

# **LA CURA**

**IL LUNGO VIAGGIO  
DELLA LOTTA AL CANCRO**

**HEALTHDESK**



# **La cura**

**IL LUNGO VIAGGIO  
DELLA LOTTA AL CANCRO**

**HEALTHDESK**

A cura di  
**Antonino Michienzi**  
**Michele Musso**

Con il contributo non condizionante di  
**AstraZeneca-Daiichi Sankyo**  
**Bristol-Myers Squibb**  
**GlaxoSmithKline**  
**MSD**



Introduzione .....	7
Cancro, una parola.....	9
Chemio, così abbiamo capito che il cancro si può curare .....	21
Persone, oltre la malattia.....	31
Molto più che una fotografia.....	40
A ogni paziente la sua cura.....	52
Un aiuto dalle nostre difese .....	63
Nelle nostre mani.....	73
L'unione fa la forza .....	85



# Introduzione

Il cancro NON è un “male incurabile”. Non lo è più. Gli specialisti, seppure con grande prudenza, ormai parlano sempre più spesso e sempre più convintamente di “guarigione” o, almeno, di cronicizzazione. Il che equivale a una durata e una qualità di vita che non si discostano molto da quelle di chi il cancro non lo subisce. Come per diverse altre malattie.

Eppure leggiamo e sentiamo dire ancora troppe volte sui giornali, in televisione, in internet, da parenti e amici che qualcuno se ne è andato a causa di “un male incurabile”. A quanto pare, non riusciamo a liberarci da un luogo comune che si è consolidato nel corso di decenni, di secoli e millenni addirittura. Il luogo comune che il cancro è una malattia incurabile.

Invece, il cancro non è sempre guaribile, certamente, ma curabile sì. Perché oggi c'è sempre una cura. E, soprattutto, c'è sempre modo di prendersi cura di chi viene colpito dalla malattia.

Ecco la ragione di questo viaggio nella conoscenza del cancro. Un viaggio raccontato anche attraverso le voci di molti tra i massimi specialisti italiani

dell'oncologia. Perché conoscere aiuta a capire, a prevenire, a proteggersi, ad affrontare le difficoltà e a superarle.

Un viaggio che proprio per questa ragione abbiamo intitolato LA CURA.

Michele Musso

Il volume che state leggendo è tratto dal podcast *LA CURA. Il lungo viaggio della lotta al cancro*, realizzato da HealthDesk grazie al supporto non condizionante di AstraZeneca-Daiichi Sankyo, Bristol-Myers Squibb, GlaxoSmithKline, MSD.



# Cancro, una parola

*di Anna Lisa Bonfranceschi*

Si fa presto a dire cancro. In un'unica parola, probabilmente ancora tra le più temibili di quelle che abbiamo nel vocabolario, sono nascoste infinite storie.

Storie di chi l'ha sentita come una diagnosi nello studio di un medico o nel reparto di un ospedale, ma anche di chi l'ha pronunciata: medici consapevoli del macigno scagliato, ogni volta.

Ci sono poi le storie di chi quella parola l'ha usata ancor prima di comprenderne tutto il peso, solo per descrivere qualcosa per quel che appariva. Sembra che accadesse così con Ippocrate, il medico dell'antica Grecia considerato il padre della Medicina scientifica. Pare che si debba proprio a lui l'uso della parola *karkinos*, che in greco significa granchio: quell'entità che Ippocrate vedeva nei malati, qualsiasi cosa fosse, somigliava proprio a un granchio, con tutte quelle sue zampe a infilarsi lì dove non avrebbero dovuto.

Oggi, più di duemila anni dopo, abbiamo imparato tanto sul cancro, ne abbiamo costruito un identikit

che da sfumato e animalesco, come quello del granchio, è diventato sempre più definito. Ma guai a credere di conoscerlo troppo bene.

È vero, abbiamo imparato tanto. Ma sappiamo che questo tanto non è ancora abbastanza.

La nostra esperienza ci dice che non lo è: se ne sapessimo abbastanza, riusciremmo a far guarire sempre ogni paziente. Invece, sappiamo troppo bene che non è così.

Almeno non ancora.

Abbiamo fatto tanta strada, ma c'è ancora molto da fare, come racconta Paolo Di Fiore, oncologo, professore ordinario di Patologia generale all'Università di Milano e direttore dell'Unità di Carcinogenesi molecolare e biologia delle cellule staminali all'Istituto europeo di oncologia, che ci accompagna in questa prima puntata dedicata alla biologia del cancro.

«Se noi lo guardiamo dal punto di vista della singola cellula il cancro è un evento molto raro, se lo guardiamo dal punto di vista di un organismo è un evento frequente perché esistono letteralmente decine di migliaia di miliardi di cellule nel nostro organismo», spiega Di Fiore

Gli identikit sono fatti di dettagli: una particolare forma degli occhi, un naso, i capelli, un viso allungato piuttosto che tondo.

L'identikit del cancro non fa eccezione. L'immagine che ne abbiamo oggi ci restituisce un insieme di cellule impazzite che hanno come unico interesse quello di replicarsi. Di moltiplicarsi in modo incontrollato fino a invadere l'area del corpo in cui hanno avuto origine e perfino di migrare in posti lontani. Questa immagine è il risultato delle moltissime descrizioni che negli anni hanno fatto innumerevoli medici e ricercatori. Ognuno aggiungendo un pezzettino, ciascuno facendo la propria segnalazione, in ordine sparso.

Come quella che nel 1929, alla soglia della Grande Depressione che avrebbe scosso il mondo, fece Theodor Boveri, al quale si deve l'intuizione che lo sviluppo dei tumori è legato ad alterazioni a livello dei cromosomi.

Già da tempo, però, serpeggiava l'idea che ciò che oggi chiamiamo genetica giocasse un ruolo di primo piano in quella malattia del granchio.

Alla fine dell'Ottocento, per esempio, l'oculista brasiliano Hilário de Gouvêa aveva notato che un tumore della retina, che oggi classifichiamo come retinoblastoma, era particolarmente ricorrente all'interno di una famiglia. Ipotizzò che qualcosa che "scorreva" in quella famiglia dovesse esserne la causa.

Già a quel tempo, però, era noto che il cancro non fosse un affare solo e puramente di genetica.

Un secolo prima - e siamo in pieno Settecento, prima ancora che la Rivoluzione francese facesse cadere le teste di Luigi XVI e Maria Antonietta - l'ortopedico inglese Percivall Pott si era accorto di una

strana correlazione: fra gli spazzacamini, che combattevano giorno dopo giorno con la fuliggine, era alquanto comune un tumore della pelle a livello dello scroto. Erano le prime ricerche che collegavano il cancro a fattori ambientali.

Avremmo invece dovuto attendere l'inizio del Novecento per scoprire che il cancro poteva essere scatenato anche da alcune infezioni virali, grazie al lavoro di scienziati come lo statunitense Francis Peyton Rous, che identificò il virus che oggi porta il suo nome come quello alla base del sarcoma di alcuni polli.

A guardarsi indietro, dunque, più di un secolo fa conoscevamo già i tratti caratteristici del cancro: avevamo intuito che si trattava di una malattia su base genetica in cui svolge un ruolo fondamentale l'ambiente, dagli inquinanti ai virus agli stili di vita.

Ma occorre ancora percorrere molta strada prima che queste conoscenze producessero frutti nella lotta alla malattia. Serviva anche un balzo scientifico e tecnologico, che sarebbe arrivato negli anni Settanta del secolo scorso con i progressi legati alla biologia molecolare, dal sequenziamento dei genomi alla tecnologia del Dna ricombinante, ricorda oggi Di Fiore, autore de *Il prezzo dell'immortalità* un libro che è uno tra i più appassionati e completi ritratti del cancro.

«Quello che è accaduto è che i progressi della medicina molecolare ci hanno permesso di cominciare a studiare la struttura dei geni e delle proteine. Non che fino ad allora non ne fossimo stati capaci, ma lo

facevamo con meno metodo, in maniera meno sofisticata perché mancavano gli strumenti tecnici per poterlo fare. Negli anni Settanta si sviluppano tutta una serie di tecnologie che permettono di isolare geni dalle cellule, pezzi di Dna, sia da quelle normali che da quelle tumorali, di paragonarli tra loro, di scoprire le differenze.

Da tutto questo è stato possibile accumulare quella conoscenza che ci ha permesso di capire quali sono i segnali che normalmente fanno proliferare le cellule, come questi possano cronicizzarsi nella cellula tumorale, ed è stato possibile identificare i geni oncosoppressori, ovvero quelli che invece agiscono bloccando la crescita dei tumori, far luce sul processo di apoptosi.

È stato quello che potremmo definire un salto tecnologico che ci ha consentito di addentrarci nei misteri del genoma. E non è una rivoluzione che ha riguardato solo il cancro: è stata una rivoluzione concettuale che ha premesso di capire tutto quello che si muoveva intorno alla vita di una cellula».

In quegli anni, il presidente degli Stati Uniti Richard Nixon, pochi mesi prima di essere travolto dallo scandalo Watergate, firmava il *National Cancer Act* con cui dava il via a quella che sarebbe passata alla storia come “*war on cancer*”.

La rivoluzione degli anni Settanta, in realtà, come tutte le rivoluzioni nasceva da importanti scoperte precedenti. Una su tutte: negli anni Cinquanta era stata scoperta la doppia elica del Dna, il custode di tutte le nostre informazioni genetiche.

Così, piano piano abbiamo capito come e perché a un certo punto una cellula impazzisce, comincia a moltiplicarsi a dismisura e sovverte l'equilibrio di tutto il corpo. Quello stesso corpo di cui fa parte, da cui si è generata, al punto che per buona parte della sua storia individuare una cellula tumorale non è semplice. Perché cellule tumorali si diventa, non si nasce, e per diventarlo e farsi notare serve un po' di tempo. Serve che in una stessa cellula si verifichino diverse mutazioni nel suo genoma, al punto da spingerla a riprodursi senza freni.

«Devono andare storte diverse cose in una cellula affinché possa trasformarsi in una cellula tumorale ovvero devono alterarsi diversi processi. Paradossalmente è un'eventualità abbastanza improbabile che tutti questi processi si alterino simultaneamente nella stessa cellula. Il problema è che il nostro organismo è composto da circa 30 mila miliardi di cellule, tutte potenziali bersagli. Questo significa che è praticamente certo che in una di queste cellule si verifichino insieme o anche nel corso del tempo tutte le alterazioni necessarie a una trasformazione tumorale».

Sembra paradossale, sì, ma solo se guardiamo l'intero processo dal punto di vista della singola cellula. In realtà, quello che Di Fiore ci sta dicendo è di spostare lo sguardo: per una singola cellula, diventare tumorale è un evento piuttosto raro, ma dal punto di vista di un organismo è un evento alquanto frequente. Al punto che nel nostro corpo si formano giornalmente cellule tumorali, senza che ce ne accorgiamo, senza che si arrivi sempre allo sviluppo di

una malattia. Perché, per fortuna, la trasformazione tumorale non è una strada dritta e facile da percorrere.

«Le nostre cellule posseggono molti sistemi per resistere ai tumori: per esempio, non sono libere di dividersi, proliferare a proprio piacimento, ma possono farlo solo quando sono istruite da altre cellule, tramite segnali attraverso cui si parlano tra loro. Quando si verifica un'alterazione per cui questi segnali, invece di essere emessi in maniera ordinata e controllata, sono rilasciati in modalità cronica, le cellule acquisiscono autonomia negli stimoli proliferativi. Accanto agli acceleratori della crescita cellulare, la cellula ha anche dei freni, che servono a bloccare la replicazione. E sono sempre tirati, di norma. Così che per far partire la cellula bisogna sia tirare che rilasciare i freni».

Ma ciò non basta. Un altro sistema di sicurezza che deve “saltare” affinché un tumore possa perdere piede è quello dell'apoptòsi, o suicidio cellulare. Un meccanismo che risponde a un principio semplice per cui la cellula è meno importante dell'organismo: per questo quando qualcosa non va entra in atto un programma che costringe la cellula ad andare incontro a morte spontanea.

Infine, esiste un ulteriore grado di controlli: a questo punto la cellula “impazzita” è diventata così diversa dalle altre cellule da apparire come un'entità estranea. Entra così in gioco il sistema immunitario che è in grado di riconoscerla e debellarla. Ciò però non avviene sempre. Una delle caratteristiche distintive dei tumori è la capacità di eludere la sorveglianza del sistema immunitario. Di

“mascherarsi” per passare inosservati ai controlli, se non, addirittura, di corrompere e farsi aiutare dal nostro sistema di difesa.

L'immagine che abbiamo fin qui descritto del tumore è quella di un qualcosa che va storto, malgrado l'esistenza di diversi sistemi di controllo.

Ma perché una cellula abbandoni il suo destino tranquillo, il suo posto stabilito nel corpo, non basta uno solo dei problemi di cui abbiamo parlato. Serve che si accumulino un po' di errori in tutti i processi chiave che ne regolano la crescita. Quanti errori è difficile dirlo: si parla di almeno cinque, nei geni giusti. Per alcuni esperti ne basterebbero qualcuno in meno per altri di più.

Lo scopriremo, forse, un giorno.

Ciò che è più importate è che una parte di questa trasformazione è dovuta semplicemente al caso. Il nostro Dna si replica in continuazione. E nel farlo possono verificarsi errori. Anche in questo caso esistono sistemi di controllo deputati a correggerli. Ma non sempre tutti gli errori possono essere corretti.

Una parte degli errori che facilitano la trasformazione di una cellula umana in una cellula tumorale possono, però, “scorrere” in famiglia, come aveva intuito Hilário de Gouvêa che abbiamo incontrato all'inizio di questo episodio.

Ricorderete il caso di Angelina Jolie. Qualche anno fa raccontò sul New York Times la propria storia, ricordando come il cancro le avesse portato via la mamma, la nonna e una zia. Tutta colpa di alcune mutazioni genetiche che aumentano il rischio di



cancro alle ovaie e al seno, quelle a carico dei geni BRCA1 e BRCA2. Per scongiurare il pericolo, Angelina Jolie decise di sottoporsi prima a una mastectomia e poi a un'ovariectomia preventive.

«Non è facile prendere certe decisioni, ma puoi chiedere consigli, conoscere le opzioni e fare le scelte che ti sembrano giuste per te. La conoscenza è potere», scriveva.

Non ci sono però solo gli errori casuali e quelli che “scorrono” in famiglia.

Talvolta, le mutazioni sono colpa dell'ambiente. Il fumo, le radiazioni (anche quelle del sole), l'alcol, l'amianto, ma anche alcuni virus, come il Papillomavirus. Tutti fattori, questi, che possono aumentare il rischio di tumore.

In modi diversi: danneggiando direttamente il Dna oppure inducendo per esempio stati di infiammazione cronica o il rilascio di sostanze che aiutano le cellule a proliferare in maniera incontrollata.

Saperlo ci ha cambiato la vita: perché finalmente possiamo fare qualcosa per evitarli, scegliendo di non fumare o di esporci al sole in sicurezza, per esempio.

Tutte queste conoscenze hanno cambiato il modo di trattare il cancro. E prima ancora il modo con cui ne parliamo.

Cancro.

