Tumori. Una sostanza capace di sbloccare le difese del sistema immunitario

Mettendolo in grado di contrastare il cancro che uccide più di ogni altro. E consentire tassi di sopravvivenza del tutto inediti. Per la prima volta il killer può diventare malattia cronica

Il polmone me lo curo da solo

AGNESE CODIGNOLA

SEMBRAVA IL NEMICO invincibile, quello contro il quale neppure i farmaci più intelligenti potevano granché. Sempre più diffuso, dopo l'ingresso in massa, nei decenni scorsi, delle donne nel mondo dei fumatori, e mortalità sempre altissima. Con nel mezzo, per i malati, mesi di terapie tanto pesanti quanto poco efficaci. Ma ora, almeno per una parte di loro, le cose stanno per cambiare, grazie all'immunoterapia. Ovvero grazie alla strategia antitumorale che sfrutta contro il cancro le normali difese che il nostro corpo scatena quando si trova di fronte a creature anomale come le cellule neoplastiche; i nuovi farmaci le liberano e stanno mostrando una potenza mai vista prima. Una buona notizia perché i primi antitumorali di questo tipo stanno arrivando, anche nel nostro paese: sono anticorpi monoclonali, su tutti, il nivolumab, primo approvato per il carcinoma polmonare. L'Italia, d'altro canto, è protagonista assoluta della ricerca clinica fino dai primi, fondamentali studi.

«Il concetto che sta alla base dell'immunoterapia – spiega Lucio Crinò, direttore dell'Oncologia medica dell'Azienda Ospedaliera di Perugia, uno dei protagonisti di questi studi – è semplice: il sistema immunitario, e in particolare i linfociti, non reagiscono al tumore perché quest'ultimo mette in campo veri e propri sistemi di blocco, chiamati checkpoint e diventa così invisibile per i normali sistemi di difesa. Quando lo abbiamo capito, la strada è apparsa in (relativa) discesa, e abbiamo iniziato a lavorare sui freni, chiamati checkpoint, cercando di sbloccarli. Uno di questi è un complesso di due proteine, una posizionata sui linfociti (le cellule del sistema immunitario preposte a difenderci, *ndr*), chiamata PD1 (da Programmed Death 1), e una posizionata sulla cellula tumorale, PD-L1 (da PD1 Ligand), e il nivolumab, legandosi a PD1, riesce appunto a spezzare l'abbraccio mortale tra le due, permettendo al sistema immunitario di agire come fa quando incontra tutte le entità estranee».

Ancora non si sa se l'effetto è molto durevole. Si studiano cocktail contro le resistenze

Gli studi che hanno confermato l'efficacia del nivolumab sono stati condotti a livello internazionale su centinaia di persone con tumori già avanzati di tipo squamoso (più legati al fumo) e su adenocarcinomi, e hanno mostrato la superiorità dell'immunologico sulla chemioterapia: dopo un anno dalla cura, la sopravvivenza è di circa un malato su quattro nel gruppo di controllo, e di uno su due in quello dei malati sottoposti a immunoterapia. Non solo: la tossicità, diversa da quella della chemioterapia, è assai più sopportabile, come chiarisce ancora Crinò: «Per lo più si hanno reazioni endocrine, che colpiscono soprattutto la tiroide o l'ipofisi o il colon, e che solo in una minoranza di pazienti sono gravi; negli altri, i sintomi sono controllabili con opportuni trattamenti preventivi, e di solito reversibili».

Ma c'è di più. Spiega un altro protagonista degli studi clinici sul farmaco, Cesare Gridelli, direttore del Dipartimento di onco-ematologia dell'Ospedale Moscati di Avellino: «Quello che sta emergendo è che l'immunoterapia è particolarmente attiva nei tumori che hanno molte mutazioni, proprio come quelli polmonari causati dal fumo, per lo più squamosi, anche se l'anticorpo funziona pure negli adenocarcinomi, cioè nelle altre forme del cancro al polmone, e si sta lavorando molto per capire come individuare i malati destinati a ottenere benefici, e come far diventare più sensibili alla cura coloro che sembra ne abbiano meno».

Insomma le medicine che lavorano sul sistema immunitario hanno efficacia incomparabilmente superiore ai vecchi arnesi degli oncologi. «Ma è troppo presto – aggiunge Gridelli – per dire se la resistenza al cancro dura a lungo, come accade per il melanoma, malattia per la quale l'uso di queste terapie è in corso da più tempo. Non sappiamo se il sistema immunitario, una volta sbloccato, impari a reagire sempre, cioè se la cura sia definitiva. Sappiamo però che le indicazioni che giungono dai molti studi in corso su quasi tutte le forme tumorali lasciano ben sperare».

