dai militari in compiti delicati, come l'individuazione di materiale esplosivo e di droga, e la ricerca delle persone scomparse.

È stato proprio uno studio condotto in Italia a suscitare l'interesse della comunità scientifica internazionale quando i risultati preliminari, ottenuti sulla diagnosi del tumore della prostata, sono stati presentati al congresso annuale dell'Associazione degli urologi americani, che si è svolto a Orlando, in Florida, prima di essere pubblicati a settembre sul prestigioso *Journal of Urology*. L'ampio studio diretto da Gianluigi Taverna, dell'IRCCS Istituto clinico Humanitas di Rozzano, in provincia di Milano, ha infatti concluso che è

**In questo articolo:**

- diagnosi precoce
- tumore prostatico
- cani da fiuto

possibile sottoporre a uno specifico addestramento i cani già impiegati dall'esercito, insegnando loro a riconoscere la caratteristica traccia olfattiva del tumore con una precisione stupefacente.

“Quando ho iniziato questa ricerca, circa quattro anni fa, c'era chi mi prendeva per pazzo” spiega Taverna che, con l'Unità operativa di urologia dell'Istituto Clinico Humanitas, diretta da Pierpaolo Graziotti, ha chiesto e ottenuto la collaborazione del Ministero della difesa e del Centro militare veterinario di Grosseto (Cemivet), dove lavora un'équipe specializzata. “È solo grazie al lavoro congiunto di tanti professionisti competenti – il responsabile veterinario tenente colonnello Lorenzo Tidu, il capo addestratore Giampiero Cociolone, i due conducenti cinofili Paolo Sardella e Giuseppe La Torre, il ricercatore biologo di Humanitas Fabio Grizzi – che in circa sei mesi siamo riusciti a insegnare a due cani, già selezionati e addestrati per il ritrovamento di mine durante le missioni di pace, a individuare l'odore che contraddistingue il tumore della prostata”.

L'attenzione a ogni possibile fattore confondente, unito all'ampiezza del

campione, ha permesso un notevole passo avanti rispetto alle precedenti ricerche, più piccole e meno rigorose.

Nonostante ciò, i ricercatori sanno bene che non sarà affatto facile passare dai suggestivi racconti aneddotici e dai primi studi di fattibilità – condotti finora su melanoma, cancro del polmone, dell'ovaio e della prostata – all'impiego clinico, perché i nodi delicati da sciogliere sono tanti, ma si tratta senz'altro di un filone di ricerca interessante, che potrebbe aiutare a individuare strumenti diagnostici meno invasivi di quelli in uso, garantendo forse una precisione persino superiore al test del PSA, oggi assai diffuso nello screening del cancro della prostata ma molto spesso gravato da risultati falsamente positivi.

### ■ Il caso storico

Apparve esattamente 25 anni fa, sulla rivista *Lancet*, il primo resoconto scientifico di una quarantatreenne con un melanoma maligno alla gamba sinistra messa in allarme dal comportamento della cagna di casa: "La paziente si rese conto per la prima volta della lesione perché la sua cagna (un incrocio tra un border collie e un doberman)

## “ IL FUTURO È NEL NASO ELETTRONICO ”

Se i cani possono essere addestrati a riconoscere una traccia olfattiva associata alla crescita di un tumore, perché non dovrebbe riuscirci anche un'apparecchiatura elettronica, con maggiori garanzie di ripetibilità e minori problemi logistici? Per quanto possa sembrare retorica, la domanda – sollevata appena si cominciò a ipotizzare che alcuni cani fossero in grado di fiutare il cancro – ha trovato una risposta

solo quest'estate, quando uno studio pubblicato sul *Journal of Urology* ha fornito la prima dimostrazione di fattibilità per il cancro della prostata. Un gruppo di ricercatori diretti da Niku Oksala, dell'Università di Tampere, ha infatti valutato le capacità diagnostiche di un "naso elettronico" messo a punto in Finlandia, nel distinguere la composizione delle sostanze volatili rilasciate nell'aria dai campioni di urina di un gruppo di malati con



continuava ad annusarla in quel punto. Non mostrava alcun interesse per gli altri nei presenti sul corpo della donna, ma spesso si metteva per lunghi minuti ad annusare con impegno la lesione, anche attraverso i pantaloni. Di conseguenza la paziente è diventata sempre più sospettosa” scrivevano in una lettera al direttore i due dermatologi londinesi Hywel Williams e Andres Pembroke. “Il rituale è proseguito per alcuni mesi, culminando nel tentativo della cagna di strappare il neo a morsi quando la donna indossava pantaloncini corti. Questo ha spinto la paziente a consultare un medico”.

Dopo quella prima segnalazione, che invitava a indagare su questo tipo di “diagnosi precoce” del melanoma a dir poco non convenzionale, negli ultimi anni sono stati pubblicati numerosi studi, tutti però preliminari o aneddotici, ossia svolti su un numero molto limitato di pazienti, e quindi insufficienti per fornire un verdetto definitivo.

## ■ Ricerche multidisciplinari

L’approccio seguito da Gianluigi Taverna e dai suoi colleghi è stato invece molto rigoroso: ogni aspetto

dello studio è stato valutato con figure specializzate, così da minimizzare il rischio di errore e rendere possibile ad altri la ripetizione dell’esperienza: “Il nostro lavoro è stato pensato in modo che i risultati possano in futuro essere riproducibili ovunque, purché in mani estremamente professionali ed esperte. È infatti inimmaginabile pensare che si possa prendere un cane qualunque e addestrarlo a tale scopo da zero” spiega l’oncologo. “Il nostro intento è stato di valutare con il massimo rigore metodologico se i dati preliminari presenti in letteratura scientifica potessero essere confermati”.

Due pastori tedeschi femmina, Zoe e Liù, sono state sottoposte a un lungo addestramento progressivo, al termine del quale hanno annusato oltre 900 campioni di urine appartenenti a due gruppi di persone: malati con un tumore della prostata già diagnosticato (in vari stadi di gravità) e persone sane o con tumori in altre sedi. Per evitare qualsiasi possibilità di influenzare anche inconsapevolmente i cani, nessuno dei partecipanti al test sapeva a chi appartenessero i campioni: “Nel nostro studio Zoe e Liù hanno individuato il tumore con

un’accuratezza media del 97 per cento, quindi con pochissimi falsi positivi e falsi negativi. Alla conclusione della prima fase dello studio possiamo perciò dire che le urine dei

**L’approccio rigoroso garantisce la serietà**

malati di tumore della prostata contengono un composto volatile che i nostri cani addestrati sono in grado di individuare con un’accuratezza notevole,

teoricamente superiore a quella attualmente a disposizione con i presidi diagnostici tradizionali PSA (antigene prostatico-specifico) e biopsia che tuttavia rimangono, a oggi, lo standard in tale ambito” spiega Taverna, che è il primo a invitare alla cautela riguardo ai possibili impieghi futuri. “Stiamo conducendo ulteriori studi di conferma, che sono necessari a garantire al massimo i pazienti sull’attendibilità del test”.

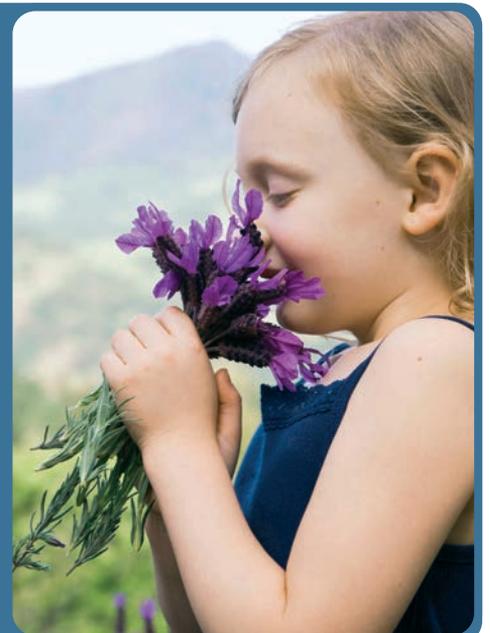
Il passo successivo consisterà nel cercare di capire quali sono i biomarcatori del tumore tra i molti composti organici volatili che contribuiscono a creare la traccia olfattiva riconosciuta dai cani, anche per provare a distinguere le forme tumorali più aggressive e pericolose. A quel punto, i cani potranno con tutta probabilità lasciare il lavoro alle apparecchiature elettroniche.

cancro della prostata da quelle presenti nei campioni di chi è affetto solo da ipertrofia benigna.

Il campione studiato era di modeste dimensioni e il risultato non proprio entusiasmante, con una sensibilità (ovvero la capacità di segnalare il tumore quando è presente) del 78 per cento e una specificità (ovvero la capacità di non allarmare a sproposito quando il tumore non è presente) del 67 per cento, ma i ricercatori sono ottimisti: “Abbiamo scoperto che in un tumore ci sono circa 30 composti molto odorosi e quindi facili da annusare” ha affermato Oksala. L’articolo di commento che ha

accompagnato la pubblicazione dello studio, tuttavia, ha rilevato alcune importanti limitazioni legate all’imperfetta selezione del campione e invitato ad attendere ulteriori studi.

Nel frattempo numerosi gruppi in tutto il mondo stanno lavorando anche a “nasi elettronici” che analizzano l’odore del sudore e l’alito, per esempio per individuare tracce precoci di tumore del polmone. In questa fase, tuttavia, gli esperti immaginano un impiego complementare rispetto agli strumenti diagnostici in uso, che rimarranno a lungo l’unico riferimento affidabile.



# DAL MONDO

## IL MOMENTO GIUSTO PER SMETTERE DI FUMARE



■ I giorni immediatamente successivi alle dimissioni dall'ospedale potrebbero rappresentare un buon periodo per dire definitivamente addio alle sigarette. Lo dicono i ricercatori statunitensi guidati da Nancy Rigotti, del Massachusetts General Hospital di Boston, che hanno analizzato nel loro studio circa 400 persone di età media pari a 53 anni appena dimesse dall'ospedale. Tutte le persone coinvolte nella ricerca avevano dichiarato di voler dare un taglio netto al fumo dopo il ricovero e per lo studio sono state suddivise in due gruppi: uno coinvolto in uno specifico programma per smettere di fumare e l'altro semplicemente dimesso. Dopo sei mesi, come afferma lo studio pubblicato su *JAMA*, il 26 per cento dei partecipanti al gruppo che aveva seguito il programma specifico aveva

buttato le sigarette, contro il

15 per cento dell'altro gruppo. I giorni trascorsi in ospedale, dicono gli esperti, fanno riflettere sui legami tra

fumo e salute e questo semplice programma porta buoni risultati a costi relativamente ridotti, poiché si basa sull'offerta di farmaci per smettere e su un semplice supporto telefonico.

## ENERGIA PER IL CANCRO

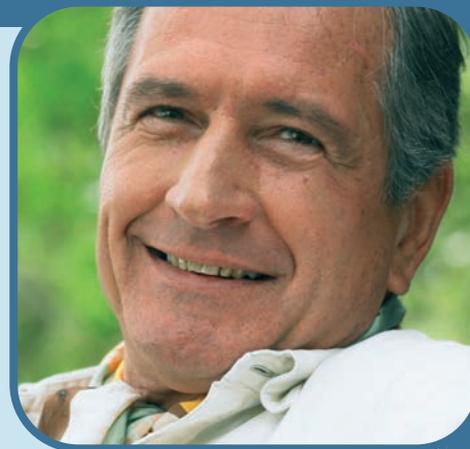
■ La capacità di dare metastasi è anche una questione di metabolismo: una cellula tumorale che si sposta per raggiungere organi lontani ha bisogno, infatti, di una quantità di energia diversa da quella di una cellula cancerosa che resta ferma nella sede originale. Lo scrivono sulle pagine di *Nature Cell Biology* i ricercatori guidati da Valerie LeBleu del MD Anderson Cancer Center dell'Università del Texas, negli Stati Uniti. "La capacità di colonizzare altri organi e dare metastasi è una delle principali caratteristiche che rende un cancro letale e comprendere cosa determina tale abilità potrebbe salvare molte vite" spiegano gli autori. In particolare, i ricercatori a stelle e strisce si sono concentrati su una proteina chiamata PGC-1alfa coinvolta nel metabolismo cellulare: le cellule tumorali la usano per stimolare la crescita di nuovi mitocondri – le centrali energetiche della cellula – e procurarsi quindi l'energia necessaria per crescere. In alcuni casi poi, grazie a quella che gli esperti chiamano respirazione cellulare, alcune cellule del tumore riescono a procurarsi l'energia sufficiente per affrontare il lungo e difficile viaggio attraverso i tessuti e i vasi sanguigni fino ad arrivare al nuovo organo. Trovare il modo per impedire alla cellula tumorale di procurarsi questo "cibo" potrebbe quindi bloccarne la capacità di allontanarsi dalla sede di origine.



