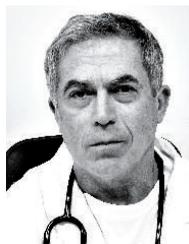


Dalli al killer del POLMONE





Colpisce milioni di persone l'anno e fino a qualche tempo fa era senza speranza. Ma la genetica ha scoperto che è un cancro con mille facce. E per ognuna c'è un farmaco. Ecco i primi arrivati

DI LUCIO CRINÒ

C'erano una volta la chirurgia oncologica e la radioterapia. I tumori, fino a pochi decenni fa, si curavano così, passando prima dalla sala operatoria e quindi dal reparto di radioterapia. Per i malati di tumore maligno del polmone, negli anni Settanta, questo significava poter contare solo sull'aiuto dei chirurghi, di una terapia di supporto - che fossero antidolorifici o farmaci per prevenire le infezioni - e della buona sorte. La sopravvivenza media non superava i cinque mesi, e l'arrivo dei chemioterapici (come quelli a base di platino), da soli o presi in combinazione, riuscì appena a raddoppiare questa sopravvivenza, portandola a dieci mesi negli anni Duemila.

Poi qualcosa è cambiato: abbiamo capito che il fallimento delle terapie partiva dal considerare tutte le diagnosi di tumore al polmone identiche. Ci limitavano a classificarli solo sulla base delle caratteristiche istologiche delle biopsie, ma sostanzialmente tutti i malati venivano trattati allo stesso modo. Questo è accaduto fin quando il sequenziamento del genoma ci ha permesso di scoprire e capire che ogni tumore è un mondo a sé: ognuno ha le sue alterazioni genetiche, che siano traslocazioni, riarrangiamenti cromosomici o semplici mutazioni nella

sequenza del Dna, che portano la cellula a proliferare in maniera incontrollata. Seguendo diverse strade: inibendo la morte cellulare, o favorendo l'angiogenesi oppure ancora aumentando l'instabilità genetica. Abbiamo cambiato quindi il modo di diagnosticare il tumore al polmone, non più considerandone solo il profilo istologico (ovvero le caratteristiche del tessuto dell'organo) ma anche sulla base di quello genetico e molecolare. E con la diagnosi è cambiata anche la terapia: ogni mutazione della cellula tumorale è diventata il bersaglio di un trattamento specifico, sviluppato contro la modifica molecolare alla base della neoplasia. Perché se i pazienti non sono tutti uguali allora non possono esserlo neanche i trattamenti che ricevono. Oggi è diventato possibile personalizzare le terapie abbinando a ciascun paziente il miglior trattamento per il suo tumore e questo ha portato alla definizione di terapie specifiche nel carcinoma del polmone, nel 15-20 per cento di tutti i casi.

I risultati della ricerca hanno quindi trasformato anche il modo in cui il paziente viene preso in cura. Oggi, non appena viene diagnosticato un tumore al polmone, si procede all'isolamento del Dna dal tessuto prelevato con la biopsia e tramite alcune tecniche di laboratorio (come la Fish, la pcr, o il sequenziamento genetico) si rintraccia l'alterazione genetica che è

alla base della proliferazione incontrollata e quindi della neoplasia. Negli Usa, in Germania e in Francia esistono delle piattaforme nazionali che consentono in dieci giorni di avere un'analisi molecolare di questi tumori e la definizione, insieme alla diagnosi di tumore, anche della specifica alterazione molecolare che ne è alla base. Si tratta di un'informazione fondamentale perché consente di giungere al più presto alla terapia più logica per quel tumore. In Italia abbiamo molti centri che sono in grado di fare questo tipo di analisi, ma non abbiamo ancora una piattaforma nazionale che ci consenta di mettere insieme tutti i dati. Manca una rete fra i centri che consenta di fornire al paziente una diagnosi accurata per il suo tumore, ovunque il paziente si trovi sul territorio.