È un termine che tendiamo a usare al singolare. In realtà i tumori sono tanti e non sono tutti uguali. Ne

esistono almeno un centinaio, diversi per organi e tessuti colpiti, ma anche per caratteristiche biologiche.

La differenza, però, non è solo qui.

I tumori si differenziano soprattutto per il carattere.

Più pacifici e confinati in una parte del corpo alcuni, più turbolenti e invasivi altri. Se è vero, infatti, che la caratteristica comune a tutti i tumori è che sono costituiti da cellule che crescono all'impazzata, è altrettanto vero che ce ne sono alcuni, maligni, che, crescendo, invadono i tessuti circostanti e a volte anche quelli lontani, muovendosi attraverso il sistema linfatico e quello sanguigno (sono quelle che chiamiamo metastasi).

Molto spesso poi avrete sentito parlare di stadi “di malattia” in relazione al cancro: è uno dei modi che abbiamo per descriverne l'evoluzione, da zero al quarto. Zero identifica un tumore che non si è esteso rispetto alla parte del corpo in cui ha avuto origine, I°, II° e III° sono usati per identificare un cancro con dimensioni e invasività crescente nei tessuti circostanti, mentre un cancro al IV stadio è usato per una malattia che ha già dato metastasi, cioè si è estesa ad altri organi.

Questo, però, è solo un identikit superficiale. Oggi siamo in grado di avere un'immagine più profonda del tumore, delle sue caratteristiche intime, quelle alterazioni alla base della malattia che ci consentono di avere trattamenti sempre più mirati.

Anche grazie a tutto ciò, il cancro oggi fa meno paura che in passato. Ciò non significa che sia

diventato una malattia sempre guaribile. Come abbiamo visto, sul cancro abbiamo imparato tanto da poterlo curare in molti casi, ma ancora non abbastanza per rendere possibile la guarigione di tutti i pazienti.

Nonostante ciò, i progressi compiuti negli ultimi anni sono stati enormi, specie in alcuni tumori.

L'obiezione a questo punto potrebbe essere: però sempre più persone muoiono di cancro oggi.

È vero, ma in gran parte ciò è dovuto al fatto che, al contrario di quanto spesso tendiamo a credere, i tumori sono una malattia tipica della Terza età. E oggi, per fortuna, la nostra vita si è allungata molto.

Ciò non significa che il cancro non colpisca persone giovani, purtroppo.

Ma, nel complesso, se teniamo conto del fattore invecchiamento, negli ultimi trent'anni abbiamo avuto un calo del 15% in termini di mortalità. Una percentuale che nasconde una realtà molto frastagliata: per alcuni tumori siamo riusciti a rendere completamente guaribile la malattia, per altri a cronicizzarla, cioè a fare sì che, anche senza eradicare del tutto il tumore, si riesca a tenerlo a bada e convivere con un'ottima qualità di vita per molti anni. Per altri tumori, invece, c'è ancora tanta strada da fare.

I progressi nelle nostre conoscenze delle caratteristiche intime del tumore, di quelle caratteristiche molecolari che negli ultimi anni ci hanno consentito di mettere a punto “proiettili” mirati

in grado di neutralizzare gli errori alla base della malattia ci fanno ben sperare.

«Non possiamo sconfiggere il cancro in un giorno. Ma possiamo eroderlo. E in questo momento il tasso di erosione è dell'1,5% all'anno. Per fare questo bisogna continuare a investire in conoscenza. L'1,5% che eroderemo quest'anno è dovuto a investimenti in ricerca che sono stati fatti venti anni fa. Per cui se oggi smettiamo di investire in conoscenza, tra dieci, quindici, venti anni non raccoglieremo frutti. La lotta contro il cancro non è una gara di velocità, ma una maratona. È una maratona che stiamo vincendo anche se la velocità con cui stiamo conseguendo questa vittoria sembra lenta».

# **Chemio, così abbiamo capito che il cancro si può curare**

*di Simone Valesini*

«Noi non godevamo di grande considerazione tra i chirurghi. Venivamo chiamati chemioterapisti, cioè quelli che somministravano la chemioterapia antitumorale. Una cosa che a noi non piaceva per niente».

Le parole sono di Silvio Monfardini, responsabile dell'Oncologia geriatrica alla Fondazione Don Carlo Gnocchi Onlus. Negli anni Sessanta è stato testimone e protagonista di una rivoluzione che ha cambiato la storia della Medicina e la cui prima scintilla è scoccata proprio in Italia. Tra l'Istituto nazionale dei tumori di Milano e l'azienda farmaceutica Farmitalia.

«Il grosso cambiamento venne con l'avvento dell'adriamicina, le prime sperimentazioni furono fatte alla fine degli anni Sessanta all'Istituto tumori di Milano, con Gianni Bonadonna, quando io ero il primo aiuto, il primo arruolato di una serie di giovani oncologi medici: Mario De Lena, Gabriele Tancini, Franca Fossati-Bellani, Emilio Bajetta».

Monfardini ha raccontato questa rivoluzione in *Il bagnino e i samurai*, un libro scritto a quattro mani con la giornalista Daniela Minerva.

Purtroppo, un'occasione persa per l'Italia come Paese, che avrebbe potuto giocare un ruolo decisivo nello sviluppo dell'Oncologia mondiale, ma comunque una conquista per i malati di tumore.

La storia è quella di un cambio di paradigma, che avrebbe dato vita all'oncologia come la conosciamo oggi. Fatta di sale operatorie e interventi chirurgici, ma anche di farmaci, ambulatori e reparti di oncologia. Che ha fornito ai medici gli strumenti per prendere in cura i pazienti anche quando i tumori non sono più agli stadi iniziali. Anche quando il cancro si è diffuso e rimuovere la neoplasia non è più un'opzione risolutiva.

Per capire l'importanza di questa rivoluzione, però, dobbiamo fare un passo indietro. E cercare di comprendere cosa significasse ammalarsi di cancro poco più di mezzo secolo fa.

Negli anni Sessanta la cura dei tumori seguiva una prassi ormai abbastanza consolidata: quando era possibile, un intervento chirurgico che estirpasse la malattia, quasi sempre molto invasivo, e poi la radioterapia per debellare il male residuo.

In media si stima che circa un terzo dei pazienti potesse essere curato in questo modo. Per gli altri, spesso colpiti da tumori scoperti ormai in fase avanzata, esistevano solo cure palliative e settimane, o mesi, di attesa impotente.

In realtà quella che oggi ci appare una condizione drammatica era già un enorme progresso rispetto a poche decine di anni prima ed era frutto del miglioramento delle tecniche chirurgiche, della disponibilità di antibiotici e disinfettanti. E poi della scoperta di quei nuovi raggi, i raggi X, fatta dal fisico tedesco Wilhelm Conrad Röntgen alla fine dell'Ottocento.

Tra le proprietà di questi raggi c'era quella di produrre ustioni cutanee. Così, in un periodo in cui nel mondo esisteva un insaziabile desiderio di progresso, pochi giorni dopo la loro scoperta già qualcuno pensò di usarli come terapia su una paziente con un tumore al seno.

In effetti i raggi X avevano un qualche effetto nell'uccidere le cellule tumorali e i progressi si susseguirono a tappe serrate: leucemie, tumori dello stomaco, tumori della pelle. In breve tempo si iniziò a utilizzare anche il radio, nuovo elemento chimico scoperto da Marie Curie nel 1898. Poi i radioterapisti impararono a dosare le radiazioni, renderle più precise e più efficaci. Ad affiancare i raggi X arrivarono anche i raggi gamma, figli degli esperimenti sulla fissione che avrebbero prodotto anche la bomba atomica.

Ma gli effetti collaterali erano notevoli. E i risultati erano il più delle volte ben lontani dalla guarigione. La lotta al cancro con il suo approccio locale fatto di bisturi e radiazioni aveva raggiunto il massimo possibile in quell'epoca: occorreva trovare qualcosa che aiutasse a combattere la malattia dall'interno, in modo sistemico.

Quel qualcosa fu la chemioterapia. Un'innovazione nata, come a volte avviene anche in Medicina, da una guerra. In questo caso, la Prima guerra mondiale, quando i tedeschi usarono per la prima volta una nuova arma nei pressi della cittadina belga di Ypres: l'iprite, o "gas mostarda", un agente ustionante così terribile da spingere molti scienziati a una frenetica corsa alla ricerca di un antidoto.

Fu così che ci si accorse che chi era stato colpito dal gas mostarda presentava un bassissimo livello di linfociti nell'organismo, cellule da cui hanno origine tumori come il linfoma e la leucemia. Si pensò allora che quella sostanza potesse essere usata anche per uccidere i linfociti malati.

Il primo paziente su cui fu testato un derivato dell'iprite era un uomo passato alla storia solo con le sue iniziali, J.D.. Soffriva di tumori multipli al collo e alle ascelle che gli impedivano di mangiare, dormire e persino di incrociare le braccia sul petto. Dopo aver ricevuto le prime iniezioni con azotiprite, una sostanza analoga al gas mostarda, in breve tempo il dolore migliorò e le dimensioni delle masse tumorali si ridussero.

In questo modo la storia della chemioterapia darà vita a quella che sarà chiamata Oncologia medica.

I chemioterapici sono sostanze potenti, ma con un meccanismo d'azione piuttosto grezzo: interferiscono con i processi di replicazione delle cellule e ne inducono così la morte. Visto che le cellule tumorali solitamente si replicano a un ritmo molto elevato - ed è questa caratteristica a renderle tanto pericolose -



sono estremamente vulnerabili all'azione della chemioterapia.

Anche le cellule sane, però, vengono colpite dai farmaci, soprattutto quelle a rapida replicazione come le cellule del sangue, quelle delle mucose intestinali e i bulbi piliferi.

Da questa caratteristica nascono i pesantissimi effetti collaterali delle prime chemioterapie. Che, almeno all'inizio, si affiancavano a un'efficacia tutto sommato contenuta.

I farmaci a volte riuscivano a rallentare e spingere in remissione i tumori, ma quasi sempre le neoplasie si ripresentavano inesorabilmente in breve tempo. E la prognosi rimaneva infausta.

Dopo gli entusiasmi iniziali, per la chemioterapia arrivò quindi un periodo di stagnazione, che nel decennio successivo la relegò al ruolo di opzione palliativa, fornita per contenere i sintomi della malattia ai pazienti in cui chirurgia e radioterapia non davano i risultati sperati.

Di conseguenza, anche chi la somministrava non godeva di grande considerazione, come ci ha raccontato all'inizio di questo capitolo Silvio Monfardini.

«Venivamo chiamati chemioterapisti. A noi questo non piaceva per niente. Perché è vero che eravamo quelli che somministravano la chemioterapia antitumorale. Ma eravamo anche quelli in grado di fare la terapia di supporto, la terapia del dolore. Che consideravamo il malato come un paziente che doveva essere trattato con l'occhio dell'internista: attenti al

cancro, ma anche alle infezioni, alla funzionalità cardiaca, alla funzionalità renale. E quindi noi ci consideravamo degli oncologi medici, cioè coloro i quali coltivavamo una specialità nell'ambito della Medicina interna e non semplicemente come coloro che iniettavano farmaci antitumorali».

È a questo punto che fanno la loro comparsa l'adriamicina e la squadra di medici con cui abbiamo iniziato la nostra storia.

L'adriamicina è un antibiotico antineoplastico che era stato scoperto negli anni Cinquanta dalla farmaceutica italiana Farmitalia. Ma è anche uno dei primi farmaci che verrà sperimentato all'interno di un rivoluzionario schema terapeutico che nasce in quegli anni, in cui vengono utilizzati insieme più farmaci chemioterapici per massimizzarne l'efficacia.

Buona parte di queste sperimentazioni vengono condotte all'Istituto dei tumori a Milano.

I risultati per alcuni tumori sono entusiasmanti.

Per esempio, a quei tempi il 75 per cento dei pazienti con i linfomi in stadio avanzato non traevano beneficio da nessun trattamento. Nel 25% in cui la chemioterapia avevano un qualche effetto, i miglioramenti erano di breve durata e incompleti; e la prognosi pressoché sempre infausta.

Con l'arrivo dei nuovi regimi terapeutici, di colpo l'80 per cento dei pazienti cominciò ad andare in remissione completa: è una rivoluzione.

È un cambio di paradigma, perché per la prima volta si ha la conferma che i tumori si possono curare con i farmaci.

È l'inizio dell'ascesa della chemioterapia che oggi per la gran parte dei tumori è componente essenziale dei trattamenti. Può essere impiegata per debellare o frenare un tumore che si sia diffuso, prima dell'intervento chirurgico per ridurre la massa e aumentare l'efficacia dell'operazione o anche dopo, per provare a uccidere cellule tumorali vaganti e invisibili che potrebbero essere responsabili di una recidiva.

È in quel periodo che questi differenti approcci si consolidano.

I tumori – viene dimostrato proprio in questi anni – possono riprodursi anche a partire da una manciata di cellule ed è impossibile per un chirurgo assicurarsi di aver eliminato fino all'ultima microscopica particella della neoplasia dall'organismo. I farmaci però possono riuscirci: le pazienti devono sopportare gli effetti collaterali della chemio, che all'epoca erano molto più devastanti di quelli che si vedono oggi, ma il trattamento ha buone chance di distruggere le cellule tumorali rimanenti e impedire che la malattia si ripresenti altrove. Si chiama chemioterapia adiuvante e in breve tempo diventa lo standard per la cura di molti tipi di tumori, da quello del seno a quello della prostata, del polmone, del pancreas e del colon.

«All'Istituto tumori esisteva una grande casistica di carcinomi mammari trattati in maniera radicale da Veronesi, con la mastectomia radicale e poi con la

mastectomia conservativa della mammella. Da allora con la sponsorizzazione del National Cancer Institute americano, Buonadonna, Valagussa, De Lena, impiegano la chemioterapia adiuvante nel carcinoma mammario radicalmente operato, con linfonodi positivi, poi la chemioterapia adiuvante con il Cm<sup>f1</sup> verrà impiegata poi in tutto il mondo e diverrà lo standard».

Nel tumore al seno la chemioterapia adiuvante riduce la mortalità di una percentuale che in alcuni casi sfiora il 40%. Poi, nei tumori sensibili agli ormoni verrà combinata con la terapia ormonale, con risultati ancora più positivi.

Ma l'approccio adiuvante, per ridurre il rischio di recidiva dopo l'operazione, viene usato in molti altri tumori: da quello del colon-retto a quello del polmone, per esempio, riducendo le probabilità che compaia una recidiva o comunque allungando notevolmente il tempo prima che la malattia si ripresenti.

La chemioterapia quindi può uccidere le micrometastasi prima che si insedino nell'organismo. Ma può anche agire sul tumore primario, riducendone le dimensioni. Così, se la chemioterapia si somministra prima dell'intervento, un tumore altrimenti inoperabile può diventare curabile, oppure un'operazione estremamente invasiva può trasformarsi in un'operazione conservativa. In questo caso si parla di chemioterapia neo-adiuvante ed è

---

<sup>1</sup> Acronimo che indica un diffuso trattamento chemioterapico che comprende Ciclofosfamide, Methotrexate e 5-fluorouracile (5FU)

utilizzata in una varietà di tumori, da quello del seno a quello dell'utero, da quello dello stomaco a quello della vescica. Garantendo maggiori chance di guarigione o, quando ciò non è possibile, una migliore qualità di vita.