## POLIPI AL COLON, IL RISCHIO CAMBIA

■ Secondo uno studio norvegese pubblicato sul *New England Journal of Medicine*, le colonscopie di controllo effettuate dopo la rimozione di un polipo al colon potrebbero non essere sempre necessarie. "Per alcune persone il rischio di morire per un tumore del colon dopo la rimozione del polipo è addirittura inferiore a quello della popolazione generale" spiega Magnus Loberg, dell'Università di Oslo e principale autore della ricerca che sottolinea la differenza tra i tipi di polipi asportati. Come emerge dallo studio che ha coinvolto 41.000 norvegesi ai quali era stato asportato

un polipo nel corso della colonscopia tra il 1993 e il 2007, se il polipo rimosso era uno solo e di piccole dimensioni (meno di un centimetro) la probabilità di morire per colpa di un tumore del colon era del 25 per cento inferiore a quella della popolazione generale. Diverso il discorso nei casi in cui durante la colonscopia venivano rimossi polipi multipli o di grandi dimensioni: la probabilità aumentava del 16 per cento rispetto al livello generale. "Questi risultati devono essere letti con attenzione" spiega l'autore, "si tratta di dati ottenuti sulla popolazione norvegese che



potrebbero non corrispondere a quelli di altre nazioni diverse dal punto di vista etnico". Se però si riuscisse a definire con certezza quali controlli sono davvero necessari e quali invece evitabili, sarebbe possibile garantire la salute dei cittadini evitando esami inutili.

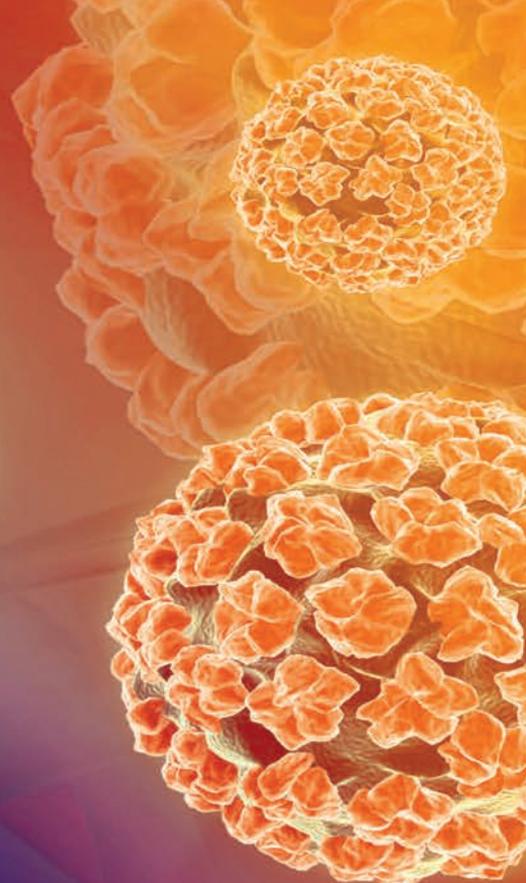
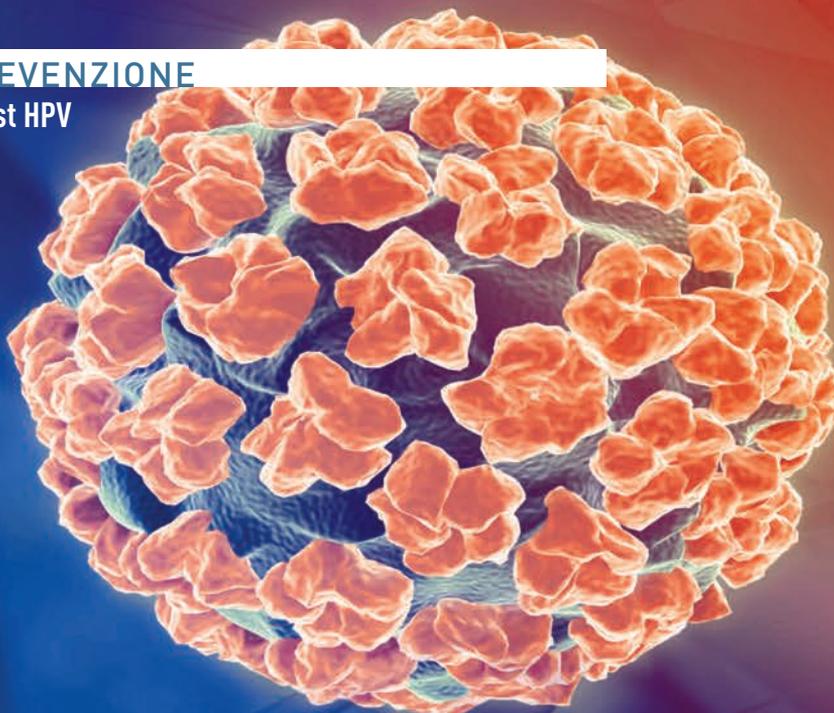
## SÌ AGLI SCREENING NEGLI ANZIANI, SENZA ESAGERARE

■ Gli screening oncologici, disponibili anche nel nostro Paese, sono molto importanti ai fini di riconoscere per tempo alcune neoplasie ma nel caso di persone anziane e con un'aspettativa di vita non particolarmente alta devono essere effettuati con criterio, tenendo conto del rapporto rischio-beneficio. "In questi casi, gli screening possono risultare addirittura dannosi" spiega Ronald Chen della University of North Carolina (USA) e autore di uno studio recentemente pubblicato sulla rivista *JAMA Internal Medicine*. "È vero che i pazienti si aspettano di essere sottoposti agli esami di screening e può essere difficile per il medico di base spiegare il perché tali esami non sono necessari, ma è pure vero che bisogna educare anche i medici" aggiunge l'autore che, assieme ai suoi colleghi, ha analizzato i dati di screening statunitensi nel periodo 2000-2010 (su oltre 27.000 uomini e donne con più di 65 anni). Un altro studio pubblicato sulla stessa rivista da Frank van Hees dell'Erasmus University Medical Center di Rotterdam, in Olanda, sottolinea che molte persone si sottopongono a esami di screening oncologico più frequentemente di quanto raccomandato dalle linee guida. Attenzione a non fraintendere: non si tratta di escludere a priori gli anziani dai programmi di screening, ma di eseguire solo gli esami davvero necessari evitando di creare danni ed eccessi terapeutici (biopsie, interventi eccetera).

## TEST DELLE URINE PER SCOVARE L'HPV

■ Una semplice analisi delle urine per mettere in luce la presenza del virus HPV – il papillomavirus umano – responsabile di gran parte dei tumori della cervice uterina e di altri tipi di cancro: è quanto proposto da una ricerca pubblicata sul *British Medical Journal*. L'esame non è attualmente disponibile per la popolazione ed è utilizzato solo a livello sperimentale, ma è molto promettente e potrebbe migliorare i risultati ottenuti con gli screening di prevenzione che oggi vedono un'adesione ancora troppo bassa. Avere a disposizione un test più semplice da eseguire e altrettanto efficace è secondo gli esperti la chiave per far arrivare la prevenzione anche alle persone che per motivi culturali o personali faticano a sottoporsi alla visita ginecologica oggi necessaria se si vuole determinare la presenza del virus. "Pap test e ricerca del DNA di HPV – i test oggi utilizzati dai ginecologi – prevedono infatti il prelievo di alcune cellule della cervice durante la visita" spiegano i ricercatori inglesi guidati da Neha Pathak che hanno analizzato i risultati di ben 14 studi sull'efficacia del test delle urine. Il nuovo test ha identificato la presenza del virus nell'87 per cento dei casi, e dà risultati falsamente positivi nel 6 per cento dei campioni in realtà esenti da infezione.





## La ricerca del virus diventa routine

**Dopo anni di sperimentazione, arriva la via libera all'uso del test per la ricerca del virus HPV come test di screening, con qualche accorgimento a seconda dei risultati ottenuti**

a cura di  
**CRISTINA FERRARIO**

**L**a conseguenza rara di un'infezione comune: così è stato definito il carcinoma della cervice uterina che è legato, nella quasi totalità dei casi, alla presenza del papillomavirus umano (HPV). I dati internazionali confermano che l'infezione da HPV è molto comune tanto che, secondo le stime, il 70-80 per cento delle donne sessualmente attive incontra il virus almeno una volta nella vita e nella maggior parte dei casi l'infezione si risolve spontanea-

mente senza provocare danni. Ma ci sono anche casi nei quali l'infezione rimane e riesce a trasformare le cellule cervicali fino a dare origine a un tumore. La buona notizia è che già da diversi anni esistono strumenti molto efficaci per diagnosticare queste trasformazioni prima che diventino pericolose, primo fra tutti il Pap-test al quale oggi si affianca anche il test HPV, frutto di continui progressi medici e tecnologici.

### UN ALLEATO SENSIBILE

Il test HPV è un test molecolare che ha l'obiettivo di

andare a cercare sequenze di DNA del virus all'interno di cellule e tessuti. Le cellule analizzate sono le stesse che si utilizzano anche per il Pap-test e quindi anche le modalità di prelievo sono le stesse: con un'apposita spatola

si prelevano le cellule della cervice dell'utero, in particolare quelle dell'area definita giunzione squamocolonnare, il punto di passaggio tra i due tipi di cellule che compongono la cervice. "Ciò che cambia è come que-

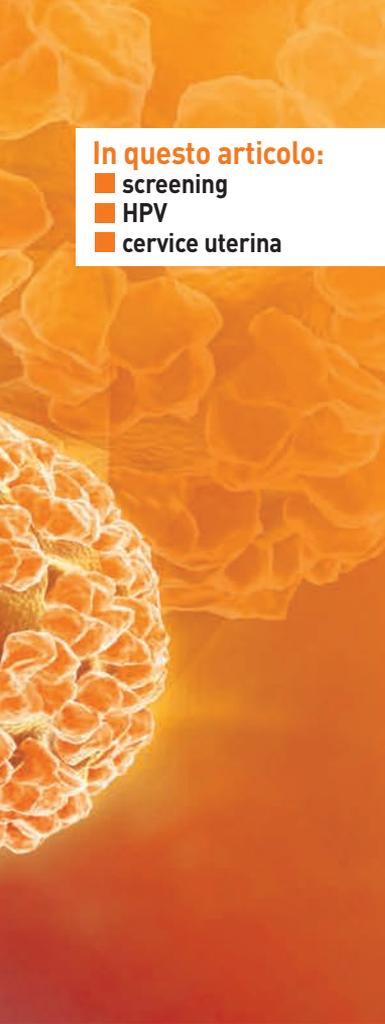
### STRATEGIE DI INTERVENTO

## UNO SCREENING BEN ORGANIZZATO

**P**rotocolli condivisi, indicatori e controlli di qualità, operatori qualificati e dedicati: la prevenzione del tumore della cervice uterina dovrebbe passare attraverso gli screening organizzati (definiti a livello nazionale e gestiti dalle Regioni) che in Italia riguardano le donne di età compresa tra i 25 e i 64 anni. I dati internazionali sono chiari: uno screening come quello italiano, che invita attivamente la popolazione, sollecita le donne che non rispondono e che prevede controlli definiti e di qualità, è in grado di fornire una protezione più elevata di un test fatto spontaneamente anche ogni anno. Eppure sono ancora molte le donne che anziché aderire allo screening organizzato si rivolgono al proprio ginecologo per il Pap-test o il test HPV. Se queste donne si affidassero al programma di screening organizzato per la prevenzione del tumore cervicale, di certo potrebbero ricevere una prevenzione migliore e un'informazione più omogenea.

