

# DIAGNOSTICA



- ▶ Caffè per tutti?
- ▶ Immunoterapia dei tumori: dallo scetticismo all'entusiasmo
- ▶ Basta un segno per la diagnosi: il fenomeno di Babinski



BIOS S.P.A. - STRUTTURA SANITARIA POLISPECIALISTICA

00197 ROMA - VIA D. CHELINI, 39

**DIRETTORE SANITARIO: DOTT. FRANCESCO LEONE**

**APERTO TUTTO L'ANNO. ANCHE IL MESE DI AGOSTO**

**PER INFORMAZIONI SU TUTTI I SERVIZI E PRENOTAZIONI: INFO CUP 060809641**

## ■ DIAGNOSTICA DI LABORATORIO

Direttore Tecnico

Dott. Francesco Leone

**ANALISI CLINICHE ESEGUITE CON  
METODICHE AD ALTA TECNOLOGIA**

- **Prelievi domiciliari**
- **Laboratorio di analisi in emergenza (DEAL) attivo 24h su 24h - 365 giorni l'anno** con referti disponibili di norma **entro 2 ore** dal ricevimento del campione presso la struttura

## ■ DIAGNOSTICA PER IMMAGINI

Direttore Tecnico

Prof. Vincenzo Di Lella

Direttore Sanitario

Dott. Francesco Leone

### DIAGNOSTICA RADIOLOGICA \*

- Radiologia generale tradizionale e digitale\*
- Ortopanoramica dentale digitale\*
- TC CONE BEAM
- Mammografia Digitale Convenzionale
- Mammografia in 3D (Tomosintesi Mammaria)
- Tc multistrato
- R.M.N. (Risonanza magnetica nucleare)
- Dentascan
- Mineralometria ossea computerizzata (M.O.C.)

### DIAGNOSTICA ECOGRAFICA

- **Ecografia internistica:** singoli organi e addome completo
- **Diagnostica ecografica cardiologica e vascolare:** Ecocardiogramma, Ecocolor Doppler

- **Ecografia ginecologica:** sovrapubica, endovaginale
- **Ecografia ostetrico-ginecologica in 3D e 4D di ultima generazione:**
  - Translucenza nucale o plica nucale
  - Ecografia morfologica
  - Flussimetria
- **Ecografie pediatriche**

## ■ DIAGNOSTICA SPECIALISTICA

Direttore Sanitario

Dott. Francesco Leone

- Allergologia
- Andrologia
- Angiologia
- Audiologia
- Cardiologia
- Dermatologia
- Diabetologia e malattie del ricambio
- **Diagnostica specialistica pediatrica**
- Dietologia
- Ematologia
- Endocrinologia
- Gastroenterologia
- Genetica medica - Diagnosi prenatale
- Ginecologia - Ostetricia
- Immunologia clinica
- Medicina dello Sport
- Medicina interna
- Nefrologia
- Neurologia
- Oculistica
- Odontoiatria
- Oncologia medica
- Ortopedia

- **Ostetricia - Ginecologia**
- **Otorinolaringoiatria**
- **Pneumologia**
- **Psicologia clinica**
- **Reumatologia**
- **Urologia**

## ■ CENTRI E SERVIZI MULTIDISCIPLINARI

Direttore Sanitario

Dott. Francesco Leone

- **Check-up personalizzati**
  - **mirati:** sui principali fattori di rischio
  - **veloci:** nell'arco di una sola mattinata
  - **Convenzioni con le aziende**
- **Servizio diagnostica rapida con referti e diagnosi in 24-48 ore**
- **Centro Antitrombosi:** monitoraggio e counseling del paziente in terapia antitrombotica
- **Centro per la diagnosi e cura dell'ipertensione**
- **Centro per lo studio, la diagnosi e la cura del diabete**
- **Centro per lo studio delle cefalee**
- **Servizio di Medicina e Biologia della riproduzione:** Studio dell'infertilità di coppia, fecondazione assistita di I livello
- **Servizio di diagnostica pre- e post-natale, Monitoraggio della gravidanza**
- **Servizio di andrologia e prevenzione delle malattie sessualmente trasmesse**
- **Servizio vaccinazioni**

# DIAGNOSTICA



Periodico della BIOS S.p.A. fondata da *Maria Grazia Tambroni Patrizi*

“

## IL PUNTO

### Non solo malaria

Giuseppe Luzi

02



## PREVENZIONE

### Infertilità maschile: la primavera è silenziosa, non aspettiamo l'inverno

Fabio Ferro

05



## APPROPRIATEZZA

### Per quanto tempo usare gli antibiotici?

Giuseppe Luzi

12

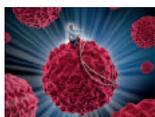


## NUTRIZIONE

### Caffè per tutti?

Giorgio Pitzalis

16

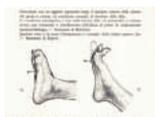


## I FARMACI

### Immunoterapia dei tumori: dallo scetticismo all'entusiasmo

Laura Belli

22



## IMPARARE DALLA CLINICA

### Basta un segno per la diagnosi: il fenomeno di Babinski

Redazionale

29

”

## FROM BENCH TO BEDSIDE

a cura di *Maria Giuditta Valorani*

33

### Direttore Responsabile

*Fernando Patrizi*

### Direzione Scientifica

*Giuseppe Luzi*

### Segreteria di Redazione

*Gloria Maimone*

### Coordinamento Editoriale

*Licia Marti*

### Comitato Scientifico

*Armando Calzolari*

*Carla Candia*

*Vincenzo Di Lella*

*Francesco Leone*

*Giuseppe Luzi*

*Gilardo Novelli*

*Giovanni Peruzzi*

*Augusto Vellucci*

*Anneo Violante*

### Hanno collaborato a questo numero:

*Laura Belli, Fabio Ferro, Giuseppe Luzi, Giorgio Pitzalis, Maria Giuditta Valorani.*

La responsabilità delle affermazioni contenute negli articoli è dei singoli autori.

### Direzione, Redazione, Amministrazione

*BIOS S.p.A. Via D. Chelini, 39*

*00197 Roma Tel. 06 80964245*

*info@bios-spa.it*

### Grafica e Impaginazione

*Vinci&Partners srl*

### Impianti e Stampa

*TMB STAMPA srl*

*Viale Alexandre Gustave Eiffel 100*

*Commercity Isola M24*

*00148 Roma*

Edizioni BIOS S.p.A.

Autorizzazione del Tribunale di Roma:

n. 186 del 22/04/1996

In merito ai diritti di riproduzione la BIOS S.p.A.

si dichiara disponibile per regolare eventuali spettanze relative alle immagini delle quali non sia stato possibile reperire la fonte

Publicazione in distribuzione gratuita.

Finito di stampare nel mese di Ottobre 2017

BIOS S.p.A.

Struttura Sanitaria Polispecialistica

Via D. Chelini, 39 - 00197 Roma

Dir. Sanitario: *dott. Francesco Leone*

**CUP 06 80 96 41**

*Un punto di forza per la vostra salute*

Gli utenti che, per chiarimenti o consulenza professionale, desiderano contattare gli autori degli articoli pubblicati sulla rivista Diagnostica Bios, possono telefonare direttamente alla sig.ra Pina

Buccigrossi al numero telefonico 06 809641.

# P

IL PUNTO

## Non solo malaria

Giuseppe Luzi

La grave forma di malaria cerebrale che ha ucciso una bambina di quattro anni ha rappresentato un evento dominante nelle cronache dei primi giorni di settembre 2017. La malaria è stata presente in Italia fino ai primi anni Cinquanta del XX secolo, ma soltanto negli anni Settanta l'Organizzazione Mondiale della Sanità ha definito il nostro paese libero dalla malattia: nel corso del tempo i rari casi diagnosticati sono derivati sostanzialmente tutti da una tipologia di importazione. Si è trattato di persone che per turismo o soggiornando in nazioni a rischio hanno contratto il plasmodio e sono stati diagnosticati dopo il ritorno in Italia. In generale è noto dalla letteratura che il rischio di contrarre la malattia nei viaggiatori, a vario titolo, sta nel non attuare un'adeguata profilassi. Quindi il problema, se si vuole, è già implicitamente ridimensionato ma un elemento fondamentale, sul quale non possiamo "rilasciarci" è invece il ruolo che hanno alcune zanzare (e altri vettori) nella trasmissione degli

agenti patogeni. Il problema non è banale perché la "globalizzazione", essenzialmente legata all'estensione dei rapporti geografici e alla velocità di spostamento delle persone e merci, può rendere complesso il sistema di intervento verso malattie che si trasmettono con la puntura di zanzara o altri vettori. L'Italia è considerata un territorio notevolmente esposto al rischio di introduzione di vecchi e nuovi "vettori". A questa collocazione topografica si aggiunge inoltre il ruolo non secondario dei cambiamenti climatici.

L'attenzione, ovviamente nel caso della malaria, è stata concentrata sull'*Anopheles* (circa 500 milioni di nuovi casi/anno sono segnalati nei paesi economicamente depressi e in Africa, con oltre 400.000 decessi) per i casi di importazione in Italia, ma si vuole ricordare con queste brevi note che altri vettori sono importanti e ad essi correlati sono alcuni quadri patologici. Vediamoli in breve: varie forme di *malaria* (**Anopheles**; agente patogeno il plasmodio), *dengue*



(*Aedes aegypti* e *Aedes albopictus*; con patogeni i Flavivirus) e *chikungunya* (in prevalenza vettore *Aedes albopictus*; agenti patogeni i Togaviridae; in Italia solo casi di importazione, almeno fino a prova contraria); *febbre del Nilo Occidentale* (*Culex pipiens*; con patogeni i Flavivirus); *leishmaniosi viscerale* (**flebotomi** vettori della leishmania; con alcuni casi in Italia); **zecche** (*febbre bottonosa*; rickettsie come agenti patogeni; *malattia di Lyme*, con borrelie [*Borrelia burgdorferi*] come patogeni; varie *encefaliti* da Flavivirus).

La dengue è forse la più importante arbovirosi umana, sia in termini di morbilità sia per la mortalità. Il vettore è l'*Aedes aegypti* e più raramente l'*Aedes albopictus*. Clinicamente si distinguono una forma classica e una febbrile emorragica. *Aedes aegypti* e *Aedes albopictus* sono anch'esse responsabili della sindrome da chikungunya. Una malattia grave provocata da un altro virus della famiglia dei Flaviviridae

è la **febbre gialla**, che ha avuto varie denominazioni, tra cui "febbre delle Antille". Oltre 200.000 individui vengono contagiati ogni anno e la mortalità è molto alta (15%). Il vettore responsabile in ambiente urbano è *Aedes aegypti*. La diffusione della febbre gialla è in espansione (soprattutto in Africa); il fenomeno sembra riguardare anche il Sud America dove invece, in passato, le opere di eradicazione avevano sortito un buon risultato. Qualche turista si infetta occasionalmente. Del tutto recentemente un altro quadro morboso, dalle caratteristiche particolari, si è presentato sulla scena delle malattie trasmesse da zanzara: il virus zika. Il virus **Zika** (ZIKV) è della famiglia **Flaviviridae**. A partire dal 2010 sono state segnalate varie infezioni sostanzialmente in tutto il mondo e occasionalmente in Europa. Il virus è strettamente correlato a quelli che provocano la **dengue**, la **febbre gialla**, l'**encefalite del Nilo occidentale** e l'**encefalite giapponese**, tutti trasmessi soprattutto da punture d'inset-

to e definiti **arbovirus**. Anche per il zika entrano in gioco *Aedes aegypti* e *Aedes albopictus* (la famigerata zanzara tigre). La zanzara tigre si è ben acclimatata dalle nostre parti e pertanto può essere un pericolo reale per la trasmissione del virus.

Le conclusioni impongono alcuni concetti generali, tra loro strettamente interconnessi, e riguardano sia il comportamento associato ai rischi che si corrono in territori dove i virus sono facilmente trasmissibili sia per quanto concerne la sorveglianza medica di profilassi e in ambito strettamente diagnostico.

Il primo punto riguarda il ruolo dei cambiamenti climatici, la gestione ambientale, lo smaltimento dei rifiuti. Un secondo punto riguarda un'adeguata informazione sanitaria (da cominciare nei primi anni della scuola dell'obbligo): informare sul ruolo svolto dagli artropodi, invertebrati con zampe articolate e il soma rivestito di chitina [nel gruppo degli artropodi si trovano aracnidi e insetti]; gli artropodi di interesse sanitario possono trasportare passivamente gli agenti patogeni o svolgere una funzione biologica (cioè partecipano alla riproduzione dell'agente patogeno, come tipicamente si verifica per le zanzare).

Un terzo punto concerne una migliore preparazione, su scala generale, dei servizi sanitari e del personale: anche in ambito specialistico la "cultura" medica risente del territorio e delle caratteristiche di rischio che per le patologie infettive si rimodulano nel tempo. L'Organizzazione Mondiale della Sanità, il celebre CDC di Atlanta, e numerose altre istituzioni hanno il compito di controllare l'insorgenza di epidemie e di individuare nuovi potenziali patogeni. Tuttavia non dobbiamo mai sottovalutare proprio i casi "sentinella" locali e sporadici, dai quali partire per conoscere se episodi dapprima sconosciuti o mal interpretati possano rappresentare una base per ulteriori provvedimenti di contenimento ad ampio spettro.

L'esempio "storico" della malaria in Italia è la dimostrazione di un successo pregevole per eradicare una malattia infettiva trasmessa da vettori. L'eradicazione da malaria si può affermare alla fine degli anni Quaranta del Novecento grazie a una serie di interventi integrati (impiego del chinino per la cura dei malati, bonifica delle zone palustri, uso del fa-

migerato DDT che è stato di grande importanza per contrastare l'*Anopheles*). Per la lotta alla malaria il nostro paese vanta consistenti contributi scientifici: Ettore Marchiafava, Amico Bignami, Cesare Bastianelli, Giovanni Battista Grassi (che ottenne la prima trasmissione sperimentale), e il grande Camillo Golgi (premio Nobel nel 1906). Un ruolo fondamentale fu poi quello della Stazione Sperimentale per la Lotta Antimalarica" (Alberto Missiroli - Lewis Hackett). Nel Lazio in particolare oltre che in Italia, un ruolo essenziale per la lotta alla malaria fu quello del marchigiano Angelo Celli. Celebre igienista presso l'Università di Roma "La Sapienza" il suo contributo fu di tipo scientifico e sociale (è stato anche deputato). Grazie alla sua iniziativa politica contribuì alla diffusione del "chinino dello stato", affinché il farmaco arrivasse nelle zone più povere e disagiate.



Non solo, ma consapevole del basso livello culturale che in aree dell'Agro Pontino, della Maremma, o della Basilicata condizionava l'atteggiamento in senso negativo verso la possibilità di lotta alla malaria, promosse sistemi di educazione e informazione per i contadini che vivevano in zone palustri (*Scuole per i contadini dell'Agro Romano e delle Paludi Pontine*). Nella sua instancabilità attività fu affiancato dalla moglie Anna Fraentzel. Il lavoro "a tutto campo" di Celli è stato riconosciuto a livello mondiale e ha rappresentato un punto di riferimento per nazioni quali la Grecia e l'Argentina.