Nei sessant'anni trascorsi dai primi, grandi, successi della chemioterapia, i progressi della ricerca sono continuati senza sosta. Sono arrivati nuovi farmaci innovativi. La chemioterapia ha ceduto spazio a farmaci più mirati, che hanno una grande efficacia e spesso minori effetti collaterali.

Nonostante ciò resta un caposaldo della terapia dei tumori. E spesso, piuttosto che essere messa in soffitta, è la base su cui poi impostare trattamenti innovativi, grazie a cui si riesce a ottenere un controllo a lungo termine della malattia. Una vera e propria cronicizzazione che può durare per anni. Potenzialmente per una vita. É quanto sta avvenendo per esempio nel carcinoma ovarico.

Ce lo racconta Domenica Lorusso, professoressa di Ginecologia e ostetricia dell'Università Cattolica del Sacro Cuore di Roma.

«Il tumore ovarico è un tumore che purtroppo, non avendo un test di screening efficace, paga il prezzo di una diagnosi tardiva in più dell'80% delle pazienti. Noi usiamo da venti anni uno standard di chemioterapia che è rappresentato dalla combinazione di due farmaci. SI tratta di una combinazione estremamente efficace nel tumore dell'ovaio perché oltre l'80% delle pazienti risponde a questa linea di chemioterapia. Il vero problema è che

abbiamo scoperto che sospendendo la chemioterapia, proprio perché la diagnosi è tardiva, una quota importante di pazienti, fino al 70%, sviluppava una ripresa di malattia. E quindi una recidiva di malattia entro i primi due anni dalla fine della chemioterapia».

La ricerca si è impegnata per anni cercando di identificare farmaci che fossero in grado di mantenere nel tempo i risultati ottenuti con la chemioterapia. Medicinali che, da un lato, fossero in grado di tenere a bada il tumore, ma dall'altro fossero più tollerati e con minori effetti collaterali della chemio.

«Questi farmaci oggi li abbiamo», continua Lorusso. «Oggi le terapie di mantenimento nel tumore ovarico sono una certezza. E sono gli antiangiogenetici che vengono combinati con la chemioterapia e proseguiti per un anno al termine della chemioterapia nelle pazienti con malattia di nuova diagnosi. Oppure un'altra classe importante denominata dei PARP inibitori, che possono essere utilizzati come terapia di mantenimento sia nella malattia di nuova diagnosi sia al momento della recidiva».

Quello che sta avvenendo, continua la specialista, è che «andiamo sempre più verso una strategia di cura personalizzata per ogni paziente. Che tenga conto delle caratteristiche cliniche della malattia, delle caratteristiche molecolari del tumore, delle mutazioni in esso presenti, ma anche delle caratteristiche dell'intervento chirurgico, se per esempio ha portato a residuo assente o se invece c'è ancora residuo di malattia. Grazie a questi farmaci stiamo andando davvero, sempre di più, verso una strategia di cura personalizzata».

# Persone, oltre la malattia

*di Sandro Iannaccone*

Operabile o non operabile. Quando si parla di cancro quel piccolo avverbio, quella negazione - NON - vale un destino. Perché ancora oggi, nonostante gli straordinari risultati conseguiti dalla ricerca oncologica in campo farmacologico o diagnostico, la possibilità di rimuovere fisicamente la malattia è ancora la prima e migliore scelta per quasi tutte le neoplasie, soprattutto per quelle solide e allo stadio iniziale.

Il rapporto tra cancro e chirurgia è tutt'altro che recente.

«Nessun cancro guarisce a meno che non lo si estirpi radicalmente; se ne resta anche una minima parte, la malignità si sviluppa anche dalla radice», scriveva all'inizio del 1300 il medico francese Henri de Mondeville.

De Mondeville aveva appreso molte informazioni sui tumori a Bologna, alla scuola del vescovo e medico Teodorico de' Borgognoni: anche lui proponeva di eliminarli con il bisturi. E poiché era consapevole della difficoltà di definire la reale estensione delle neoplasie, per maggiore sicurezza promuoveva anche la rimozione di una porzione dei tessuti sani adiacenti.

Sono passati sette secoli da allora e questo caposaldo della chirurgia oncologica è ancora valido. Può essere riassunto in una sola parola: radicalità. E comporta che il cancro sia rimosso a qualsiasi costo, senza considerare il rischio che questo rappresenta per il paziente e il possibile deterioramento della sua qualità della vita.

È un principio che ha continuato a risuonare, più o meno inalterato, fino a poco più di cinquant'anni fa. Certamente non per imperizia dei medici, ma perché fino alla seconda metà del Novecento le terapie non chirurgiche contro il cancro erano davvero poche. E davvero poco efficaci.

In mancanza di meglio, bisognava tagliare, estirpare, rimuovere, amputare.

Per andare oltre questo suo dogma, la chirurgia ha dovuto non solo migliorare sé stessa ma anche sfruttare le altre branche della medicina, con la scoperta di terapie non chirurgiche sempre più efficaci, la progressiva specializzazione dei clinici, le sempre più profonde conoscenze della biologia dei tumori.

Il dogma della radicalità nella chirurgia oncologica è cominciato a cadere in un luogo e in un momento precisi. A Ginevra, nel 1969, quando al Congresso mondiale di Oncologia prese la parola il professor Umberto Veronesi.

Quasi 45 anni, Veronesi era all'epoca chirurgo all'Istituto dei tumori di Milano. In pochi minuti



cambiò la medicina e la vita di milioni di pazienti con il cancro.

Veronesi cominciò a parlare di “chirurgia conservativa” per il trattamento del cancro al seno. Era convinto che non sempre, e non necessariamente, per trattare il tumore fosse necessario ricorrere alla mastectomia, un intervento che prevedeva l’asportazione totale della mammella, dei linfonodi dell’ascella e dei muscoli pettorali, a cui spesso si aggiungevano lunghe sedute di radioterapia.

Era un intervento così invasivo che non di rado le donne preferivano nascondere la malattia fin quando non c’erano più chance di guarigione.

«Ero giovane, ero italiano, venivamo considerati scienziati di serie B, e trasgredivo all’ortodossia del tempo. Tre qualità sufficienti a venire isolato dalla confraternita. In altre parole, mi diedero del pazzo», racconterà anni dopo a La Repubblica Umberto Veronesi .

Invece aveva ragione. E negli anni seguenti una lunga sperimentazione certificherà la correttezza della sue ipotesi. Da allora milioni di donne sono state operate al seno senza che si asportasse l’intera mammella. Molte di loro sono guarite preservando quanto più possibile della loro femminilità.

Umberto Veronesi ha dato un contributo fondamentale ai progressi nella lotta al cancro. Tuttavia, la sua intuizione non sarebbe stata possibile senza un nuovo modo di svolgere la professione di chirurgo oncologo. Non un chirurgo come gli altri, come ci spiega Alessandro Gronchi, responsabile della

Chirurgia dei sarcomi all'Istituto nazionale tumori di Milano e past-president della Società italiana di chirurgia oncologica.

«La chirurgia oncologica degli ultimi cinquant'anni è cambiata sostanzialmente grazie a due cose principali. La prima è stata la progressiva acquisizione delle competenze di oncologia da parte dei chirurghi. Storicamente, i chirurghi erano chirurghi generali: si occupavano dei distretti, all'inizio erano meno specializzati di oggi. Il chirurgo oncologo ha aggiunto competenze che riguardano principalmente la conoscenza della biologia, della storia naturale della malattia e permettono di fare scelte più direttamente legate non solo alla tecnica, ma anche alla cura».

Il secondo aspetto, continua Gronchi, «è stato quello di capire come intervenire nell'ambito delle patologie oncologiche facendo un bilancio tra la resezione e la qualità della vita. Quindi di ottenere lo stesso risultato a prezzi inferiori. Il classico esempio di questo cambiamento, il punto di maggiore importanza, è stato il passaggio dalla chirurgia estesa della mammella alla chirurgia conservativa, negli anni Settanta. Questo processo, iniziato con la chirurgia del seno, è poi proseguito in tanti altri distretti anatomici, per esempio la chirurgia del retto, che fino agli anni Settanta-Ottanta comportava deviazione definitiva con un sacchetto dove andavano a finire le feci, perché non si poteva ricostruire o mantenere integro il passaggio fisiologico. Oggi questo intervento è necessario solo eccezionalmente».

Ma c'è forse una lezione ancora più importante che abbiamo imparato in questi anni. E che ha molto a che vedere con la chirurgia.

È il fatto che il paziente non è “solo” il cancro, non è solo la sua malattia da combattere a ogni costo, facendo del corpo del paziente un campo di battaglia.

Abbiamo capito che chi è malato di cancro è una persona e ha anche altri bisogni che che toccano la sfera emotiva, sociale, relazionale.

E così, quasi di pari passo alla nascita della chirurgia oncologica, è nata a fianco la psicologia oncologica, o psiconcologia, che si occupa proprio di prendersi cura dei “bisogni disattesi”, delle “dimensioni altre” delle persone alle quali è stato diagnosticato un tumore.

«I bisogni delle persone con cancro sono specifici», spiega Luigi Grassi, professore di Psichiatria all'Università di Ferrara, tra i fondatori della Società italiana di psiconcologia. «Chi ha un cancro ha bisogni disattesi che riguardano tutte le dimensioni dell'essere, non solo di tipo fisico legate al modo in cui la malattia colpisce l'organismo, ma riguarda anche la dimensione emotiva, il travaglio emotivo legato al fatto che una diagnosi di cancro può minacciare la vita». I bisogni, però, sottolinea Grassi, riguardano anche «la dimensione dei rapporti interpersonali. Il cancro è infatti una malattia familiare, per il fatto che coinvolge altri attori presenti nel contesto sociale della persona: i familiari stretti, i caregiver, il nucleo degli amici intimi. Colpisce quello che si chiama contesto sociale intimo, ma anche il contesto sociale esterno, il

ritorno al lavoro. E poi la dimensione spirituale che coinvolge i valori gli aspetti etici, il senso e il significato che si attribuisce alla vita, che può cambiare, talora in senso molto positivo, dopo una malattia».

Il momento della chirurgia costituisce uno snodo cruciale. Che la nuova sensibilità della medicina sta contribuendo a rendere meno traumatica per i malati.

«In passato la chirurgia era l'unico strumento che veniva impiegato in ambito oncologico: non esistevano negli anni Cinquanta le chemioterapie, quindi il chirurgo aveva un ruolo fondamentale. Tanto che la psiconcologia è nata proprio in quegli anni, in particolare al Memorial Sloan Kettering Cancer Center di New York, grazie soprattutto al lavoro dello psichiatra Arthur Sutherland, che cercava di approfondire l'impatto psicologico della chirurgia oncologica», aggiunge Grassi. «Oggi le cose sono cambiate: grazie alla chirurgia più conservativa è minore l'impatto sulla dimensione fisica legata al cambiamento dell'immagine corporea e alle possibili disabilità secondarie».

Siamo partiti da interventi demolitivi e traumatici. Siamo passati per un nuovo modo di concepire la chirurgia più rispettosa del corpo e della vita del paziente. E insieme abbiamo visto prendere forma una nuova disciplina, la psiconcologia, che vuole accompagnare il malato attraverso l'esperienza della malattia.

E adesso? Dove andiamo? Cosa ci aspetta? Quali sono gli orizzonti della chirurgia oncologica?

In questo campo, l'avanzamento nelle conoscenze della biologia dei tumori va di pari passo all'innovazione tecnologica, ma anche a una profonda riorganizzazione del lavoro in cui l'immagine del medico o del chirurgo solitario è soppiantata da team multidisciplinari in cui ogni competenza va ad arricchire le altre.

Dal punto di vista tecnico, la grande innovazione da qualche anno è quella della mini-invasività, che sempre più spesso si avvale anche dell'aiuto dei robot-chirurghi.

«La chirurgia oncologica affronta anch'essa le sfide dell'innovazione. Queste sfide sono rappresentate da alcuni concetti fondamentali. Prima di tutto la chirurgia mini-invasiva, che è iniziata già circa trent'anni fa, ma che si è evoluta tantissimo grazie all'introduzione della chirurgia robotica», dice Anna Fagotti, direttrice dell'Unità operativa complessa di carcinoma ovarico del Policlinico Gemelli di Roma e professore di Ginecologia e ostetricia all'Università Cattolica della Capitale. «Oggi assistiamo alla comparsa sul mercato di nuove piattaforme robotiche, che hanno il vantaggio di essere più avanzate e fornire avanzamenti in termini di qualità di immagine, di utilizzo di strumenti, ma anche di accesso al campo operatorio, che ci consente di approcciare delle aree anatomiche che prima erano più difficili. Ciò consente di fare una chirurgia più precisa», aggiunge la specialista. «Un altro degli orizzonti della chirurgia, è la chirurgia guidata sulle immagini: quello che cerchiamo di fare è programmare e pianificare interventi a volte anche molto grandi e molto

complessi, che prevedono sia una parte demolitiva sia poi una parte ricostruttiva grazie all'imaging e quindi siamo in grado di essere molto precisi sia nel prevedere quelli che sono i tempi operatori e le necessità intra-operatorie di specialisti di vario settore e quale sarà l'outcome post-operatorio di questo intervento. Spesso questo è molto utile quando usiamo una chirurgia mininvasiva alla ricerca di localizzazioni un po' complesse dal punto di vista anatomico, e quindi identifichiamo per esempio il posizionamento dei bracci robotici o quali strumenti possono essere necessari».

Mini-invasività, chirurgia non demolitiva. Se questa è la strada maestra che negli ultimi cinquanta anni ha intrapreso la chirurgia oncologica in nome del rispetto del paziente, della preservazione della qualità di vita, c'è anche un altro percorso parallelo lungo cui si muovono i chirurghi.

Un percorso che torna allo spirito delle origini, alla stessa ragion d'essere della chirurgia: combattere la malattia anche quando sembra invincibile.

«Maxi-invasività», la chiama Alessandro Gronchi. Vale a dire «la possibilità di fare cose molto complicate per poter rimuovere malattie che un tempo non si rimuovevano. Questo grazie al fatto che le conoscenze sull'integrazione delle diverse discipline sono sicuramente aumentate e gruppi multidisciplinari composti da chirurghi esperti in diversi distretti oggi sono all'ordine del giorno. Su patologie oncologiche particolarmente complesse, queste sono cose che possono fare veramente la differenza e rendere operabili tumori che un tempo

non lo erano. Quello che si può dire della chirurgia oncologica è che non ha limiti. Non c'è un limite tecnico e non ci deve essere un limite tecnico. Chi fa chirurgia oncologica oggi non si dovrebbe fermare praticamente davanti a nulla».

# Molto più che una fotografia

*di Antonino Michienzi*

Una tosse persistente. Un dolore un po' strano. Una semplice stitichezza che non passa. Il nostro corpo ci avverte della presenza del cancro in tanti modi.

In alcuni casi più fortunati lo fa molto presto, con sintomi così anomali da rendere impossibile non alzare il livello di guardia. Altre volte i campanelli di allarme sono poco specifici, si confondono con i rumori di fondo della quotidianità del nostro organismo. E a lungo passano inosservati.