## In questo articolo:

- screening
- HPV
- cervice uterina



ste cellule vengono poi conservate e trattate: per il Pap-test vengono posizionate su vetrini per essere osservate al microscopio, mentre per il test HPV vengono messe in un mezzo apposito – diverso a seconda del test utilizzato –

per essere poi analizzate in laboratorio” spiega Annarosa Del Mistro, responsabile della struttura semplice Studio del papilloma virus in oncologia, prevenzione e diagnosi dell’Istituto oncologico veneto di Padova. Del Mistro è stata anche tra i coordinatori del gruppo di lavoro che ha valutato quali dovrebbero essere i test di primo livello (cioè quelli disponibili per tutti) all’interno del Gruppo italiano screening del cervicocarcinoma (GISCI), che ha riunito tutti gli esperti del settore. Oggi sono disponibili sul mercato quasi 200 test per identificare la presenza di HPV, ma, come precisa l’oncologa, solo alcuni sono stati convalidati per essere utilizzati nello screening. “Quelli approvati per questo uso hanno particolari caratteristiche, definite dagli esperti sulla base dei risultati degli studi clinici e in particolare vanno a cercare solo i tipi HPV ad alto rischio, con adeguata sensibilità e specificità clinica”. In parole più semplici, sono utilizzabili a scopo preventivo

solo i test che garantiscono con un sufficiente margine di sicurezza di trovare il virus laddove c’è e di non trovarlo per sbaglio se non c’è (dando quindi un risultato falsamente positivo).

### HPV TEST O PAP-TEST?

Fino al 2012, in Italia l’unico test di screening per il tumore della cervice uterina era il Pap-test e il test HPV veniva utilizzato solo in progetti pilota, ma oggi la situazione è cambiata. “Il Ministero ha inviato una nota a tutte le Regioni dicendo che entrambi i test sono utilizzabili per lo screening primario in donne che hanno compiuto i 30 anni” afferma Del Mistro “e molte Regioni sono già passate o stanno passando a questo nuovo strumento”.

Il merito del cambio di rotta è da attribuire anche ai risultati di grandi studi condotti in Italia (il più importante è il Trial NTCC che ha

coinvolto oltre 95.000 donne seguite per più di 10 anni) e in altri Paesi europei come Olanda, Svezia e Inghilterra, che hanno dimostrato che il test HPV ha caratteristiche che lo rendono sotto molti punti di vista migliore del vecchio – e pur sempre efficace – Pap-test. “Innanzitutto, il test HPV è molto più sensibile del Pap-test” spiega Del Mistro, “trova più precocemente campanelli d’allarme che consentono di individuare le lesioni della cervice

**Un cambio di rotta dovuto a studi italiani**

uterina e quindi è più protettivo. Un altro vantaggio non indifferente, sia dal punto

di vista delle donne sia da quello delle autorità sanitarie, è che grazie alla maggiore sensibilità e alla precocità di individuare le lesioni, in presenza di un risultato negativo al test HPV utilizzato come screening primario, il controllo successivo viene effettuato dopo cinque anni e non dopo tre anni come succede dopo un Pap-test ne-

... per saperne di più: [www.airc.it/hpvtest](http://www.airc.it/hpvtest)



## IL VIRUS GIUSTO

### CHE TIPO SEI?

**Q**uando si parla di HPV non si parla di un unico virus ma di una grande famiglia che comprende più di 100 tipi diversi di virus. Tra questi, molti non causano lesioni e non aumentano il rischio di tumore della cervice. Ce ne sono 12 attualmente definiti come cancerogeni e sono HPV 16, 18, 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58, 59. Da non dimenticare che nel 70 per cento dei casi di carcinoma della cervice i tipi coinvolti sono il 16 e il 18 (la cui infezione può essere prevenuta con i vaccini anti-HPV attualmente disponibili e utilizzati nelle campagne a invito delle ragazze dodicenni).

## UN RISCHIO GENERALIZZATO

## OLTRE IL TUMORE DELLA CERVICIA

Il virus HPV può essere coinvolto anche nello sviluppo di tumori in altri organi, con percentuali differenti. Circa il 40 per cento dei casi tumori dell'area genitale – vagina, vulva e pene – è correlato alla presenza di HPV. Nei tumori dell'ano la percentuale arriva anche all'80-90 per cento, mentre nei tumori della regione testa-collo, in particolare quello dell'orofaringe, in Italia si arriva al 25 per cento. E in tali tumori il virus coinvolto è quasi sempre il tipo 16, trasmesso attraverso i rapporti sessuali orali. Al momento non ci sono screening basati sulla ricerca dell'HPV per questi tumori, ma per quanto riguarda il tumore dell'orofaringe c'è grande interesse sul legame HPV-cancro. La presenza del virus sembra dare a questo tumore una prognosi migliore, anche se le terapie sono le stesse nei tumori positivi e negativi al test HPV.



gativo. “Questo permette alle donne di avere un'efficace prevenzione con un numero inferiore di controlli e agli operatori dei programmi di screening di dedicare le risorse e il tempo risparmiati per migliorare l'adesione agli stessi e per compiere passi avanti nella ricerca” dice Del Mistro. Il Pap-test resta comunque ancora il test più specifico e riesce a identificare le lesioni che davvero rischiano di progredire in tumore e che dovranno essere seguite con maggiore attenzione. La conclusione è che,

nonostante i dati abbiano dimostrato una grande affidabilità del test HPV, il Pap-test non può ancora essere messo in soffitta, ma rimane un alleato importante anche se si usa il test HPV.

## E SE IL TEST È POSITIVO?

Interpretare i risultati di un test e scegliere come agire in seguito richiede protocolli condivisi basati su prove scientifiche. Nel caso del test HPV bisogna innanzitutto distinguere tre differenti situazioni in cui è dimostrata la sua utilità clinica: come

test primario nello screening, come test di triage (una sorta di ulteriore classificazione) dopo uno screening iniziale basato sul Pap-test, e infine come test di controllo dopo un intervento di rimozione di una lesione di alto grado (dette CIN2, CIN3 o carcinoma in situ).

“Quando il test HPV utilizzato nello screening primario dà un risultato positivo, viene letto anche il vetrino del Pap-test” spiega Del Mistro. Se il Pap test è positivo, si procede con la colposcopia e poi con le raccomandazioni e i percorsi secondo i protocolli in uso, mentre se il Pap-test è negativo, la donna viene invitata a ripetere il test HPV dopo un anno. Si tratta infatti di donne che hanno contratto l'infezione senza che vi siano state alterazioni cellulari e, nella maggioranza dei casi, ci si attende che tali infezioni si risolvano spontaneamente. “Se questo secondo test HPV è positivo si va alla colposcopia indipendentemente dal risultato del Pap-test, mentre in caso di test HPV negativo si torna agli intervalli di screening standard” chiarisce l'esperta.

Nel caso in cui lo screening primario sia basato sul Pap-test, il test HPV ha un ruolo come esame di triage. “Quando l'operatore che ha analizzato il vetrino trova alterazioni delle cellule di significato non determinato (identificate con la sigla ASC-US sul referto), il test HPV si rivela molto utile per selezionare le donne che necessitano di approfondimenti”. In particolare, un test HPV positivo indica una maggiore probabilità che ci

sia una lesione sfuggita al Pap-test, mentre un test HPV negativo indica che la donna è a bassissimo rischio e può sottoporsi ai controlli standard.

Infine, nel caso di donne già sottoposte a intervento per eliminare una lesione, un test HPV positivo a 6-12 mesi dall'intervento identifica con elevata probabilità le donne a maggior rischio di recidiva che necessitano di



**GEORGE PAPANICOLAOU, L'INVENTORE DEL TEST CHE PORTA IL SUO NOME**

controlli più frequenti, mentre un test negativo unito a un Pap-test negativo permette di tornare a intervalli di controllo meno frequenti sempre personalizzati.

Il test HPV non è indicato per le donne con meno di 30 anni. Questo perché la maggior parte delle infezioni da HPV nella popolazione femminile si verifica all'inizio dell'attività sessuale, poi il sistema immunitario impara a riconoscere il virus e a reagire. Con un esame sensibile come il test HPV, la probabilità di trovare un'infezione in una donna giovane è molto alta, ma proprio queste donne vanno incontro facilmente alla risoluzione spontanea dell'infezione e delle lesioni. Sottoponendo al test le donne più giovani si rischia quindi di andare incontro a diagnosi scorrette e a eccessi di trattamento.

# ALIMENTI: FRUTTI DI BOSCO

a cura della **REDAZIONE**

**C**on il termine “frutti di bosco” vengono indicate diverse bacche che crescono soprattutto nel clima umido del sottobosco: tra i più noti, mirtilli neri e rossi, lamponi, ribes (anche nero), more, fragoline di bosco e uvaspina. Molte varietà crescono come arbusti spontanei nelle regioni settentrionali – per esempio l'Europa del Nord, il Canada e gli Stati Uniti, ma anche nel nostro Settentrione – ma non mancano varietà che arrivano anche da regioni più calde.

## ■ Gustose pillole di salute e benessere

Vengono a volte chiamati anche “piccoli frutti” o “frutti minori”, ma le loro proprietà sono interessanti. Ne sapevano qualcosa già nel Medioevo, quando i mirtilli venivano utilizzati per curare la dissenteria ed erano apprezzati per le loro proprietà astringenti, toniche e depurative. Inoltre, i mirtilli e gli altri frutti di bosco sono anche ottimi alleati nella cura di infezioni e allergie, sono un sostegno per la buona vista e hanno effetti protettivi su cuore e vasi, migliorando la microcircolazione che, se mal funzionante, è tra i principali responsabili, per esempio, del gonfiore e della pesantezza delle gambe. E oggi i ricercatori sono in grado di spiegare gran parte di questi effetti positivi per la salute: i frutti di bosco sono infatti ricchi di fibre, vitamina A, vitamina C, vitamina E e minerali come calcio, selenio e manganese. Ma la vera forza di questi gustosi frutti sono i cosiddetti composti fitochimici, in particolare i polifenoli molto importanti per il loro ruolo antiossidante. Pur in proporzioni diverse, tutti i frutti di bosco contengono per esempio antocianine (una classe di flavonoidi che danno alle bacche il loro caratteristico colore) ed ellagitannini (fonte di acido ellagico), oltre ad altri fenoli come quercetina e acido ferulico. E per convincere anche i più scettici a consumare i frutti di bosco, basta ricordare la loro capacità di influenzare l'espressione di geni coinvolti nell'infiammazione e nella crescita delle cellule tumorali. I risultati di decine di anni di studi parlano chiaro. Grazie all'azione combinata dei loro componenti, i frutti rossi possono essere d'aiuto nella prevenzione di diversi tipi di cancro: esofago, stomaco, colon, laringe, faringe, bocca e anche mammella.



## L'ARMA SEGRETA DEI PILOTI INGLESI

Durante la Seconda guerra mondiale i piloti inglesi della Royal Air Force consumavano grandi quantità di mirtilli prima delle missioni, soprattutto dopo il tramonto, convinti che questa piccola bacca fosse in grado di migliorare la vista in condizioni di luce scarsa. Anche se l'effetto non è così immediato, alla base di questo comportamento c'è una spiegazione scientifica: il mirtillo, ricco di vitamina A e antociani, ha un effetto positivo sul flusso di sangue a livello della retina e protegge i capillari, molto numerosi in questa parte dell'occhio.