# P

PREVENZIONE

## **Infertilità maschile: la primavera è silenziosa, non aspettiamo l'inverno**

*Fabio Ferro*



## 59,4 %: LA DIMINUIZIONE NUMERICA DEGLI SPERMATOZOI NEGLI UOMINI DI NORD AMERICA, EUROPA, AUSTRALIA E NUOVA ZELANDA.

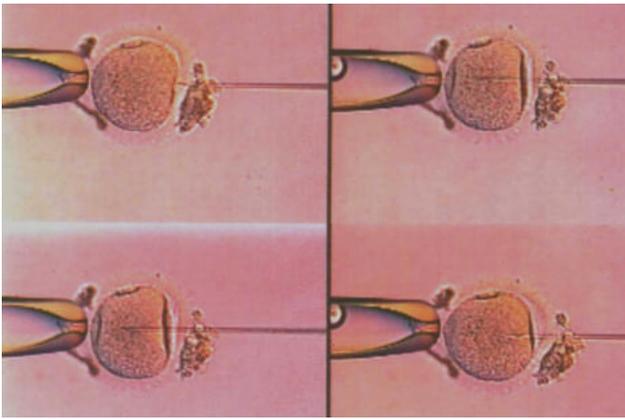
*Il dott. H. Levine della Hebrew University di Gerusalemme ha pubblicato il risultato di 185 studi, condotti dal 1973 al 2011, che hanno dimostrato una diminuzione numerica degli spermatozoi nel 59,4% per gli uomini del Nord America, Europa, Australia e Nuova Zelanda. Stabile sembra essere la fertilità in Africa, Asia e Sud America, ma la valutazione per questi paesi non è attendibile perché basata su un ridotto numero di ricerche (1). La diminuita quantità degli*

*spermatozoi va di pari passo con la loro ridotta funzionalità e la minore percentuale di forme regolari. In Italia è risultato infertile il 7% degli uomini. Responsabili delle anomalie seminologiche e quindi, in ultima analisi, dell'infertilità, sembrano essere l'inquinamento, i perturbatori endocrini e i pesticidi, in possibile sinergia con l'assetto genetico cui si attribuisce una percentuale di responsabilità del 30%, analoga a quella dei fattori ambientali.*

Come tutte le storie anche questa è fatta di date. Questa volta andiamo a ritroso. L'Italia produce quasi 13 miliardi di uova, ma non sono sufficienti dato che ne importa circa 150 milioni mentre l'Olanda è il paese europeo che ne produce di più. Il 22 luglio 2017 la polizia di questo paese ha controllato a sorpresa diversi allevamenti di galline ovaiole nel sospetto che fosse utilizzato un insetticida, il *fluocianobenpirazolo*, meglio noto come *fipronil*, efficace contro un acaro che colpisce le galline riducendo la produzione delle uova. Il sospetto è diventato realtà. Il Belgio ha praticato gli stessi controlli con il medesimo risultato. Il *fipronil*, usato come antiparassitario negli animali domestici, è invece vietato per quelli allevati. Tra l'altro è una sostanza termoresistente e non è neutralizzata dalla cottura, restando attiva per lungo tempo, anche se non è considerata particolarmente tossica. Anche in Italia che sembrava all'inizio non essere interessata dal problema, è stata rilevata contaminazione da *fipronil* in concentrazioni superiori alle dosi tossiche ma comunque,

come dichiarato dagli esperti, al di sotto dei valori di tossicità acuta. La quantità di uova da dover ingerire, 7 al giorno, per entrare nella sfera di rischio è di gran lunga superiore, a quella che può essere compresa nella normale dieta. Ci ucciderebbe prima il colesterolo. Le uova sono però utilizzate per molti derivati alimentari, come pasta all'uovo, dolci e gelati e l'insetticida si accumula nell'ambiente.

Il 27 luglio 2017 il *Corriere della Sera* ha pubblicato un editoriale dal titolo "*Fertilità maschile, il seme dimezzato*", riportando il risultato di una recente metanalisi del dott. H. Levine della *Hebrew University di Gerusalemme* che ha pubblicato il risultato di 185 studi, condotti dal 1973 al 2011, che hanno dimostrato una diminuzione numerica degli spermatozoi nel 59,4% per gli uomini del Nord America, Europa, Australia e Nuova Zelanda. Stabile sembra essere la fertilità in Africa, Asia e Sud America, ma la valutazione per questi paesi non è attendibile perché basata su un ridotto numero di ricerche [1].



La diminuita quantità degli spermatozoi va di pari passo con la loro ridotta funzionalità e la minore percentuale di forme regolari. In Italia è risultato infertile il 7% degli uomini. Responsabili delle anomalie seminologiche e quindi, in ultima analisi, dell'infertilità, sembrano essere l'inquinamento, i perturbatori endocrini e i pesticidi, in possibile sinergia con l'assetto genetico cui si attribuisce una percentuale di responsabilità del 30%, analoga a quella dei fattori ambientali. Sempre nel mese di luglio la rivista *Internazionale* ha dedicato un articolo alla querelle tra una famosa industria chimica multinazionale, la *Monsanto*, e il *Centro Internazionale per la Ricerca sul Cancro (CIRC)* di Lione, prestigiosa istituzione diretta da Christopher Wild, sui possibili effetti cancerogenetici di un erbicida, il *glifosato* [2].

La ricerca ha avanzato il sospetto che questa sostanza possa essere cancerogena. Sintetizzato nel 1950 e commercializzato dalla *Monsanto* negli anni '70, dopo la scadenza del brevetto nel 2000, il glifosato è ora prodotto da circa cento industrie. Nel 2014 ne sono state commercializzate oltre 800 mila tonnellate. E mentre all'inizio era utilizzato solo prima della semina, è ora disperso fino al raccolto perché le piante sono state modificate geneticamente per tollerarlo. Il vantaggio del glifosato rispetto ad altri composti è di fermarsi negli strati superficiali del terreno dove la rapida metabolizzazione dovrebbe neutralizzarlo. Il 3 febbraio 2016 il *Parlamento Europeo* ha invitato la *Commissione Europea*, che aveva approvato il *glifosato* nel 2002, a vietare l'uso di tre varietà di soia geneticamente modificata resistente all'erbicida pur prorogando la commercializzazione dell'erbicida per tutto il 2017. Nel

2014 la legislazione dei *Paesi Bassi* ha proibito la vendita del glifosato ai privati per uso domestico riservandolo all'utilizzo professionale. Dal 2015 il parlamento di *El Salvador* ha messo al bando il *glifosato* e altri 50 prodotti chimici destinati all'agricoltura. Nello stesso anno ne è stato vietato l'uso e l'importazione nello *Sri Lanka* e nelle *Bermude*. Dal 7 ottobre 2016, per decreto del *Ministero della Salute Italiano* è stata revocata l'autorizzazione al commercio, e dal 22 febbraio 2017 anche l'utilizzo di prodotti sanitari contenenti il *glifosato* con il co-formulante *ammina di sego polietossilata*. Una cosa è certa, se la produzione del glifosato sarà vietata la *Monsanto* rischierebbe il fallimento. Da qui il tentativo di discreditarlo il *CIRC* che da quasi cinquanta anni, sotto l'egida dell'*Organizzazione Mondiale della Sanità*, ha l'incarico di individuare e catalogare le sostanze cancerogene.

Marie-Monique Robin ha pubblicato nel 2012 "Il veleno nel piatto" [3]. In poco più di un secolo oltre 100.000 prodotti chimici hanno invaso l'ambiente, sostanze che introduciamo con il respiro, gli alimenti e assorbiamo con la cute. Le neoplasie non sono solo aumentate per l'invecchiamento della popolazione, come affermano coloro che, in buona o cattiva fede, vogliono convincerci che la bottiglia è mezza piena. L'aumento dell'incidenza del cancro è dimostrata anche nella popolazione giovanile con un incremento di decennio in decennio. Nel recente rapporto "*Cancer et Environnement*" il rischio di ammalarsi di cancro è aumentato nell'uomo del 35%. La responsabilità, per oltre l'80% dei casi, è dell'ambiente e dello stile di vita. La coraggiosa giornalista punta l'indice sui giganti mondiali che controllano il settore della chimica agroalimentare, sostenendo che da un lato producono i veleni responsabili dei quadri morbosi in costante aumento e, dall'altro, i farmaci per curarli in un perverso cortocircuito. Nel rapporto nazionale del 2011 sull'uso dei farmaci in Italia (*Rapporto Osmed*) è stata calcolata una spesa globale di 26.3 miliardi di euro, vale a dire 434 euro per ogni cittadino.

Nel 2001 il danese Skakkebaek sottolineava che l'infertilità era ormai uno dei maggiori problemi di salute pubblica nei cosiddetti *paesi occidentali* e che

le statistiche ufficiali denunciavano che in Danimarca il 6% dei bambini nasceva da gravidanza dopo fecondazione assistita [4]. Due anni prima lo stesso autore aveva avanzato l'ipotesi che l'aumento del tasso di infertilità, insieme a quello delle malformazioni genitali e del cancro del testicolo fossero riconducibili a una stessa patogenesi e quindi a una sindrome che definì *testicular dysgenesis syndrome*, identificandone la causa nell'effetto degli inquinanti ambientali sulle cellule germinali della gonade maschile, e sulle cellule di Leydig che producono il testosterone [5]. Gli uomini che svilupperanno il tumore del testicolo hanno una ridotta fertilità prima ancora della complicazione neoplastica e la prevalenza dell'ipospadia e della ritenzione testicolare è aumentata in modo significativo, anche se non in tutti i paesi. Dato che quest'aumento, insieme a quello dei tumori, si è registrato in 2-3 generazioni, è quindi lecito supporre che si debba cercarne la responsabilità soprattutto in fattori esogeni.

Il 3 dicembre del 1984 una fuga di oltre 40 tonnellate di *isocianato di metile*, da una fabbrica della *Union Carbide* a Bhopal, in India, fu responsabile di una catastrofe ambientale e umanitaria senza precedenti. Le cifre della tragedia non sono certe ma si è stimato che i decessi siano stati 8.000 nel periodo di due settimane, per edema polmonare e cerebrale, necrosi renale tubulare, steatosi epatica ed enterite necrotizzante con aumento della mortalità neonatale. Altrettanti decessi a distanza furono attribuiti alle infermità legate all'intossicazione. Il governo indiano ritenne responsabile la scarsa manutenzione della fabbrica mentre la *Union Carbide* affermò che si era trattato di sabotaggio. Si provò che era vera la prima ipotesi e nel 1989, l'industria pagò 470 milioni di dollari di risarcimento. La tragedia di Bhopal è stata ben descritta da *Dominique Lapierre* nel suo "*Mezzanotte e cinque a Bhopal*" [6].

Si continua a non riflettere sulla subdola, ma non per questo meno dannosa per l'ambiente, dispersione continua di quelle sostanze il cui suffisso "*cida*", dal latino *coedere* vale a dire *uccidere*, dovrebbe farci riflettere [7]. Per questo le industrie hanno preferito l'ipocrita dicitura di *prodotti fitosanitari* o *prodotti fitofarmaceutici*.



Nel 1962 *Rachel Carson* (1907-1964), (nella foto) pubblicò "*Silent Spring*", dedicandolo ad *Albert Schweitzer*, il quale aveva affermato che "*l'uomo ha perduto la capacità di prevenire e prevedere. Andrà a finire che distruggerà la terra*" [8]. La Carson non era, come si cercò di farla passare, un'isterica ambientalista ante-litteram, estremista e comunista! Era una biologa e zoologa del *Fish and Wildlife Service* degli Stati Uniti. Dopo aver studiato inglese e scrittura creativa si dedicò alla zoologia laureandosi presso la Johns Hopkins University. Nata da una famiglia che viveva in campagna, nei pressi di Springdale nello stato della Pennsylvania, il suo rapporto con la Natura non fu solo scientifico ma di affettuosa responsabilità verso la vita silvestre. La sua esperienza sul campo, la cronaca dei decessi e delle conseguenze croniche sulla vita degli animali selvatici e dell'uomo derivanti dall'uso dei pesticidi, le fecero intravedere uno scenario drammatico, conseguenza della filosofia che al centro del mondo ci debba essere l'uomo con il diritto di modificare la natura adattandola alle sue esigenze. Gravissima è stata l'idea di poterlo fare senza tener conto dell'equilibrio tra gli esseri viventi, dal più piccolo al più grande, un traguardo raggiunto con l'armonica interazione tra la materia organica e quella inorganica in milioni di anni.

L'intelligenza, lo spirito di osservazione, la passione, la sensibilità e l'onestà mentale valgono per la ricerca più di una vita passata tra microscopi e provette. Purtroppo, anche in un paese che ritiene, ancora oggi, di essere la patria della democrazia, la battaglia per la verità può essere difficile, in special modo per una

donna degli anni Sessanta del Novecento, e soprattutto quando la lotta intrapresa andò a uno scontro frontale con gli interessi delle multinazionali della chimica. Gli enormi profitti di questa industria erano, e sono ancora tali, da poter stravolgere una realtà che iniziava a essere evidente anche allora. Dopo mezzo secolo, Al Gore, vicepresidente sotto l'amministrazione Clinton, nella prefazione della riedizione di "*Silent Spring*" del 1994 disse che, per chi aveva una carica pubblica era "*un'esperienza umiliante*" dover affermare che il potere di un'idea può essere più forte del potere dei politici". Ancora un salto indietro. Nel XVIII secolo Lavoisier scopre che il carbonio è una sostanza semplice, costituita da atomi dello stesso elemento chimico, presente in forma morbida, come la grafite e in quella dura come il diamante. Nel 1858 Friedrich August Kekulé gli attribuisce la tetravalenza cioè la capacità di legarsi ad altri elementi con basso peso atomico, partendo dai suoi quattro possibili legami, realizzando catene sempre più lunghe e complesse, fino le oltre 10 milioni di molecole che sono le basi della vita sulla terra. Ogni essere vivente, dal microscopico batterio agli enormi cetacei, è il risultato di questa dote del carbonio. Con l'ossigeno ha formato il biossido di carbonio indispensabile per le piante, con l'idrogeno gli idrocarburi e con l'ossigeno e l'idrogeno gli acidi grassi essenziali per la vita. Grazie a questo "*buon carattere*" la ricerca e l'industria chimica hanno manipolato l'atomo del carbonio senza la necessaria prudenza. Sostituendo un atomo d'idrogeno con uno di cloro è stato ottenuto il cloruro di metile, con tre atomi di cloro e uno d'idrogeno il cloroformio, un anestetico, e con l'idrogeno sostituito completamente da quattro atomi di cloro è stato sintetizzato uno smacchiatore, il tetracloruro di carbonio. Lasciando per ora da parte il problema ancora aperto, ma non certo secondario, dell'aumento dei tumori torniamo al carbonio la cui manipolazione ha prodotto i veleni di cui la Carson valutò gli effetti e pronosticò un drammatico futuro oltre 50 anni fa.

Il DDT (*dicloro-difenil-tricloroetano*) fu realizzato nel 1874 ma scoperto come potente insetticida e anti-parassitario nel 1939 dallo svizzero Paul Muller che per questo si guadagnò il premio Nobel. Considerato

innocuo, forse perché largamente utilizzato in polvere senza grandi problemi contro i pidocchi nella Prima Guerra Mondiale, la soluzione oleosa del DDT è invece altamente tossica. Ingerito o respirato si deposita nei tessuti adiposi, per la sua liposolubilità, soprattutto nelle ghiandole surrenali, nella tiroide, nei mesenterici e nei testicoli. L'adipe concentra e accumula il DDT fino a inibire gli enzimi essenziali per il metabolismo umano. Un tempo i ricchi erano grassi e i poveri magri. Oggi ci avviamo alla condizione opposta con il problema della sinergia tra l'obesità, l'accumulo degli inquinanti liposolubili e degli xenoestrogeni, che trovano i loro recettori nel grasso, soprattutto in quello pubico. Il DDT è stato messo al bando, prima negli USA e poi, dopo anni di consentita colpevole esportazione, in tutti i paesi. Furono poi prodotti composti affini, come la *dieldrina* e il *clordano* capaci di determinare effetti analoghi a quelli del DDT, trasferendosi da un organismo all'altro tra gli anelli della catena alimentare: dal pascolo al mangime, dagli animali al latte, alla carne, dal pollame alle uova. Nel burro la concentrazione delle sostanze tossiche aumenta di oltre 30 volte. Anche nel latte umano si sono trovate tracce di DDT ed è probabile che il passaggio placentare degli inquinanti possa fargli raggiungere l'embrione e il feto.

Danni ancora peggiori si devono alla modifica della molecola diretta a ottenere un effetto più duraturo sulle coltivazioni, come nel *clordano*, utilizzato nonostante fosse considerato già allora dai farmacologi un insetticida di elevata tossicità e potenzialmente mortale. L'allarme non fu preso in considerazione. E ha fatto le sue vittime. La *dieldrina* ha una tossicità quattro volte superiore al DDT se ingerita e quaranta volte se assorbita attraverso la pelle. Convulsioni e decesso a distanza per danni epatici severi. Quando nelle campagne antimalariche la *dieldrina* sostituì il DDT che aveva ormai perso efficacia, iniziarono le intossicazioni degli addetti alla nebulizzazione. L'*aldrina*, che si comporta come la *dieldrina*, disse la Carson "*proietta un'ombra minacciosa sul futuro, l'ombra della sterilità*". Lo dimostra lo studio sul campo: fagiani che depongono meno uova e i loro pulcini che muoiono rapidamente dopo la schiusa. I ratti hanno meno gravidanze e i piccoli

elevata mortalità mentre quelli nati da madri intossicate muoiono entro tre giorni dalla nascita. L'endrina si rivelò ancora più tossica, cinque volte più della *dieldrina*, quindici volte più del *DDT* per i mammiferi, trenta volte per i pesci e trecento volte per alcune specie di uccelli. Non possiamo che essere d'accordo con chi ha affermato che il "posto dell'uomo sulla terra è in affitto e non di proprietà".

