

Tumori. Dal congresso degli oncologi americani le novità sugli ultimi farmaci in sperimentazione. Ma le autorità sanitarie Usa lanciano l'allarme: "I costi crescono, stanno diventando insostenibili"

Guerra al cancro "strappati" mesi di sopravvivenza

DAL NOSTRO INVIATO
ARNALDO D'AMICO

SÌ È chiuso ai primi di questo mese il 50esimo congresso della Società americana di oncologia clinica (Asco), il più importante evento del settore, che anche quest'anno ha riunito a Chicago più di 25 mila medici ricercatori da tutto il mondo. Due i temi rilevanti che da alcuni anni continuano a dominare il congresso ma con qualche novità. Le sopravvivenze che si ottengono, nonostante gli anni di ricerca e messa a punto dei farmaci, sono ancora dell'ordine dei mesi. Ma si comincia a superare l'anno e in malati già pieni di metastasi e ormai insensibili alle cure. Il secondo tema è quello dei costi, altissimi, soprattutto se correlati ai benefici apportati. E, per la prima volta quest'anno sono scesi in campo i vertici della Sanità Usa (vedi anche Repubblica.it/salute) con dichiarazioni che hanno subito fatto il giro del mondo sui media. «Il reddito

rispetto alla terapia in uso è dell'ordine dei mesi. Viene specificato il numero di mesi solo se supera l'anno. I farmaci sono tutti i cosiddetti "intelligenti" indirizzati contro una componente della cellula cancerosa o delle strutture che usa per svilupparsi.

CERVELLO: aumentata la sopravvivenza del glioblastoma non operabile da ABT-414, un anti-recettore del fattore di crescita epidermico, in combinazione con temozolomide. Miglioramenti ottenuti con ceritinib per la prima volta contro le metastasi che provengono dal polmone.

POLMONE: è sempre l'organo più colpito, nel mondo 3.000 morti al giorno, 1.180.000 l'anno. La forma "non a piccole cellule" fa l'85% dei casi. Nei casi con mutazioni del recettore del fattore di crescita epidermico, Egr4, bevacizumab e erlotinib hanno dato una sopravvivenza senza progressione di malattia di 16 mesi contro i 9,7 mesi ottenuti con un solo farmaco. L'aspettativa di vita con la sola chemioterapia è di soli 4-5 mesi. Il necitumumab con chemioterapia ha aumentato al sopravvivenza della forma "squamosa", sinora difficile da aggredire. Grazie al più ampio studio di fase 3 mai condotto per questa malattia e che ha dimostrato il miglioramento della sopravvivenza nei pazienti per effetto di una nuova molecola (Necitumumab) associata alla chemio: si prevede la richiesta di registrazione alle autorità regolatorie prima della fine del 2014. Fanno ben sperare anche i risultati del ramucirumab e dell'afatinib contro il recettore del fattore di crescita epidermico (Egr4) che ha prolungato la sopravvivenza di oltre 12 mesi. Il mesotelioma, il tumore causato dall'amianto, ha subito il primo arretramento col tremelimumab.

MELANOMA: tremelimumab ha migliorato la prognosi dei malati già in fase metastatica.

SENO: dato il successo della sperimentazione, il trastuzumab, somministrato con flebo di circa 2 ore si può dare adesso per via sottocutanea in pochi minuti. Lo stesso farmaco dato insieme al pertuzumab ha aumentato ancora la sopravvivenza. Trastuzumab in versione "postino" (emtansine): la molecola porta con sé un chemioterapico così potente da non poter essere somministrato per via

"Una medicina spazza via il reddito annuo medio di una famiglia americana"

