

# “È iniziata l'era dei nuovi farmaci intelligenti”

## Ecco i successi delle molecole contro il cancro al seno

GIANNA MILANO

**I**l nemico è eccezionale, in quanto a imprevedibilità e insidia. Ma l'arsenale per annientarlo si è arricchito. Una svolta nelle terapie antitumorali viene dalla biologia molecolare, che ha permesso di scoprire i «segreti» del tumore e, attraverso le caratteristiche genetiche, di predirne l'aggressività, mettendo a punto terapie mirate che colpiscono l'esatto bersaglio. «C'è un modo nuovo di fare ricerca: partendo dal difetto genetico che porta al cancro, si progettano farmaci per contrastarlo - spiega Francesco Perrone, responsabile dell'Unità sperimentazioni cliniche dell'Istituto nazionale tumori di Napoli -. È una rivoluzione concettuale».

Aver individuato i recettori delle cellule tumorali nel cancro alla mammella ha significato per esempio mettere a punto il trastuzumab (Herceptin è il nome commerciale), che blocca l'Her-2, l'oncogene che conferisce particolare aggressività a questo tumore. Insieme o in sequenza alla chemioterapia, per le donne operate al seno e con tumori Her-2 positivi, il farmaco «intelligente» dimostra di funzionare. «I dati sul "Journal of Clinical Oncology" dicono che a distanza di 4 anni dalla diagnosi di cancro l'aggiunta di trastuzumab alla chemioterapia incrementa del 6% la probabilità di sopravvivenza e del 12% quella di non avere una recidiva». Sembrano numeri piccoli, ma non lo sono: in Italia ogni anno 7 mila donne svilup-

pano un cancro al seno Her-2 positivo.

E in pochi anni l'arsenale delle molecole «intelligenti» si è arricchito: imatinib, bevacizumab, gefitinib, erlotinib, sorafenib, sunitinib (Glivec, Avastin, Iressa, Tarceva, Nexavar, Sutent sono i nomi commerciali), per citarne alcune. Ciascuno di questi farmaci è stato sperimentato in diversi tipi di cancro. Ma quanto sono giustificate le speranze? «Come sempre accade, all'entusiasmo iniziale segue un periodo in cui emergono i limiti. Sappiamo che la maggior parte di questi farmaci funziona bene solo in piccoli sottogruppi di pazienti, ma in tanti altri no. In alcuni casi con un guadagno medio di pochi mesi di sopravvivenza, in altri solo con un rinvio del momento della progressione. E' comunque un successo, ma non grande quanto speravamo», risponde Perrone.

Spesso è difficile prevedere quali pazienti trarranno un reale vantaggio. Vale, per esempio, per i farmaci antiangiogenetici, come il bevacizumab, che possono essere utilizzati in varie forme di cancro, ma per i quali non vi è alcun modo «intelligente» di prevedere a priori chi ne trarrà giovamento. Sono prodotti che bloccano lo sviluppo di vasi che portano sangue al tumore e lo nutrono. «La FDA, l'agenzia federale Usa, ha ritirato dopo alcuni anni l'approvazione per il bevacizumab nei tumori della mammella - racconta Perrone -. Farmaco, comunque, che funziona abbastanza nei tumori metastatici del colon-retto, ma meno bene in

quelli del polmone, soprattutto se associato ai chemioterapici più frequentemente usati in Italia». Nei prossimi anni si pensa di usarlo nei tumori dell'ovaio, ma bisognerà capire con quale impatto nella clinica: come terapia adiuvante, il bevacizumab è stato studiato per ora solo nei tumori dell'intestino e con risultati deludenti.

Per gefitinib e erlotinib, invece, si era ipotizzato che i risultati migliori si ottenessero in pazienti con particolari caratteristiche genetiche. «L'ipotesi si è risultata vera: entrambi funzionano bene nei pazienti con un cancro del polmone avanzato, se c'è un'alterazione genetica: la mutazione del recettore per il fattore di crescita epidermico EGFR, rilevato in poco più del 10% dei malati. In prima linea, la mutazione è cruciale, poiché, come ha dimostrato il mio team, la chemioterapia resta il trattamento più efficace nei casi senza mutazione».

Il rovescio della medaglia dei nuovi farmaci sono i prezzi elevati. Tra gli specialisti si è aperto un dibattito sul rapporto costi-benefici, ma per un malato è difficile entrare nella logica delle statistiche: il paziente sa che c'è una nuova terapia e la chiede. «E' giusto. Ma la solu-



zione è semplice: ci si deve fidare del medico e il medico deve rispettare le indicazioni registrate. Così non si delega al singolo paziente (ma neanche al singolo medico) la responsabilità di scelte che devono essere fatte altrove. E poi è poco prudente, oltre che culturalmente e socialmente discutibile, suggerire trattamenti per indicazioni diverse da quelle per le quali vi sono evidenze forti».

Il problema dei costi è comunque reale. Un esempio? «Si discute di un farmaco per il melanoma, l'ipilimumab, che negli Usa costa 120 mila dollari per un ciclo completo. Più del doppio di un anno di trastuzumab». Se la Gran Bretagna ha già reso noto che non lo renderà disponibile, tra le soluzioni proposte c'è quella che prevede che il pagamento alle case farmaceutiche sia vincolato alla reale efficacia della cura».

Il tema è controverso, ma i progressi continuano. Da genetica e genomica - conclude Perrone - ci si aspetta «un progresso nel predire sensibilità e resistenza di un tumore ai farmaci. Abbiamo a che fare con un nemico diventato "intelligente" prima che lo diventassero le terapie. La risposta non può che essere la ricerca per capire le cause dei fallimenti e trovare nuove soluzioni».