L'estensione delle aree agricole è aumentata in proporzione alla popolazione mondiale con la necessità che i raccolti siano assicurati, pena l'impossibilità di alimentarla, ma anche con diminuzione dei ricavi delle industrie alimentari (tutta la filiera è interessata, dalla terra al supermercato: coltivazione, raccolta, trasformazione, distribuzione, vendita al dettaglio). Analoghe considerazioni per la pesca, ormai in buona parte legata agli allevamenti.

Nell'etichetta di una confezione di limoni di origine argentina e di pompelmi sudafricani si avverte, doverosamente e correttamente, che la buccia "non è edibile", perché cerata (*E 904*, *E 914*) e trattata con *imazilil* e *ortofenilfenolo*. Quest'ultima molecola è nella famiglia dei composti potenzialmente responsabili della *sindrome della disgenesia testicolare*. Domandiamoci perché l'avvertimento della non edibilità della buccia non sia scritto in caratteri molto più evidenti, magari con un simbolo che possa essere immediatamente identificato! E quando la frutta non è confezionata ma venduta a peso **come possiamo sapere se e con cosa è stata trattata?** Ammettiamo pure che il consumatore sia particolarmente attento, e che non utilizzi la buccia di questa frutta, magari per farci il limoncello o una marmellata e, infine, la elimini con la raccolta differenziata che finirà in una discarica. Dopo il trattamento le sostanze che ci hanno avvisati di non ingerire passeranno nel suolo, nelle acque e ritorneranno nel nostro ambiente. Il regolamento *REACH*, acronimo di *Registration, Evaluation, Authorization and Restriction of Chemicals*, ha lo scopo di proteggere la salute umana e dell'ambiente attraverso la conoscenza delle sostanze chimiche e dei loro pericoli. È una normativa dell'Unione Europea entrata in vigore nel giugno del 2007 e il 31 maggio 2018 è la data ultima per la registrazione.

I dichiaranti dovranno presentare informazioni sull'utilizzo del prodotto, sul possibile rischio e sull'eventuale pericolo al fine di dimostrarne la sicurezza.

Viene pertanto da riflettere sul fatto che negli ultimi 10 anni l'inquinamento ambientale deve essere stato fuori controllo. Perché l'uomo dovrebbe essere immune da ciò che è accaduto ai pesci e agli uccelli avvelenati dalle migliaia di molecole che hanno invaso l'ambiente? Un solo esempio: è stato sospettato che i filtri UV contenuti nei prodotti, creme e lozioni, che bloccano i raggi solari dannosi e ci proteggono dal rischio dei tumori della pelle, potrebbero interferire con il metabolismo ormonale maschile. Questi stessi filtri sono ora usati dall'industria per evitare che la stoffa dei divani e delle tende si scoloriscano al sole. Quando si parla di *prevenzione andrologica* si confonde il vero concetto di prevenzione con quello di diagnosi precoce. In un recente congresso è stato proposto, data l'abolizione della visita di leva obbligatoria, di associare il controllo andrologico alla visita medica per la patente.

Ho fatto presente nel medesimo congresso di *Andrologia* che un controllo a 18 anni è in ritardo per quasi tutte le patologie malformative genitali e per la prevenzione di quelle acquisite. Possiamo addirittura affermare, paradossalmente, che il ritardo è di 19 anni, perché i problemi possono esordire **prima del concepimento**, quando la futura madre può aver assorbito le sostanze inquinanti antiandrogene che hanno dimostrato di trasferirsi all'embrione e al feto. Oppure è stata trattata con terapia ormonale per facilitare l'impianto in caso di fecondazione assistita, per aborti pregressi o per minaccia d'aborto. Inquinanti e terapie che nella fase critica dell'evoluzione dei genitali maschili dalla primitiva anatomia indifferenziata, processo che avviene nelle prime settimane di gestazione, possono determinare sia le malformazioni che un danno funzionale non valutabile, ma potenzialmente irreversibile, sull'epitelio germinale. Se la terapia ormonale in gravidanza è ritenuta necessaria i futuri genitori dovrebbero essere messi al corrente dei rischi connessi al suo utilizzo, anche per quanto concerne l'aumento delle malformazioni in generale e, probabilmente del rischio di futura infertilità. Naturalmente si deve anche considerare che

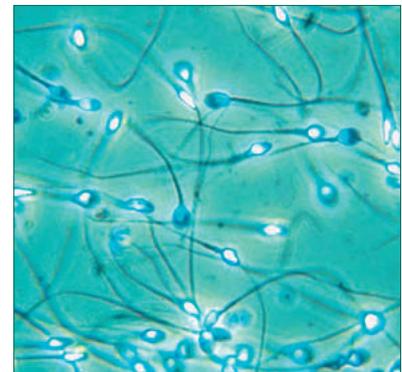
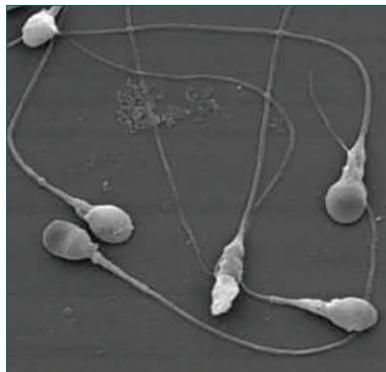
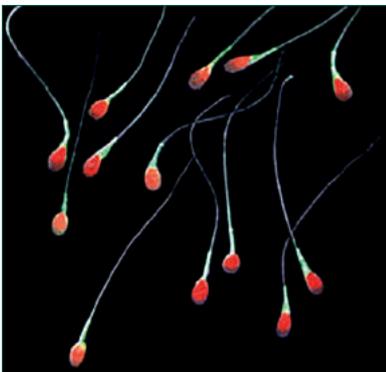
l'infertilità di coppia è oggi in buona parte legata al tardivo tentativo del concepimento per i noti problemi socio-economici e culturali, con la donna che ne diventa con l'avanzare dell'età la maggiore responsabile.

Il ministro della sanità Lorenzin, sintetizzando il lavoro degli esperti sul tema "piano nazionale per la fertilità", ha rivelato che due coppie su dieci presentano difficoltà di concepimento, che dal 2012 l'età media delle mamme di età superiore ai 40 anni si è raddoppiata passando dal 3.1 al 6.2% con età media del parto di 32 anni. Non dobbiamo meravigliarci se i nati da fecondazione assistita sono aumentati del 170% in sette anni, peraltro con una percentuale di successo che non supera un quarto dei tentativi. In conclusione, anche se l'impressione è di chiudere la stalla a buoi fuggiti, è urgente che la politica avvii non soltanto un attento controllo ambientale ma che sia contestualmente avviato un piano di provvedimenti sociali e culturali affinché non si arrivi a quanto recentemente ipotizzato da Henry T. Greely, professore a Stanford, dove insegna

legge e genetica. Greely, che è avvocato, è considerato uno dei massimi esperti delle implicazioni etiche, legali e sociali delle tecnologie biomediche, soprattutto in ambito neuro-scientifico e genetico.

Nel suo *"La fine del sesso e il futuro della riproduzione umana"* [9] afferma che in pochi decenni nei paesi sviluppati i futuri genitori smetteranno di fare sesso a scopo riproduttivo perché potranno scegliere come dovrà essere il proprio figlio, fisicamente, intellettualmente, ed esente da quelle malattie il cui rischio è geneticamente determinato.

Non saranno più necessari milioni di spermatozoi. Quello **buono** sarà inserito nell'uovo giusto, probabilmente l'uno e l'altro comperati in un mercato già ora fiorente. È la versione futura di quel programma di eugenetica che il nazismo aveva concepito e avviato, ancorché allora in modo empirico e pragmatico, selezionando e facendo accoppiare gli esemplari della cosiddetta razza perfetta, alti, biondi, occhi azzurri e, naturalmente di pura razza ariana.



## BIBLIOGRAFIA

1. Levine H. et al. Temporal trends in sperm count: a systematic review and meta-regression analysis Human Reproduction Update 2017; pp 1-14 doi:10.1093/humupd/dmx022.
2. S. Foucart, S. Horel. Le bugie della Monsanto. Rivista "Internazionale" (21/27 luglio 2017), n. 1214.
3. Marie-Monique Robin. Il veleno nel piatto. (2012), Ed. Feltrinelli
4. Skakkebaek NE, De Meyts E, Main KM. Testicular dysgenesis syndrome: an increasingly common developmental disorder with environmental aspects. Hum Reprod 2001; 16: 972-978a
5. Skakkebaek NE. Testicular dysgenesis syndrome. Horm Res 2003; 60: 3 - 49
6. D. Lapiere e J. Moro. Mezzanotte e cinque a Bhopal 2003, Ed. Mondadori
7. Kovel J. The enemy of nature: The end of capitalism or the end of the world? London Zed Books (2002).
8. R. Carson. Primavera silenziosa. Settima edizione (2016). Ed. Feltrinelli
9. H.T. Greely. La fine del sesso e il futuro della riproduzione umana (2017). Codice Edizioni, Torino

# A

APPROPRIATEZZA

## Per quanto tempo usare gli antibiotici?

Giuseppe Luzi

*“Cara sig.ra il bambino ha le placche in gola, la febbre dura ormai da due giorni, deve cominciare gli antibiotici. Per il resto stia tranquilla. Ma, mi raccomandando, continui gli antibiotici e completi il ciclo”.*

Un comune quadro del rapporto medico-paziente: febbre, necessità di ricorrere ad antibioticoterapia, non sospendere l’assunzione di antibiotico perché la sospensione anticipata del farmaco oltre a essere inefficace favorisce lo sviluppo di ceppi batterici resistenti. In linea generale questa linea di condotta è stata per lungo tempo (ed è) accettata e nasce dalle prime osservazioni/opinioni dei medici che usarono all’inizio la penicillina. Ma forse, per alcuni ricercatori, è venuto il momento di ripensare il problema, non certo secondario, sull’appropriato uso degli antibiotici nelle infezioni. In Medicina il termine **appropriatezza** indica la misura di quanto una scelta o un intervento diagnostico o terapeutico siano coerenti con la situazione clinica del malato e rispettino le esigenze generalmente intese di efficacia, sicurezza, efficienza. È pertanto conseguente che l’uso di un antibiotico non possa che essere fondato su un ottimale criterio di appropriatezza, sia per la scelta della molecola sia

per le modalità di somministrazione e per il tempo di attuazione e completamento della terapia.

Ma un lavoro di revisione critica affronta ora un argomento in realtà non molto discusso, sia a livello medico sia a livello della pubblica opinione, con l’articolo di Martin J Llewelyn, infettivologo nel Dipartimento di “Global Health and Infection” alla Brighton and Sussex Medical School pubblicato il 26 luglio 2017 sul British Medical Journal (*The antibiotic course has had its day*. BMJ 2017; 358: 3418-23): per quanto tempo un antibiotico deve essere somministrato per avere efficacia clinica e ridurre al minimo il rischio che si creino patogeni resistenti? Certo, l’argomento è noto, ma probabilmente nel corso degli anni si è imposto un dogma di consuetudine: trattare per maggior tempo, anche quando il malato è clinicamente guarito, garantisce meglio la risposta biologica e medica. Ma è vero? [1]

Oggi nella pratica clinica quando il medico prescrive un antibiotico sottolinea al malato di completare il ciclo terapeutico anche quando lo stato clinico è palesemente migliorato, rimarcando che una sospensione precoce può favorire la crescita di germi anti-



biotico-resistenti o può determinare una ricaduta nella patologia infettiva. Del resto questa linea di condotta si basa su consigli e indicazioni provenienti da enti di riferimento, come l'Organizzazione Mondiale della Sanità. Llewelyn però pone il dubbio: in realtà queste indicazioni non sembrano avere grande e assoluta evidenza, anzi non è una terapia "corta" a creare il problema ma il prolungare la terapia antibiotica più del necessario può aumentare il rischio di resistenze e sarebbe inutile per la guarigione. In pratica gli antibiotici sono prescritti per cicli, seguendo lo schema previsto secondo un tempo "ottimale" raccomandato: si ritiene, infatti, che riducendo la durata del trattamento si abbia un minor successo terapeutico. Gli autori sottolineano che vi sono evidenze molto limitate sul fatto che il trattamento di solito raccomandato sia il minimo "garantito", al di sotto del quale si assiste a un fallimento terapeutico.

L'argomento è particolarmente rischioso e ha implicazioni importanti. Mette in qualche modo in discussione il concetto di validità di un determinato ciclo antibiotico, inserendo le variabili legate alle caratteristiche del paziente e ai fattori che possono

riguardare la risposta immunitaria nel corso di un processo infettivo. Si dimentica spesso, infatti, che un quadro patologico è il risultato di due componenti: il patogeno aggressore e la relativa risposta dell'organismo, che si estrinseca con il sistema immunitario.

In pratica, il sospetto, scrivono gli autori dell'articolo - è che cicli 'brevi e su misura' siano più efficaci e aiutino a contrastare meglio la comparsa di antibiotico-resistenza. In buona sostanza: usare questi medicinali in modo prolungato senza che sia necessario, può generare l'effetto opposto. Secondo Llewelyn, esisterebbero crescenti evidenze che brevi cicli di antibiotici, da tre a cinque giorni ad esempio, siano altrettanto efficaci per contrastare molti microrganismi. Secondo il gruppo di lavoro di Llewelyn in pratica non ci sono prove definitive che possano supportare l'idea che smettere "in anticipo" (rispetto a cicli prefissati) di assumere questi farmaci faciliti l'insorgere dell'antibiotico-resistenza.

Tutto giusto ma bisogna fare attenzione alle parole e ai fatti così come possono essere travisati da una mancata educazione sanitaria.

Non sfugge agli autori dell'articolo che le condi-

zioni ambientali possono avere diverse conseguenze nel monitoraggio della terapia: in ospedale esiste la possibilità di tracciare l'andamento clinico-laboratoristico con relativa facilità, ma il medico pratico (*practitioner* in lingua inglese) nella sua attività ambulatoriale dovrebbe decidere sul campo basandosi sulla clinica, stabilendo la sospensione dell'antibiotico in relazione all'osservazione sullo stato di salute del paziente. Non ha un monitoraggio "raffinato" come in ambito ospedaliero. Anche se ai nostri giorni non è proprio del tutto vero, dato l'accesso non difficile a vari laboratori privati e/o convenzionati che eseguono rapidamente le analisi, talora in tempo reale.

L'articolo sembra in prima istanza dotato di valido buon senso, espone un argomento da ri-considerare, presenta spunti di grande interesse ma non è privo di una sua "intrinseca" pericolosità. Vorrebbe essere pratico ma rischia un'astrazione. Vediamo perché.

Del tutto recentemente è stato pubblicato un voluminoso report dell'EFSA - European Food Safety Authority - sulle ulteriori evidenze del legame tra uso di antibiotici e antibiotico-resistenza. Il lavoro è ben fatto, estesamente analitico e documentato e rappresenta uno dei successi della cooperazione in ambito UE (Autorità europea per la sicurezza alimentare, Agenzia europea per i medicinali, Centro per la prevenzione e il controllo delle malattie). Ma è dalla lettura del testo che si possono evincere con chiarezza i dati significativi sugli aspetti che determinano il rischio di generare la resistenza agli antibiotici. E anche i parametri individuati, soprattutto l'impiego in ambito animale, devono farci riflettere sulla possibile alterazione dei messaggi che arrivano ai medici e all'utenza in generale. In buona sostanza il rapporto congiunto delle tre agenzie sul consumo degli antibiotici e dell'antibiotico-resistenza mette in chiaro che nell'UE esistono differenze notevoli sull'uso degli antibiotici negli animali e nell'uomo ed è del tutto evidente che un uso superfluo può avere influsso sul manifestarsi della resistenza [2]. Ecco quindi che in due settimane di una caldissima estate escono pubblicazioni rilevanti per discutere e ridiscutere il problema dell'antibiotico-resistenza da ottiche diverse. Considerando il ruolo

degli antibiotici nel singolo malato, che ha necessità di essere curato "individualmente" secondo canoni di appropriatezza riconosciuti scientificamente, e valutando sui grandi numeri le conseguenze che emergono da un uso improprio (per la popolazione generale) degli stessi antibiotici.

