

La neoplasia costringe le cellule normali che la circondano a "lavorare" per lei. Così si assicura nuovi vasi per nutrirsi, induce il sistema immunitario a non attaccarla e, al contrario, ad aiutarne la diffusione
Le ultime novità dal recente congresso internazionale di Washington

Tumori

Battere i "complici" Le nuove strategie per trovare farmaci

ADRIANA ALBINI *

WASHINGTON

Quando, nel preciso programma genetico di una cellula qualcosa va storto e si verifica una crescita abnorme della massa tissutale e la sua diffusione disordinata, si ha una neoplasia. Fino a pochi anni fa, la terapia "convenzionale" del cancro si è basata su farmaci con azione citotossica diretta alla distruzione delle cellule trasformate. Queste molecole, pur mostrando efficacia indiscussa, che ha allungato e allunga vite, hanno dimostrato di non essere prive di effetti collaterali, e lasciano talvolta spazio a possibili insorgenze di recidive e di resistenze della malattia. Le terapie mirate dirette alle cellule neoplastiche associate alle terapie convenzionali combinate hanno portato a netti miglioramenti.

La difficoltà di cura di alcuni tumori, soprattutto negli stadi avanzati della malattia, nonostante gli spettacolari progressi della genetica molecolare e delle terapie a "target" (bersaglio), ha portato a ideare scenari e approcci terapeutici alternativi ed innovativi che, da soli o affiancati a cure tradizionali, portino ad un ampliamento delle possibilità terapeutiche e del numero di pazienti oncologici guariti. Tra queste nuove strategie, negli ultimi anni si è visto un sempre maggior interesse alla valutazione più attenta dell'area tumorale nel suo complesso, che non è composta solo da cellule cancerose, ma da un'ampia quantità di altre popolazioni. Si potrebbe vedere il tumore come un "condominio occupato" da individui diversi, provenienti dai distretti tra i più disparati del nostro organismo e associatisi furtivamente in modo da favorire lo stabilizzar-

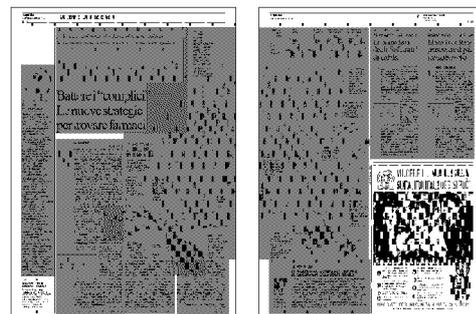
si del loro "amministratore condominiale", appunto il tumore.

Questo condominio ribelle si definisce "microambiente" ed è diventato oggetto delle ricerche più avanzate e competitive della comunità scientifica internazionale.

Si è svolto in questi giorni a Washington DC, capitale degli Stati Uniti, il convegno dell'AACR (American Association for Cancer Research). Al convegno hanno partecipato oltre diciottomila ricercatori da tutto il mondo. Il convegno ha attestato, con numerosi simposi e sezioni dedicate, che uno degli approcci più innovativi è quello di "aggirare" il tumore: invece di aggredire

la cellula tumorale direttamente, puntare ad una strategia che moduli in maniera più specifica e selettiva le cellule dell'ospite, "infiltrate" nel microambiente tu-

Quelle false "alleanze" del nostro organismo che diventano invece una vera e propria "associazione a delinquere"



morale. Sono cellule che sarebbero, in linea di principio, nostre alleate, ma invece spesso costituiscono un'"associazione a delinquere" col cancro. I tumori infatti, oltre alle cellule maligne iperproliferanti, contengono una componente costituita da elementi di tessuto sano, come lo stroma, le cellule endoteliali, i vasi capillari e l'infiltrato infiammatorio, i maggiori componenti del microambiente tumorale.

L'angiogenesi, la crescita di nuovi vasi sanguigni nel tumore è un processo indispensabile sia alla crescita che alla diffusione metastatica delle neoplasie: in assenza di vascolarizzazione un tumore non può espandersi oltre pochi millimetri di diametro a causa del mancato o scarso apporto di ossigeno e nutrienti. L'uso di anticorpi in grado di controllare l'angiogenesi si è rivelato, in recenti studi clinici, efficace e si può migliorare con l'introduzione di nuove piccole molecole più tecnologiche.

L'infiammazione altresì gioca un ruolo chiave nella promozione della crescita tumorale. In teoria i linfociti devono contribuire alla regressione del tumore attraverso l'immunità specifica. La presenza in "condominio tumorale" di numerose cellule dell'immunità innata, iperstimolate e divenute infiammatorie e pro-angiogeniche indebolisce la componente di immunità "adattiva" che non è più in grado di uccidere il tumore.

L'approccio scientifico di mirare al microambiente tumorale può avvenire tramite somministrazione di molecole in grado di inibire l'angiogenesi tumorale, per bloccare le vie di nutrimento e metastasi del tumore, di stimolare il sistema immune e riorientare la risposta immune da una pro-tumorale ad una contro il tumore.