## LA RICETTA

Alcuni esperti suggeriscono di consumare quattro porzioni di frutti di bosco a settimana. E dal momento che queste preziose bacche hanno proprietà benefiche per l'organismo, che variano a seconda della specie, la strategia migliore è di consumarli tutti, magari in macedonia o in una gustosa mousse.

### MOUSSE DI MIRTILLI E LAMPONI

#### Ingredienti per 4 persone

100 gr di ricotta light  
50 gr di mirtilli  
50 gr di lamponi  
4 biscotti secchi grandi (meglio se integrali)

#### Preparazione

Lavare e asciugare i frutti di bosco. Lavorare in una ciotola la ricotta, aggiungere metà di ogni tipo di frutto e frullare il tutto. Coprire un vassoio con un foglio di cartaforno, appoggiarvi i biscotti e porre su di essi il composto. Coprire i dolcetti con cartaforno e con le dita premere leggermente sul composto per modellarlo. Mettere in freezer per circa 1 ora e servire decorando con i frutti rimasti.

# La radioterapia pesante che risparmia i tessuti sani

Utilizzando fasci di protoni o ioni carbonio e un acceleratore di particelle è possibile trattare alcuni tumori che non rispondono alla radioterapia classica o sono situati in posizioni difficili. Una tecnica ancora in parte sperimentale ma nella quale l'Italia è all'avanguardia

## I PIONIERI

### LA STORIA DEL CNAO

Il CNAO è nato grazie alla collaborazione di numerosi enti italiani e stranieri: l'Istituto nazionale di fisica nucleare, il CERN di Ginevra, il GSI di Darmstadt, le Università di Milano, Pavia e il Politecnico di Milano. Dopo la fase sperimentale, dalla metà del 2014 ha ufficialmente aperto i battenti come centro di cura, su richiesta di oncologi e medici di famiglia. A regime, curerà circa 2000 pazienti l'anno.

D'altronde l'adroterapia ha un padre italiano: Ugo Amaldi, fisico pavese che iniziò la sperimentazione nel 1991. Il centro vero e proprio fu poi istituito per volontà dell'oncologo Umberto Veronesi quando, nel 2001, ricoprì la carica di ministro della Sanità.

Non tutte le speranze riposte nella nuova tecnica sono diventate realtà, ma per alcuni pazienti l'adroterapia può fare davvero la differenza. Ecco perché le sperimentazioni nel settore proseguono e nuove indicazioni potrebbero venire consolidate nei prossimi anni.

## In questo articolo:

- adroterapia
- radioterapia
- CNAO di Pavia

a cura di **DANIELA OVADIA**

L'adroterapia è giunta recentemente alla ribalta della cronaca quando una famiglia britannica, pur di sottoporre a questa particolare specie di radioterapia il proprio bambino considerato dai curanti ormai senza speranza, ha sfidato la legge e lo ha portato via dall'ospedale e dal Paese, finendo poi per essere arrestata (e infine rilasciata) sulla costa spagnola. Indipendentemente dai risvolti di cronaca e dalle considerazioni legate al caso specifico, rimane il fatto che in Gran Bretagna, contrariamente a quanto accade in altri Paesi, vi sono pochissimi centri in grado di fornire questa cura. Per questo le indicazioni sono molto selettive, spesso limitate, come nel caso specifico, ai tumori dell'occhio. In Italia, invece, l'adroterapia è una realtà ormai consolidata anche se è importante non attribuirle capacità di cura miracolistiche: è uno strumento interessante che va a completare l'armamentario a disposizione degli oncologi ma non è certamente adatta a tutti i tumori.

### PROIETTILI PESANTI

“L'adroterapia consiste nel bersagliare i tessuti malati con protoni o con ioni pesanti, per esempio di carbonio, che si comportano come proiettili intelligenti: raggiungono e distruggono le cellule malate, anche in zone profonde del corpo, risparmiando le altre. Salvare tessuti delicati o importanti può migliorare radical-

mente la qualità della vita dei pazienti. Solo 35 centri al mondo però praticano l'adroterapia con protoni, e solo sei quella con ioni carbonio. Uno di questi centri si trova proprio qui a Pavia” spiega Erminio Borloni, presidente della Fondazione CNAO (Centro nazionale di adroterapia oncologica) di Pavia che costituisce il luogo d'eccellenza per la sperimentazione di questa nuova tecnica in Italia.

Per poter generare i fasci di protoni o di ioni usati per colpire le cellule malate, l'adroterapia ha bisogno di una tecnologia che finora veniva utilizzata solo dai fisici della materia: un ciclotrone o, meglio, un sincrotrone, che ne è l'evoluzione. Il modello più noto (e grande) di ciclotrone è il CERN di Ginevra, dove è stato scoperto l'ormai noto bosone di Higgs. È un grande anello all'interno del quale vengono fatti girare ad altissima velocità, grazie a speciali magneti, fasci di fotoni, protoni o ioni fino a quando non raggiungono una determinata velocità. Nel caso dell'adroterapia, vengono fatti uscire dall'a-

nello di accelerazione e inviati, con grande precisione e una potenza calcolata in anticipo, sul tessuto da distruggere.

La precisione e la potenza sono le due caratteristiche che rendono questa terapia diversa dalla radioterapia comune, la cui energia distruttrice viene assorbita, lungo la via per raggiungere il tumore, anche dai tessuti sani circostanti. Con l'adroterapia ciò non dovrebbe accadere e l'energia dovrebbe essere scaricata solo al raggiungimento del bersaglio.

### TECNOLOGIA “RICICLATA”

“Per questo tipo di applicazione non serve un sincrotrone grande come quello del CERN: ne basta uno molto più piccolo” spiega Erminio Borloni. Quello di Pavia è stato costruito ad hoc ma sono nati e stanno nascendo in Italia diversi centri che “riciclano” piccoli sincrotroni che non sono più adatti alla ricerca in fisica della materia, perché

non abbastanza innovativi, mentre sono adattissimi all'uso clinico. È il caso dell'acceleratore utilizzato dall'Azienda Ospedaliera Cannizzaro di Catania, che ap-

**Una potenza maggiore, una maggiore precisione**

partiene ai Laboratori nazionali del Sud dell'Istituto nazionale di fisica nucleare. Nel

centro siciliano si curano in particolare i tumori oculari (tra i quali il melanoma oculare), una delle indicazioni più solide per questo tipo di trattamento. Non si tratta di una specializzazione acquisita in tempi recenti, ma di un'esperienza che ha ormai vent'anni.

È in fase di apertura anche un centro a Trento, che utilizzerà fasci di protoni e che impiegherà un macchinario nuovo, mentre da tempo c'è chi sostiene che anche i gli acceleratori di particelle di Frascati e di Trieste, entrambi ancora in uso per la ricerca in fisica sebbene ormai piuttosto “anziani” per questo scopo, possano essere in parte o del tutto dedicati alla cura dei malati.

### LE INDICAZIONI

## I TUMORI CURATI CON L'ADROTERAPIA

**Q**uelli che seguono sono i tumori per i quali il Ministero della salute ha attivato protocolli per l'uso dell'adroterapia:

- cordomi e condrosarcomi della base del cranio e del rachide;
- carcinomi adenoideo-cistici delle ghiandole salivari;
- adenomi pleomorfi delle ghiandole salivari;
- sarcomi della testa e del collo;
- sarcomi del rachide e del distretto pelvico;
- melanomi maligni delle prime vie aerodigestive;
- tumori della prostata;
- meningiomi intracranici.

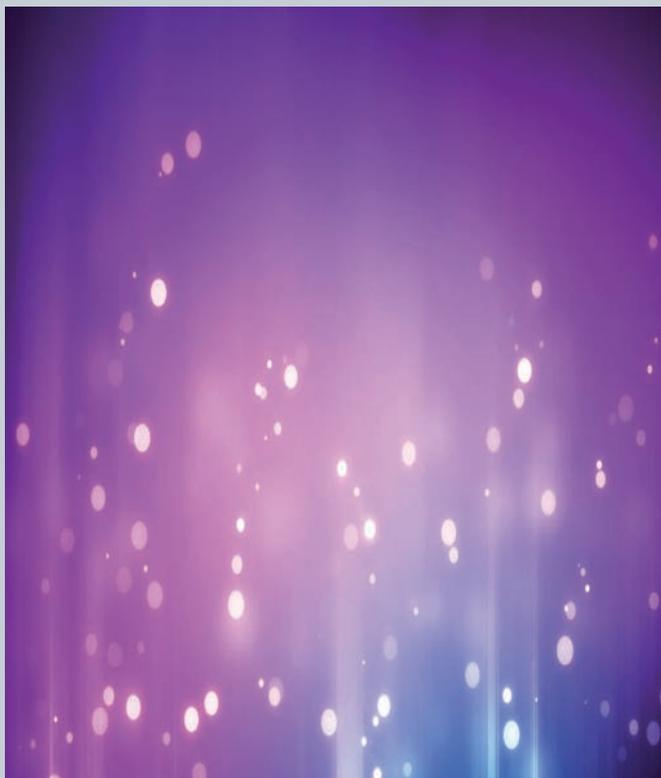
Non è al momento possibile trattare tumori metastatici o pazienti di età inferiore ai 14 anni.

#### VANTAGGI E SVANTAGGI

## LA DIFFERENZA RISPETTO ALLA RADIOTERAPIA

L'adroterapia ha diversi vantaggi rispetto alla radioterapia tradizionale. Ecco quali.

- Il rilascio di energia (e quindi la distruzione delle cellule) è selettivo quindi colpisce solo le cellule tumorali. Il danno ai tessuti nel passaggio attraverso il corpo per raggiungere il bersaglio è relativamente modesto e l'energia viene rilasciata solo nel momento in cui la particella si ferma, con il vantaggio di minimizzare la distruzione dei tessuti sani e massimizzare quella dei tessuti malati.
- Il fascio di particelle utilizzato resta unito man mano che penetra nell'organismo e non si disperde come accade invece nella radioterapia classica, e questo minimizza ulteriormente il danno ai tessuti sani.
- L'energia rilasciata dagli adroni provoca una gran quantità di rotture nei legami chimici all'interno del DNA. Quest'ultimo ha la proprietà di autoripararsi, ma se il numero di legami rotti è eccessivo perde la sua funzione, la cellula si inattiva e muore. Nella radioterapia tradizionale il danno al DNA è invece modesto. Nell'adroterapia che impiega ioni carbonio, il gran numero di rotture permette di distruggere anche tumori resistenti alla radioterapia tradizionale.



#### TERAPIA AMBULATORIALE

Il centro di Pavia utilizza ioni carbonio, più pesanti dei protoni e per questo più efficaci in alcune forme molto resistenti: uno ione carbonio trasporta infatti fino alla cellula da eliminare l'energia di circa 12 protoni.

La seduta di adroterapia non è poi molto diversa da quella della comune radioterapia: il paziente viene fatto stendere su un lettino e

sottoposto a un fascio di particelle puntate contro la massa da eliminare. È ai medici e ai tecnici che spetta il compito più complesso: calcolare in modo assolutamente preciso la traiettoria delle particelle perché vadano a finire solo ed esclusivamente laddove ci sono cellule da eliminare. Per fare questo calcolo servono strumenti di imaging (radiografie classiche ma anche TC e risonanze magnetiche), che vengono rielaborate al computer. Se la preparazione può durare fino a 40 minuti, il trattamento è molto rapido: cinque o sei minuti sono sufficienti. Il numero di sedute è variabile da paziente a paziente e dipende anche da come il tumore reagisce alla cura, ma può arrivare fino a 20-25. Come tutte le radioterapie, viene fatta ambulatorialmente e non richiede ricovero. Anche gli effetti collaterali a livello locale sono minori di quelli provocati dalla radioterapia con raggi X, perché c'è una minore dispersione di ener-

gia nella fase in cui il fascio penetra nel corpo.

“Al momento attuale sono stati trattati con protoni circa 100.000 pazienti al mondo e circa 10.000 con ioni carbonio” spiega ancora Borloni. “Il CNAO di Pavia può trattare tra 1.000 e 2.000 pazienti l'anno e si stima che 2.000 sia esattamente il numero di malati

**In corso uno studio sui tumori della prostata**

italiani che, al momento attuale, ha una patologia che potrebbe migliorare grazie all'adroterapia”.

