

Che cos'è il cancro

Il cancro è una delle malattie più difficili con cui si misuri la medicina, ed è diversa da quelle infettive per due ragioni: (1) con la parola «cancro» sono indicate centinaia di malattie che possono presentarsi in modo diverso in ciascun paziente e che possono variare durante il loro decorso; (2) le cellule che formano i tumori sono molto simili a quelle sane, per cui non è semplice identificarle e curarle.

Nella maggioranza dei casi, un cancro deriva da una cellula normale che si è trasformata in una cellula tumorale, perdendo alcune delle proprie caratteristiche morfologiche e funzionali, e diventando capace di crescere più in fretta delle altre cellule dell'organismo. La maggioranza dei tumori sembra svilupparsi in seguito a una o più lesioni nei geni di una singola cellula. Tra i fattori che provocano tali lesioni troviamo agenti chimici e fisici, alcune infezioni virali e anche errori casuali nella duplicazione del DNA.

In teoria, ogni tipo di cellula può dare origine a un tumore:

- i tumori più frequenti sono i carcinomi che derivano dai tessuti epiteliali, come quello della mammella o del colon;
- un po' meno comuni sono i tumori ematopoietici che derivano

dalle cellule del sangue, come le leucemie;

- vengono poi i sarcomi, che si originano dai tessuti muscolari e dai tessuti connettivi (adiposo, osseo e cartilagineo);
- infine troviamo i tumori che si sviluppano nel sistema nervoso, per esempio i gliomi.

In genere, i tumori sono divisi in **benigni**, se restano localizzati nel punto in cui si sono sviluppati, e **maligni**, se sono in grado di dare luogo alle **metastasi**, colonie del tumore che si sviluppano in altre parti del corpo anche molto distanti dalla sede del tumore primitivo. I tumori maligni sono differenti da quelli benigni anche perché hanno una struttura molto più disordinata, con vasi sanguigni irregolari e cellule dall'aspetto eterogeneo, generalmente con un nucleo più grande.

Le dieci caratteristiche comuni a tutti i tumori

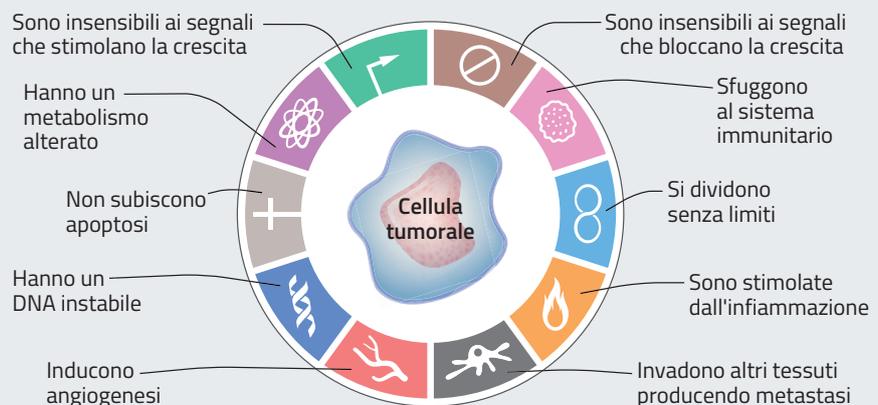
Le cellule tumorali condividono tutte dieci caratteristiche biologiche che sono invece assenti in quelle sane (figura A):

1. sono insensibili ai segnali di crescita, a differenza delle cellule normali che non si dividono senza tali stimoli;
2. sono insensibili ai segnali che bloccano la crescita, per

esempio gli inibitori emessi dalle cellule circostanti, dalla matrice extracellulare e dall'ambiente;

3. non attivano la morte cellulare programmata (*apoptosi*) che elimina le cellule quando sono danneggiate;
4. hanno un potenziale riproduttivo illimitato e non muoiono dopo un determinato numero di divisioni cellulari;
5. inducono l'*angiogenesi*, cioè il processo con cui si formano i nuovi vasi sanguigni necessari al tumore per ricevere ossigeno e nutrienti;
6. invadono gli altri tessuti e producono *metastasi*, colonie di cellule tumorali diffuse in distretti distanti dal sito del tumore primitivo;
7. hanno un metabolismo alterato e usano vie metaboliche anomale per ottenere energia;
8. sfuggono al controllo del sistema immunitario, che normalmente interviene per eliminare le cellule estranee o dannose per l'organismo;
9. hanno un DNA instabile e presentano anomalie cromosomiche che in genere peggiorano via via che la malattia progredisce;
10. sono stimulate dall'infiammazione presente nell'ambiente circostante.