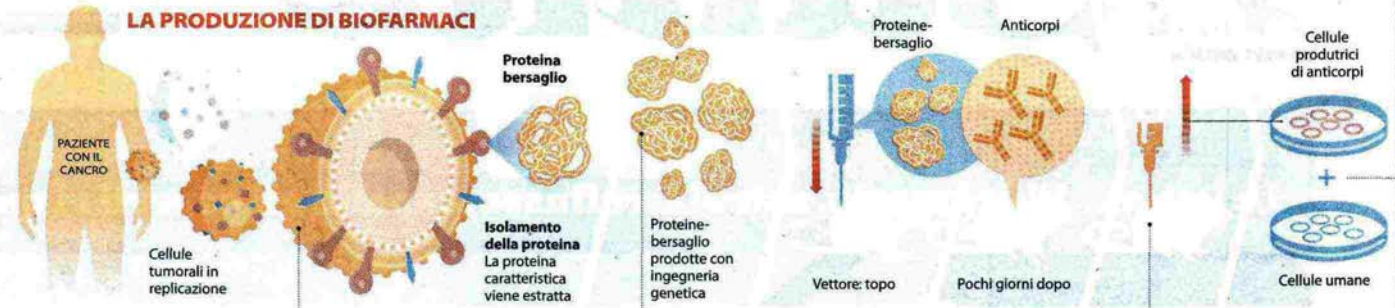
medio di una famiglia americana è di 52 mila dollari l'anno. Basta un solo farmaco anticancro per spazzarlo via», così l'"architetto" della riforma sanitaria di Obama, Ezekiel Emanuel, ha esordito al forum sui costi delle cure. Gli ha fatto eco lo "zar" dei farmaci anticancro, quello che autorizza la loro messa in commercio negli Stati Uniti (influenzando inevitabilmente il resto del mondo) «Non possiamo andare avanti così, con i prezzi che continuano a salire», ha detto Richard Pazdur, della Food and Drug Administration (Fda), «Questa non è una presa di posizione della Fda che deve valutare solo se i farmaci sono efficaci e sicuri. È solo la realtà della situazione». La soluzione, secondo Pazdur, potrà venire da una discussione che coinvolga tutti gli interessati: produttori, assicurazioni, pazienti, medici, legislatori.

Ed ecco i risultati di alcune delle sperimentazioni sui malati, colpiti dalle forme più frequenti di cancro spesso con metastasi. Il guadagno in sopravvivenza

generale. Quando si attacca in un punto della membrana della cellula cancerosa questa lo porta dentro e viene uccisa senza danneggiare quelle circostanti.

© RIPRODUZIONE RISERVATA

LA PRODUZIONE DI BIOFARMACI



1 INDIVIDUAZIONE DEL "BERSAGLIO"
In alcuni tumori le cellule hanno sulla loro superficie una proteina caratteristica, detto in gergo "bersaglio"

Cellule cancerose
Vengono prelevate e analizzate

Si accerta che la proteina-bersaglio stia solo sulle cellule malate e non su quelle sane. Da questo momento viene considerato il bersaglio dove colpire il tumore

2 MOLTIPLICAZIONE
Si individua il gene che produce la proteina-bersaglio e con l'ingegneria genetica lo si usa per produrre migliaia di copie identiche di proteina

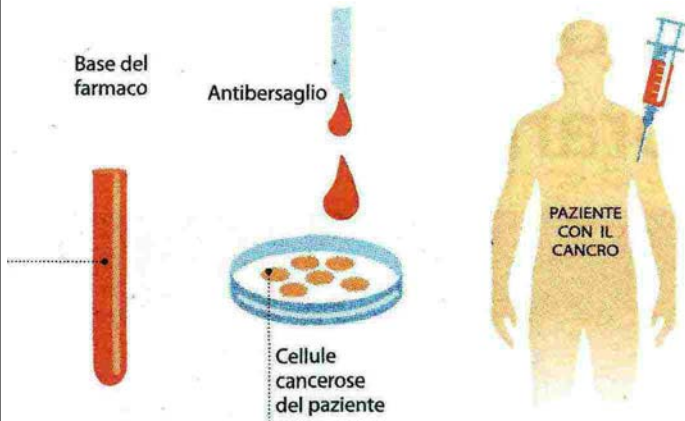
3 PRODUZIONE DI ANTICORPI
Le proteine bersaglio vengono iniettate nei topi. Dopo alcuni giorni il sistema immunitario dei topi produce gli anticorpi specifici capaci di distruggere le proteine bersaglio

Gli anticorpi specifici vengono estratti dai topi

4 FUSIONE DELLE CELLULE
Le cellule immunitarie del topo che producono gli anticorpi sono fuse con cellule umane e rese immortali

FASE DI INDIVIDUAZIONE DEL BERSAGLIO

CREAZIONE DEL FARMACO



5 ANTIBERSAGLIO
Le cellule immortali producono grandi quantità di anticorpi: la base per sviluppare il farmaco biologico

6 TEST
Verifica che le cellule cancerose del paziente abbiano la proteina bersaglio sulla loro superficie

7 TERAPIA
Se il test è positivo vuol dire che le cellule cancerose saranno uccise dal biofarmaco. Se negativo è inutile somministrarlo

TEST

SOMMINISTRAZIONE

TERAPIE.