Seguendo la discussione che è emersa dopo la pubblicazione dell'articolo sul BMJ si constata come ai nostri giorni (fake news a parte) generare messaggi di pericolo può essere estremamente rischioso se non esistono prove concrete. Infatti il lavoro di Llewelyn è uno stimolo alla riflessione ma non una vera analisi su dati dimostrati. Scrive Anan Patil, assistant professor nel Dipartimento di Farmacologia di Bharti Vidyapeeth Deemed University Navi Mumbai, India: *"Clinicians are the best judge for their patient and may use antibiotics as per their discretion based on the patient's condition and response, guidelines or as per the prescribing information of the particular product... My fear is that patients may discontinue antibiotics on their own, or take "as and when required", reading the article. Adding a line of caution for the patient would serve to avoid misuse of antibiotics by patients on their own without consulting their treating physician. Although the article is a great effort by authors towards finding possible solution to overcome resistance, the conclusion needs to be carefully extrapolated especially by the patients and general population"*.

Un altro autore è forse ancora più polemico: *"In addition, the authors seem to forget, that the main reason to give antibiotics is not to prevent development of resistance but to offer our patients the most effective treatment. All the patients in clinical need for an antibiotic (e.g. sepsis, but also complicated urinary-tract infections) should finish the full course of antibiotics to avoid relapse or other complications. In general, the message of "antibiotic resistance" seems to overwrite all the good reasons while we started antibiotic stewardship, namely to offer save, effective and (cost) efficient antibiotic treatment to those patients in need, and (to a lesser extend) to withhold antibiotics for those cases where it is not needed. In doing so*

*we may prevent resistance development, but our primary goal was and should stay to serve our patients by offering optimal antibiotic treatment. Last but not least, to change our practices, it needs more evidence and generalizable data than even one good study from one country and their practices. Thus to us, concluding that finishing an antibiotic course is nonsense, is “throwing out the baby with the bathwater”* (Andreas Voss Clinical microbiologist Canisius-Wilhelmina Hospital Nijmegen, The Netherlands).

L'articolo *“The antibiotic course has had its day?”* contiene dunque un messaggio pericoloso? È il classico testo elaborato per gli addetti ai lavori e non può essere semplicemente estrapolato dai mass media con le usuali interviste agli esperti, che talora rispondono alle domande dando un colpo al cerchio e uno alla botte per stare tranquilli. Se prendiamo come assunto che la resistenza antibiotica è soprattutto legata a un loro uso “eccessivo” e non è prevenuta, come si dice per abitudine, completando il ciclo di trattamento, va comunque chiarito che il medico deve decidere tempi e modi di somministrazione non lasciando all'interpretazione “aleatoria” del malato le decisioni in merito.

Il percorso dell'irrazionalità in molti individui, variamente condizionati dai messaggi del XXI secolo, ha generato mostri: basti pensare all'approccio omeopatico in patologie che hanno poi portato a morte o al sorgere dei club anti-vaccino, variamente motivati.

Il lavoro di Llewelyn mette in evidenza un problema, uno dei tanti (ancora da risolvere in Medicina) che sono all'origine della resistenza batterica agli antibiotici. Ma attenzione: il messaggio è urticante e ci deve far riflettere perché non contiene nessuna soluzione attuabile ora in base a prove documentate.

Il messaggio più valido, a parere di chi scrive, sta nel sottolineare il significato *biologico* della malattia infettiva. Per anni l'attenzione è stata motivatamente orientata alla ricerca delle armi rivolte contro i germi patogeni, ma è stato l'entusiasmante progresso della Immunologia che ha cambiato le carte in tavola. La malattia infettiva va quindi interpretata come una risultante nel contrasto tra patogeno aggressore e sistema immunitario. E, come accade in molte circostanze della vita, talora il sistema immunitario ha bisogno di aiuto. A questo servono gli antibiotici: sono un **aiuto** alle nostre forze immunitarie per arrivare alla guarigione [3].

#### BIBLIOGRAFIA

1. Llewelyn MJ, Fitzpatrick JM, Darwin E et al. The antibiotic course has had its day. *BMJ* 2017; 358:3418- 22.
2. EFSA Journal 2017; 15 (7): 4872 / 1 - 135
3. Aiuti F, Luzi G Il nostro meraviglioso sistema immunitario - Edit. Guerini & Associati 2015 Milano

# N

NUTRIZIONE

## Caffè per tutti?

Giorgio Pitzalis

*“Il caffè è un rito quotidiano, una pausa, un piacere e anche un luogo di incontro in cui si discute, si scherza, ci si sfoga e ci si consola”.*

*(Massimo Gramellini)*

Nel mondo vengono consumate quasi 1,6 miliardi di tazze di caffè ogni giorno (600 miliardi di tazze/anno). Solo in Italia la filiera del caffè vale 5 miliardi di euro/anno. Altro dato da valutare: tenendo conto del processo di crescita e di trattamento dei chicchi, ci vogliono circa 140 litri d'acqua per la produzione di una singola tazza di caffè.

**Tre tazzine al giorno di caffè possono fare bene alla salute?** Due articoli scientifici apparsi nel 2017 rendono possibile questa affermazione. Il primo studio, pubblicato su *Annals of Internal Medicine*, è stato effettuato dai ricercatori dello IARC (International Agency for Research on Cancer). Il lavoro, molto ampio e complesso, ha analizzato in 16 anni di osserva-

zione ben 521.330 persone: il campione era composto da soggetti dai 35 anni in su, residenti in dieci diverse nazioni europee (Italia compresa), con differenti abitudini di preparazione e consumo di caffè. Sono state considerate anche le diverse diete alimentari e gli stili di vita. Lo scopo della ricerca è stato quello di valutare l'eventuale collegamento tra il consumo di caffè e il rischio di mortalità. E, forse a sorpresa, è stato appurato che chi consuma più caffè si mette al riparo dal rischio di mortalità, soprattutto quello legato alle malattie cardiovascolari e del tratto digerente, rispetto a chi al caffè rinuncia. Inoltre, con riferimento a un sotto-campione composto da 14.000 persone, è stato possibile anche appurare che gli amanti del caffè presentavano in genere un fegato più sano e un miglior controllo glicemico rispetto ai non bevitori di caffè.

La ricerca però è solo osservazionale, per cui, ad esempio, non ha permesso di individuare quali delle sostanze presenti nel caffè siano effettivamente re-



sponsabili degli effetti protettivi registrati nello studio europeo. In ogni caso, i risultati ottenuti suggeriscono che un consumo moderato - le classiche 3 tazzine di caffè al giorno - non solo non sembra farci del male, ma anzi contribuisce a difenderci dal rischio di mortalità. Tra l'altro, i benefici sembrano legati al consumo di tutti i tipi, dall'espresso italiano, al decaffeinato, fino al caffè che troviamo all'estero. Qualche curiosità della ricerca: il consumo più elevato di caffè è stato registrato in Danimarca (900 ml/die); quello più basso, con riferimento alle quantità, in Italia (92 ml/die).

*(Gunter MJ, Murphy N, Cross AJ, Dossus L, Dartois L, Fagherazzi G, et al. Coffee Drinking and Mortality in 10 European Countries: A Multinational Cohort Study. Ann Intern Med. [Epub ahead of print 11 July 2017] doi: 10.7326/M16-2945).*

I benefici del caffè dipendono anche dalla tostatura. Il caffè ha un ruolo nella stabilizzazione dei radicali liberi, aggiungendo alla capacità antiossidante della

bevanda una proprietà antiradicali liberi. I ricercatori hanno scoperto che, in determinate condizioni, il caffè può stabilizzare i radicali liberi, aiutando a evitare molti dei loro potenziali rischi per la salute. Una tostatura meno stressante permette al caffè di mantenere intatte le proprie caratteristiche sensoriali e, allo stesso tempo, non degrada gli acidi grassi polinsaturi (PUFA), importanti per la salute delle membrane cellulari di tutto l'organismo. Tra gli acidi polinsaturi del caffè troviamo anche quelli della famiglia degli omega-3 i cui effetti positivi sono noti da tempo: ideali per un buon funzionamento del cervello, utili per rafforzare il sistema immunitario e ottimi soprattutto per scongiurare problemi cardiaci.

*(Troup GJ, Navarini L, Liverani FS, Drew SC (2015) Stable Radical Content and Anti-Radical Activity of Roasted Arabica Coffee: From In-Tact Bean to Coffee Brew. PLoS ONE 10(4): e0122834. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0122834>).*

Il secondo studio invece, anch'esso pubblicato su *Annals of Internal Medicine*, ha investigato sull'associazione tra caffè e mortalità su una coorte multi-etnica di 185.000 afroamericani, nippoamericani, latinoamericani e caucasici. Trovando che i benefici del caffè sono simili per tutte le etnie, e ottenendo risultati numerici del tutto analoghi a quelli europei, tanto che i due studi si possono sintetizzare così: rispetto a chi non beve caffè, chi consuma una tazza di caffè (da 235 ml, la nostra tazzina è invece intorno ai 40 ml) al giorno ha un rischio inferiore del 12% di morte da tutte le cause (disturbi cardiaci, cancro, ictus, diabete, problemi respiratori e renali). Va ancora meglio a chi consuma tre o più tazze: il rischio di mortalità, rispetto ai non bevitori, è più basso del 18%.

*(Park S, Freedman ND, Haiman CA, Le Marchand L, Wilkens LR, Setiawan VW. Association of Coffee Consumption With Total and Cause-Specific Mortality Among Nonwhite Populations. Ann Intern Med. [Epub ahead of print 11 July 2017]doi: 10.7326/M16-2472).*

**Adulti e adolescenti, quanta caffeina si può consumare ogni giorno?** Una revisione di studi già pubblicati conferma i limiti al consumo giornaliero di caffeina. La soglia considerata è quella approvata dall'ente canadese Health Canada nel 2003 e corrisponde a 400 mg al giorno per gli adulti in buona salute. È stata condotta una revisione di studi già pubblicati, apparsi tra il 2001 e il giugno del 2015. Per la revisione sono state considerate gruppi di persone in buona salute: gli adulti, le donne in gravidanza, gli adolescenti e i bambini. Secondo i ricercatori, i dati confermano che un consumo fino a 400 mg di caffeina al giorno negli adulti in buona salute non comporta rischi di tipo cardiovasco-

lare, relativi al comportamento e all'addormentamento, effetti sulla riproduzione ed effetti acuti. La revisione suggerisce un limite di 300 mg di caffeina per le donne in gravidanza. Rispetto alla popolazione degli adolescenti, sono stati trovati pochi studi, ma gli autori hanno concluso che è valida la soglia di **2,5 mg di caffeina per kg corporeo al giorno**. *(Wikoff, Daniele, et al. "Systematic review of the potential adverse effects of caffeine consumption in healthy adults, pregnant women, adolescents, and children." Food and chemical toxicology: an international journal published for the British Industrial Biological Research Association (2017).*

In conclusione, come fare a sapere quanta caffeina assumiamo giornalmente? Consideriamo che il caffè americano contiene da 8 a 15mg per oncia (30 ml), mentre l'espresso italiano è pari a 30-50mg per oncia. L'espresso contiene quindi molta più caffeina dell'americano, ma è da considerare che mentre un espresso è, appunto, un'oncia (e quindi la caffeina totale è 30-50mg) un caffè americano va spesso sulle 8 once (quasi 250ml, due tazze da cappuccino) e la caffeina totale lievita a 64/120 mg!

Infine è sicuramente sbagliato dire che il caffè fa ingrassare perché le calorie sono praticamente nulle. Il problema nasce nel momento in cui si aggiunge lo zucchero; oppure si prende il macchiato, il mocaccino, il cappuccino. Sono cioè le aggiunte che rendono la bevanda un problema per chi vuole perdere peso.

*"L'ommini de sto monno sò l'istesso che vaghi de caffè ner macinino c'uno prima, uno doppo, e un'antro appresso, tutti quanti però vanno a un destino".*

*(da "Er caffettiere filosofo" di Giocchino Belli)*

## FOCUS

---

### **Caffè decaffeinato**

Esiste un'unica variante di caffè decaffeinato naturalmente: la *Coffea charrieriana*, originaria del Camerun. Il resto del caffè viene decaffeinato in modo artificiale. Ma in realtà è impossibile eliminare del tutto la caffeina. In media in una tazzina di decaffeinato ci sarebbe l'equivalente di un quinto o un decimo di quella contenuta in una tazzina di espresso normale.

### **Come fare il caffè**

Prima dell'invenzione della moka, nel nostro Paese il caffè si preparava generalmente con caffettiere di tipo napoletano. Questi apparecchi, ancora oggi diffusi in alcune zone dell'Italia meridionale, sono costituiti da due recipienti posti l'uno sull'altro e separati da un filtro riempito di caffè. Quando l'acqua nel cilindro inferiore arriva all'ebollizione, la caffettiera viene tolta dal fuoco e girata. Così l'acqua, per gravità, passa attraverso il caffè macinato e ne estrae aromi ed essenze. Nella moka il processo di estrazione è analogo, ma più veloce. Infatti è il vapore surriscaldato a spingere velocemente l'acqua bollente attraverso il filtro. Così, in meno di un minuto, il caffè viene estratto e riversato nella parte superiore. Qual è il sistema migliore? Quello "napoletano", perché il filtraggio è più lento e l'aroma del caffè è meno alterato dal contatto con l'acqua surriscaldata.

### **Effetti benefici del caffè**

Stimolatore del sistema nervoso centrale, vasocostrittore cerebrale, broncodilatatore (stimola i centri respiratori, migliora la capacità polmonare e l'ossigenazione), aumenta capacità di contrazione muscolare, contrasta gli stati dolorosi, diminuisce la sensazione di fame, induce il corpo a bruciare i grassi.

### **Effetti negativi del caffè**

Azione diuretica, aumenta la termogenesi, insonnia, irritazione gastrointestinale.

### **Lo sapevi?**

La tazza grande di caffè di Starbucks (cioè quella da mezzo litro) contiene l'equivalente in caffeina di 9 lattine e mezzo di Coca Cola (30 mg). 1 bustina di tè contiene 15-20 mg di caffeina, mentre 100 grammi di cioccolato fondente ne contengono 70 mg e 20 mg 100 grammi di cioccolato al latte.

### **Perché il caffè può essere più o meno forte?**

Dipende in parte dalla miscela. Le due principali specie di caffè, la robusta e l'arabica non hanno le medesime caratteristiche organolettiche. La robusta può avere il doppio di caffeina dell'arabica (più pregiata, ma meno "forte"). E in parte dipende dalla tostatura (o torrefazione) del caffè, il processo di arrostimento.