Altro terreno ancora inesplorato è quello delle resistenze che il più delle volte insorgono quando si usano farmaci antitumorali, anche intelligenti. In questo caso, chiarisce ancora Gridelli, «è possibile pensare ad assortimenti di più farmaci capaci di inibire i check point o a protocolli di vario tipo che mettono insieme nuovi farmaci e chemioterapia o radioterapia. Esistono infatti altri monoclonali – alcuni dei quali già in clinica – che agiscono con un meccanismo analogo a quello del nivolumab, ma su bersagli leggermente diversi (sono in studio inibitori per almeno 5 checkpoint diversi), e ci sono prove già abbastanza convincenti del fatto che un trattamento preliminare con una chemioterapia o una radioterapia studiate ad hoc rendano le cellule tumorali più sensibili all'effetto delle terapie immunologiche; per questo si pensa a schemi di cura con molti possibili assortimenti, che abbiano come risultato l'allungamento della vita di molti anni rispetto a quanto possono offrire oggi le terapie standard».

In ogni caso, ciò che l'immunoterapia sembra assicurare a molti è una stabilizzazione, cioè la trasformazione del cancro in una malattia cronica, con la quale convivere e vivere una vita di una qualità molto buona, che molto spesso non risente della cura in atto. Un obbiettivo fino a pochissimo tempo fa a dir poco utopico, che nessun farmaco né cosiddetto intelligente né biologico era riuscito neppure a sfiorare.