Figura A Le dieci caratteristiche biologiche delle cellule tumorali.



I fattori che provocano il cancro

Le mutazioni del DNA di una cellula che possono indurre una crescita tumorale sono indotte da diversi fattori che possono anche interagire fra loro (figura B).

■ I **fattori esterni** o **ambientali** che possono indurre mutazioni nel DNA sono detti *mutageni*; quando esistono elementi sufficienti per ritenere che un mutageno possa provocare il cancro, tale sostanza viene definita *cancerogeno*. Gli agenti mutageni comprendono alcuni composti chimici presenti nel fumo di sigaretta e nei conservanti, i raggi ultravioletti, le radiazioni ionizzanti e le infezioni da parte di alcuni virus.

■ I **fattori ereditari**, mutazioni di uno o più geni trasmesse dai genitori ai figli.

■ I **fattori casuali**, come gli errori nella duplicazione del DNA che si verificano durante la divisione cellulare. Per una questione statistica, questi errori si verificano più spesso nelle cellule che si dividono di frequente, come le cellule della pelle e dell'epitelio intestinale; tuttavia, l'errore che può dare luogo a un tumore può

verificarsi anche nelle cellule staminali: in questi casi il danno è maggiore perché tali cellule, pur dividendosi raramente, vivono molto più a lungo delle altre.

L'importanza degli stili di vita

Il corpo di un adulto è costituito da circa 15 trilioni (10^{18}) di cellule. Per formare quel corpo, il DNA di una singola cellula uovo fecondata si è aperto, duplicato e richiuso almeno 15 trilioni di volte nelle cellule della sua progenie. In realtà lo ha fatto molte volte di più, dato che tante cellule (del sangue, della pelle, dell'intestino) hanno vita molto breve e sono continuamente sostituite. Con questi numeri, gli errori casuali durante la duplicazione del DNA sono statisticamente inevitabili e non tutti possono essere riparati.

La probabilità di sviluppare un cancro è quindi una **probabilità composta**, che dipende dai tre fattori citati prima. Il peso di ciascuno di questi fattori varia a seconda del tipo di tumore: per esempio, il tumore del polmone è influenzato fortemente dal primo fattore, tramite il fumo di sigaretta, mentre tumori come quello del pancreas, per cui non sono noti specifici fattori di rischio, sembrano causati soprattutto dalle mutazioni casuali.

La ricerca fa molto per individuare e diagnosticare precocemente le mutazioni ereditarie, offrendo opzioni preventive e terapeutiche ai portatori, e anche per prevenire i tumori causati da agenti chimici e fisici. Ma molto sta a ognuno di noi, che dobbiamo aver cura di non esporci ai fattori di rischio più noti e controllabili. Ecco perché è importante:

- non fumare;
- mantenersi attivi;
- moderare la quantità di alcol;

- mangiare almeno cinque porzioni al giorno di frutta e verdura;
- proteggere la pelle quando ci si espone al sole;
- evitare alcune infezioni come l'HPV o l'epatite.

Gli esperti stimano che più di 4 casi di cancro su 10 potrebbero essere evitati con cambiamenti nello **stile di vita**. La prevenzione è una garanzia? Uno stile di vita sano non equivale alla certezza di non avere un tumore, ma aumenta fortemente le probabilità di evitarlo, riducendo il rischio.

Gli studi degli epidemiologi mostrano infatti che le persone che non hanno mai fumato hanno probabilità molto più basse di sviluppare o morire di cancro rispetto ai fumatori. Un'analogia automobilistica aiuta a chiarire il concetto: per evitare un incidente non basta essere un guidatore attento e prudente, ma le statistiche dicono che i guidatori poco prudenti fanno mediamente più incidenti.

I numeri del cancro

Per l'anno 2015 gli epidemiologi dell'Associazione italiana registri tumori hanno stimato circa 365 000 nuove diagnosi di cancro: sono più di 1000 casi al giorno, soltanto in Italia (figura C e D).

La buona notizia è che la sopravvivenza media a tutti i tipi di cancro è ben oltre il 50% ed è in crescita: un risultato dovuto soprattutto alla ricerca, che per questo va economicamente sostenuta.