# SELECTA

## ***Con umiltà e intelligenza***

*L'io è orgoglioso e per ricevere ammirazione si sforza di avere bellezza, ricchezza, potere: eppure, nulla più offende la dignità umana che lo stesso io con la sua ignoranza.*

*Laura Boggio Gilot (psicologa clinica)*

## ***Una dura lezione***

*Non c'è nulla che sia più ingiusto quanto far parti eguali tra diseguali.*

*Don Milani (sacerdote, educatore)*

## ***La nostra sfida quotidiana***

*Possiamo perdonare un bambino quando ha paura del buio. La vera tragedia della vita è quando un uomo ha paura della luce.*

*Platone*

## ***Un buon consiglio, senza incertezze***

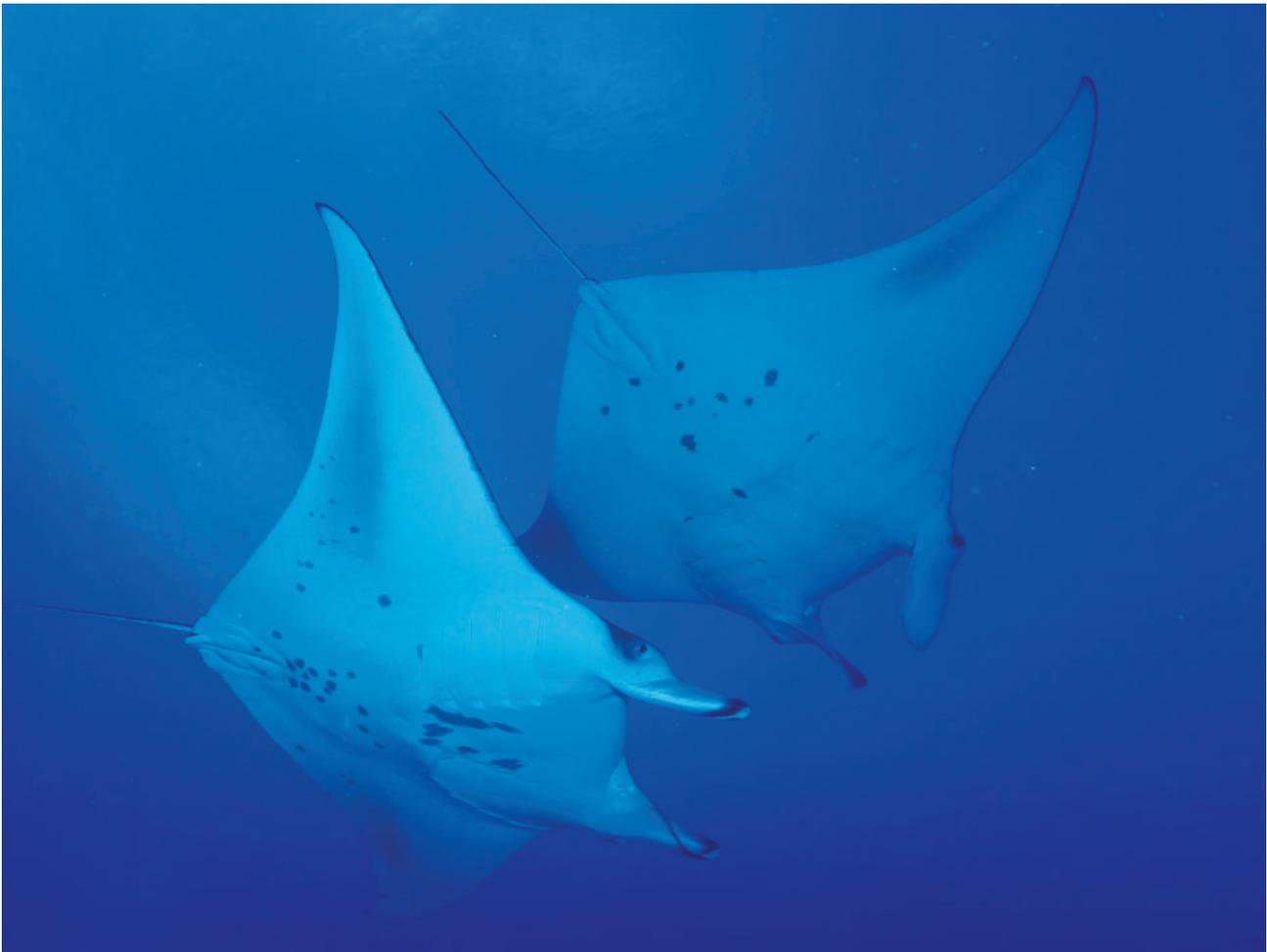
*Meglio combattere per qualcosa che vivere per niente.*

*gen. George Patton*

## ***Ma attenzione ai non vedenti...***

*Un eretico è un uomo che vede con i suoi propri occhi.*

*Gotthold Ephraim Lessing*



*Fotografia di Fabio Ferro*

La Manta è, come gli squali, un pesce cartilagineo appartenente alla famiglia delle Myliobatidae.

L'analisi genetica ne ha differenziate due specie distinte, la Manta Alfredi, più piccola e stanziale, chiamata anche Reef Manta, e la *Birostris* che frequenta il mare aperto. Il corpo è piatto, romboidale. Il ventre è bianco con macchie, che consentono di riconoscere e monitorare gli individui, e il dorso nero, bluastro o bruno. Può raggiungere il peso di oltre una tonnellata con una larghezza di circa 7 metri. Si nutre di zooplancton o piccoli pesci che convoglia nella larga e rigida bocca con le due ampie pinne cefaliche mobili che, quando non si alimenta arrotola in forma conica per maggiore idrodinamicità. Abita la fascia tropicale e temperata ed è un incontro abituale nell'oceano Indiano e nel Pacifico, è una specie ovovivipara. L'uovo, di solito uno solo, si schiude nel corpo materno e il piccolo è subito in

grado di nuotare e di alimentarsi. La povertà delle carni ha risparmiato a lungo la manta da una pesca aggressiva ma è aumentata la richiesta della cartilagine e delle branchie da parte della medicina cinese tradizionale. È un pesce poco fecondo, generando uno o due piccoli ogni 5 anni e nella red list della Convenzione sul Commercio Internazionale delle Specie Minacciate di Estinzione è tra gli animali near threatened, cioè prossimi alla minaccia di estinzione. Rappresenta un incontro emozionante per i subacquei che sono considerati un importante fattore economico per i paesi che contano sul turismo. Molti governi ne hanno per questo vietata la cattura.

I due esemplari sono stati fotografati in una clean-station alle Maldive dove piccoli pesci le liberano dai parassiti.

# F

## I FARMACI

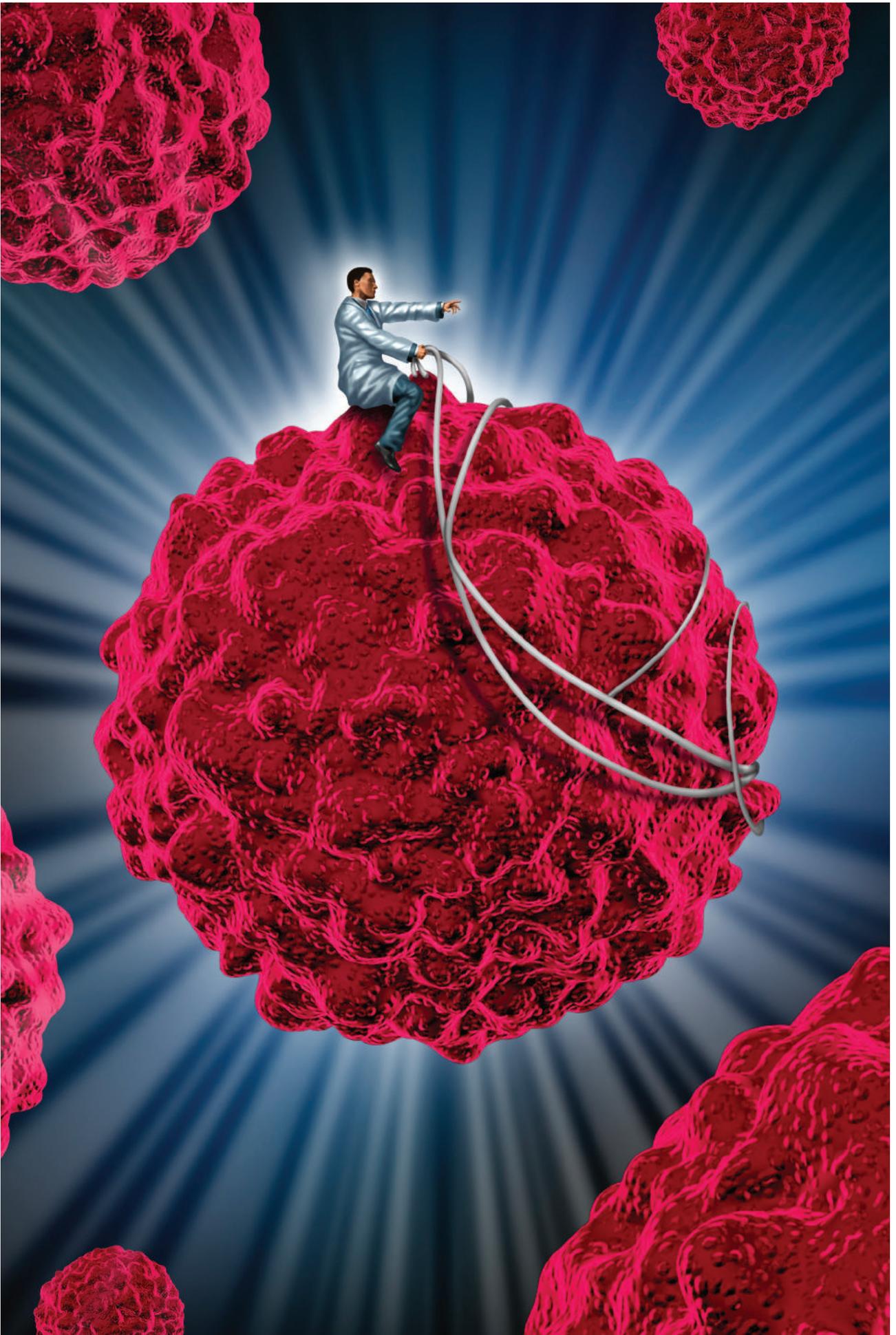
### Immunoterapia dei tumori: dallo scetticismo all'entusiasmo

Laura Belli

Gli sviluppi dell'Oncologia medica, fino a non molto tempo fa, avevano deluso profondamente oncologi e malati circa la possibilità di indurre guarigioni in situazioni di malattia avanzata, come invece è avvenuto in altri tipi di patologie. Le innovazioni apportate dalla ricerca avevano in effetti prodotto benefici terapeutici, ma generalmente senza cambiare l'esito finale quando la prognosi era infausta.

Per molti anni l'*immunoterapia* in ambito oncologico era stata gravata da alta tossicità, efficacia bassa o nulla, o entrambe, inducendo diffuso scetticismo. Così il caso dell'interleuchina-2 (IL-2) ad alte dosi, pur approvata nel 1992 dalla FDA (Food and Drug Administration; ente federale pubblico statunitense) nella terapia di pazienti affetti da melanoma o carcinoma re-

nale in fase metastatica. L'IL-2 da un lato promuove la proliferazione e stimola l'attività di globuli bianchi che aggrediscono le cellule tumorali (come i linfociti T attivati e le cellule NK), ma deprime il sistema immunitario promuovendo la morte degli stessi linfociti T; inoltre stimola la sopravvivenza e la funzione di altri globuli bianchi, le cellule T-reg, la cui funzione è negativa nei confronti della reazione ai tumori. Tra i pazienti trattati al National Cancer Institute con IL-2 ad alte dosi circa il 16% rispose alla terapia e circa il 12% ebbe una sopravvivenza di almeno 10 anni. Tale trattamento è tuttavia gravato da una tossicità inaccettabile, anche letale, legata al rilascio massivo di citochine, molecole che scatenano una reazione infiammatoria che coinvolge una complessa rete di interazioni soprattutto tra cellule immunitarie e vasi sanguigni.



I tentativi di rendere il trattamento con IL-2 meno tossico mediante infusione prolungata di basse dosi si risolsero in una netta compromissione dell'efficacia.

In seguito sono stati sviluppati numerosi anticorpi monoclonali diretti contro antigeni, cioè bersagli molecolari del tumore, al fine di inibire la proliferazione delle cellule neoplastiche, o di favorire la loro morte cellulare, oppure di bloccare la formazione di nuovi vasi sanguigni destinati ad alimentare la massa tumorale. Tali anticorpi (tra cui annoveriamo trastuzumab, cetuximab, bevacizumab, rituximab, erlotinib, gefitinib, imatinib) sono stati adottati nelle strategie terapeutiche oncologiche sia in Ematologia che nei tumori solidi, essendo stato riscontrato che spesso apportano vari benefici, quali allungamento della sopravvivenza, induzione di una percentuale più alta di risposte alla terapia o prolungamento di tali risposte, e con una tossicità di solito accettabile. Tuttavia l'entusiasmo iniziale concomitante alla loro introduzione è stato seguito da un netto ridimensionamento, in quanto tali molecole, pur costituendo una valida integrazione nella preesistente terapia medica dei tumori, di solito non ne modificano la prognosi finale quando infausta. Fa eccezione l'im-

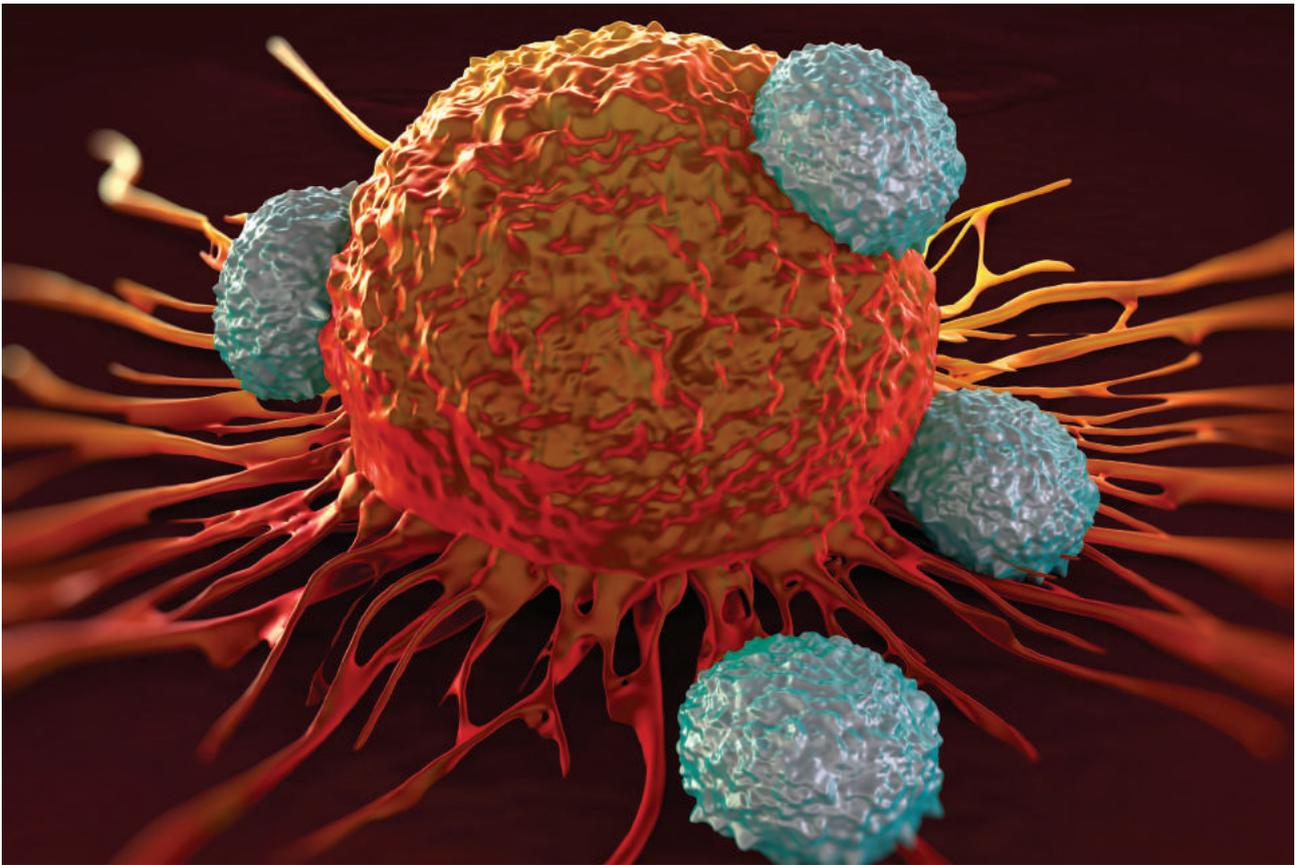
piego dell'imatinib nei rari tumori gastrointestinali di origine stromale avanzati, tumori che in precedenza non rispondevano ad alcuna terapia medica.

Più recentemente progressi importanti nell'Immunologia fondamentale dei tumori e nell'immunoterapia traslazionale hanno condotto a due categorie di trattamento profondamente innovative e con un impatto significativo sui pazienti oncologici avanzati:

- a) "terapia cellulare adottiva", che consiste nel prelievo di cellule T autologhe, ossia prelevate dal singolo paziente, modificandone geneticamente le caratteristiche in modo da reagire efficacemente contro il tumore, e nella loro risomministrazione allo stesso paziente;
- b) "checkpoint blockade", basato sulla somministrazione di anticorpi che vanno a disinibire e quindi attivare siti molecolari antigenici situati nei linfociti T citotossici, rendendoli in grado di aggredire e contrastare le cellule tumorali.