Benché i risultati siano incoraggianti, la fase sperimentale di questa tecnologia non può considerarsi del tutto conclusa e qualsiasi nuova indicazione (o estensione delle stesse, come per esempio l'ampliamento anche ai bambini, oggi trattati quasi esclusivamente presso un centro della Repubblica Ceca) deve essere convalidata da appropriati studi scientifici di efficacia.

“In effetti esistono indicazioni consolidate che riguardano tumori difficili per sede, per esempio quelli che originano nella base del cranio o il melanoma dell'occhio. L'adroterapia con ioni carbonio inoltre è l'unica soluzione per tumori che non rispondono per nulla ai raggi X. Al CNAO, considerato uno dei centri all'avanguardia nel mondo, è in corso una sperimentazione che riguarda i tumori della prostata in stadio avanzato, i tumori del pancreas e del fegato, notoriamente difficili da operare” conclude Borloni.

# Domande e risposte

## In che modo

*i farmaci mirati hanno cambiato la vita dei malati di cancro?*

**I**cosiddetti farmaci mirati, molecole che colpiscono le cellule tumorali in modo specifico, hanno cambiato notevolmente la vita delle persone malate di cancro. Per esempio, hanno aumentato le possibilità di tenere sotto controllo tumori che non rispondono alle tradizionali chemioterapie o alla radioterapia e hanno permesso di ridurre alcuni effetti collaterali delle terapie classiche, dovuti al fatto che anche le cellule sane venivano colpite dai trattamenti. In altre parole, il risultato finale consiste in un aumento delle possibilità di cura, assieme a un miglioramento della qualità di vita. Oggi sono molti i tumori che possono essere trattati con questi farmaci. E i continui progressi della biologia molecolare permettono di conoscere sempre meglio la malattia tumorale e di identificare nuovi bersagli contro i quali disegnare terapie ad hoc sempre più efficaci. Lo dimostrano i dati pubblicati sulle pagine della rivista *Clinical Cancer Research*: i ricercatori hanno identificato due mutazioni che rendono il tumore del polmone non a piccole cellule resistente al trattamento con il farmaco alectimib. E dopo aver compreso i meccanismi che hanno causato la resistenza, è stato possibile utilizzare con successo un altro farmaco intelligente, il crizotinib.

## Perché

*oltre alla chirurgia e alla chemio, talvolta serve anche la radioterapia?*

**S**ono molte le ragioni che portano il medico a prescrivere la radioterapia eventualmente in combinazione con altri trattamenti. Le cellule resistenti ai farmaci usati possono essere sensibili alla radioterapia. La radioterapia adiuvante viene per esempio utilizzata dopo chirurgia o chemioterapia per eliminare eventuali cellule tumorali rimaste, mentre la radioterapia neoadiuvante viene utilizzata prima dell'intervento chirurgico per ridurne le dimensioni e renderlo quindi più facile da asportare. Inoltre, aggiungere alla chemioterapia anche la radioterapia riduce in alcuni casi il rischio che la malattia ritorni. È quanto dimostrato anche molto recentemente da uno studio pubblicato sulla rivista *The Lancet*: in aggiunta alla chemio, la radioterapia al torace ha permesso di ridurre le recidive e ha migliorato la sopravvivenza in un gruppo di pazienti colpiti da tumore al polmone in stadio avanzato.

## L'agopuntura

*può essere utilizzata nel trattamento del cancro?*

**L'**agopuntura fa parte delle cosiddette "terapie complementari", che si aggiungono quindi ai trattamenti della medicina classica ma non li sostituiscono. Nonostante gli studi sull'argomento, finora non disponiamo di prove scientifiche certe che questa antica pratica della medicina cinese sia efficace nel curare il cancro, anche se ipotizziamo che possa aiutare a ridurre alcuni sintomi legati al tumore e al suo trattamento. Si è dimostrata utile, per esempio, per contrastare il vomito legato alla chemioterapia o per ridurre il dolore o l'edema (l'accumulo di liquido) e alcuni studi suggeriscono che potrebbe anche ridurre la secchezza delle fauci legata ai danni alle ghiandole salivari causati dalla radioterapia. Oggi in Italia esistono diversi centri nei quali è possibile sottoporsi a trattamenti di agopuntura – in alcuni casi anche in convenzione con il Sistema sanitario nazionale – che si rivelano in genere sicuri, a patto che vengano effettuati da personale medico esperto e in centri specializzati.



# Il gene della discordia divide gli esperti

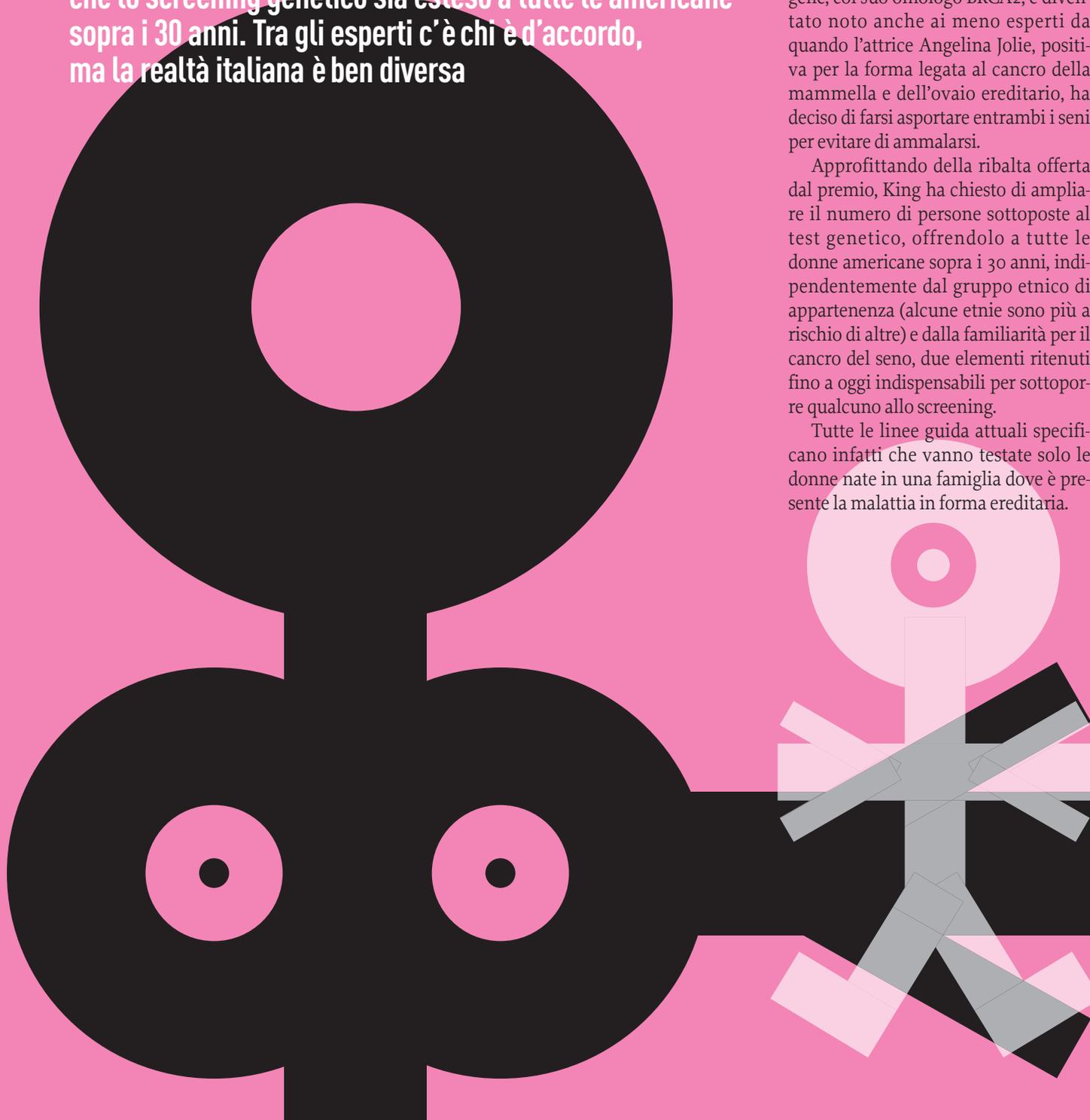
**Marie-Claire King, scopritrice del gene BRCA1, ha approfittato del prestigioso premio Lasker per chiedere che lo screening genetico sia esteso a tutte le americane sopra i 30 anni. Tra gli esperti c'è chi è d'accordo, ma la realtà italiana è ben diversa**

a cura di **AGNESE CODIGNOLA**

I premi erogati dalla Albert and Mary Lasker Foundation sono chiamati anche i Nobel americani della medicina. Quest'anno è stato attribuito a Marie-Claire King della Washington University di Seattle, colei che ha identificato il gene BRCA1 e che più di ogni altra ha contribuito a mettere a punto il test genetico che ne rileva le mutazioni. Questo gene, col suo omologo BRCA2, è diventato noto anche ai meno esperti da quando l'attrice Angelina Jolie, positiva per la forma legata al cancro della mammella e dell'ovaio ereditario, ha deciso di farsi asportare entrambi i seni per evitare di ammalarsi.

Approfittando della ribalta offerta dal premio, King ha chiesto di ampliare il numero di persone sottoposte al test genetico, offrendolo a tutte le donne americane sopra i 30 anni, indipendentemente dal gruppo etnico di appartenenza (alcune etnie sono più a rischio di altre) e dalla familiarità per il cancro del seno, due elementi ritenuti fino a oggi indispensabili per sottoporre qualcuno allo screening.

Tutte le linee guida attuali specificano infatti che vanno testate solo le donne nate in una famiglia dove è presente la malattia in forma ereditaria.



## In questo articolo:

- BRCA
- cancro della mammella
- prevenzione

## ■ Piani di intervento

La scoperta dell'associazione tra le forme familiari di carcinoma mammario e ovarico e mutazioni dei due geni BRCA, detti 1 e 2, risale a una ventina di anni fa; da allora, tutti i centri oncologici principali hanno organizzato servizi per gli esami genetici e per la consulenza e la gestione della situazione in caso di esito positivo. Si tratta sempre di piani di diagnosi precoce e poi di intervento terapeutico articolati, personalizzati e duraturi, dal momento che le donne (ma anche gli uomini) portatrici della mutazione restano a rischio per tutta la vita e vanno controllate strettamente, anche in caso decidano, come Angelina Jolie, di procedere alla mastectomia preventiva.

L'iter, grossomodo identico ovunque, prevede che le persone che rispondono a determinati criteri siano sottoposte ai test genetici specifici. In caso di esito positivo, le strade principali sono due: la sorveglianza, cioè il controllo serrato, una o più volte all'anno, con strumenti diversi (mammografia, ecografia, risonanza) a seconda dell'età e della situazione, a partire dai vent'anni circa oppure, sempre una volta raggiunta l'età adulta, l'asportazione preventiva delle mammelle e delle ovaie, che abbassa drasticamente il rischio (anche se non lo annulla mai del tutto).

La scelta è della donna, la quale può avere reazioni molto diverse, come spiega Claudia Borreani, responsabile dell'Unità di psicologia clinica dell'Istituto nazionale tumori di Milano: "Le donne che scoprono di avere la mutazione di BRCA sono quasi sempre cresciute in famiglie segnate dalla malattia, elaborata da costoro in modo differente. Ci sono donne che rifiutano di fare i test, altre che lo fanno e non ritirano i risultati, lasciandoli alla famiglia o nei laboratori in caso dovessero servire in un secondo tempo, e altre che vogliono sapere. Anche per quanto

riguarda l'intervento, poi, l'atteggiamento è differenziato: per alcune rappresenta una sorta di via d'uscita dallo status di potenziale malata a vita, anche se non lo è del tutto, mentre per altre è considerato una mutilazione cui preferiscono non sottoporsi, finché non vi sia una reale necessità. Oltre alle mammelle l'intervento completo coinvolge anche le ovaie, e con esse la possibilità di avere dei figli, con tutto ciò che questo comporta".