Non di rado, poi, siamo noi che decidiamo di non dare loro ascolto: per paura, per mancanza di tempo, perché, magari, non è il momento giusto...

Per tutti però arriva il momento in cui la malattia si rivela. «La diagnosi di cancro è come uno tsunami che ti investe», dice il presidente dell'Associazione italiana di oncologia medica, Saverio Cinieri. «Il paziente, quando ha il sospetto o la diagnosi accertata, viene investito non da solo, ma insieme a caregiver, familiari, figli, da questa diagnosi che è spesso, nella mentalità di molti pazienti, una diagnosi ineluttabile. Ciò fa sì che ci sia una tensione emotiva molto forte.



Tanto è forte l'impatto della diagnosi che per noi medici, durante i colloqui, diventa necessario dare le informazioni, anche quelle positive, un pezzo alla volta perché la capacità di assorbire informazioni, sia positive sia negative, non è molto elevata e la possibilità che il paziente e il caregiver si distruggano focalizzandosi soltanto su alcuni degli aspetti che vengono detti è altissima», continua Cinieri. «È complesso, dal punto di vista comunicativo, dare una diagnosi di una malattia oncologica del paziente anche quando ha prognosi buona. Ricordiamoci che una diagnosi precoce di cancro della mammella con tumori di piccole dimensioni, nella maggior parte dei casi non porterà a morte la paziente, ma ci sarà guarigione, con vita lunga e probabilmente immune dalla malattia. Ma questo non è comprensibile, in quel momento».

In realtà, siamo fortunati. Viviamo in un'epoca in cui la tecnologia ci consente di identificare anche microscopiche anomalie del nostro corpo. È anche grazie a questa capacità che oggi siamo in grado di curare il cancro molto più spesso che in passato.

Non è stato sempre così. Fino a solo mezzo secolo fa, il massimo della tecnologia di cui disponevano i medici per guardare all'interno del nostro corpo erano i vecchi raggi X, che consentivano di vedere le ossa o qualche massa particolarmente grande e densa. Nient'altro.

Il più delle volte, fino ad allora, la malattia veniva scoperta quando era troppo tardi.

Ma alla fine degli anni Sessanta del secolo scorso successe qualcosa che ha cambiato completamente la nostra capacità di scoprire il cancro. È una vera rivoluzione. Per cui dobbiamo ringraziare soprattutto un ingegnere inglese. E un po' perfino i Beatles.

L'ingegnere si chiama Godfrey Hounsfield; era un uomo poliedrico che dopo la laurea iniziò a lavorare per la EMI, la casa discografica che produceva anche apparecchiature per la registrazione. In questo ruolo cominciò a occuparsi di computer, l'ultimo ritrovato della tecnica che in quegli anni muoveva i primi passi. Fu mentre lavorava alla realizzazione di un computer più efficiente che l'interesse di Hounsfield fu attirato dalla possibilità che la nuova macchina fosse in grado di catturare ed elaborare le immagini.

Da qui all'idea che le immagini da catturare potessero essere quella acquisite attraverso i raggi X il passo fu breve per la mente vulcanica di Hounsfield.

È qui che entrano in gioco i Beatles, che hanno inciso gran parte dei loro dischi proprio con un'etichetta di proprietà della EMI. Si racconta che i proventi derivanti dallo straordinario successo del gruppo di Liverpool consentirono alla casa discografica di investire nella nuova macchina cattura-immagini di Honsfield. E pare che lo stesso Paul McCartney abbia investito parte dei suoi risparmi nello sviluppo della nuova tecnologia.

Aneddoti a parte, le ricerche produssero frutti quanto mai tangibili e nel 1971 all'Atkinson Morley's Hospital di Wimbledon fu installata la prima Computed Assisted Tomography, il prototipo di quella

che oggi conosciamo come Tac o Tc, un dispositivo che consente di acquisire migliaia di scansioni a raggi X del corpo da differenti angolazioni e poi di ricomporle al computer in un'immagine 3D, navigabile, di ogni angolo del nostro organismo.

Per questi lavori Honsfield vinse il Premio Nobel nel 1979 insieme al fisico sudafricano Allan Cormack.

La Medicina non sarebbe stata più la stessa.

Intanto, alla Tac si sono affiancate altre tecnologie: inizia a diffondersi l'ecografia, che sfrutta gli ultrasuoni e il modo in cui "rimbalzano" sugli organi per ricostruire le immagini dell'interno dell'organismo.

Arriva la risonanza magnetica, che non usa radiazioni ionizzanti, ma campi magnetici e onde a radiofrequenza per acquisire le immagini del corpo e in alcuni casi può fornire informazioni più precise della Tac.

E poi la Pet che può svelare molto della natura del tumore. La Pet, il cui nome sta per tomografia a emissione di positroni, sfrutta l'alta attività delle cellule tumorali per identificarle e "marchiarle" con una sostanza radioattiva che viene poi visualizzata attraverso uno speciale scanner. Consente non solo di trovare il cancro primario ma anche di visualizzare metastasi in organi distanti e difficilmente identificabili. La sua capacità di captare l'attività della malattia consente anche di verificare se il trattamento sta funzionando o se c'è una ripresa della patologia.

Nel tempo si sono ideate strategie per combinare questi esami, per esempio integrando l'alta capacità di

ricostruire le mappe del corpo propria di Tac e risonanza con quella di fornire informazioni metaboliche della Pet.

E ogni giorno assistiamo a progressi nel campo dell'imaging grazie a cui aumentano le nostre capacità, non solo di trovare un tumore ma di farlo spesso in uno stadio precoce. E poi di avere informazioni su quanto è aggressivo o se si sta diffondendo nell'organismo e di seguirne il decorso. Mettendoci talvolta nelle condizioni di anticiparne le mosse.

Informazioni preziose che possono aumentare le chance di guarigione dei malati.

Scovare un sospetto tumore è però solo il primo passo nel percorso della diagnosi. Un passaggio decisivo resta ancora lo studio della massa tumorale per comprenderne la natura esatta: il tipo di cellule che lo compongono, la sua estensione, l'aggressività. È il cosiddetto esame istologico, essenziale per individuare il trattamento più adeguato. Può avvenire attraverso la biopsia o con un prelievo di tessuto durante l'intervento chirurgico. E anche quello è un momento delicatissimo nel percorso della diagnosi, come spiega Saverio Cinieri.

«È il secondo passaggio chiave: la necessità di fare gli esami di stadiazione della malattia e poi l'eventuale invio al chirurgo se il paziente non è stato già operato. Anche qui le domande sono complesse e bisogna fare dei colloqui che siano quanto più coinvolgenti e multidisciplinari possibili, magari con la presenza del chirurgo o del radioterapista. Il terzo punto è quello

della terapia, una volta fatta la diagnosi bisogna descrivere il tipo di terapia e le aspettative che si possono avere dalla terapia stessa. La prima domanda che viene fatta dai pazienti riguarda spesso gli effetti collaterali. Bisogna stare attenti perché spesso la comprensione degli effetti collaterali tende a sovrastare l'utilità della terapia», dice ancora il presidente Aiom.

Eravamo quasi ciechi, ma esattamente cinquant'anni fa l'avvento delle tecniche di imaging, ci ha permesso di navigare visivamente l'interno del nostro corpo. L'analisi istologica del tumore ci ha consentito, come un ingrandimento ad alta risoluzione, di conoscere meglio la malattia: il tipo di cellule che lo compongono, la loro aggressività, la tendenza a migrare.

Il concetto di diagnosi, però, negli ultimi anni è profondamente cambiato, arricchendosi di un ulteriore tassello che arriva ancora più a fondo nella conoscenza delle caratteristiche del tumore. Ciò è avvenuto grazie a una disciplina che è stata il motore di molti dei progressi ottenuti nel campo delle scienze della vita: la biologia molecolare.

Cosa sia ce lo racconta Alessia Ciarrocchi, biologa molecolare a capo del Laboratorio di Ricerca traslazionale dell'Azienda sanitaria locale di Reggio Emilia.

«La biologia molecolare è un settore specifico di questa disciplina molto più ampia che è la biologia, che è la scienza che studia la vita. Come si capisce bene dal nome stesso, la biologia molecolare è quella

parte della biologia che studia le molecole. E studia le molecole in tanti modi diversi, nell'ambito della loro strutture, ma anche e soprattutto nelle dinamiche relazionali con cui le molecole si interfacciano nei meccanismi che sono alla base della vita», spiega Ciarrocchi.

Per capirlo è utile immaginare le nostre cellule come se fossero una grande città, dice la ricercatrice. «Ci sono dei grandi quartieri, ma ci sono soprattutto molecole che entrano in relazione tra di loro e nel farlo si influenzano vicendevolmente. Ciascuno dei processi che sono alla base della nostra vita sono in realtà una rete estremamente interrelata di relazioni tra molecole. La biologia molecolare cerca di capire quali sono queste molecole, come entrano in relazione, quale funzione ciascuna di esse ha e come di fatto la loro funzione, nel quadro complesso della cellula, definisce questo sistema molto complicato che è la cellula e anche la vita delle persone».

È questo viaggio nell'infinitamente piccolo che ci ha permesso di cambiare prospettiva sul cancro e ha innescato un cascata di cambiamenti che alla fine è riuscita a portare risultati tangibili ai malati.

«Il cancro è una malattia che parte da una deregolazione dei processi che normalmente concorrono al funzionamento corretto di una cellula. Pertanto la biologia molecolare è stata uno dei pilastri nella comprensione di quei meccanismi con cui un tumore si forma e progredisce e avanza nel corso del suo sviluppo», continua Ciarrocchi. «Questa cosa è importante perché sostanzialmente solo dopo aver capito come funzionano questi meccanismi e come si

deregolano nell'ambito di una patologia è possibile intervenire. Quindi, grazie alle conoscenze ottenute nell'ambito della biologia molecolare negli ultimi venti, trenta anni adesso siamo in grado di ricapitolare molti dei meccanismi che servono al tumore per formarsi, svilupparsi, ma anche per resistere alla varie terapie».

È grazie a queste conoscenze che gli ultimi tre decenni sono stati ricchi di innovazione nel campo dell'oncologia.

«L'applicazione della biologia molecolare è stato lo strumento che ha migliorato drasticamente la modalità di gestione complessiva di un paziente oncologico perché ha permesso ai medici di avere strumenti che hanno migliorato la diagnosi e quindi la capacità di identificare un tumore anche nelle fasi precoci della malattia, ha migliorato la prognosi e quindi la classificazione del rischio permettendo sempre di più percorsi approcci aderenti al reale rischio di malattia che i pazienti hanno, e soprattutto ha migliorato le terapie. Perché attraverso la comprensione di questi meccanismi che sono alla base delle malattie oncologiche abbiamo identificato molecole o meccanismi che sono essenziali per le cellule tumorali», conclude Ciarrocchi.

Molecole, mutazioni, geni.

Parole che fino a qualche tempo fa sembravano argomenti da laboratorio oggi fanno parte della quotidiana gestione dei pazienti con cancro per i quali la diagnostica molecolare è diventata una componente

essenziale in tutte le fasi della malattia. E in alcuni casi, perfino prima che ci si ammali.

In molti è rimasta impressa la storia di Angelina Jolie. Il 14 maggio 2013 confessò sul New York Times di essere portatrice di anomalie genetiche che la esponevano a un rischio altissimo di ammalarsi di cancro.

Il suo articolo cominciava così: «Mia madre ha combattuto contro il cancro per quasi un decennio ed è morta a 56 anni. Ha resistito abbastanza a lungo da incontrare il primo dei suoi nipoti e tenerlo tra le sue braccia. Ma gli altri miei figli non avranno mai la possibilità di conoscerla e di provare quanto fosse amorevole e gentile», scriveva l'attrice. «Parliamo spesso della “mamma della mamma” e mi ritrovo a cercare di spiegare la malattia che l'ha portata via da noi. Mi hanno chiesto se poteva succedere lo stesso a me. Ho sempre detto loro di non preoccuparsi, ma la verità è che porto un gene "difettoso", BRCA1, che aumenta notevolmente il mio rischio di sviluppare un cancro al seno e alle ovaie. I miei medici hanno stimato che avevo un rischio dell'87% di cancro al seno e un rischio del 50% di cancro alle ovaie, sebbene il rischio sia diverso da donna a donna».

Il seguito della storia è noto: l'attrice ha deciso di ridurre drasticamente il rischio di ammalarsi ricorrendo all'asportazione preventiva del seno e dell'ovaio.

Quello di Angelina Jolie è solo il caso più eclatante di persone portatrici di peculiarità genetiche che aumentano il rischio di sviluppare il tumore. Solo in



Italia si stima che ci siano tra le 50 e le 100 mila famiglie in cui sono presenti mutazioni genetiche che alzano il rischio di cancro da due a quaranta volte rispetto alla norma. Sono invece 60 mila le persone che si ammalano ogni anno di tumori ereditari. Per tutti loro la diagnostica molecolare è decisiva. E consentire una gestione ottimale del rischio di ammalarsi, che non per forza corrisponde a quella che Angelina Jolie chiamava «la mia scelta medica». Ma che potrebbe per esempio essere una maggiore capacità di identificare i tumori in una fase molto precoce, aumentando le chance di cura e di guarigione.

Questo è però solo uno dei campi di applicazione della diagnostica molecolare nella gestione dei pazienti con cancro. Le indagini sulle caratteristiche intime del tumore aiutano a conoscere meglio la malattia, lo stadio, la sua aggressività, il rischio di recidiva. Soprattutto, sono la premessa imprescindibile all'utilizzo dei farmaci a bersaglio molecolare capaci di interferire proprio con le caratteristiche biologiche del tumore.

Spesso sono utili per monitorare l'evoluzione della malattia nel tempo. Il tumore, infatti, non rimane sempre uguale a sé stesso. In molti casi, spontaneamente o come conseguenza dei trattamenti effettuati, progressivamente acquisisce caratteristiche nuove. Perde sensibilità a un farmaco, acquisisce quella verso un nuovo medicinale. Soltanto conoscendo questa trasformazione è possibile adattare la terapia.

A volte, invece, la conoscenza dettagliata delle caratteristiche molecolari del tumore può essere di aiuto per evitare trattamenti inefficaci. È il caso, per esempio, delle donne affette da tumore al seno: una parte di loro può evitare la chemioterapia perché non ne trarrebbe alcun beneficio.

Così le indagini molecolari ci consentono di dare a ciascun paziente i migliori strumenti terapeutici disponibili per migliorare l'aspettativa e la qualità di vita.

È cambiata l'oncologia, una trasformazione che qualcuno descrive come un passaggio da un modello istologico e del tumore di origine a uno mutazionale. Vale a dire da un approccio alla malattia in cui tutto era deciso dalla sede in cui insorgeva il tumore e dal tipo di cellule che lo componevano, a uno in cui a guidare le scelte sono caratteristiche molecolari del tumore.

La sfida, ora, è rendere questa opportunità accessibile a tutti i pazienti, come ci ricorda ancora il presidente Aiom, Saverio Cinieri. «È veramente importante garantire a tutti i test genetici. Tanto che come Aiom insieme ad altri esperti di patologia abbiamo quasi terminato una relazione per garantire a tutti i test NGS per l'adenocarcinoma del polmone, che è la patologia che più si avvantaggia di questi test. È ovvio che è un processo lungo che richiede la collaborazione tra varie tipi di Società e oncologi, chirurghi, patologi, biologi molecolari, ma è un processo che ormai è nei fatti e sul quale i vantaggi arriveranno a breve. La comunità oncologica medica

italiana è pronta, recepisce e ha conoscenza completa delle necessità del paziente».