## **NUOVI APPROCCI E NUOVI LINGUAGGI IN ONCOLOGIA**

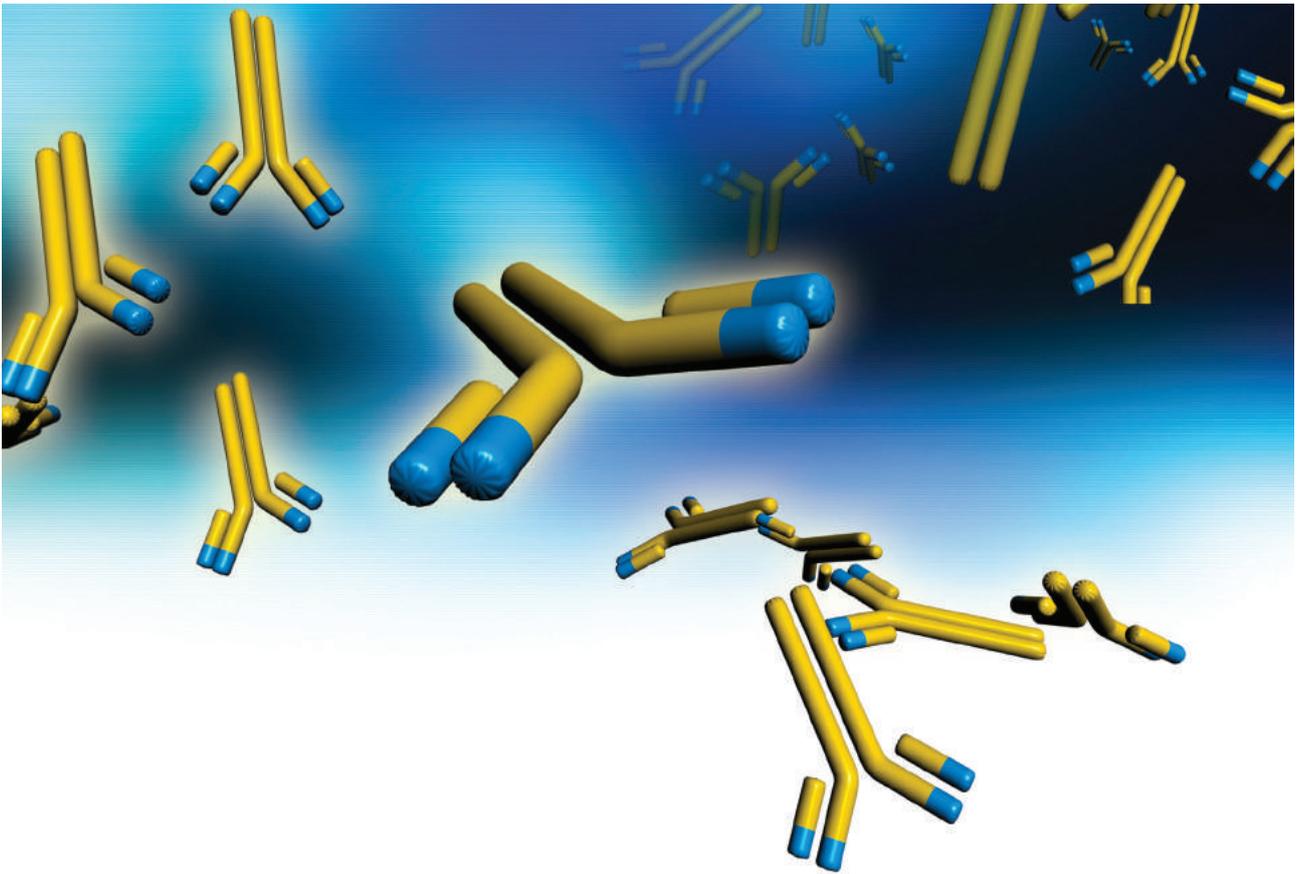




### **Terapia cellulare adottiva.**

È stata iniziata molti anni fa da S.A. Rosenberg prelevando dai singoli pazienti i linfociti T infiltratisi nei tumori e successivamente reinoculandoli nel paziente in concomitanza con interleuchina-2, con risultati interessanti ma nel complesso non soddisfacenti. Progressi nelle conoscenze biomolecolari e nelle biotecnologie hanno successivamente permesso di sviluppare tale approccio in senso altamente migliorativo, attraverso complesse modifiche genetiche operate sui linfociti T dei singoli pazienti, eseguite in laboratorio dopo il prelievo e prima della loro reintroduzione, che rendono i linfociti T altamente in grado di riconoscere le cellule tumorali in quanto “estrane” e di reagire contro di esse. Linfociti T così geneticamente modificati sono denominati cellule CAR (chimeric antigen receptor). In pratica cellule linfocitarie T del singolo paziente vengono prelevate e geneticamente modificate in modo da riconoscere e reagire con le cellule tumorali presenti, e successivamente vengono reinoculate nel paziente per via sistemica. Notevole efficacia con la terapia adottiva CAR è stata riscontrata negli studi clinici nei tumori

ematologici cosiddetti “di derivazione B”, con risultati estremamente positivi nella leucemia linfatica acuta pediatrica, nella leucemia linfatica cronica, in linfomi non-Hodgkin e nel mieloma. Tuttavia progressi clinici della stessa ampiezza non sono stati notati nei tumori solidi. Ostacoli noti che riducono l’efficacia della terapia CAR nei tumori solidi dipendono sia da proprietà intrinseche ai linfociti T, sia dal microambiente tumorale ostile in cui si trovano ad operare, sia dalla varietà degli antigeni tumorali. Infatti nel microambiente dei tumori solidi sono presenti anche molti tipi cellulari normali del paziente che svolgono tutti un’azione contrastante sui linfociti T. Inoltre le neoplasie maligne solide, anche se originate da un’unica cellula “impazzita”, sono costituite all’interno di ogni singolo paziente da popolazioni cellulari che hanno assunto caratteristiche biologiche e biochimiche molto eterogenee, anche nei confronti delle molecole (cosiddette antigeniche), che costituiscono il bersaglio delle cellule CAR. L’eterogeneità biologica dei tumori maligni solidi non permette perciò di asserire che “un unico antigene va bene per tutti”. Perciò parallelamente ad



un giustificato entusiasmo per l'immunoterapia adottata in Ematologia, molti ostacoli devono ancora essere affrontati prima che la terapia con cellule CAR possa entrare nell'armamentario terapeutico per il trattamento dei tumori solidi [1,2].

### **Blocco anticorpale di checkpoint**

Consiste nella somministrazione per via di solito endovenosa di anticorpi monoclonali, vale a dire identici tra loro, diretti contro molecole cosiddette antigeniche presenti sui linfociti T citotossici, che sono le cellule immunitarie deputate ad aggredire ed eliminare le cellule tumorali. Tali antigeni dei linfociti T sono costituiti da molecole che funzionano da checkpoint, ovvero da punti chiave nella regolazione di meccanismi cellulari fondamentali, ed in particolare in assenza del relativo anticorpo deprimono la risposta immune cellulare contro i tumori. Così viene ripristinata nei linfociti T citotossici la piena capacità di contrastare le cellule tumorali e la loro proliferazione, di fatto "bloccando

il blocco". Più nello specifico, vi sono due antigeni "bloccanti" sui linfociti T citotossici, denominati CTLA-4 e PD-1, che contrastano le risposte immunitarie. All'uopo sono stati prodotti anticorpi monoclonali diretti ad eliminare tale effetto negativo.

Un anticorpo monoclonale diretto contro CTLA-4, l'ipilimumab, è stato approvato dalla FDA statunitense nel 2011 nel trattamento del melanoma metastatico in seguito ad uno studio clinico decisivo che evidenziava circa 20% di risposte complete, ossia la completa scomparsa di tutti i siti tumorali presenti, e per una durata superiore a 10 anni. Erano più di 30 anni che non veniva approvato un nuovo farmaco in tale contesto.

Anticorpi monoclonali diretti contro PD-1, quali nivolumab e pembrolizumab, sono stati introdotti in Oncologia con risposte terapeutiche ancora più eclatanti, comprese tra 30% e 50%, in varie patologie: polmone nelle varianti non a piccole cellule, melanoma, prostata, mammella, ovaio, testa e collo, e un sottogruppo di colon-retto. La capacità di indurre risposte terapeuti-

che mediante il blocco di PD-1 in tumori solidi finora considerati “non immunogenici”, ossia non suscettibili di evocare una risposta immunitaria valida ed efficace, ha introdotto una nuova era per l’immunoterapia.

Il trattamento combinato con ipilimumab e nivolumab, approvato successivamente nel contesto del melanoma avanzato, ha permesso di ottenere una percentuale ancora superiore di risposte alla terapia (75%), ma a prezzo di un incremento della frequenza e della gravità della tossicità: 53% dei pazienti hanno subito tossicità di grado severo. I successi terapeutici dei predetti anticorpi inibitori dei checkpoint consistono non solo nell’eliminazione delle cellule neoplastiche in tempi ragionevoli, ma anche nell’efficace controllo del tumore a lungo termine. Tuttavia le risposte terapeutiche sono limitate ai pazienti che presentano in qualche misura preesistenti cellule T infiltranti il tumore e reattive contro di esso.

L’immunoterapia in Oncologia costituisce attualmente una potente realtà clinica, con una continua approvazione di nuovi farmaci e un massivo flusso di nuovi trattamenti in sviluppo preclinico e clinico. Tuttavia la modulazione del sistema immunitario può costituire una lama a doppio taglio: farmaci che attivano il sistema immunitario possono indurre infiammazione sistemica aspecifica ed effetti collaterali autoimmuni, che possono presentarsi anche settimane o mesi dopo il trattamento. Gli anticorpi anti-PD-1 si sono dimostrati meno tossici rispetto agli anti-CTLA-4. Eventi tossici frequenti sono prurito, enterocolite con diarrea a seguito di infiltrazione di globuli bianchi e linfociti nel tratto gastroenterico, eruzione cutanea e astenia. Sono state osservate anche polmoniti e tossicità epatica e pancreatica, e tossicità a carico del sistema endocrino con ipotiroidismo, ipertiroidismo e diabete. Può rendersi necessaria la somministrazione di derivati cortisonici o di immunosoppressori non cortisonici e la sospensione del trattamento [3,4].

### **Somministrazione locale e sviluppi futuri**

Un approccio semplice per mitigare la tossicità dell’immunoterapia è consistito nell’iniezione locale anziché sistemica (endovenosa) dei farmaci in una

lesione neoplastica accessibile direttamente (ad esempio, cutanea o nel tubo digerente), oppure accessibile mediante chirurgia, sia essa tumore primario o lesione metastatica. La logica di tale approccio è costituita dalla considerazione che il sistema immunitario, pur stimolato localmente, può disseminarsi dal sito di trattamento per aggredire altri siti tumorali situati a distanza, con un effetto denominato “abscopal”. Questa semplice variante nella somministrazione non isola le immunoterapie dalla circolazione sistemica; l’obiettivo chiave è *promuovere una migliore ritenzione locale dei farmaci e rallentare la loro rapida disseminazione in circolo*.

A tale scopo sono stati utilizzati sistemi a matrice, paragonabili ai “cerotti” medicati, e nanoparticelle a lento rilascio del farmaco. Nella stessa ottica sono stati utilizzati anche vettori costituiti da virus modificati geneticamente: il T-Vec è il primo caso di tale strategia ad aver ricevuto l’approvazione della FDA nel contesto del melanoma avanzato. Si tratta di un virus *Herpes simplex* che, iniettato localmente nel microambiente di una delle lesioni tumorali, tende a diffondersi solo localmente a causa della sua grande taglia, e non si diffonde per via sistemica ad altri siti tumorali. Tuttavia induce risposte complete, vale a dire sia nella lesione trattata che in tutte le altre lesioni presenti non trattate situate a distanza nel corpo umano, nel 16% dei pazienti. La tossicità sistemica osservata è stata infrequente e comunque a rapida risoluzione. In alternativa all’iniezione locale di virus si sta studiando l’iniezione locale di frammenti di DNA o di RNA che permettono di sintetizzare, sul loro stampo, farmaci e fattori stimolanti per il sistema immunitario. Altra linea di ricerca che appare promettente è la combinazione di somministrazione locale di virus o di DNA o RNA e somministrazione sistemica di anticorpi monoclonali bloccanti i checkpoint o di altri farmaci che stimolano il sistema immunitario.

Un’altra linea parallela di ricerca rilevante riguarda gli effetti mediati attraverso il sistema immunitario della radioterapia. La radioterapia, oltre agli impieghi già consolidati, viene considerata attualmente un partner promettente per l’immunoterapia per la sua capa-

cità di indurre una morte cellulare tumorale che può convertire il tumore trattato in un vaccino locale che sia efficace non solo localmente, all'interno del campo anatomico di trattamento, ma anche generalizzato all'intero organismo. Molteplici tipi di immunoterapia, sia che incrementino l'attivazione immunitaria sia che blocchino i meccanismi immunosoppressivi, agiscono in concerto con la radioterapia nel determinare effetti terapeutici detti "abscopal", ossia in lesioni tumorali situate a distanza rispetto alla lesione e alla zona irradiata. Vari studi clinici di associazione terapeutica radioterapia+immunoterapia sono in corso, e in particolare viene testata l'ipotesi che la radioterapia possa aumentare il tetto dei pazienti responsivi agli inibitori dei checkpoints. Così in effetti sono state riportate risposte al trattamento combinato in pazienti affetti da melanoma avanzato che in precedenza non avevano risposto alla sola terapia con anti-CTLA-4. Risultati

analoghi sono riportati in pazienti con tumori polmonari non a piccole cellule, in cui l'anti-CTLA-4 da solo è di solito inefficace, facendo sorgere la speranza che la radioterapia possa essere impiegata per ampliare i benefici dell'immunoterapia ad altri tipi di tumori.

La ricerca sta progredendo al fine di determinare quali siano i bersagli molecolari antigenici dell'attività dei linfociti T nei siti tumorali irradiati e nelle lesioni situate a distanza, quali siano le dosi e il frazionamento ottimali della radioterapia, e quali associazioni immunoterapiche siano preferibili [5,6].

In conclusione l'entusiasmo corrente per l'immunoterapia è giustificato dall'evidenza della sua efficacia, sebbene non in tutti i casi, quando le terapie convenzionali non risultavano efficaci. Tuttavia esistono ancora molte sfide da affrontare per renderla disponibile universalmente per quei pazienti oncologici che necessitano di terapia immunologica.

## BIBLIOGRAFIA

1. Rosenberg SA, Yanneli JR, Yang JC, et al. Treatment of patients with metastatic melanoma with autologous tumor-infiltrating lymphocytes and interleukin 2. *J Natl Cancer Inst.* 1994; 86: 1159
2. Kochenderfer JN, Dudley ME, Kassim SH, et al. Chemotherapy refractory diffuse large B-cell lymphoma and indolent B-cell malignancies can be effectively treated with autologous T cells expressing an anti-CD 19 chimeric antigen receptor. *J Clin Oncol* 2015; 33: 540
3. Hodi FS, O'Day SJ, McDermott DF, et al. Improved survival with Ipilimumab in patients with metastatic melanoma. *N Engl J Med* 2010; 363: 711
4. Zon W, Wolchok JD, Chen L: PD-L1 (B7-H1) and PD-1 pathway blockade for cancer therapy: mechanisms, response biomarkers, and combinations. *Sci Transl Med* 2016; 60: 190
5. Senzer NN, Kaufman HL, Amatruda T, et al. Phase II clinical trial of a granulocyte-macrophage colony stimulating factor-encoding, second-generation oncolytic herpesvirus in patients with unresectable metastatic melanoma. *J Clin Oncol* 2009; 27: 5763
6. Formenti SC, Demaria S. Combining radiotherapy and cancer immunotherapy: a paradigm shift. *J Natl Cancer Inst* 2013; 105: 256

# I

IMPARARE  
DALLA CLINICA

## Basta un segno per la diagnosi: il fenomeno di Babinski

Redazionale

Joseph Jule François Félix Babinski nacque a Parigi il 17 novembre 1857, dove morì il 29 ottobre 1932. Allievo del grande Jean Martin Charcot è stato un importante neurologo che ha fornito un notevole contributo alla semeiotica e alla diagnostica clinica. Per difficoltà emerse nella sua aspirazione alla carriera universitaria si dedicò alla ricerca clinica in ambito ospedaliero occupandosi con successo di vari aspetti riguardanti numerose patologie del sistema nervoso. Era medico noto per la grande fiducia riposta nell'approccio clinico ai fini della diagnosi, considerando di importanza relativa altri approcci strumentali: *"In examining a patient, he more than made up for this by his meticulous scrutiny, conscientiousness, and patience. He was a genius in searching for defects, a man of inexorable logic... He made little use of technical procedures; he was a clinical neurologist par excellence guided by the maxim observatio summa lex"* (R. Wartenberg, p. 399 in Haymaker & Schiller 1953).