Nel caso del carcinoma polmonare è possibile risalire alla specifica mutazione all'origine della malattia per la metà delle diagnosi effettuate. Il dato negativo è che in circa il 50 per cento dei casi ancora non abbiamo capito quale sia la causa del tumore, gli eventi molecolari che scatenano la neoplasia. Ma considerando i numeri della malattia - ogni anno nel mondo si registrano 1,5 milioni nuovi casi e sono 1,2 milioni le persone che muoiono ogni anno al mondo per colpa di questa malattia, più di quanto facciano insieme tumore mammario, cancro colon retto e alla prostata - sono tantissime le situazioni in cui possiamo risalire alla modifica molecolare all'origine della malattia e quindi indirizzare il paziente verso la strategia terapeutica a lui più adeguata.

Nel tumore del polmone ci sono almeno tre alterazioni contro cui è possibile intervenire, con notevole efficacia, con farmaci mirati: piccole molecole sintetizzate sulla base delle informazioni di biologia molecolare, che possono essere assunte per bocca e che colpiscono in maniera selettiva l'alterazione all'origine della neoplasia, come gli inibitori degli enzimi tirosin-chinasi. ▶

Cominciamo con un'azalea

Raccogliere nove milioni di euro necessari a portare avanti gli oltre 90 progetti di ricerca nel campo dei tumori femminili. È questo lo scopo che spera di raggiungere l'iniziativa targata Airc (Associazione italiana per la ricerca sul cancro) "Azalea della Ricerca". Domenica 11 maggio in 3600 piazze italiane, 20 mila volontari saranno a disposizione per distribuire circa 600 mila azalee, con un contributo di 15 euro a piantina. I fondi raccolti serviranno a portare avanti la ricerca Airc contro i tumori femminili. Sul fronte delle terapie, della prevenzione, e della diagnosi precoce. In che modo lo spiega bene l'opuscolo dell'Airc distribuito insieme alle azalee. Tutte le informazioni sulle piazze che aderiscono all'iniziativa si trovano sul sito www.airc.it o al numero 840 001 001.

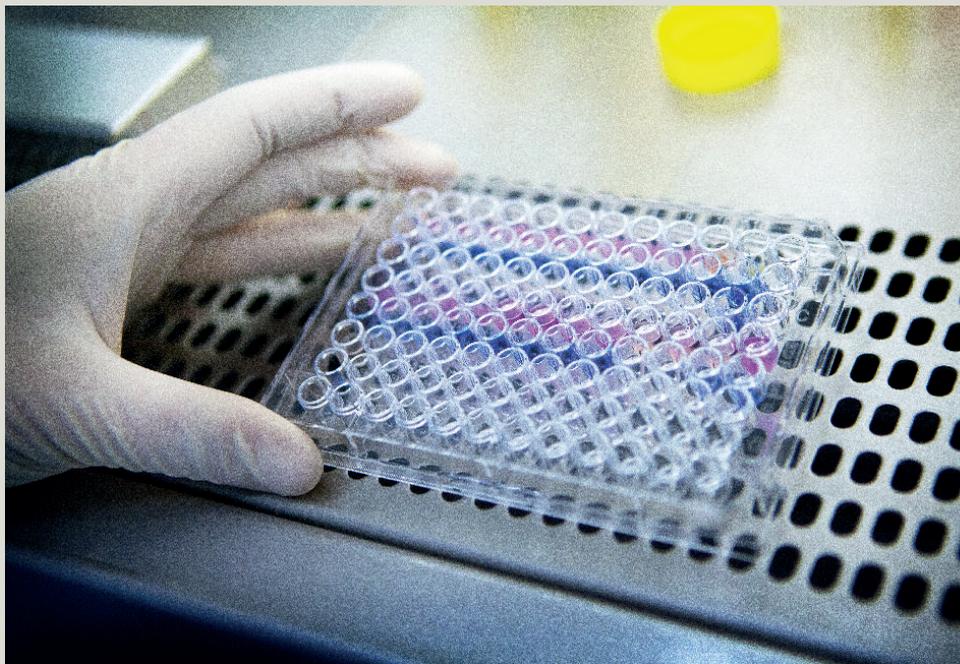
Diagnosi precoce Tutta la verità in una goccia