## ■ Più diffusa la sorveglianza

Va detto – sottolinea la psicologa – che da quando la chirurgia plastica è diventata così avanzata e in grado di offrire soluzioni molto soddisfacenti per la ricostruzione, la mastectomia viene affrontata con maggiore serenità dalle donne, che possono ricorrervi senza dover affrontare il cambiamento drammatico della propria immagine corporea. Ma l'intervento resta una pratica invasiva, le cui conseguenze non devono essere sottovalutate e rispetto al quale la sorveglianza può rappresentare (e di fatto ha rappresentato negli ultimi anni) una pratica più che accettabile. Anzi: il sistema, come è strutturato oggi in Europa, spinge verso la sorveglianza, mentre negli Stati Uniti, dove la salute delle persone dipende dalla loro situazione assicurativa, si propende un po' di più per l'intervento.

Per ora non sono in molti a considerare realistica la prospettiva dello screening genetico su tutte le donne consigliato dalla King anche se, secondo le stime fatte dagli esperti USA, porterebbe, in quel Paese, all'identificazione di un numero variabile tra 250.000 e 400.000 donne con la mutazione, tutte donne che ora non sanno di essere a rischio. "La mutazione fa aumentare molto il rischio, ma non dà la certezza di avere un tumore" spiega Borreani. "E le soluzioni possibili, per ora, sono molto impegnative dal punto di vista gestionale, economico e psicologico (quelle farmacologiche non sono ancora proponibili come al-

**La reazione è personale e non esiste una regola**

## “ QUANDO FARE IL TEST ”

L'American Society for Clinical Oncology raccomanda l'esecuzione del test quando vi sia almeno una delle seguenti condizioni:

- famiglia con più di due casi di carcinoma mammario e uno o più casi di tumore ovarico diagnosticati a qualsiasi età;
- famiglia con più di tre casi di carcinoma mammario diagnosticato prima dei 50 anni;
- due sorelle con i seguenti tumori diagnosticati prima dei 50 anni:
  - due tumori mammari;
  - due tumori ovarici;
  - sia tumore mammario sia tumore ovarico.

ternative realmente efficaci). In futuro, quando la ricerca avrà compiuto altri passi avanti e potremo offrire alle donne positive per il test una risposta alla portata di tutti e definitiva, potrebbe diventare un esame di routine, ma oggi mi sembra prematuro pensarlo". La vicenda di Angelina Jolie, per esempio, ha segnato uno spartiacque anche in Italia: secondo l'esperta vi è stato un aumento consistente di domande di test di BRCA anche in situazioni che non rientrano in quelle previste e i centri genetici hanno difficoltà a rispondere adeguatamente e a spiegare perché non va fatto il test quando non è il caso. In definitiva, la storia di BRCA riflette le contraddizioni della medicina moderna: grandi potenzialità, ma anche pericolo di eccessi, distorsioni e semplificazioni le cui conseguenze ricadono su chi dovrebbe trarne beneficio.



Marie-Claire King, la scienziata che ha scoperto BRCA

# Conoscenze tecniche e psicologia per il consulente dei geni

Alcuni tumori possono essere familiari, altri francamente ereditari. In alcuni casi, oggi è possibile scoprirlo con un test genetico che però non fornisce risposte univoche. Ecco perché servono genetisti esperti in counselling oncologico, per aiutare il paziente in un percorso di scelte complesse

a cura di **CRISTINA FERRARIO**

**G**li anglofoni lo chiamano *genetic counselling*, in Italia si chiama consulenza oncogenetica, ma è difficile definire con un solo termine il complesso percorso che va dalla valutazione del rischio oncologico alla eventuale gestione di tale rischio. Figura centrale in questo percorso, una sorta di Virgilio che guida il paziente, è il genetista. “Il rischio di familiarità o

anche di ereditarietà vera e propria nel cancro esiste, ma solo in una minoranza di casi” afferma Siranoush Manoukian, medico genetista responsabile della Struttura semplice Dipartimentale di genetica medica dell’Istituto nazionale dei tumori di Milano, che quotidianamente svolge consulenze genetiche oncologiche. “I tumori ereditari rappresentano solo il 5-10 per cento di tutti i tumori e prima di parlare di predisposizione genetica è necessaria una

In questo articolo:

- genetica
- ereditarietà
- counselling

valutazione approfondita, che può comprendere anche l’esecuzione di analisi genetiche, e andrebbe riservata solo ai casi in cui esistano elementi che la fanno sospettare”.

## ■ Un albero genealogico

“In alcune famiglie è possibile ipotizzare che esista una componente ereditaria allo sviluppo di un determinato tumore” spiega Manoukian. “È il caso, solo per fare un esempio, di una famiglia nella quale ci sono più persone con tumore del seno e dell’ovaio, tutte parenti strette e che più frequentemente si sono ammalate in giovane età”. Se esiste questo sospetto è possibile, dopo aver consultato il proprio medico di base o lo specialista, pensare di far ricorso alla consulenza oncogenetica per cercare di capire se davvero il rischio di sviluppare quel particolare tumore è più alto perché legato a un’alterazione scritta nel DNA.

“Il primo incontro è molto importante per diversi aspetti, anche psicologici” spiega Bernardo Bonanni, direttore della Divisione di prevenzione e genetica oncologica dell’Istituto europeo di oncologia di Milano. “È lì che si fa la prima vera valutazione del rischio personale andando ad analizzare la storia clinica personale e familiare di chi si ha di fronte”. E una volta stabilito che in effetti ci potrebbe essere una componente ereditaria nella malattia, viene offerto il test genetico per la ricerca di eventuali mutazioni, cioè alterazioni del DNA.

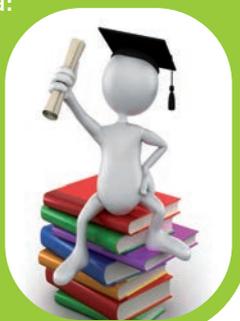
“Oggi esistono alcuni test che possono aiutarci a comprendere se un tumore è ereditario ma è davvero fondamentale che questi esami vengano prescritti solo quando c’è un sospetto di ereditarietà e che i risultati vengano letti e commentati da persone esperte capaci di spiegare al paziente i risultati degli esami e le strategie di prevenzione possibili” commenta Manoukian, mettendo in guardia anche dai tanti test oggi eseguiti indiscriminatamente e al di fuori di un percorso di consulenza oncogenetica, anche perché non sempre gli esami sono in grado di fornire risposte chiare e conclusive.

## COME SI DIVENTA... CONSULENTE GENETISTA

**O**ggi in Italia le consulenze genetiche possono essere fornite, in genere all’interno di ospedali o di istituti oncologici, da diverse figure professionali. “È importante che chi si occupa di consulenza sul rischio oncologico abbia a disposizione tutti gli strumenti per poter svolgere al meglio questo delicato compito” spiega Manoukian, sottolineando come siano importanti la formazione clinica e genetica.

Un potenziale percorso di formazione è rappresentato dalla laurea in medicina seguita dalla specializzazione in genetica medica (oggi presente in molti atenei italiani), ma questa specializzazione, di per sé non basta: “Un bravo genetista che per tutta la vita si è occupato di diagnosi prenatale magari non è in grado di gestire il rischio oncologico che non conosce a fondo”.

Esistono inoltre figure che possono acquisire una competenza in genetica medica e affiancare il medico genetista, attraverso master specifici sul counselling e corsi di approfondimento dedicati. La Società italiana di genetica umana (<http://www.sigu.net/>) – che ha istituito anche un gruppo di lavoro in genetica oncologica – mette a disposizione informazioni sull’argomento.



## ■ Solo scelte consapevoli

Una consulenza oncogenetica è molto diversa da una classica visita di controllo. Sapere di avere una mutazione che aumenta il rischio di sviluppare un tumore è un'informazione delicata da gestire con cura, ed è per questo motivo che uno dei principali compiti di chi si occupa della consulenza è fornire informazioni chiare ed esaurienti che permettano al paziente di scegliere al meglio. E per poter far questo sono necessarie competenze in genetica oncologica ma anche attenzione alla persona. "Tra i nostri pazienti c'è anche chi decide di non voler sapere di più e quindi di non sottoporsi al test" conferma la genetista, che sottolinea quanto sia importante non imporre mai nulla, ma aiutare e accompagnare ogni singola persona nel percorso di scelta. Ed ecco allora che, anche in caso di un risultato positivo che indica un rischio alto, deve essere il paziente a scegliere. Le opzioni sono diverse, dall'intervento chirurgico per rimuovere a scopo preventivo un organo che potrebbe ammalarsi (seno, ovaio eccetera) alla scelta di seguire un programma di controlli ravvicinati nel tempo. "E diverse possono essere le scelte, legate all'età, alle aspettative e ai progetti di vita, al vissuto familiare e a tante altre ragioni proprie" chiarisce Manoukian. "Ma come emerge dagli studi, se la scelta è consa-

pevole, difficilmente una persona se ne pente". L'importante è che il genetista trasmetta un messaggio chiaro: non si eredita il tumore, ma solo, eventualmente, un maggior rischio di svilupparlo. "Sapere di essere predisposti non significa che sicuramente si ammalerà di un tumore del seno o dell'ovaio, bensì che davanti a un rischio più alto di ammalarsi si possono avere degli strumenti per proteggersi" conclude Manoukian.

Preparazione  
scientifica  
e competenze  
in psicologia

# Il cibo benzina per le cellule, anche per quelle tumorali

Gli alimenti che portiamo in tavola ogni giorno influenzano il metabolismo generale dell'organismo e, più in dettaglio, quello delle cellule tumorali con modificazioni anche a livello del DNA. Lo ha spiegato Antonio Moschetta durante la AIRC lecture a Venezia

a cura di  
**CRISTINA FERRARIO**

**U**n incontro per cercare di stimolare la curiosità scientifica che è alla base di tutte le più grandi scoperte, incluse quelle che ci stanno aiutando a rendere il cancro una malattia sempre più curabile. Così Antonio Moschetta ha definito il suo intervento in occasione della AIRC lecture che si è tenuta nell'ambito della X edizione della conferenza "The Future of Science", a Venezia. E a giudicare dalle reazioni dei tanti studenti presenti, il ricercatore – professore associato di Medicina interna presso l'Università Aldo Moro di Bari – è riuscito a raggiungere il suo obiettivo, parlando

in maniera precisa ma semplice di un argomento tanto complesso come il metabolismo tumorale e in particolare del legame della malattia con obesità, ormoni, nutrienti, geni e metabolismo.

## DAL PIATTO ALLA CELLULA

"I nutrienti entrano in noi, agganciano il nostro DNA e ci cambiano dall'interno". Parte da questa frase la descrizione del legame tra alimentazione e sviluppo dei tumori, focalizzata su una particolare famiglia di molecole, i fattori di trascrizione definiti "recettori nucleari", proteine "appoggiate" sul DNA secondo codici precisi e che rappresentano una sorta di interruttore capace di accendere e spegnere i geni. È l'epige-



In questo articolo:

- obesità
- cancro
- epigenetica

netica, una nuova disciplina nata proprio in anni recenti per analizzare la relazione tra geni e ambiente, che si occupa di studiare questi meccanismi di regolazione.

"Il primo di questi interruttori fu il recettore dei glucocorticoidi, scoperto nel 1985, e da allora sono stati compiuti enormi passi avanti in questo campo, tanto che oggi conosciamo nel dettaglio quali geni sono in grado di regolare molte delle sostanze che assumiamo attraverso il cibo, per esempio la vitamina D, gli acidi grassi eccetera" spiega il ricercatore.