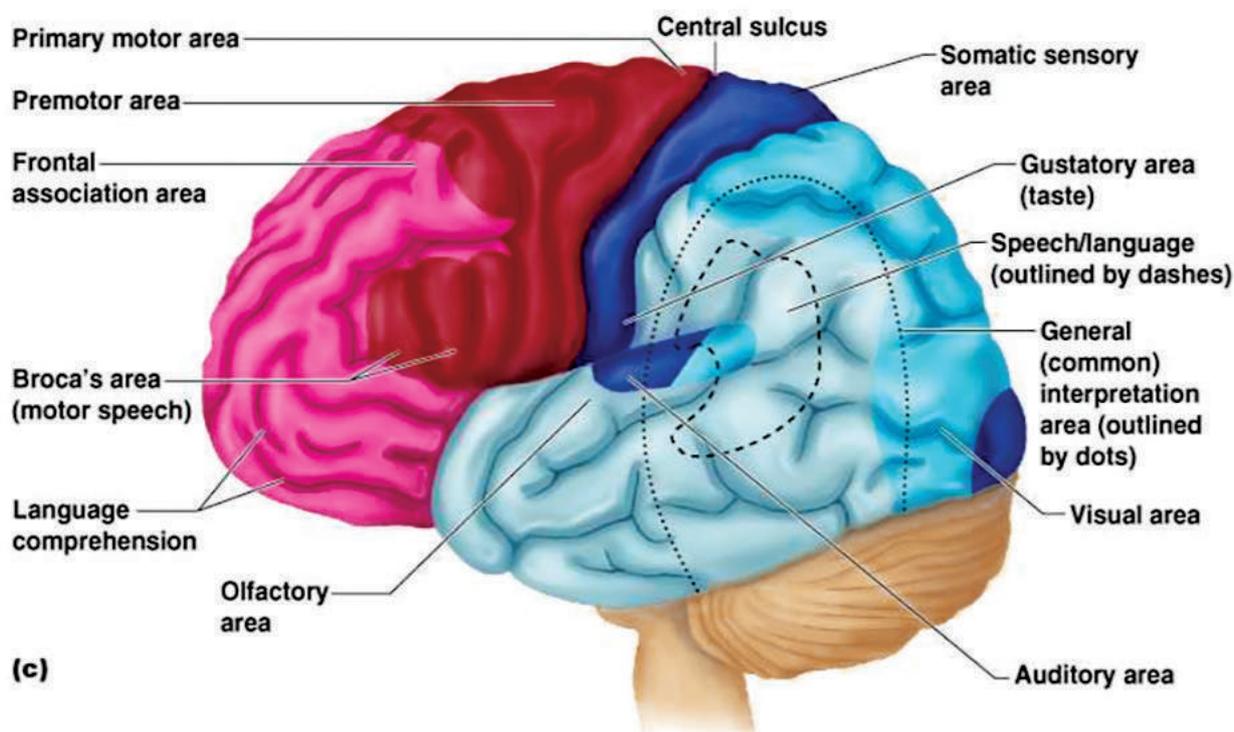
Ogni studente di Medicina conosce il segno di Babinski, che venne descritto in una pubblicazione del 1898. Fu un'osservazione importante nella quale si mette in relazione l'estensione dell'alluce con una lesione del tratto piramidale delle fibre nervose [1, 2]. Per comprenderne il significato è però necessario un breve riferimento alla nostra anatomia, in particolare a quanto noto nella localizzazione ed estensione di alcune fibre nervose. Nel cervello esistono vari tipi di cellule tra loro interconnesse. Una di esse, il neurone piramidale, è presente in diverse aree. I neuroni piramidali hanno un ruolo fondamentale di tipo eccitatorio: furono scoperti da Santiago Ramon y Cajal.

Se osserviamo il cervello possiamo riconoscere alcune aree: la scissura longitudinale lo divide in due metà, destra e sinistra, dette emisferi cerebrali. Questi sono collegati tra loro dal corpo calloso. In regioni definite della corteccia cerebrale si possono localizzare vari tipi di segnale (motorio, di integrazione, sensiti-

vo). Il cervello viene suddiviso in quattro grandi aree, chiamate lobi, ognuna delle quali presiede a funzioni specifiche e ben differenziate. Se analizziamo la corteccia in rapporto alle funzioni possiamo distinguere vari “territori”: corteccia prefrontale (risoluzione di problemi, gestisce le emozioni); corteccia motoria associativa (coordinazione di movimenti complessi); corteccia motoria primaria (attivazione del movimento volontario); corteccia somatosensitiva primaria (riconoscimento delle informazioni sensitive provenienti dalle diverse parti del corpo); corteccia sensitiva associativa (elaborazione delle informazioni sensitive);

corteccia visiva associativa (informazioni visive); corteccia visiva (riconoscimento di stimoli visivi semplici); area di Wernicke (comprensione del linguaggio); corteccia uditiva associativa (elaborazione delle informazioni auditive); corteccia uditiva (riconoscimento delle caratteristiche dei suoni come i toni o il volume); corteccia inferotemporale (aspetti della funzione memoria); area di Broca (articolazione del linguaggio).

Torniamo ora alla corteccia cerebrale e guardiamola un po' dall'alto. Se la scissura longitudinale divide destra e sinistra, nella metà in senso antero-posteriore, troviamo il **solco centrale**.



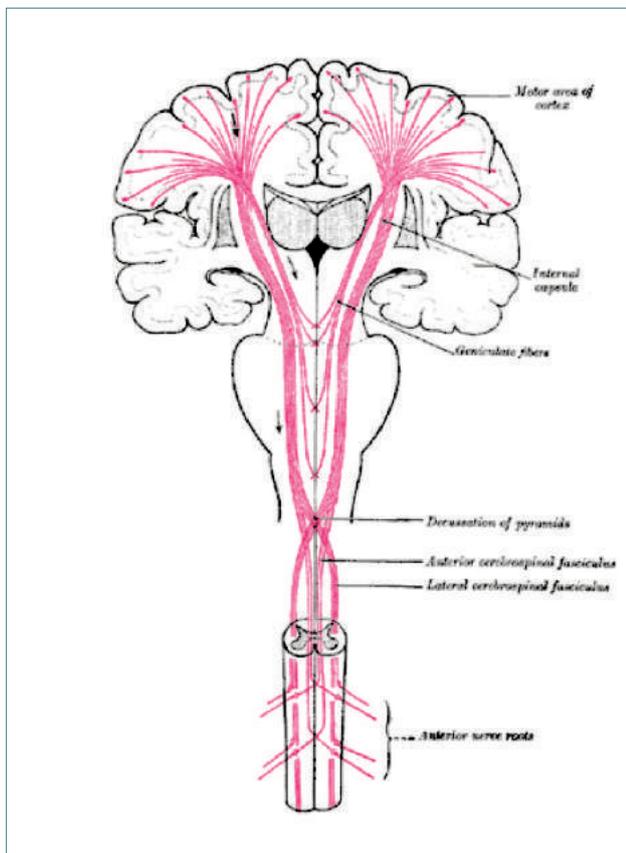
La **corteccia motoria** è la regione del cervello che regola l'esecuzione dei movimenti volontari. In buona sostanza mette in atto la decisione che interessa un determinato movimento.

La sua localizzazione è proprio di fronte al solco centrale. Se analizziamo la struttura delle cellule in questa zona possiamo identificare vari strati: procedendo dalla superficie in profondità, il quinto strato, chiamato “strato piramidale interno”, contiene alcuni neuroni piuttosto grandi, detti anche “giganti”.

Questi hanno un lungo cilindrasse, cioè un pro-

lungamento che penetra all'interno della così detta sostanza bianca e che, percorrendo il midollo spinale, consente al segnale di arrivare ai muscoli che rispondono con il movimento, contraendosi. Affinchè il percorso del segnale si compia abbiamo un:

- **motoneurone primario** (con il corpo cellulare posto nella corteccia o nel tronco encefalico) che termina a livello del motoneurone secondario;
- **motoneurone secondario** (localizzato nel tronco encefalico o nel midollo spinale), che costituisce la via motoria finale ai muscoli.



Nell'ambito della *Clinica Neurologica*, per esplorare il sistema nervoso, le sue funzioni ed eventuali alterazioni hanno un ruolo essenziale i **riflessi**. Un riflesso nervoso è la risposta automatica e involontaria dell'organismo, che si genera mediante un arco riflesso. I riflessi nervosi possono essere valutati con particolari manovre per rilevare segni sospetti di lesioni.

È tipico, tra i tanti, il riflesso rotuleo o del quadricipite. Viene facilmente provocato ponendo una mano sulla porzione distale della coscia e colpendo con un martelletto subito al di sotto della rotula.

Esistono vari modi per generare riflessi e Babinski osservò un fenomeno, che prese il suo nome, molto utile per una diagnosi di danno a carico della corteccia motoria. Utilizzando un oggetto appuntito (ma non troppo), e facendolo strisciare sulla pianta del piede, percorrendo la superficie lungo il bordo esterno verso l'avampiede in un individuo sano la risposta si estrinseca con una flessione e adduzione delle dita. È facile provarlo senza difficoltà. Ma se abbiamo una risposta patologica quello che si osserva è una dorsiflessione dell'alluce e uno "sventagliamento" delle altre dita (detto fenomeno di Duprè).



Il significato clinico quando presente il fenomeno di Babinski [3, 4] è ritenuto conseguenza del mancato controllo, nei centri superiori lesionati (interessamento prevalente del sistema piramidale), del così detto riflesso spinale di allontanamento da stimoli nocicettivi. Ne è una prova che questo riflesso (definito anche cutaneo plantare) è osservato "fisiologicamente" nei neonati. Si concorda, in prima approssimazione, che solo se il fenomeno di Babinski è presente dopo i 12 -16 mesi è vero indicatore di patologia riguardante il sistema piramidale. Al di sotto di questa età non ha rilevanza patologica.

Con spirito acuto di osservazione qualcuno [3] ha colto che nella famosa "*Madonna con bambino e angeli*" (Napoli, Museo Nazionale di Capodimonte) (Sandro Botticelli, 1468 - 1469) il fenomeno è facilmente riscontrabile osservando i piedi del bambino.



## BIBLIOGRAFIA

1. Babinski, J Sur le réflexe cutané plantaire dans certaines affections organiques du système nerveux central. C.R. Soc. Biol. 1896; 48, 207-208.
2. Babinski, J Du phénomène des orteils et de sa valeur sémiologique. Semaine Medicale 1898; 18, 321-322.
3. Lance JW, McLeod JG A physiological approach to clinical neurology, 3rd ed. London: Butterworths, 1981:143.
4. Lance JW The Babinski sign J Neurol Neurosurg Psychiatry 2002; 73: 360 - 362.

# F

FROM BENCH TO BEDSIDE

## I BENEFICI CLINICI DELLA RICERCA: SELEZIONE DALLA LETTERATURA SCIENTIFICA

a cura di *Maria Giuditta Valorani*



### EFFETTI BENEFICI SUL CERVELLO DELL'ATTIVITÀ FISICA REGOLARE, DALL'INFANZIA ALLA VECCHIAIA

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5440589/pdf/fnagi-09-00147.pdf>

Pubblicata una interessante nuova ricerca della *Deakin University* di Melbourne, che ha passato al vaglio una serie di studi in materia. La responsabile della ricerca, la professoressa Helen Macpherson dell'*Institute of Physical Activity and Nutrition* dell'Ateneo, asserisce nella rivista *Frontiers in Ageing Neuroscience*, che l'infanzia e l'adolescenza sono i periodi cruciali per influenzare positivamente la salute cerebrale più tardi nell'intera vita.

Un'abitudine duratura all'attività fisica, specie in esercizi che migliorano la forza fisica, oltre a ridurre il rischio futuro di demenza e del *Morbo di Parkinson*, assicura benefici al cervello nelle differenti fasi della vita, e al contempo può avere effetti diretti sulla sua struttura e sulle sue funzioni. Questi benefici possono essere differenti nell'arco della vita. Dagli studi esaminati in questa ricerca l'attività fisica nell'adolescenza è il più forte fattore protettivo contro il deficit cognitivo a 71 anni. Le età fra i 40 e i 60 anni sono quelle in cui è importante costruire le difese contro la demenza. Alcuni dei cambiamenti nel cervello che possono portare alla demenza possono infatti prendere piede già 20 anni prima che compaiano problemi di memoria.

I vari tipi di attività fisica regolare inoltre possono prevenire l'ipertensione e il diabete di tipo 2, i quali, entrambi possono danneggiare nel tempo i delicati vasi sanguigni del cervello, riducendo così il rischio di demenza. L'esercizio aerobico poi va idealmente combinato con esercizi di resistenza che aumentano la forza fisica.

Helen Macpherson spiega: "Si riteneva che siamo nati con tutte le cellule cerebrali che avremo nella vita, ma ora sappiamo che nell'ippocampo, la parte del cervello interessata alla memoria, le cellule cerebrali si possono rigenerare nel corso della vita e che l'esercizio può promuovere una nuova crescita. Un beneficio dell'addestramento alla resistenza è che aumenta la produzione dell'ormone della crescita chiamato *IGF (Insulin-Like Growth Factor)* che ha una forte influenza sulla memoria".

### **ALLE PRIME SPERIMENTAZIONI UN TEST PER LA RILEVAZIONE NON INVASIVA DI ALCUNI TUMORI IN FASE PRECOCE**

<http://stm.sciencemag.org/content/scitransmed/9/403/eaan2415.full.pdf>

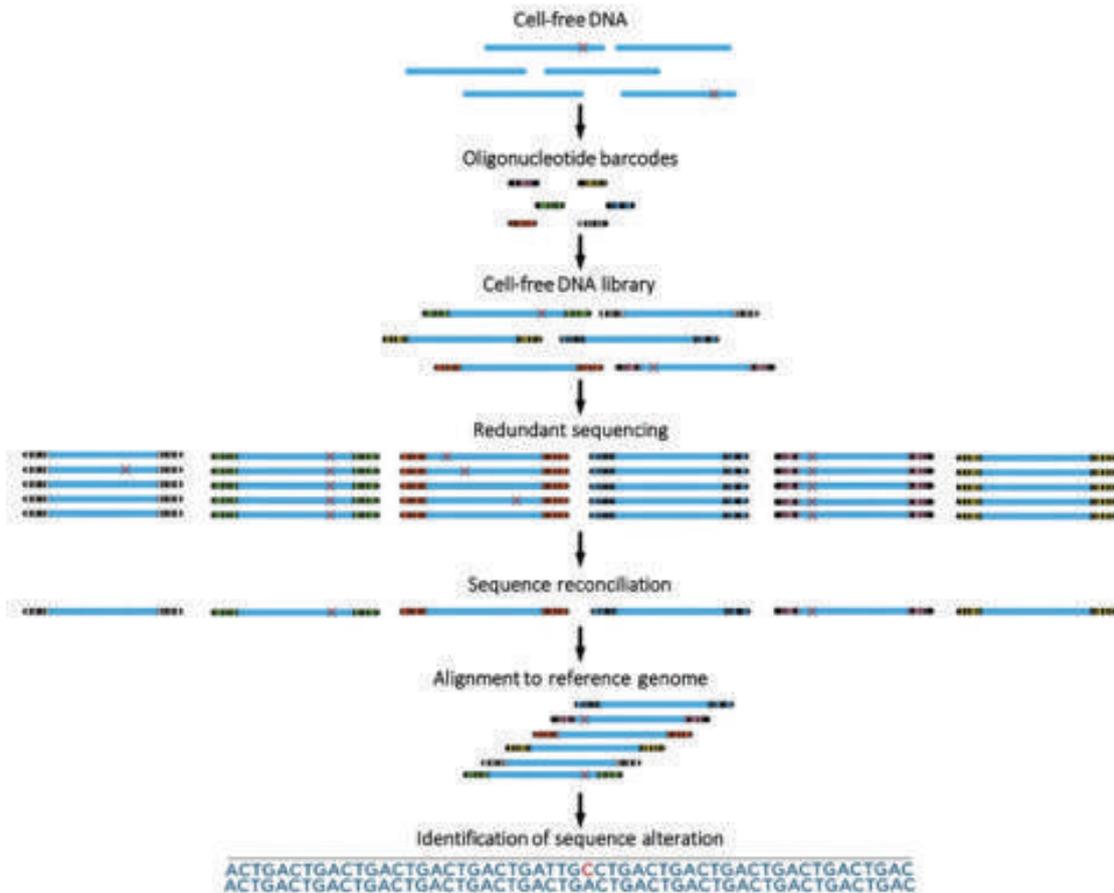
Il 16 agosto 2017 è stato pubblicato un interessante articolo su la rivista internazionale *Science Translational Medicine*, che descrive un innovativo test del sangue ideato per la rilevazione di alcuni tumori più temibili (seno, colon-retto, polmoni e ovaie),

quando sono ancora in fase molto precoce e asintomatica. Per quanto sia ancora un prototipo, si tratta di un test unico nel suo genere perché le biopsie liquide oggi in uso o in fase di sperimentazione sono in grado unicamente di trovare tumori in stadio più avanzato, e di dire se le terapie in corso stanno facendo effetto.