All'inizio è stata la Tac spirale a far pensare che il tumore al polmone si potesse scovare con sufficiente anticipo. A farne un nemico quasi invincibile, infatti, è sempre stato la sua capacità di restare nascosto, di non dare sintomi fino a quando è troppo tardi per un intervento realmente efficace. E allora, ecco la speranza di una Tac, la spirale appunto, che riesce laddove non riescono i raggi X, e individua lesioni anche piccolissime, di pochi millimetri. Le potenzialità del mezzo diagnostico c'erano, tuttavia dopo oltre dieci anni di studi e decine di migliaia di persone analizzate la delusione è stata forte: l'esame vede molto, ma non dà modo di distinguere tra lesioni che non diventeranno mai pericolose e altre che minacciano la vita. E questo si traduce, per chi vi si sottopone e si scopre una lesione di cui non si può dire la natura, in un inferno fatto di paura e ulteriori costosi e invasivi accertamenti. Ma mentre emergeva la delusione per la Tac spirale, in alcuni laboratori, e soprattutto all'Istituto dei tumori di Milano, si guardava altrove: al materiale genetico specifico delle cellule tumorali. Spiega Ugo Pastorino, direttore del Dipartimento di chirurgia dell'Istituto meneghino: «All'inizio abbiamo cercato di capire se il Dna delle cellule tumorali potesse svolgere la funzione di marcatore, ma i risultati sono stati deludenti, perché ciò che si trova è instabile, si degrada ed è anche poco specifico. Allora abbiamo iniziato a studiare l'Rna, l'altra forma di materiale genetico che entra in gioco nella trasmissione delle informazioni. E, in particolare, abbiamo studiato dei

frammenti di materiale genetico chiamati micro Rna. Dopo averne analizzati circa 400, ci siamo concentrati su una ventina di essi che sono nei fatti la firma genetica del tumore polmonare. E abbiamo dimostrato che essi sono molto specifici e stabili, e che iniziano a comparire nel sangue anche uno-due anni prima che la Tac spirale possa rivelare la presenza di una lesione». Questo accade perché la loro funzione è quella di promuovere la crescita e, in quanto tale, è una funzione molto precoce. Dopo molte conferme

sperimentali e su piccole popolazioni di soggetti a rischio, è così stato avviato lo studio BioMild, che unisce il dosaggio genico descritto da Pastorino alla Tac spirale. Combinazione che dovrebbe permettere una diagnosi con grande precocità. Lo studio si rivolge a uomini e donne con più di 50 anni forti fumatori o ex fumatori da meno di dieci anni che saranno sottoposti alla Tac e a un esame del sangue. E per chi volesse farsi analizzare, il reclutamento è aperto; si può consultare il sito: www.biomild.org/percorso.html oppure inviare una mail a: info@biomild.org o, ancora, chiamare il numero verde 800 213 601 o il numero 02 2390 2913.