# A ogni paziente la sua cura

*di Antonino Michienzi*

Se fossimo in un fumetto, il cancro sarebbe il più cattivo dei cattivi. Multiforme, dotato di capacità straordinarie di moltiplicarsi e di sopravvivere in condizioni estreme. Grazie a peculiarità, quasi dei superpoteri, che lo distinguono dalle altre cellule.

Tuttavia, proprio queste peculiarità, che sono i suoi punti di forza, possono essere utilizzate a nostro favore. Lo abbiamo capito negli ultimi trent'anni studiando nel dettaglio il funzionamento dei tumori e affinando gli strumenti per combatterlo.

È una storia che si dipana a partire dagli anni Settanta del secolo scorso per poi prendere velocità nell'ultimo ventennio. E che ci ha fatto entrare nell'era dell'oncologia di precisione.

Facciamo un passo indietro. Il cancro, come abbiamo visto nel primo capitolo, è costituito da un insieme di cellule che, per diventare tumorali, deve acquisire numerose caratteristiche anomale rispetto a quelle sane. Le cellule tumorali sono un po' come un orologio che, nel tempo, cambia, inserendo

gradualmente ingranaggi alternativi a quelli originali. Ingranaggio su ingranaggio, alla fine le cellule tumorali acquisiscono la capacità di funzionare in un modo del tutto nuovo rispetto a quelle sane. Per esempio, diventano capaci di moltiplicarsi più del dovuto oppure di trarre energia da fonti alternative; imparano a spegnere la reazione del sistema immunitario per agire indisturbate oppure a migrare e piantare “semi” in altre parti del corpo: sono quelle che conosciamo come metastasi.

Questi ingranaggi altro non sono che una serie di meccanismi molecolari: alterazioni genetiche, interazioni tra proteine, cascate di reazioni chimiche. Ogni forma tumorale ha i suoi peculiari ingranaggi, alcuni invece si ritrovano trasversali da un tumore all'altro.

Di tutto ciò fino a poco più di trent'anni fa sapevamo molto poco. È stata proprio l'acquisizione di queste conoscenze a rendere possibile la rivoluzione della medicina di precisione.

In che modo?

Abbiamo capito che queste peculiarità del cancro, questi ingranaggi che rendono le cellule tumorali delle “super-cellule”, possono essere sfruttate per scardinare il tumore. Alcuni di quei meccanismi sono infatti vitali e colpirli può causare la morte delle cellule tumorali oppure depotenziarle; in altri casi queste peculiarità possono essere usate per attivare meccanismi di difesa spontanei del corpo, in altri ancora per sensibilizzare le cellule tumorali ad altri trattamenti.

Abbiamo capito, insomma, che ogni cancro può avere la sua kriptonite: basta trovarla. Da allora, decine di migliaia di ricercatori ogni giorno sono impegnati a descrivere in maniera raffinatissima i complessi meccanismi delle tante varianti di cancro. Gene per gene, proteina per proteina, molecola per molecola. Alla ricerca del meccanismo giusto, di quell'ingranaggio che, se fatto inceppare, può fermare la cellula tumorale.

È così che a partire dagli anni Novanta a oggi sono state scoperte quasi cento terapie mirate, le cosiddette *target therapy*, che hanno cambiato la vita di milioni di pazienti nel mondo.

Ed è così che siamo entrati nell'era dell'oncologia di precisione.

Ce lo racconta Gennaro Ciliberto, direttore scientifico dell'Istituto nazionale dei tumori Regina Elena di Roma.

«La terapia oncologica della malattia oncologica cosiddetta avanzata è cambiata drammaticamente negli ultimi venti anni. Prima la terapia era basata sulla chemioterapia. Con il tempo, le chemioterapie, pur se in alcune circostanze vengono mantenute, sono affiancate o addirittura sostituite da altri tipi di terapie che noi chiamiamo terapie a bersaglio molecolare. Di che cosa parliamo? Abbiamo scoperto quelle che vengono chiamate vulnerabilità molecolari del tumore, cioè alterazioni che sono responsabili dell'insorgenza e dello sviluppo del tumore, ma sono anche i talloni di Achille del tumore. Noi possiamo in maniera sempre più precisa e puntuale associare un

determinato farmaco o tipologia di farmaco a una determinata caratteristica molecolare nel tumore».

Da ciò deriva un cambiamento profondo nell'affrontare il cancro: «Innanzitutto, le terapie finiscono per non essere per tutti i pazienti, perché alcuni pazienti presenteranno la mutazione in un determinato gene del tumore, altri in un altro gene. Quindi non useremo la stessa terapia in tutti i pazienti, ma lo faremo in maniera mirata e precisa; perciò si parla di oncologia e terapia di precisione», continua Ciliberto. «Inoltre questi farmaci sono in genere molto più efficaci della chemioterapia e molto più caratterizzati dal dare meno effetti collaterali. In più, possono essere combinati con la chemioterapia per cui abbiamo un arsenale terapeutico molto più articolato di quanto avevamo in precedenza».

Per capire cosa significhi disporre di farmaci che colpiscono direttamente le vulnerabilità molecolari del tumore dobbiamo fare un salto a cavallo tra gli anni Novanta del secolo scorso e l'inizio del nuovo millennio. In quella che è ormai la storia dell'oncologia di precisione.

Il tumore al seno ha diverse forme che si distinguono per diversi fattori, specie per le caratteristiche delle cellule che lo compongono. Nel tempo, ci si è accorti che in circa un quinto dei casi, le cellule tumorali sono caratterizzate da un'abbondanza, sulla loro superficie, di recettori denominati HER2. Questi agiscono come un'antenna, captando segnali di crescita. Alimentate da questo stimolo, le cellule tumorali sono incentivate a crescere e a moltiplicarsi: proprio per questa ragione questi

tumori tendono a essere particolarmente proliferativi e a far temere prognosi peggiore.

Studiando questa caratteristica, negli anni Novanta è stato messo a punto un farmaco (il trastuzumab) che interferisce proprio con questo meccanismo: è una proteina - un anticorpo monoclonale, nello specifico - che si lega ai recettori HER2 sulla superficie delle cellule del cancro al seno. In tal modo impedisce loro di ricevere segnali di crescita, rallentando o fermando la progressione della malattia. Inoltre, una volta legato alle cellule tumorali, il farmaco richiama il sistema immunitario contro il tumore.

In questo modo, quella che era una potenzialità del cancro - una semplice proteina capace di favorirne la crescita - è stata trasformata in una sua vulnerabilità costruendo farmaci in grado di interferire con la sua azione. E rendendo disponibile una nuova chance terapeutica per le pazienti.

Ancora più eclatante è quello che è avvenuto in quegli stessi anni con la leucemia mieloide cronica, un tumore causato dalla moltiplicazione incontrollata delle cellule staminali del sangue. La quasi totalità dei casi di leucemia mieloide cronica è dovuta a un'anomalia a livello dei cromosomi, che genera una proteina che a sua volta provoca la crescita incontrollata delle cellule tumorali.

All'inizio del millennio arrivò una molecola (imatinib) che si inseriva proprio nella porzione della proteina che dava il via al segnale di crescita. Così bloccava la proliferazione delle cellule tumorali.



Carlo Gambacorti-Passerini dirige l'Ematologia dell'Ospedale San Gerardo di Monza. In quegli anni è tra i primi a fare esperimenti su quella molecola e ci racconta cosa abbia significato per i pazienti l'avvento di questo farmaco.

«Imatinib ha cambiato in maniera totale la prognosi di uno dei tipi più frequenti di leucemia, la leucemia mieloide cronica, una malattia di cui si conosceva bene la causa genetica, ma per la quale si poteva fare ben poco. Fino a prima del 1999 aveva un'aspettativa di due o tre anni, quindi una prognosi molto negativa, soprattutto se la malattia colpiva persone giovani». Il nuovo farmaco, dice Gambacorti-Passerini, «ha cambiato questa condizione in una situazione dove chi ha questa malattia ha un'aspettativa di vita che è quella di una persona normale. Abbiamo dovuto semmai combattere affinché la società capisse che una persona con questa malattia non era un condannato a morte, ma una persona che poteva fare una vita normale».

Il caso della leucemia mieloide cronica è tra i più fortunati, soprattutto perché è originata da un singolo errore genetico. La gran parte delle neoplasie ha invece cause più complesse.

Nel tempo, tuttavia, anche per molti di questi tumori dall'origine più articolata la ricerca ha trovato opzioni terapeutiche efficaci, sfruttando innumerevoli meccanismi vitali per le cellule tumorali.

Approcci sempre più innovativi in cui, a volte, il vecchio e il nuovo riescono a convivere in un'ottica completamente nuova.

È il caso per esempio dei farmaci anticorpo-coniugati, un approccio in cui la potenza della chemioterapia incontra la precisione dei farmaci a bersaglio molecolare, potenziandosi a vicenda.

L'idea è semplice, sebbene la sua realizzazione abbia richiesto un complesso lavoro di ricerca che rendesse possibile far viaggiare insieme due tipi di farmaci completamente diversi l'uno dall'altro. Il primo è un farmaco a bersaglio molecolare. Diretto, per esempio, contro la proteina HER2 che, oltre che nel cancro al seno, può essere espressa in maniera abnorme anche nei tumori dello stomaco, del polmone, del colon-retto. Oppure contro un'altra proteina denominata TROP2, anch'essa espressa in molti tumori, ma che soprattutto è uno dei pochi bersagli molecolari che finora si sia riusciti a identificare nel tumore al seno triplo negativo, il più sfuggente delle neoplasie del seno. O, ancora, la proteina HER3 che si trova in oltre l'80% dei tumori non a piccole cellule del polmone. La ricerca ha identificato molecole in grado di riconoscerli e colpirli.

Ma i farmaci anticorpo-coniugati aggiungono un secondo elemento: un chemioterapico che aumenta l'efficacia della cura, spesso riuscendo, per esempio, a uccidere cellule che sono diventate resistenti ai farmaci mirati.

In tal modo, anche se non si riesce a debellare completamente la malattia, si riesce a tenere a bada il cancro per periodi sempre più lunghi. Senza incorrere negli effetti collaterali della chemioterapia sistemica.

Questo approccio ha già consentito di ottenere risultati importanti nel tumore al seno metastatico HER2 positivo, ma sta dando prova di efficacia anche nel tumore allo stomaco, in quello al polmone non a piccole cellule, nel cancro al seno triplo negativo e nel tumore al seno HER2 positivo, anche quando l'espressione della proteina HER2 è presente solo a bassi livelli.

Svelare i meccanismi che danno linfa al cancro. Trovare un modo per arrestarli. E, una volta raggiunto l'obiettivo, farlo in modo ancora migliore. Così si è mossa la ricerca oncologica negli ultimi trent'anni, consentendo in alcuni casi salti epocali, in altri progressivi miglioramenti che nel tempo hanno fatto guadagnare anni di vita a milioni di pazienti con cancro.

L'oncologia di precisione sta però andando oltre. Questo approccio ci sta facendo comprendere che la distinzione tra tumori a cui tradizionalmente eravamo abituati, in molti casi, ha fatto il suo tempo.

Tumori a carico di uno stesso organo, infatti, possono essere mossi da meccanismi completamente differenti da un paziente all'altro. E, quindi, richiedere terapie diverse.

Specularmente, però, una stessa vulnerabilità si può trovare in tumori che apparentemente non hanno niente a che vedere tra di loro. Così, un farmaco che era stato sviluppato, per esempio, per il cancro al polmone può rivelarsi risolutivo anche per un linfoma, se alla base c'è lo stesso meccanismo.

È esattamente il caso di fronte a cui si è trovato poco più di dieci anni fa Carlo Gambacorti-Passerini quando ad ammalarsi di tumore fu un'infermiera che lavorava nel suo reparto: Stefania.

«Stefania era venuta a lavorare al San Gerardo nel 2009 per sostituire un'altra infermiera che si era dimessa, un avvicendamento di personale molto standard. Purtroppo dopo pochi mesi di lavoro si è ammalata lei stessa. E si è ammalata di un linfoma anaplastico ALK positivo per il quale in quel momento era previsto solo un approccio chemioterapico. Questa strategia in molti pazienti ha un buon successo, ma non sempre. Stefania, sfortunatamente, era tra quelli che non hanno avuto una buona risposta. È passata attraverso una serie di chemioterapie di prima seconda, terza e anche quarta linea sempre con risposte transitorie che venivano seguite dopo poche settimane da una recidiva del linfoma».

Il linfoma di Stefania ha però una caratteristica particolare: le cellule tumorali hanno anomalie a carico del gene ALK. E in quei mesi sta per arrivare sul mercato un nuovo farmaco che aggredisce proprio quei meccanismi. Peccato che quella molecola sia pensata per il tumore al polmone.

«A quel punto io ho cercato di darle una mano anche se lei ormai si era ritrasferita a Pescara da dove veniva soltanto per fare le terapie. Ho ottenuto in maniera rocambolesca la possibilità di usare quel farmaco in modo compassionevole per un linfoma. Quindi Stefania è stata la prima paziente al mondo con linfoma a essere trattata in questo modo».

La risposta alla terapia è eccezionale e già dopo pochi giorni si vedono miglioramenti. «Dopo di che Stefania progressivamente ha riacquisito una sembianza normale, quando io l'ho vista per la terapia dopo cinque o sei mesi era davvero un'altra persona. Ed era una persona che probabilmente non aveva più di un mese o due di vita davanti a sé. Lei è progressivamente rifiorita nei cinque-sei mesi successivi e dopo di che ha continuato a star bene e sta bene ancora oggi che sono passati quasi dodici anni da quanto ha preso la prima pastiglia», continua Carlo Gambacorti-Passerini che, insieme a Stefania, ha raccontato questa storia in un volume a due voci dal titolo *Tu sarai la prima*.

L'episodio non è solo straordinario dal punto di vista umano. Ma coglie in pieno il cambiamento che ha compiuto l'oncologia negli ultimi lustri e che ha visto il passaggio da trattamenti indicati per un tumore, scelti per organo di insorgenza o tipo di cellule, a trattamenti che vanno a colpire le più intime caratteristiche della malattia che si manifesta nel singolo paziente. Quello che ha aperto la strada ai cosiddetti farmaci agnostici, farmaci indicati, cioè, non per un dato tumore, ma in base alla presenza o meno di marcatori molecolari.

L'oncologia è entrata letteralmente in una nuova era. In cui l'innovazione è in grado di dare benefici ogni giorno più ampi ai malati. La sfida più grande, oggi, è fare in modo che tutti i pazienti possano avere accesso alla migliore strategia terapeutica disponibile.

Una sfida non semplice, ma possibile.