Questo innovativo test invece, promette di individuare tumori in fase ancora estremamente precoce, studiando a fondo il *DNA* circolante nel sangue (che viene sequenziato ben 30 mila volte per ogni test), alla ricerca di qualsivoglia mutazione del cancro nota, per i 4 diversi importanti tumori sopra citati. Quella messa a punto dal team del professore Victor Velculescu della *Johns Hopkins University School of Medicine*, Baltimore, USA, quindi sarebbe una profonda innovazione in campo diagnostico perché permetterebbe di cercare tumori di vario genere, ipoteticamente senza partire da un sospetto specifico. Il test di sequenziamento mirato di correzione degli errori (*Targeted error correction sequencing: TEC-Seq*) permette la valutazione diretta, ultrasensibile delle variazioni di sequenza nel *DNA* circolante, utilizzando un approccio che esamina 58 geni correlati al cancro (81 kb).

Nello studio sono stati valutati 200 pazienti con tumore del colon-retto, del seno, del polmone o dell'ovaio e i test hanno rilevato mutazioni somatiche nel plasma rispettivamente, di 71, 59, 59 e 68% di pazienti con malattia al I o II stadio. Il test alle prime sperimentazioni è risultato in grado di individuare in media la metà dei tumori in fase precoce e quasi tutti quelli in stadio avanzato. Inoltre, non ha dato dei "falsi positivi", ovvero non ha portato a diagnosi sbagliate laddove il tumore non era presente.

Il professor Velculescu dichiara che "È facile trovare le mutazioni del cancro se sai già cosa stai cercando, per questo la nostra sfida è stata sviluppare un test del sangue che potesse predire la presenza probabile di un tumore, senza conoscere in partenza le mutazioni genetiche presenti nel singolo paziente". L'individuazione e l'intervento precoce, dicono gli autori, è probabile che siano i mezzi più efficaci per ridurre la morbilità e la mortalità dei tumori nell'uomo.



**RAPPRESENTAZIONE SCHEMATICA DEL METODO TEC-SEQ**

## FUTURO TEST DELLE URINE PER SVELARE IL PROPRIO STILE ALIMENTARE

[http://www.thelancet.com/pdfs/journals/landia/PIIS2213-8587\(16\)30419-3.pdf](http://www.thelancet.com/pdfs/journals/landia/PIIS2213-8587(16)30419-3.pdf)

Una ricerca pubblicata nella rivista *Lancet Diabetes and Endocrinology* descrive un test delle urine che spia quanto è sana la nostra dieta e svela il tipo di alimenti consumato. In più, ci dice quanti grassi, zuccheri, fibre e proteine mangiamo. Inoltre, questo nuovo test potrebbe in futuro essere di aiuto per ottimizzare la riuscita di programmi di dimagrimento e aiutare i pazienti reduci da infarto ad adottare uno stile alimentare salutare, abbandonando scelte dietetiche sbagliate. Questo test è stato messo a punto da scienziati dell'*Imperial College* di Londra, della *Newcastle University* e della *Aberystwyth University* che inizial-

mente hanno studiato per alcuni giorni un gruppo di individui ospitati nel laboratorio, le cui diete (salutari o meno) erano rigidamente stabilite e controllate dagli sperimentatori. In questo modo gli scienziati hanno tracciato diversi profili dell'esame delle urine, corrispondenti ciascuno a una dieta più o meno sana.

Poi i ricercatori hanno verificato l'attendibilità del test così sviluppato, coinvolgendo altri 291 individui volontari di cui non conoscevano in partenza lo stile alimentare, riuscendo con l'esame delle urine a dire con esattezza che tipo di dieta seguisse ciascuno di loro. In futuro questo test potrebbe divenire talmente sensibile da mettere a nudo ogni singolo cibo ingerito e magari anche le quantità; insomma una vera spia inflessibile che potrebbe misurare obbiettivamente il grado di salubrità della dieta di un individuo e potrebbe anche controllare quanto un paziente si attenga veramente alla dieta prescrittagli dal medico.



### IN USA IL 3.5% DEGLI ADOLESCENTI SONO COLPITI DA IPERTENSIONE

Alcuni esperti lanciano un allarme sulla Rivista *Pediatric* pubblicando nuove linee guida: “Impennata dei casi di ipertensione tra gli adolescenti americani”. Infatti, secondo gli ultimi dati, il 3.5% dei teenager ne soffre, mentre nel 2004 erano l’1%.

Le raccomandazioni, volte ad istruire i medici sulla corretta diagnosi del disturbo, sono state messe a punto da una Commissione, che ha rivisto 15.000 tra articoli e analisi sui modi di valutazione e diagnosi della pressione alta nei ragazzi. Il Comitato ha concluso che ben il 75% dei casi di ipertensione adolescenziale non viene accuratamente diagnosticato. Tra le cause principali dell’aumento della patologia viene indicata l’obesità.

### STUDIO MURINO METTE IN EVIDENZA NUOVE CELLULE NERVOSE NEL CERVELLO ADULTO

<https://www.nature.com/mp/journal/vaop/ncurrent/pdf/mp2017134a.pdf>

Scoperta una fonte “inesauribile” di nuove cellule nervose nel cervello di topi adulti: si trova nella “amigdala”, il centro cerebrale delle emozioni, o meglio la parte primitiva del cervello dove nascono tutte le nostre paure. La scoperta, che ha enormi implicazioni per la ricerca di possibili vie di cura ai disturbi d’ansia e ai traumi (o meglio disturbo da stress post-trauma-

tico), si deve a scienziati australiani della *University of Queensland*. Pubblicata su la rivista *Molecular Psychiatry*, la scoperta svela che il cervello in età adulta ha maggiori capacità rigenerative rispetto a quanto ritenuto prima.

Finora, infatti, si pensava che questa possibilità fosse circoscritta unicamente a un piccolo punto dello “ippocampo” (centro dei ricordi), nel cosiddetto “giro dentato”, importantissimo per le capacità di apprendimento e della memoria.

### L’ALLATTAMENTO AL SENO RIDUCE IL RISCHIO DI TUMORE NELLE MAMME E NEL BAMBINO

<http://www.wcrf.org/int/blog/articles/2017/07/can-breastfeeding-help-prevent-breast-cancer>

<https://www.nichd.nih.gov/health/topics/breastfeeding/conditioninfo/Pages/default.aspx>

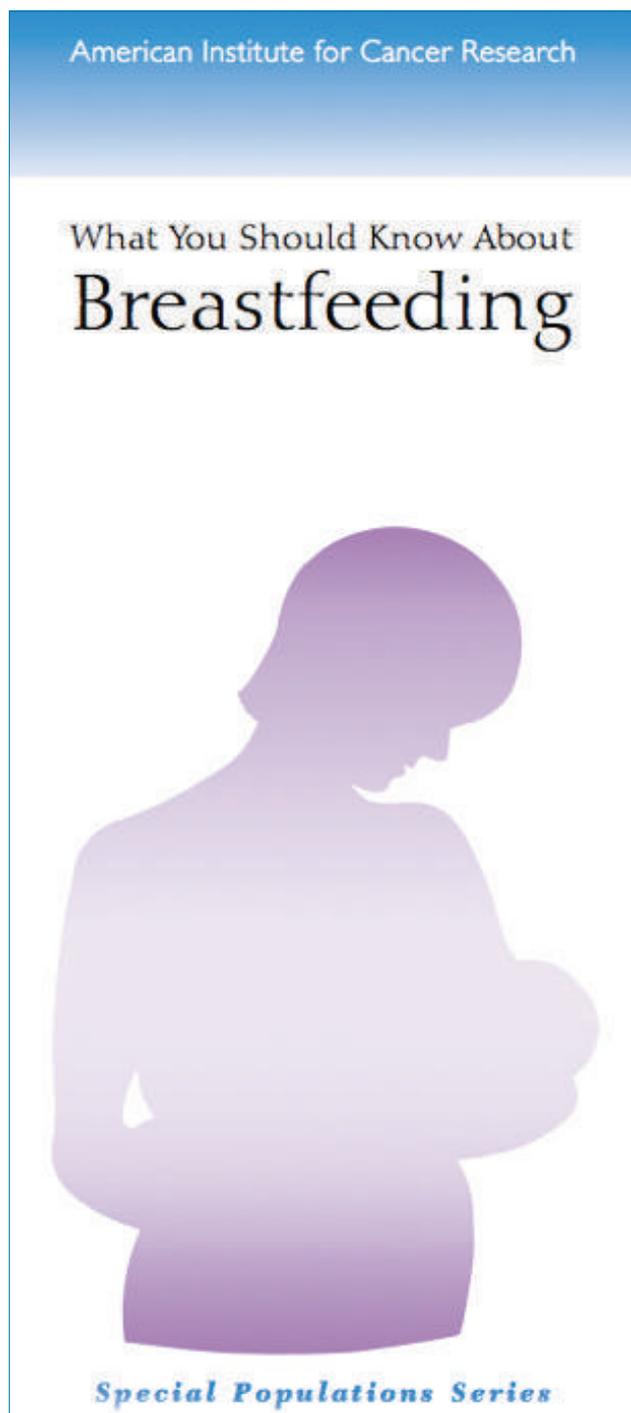
Da una ricerca effettuata dall’*American Institute for Cancer Research (AICR)*, in occasione della *World Breastfeeding Week*, la settimana dedicata all’allattamento, emerge che tra i tanti benefici dell’allattamento c’è anche quello di ridurre, seppure di una piccola percentuale, il rischio di tumore al seno nelle mamme. Per coloro che possono allattare, infatti, ogni cinque mesi in più offrono un rischio inferiore del 2%.

Per arrivare a questa conclusione gli studiosi hanno revisionato 18 studi precedenti, e in 13 di questi studi i ricercatori si sono soffermati proprio sulla durata delle poppate al seno. La ricerca suggerisce inoltre, che i neonati allattati al seno hanno meno probabilità di prendere eccessivamente peso durante la crescita e negli adulti, il sovrappeso e l’obesità aumentano il rischio di 11 tumori comuni. “Non è sempre possibile che le mamme allattino, ma per coloro che possono, è importante sapere che l’allattamento al seno può offrire la protezione contro il cancro sia per la madre che per il bambino”, spiega la direttrice dell’*AICR* per i programmi di nutrizione la dr.ssa Alice Bender.

Ci sono diversi modi possibili con cui l’allattamento al seno può influenzare il rischio di tumore. Ad esempio, può ritardare i cicli mestruali nelle neo-mam-

me, riducendo l'esposizione a ormoni come estrogeni, legati al rischio di cancro al seno. La perdita del tessuto mammario dopo l'allattamento può anche aiutare a liberarsi delle cellule con un danno del *DNA*. Ma è lo stile di vita che può fare un'ulteriore differenza: niente alcol, attività fisica e il mantenimento di un peso sano, sono fattori fondamentali per ridurre il rischio.

Per ulteriori informazioni su l'allattamento al seno consultare <http://www.aicr.org/assets/docs/pdf/brochures/what-you-should-know-about-breastfeeding.pdf> edito dall'*American Institute for Cancer Research*.



## SVILUPPATO UN TEST DEL SANGUE PER EVIDENZIARE I TUMORI DELLA PROSTATA PIÙ AGGRESSIVI

<http://clincancerres.aacrjournals.org/content/clincanres/early/2017/06/22/1078-0432.CCR-16-3081.full.pdf>

I tumori della prostata non sono tutti uguali: alcuni sono solo relativamente pericolosi perché crescono lentamente e quindi in teoria potrebbero essere monitorati ma non trattati, onde evitare terapie inutili ed aggressive. Tuttavia, altri sono a rapida crescita e danno facilmente metastasi quindi sono dei killer perché spesso si scoprono quando ormai è tardi. Riuscire a discernere tra i due tipi può consentire di trattare precocemente in maniera aggressiva i tumori più pericolosi e non trattare o comunque trattare in modo più “soft” gli altri. È quello che si propone di fare il test del sangue, potenzialmente rivoluzionario, messo a punto da ricercatori della *Queen Mary University of London* di Londra. Questo test si propone di mettere in evidenza i pazienti con tumore della prostata più aggressivo, che cresce in fretta e dà facilmente metastasi, ovvero le forme neoplastiche, 10 volte più mortali rispetto ai tumori a lenta crescita e con minore potenziale invasivo.

Il test, ultrasensibile, va a cercare frammenti rilasciati dal tumore e anche cellule dette “megacariociti” che aiutano il tumore a crescere.

Con una simile possibilità di riconoscimento, semplice, non invasiva e molto più economica rispetto a tradizionali metodi di imaging e biopsie, si potrebbe davvero rivoluzionare la gestione del cancro alla prostata e in futuro anche di altri tumori, via, via che i ricercatori amplieranno le sperimentazioni includendo più pazienti.

Il test, sperimentato su un primo gruppo di oltre 80 pazienti in un lavoro apparso sulla Rivista *Clinical Cancer Research*, ha dimostrato un'accuratezza del 92% nella capacità di distinguere tra i due tipi di cancro. Secondo i loro ideatori si tratta forse della più promettente metodologia diagnostica tra tutte le biopsie liquide che oggi si cominciano a fare strada in campo oncologico e potrebbe ridurre la mortalità.



COLLABORAZIONI

## Hanno collaborato a questo numero

*Laura Belli*

*Specialista in Oncologia*

*Fabio Ferro*

*Specialista in Andrologia e Urologia Pediatrica*

*Giuseppe Luzi*

*Prof. Ass. di Med. Interna - Spec. Allergologia Imm. Clinica e Malattie Infettive*

*Giorgio Pitzalis*

*Specialista in Gastroenterologia e Pediatria*

*Maria Giuditta Valorani*

*PhD, Research Associate, Queen Mary University of London - UK*

# **FISIOBiOS** PRESENTA IL LASER ESTETICO DI ULTIMA GENERAZIONE TECNOLOGICA



- **RINNOVA E MIGLIORA LA TUA PELLE**
- **CONTRASTA I PRIMI SEGNI DEL TEMPO**
- **OTTIENE UN COLORE DELLA PELLE PIÙ UNIFORME**
- **ATTENUA LE SMAGLIATURE**  
**PER UNA CUTE PERFETTAMENTE LEVIGATA**
- **ESEGUE EFFICACI E SICURI TRATTAMENTI**  
**VENOSI E VASCOLARI**
- **OTTIENE UN'EPILAZIONE PERMANENTE**

# LA BIOS PRESENTA LA NUOVA TC



## ***QUESTO SIGNIFICA:***

- ▶ **EMISSIONI DI RADIAZIONI ESTREMAMENTE RIDOTTE RISPETTO ALTRE TC (TAC)**

## ***ANCORA PIÙ PERFORMANTE PER:***

- ▶ **PREVENZIONE DELL'INFARTO DEL MIOCARDIO**
- ▶ **DIAGNOSI PRECOCE DEL TUMORE AL POLMONE**
- ▶ **DIAGNOSI STRUMENTALE DEDICATA AI BAMBINI**

**DI ULTIMISSIMA GENERAZIONE!**

**· · BIO SPA**

**UN PUNTO DI FORZA  
PER LA VOSTRA SALUTE**



**0 96 41**

**[pediatrico.roma.it](http://pediatrico.roma.it)**



**•• BIOS SPA**

## DIAGNOSTICA SPECIALISTICA PEDIATRICA

UN TEAM DI SPECIALISTI A FIANCO DEL VOSTRO PEDIATRA

### DIAGNOSTICA DI LABORATORIO

- ANALISI CLINICHE

### DIAGNOSTICA SPECIALISTICA

- ALLERGOLOGIA
- ANDROLOGIA DELL'ETÀ PEDIATRICA
- CARDIOLOGIA
- CHIRURGIA PLASTICA
- DERMATOLOGIA
- DIETOLOGIA
- ENDOCRINOLOGIA/AUXOLOGIA

- GASTROENTEROLOGIA
- GINECOLOGIA DELL'ADOLESCENZA
- IMMUNOLOGIA CLINICA
- MEDICINA DELLO SPORT
- NEUROLOGIA
- NEUROPEDIATRIA PSICOLOGIA CLINICA DELL'ETÀ EVOLUTIVA
- ODONTOIATRIA
- OFTALMOLOGIA
- ORTOPEDIA
- OTORINOLARINGOIATRIA
- UROLOGIA

### DIAGNOSTICA PER IMMAGINI

- ECOGRAFIA
- RADIOLOGIA
- RMN
- RISONANZA MAGNETICA NUCLEARE
- TC - TOMOGRAFIA COMPUTERIZZATA PEDIATRICA