Agnese Codignola



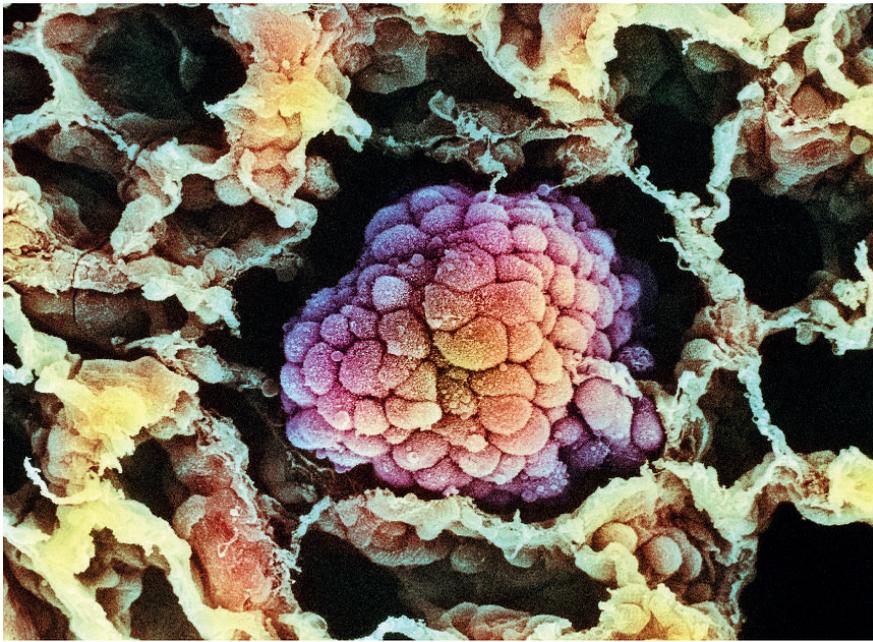
Il caso in cui si è avuto più successo è quello della mutazione che colpisce il gene del recettore del fattore di crescita dell'epidermide (Egfr), che è molto importante perché rappresenta l'alterazione alla base di circa il 10-15 per cento di tutti gli adenocarcinomi negli europei, mentre è presente nel 40 per cento dei casi della popolazione asiatica e colpisce prevalentemente, ma non esclusivamente, donne relativamente giovani e non fumatrici.

Le mutazioni che interessano il gene Egfr attivano un enzima che se è alterato causa la proliferazione incontrollata della

cellula e quindi il cancro. Ma se riusciamo a bloccare l'iperattivazione di questo enzima – attraverso molecole che lo inibiscono – possiamo contrastare la crescita della neoplasia, ed è quello che fanno farmaci quali l'afatinib, l'erlotinib e il gefitinib. In tutti gli studi in cui questi medicinali sono stati confrontati con la chemioterapia tradizionale si è dimostrato che queste terapie mirate hanno sempre determinato un miglioramento delle risposte terapeutica, una migliore qualità di vita, un allungamento del tempo di progressione libera da malattia e complessivamente un aumento della sopravvivenza mediana che

dai dieci mesi della chemioterapia passa fino a trenta mesi in alcuni casi. La loro minore tossicità, abbinata alla maggiore efficacia, ha fatto sì che questi farmaci siano diventati il trattamento di prima scelta nel caso di adenocarcinoma al polmone con mutazioni nel gene dell'Egfr, superando la chemioterapia classica.

Lo stesso è avvenuto nel caso delle mutazioni che riguardano un altro gene (Eml4-Alk), che danno origine a una proteina che favorisce la proliferazione cellulare. Questa alterazione si riscontra in circa il 5-7 per cento dei casi di adenocarcinoma al polmone e riguarda



“LA DONNA STAVA MORENDO, MA ABBIAMO SCOVATO IL GENE DEL SUO MALE. E DOPO DUE ANNI È VIVA”

persone mediamente giovani, molto più giovani dell'età media in cui di solito colpisce questo tumore, cioè tra i 60 e i 70 anni. Inoltre, di solito questa mutazione affligge pazienti non fumatori, sia maschi sia femmine. Ma anche per questo tipo di tumore esiste una piccola molecola capace di bloccare in maniera selettiva l'attività della proteina mutata: il crizotinib. Ed anche in questo caso, come per le molecole dirette contro l'Egfr, gli studi hanno dimostrato che nella maggior parte dei pazienti la terapia è efficace e le risposte durano nel tempo. Non solo: rispetto ai pazienti in cura con la chemioterapia standard, le persone trattate con crizotinib sopravvivono più a lungo senza che la malattia progredisca. Di qui la decisione di far diventare questa piccola molecola la prima scelta terapeutica per quei pazienti che hanno la mutazione del gene Eml4-Alk.