«La cosa importante è cercare di portare l'innovazione a tutti i pazienti . È chiaro che questo è particolarmente facile in centri specializzati, ma diventa via via più difficile quanto più si ci si allontana da Istituti che fanno anche ricerca», dice Gennaro Ciliberto. «La maniera migliore è quella di creare reti oncologiche. La grande trasformazione che potremo avere in futuro è che in ogni Regione si stabiliscano reti oncologiche in cui, attraverso un opportuno collegamento tra gli specialisti, i casi vengano smistati e affidanti alle sedi che hanno strumenti più avanzati», aggiunge. «Senza dimenticare poi che, oltre alle terapie già approvate, abbiamo tanti nuovi farmaci che sono in fase di sperimentazione avanzata. Anche questi costituiscono una possibilità ulteriore per i pazienti per accedere all'innovazione».

Resta molto da fare, ma la strada è ormai imboccata. Oggi per una persona che si ammali di cancro le possibilità di vincere la malattia o di riuscire a convivere per molti anni con un'ottima qualità di vita sono alte.

È un successo, ma anche una sfida.

Per la sanità e la Medicina, che hanno bisogno di nuovi approcci per dedicare le giuste cure a cittadini con bisogni sanitari peculiari; ma anche per la società intera che deve ripensare l'immagine delle persone che hanno incontrato il cancro, facendo sì che la malattia non si tramuti in una sottrazione di diritti.

# Un aiuto dalle nostre difese

*di Anna Lisa Bonfranceschi*

Un fuggitivo. Tra le innumerevoli metafore con cui è possibile descrivere un tumore, quella che lo ritrae come un'entità che fugge e che si sottrae alla vista è forse tra le più azzeccate. Infatti affinché un tumore nasca e cresca deve saper sfuggire a diversi sistemi di controllo che il nostro corpo possiede per tenerlo a bada. Uno di questi è piuttosto speciale, perché di lavoro fa esclusivamente questo: il controllore.

È il nostro sistema di difesa immunitario, un insieme complesso di cellule e molecole, deputato a difenderci da tutto ciò che risulti estraneo all'equilibrio del nostro organismo. È sostanzialmente un efficiente guardiano, pronto a entrare in azione ogni volta che intercetta qualcosa di anomalo, sia esso un virus, un batterio o una cellula impazzita, come quella del cancro. Le cellule tumorali infatti sono cellule proprie del nostro corpo, ma mutate al punto tale da comportarsi in maniera del tutto diversa dalle loro vicine di casa. Questa anomalia non passa inosservata al sistema immunitario. O, meglio, non dovrebbe. I tumori, infatti, sono in grado di ingannare a proprio favore il sistema immunitario, di fatto

“spegnendolo” e di sfruttare tutto questo per un unico scopo: crescere.

Conoscere come questo avviene ci ha permesso di capire che è possibile combattere i tumori anche agendo su questo fronte, potenziando cioè la risposta immunitaria.

In condizioni normali, se tutto va come dovrebbe andare, il sistema immunitario è in grado di riconoscere le cellule anomale, come quelle di un tumore, e di eliminarle. O quanto meno di tenerle a bada. Si ritiene infatti che, tra i miliardi di cellule del nostro corpo, cellule neoplastiche si formino di continuo. Nella maggior parte dei casi, però, vengono eliminate e controllate.

Si parla di immunosorveglianza ed è un concetto che risale almeno agli inizi del secolo scorso e alle intuizioni dell’immunologo tedesco Paul Ehrlich. I tumori, però, possono accumulare capacità che li rendono in grado di sfuggire a questo controllo e così di crescere indisturbati. O quasi.

Le cellule tumorali possono infatti “imparare” a eludere questa sorveglianza, ma possono anche rendere il controllore meno abile a fare il suo lavoro. In sostanza, si possono rendere letteralmente invisibili al sistema immunitario o possono bloccarne le azioni, frenarlo, se non addirittura usarlo a proprio vantaggio.

Come ci riescono? Perdendo molecole che allerterebbero il nostro sistema di difesa o producendone altre per spegnerne l’azione.



Quello di cui abbiamo appena parlato è un puzzle complesso che abbiamo costruito con il contributo di centinaia di ricercatori da tutte le parti del mondo. Per esempio, l'immunologo italiano Alberto Mantovani, il quale negli anni Settanta ha scoperto che i tumori sono in grado di modificare a proprio favore l'ambiente circostante e di "corrompere" e "arruolare" cellule del sistema immunitario.

La comprensione di questi meccanismi molto complessi ha guidato lo sviluppo di farmaci mirati, le conoscenze sulle relazioni tra sistema immunitario e tumori hanno portato una nuova branca di trattamenti: l'immunoterapia.

L'idea che ne sta alla base è semplice: se il sistema immunitario perde colpi di fronte al tumore, perché non aiutarlo a riguadagnare terreno?

Negli ultimi anni abbiamo ideato diverse strategie per farlo, al punto che oggi, dopo la chirurgia, la chemioterapia, la radioterapia, e la target therapy, l'immunoterapia si è guadagnata il titolo di quinto pilastro nella lotta ai tumori.

Un concetto rivoluzionario perché per la prima volta non prendiamo di mira direttamente il cancro. «Si tratta di andare a uccidere le cellule tumorali in maniera indiretta, attraverso il sistema immunitario, mentre la chemioterapia e gli altri trattamenti agiscono direttamente sulle cellule», spiega Paolo Ascierto, direttore dell'Unità di Melanoma, immunoterapia oncologica e terapie innovative dell'Istituto nazionale tumori Fondazione "Giovanni Pascale" di Napoli. «L'immunoterapia agisce

rimuovendo dei blocchi a livello del sistema immunitario, che in tal modo si attiva e va a uccidere le cellule tumorali». Ascierto prova a spiegare con una metafora il funzionamento di queste terapie: «Paragoniamo il nostro sistema immunitario a una macchina da corsa che ha tre strumenti fondamentali: l'acceleratore, lo sterzo e il freno. L'acceleratore è dato da alcune sostanze che aumentano il gas a questa macchina, quali le citochine; lo sterzo serve a guidare, indirizzando la risposta immunitaria verso un target, ed è dato dagli antigeni dei tumori, cioè quelle sostanze riconosciute estranee dal sistema immunitario; e poi, come in tutte le macchine, ci sono dei freni senza i quali la macchina andrebbe a sbattere».

Riuscendo a modulare queste componenti l'immunoterapia riesce a ottenere risultati inediti: «grazie alle caratteristiche della memoria del sistema immunitario possiamo avere le cronicizzazioni della malattia, le code lunghe, le guarigioni per tumori, come il melanoma, che prima erano incurabili».

I progressi descritti finora sono storia recente: il primo dei farmaci immunoterapici che sono valse il Nobel per la Medicina nel 2018 è stato approvato solo nel 2011, anche se, come spesso accade, le prime intuizioni risalgono a molti anni prima. In questo caso almeno alla fine del Diciannovesimo secolo.

È interessante ripercorrere questa storia che ha come primo protagonista il chirurgo americano William Bradley Coley, passato poi alla storia non a caso come il padre dell'immunoterapia.

Coley aveva osservato che la presenza di infezioni in alcuni casi si accompagnava alla remissione del tumore. Fu a partire da questo che mise a punto un mix a base di batteri uccisi con cui trattare pazienti affetti da diversi tipi di tumore: la tossina di Coley, come divenne poi nota, all'epoca curò effettivamente alcuni pazienti affetti da tumori diversi, da sarcomi a linfomi e carcinomi. Ma dopo qualche successo – e qualche critica perché non era esattamente un metodo sicuro per pazienti già provati dalla malattia – la tossina di Coley venne abbandonata. Ci sarebbero voluti anni per riscoprire tutta la portata di questo approccio.

Restava però l'intuizione di Coley: cioè che se si dà qualcosa in grado di stimolare il sistema immunitario, i tumori ne fanno direttamente le spese.

Per sfruttare questa intuizione, però, servivano più conoscenze e un cambio di prospettiva che sarebbe arrivato solo dopo aver messo insieme i pezzi su come è fatto e come funziona il nostro sistema immunitario e come nascono e si sviluppano le cellule tumorali.

A catalizzare questo cambio di prospettiva furono i progressi in due aree scientifiche apparentemente lontane, ma che alla fine si rivelarono come due tasselli di un puzzle che all'improvviso combaciano alla perfezione: il primo era la scoperta che il nostro sistema di difesa immunitaria attacca tutto ciò che nel nostro organismo è anomalo, e non solo quello che è estraneo. L'altro erano le osservazioni che le cellule tumorali si comportano in maniera nettamente diversa dalle altre cellule del nostro corpo. Così, nel corso di qualche decennio prese forma con più

consapevolezza il concetto che il cancro potesse essere colpito non solo direttamente, indirizzando contro di esso chemioterapia o farmaci mirati, ma anche indirettamente, risvegliando un sistema immunitario addormentato.

A questo punto, le intuizioni di Coley trovarono finalmente un razionale scientifico e oggi continuiamo a usare un'immunoterapia del tutto simile a quella ideata dal chirurgo americano: il vaccino Bcg contro la tubercolosi, viene utilizzato in alcuni casi anche come trattamento nel cancro della vescica. Contiene infatti un microrganismo attenuato e, una volta iniettato direttamente nella vescica, è in grado di riattivare il sistema immunitario.

Ma se vale il principio di sfruttare un estraneo, come un batterio, per risvegliare il sistema immunitario, allora perché non provare anche con i virus? Abbiamo fatto anche questo, fino a mettere a punto un'immunoterapia a base di un virus derivato da quello dell'herpes che colpisce le cellule tumorali uccidendole e al tempo stesso stimola la risposta del sistema immunitario. Li chiamiamo virus oncolitici e nel 2015 è arrivata la prima terapia che li utilizza, contro alcune forme di melanoma che non possono essere operate.

In realtà queste applicazioni dell'immunoterapia sono ancora piuttosto grezze: continuano a utilizzare un organismo esterno per riaccendere il sistema immunitario contro il tumore. Negli anni siamo riusciti a fare ancora meglio imparando a manipolare, attraverso farmaci mirati, il sistema per risvegliarne l'azione contro i tumori e ciò ha consentito alla lotta al

cancro di fare enormi progressi, anche contro tumori che fino ad allora disponevano di poche prospettive terapeutiche.

Alla base di questi traguardi c'è il lavoro pionieristico di due ricercatori ai quali nel 2018 è stato conferito il Premio Nobel per la Medicina: James P. Allison e Tasuku Honjo. Sono stati loro a capire come togliere i freni al sistema immunitario, la condizione essenziale per dirigerlo a tutta velocità contro il cancro. Questi freni sono molecole che in condizioni normali garantiscono la regolazione della risposta immunitaria, spegnendola quando non è più necessaria. Di fatto entrano in azione quando la velocità rischia di essere troppo alta. Le cellule tumorali, però, hanno imparato a scardinare questo meccanismo e mettere in azione i freni anche quando non sarebbe necessario.

È in questo modo che riescono a proliferare incontrollate senza temere l'attacco del nostro sistema immunitario.

Allison e Honjo hanno ricevuto il Nobel per aver scoperto due di questi freni e per aver capito che bastava inibirli per riattivare l'azione delle cellule immunitarie contro i tumori. È grazie queste scoperte che, poco più di dieci anni fa, è cominciata la rivoluzione dell'immunoterapia con una classe di farmaci chiamati inibitori dei checkpoint immunitari.

È difficile sopravvalutare l'impatto di queste molecole, specie per alcuni tumori. I primi pazienti ad aver ottenuto benefici sono stati quelli con il melanoma in fase avanzata, per i quali gli inibitori dei

checkpoint immunitari sono stati la prima terapia a migliorare la sopravvivenza. Oggi si stima che questi farmaci possano portare a una riduzione dei tumori e a un controllo a lungo termine della malattia per il 50% dei pazienti. Cinque volte tanto quello che era possibile fare prima del loro avvento.

Nel giro di una decina di anni la flotta degli inibitori dei checkpoint immunitari si è allargata, così come le indicazioni di trattamento. Oggi questi farmaci sono indicati contro diversi tipi di cancro: dal rene allo stomaco, dal polmone alla mammella fino al mesotelioma. Inoltre, possono essere usati in diverse fasi della malattia: nelle forme metastatiche oppure dopo l'intervento chirurgico. Da qualche tempo inoltre si sta dimostrando efficace anche l'utilizzo prima di ricorrere al bisturi, in quella che si chiama terapia neoadiuvante.

È questo il caso, per esempio, del tumore della mammella, come ci spiega Michelino De Laurentiis del Dipartimento di Oncologia senologica dell'Istituto nazionale tumori Pascale di Napoli.

«Al momento risultati importanti sono stati ottenuti nel tumore della mammella triplo negativo, un tumore in cui fino a poco fa avevamo poche armi terapeutiche e con risultati poco soddisfacenti. Di recente, con gli immunoterapici siamo stati in grado di migliorare la sopravvivenza e il controllo della malattia nei tumori avanzati, ma, soprattutto, abbiamo visto che è possibile utilizzare un immunoterapico, il pembrolizumab, nelle fasi precoci, quando il tumore è stato scoperto e prima che sia stato operato. Questo setting terapeutico viene definito in genere

neoadiuvante e si fa prima dell'intervento chirurgico. Ora sappiamo che usare pembrolizumab combinato alla chemioterapia in questa fase migliora notevolmente la possibilità di guarire la malattia, riducendo recidive e aumentando i tassi di sopravvivenza».

Questo approccio, in studi recenti, si è rivelato efficace anche per altri farmaci immunoterapici e in altri tumori: è il caso del nivolumab utilizzato come terapia neoadiuvante insieme alla chemioterapia contro il cancro al polmone.

Togliere i freni al sistema immunitario per riattivare la risposta contro il cancro è stato uno dei più importanti traguardi raggiunti dalla medicina negli ultimi anni. L'utilizzo di questo approccio si amplia di giorno in giorno, attraverso la messa a punto di nuove molecole.

Ma non è l'unica strategia terapeutica che sfrutti il sistema immunitario che la ricerca ha messo a punto negli ultimi anni. Siamo riusciti a inventarci qualcosa di ancora più sofisticato per risvegliare il nostro controllore addormentato nei pressi dei tumori.

Lo abbiamo fatto con le CAR-T, terapie a base di cellule del nostro sistema immunitario modificate appositamente in laboratorio per combattere i tumori.

Ecco come funziona. L'idea è questa: si preleva un campione di cellule responsabili della risposta contro il tumore, i linfociti T, direttamente dai pazienti e si modificano in laboratorio aggiungendo sulla loro superficie una molecola che non esiste in natura.

Questa molecola è un recettore, una specie di “gancio” specifico per un bersaglio presente sulle cellule tumorali. In questo modo, una volta che le cellule sono iniettate nuovamente nel paziente, i linfociti T, che sono dei killer di professione, riconoscono e uccidono le cellule tumorali. Un’idea rivoluzionaria, quella delle CAR-T, che ha cambiato la storia di pazienti affetti da alcune forme di linfoma e leucemie e in fase di studio oggi per una gran quantità di tumori, dopo i successi ottenuti in quelli del sangue.

L’immunoterapia a oggi rimane uno dei campi più vivi della ricerca sul cancro. Ha già consentito di ottenere importanti risultati.

Tra le speranze in serbo per il futuro c’è quella di utilizzarla nelle fasi più precoci di malattia, mentre oggi riguarda in genere quelle più avanzate, ma soprattutto quella di ampliare la gamma di pazienti che può beneficiarne.