Studiare il metabolismo tumorale significa proprio capire quali sono gli interruttori dei geni, quale energia usano le cellule per crescere e chi porta loro questa energia; significa studiare anche il microambiente che circonda il tumore e capire cosa lo rende favorevole o sfavorevole allo sviluppo della malattia. Al centro di questo complesso sistema si colloca l'adipocita, la

**Oggi conosciamo nel dettaglio i geni regolatori della nutrizione**

cellula adiposa, e in particolare quella che sta all'interno del nostro or-

ganismo e va a formare il cosiddetto grasso viscerale, diverso sotto tanti punti di vista da quello più superficia-

RICHARD E. WEITZMAN MEMORIAL AWARD

## UN PREMIO A STELLE E STRISCE ALL'ECCELLENZA ITALIANA

**A**ncora una volta la comunità scientifica internazionale ha premiato la ricerca italiana. La Società di endocrinologia statunitense lo scorso giugno ha infatti assegnato proprio ad Antonio Moschetta il prestigioso Richard E. Weitzman Memorial Award, un premio che – come si legge sul sito ufficiale della società endocrinologica USA – viene conferito a “un giovane ricercatore eccezionalmente promettente”.

“Sono davvero molto felice di aver ottenuto questo riconoscimento per il mio lavoro in un campo ancora tutto da esplorare, ma di certo fondamentale per comprendere i meccanismi che regolano lo sviluppo e la crescita del cancro” afferma il ricercatore.

“E sono particolarmente orgoglioso di aver avuto la possibilità di portare avanti i miei progetti nel mio Paese, soprattutto grazie alla fiducia e alle opportunità che AIRC mi ha offerto”.



le – e in un certo senso più pericoloso. “Gli adipociti hanno un ruolo importantissimo nell’indurre modifiche a livello del metabolismo dei grassi, degli ormoni – in particolare degli estrogeni – e delle molecole pro-infiammatorie” spiega Moschetta, che sottolinea come l’obiettivo finale degli studi sul metabolismo del tumore sia l’identificazione di nuovi bersagli contro i quali costruire terapie mirate. “Credo che non ci libereremo mai dal rischio di sviluppare un tumore” afferma il ricercatore, “ma sono certo che arriveremo a convivere con esso, a diagnosticarlo in tempo, a prevenirlo e a curarlo come avviene già in molti casi. La nutrizione da sola non basta a raggiungere questi ambiziosi

traguardi, ma di certo ha un ruolo fondamentale insieme alle terapie strumentali e farmacologiche”.

### ATTENZIONE A ZUCCHERI, INSULINA E... ALL'OROLOGIO

Come si traducono in pratica gli studi sul metabolismo tumorale? Oggi è noto che tutte le fasi della malattia tumorale dipendono in misura più o meno ampia da ciò che mangiamo. Gli attori protagonisti sono sempre lo zucchero (glucosio in termini più tecnici) e l’insulina. “Se mangiamo male, offriamo al cancro la possibilità di crescere più velocemente perché gli forniamo la benzina di cui ha bisogno: glucosio per produrre energia e insulina per proliferare” dice Moschetta. Il tumore ha bisogno di energia per crescere e questa energia la ricava soprattutto dallo zucchero di cui le cellule tumorali

sono particolarmente ghiotte. “Quando mangiamo cibi molto ricchi di zucchero e che alzano la glicemia – per esempio tutti i cibi troppo raffinati – il tumore fa il pieno di benzina. Assumendo questi cibi, che in genere hanno un alto

indice glicemico, spingiamo il nostro pancreas a produrre insulina, una molecola che serve a mantenere sotto controllo il livello di glucosio ma che quando è troppo alta rappresenta un fattore di crescita per il tumore” spiega il ricercatore pugliese. “L’insulina inoltre induce la trasformazione di glucosio in grassi e partecipa alla crescita del tessuto adiposo con l’aumento delle molecole pro-infiammatorie, che rappresentano un’ulteriore regalo al tumore”.

Date queste premesse, è più semplice comprendere il consiglio degli esperti che raccomandano di scegliere i cibi giusti (frutta, verdura, cibi poco raffinati eccetera) e di fare movimento. Ma non basta. Bisogna fare at-

tenzione anche all’orologio, dal momento che i cibi ad alto contenuto di zuccheri consumati la sera prima di andare a dormire, quando il metabolismo è più lento e non è previsto un grosso consumo di energia, non sono utilizzati dai muscoli ma vanno al fegato, dove si trasformano in grassi che aumentano il giro vita. Come spiega Moschetta: “Per cena è meglio portare in tavola proteine vegetali e fibre, lasciando i carboidrati per il pranzo”.

**Anche il tumore  
ha bisogno  
di energia  
per crescere**





# Progressi della ricerca AIRC

## Un nuovo gene da tenere d'occhio

■ Ad aumentare il rischio di ammalarsi di tumore al seno non sono solo i geni BRCA 1 e 2, i più noti e indagati, ma anche il gene PALB2. Lo dice uno studio internazionale a cui hanno contribuito sia l'INT sia l'IFOM di Milano, sotto la supervisione rispettiva di Paolo Radice e di Paolo Peterlongo. Studiando famiglie con alta prevalenza di questo tumore, i ricercatori hanno scoperto che la presenza di mutazioni in PALB2 porta, sotto i 40 anni, a un rischio relativo di ammalarsi otto-nove volte maggiore rispetto al resto della popolazione e di sei-otto volte tra i 40 e i 60 anni. Oltre questa età il rischio scende, ma è pur sempre cinque volte superiore a quello della popolazione generale. La presenza del gene non significa certezza di ammalarsi ma potrebbe essere utile per prescrivere controlli più serrati.

Fonte: *New England Journal of Medicine*

## Il punto debole del cancro del colon

■ Tra le cause genetiche del tumore al colon c'è la mutazione di un gene, chiamato APC. Il modo in cui questo difetto scateni la trasformazione tumorale non era finora conosciuto. La questione si è chiarita grazie ai risultati della ricerca condotta da un gruppo di scienziati dell'Università di Padova guidato da Stefano Piccolo. Al cuore di tali meccanismi, due geni, YAP e TAZ, che vengono attivati quando viene mutato APC, insieme ad altre complesse interazioni molecolari. Molti trattamenti anticancro falliscono non perché siano inefficaci, ma perché comportano livelli inaccettabili di tossicità. L'importanza di questo studio consiste nella scoperta di un possibile marcatore, vero e proprio Tallone d'Achille del cancro del colon, che non è invece presente nelle cellule sane.

Fonte: *Cell*

## Tumori delle vie biliari, partiamo dai geni

■ Un team di scienziati, guidati da Aldo Scarpa e Giampaolo Tortora dell'Università degli studi di Verona, ha identificato i geni la cui mutazione è responsabile dell'insorgenza di gran parte dei tumori delle vie biliari. La scoperta potrà consentire di classificarli meglio e di studiare possibili terapie mirate.

Fonte: *Nature Genetics*

## Tutte le vie di Myc

■ C'è un gene, chiamato Myc, che produce una proteina coinvolta nella regolazione di altri geni, in particolare nelle cellule tumorali. Il ruolo di Myc nel rendere i tumori più aggressivi è noto da anni, ma non era chiaro quale fosse il meccanismo attraverso cui ciò accade. Uno studio pubblicato sulla rivista *Nature*, una delle più prestigiose, e condotto da un gruppo di ricercatori dell'IIT di Genova e dell'IEO di Milano, guidati da Bruno Amati, direttore del Centro di scienze genomiche dell'IIT, ha potuto seguire l'evoluzione della malattia e le sue basi molecolari in un modello animale in un modo che non sarebbe stato possibile nell'uomo.

I dati raccolti apriranno la strada alla messa a punto di nuove terapie.

Fonte: *Nature*



INIZIATIVE

Bomboniere

# Bomboniere solidali

La vita è piena di occasioni che vale la pena di celebrare e i tuoi momenti di gioia possono esserlo anche per la ricerca

a cura della **REDAZIONE**

**L**a fine dell'anno è il momento per fare i nostri bilanci, ma è anche l'occasione per guardare al futuro e iniziare a organizzarsi per le prossime tappe, i prossimi traguardi.

Molti di voi staranno già pensando a eventi fondamentali come il matrimonio, la nascita di un nuovo arrivato, la laurea, un anniversario, una ricorrenza speciale. Così come hanno già fatto Matteo e Sara che per il loro matrimonio hanno scelto le bomboniere solidali in modo da coniugare il tradizionale *cadeau* al fine di sostenere la ricerca sul cancro. Ora che hanno avuto il piccolo Alessandro, i due neogenitori pensano di ripetere il gesto per il suo battesimo.

Scegliere le idee solidali di AIRC significa poter festeggiare questi momenti con i propri cari e trasformare la propria gioia in nuova forza per i nostri ricercatori, impegnati ogni giorno a rendere il cancro sempre più curabile. Tanti gli articoli per tutte le occasioni: pergamene, sacchetti in stoffa, menu e biglietti personalizzabili, bomboniere.

Scopriteli sul sito [www.airc.it](http://www.airc.it), da oggi anche su tablet e mobile, dove potrete scaricare il catalogo completo, oppure chiamando il numero 035-4199029.



... scopri tutte le proposte su [www.airc.it/ideesolidali](http://www.airc.it/ideesolidali)



# Tra Milano e Singapore si studia la cellula in movimento

**Una ricerca interdisciplinare, che coniuga la biologia di base, la microscopia e tecniche di microingegneria, ha permesso di scoprire un gene chiave nella regolazione del movimento delle cellule: un processo essenziale per le metastasi e per le cellule staminali**

a cura della **REDAZIONE**

**A**ll'origine della migrazione delle cellule e delle strategie che esse adottano per proteggere l'integrità del genoma c'è una qualità specifica: la plasticità cellulare.

I meccanismi molecolari alla base della plasticità delle cellule sono ancora in gran parte misteriosi, ma fondamentali per la com-

preensione del cancro, dato che senza movimento cellulare i tumori non potrebbero diffondersi nell'organismo.

Una ricerca interdisciplinare condotta da IFOM, l'Istituto FIRCA di oncologia molecolare di Milano, e dall'Università degli Studi di Milano, in collaborazione con la National University of Singapore e con il Danish Cancer Society Research Center di Copenaghen, ha

individuato in ATR – un gene che funge da sensore per la difesa del DNA e che è anche oncosoppressore (cioè capace di bloccare i meccanismi di degenerazione tumorale) – il motore della plasticità della cellula, cioè della sua capacità di avere una struttura sufficientemente elastica da permettere la migrazione. Un ruolo del tutto inatteso che ha portato a una pubblicazione sulla prestigiosa rivista *Cell*. La scoperta è frutto di un'attività davvero multidisciplinare, ottenuta nei laboratori di IFOM grazie all'abbinamento di una tecnica avanzata di microscopia, di applicazioni di ingegneria meccanica e di elettrofisiologia.

## UN RUOLO INEDITO

ATR ha un ruolo essenziale: avverte il danno al DNA e attiva P53, il gene definito "guardiano del genoma" proprio perché preserva la stabilità del nostro patrimonio genetico attraverso la prevenzione delle mutazioni, e quindi dei tumori.

La ricerca pubblicata su *Cell* mette però in luce un ruolo del tutto inedito di ATR: "Lavorando su ATR da molti anni a v e v a m o

**L'obiettivo è bloccare le passeggiate delle cellule**

sempre l'impressione che avesse una qualche funzione nella cellula anche in condizioni normali, anche senza danno al DNA. Applicando quindi tecniche di ingegneria, abbiamo notato che ogni volta che le nostre

## In questo articolo:

- motilità cellulare
- Singapore
- interdisciplinarietà

cellule subiscono uno stress meccanico, proveniente dal nucleo o dall'esterno della membrana, ATR è capace di avvertire come un diapason queste vibrazioni e si attiva immediatamente posizionandosi sulle membrane nucleari e rendendo plastica la cellula per tutelarla dallo stress”

## La scoperta è frutto di un cambio di prospettiva

spiega Marco Foiani, responsabile del Programma di stabilità genomica di IFOM e coordinatore della ricerca.