Ma non finisce qui. Il crizotinib si è mostrato efficace anche contro un altro tipo di mutazione, quella del gene Ros1, che è presente nell'1 per cento dei tumori al polmone. Si tratta comunque di decine di migliaia di persone, per lo più giovani che non hanno mai fumato. Solamente

IMMAGINE COLORATA AL MICROSCOPIO ELETTRONICO A SCANSIONE DI UN TUMORE POLMONARE

pochi pazienti che hanno la mutazione nel gene Ros1 non rispondono al trattamento con crizotinib, la maggior parte ha risposte importanti e durature nel tempo. Come mostra il caso di una giovane donna, operata per neoplasia polmonare. Poco dopo l'intervento, la malattia ha ripreso ad avanzare e sono comparse metastasi. La chemioterapia non funzionava, e la malattia continuava a progredire, fin quando non abbiamo identificato nei suoi tessuti una mutazione a carico del gene Ros 1 ed abbiamo cominciato i trattamenti con crizotinib. Dopo un mese la neoplasia sembrava quasi scomparsa: era il 2012 e oggi, a due anni di distanza, la paziente è ancora libera dalla malattia.

Nonostante questi grandi passi avanti, però, la sfida contro il tumore al polmone non è ancora vinta. La maggior parte dei malati infatti sviluppa una serie di meccanismi di resistenza che vanificano l'attività di questi farmaci. Per questo uno dei problemi che abbiamo oggi è capire quali siano le modalità di resistenza che ne rendono inutile la somministrazione e che purtroppo si verificano nella maggior parte degli ammalati.

Ma malgrado questo, e anche se i risultati che abbiamo riguardano un piccolo gruppo di pazienti, abbiamo dimostrato il principio che se identifichiamo una lesione molecolare che rappresenta l'origine del tumore, e abbiamo un farmaco attivo su questa lesione, possiamo ottenere risultati importanti. Possiamo allun-

Il rischio è femmina

Nel 2013, secondo i dati dei Registri tumori, ci sono state circa 38 mila nuove diagnosi di tumore al polmone, che in un caso su tre hanno riguardato una donna. Tra le femmine, quello del polmone rappresenta il 6 per cento di tutti i tumori; è estremamente raro prima dei 49 anni ma tra i 50 e i 69 fa un balzo e più ancora colpisce dopo i 70 anni. Ma ciò che più preoccupa è la tendenza: se infatti dalla fine degli anni Novanta negli uomini si registra una diminuzione dei casi che procede al ritmo del 2 per cento all'anno circa, tra le donne la tendenza è opposta: ogni anno le diagnosi aumentano di circa il 2,5 per cento. E questa progressione ha ovviamente un riscontro nella mortalità: il cancro polmonare è la seconda causa di morte per tumore fino ai 69 anni e la terza dopo i 70. Ma una nota positiva c'è: tra la fine degli anni Novanta e il primo decennio del 2000 la sopravvivenza è aumentata, passando dal 12 al 18 per cento. Gli esperti si sono interrogati a lungo sul perché questa malattia colpisce sempre più le femmine e hanno individuato alcune cause. Innanzitutto il fatto che le donne hanno iniziato a fumare, e hanno identificato il fumo di sigaretta con l'emancipazione e l'ingresso massiccio nel mondo del lavoro. Non solo: le donne oggi vivono lo stress di un'organizzazione sociale non adeguata a conciliare i diversi ruoli di madre, moglie, lavoratrice. E ciò comporta che fanno più fatica a smettere, nonostante la gravidanza rappresenti per molte di loro un'occasione unica. **A.Cod.**

gare la sopravvivenza dei malati senza progressione di malattia, ridurre gli effetti collaterali delle terapie e migliorare la qualità di vita dei pazienti. Questo indica che stiamo sulla strada giusta e che la ricerca delle nuove molecole per le alterazioni che sono presenti nelle cellule tumorali può rappresentare la strada che, insieme alla chemioterapia, può aprire nuovi orizzonti terapeutici e nuove prospettive per la ricerca sul cancro.

*direttore della divisione di Oncologia Medica, Ospedale Santa Maria della Misericordia di Perugia
testo raccolto da Anna Lisa Bonfranceschi*