Così l'immunità inizia l'attacco contro le cellule colpite dal male

ADRIANA ALBINI*

I GLOBULI bianchi dovrebbero riconoscere le cellule dei tumori e distruggerle risparmiando quelle sane. I tumori riescono ad eludere questa sorveglianza alleandosi coi linfociti, e pertanto una strategia terapeutica è "aiutare" i linfociti a riconoscere l'inganno. Stimolare, risvegliare, pilotare il sistema immunitario a uccidere i tumori è il compito dell' "immunoncologia", protagonista al convegno ASCO a Chicago. I linfociti T riconoscono pato-

geni o cellule tumorali se i loro antigeni vengono frammentati e presentati sulla superficie di una cellula dalle proteine del Complesso Maggiore di Istocompatibilità (MHC). Ogni linfocita T possiede un recettore, chiamato "T cell receptor" (TCR), tramite il quale viene riconosciuto il frammento di antigene. I tumori evadono da questo sistema, riuscendo ad attivare dei sistemi di inibizione delle cellule T. Uno dei farmaci di maggior successo in immunoncologia è l'ipilimumab, un anticorpo contro il recettore inibitorio CTLA-4, che riattiva il riconoscimento immune. L'anti CTLA-4 aumenta la sopravvivenza nei pazienti con melanoma avanzato. Ipilimumab è in sperimentazione anche nel tumore del polmone non-a piccole-cellule (NSCLC).

I linfociti hanno sulla superficie un altro recettore inibitorio, PD-1 (sigla che sta per proteina della morte programmata 1). Il tumore, sbandierando un ligando (PDL-1), che oscura il riconoscimento della cellula neo-

plastica, si rende invisibile ai linfociti.

La "neutralizzazione" con anticorpi diretti verso PD-1 o PDL-1 induce la riattivazione della funzione immune con la regressione del tumore. Nel corso del Congresso ASCO sono stati presentati i dati di numerosi studi con farmaci anti PD-1. In particolare nivolumab, pembrolizumab e pidilizumab.

Interessante nel contesto dell'immuno-oncologia anche un prodotto basato sulle cellule TALL-104 derivate da una leucemia rappresentano una sorgente illimitata di cellule di origine linfocitaria citotossiche, che mostrano attività tumoricida contro tumori di varia origine.

Progressi anche in diagnostica con la presentazione a Chicago dell' "Immunoscore", ovvero la valutazione del numero di linfociti in un tumore, come fattore associato a migliore prognosi.

*Dir. I-RS, IRCCS, Arcispedale S. Maria Nuova, Reggio Emilia

© RIPRODUZIONE RISERVATA



Leucemie

I successi dell'ematologia tra i temi della nona edizione della Giornata nazionale AIL per la lotta a leucemie, linfomi e mieloma, che cade il prossimo 21 giugno. Ad esempio, con nilotinib le sopravvivenze nella leucemia mieloide cronica sono simili a quelle della popolazione sana e si smette il farmaco senza ricadute. Anche quest'anno AIL mette a disposizione gli ematologi più noti sul Numero Verde 800226524, giovedì 19 giugno, 8.00-20.00; consultare www.ail.it per le tappe di "Sognando Itaca".

(mp.s.)

Stomaco

Ramucirumab, il primo antiangiogenico (blocca la crescita dei vasi sanguigni che vanno a nutrire il tumore) per il cancro dello stomaco sta per essere approvato per la somministrazione in fase avanzata della malattia.

Colon-retto

Il bevacizumab associato a Folfoxiri sia in tumori del colon-retto senza mutazioni del gene Ras che con mutazioni ha ottenuto risultati migliori in termini di sopravvivenza libera da progressione di malattia che di sopravvivenza rispetto alla più comune combinazione folfiri-bevacizumab. «Lo studio ha dimostrato - ha spiegato a Chicago Alfredo Falcone, direttore del Polo

Oncologico Azienda Ospedaliera Universitaria Pisana e centro coordinatore dello studio - che l'intensificazione della chemioterapia iniziale consente di ottenere una maggiore riduzione della massa tumorale, di ritardare la progressione del tumore e di prolungare la sopravvivenza».

© RIPRODUZIONE RISERVATA