Non solo: una delle promesse dell’immunoterapia è la produzione di vaccini anticancro, prodotti che istruiscano il sistema immunitario a riconoscere i segnali più caratteristici delle cellule tumorali – tecnicamente gli antigeni – e preparando per tempo la nostra squadra di controllori. In modo non così diverso da tanti vaccini che abbiamo a disposizione contro le malattie infettive. Le prime sperimentazioni fanno ben sperare; occorrerà ancora tempo ma la speranza è che possano diventare uno strumento in più nella lotta ai tumori.



# Nelle nostre mani

*di Antonino Michienzi.*

Perché proprio a me?

Probabilmente è questa la prima domanda che passa per la testa di chi si sente comunicare una diagnosi di cancro.

In effetti non è una domanda dettata solo dalla rabbia, dalla paura, dallo stupore. Diradata la nebbia delle emozioni, in quella domanda resta un fondo di estrema razionalità. Perché qualcuno si ammala di cancro e qualcuno no?

La ricerca ha in parte risposto a questo interrogativo. Ammalarsi di cancro deriva soprattutto da due fattori: da caratteristiche genetiche che si posseggono e da incontri più o meno fortuiti che si fanno nella vita, cioè da fattori, per così dire, ambientali. Inquinanti, sostanze nocive, abitudini dannose.

Nel 2015, però, sulle pagine di *Science*, una delle più importanti riviste scientifiche al mondo, fece capolino un'ipotesi che qualcuno ha chiamato "Bad luck hypothesis", che, tradotto in italiano, potrebbe suonare come "Ipotesi sfiga".

Lo studio aveva fatto un ardito esercizio al confine tra la statistica e la biologia: era andato a contare quante volte le cellule dei diversi organi, moltiplicandosi, incappano in errori completamente casuali. Errori da cui nascono mutazioni genetiche che possono dare vita al cancro.

Alla fine i ricercatori erano arrivati a una conclusione senza precedenti: secondo i loro calcoli, circa il 65 per cento di tutti i tumori sarebbe dovuto a mutazioni completamente casuali che avvengono quando le cellule si dividono. In altre parole alla sfiga, appunto.

È un'ipotesi affascinante. Ma nella comunità scientifica c'è stato subito chi ha storto il naso. Qualche ricercatore contestava il metodo dello studio, qualcun altro sosteneva che quello che appariva come "caso" poteva essere in realtà un evento determinato da fattori che allo stato attuale non conosciamo, ma che, a guardar bene, sono tutt'altro che casuali.

C'è stata un'opinione, però, che per peso si è imposta subito: è quella dell'Agenzia internazionale per la ricerca sul cancro, la IARC, un'ente nato in seno dell'Organizzazione mondiale della sanità alla metà degli anni Sessanta con lo scopo di capire quali sostanze, tra quelle con cui abbiamo quotidianamente a che fare, possono influenzare il rischio di ammalarsi di cancro.

In quel caso, la IARC intervenne nel dibattito e senza troppi giri di parole disse che, al di là dei suoi difetti metodologici, quello studio è letteralmente pericoloso.

È pericoloso perché se il cancro è frutto del caso, della sfortuna, non c'è nulla che noi possiamo fare per evitarlo. Non possiamo che rassegnarci alla sua presenza. Senza indagarne le cause né impegnarci per prevenirlo.

«Sebbene sia da tempo chiaro che il numero di divisioni cellulari aumenta il rischio di mutazioni e, quindi, di cancro, la maggior parte dei tumori più comuni che si verificano nel mondo sono fortemente correlati all'esposizione ambientale e allo stile di vita. In linea di principio, quindi, questi tumori sono prevenibili; sulla base delle attuali conoscenze, è possibile prevenire quasi la metà di tutti i casi di cancro nel mondo».

Un modo per dire che sì, la sfiga gioca un ruolo importante nell'insorgenza di molti tumori. Ma in molti altri, almeno una parte importante del nostro destino è nelle nostre mani.

È da qui che comincia il nostro viaggio: da quello che possiamo fare noi per prevenire il cancro. Per evitare di ammalarci. Oppure, se ciò non è possibile, per provare a battere sul tempo la malattia.

Quando pensiamo a quel che possiamo fare per ridurre il rischio di ammalarci di cancro, il primo gesto che ci viene in mente è gettare via la sigaretta e smettere di fumare. Non a torto. Il fumo è direttamente correlato a una ventina di tipologie diverse di tumore: da quello del polmone a quello del pancreas, da quello della bocca e della gola a quello del fegato a quello dello stomaco a quello dei reni e della vescica.

Si stima complessivamente che un tumore su otto sia correlato al fumo. E che il fumo causi una morte per cancro su cinque.

Con questi numeri è chiaro che se evitassimo di fumare, in un sol colpo potremmo ridurre drasticamente l'impatto di molti tumori. Il cancro del polmone, probabilmente, tornerebbe a essere quello che è stato per lunga parte della storia dell'umanità, fino alla fine dell'Ottocento: un tumore rarissimo.

Tuttavia, nonostante sia proprio in quegli anni, alla fine dell'Ottocento, che si comincia a capire che il fumo può influenzare il rischio di ammalarsi di cancro, ci è voluto quasi un secolo prima che questa ipotesi fosse accettata dalla comunità scientifica. E che poi entrasse a far parte della consapevolezza di tutti noi.

Quella del legame tra fumo e cancro è una vicenda che ha i contorni della *spy story*.

Siamo all'inizio degli anni Cinquanta: prima in Inghilterra, poi negli Stati Uniti cominciano a essere condotte ricerche da cui emerge chiaramente che il rischio di tumore al polmone aumenta di pari passo con la quantità di tabacco fumato. Gli studi mostrano inoltre che, in media, i fumatori hanno un rischio di morte di oltre il 50% in più rispetto ai non fumatori.

Sarebbero bastati questi pochi dati per mettere un freno al fumo, ma non avvenne. Soprattutto perché l'industria del tabacco mise in atto una potente campagna di disinformazione la cui forza non aveva precedenti.

La strategia era semplice: convincere la comunità medica e l'opinione pubblica che il legame tra fumo e cancro fosse in realtà solo un'ipotesi e che nella comunità scientifica non ci fosse unanimità su questa teoria. Rafforzata dagli enormi investimenti in pubblicità, la strategia funzionò.

Ci vollero quasi venti anni prima che il legame tra fumo e cancro venisse considerato per quel che è: una verità inoppugnabile.

Seguirono cause in tribunale e poi, lentamente, leggi antifumo che imposero restrizioni al suo utilizzo. Ma soprattutto cominciò a maturare la consapevolezza, nella popolazione, che il fumo è nocivo.

Nonostante ciò, oggi ancora 1,3 miliardi di persone nel mondo fumano e 8 milioni di persone muoiono ogni anno a causa del fumo; una buona parte di questi ultimi (1,2 miliardi) non è fumatore, ma è esposto a fumo passivo.

La storia del fumo è certamente l'esempio più eclatante di come ciascuno di noi possa piegare, con i propri comportamenti, il rischio di ammalarsi di cancro. Il legame tra stili di vita e cancro, però, va in realtà molto oltre il fumo.

Possiamo influenzare il nostro rischio di sviluppare tumori in molti modi: mangiando, bevendo o non facendolo, scegliendo di muoverci o di stare fermi.

Gli stili di vita, infatti, influenzano il rischio di ammalarsi di cancro in molti modi. A tavola, alcuni cibi, come la carne rossa o gli insaccati, possono favorire l'insorgenza di tumori mentre altri, come quelli ricchi di fibre, contrastarla. Per non parlare del

peso eccessivo, anch'esso messo in relazione al rischio di cancro. Lo stesso vale per l'alcol e per i comportamenti sedentari. L'attività fisica regolare, invece, riduce il rischio di malattia di un 30-40%.

Perfino l'allattamento al seno ha un ruolo salutare: per la donna, in cui sembra riduca il rischio di tumore ovarico, e per il bambino dato che previene l'obesità e con essa il rischio di tumori associati a un peso eccessivo.

Non meno importante è l'esposizione al sole e ai lettini abbronzanti: i raggi ultravioletti aumentano il rischio di tumori cutanei.

Questo è ciò che noi come singoli possiamo fare per evitare di ammalarci di cancro.

In realtà, prevenire il cancro è anche un impegno collettivo. L'Organizzazione mondiale della sanità stima che circa 1,4 milioni di persone ogni anno muoiano per un tumore insorto a causa di fattori ambientali.

Inquinamento dell'aria, composti frutto di diversi processi di lavorazione industriale, tossine contenute in alcuni alimenti, gas - come il radon - che possono trovarsi ovunque, anche nelle nostre case. Siamo circondati da sostanze che possono aumentare il rischio di tumore: l'Agenzia internazionale per la ricerca sul cancro ne ha identificate circa 500, sicuramente o potenzialmente cancerogene.

Tutelare e modificare l'ambiente, quello intorno a noi e quello in cui viviamo e lavoriamo, per prevenire il cancro e le altre malattie è un argomento che tocca alla radice il diritto di salute.

Tanto profondo è il legame tra ambiente e salute che l'8 ottobre del 2021 il Consiglio per i diritti umani delle Nazioni unite ha approvato una risoluzione in cui si riconosce il diritto umano a un ambiente pulito, sostenibile e salutare «come un diritto importante per il godimento dei diritti umani».

Il quadro tracciato dai rapporti del Consiglio non ha bisogno di commenti.

«Il devastante tributo inflitto alla salute, ai diritti umani e all'integrità dell'ecosistema dall'inquinamento e dalle sostanze pericolose continua a essere ampiamente trascurato. Eppure l'inquinamento e le sostanze tossiche causano almeno 9 milioni di morti premature, il doppio del numero di decessi inflitti dalla pandemia di Covid-19 nei suoi primi 18 mesi. Un decesso su sei nel mondo riguarda malattie causate dall'inquinamento, tre volte di più dei decessi per Aids, malaria e tubercolosi messe insieme e 15 volte più che per tutte le guerre, gli omicidi e altre forme di violenza».

Molto si sta facendo, riducendo i limiti degli inquinanti, vietando l'utilizzo di sostanze pericolose, adottando regolamentazioni più stringenti negli ambienti di lavoro.

Non è ancora abbastanza. È un processo che va a rilento e che richiede un impegno costante in termini di volontà politica di consapevolezza collettiva e di ciascuno di noi.

Certo, non tutti i tumori possono essere prevenuti con gli stili di vita o con le politiche. La Medicina,

però, può aiutare. Specie per quei tumori che sono causati da agenti infettivi.

Anche in questo campo siamo riusciti a ottenere risultati importanti attraverso vaccini che, prevenendo le infezioni, evitano che nel lungo periodo i loro effetti degenerino in tumori.

Quello del fegato, per esempio, che in alcuni casi può essere il risultato a lungo termine di un'infezione dovuta al virus dell'epatite B. Oppure, quello della cervice uterina, dei genitali e del cavo orale che sono causati dal Papillomavirus umano. Per entrambi esistono vaccini in grado di prevenire l'infezione e, con essa, lo sviluppo del tumore.

Il vaccino contro l'epatite B è obbligatorio dagli anni Novanta e viene somministrato con le vaccinazioni dell'infanzia nel primo anno di età. Quello contro il Papillomavirus è raccomandato a ragazzi e ragazze all'età di 11-12 anni e si stima che possa prevenire circa il 90% dei tumori dipendenti dall'Hpv che, a loro volta, rappresentano la quasi totalità dei tumori della cervice uterina, il 95% dei tumori dell'ano, il 70% di quelli di bocca e faringe, il 65% dei cancri della vagina, il 35% di quelli del pene.

Una vaccinazione su larga scala avrebbe un impatto enorme. Specie per i tumori in cui più forte è il ruolo dell'Hpv come, per esempio, quello del collo dell'utero. Così grande che, nell'agosto del 2020, l'Assemblea mondiale della sanità ha adottato la Strategia globale per l'eliminazione del cancro della cervice uterina.



Eliminazione: un termine mai usato prima per un tumore. E che, se fosse raggiunto, sarebbe un traguardo storico.

Per gli altri tumori siamo solo all'inizio. La ricerca è al lavoro su vaccini in grado di prevenire anche tumori che non siano causati da agenti infettivi. Le strategie messe in campo sono innumerevoli: alcune puntano ai neoantigeni, marker presenti sulla superficie delle cellule tumorali, ma assenti nel tessuto normale, e mirano ad "addestrare" il sistema immunitario perché riconosca tempestivamente il cancro; altri vorrebbero correggere le anomalie genetiche che aumentano il rischio di tumore oppure neutralizzarne gli effetti.

Un aiuto in questo campo potrebbe venire dalla tecnologia dell'mRNA che è stata usata per i vaccini contro Covid-19 e che proprio dalla ricerca oncologica ha avuto origine.

Bisognerà aspettare. Ma la ricerca, anche in questo campo, sta camminando a passo svelto.

Stili di vita sani, ambiente salubre, vaccini. Abbiamo visto che sono molte le opportunità di cui disponiamo, come singoli e come collettività, per prevenire il cancro.

Purtroppo, però, non tutti i tumori possono essere evitati.

Nonostante ciò, si può fare ancora qualcosa per provare a ingannare il cancro: scovarlo prima che dia sintomi, quando è più facile curarlo e ci sono minori

probabilità che abbia cominciato ad aggredire gli altri organi.

È a questo che serve la diagnosi precoce. Uno strumento potente, che ha dato un contributo importante ai progressi nella lotta al cancro degli ultimi decenni.

Così importante che da diversi anni il Servizio sanitario nazionale ha deciso di attivare, per alcuni tumori, programmi organizzati di diagnosi precoce rivolti a specifiche fasce della popolazione. L'accesso a questi programmi di screening, che sono cosa diversa dalla diagnosi precoce spontanea, è un diritto dei cittadini, come ci spiega la coordinatrice dell'Osservatorio nazionale screening, Paola Mantellini.

«Gli screening a cui facciamo riferimento noi sono gli screening di popolazione, altrimenti detti screening oncologici organizzati. Cioè sono degli interventi di sanità pubblica rivolti alla popolazione asintomatica, che prevedono una proattività della struttura sanitaria. È la struttura sanitaria che va a casa dell'utente con una lettera di invito chiedendogli di partecipare al programma di screening organizzato. Non significa semplicemente fare un test di screening, ma essere inserito in un percorso di cui il test di screening è parte importante».

Un percorso, dunque. Che prende in carico i cittadini quando ancora sono sani o pensano di esserlo, li invita a sottoporsi a test diagnostici a cadenze regolari e, laddove ci fossero sospetti, a

eseguire esami di approfondimento. Fino ad arrivare a un trattamento precoce se ce ne fosse bisogno.

È un percorso che deve rispondere a regole precise per garantire a ciascun cittadino solo interventi efficaci e rischi accettabili. E che, proprio per questo, purtroppo, non può essere attivato per tutti i tumori.