L'invecchiamento è un fattore di rischio determinante per il cancro; in Italia si vive sempre più a lungo, soprattutto da quando igiene, vaccini e antibiotici hanno fatto scomparire tante malattie infettive che un tempo abbassavano l'aspettati-

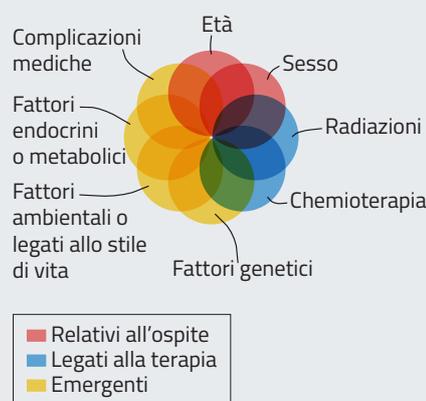


Figura B I principali fattori di rischio che possono portare allo sviluppo di un tumore.

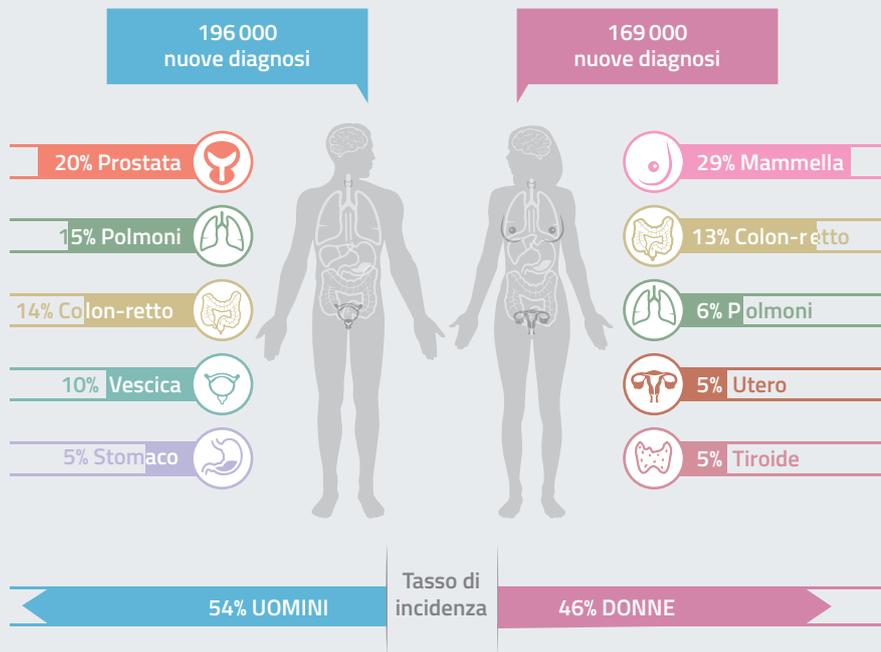


Figura C Diagnosi di tumori in Italia, ripartiti per sede e sesso, nel 2015.

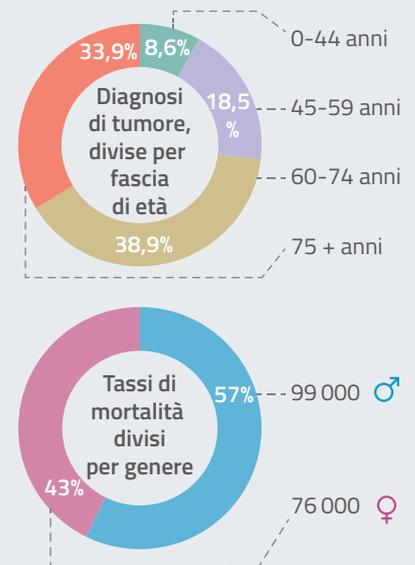


Figura D Diagnosi di tumori in Italia, ripartiti per fascia d'età e tassi di mortalità, divisi per genere, nel 2015.

va di vita. Oggi le persone in una fascia d'età in cui è più probabile ammalarsi di tumore sono particolarmente numerose a causa dell'aumento delle nascite del tutto eccezionale che si è verificato tra il 1959 e il 1964.

I numeri del cancro variano molto e riflettono le differenze nelle predisposizioni ereditarie, nell'alimentazione, nello stile di vita e nello stato di salute generale della popolazione. Per esempio, il rischio di ammalarsi di un tumore associato a obesità negli Stati Uniti è pari a circa il 20%, contro il 5% nel Regno Unito.