### LE RISPOSTE ALLO STRESS MECCANICO

Questo gene, e la relativa proteina, avrebbero quindi un ruolo chiave nel modulare la plasticità della cellula, caratteristica rilevante sia durante lo stress meccanico sia durante il processo di migrazione, come nel caso delle metastasi.

Per invadere i tessuti anche distanti la cellula tumorale adotta varie strategie, ad esempio deformandosi tutta, nucleo incluso, per passare attraverso gli interstizi più stretti. Questa capacità dipende proprio da ATR, che potrebbe rivestire paradossalmente il doppio ruolo di protettore della cellula e, al tempo stesso, di motore della diffusione tumorale, agevolando le metastasi.

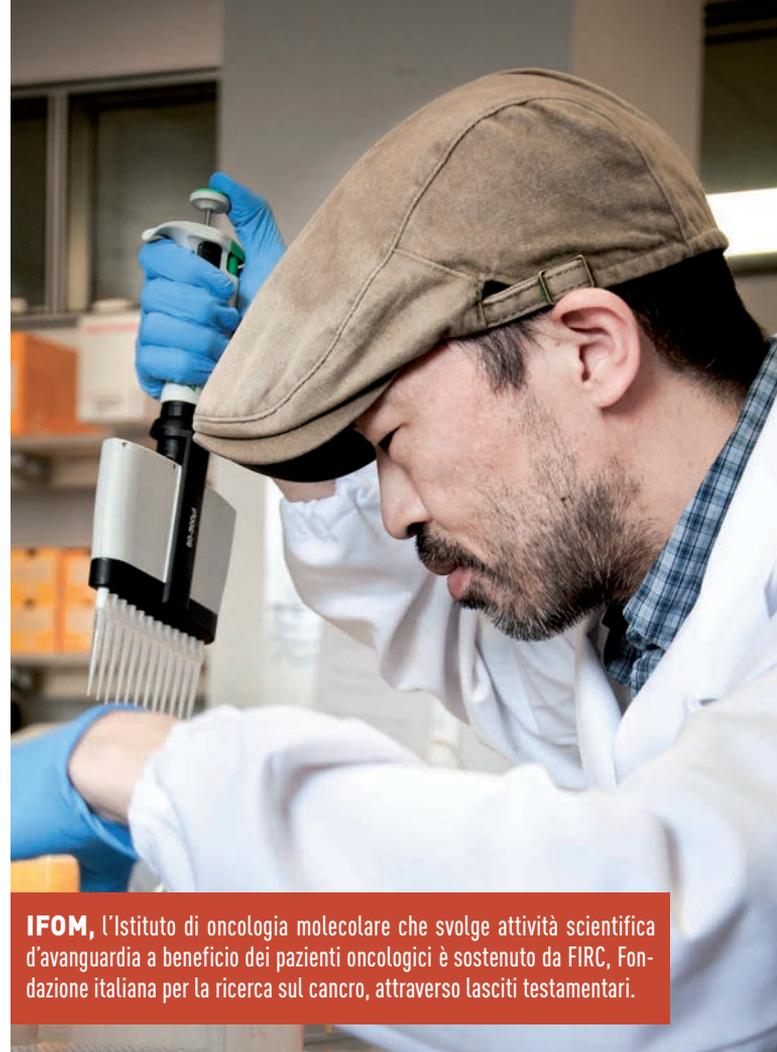
Ma non è tutto. Dalla ricerca emerge un altro aspetto inatteso, che potrebbe avere delle implicazioni sempre nell'ambito

della ricerca sul cancro: si sa che le cellule staminali sono molto plastiche e diventano sempre più rigide man mano che si differenziano. Si sa anche che il gene ATR è, in queste cellule, molto attivo e potrebbe

essere all'origine delle recidive che compaiono dopo le cure con chemioterapici. “Il nostro studio mette in luce un probabile rapporto di causa-effetto tra il grado di attivazione di ATR e la plasticità delle cellule staminali. Approfondiremo questo aspetto studiando ancora ATR nell'ambito del cosiddetto differenziamento cellulare” spiega Foiani.

### METODI DI INDAGINE INNOVATIVI

Alla base dello studio vi è stato un cambiamento di prospettiva nel metodo di indagine: “Ci siamo posti una domanda insolita: non solo il ‘cosa’, il ‘perché’ e il ‘quando’ del processo molecolare controllato da ATR, ma soprattutto il ‘quanto’, concentrandoci sulla quantificazione dei processi biologici e misurando le forze che in essi



IFOM, l'Istituto di oncologia molecolare che svolge attività scientifica d'avanguardia a beneficio dei pazienti oncologici è sostenuto da FIRC, Fondazione italiana per la ricerca sul cancro, attraverso lasciti testamentari.

vengono attivate.

Questo è l'aspetto sperimentalmente innovativo della ricerca e per realizzarlo abbiamo coinvolto, oltre a Jiri Bartek del Danish Cancer Society Research Centre di Copenhagen, esperto di cancro, alcune persone con competenze apparentemente lontane dalla nostra, costituendo un team realmente interdisciplinare con elettrofisiologi, come Michele Mazzanti dell'Università degli

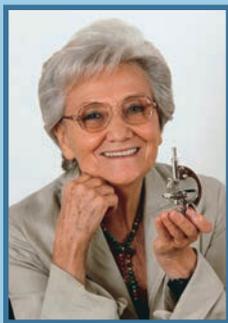
Studi di Milano, e meccanobiologi, come G.V. Shivashankar, responsabile del nuovo gruppo di ricerca che abbiamo avviato in collaborazione con la National University of Singapore. Il risultato è quindi il frutto di una reale interazione fra diverse discipline, di cui IFOM è fautore da anni” conclude Foiani.

Lo studio, durato sei anni, è stato possibile grazie al sostegno, tra gli altri, anche di AIRC.

## “UN NUOVO LAB A SINGAPORE”

Nel maggio del 2014 è nata una nuova collaborazione tra l'Istituto FIRC di oncologia molecolare (IFOM) di Milano e il Mechanobiology Institute (MBI) della National University of Singapore che ha permesso la nascita di un laboratorio congiunto sotto la direzione di G.V. Shivashankar, vicedirettore dell'MBI. L'obiettivo è di sviluppare un approccio

interdisciplinare nella ricerca sul cancro, attraverso il potenziamento della biologia molecolare con tecnologie e metodi sviluppati in campi come la matematica, la fisica, l'ingegneria e la biologia computazionale. Il laboratorio si concentrerà sulla comprensione dei meccanismi molecolari che guidano la formazione e lo sviluppo dei tumori.



### MARIA INES COLNAGHI

direttore scientifico AIRC

## Un raccolto di qualità

L'autunno è tempo di vendemmia e noi che ci occupiamo della vigna di AIRC tiriamo le somme sugli oltre mille progetti di ricerca, in parte già in corso e in parte nuovi, che hanno bisogno di un finanziamento. Dal severo processo di valutazione meritocratico a cui vengono sottoposti i progetti nuovi, ogni anno emergono i migliori.

È accaduto anche quest'anno e possiamo già trarre un primo bilancio. Ogni nuovo progetto proposto è stato valutato da un trio di esperti di livello internazionale. Ogni valutatore ha dato il suo punteggio, la cui somma ha permesso di classificare le domande in categorie: ottimo, eccellente e molto buono sono le tre migliori, che meriterebbero di essere tutte finanziate sia pure con priorità diverse. Purtroppo non è stato possibile: il numero di ricerche meritevoli supera le capacità di finanziamento di AIRC e ciò malgrado il grande sforzo di donatori e sostenitori che non è venuto a mancare anche in questi tempi difficili per tutti.

È paradossale, ma forse è anche un frutto delle strategie di AIRC e di tutti voi che ne sostenete la missione: in questi anni abbiamo contribuito in modo consistente a finanziare la ricerca oncologica in Italia e ciò ha favorito lo sviluppo di una classe di scienziati sempre più bravi, esperti e competitivi a livello internazionale. La scuola oncologica italiana è cresciuta e ha prodotto giovani ricercatori pieni di entusiasmo, preparazione e intuizione.

Ma tutto ciò ha un prezzo: sostenere i meritevoli richiede ancora più sforzi. Niente è più difficile per noi che dire di no a un ricercatore che ha avuto una buona idea, per-

ché i fondi non sono sufficienti. Forse da quell'idea poteva scaturire la soluzione giusta per alcuni pazienti ancora in attesa di una cura.

I nostri finanziamenti offrono anche diverse opportunità ai ricercatori che vogliono rientrare in Italia dopo una preziosa esperienza all'estero, al termine della quale spesso ricevono eccellenti proposte per restare. Non pochi motivano la decisione dicendo che si sentono in dovere di dare un contributo allo sviluppo scientifico del loro Paese che ha dato loro la possibilità di formarsi.

Per questo siamo così attenti ai giudizi che i nostri revisori danno a ciascun progetto e sottoponiamo quelli che hanno ricevuto pareri discordanti a una seconda tornata di valutazione. Se due revisori su tre hanno dato un giudizio ottimo e il terzo ha sollevato delle perplessità è possibile che la minoranza si sbaglia, ma è anche possibile che il giudice più severo sia stato l'unico a riscontrare un errore o una valutazione eccessivamente ottimistica. A dirimere questi casi (per fortuna piuttosto rari) è un "arbitro" che si occupa di tirare le fila dei giudizi e di capire il perché delle differenze.

L'impegno dei nostri donatori da un lato e il nostro impegno per far sempre prevalere la meritocrazia dall'altro – che si tratti del giovane che applica per uno Start-up grant, per un My first AIRC grant oppure di un ricercatore ormai consolidato che richiede un Investigator grant – sono gli ingredienti che portano al successo. E al raccolto di AIRC: non vini pregiati, ma terapie e strumenti di diagnosi precoce per allungare la vita di chi si è ammalato di cancro.

### UN SERVIZIO PER I SOCI

Per segnalare corrispondenza doppia, aggiornare i vostri dati o conoscere la vostra storia contributiva, potete contattarci, 7 giorni su 7, chiamando il nostro numero verde 800 350 350



“Possiamo  
lasciare più  
di un sorriso.”

“Una volta ho registrato una storia per far tornare il sorriso a un bambino malato. In quel momento, avrei voluto far durare il suo sorriso per sempre. Purtroppo però un sorriso può dare solo un momento di serenità a chi affronta una malattia terribile come il cancro. Per questo ho deciso di sostenere l'AIRC e FIRC, da sempre impegnate nei progetti pediatrici, e di lasciare una piccola parte della mia eredità alla Fondazione Italiana per la Ricerca sul Cancro. Perché non c'è cosa più bella della speranza di poter vedere un giorno uno, tanti, tutti i bambini colpiti da questa malattia, tornare a sorridere.”

*Lunetta Savino*

**CHIEDI MAGGIORI INFORMAZIONI PER UN LASCITO A FAVORE DI FIRC  
02 794707 - [WWW.FONDAZIONEFIRC.IT](http://WWW.FONDAZIONEFIRC.IT)**

**AIUTACI A RENDERE IL CANCRO SEMPRE PIÙ CURABILE.**



FONDAZIONE ITALIANA PER LA RICERCA SUL CANCRO

**FIRC È LA FONDAZIONE ISTITUITA DA AIRC CHE RACCOGLIE DONAZIONI E LASCITI TESTAMENTARI PER FINANZIARE, INSIEME ALL'ASSOCIAZIONE, I PIÙ AVANZATI PROGETTI DI RICERCA SUI TUMORI.**

# I SUOI AUGURI ARRIVANO DRITTI AL CUORE. ANCHE DELLA RICERCA.

Questo Natale scelga i biglietti e le e-card della nostra Associazione: tante idee originali per inviare ai suoi cari un augurio che va oltre il semplice pensiero, perché aiuta la ricerca a rendere il cancro sempre più curabile.

Scopra tutte le proposte:

[www.airc.it/auguri](http://www.airc.it/auguri) • 035 419.9029



**SPECIALE  
AZIENDE**

Per auguri dal valore  
unico anche a clienti  
e collaboratori:  
[airc.it/regalidinatale](http://airc.it/regalidinatale)