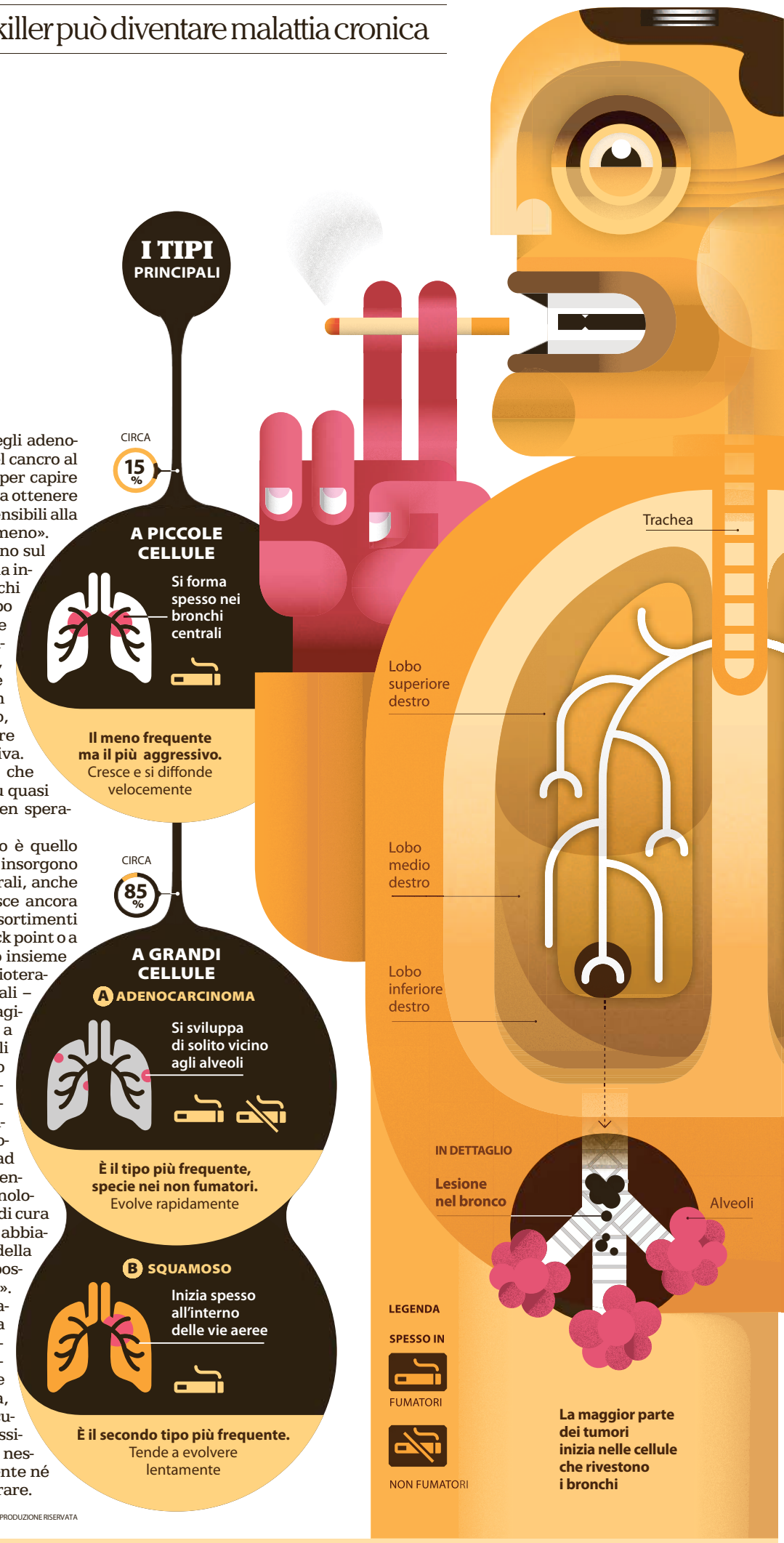
©RIPRODUZIONE RISERVATA

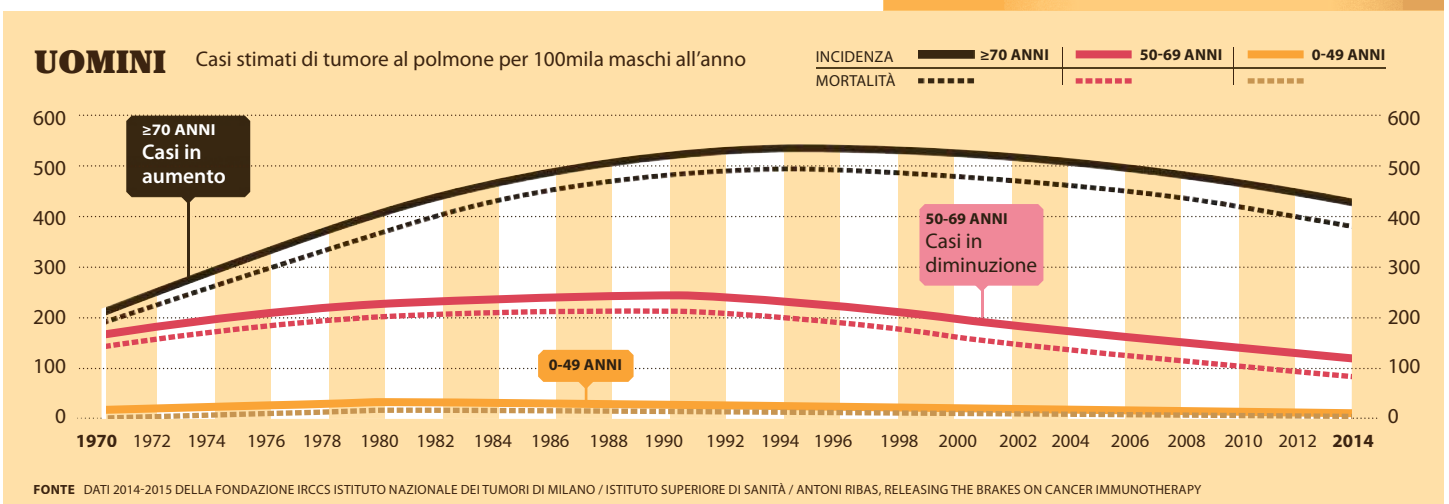
LA STORIA

La lunga marcia

C'era una volta la chemioterapia, che però non dava risposte soddisfacenti, a fronte di una tossicità molto elevata. Poi vennero i farmaci biologici, ma solo per alcuni e, anche in questo caso, non in grado di assicurare, se non a pochi, tassi di sopravvivenza degni di nota.
La storia della terapia farmacologica del tumore al polmone, finora, è stata quella di un defatigante fallimento: la ricerca non riusciva a venirne a capo.
Dagli anni Ottanta a pochi anni fa, a coloro che mostravano una progressione dopo la chirurgia ed eventualmente la radioterapia, veniva offerta una cura a base di platino e poi, man mano che la malattia avanzava, farmaci comunque poco efficaci. Con questi assortimenti, e sopportando una tossicità pesante, si aiutava circa il 30-35% dei malati, con una sopravvivenza globale di 8-10 mesi.
Poi sono arrivati i farmaci intelligenti, quelli diretti contro il recettore del fattore di crescita epiteliale o EGFR come gefitinib e imatinib, attivi però solo in chi ha una mutazione genetica specifica, e cioè il13% circa dei malati italiani.
Analogamente, un altro farmaco della stessa famiglia, il crizotinib, diretto contro un bersaglio molecolare differente, il gene mutato ALK, assicura una sopravvivenza di 10 mesi, ma solo ai malati che hanno quella mutazione, il 4 per cento. Sulle terapie anti-angiogenesi e in particolar modo sul bevacizumab, i dati indicano un beneficio di sopravvivenza di circa due mesi.
Per questo l'immunoterapia sembra a tutti un punto di svolta.

a.c.





FONTE DATI 2014-2015 DELLA FONDAZIONE IRCCS ISTITUTO NAZIONALE DEI TUMORI DI MILANO / ISTITUTO SUPERIORE DI SANITÀ / ANTONI RIBAS, RELEASING THE BRAKES ON CANCER IMMUNOTHERAPY

VkVSIyMjVm9sb0Vhc3lSZWFkZXJfQ2VplyMjbS5jYWxpcGFyaSMjI0xhIFJlcHViYmxpY2EjIyMwOC0wMy0yMDE2IyMjMjAxNi0wMy0wOFQxMToyMIojIyNWRVI=