La diagnosi e le terapie disponibili

I più comuni esami, oltre all'approccio clinico naturalmente, per diagnosticare un cancro sono gli esami del sangue, l'ecografia, la tomografia computerizzata (TC), la risonanza magnetica (RM) e la tomografia a emissione di positroni (PET). Nella maggior parte

dei casi è anche necessario fare anche una biopsia, una procedura chirurgica che prevede la rimozione di un campione di tessuto e l'esame al microscopio da parte di un patologo per vedere se sono presenti delle cellule tumorali.

La **diagnosi** di un tumore, di solito, contiene informazioni sul tipo di tumore e sul **grado** della malattia, ossia su quanto le cellule appaiono anomale al microscopio rispetto a quelle del tessuto normale da cui esse originano. Inoltre, è particolarmente importante stabilire quale sia lo **stadio** clinico della malattia, cioè se il tumore è localizzato in un organo o se è diffuso agli organi adiacenti o ancora se ci sono metastasi in altri organi.

La diagnosi serve al medico a stabilire quale sia la cura più adatta. Se il tumore è nelle prime fasi di crescita, confinato a un organo operabile, può essere rimosso da un intervento chirurgico. Per molti tumori maligni, però, la diagnosi avviene quando

la malattia è già estesa ad altri organi, per cui si ricorre a una combinazione di trattamenti, per esempio un intervento chirurgico seguito da una radioterapia e da una terapia farmacologica (come la chemioterapia).

■ La **chirurgia** è usata da molti anni per curare i tumori solidi ed è particolarmente efficace per eliminare masse tumorali circoscritte e piccole metastasi. Mentre in passato era molto invasiva, la chirurgia oncologica ha via via sviluppato tecniche che permettono di rimuovere i tumori risparmiando il più possibile i tessuti sani.

■ La **radioterapia** si esegue utilizzando sostanze radioattive come il cobalto o lo iodio: le radiazioni ionizzanti emesse vanno a danneggiare il DNA delle cellule tumorali, impedendone la proliferazione. Sebbene anche le cellule normali possano essere danneggiate dalle radiazioni,

la loro capacità di riparazione è maggiore di quella delle cellule tumorali. Questa differenza tra cellule tumorali e sane fa sì che gli effetti collaterali della radioterapia siano in genere più contenuti di quelli della chemioterapia, che è basata sull'uso di farmaci.

■ Fra i primi farmaci sviluppati contro il cancro ci sono i **chemioterapici**, che colpiscono selettivamente le cellule che si riproducono di più. Efficaci contro molti tipi di tumori, i chemioterapici causano però effetti collaterali importanti perché colpiscono anche le cellule sane che, fisiologicamente, si riproducono in modo rapido, come quelle del sangue, della pelle e dell'intestino. Accanto ai chemioterapici, si possono usare specifiche terapie ormonali, specie per i tumori sensibili agli

ormoni. In questi tumori, come quello al seno, alle ovaie e alla prostata, le cellule possiedono i recettori per specifici ormoni, i quali agiscono stimolando la crescita del tumore; la terapia ormonale permette di interferire con questo meccanismo.

■ Recentemente, la ricerca ha sviluppato terapie per colpire in modo mirato le molecole difettose presenti in alcuni tipi di tumore. Il primo di questi **farmaci a bersaglio molecolare** è stato l'*imatinib*, usato con successo contro un particolare tipo di leucemia, le cui cellule tumorali presentano un'alterazione cromosomica (detta *cromosoma Philadelphia*) da cui deriva una proteina anomala, responsabile della malattia; l'*imatinib* agisce in modo mirato su questa proteina, risparmiando le cellule sane. Diversamente

dai chemioterapici convenzionali, che vanno assunti solo per il tempo necessario a uccidere le cellule tumorali, i farmaci a bersaglio molecolare devono essere assunti in modo continuativo per moltissimo tempo; a volte, come nel caso dell'*imatinib*, in pazienti con leucemia mieloide cronica, per tutta la vita.

■ Uno sviluppo recente delle terapie contro il cancro è l'**immunoterapia**, una strategia che sfrutta le armi del sistema immunitario per attaccare le cellule tumorali, terapia che sembra particolarmente efficace per alcune forme di melanoma.

■ Infine, i **trapianti di cellule staminali** si usano per sostituire le cellule malate di alcuni tumori del sangue, come leucemie e mielomi.