«Quelli disponibili, ovvero quelli per i quali esiste un'evidenza di efficacia, cioè è dimostrato con studi con valutazioni che effettivamente si ha o una riduzione di mortalità o addirittura di incidenza, cioè di frequenza del tumore sono tre: cioè lo screening per il tumore del seno, quello per il tumore del collo dell'utero e quello del colon retto», continua Mantellini. «I primi due sono screening femminili: quello della mammella è rivolto alle donne dai 50 ai 69 anni, quello della cervice alle donne dai 25 ai 64 anni; quello del colon retto è rivolto a uomini e donne tra i 50 e i 69 anni di età. L'esecuzione di questi screening è inserito nei Livelli essenziali di assistenza e tutte le Regioni e le Aziende sanitarie sul territorio nazionale sono tenute a garantirli. I vantaggi sono stati dimostrati dagli studi e dalle esperienze fatte sul campo: fare lo screening oncologico organizzato comporta una riduzione di mortalità e, nel caso dello screening del colon retto e di quello del collo dell'utero, comporta anche una riduzione di frequenza della malattia».

Per esempio, è soprattutto grazie allo screening con il Pap Test, cominciato a diffondersi negli anni Sessanta, che il tumore della cervice uterina, dall'essere il cancro più diffuso nelle donne, è diventato (almeno nei Paesi con programmi di

screening) un tumore poco frequente: in Italia, per esempio, rappresenta poco più dell'1% di tutte le diagnosi di tumore. Non solo: fino a prima dell'avvento dello screening questo tumore era diagnosticato il più delle volte in fase avanzata e quasi sempre non era guaribile neanche con interventi di chirurgia radicale. Oggi, spesso, le lesioni vengono rimosse prima ancora che diventino cancro. E per il futuro, come abbiamo visto, si punta a eliminarlo completamente grazie alla vaccinazione.

# L'unione fa la forza

*di Anna Lisa Bonfranceschi*

L'estate del Duemila era appena cominciata e l'allora presidente degli Stati Uniti d'America, Bill Clinton, stava per fare uno di quegli annunci che sarebbero entrati nei libri di storia: era stata completata la prima bozza del genoma umano. La «più meravigliosa e importante mappa» mai prodotta dall'umanità, come la definì, perché avrebbe rivoluzionato la Medicina e il trattamento di una miriade di malattie, cancro compreso.

Non si sbagliava: eravamo all'alba dei trattamenti mirati contro i tumori, quelli basati sulle alterazioni molecolari delle cellule, che avrebbero inaugurato la stagione della Medicina di precisione nell'oncologia. L'entusiasmo era tanto che a un certo punto del discorso disse: «È plausibile pensare che i figli dei nostri figli penseranno al cancro solo come a una costellazione».

Non sappiamo se l'augurio di Clinton si avvererà e quando, ma è chiaro che negli ultimi anni l'oncologia è diventata tutt'altro da quella che era in passato. Si muore ancora tanto di cancro, di alcuni tumori più di altri: dieci milioni l'anno sono le vittime, soprattutto

per tumore al polmone e al colon-retto. Ma sempre di più abbiamo imparato a parlare di cura e guarigione: qualcosa di impensabile a guardarsi un po' indietro. Un cambiamento di prospettiva reso possibile dallo sforzo di più attori, a milioni: non avremmo avuto cure senza la ricerca, senza i medici pronti a testare e somministrare i farmaci, a riportare gli effetti collaterali, a capire quali malati più di altri possono beneficiare di un trattamento.

E senza i pazienti. Pensarli solo come i beneficiari di questi traguardi, infatti, non potrebbe essere più sbagliato: oggi come mai prima, i pazienti sono protagonisti di ogni conquista, sia che si parli di ricerca sia di conquiste in campo sociale e giuridico. I pazienti aiutano a disegnare le sperimentazioni cliniche di nuovi farmaci, vi partecipano, sollecitano le Istituzioni a renderli disponibili, raccolgono fondi per la ricerca. Si battono per i diritti del malato o di chi malato non deve più essere considerato, grazie alle cure. Spesso, spessissimo, grazie alla forza che più voci, unite, riescono ad avere rispetto a quella del singolo.

Le Associazioni di volontariato oncologico sono tante: spesso sono nate dall'esperienza personale o familiare di malattia, lavorano su tutto il territorio o solo localmente, a volte si occupano soltanto di alcune patologie o di alcune fasi della malattia. Ma tutte sono un bene prezioso e quando si mettono in rete diventano una «forza irresistibile», «un'onda che può cambiare il mondo», per dirla con le parole di Elisabetta Iannelli, segretario generale di Favo (Federazione italiana delle associazioni di volontariato

in oncologia) e vicepresidente di Aimac (Associazione italiana malati di cancro, parenti e amici).

«Le Associazioni dei malati di cancro sono le prime antenne che intercettano i nuovi bisogni dei malati oncologici, non solo quelli strettamente legati alla cura in termini sanitari. I bisogni della persona che si ammala non sono infatti solo dentro l'ospedale, ma anche al di fuori», dice Iannelli che ricorda come «alle Associazioni si debba molto per quelle che sono le ricadute sociali della malattia: chi incontra o, meglio, si scontra con il cancro deve poter continuare a vivere la sua vita con dignità, con la tutela dei diritti in ambito familiare, sociale, lavorativo, dal punto di vista assistenziale, previdenziale, assicurativo». In questo ambito il ruolo delle Associazioni di volontariato è stato decisivo: «hanno cercato di portare all'attenzione queste tematiche cercando di far emergere un concetto: vale a dire che esiste una sorta di disabilità oncologica», dice ancora Iannelli, cioè che «la conseguenza della diagnosi di cancro e delle terapie porta a una serie di effetti invalidanti, più o meno gravi, in alcuni casi permanenti, in altri temporanei, ed è necessario che a questa mutata abilità corrisponda una serie di strumenti che eliminano gli ostacoli che impediscono un rientro effettivo reale nella vita quotidiana e in quella lavorativa. Una delle più grandi rivoluzioni del volontariato oncologico è stata questa: dare attenzione al fatto che non si debba curare solo la malattia, ma la persona. E, in questo, un ruolo di protagonista negli ultimi venti anni lo ha fatto la Federazione, la Favo, che ha raggruppato centinaia di Associazioni di

volontariato, dando un'unica voce al malato e alla famiglia oncologica».

È anche grazie al lavoro delle Associazioni, per esempio, che è stato possibile che il riconoscimento della disabilità oncologica avvenisse nel giro di soli quindici giorni dalla domanda, con la possibilità di usufruire di permessi sul lavoro, benefici giuridici ed economici a causa della malattia. O, ancora, la legge sul part-time reversibile per i malati oncologici e l'esenzione dalla fasce di reperibilità di malattia. Ma non tutto è stato fatto, non abbastanza per tenere il passo, socialmente, a quello che a livello medico sta diventando sempre più possibile: guarire dal cancro.

Alla guarigione clinica deve corrispondere una guarigione sociale, attraverso un percorso di riabilitazione che segua la fase acuta di trattamento, sostiene la Favo, che elimini ogni possibile fonte di discriminazione: sul lavoro così come per l'accesso a mutui, a finanziamenti, ad assicurazioni o alla possibilità di adottare un figlio. Che consenta di "dimenticare" la malattia o, meglio, di pensare alla persona oltre la malattia, cancellandola come fonte di discriminazione.

Lo hanno chiamato "Diritto all'oblio oncologico" ed è un'iniziativa che le associazioni di volontariato stanno portando avanti al fianco dei medici, come ci spiega Giordano Beretta, presidente della Fondazione Aiom (Associazione italiana di oncologia medica). Cercando di replicare quanto già fatto altrove, come in Francia o in Portogallo.



«Il cancro è l'unica malattia cronica da cui si può guarire. Questo significa che c'è una quota di pazienti che una volta fatta una diagnosi di tumore non morirà per quella patologia e raggiungerà un intervallo libero da malattia tale da avere la stessa speranza di vita di chi il cancro non l'ha mai avuto», spiega Beretta. «In sostanza, dopo un certo periodo di tempo dalla diagnosi e dal termine del trattamento e in assenza di recidiva di malattia, il paziente può essere considerato guarito. Ci sono tumori in cui questo obiettivo può essere raggiunto molto presto, a cinque anni o in alcuni casi addirittura a due dalla diagnosi; in altri si raggiunge molto più avanti, in alcuni casi oltre i 15 anni. Come Fondazione Aiom ci stiamo battendo con la speranza di ottenere una legge simile a quella che c'è in altri Stati europei che dice che chi ha avuto patologie oncologiche, in assenza di recidive e trattamento, dopo dieci anni può essere considerato guarito, anche dal punto di vista normativo e sociale».

Quello del diritto all'oblio oncologico è uno dei possibili esempi per comprendere il valore aggiunto che la voce dei pazienti può portare nel capire quali sono i loro veri bisogni. Ma, ancora più in generale, del ruolo del paziente come parte attiva nella cura, non solo come destinatario dei trattamenti. Tanto che oggi, per esempio, si insiste molto sul concetto di alleanza terapeutica tra medico e paziente come valore aggiunto, a identificare quella compartecipazione al percorso terapeutico che fa bene a entrambi.

«Dal punto di vista dei trattamenti il ruolo dei pazienti e dei cittadini può essere per esempio quello

di sollecitare le Istituzioni a renderli disponibili per tempo. Possono avere un ruolo, quando parliamo di pazienti esperti che hanno acquisito una competenza tale da valutare gli studi clinici, nel disegno delle sperimentazioni cliniche, portando all'attenzione degli aspetti, come segnali di tossicità, che al clinico sfuggono, nell'ambito di individuazione della miglior terapia».

Il nuovo ruolo dei pazienti è ormai un dato di fatto. Tanto che «Aiom nel 2005 ha creato Fondazione Aiom, che ha tra i suoi obiettivi anche il rapporto con le Associazioni di pazienti, al punto che nel corso degli anni lo statuto si è modificato e nel Consiglio di amministrazione sono entrati i rappresentanti dei pazienti», dice ancora Beretta. «Questo proprio per cercare di dare alla scienza, all'innovazione terapeutica, un significato diverso che è la visione dei pazienti, anche per quel che riguarda i loro diritti. Il cosiddetto diritto all'oblio, il potersi considerare dal punto di vista giuridico come mai stato malato è qualcosa che probabilmente non sarebbe venuto in mente ai clinici, ma che è chiaro a chi vive il problema sulla propria pelle».

Il successo delle terapie si misura anche in questo modo: ponendosi problemi che prima non lo erano. Oggi in Italia circa il 60% della popolazione oncologica è vivo a cinque anni dalla diagnosi, il 65% se guardiamo alla parte femminile. Ma per alcuni tumori le percentuali sono ancora più elevate: oltre l'85% per il linfoma di Hodgkin, circa l'88% per il tumore al seno e oltre il 90% per quello alla prostata e alla tiroide. Percentuali in crescita rispetto al passato

e oggi si stima che il 52% delle donne e il 39% degli uomini con diagnosi di tumore siano destinati a guarire; il 75% e oltre se si parla di alcuni tumori in particolare, quali prostata, melanoma o tiroide. E per guarire si intende raggiungere lo stesso tasso di mortalità della popolazione che non si è mai ammalata.

A voler però dare spazio a tutti i protagonisti della storia dell'oncologia faremmo un torto non citando tutti i cittadini che da decenni la sostengono. Sì, c'è sforzo degli investimenti governativi, l'interesse e il lavoro delle aziende farmaceutiche e delle Associazioni di volontariato oncologico e dei pazienti, ma l'impegno contro il cancro, in modo particolare tra le malattie croniche, si porta dietro la forza di una folta platea di sostenitori, semplici cittadini.

Sin dai tempi delle Women's Field Army: le volontarie che negli anni Trenta e Quaranta del secolo scorso giravano nelle strade americane per sensibilizzare le donne sull'importanza della diagnosi precoce per i tumori femminili e raccoglievano soldi. Lo facevano sfoggiando divise con tanto di gradi, usando la metafora della guerra al cancro che ancora oggi resiste quando si parla di oncologia.

Ma la loro esperienza – così come quella dell'American Cancer Society di cui le volontarie facevano parte - fu un successo, che sarebbe stato replicato anche altrove. Italia compresa.

È il 1965 quando in Italia nasce l'Airc, o meglio allora si parlava di Aiprc, Associazione italiana per la promozione delle ricerche sul cancro, grazie al volere

di ricercatori e imprenditori, tra cui spicca il nome di Umberto Veronesi. Quasi sessanta anni dopo, Airc (che oggi è una Fondazione) è il principale finanziatore privato della ricerca oncologica in Italia. Nel mentre sono cambiate le tecniche con cui studiare il cancro, le tecnologie con cui promuovere la prevenzione e l'attenzione alla malattia, sì, ma non è cambiata la mission di fondo», ci racconta il direttore scientifico, Federico Caligaris Cappio: trovare una cura contro il cancro, rendere i tumori malattie sempre più curabili.

«In Paesi come gli Stati Uniti e la Germania i finanziamenti per la ricerca sul cancro sono soprattutto governativi e statali, mentre in Paesi come il Regno Unito e l'Italia i finanziamenti provengono fundamentalmente da parte di *charities*, come *Cancer Research UK* e Airc. Questo riflette il desiderio dei cittadini di spingere, o meglio, di contribuire alla ricerca».

Così anche il sostegno al progresso della ricerca oncologica diventa, in qualche modo, una forma di impegno civico, in favore della società attuale e, ancor più, di quella del futuro.

«I cittadini che fanno le loro donazioni sottolineano che vogliono essere promotori della ricerca e che ritengono importante quella portata avanti in questo settore. Sottolineano anche che si fidano di Airc».

Il funzionamento della Fondazione è improntato al merito e alla trasparenza: «Airc funziona lanciando dei bandi per dei progetti di ricerca o borse di studio che vengono resi pubblici, in modo che chiunque vi

possa partecipare», spiega Caligaris Cappio. «I progetti inviati vengono valutati secondo il metodo internazionale della peer review, con tre revisori diversi che indipendentemente valutano lo stesso progetto. I progetti migliori vengono finanziati».

Quanti? Quasi 1,7 miliardi di euro sono stati destinati alla ricerca italiana sui tumori dalla fondazione di Airc. Che finanzia e, inoltre, racconta il cancro, i protagonisti della ricerca così come i traguardi raggiunti e l'importanza della prevenzione.

Quello che, infatti, tutti i protagonisti di questo viaggio fanno è anche questo: raccontare il cancro e tutto il mondo che lo circonda. Perché raccontare serve, eccome.

Ma ancor prima che il paziente cominci a curarsi serve conoscere e informare come ricorda Elisabetta Iannelli.

«Dopo una diagnosi oncologica, immediatamente, ci si comincia a guardare intorno e a cercare aiuto, prima di tutto tra i famigliari. Ma se vent'anni o trent'anni fa ci si guardava intorno nel reparto ospedaliero per cercare il volontario che potesse accogliere e accompagnare la persona malata, adesso la Rete è diventata il primo veicolo. Lì il malato incontra una serie di servizi, per esempio delle Associazioni di volontariato, che sono sempre più presenti che danno risposte concrete a quelle che sono le prime e immediate domande che il malato si pone. La difficoltà in questo caso è quella di individuare le fonti affidabili».

Che oggi non mancano: portali istituzionali, siti di Associazioni dei pazienti, Società scientifiche, Charities, canali di informazione.

Speriamo che anche questo volumetto possa contribuire ad aumentare la consapevolezza sul cancro.

© Mad Owl srl

Mad Owl srl  
via Nostra Signora di Lourdes, 41  
00167 Roma  
[www.healthdesk.it](http://www.healthdesk.it)

31 maggio 2022