A testimonianza dell'interesse in questo nuovo filone di ricerca, la sessione congressuale in apertura del convegno

AACR, nella giornata dell'education, intitolata "Il ruolo centrale del Microambiente nell'iniziazione e progressione dei tumori e risposta alla chemioterapia" ha richiesto l'intervento della sicurezza per contenere la folla che continuava a spingere per entrare ad aula piena.

Questi gli speaker al congresso: Mina J. Bissell, Lawrence Berkeley National Laboratory, Berkeley, CA (che ha vinto due anni fa il premio italiano Pezcoller), Frances R. Balkwill, Barts Cancer Institute, London, Shahin Rafii, Cornell University Medical College, e Larry Norton, Memorial Sloan-Kettering Cancer Center, New York, NY.

* *Direttore Infrastruttura Ricerca-Statistica
IRCCS Arcispedale
S. Maria Nuova, Reggio Emilia*

© RIPRODUZIONE RISERVATA



Per saperne di più

Lo studio

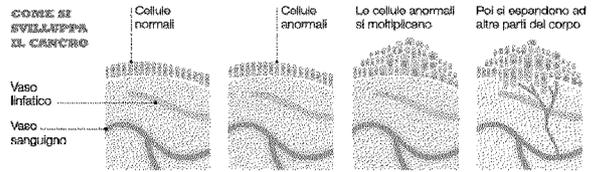
TESTICOLI, RISCHI PER I MAGRI E ALTI

I tumori del testicolo (TC) rappresentano l'1-2% di tutti i tumori maschili. In Italia si registrano 500-600 nuovi casi all'anno (picco 15-35 anni). La causa è poco conosciuta, anche se sono stati individuati vari fattori predisponenti. Negli ultimi anni ha ricevuto una grande attenzione il peso corporeo ed il cosiddetto indice di massa corporea (BMI), rapporto tra peso e l'altezza. Al Laboratorio di Semiologia e della Banca del Seme del Dipartimento di medicina sperimentale dell'università di Roma "La Sapienza" abbiamo studiato il peso, l'altezza ed il BMI di un gruppo di 321 pazienti affetti da tumore al testicolo e 465 sani. I nostri risultati preliminari indicano che il tumore è più frequente nei soggetti magri con statura più alta. Visto che l'altezza dell'adulto è determinata prevalentemente da nutrizione nell'infanzia e fattori ormonali in pubertà, si può ipotizzare che tali fattori possano essere implicati

anche nel rischio tumore. Questa ipotesi è supportata dalle osservazioni epidemiologiche che dimostrano un costante incremento dell'incidenza dei tumori testicolari, con un'unica fase di rallentamento riferita agli uomini nati durante la seconda guerra mondiale o subito dopo, in un periodo di alimentazione carente. Il cibo può rivestire un ruolo importante in quanto potrebbe portare ad una maggiore esposizione a sostanze chimiche ad azione simil-ormonale in grado di interferire con il corretto funzionamento del sistema endocrino (ormoni sessuali e tiroide). Sarà fondamentale incrementare le nostre conoscenze su queste sostanze, dette interferenti endocrini. Una risoluzione all'Europarlamento a Strasburgo ha da poco chiesto una nuova legislazione europea che riduca drasticamente l'esposizione agli interferenti endocrini per tutelare soprattutto la salute dei soggetti più vulnerabili (andrea lenzi, la sapienza, roma)

COSÌ SI SVILUPPA IL CANCRO
Una massa anomala di tessuto che cresce in eccesso ed in modo sconcertato rispetto ai tessuti normali, e che persiste in questo stato dopo la cessazione degli stimoli che hanno indotto il processo

Definizione coniata dall'oncologo R.A. Willis, accettata a livello internazionale



NEUTROFILI
Prima linea di difesa in caso di ferite, diventano infiammatori nel cancro, reclutano altre cellule del sistema infiammatorio mediante il rilascio di fattori solubili

MIOFIBROBLASTI
Cellule mesenchimali che secernono elevati livelli di molecole che stimolano la crescita tumorale e la produzione di vasi

FIBROBLASTI
Producono tessuto connettivo e fibre di sostegno al tumore su stimolo del tumore stesso

NATURAL KILLER
Cellule immunitarie che uccidono le cellule cancerose. Ma il tumore spesso le inattiva e, a volte, addirittura le costringe a svolgere un ruolo pro-tumore.

NESTOCITI
Modulano la risposta immunitaria nel microambiente tumorale, influenzano l'attività delle altre cellule del sistema immunitario rilasciando mediatori solubili

MACROFAGI
Producono fattori che stimolano la crescita di nuovi vasi, molecole (chemochine e citochine) che favoriscono l'infiammazione e la crescita del tumore. Sono cellule che invece dovrebbero combattere il tumore

LENFOCITI T
I protagonisti dell'immunità adattiva hanno una funzione regolatrice del sistema immunitario che nel tumore è malfunzionante a seguito dell'infiammazione

IL MICRO-AMBIENTE TUMORALE

Il tumore non è composto solo da cellule cancerose ma da un'ampia varietà di cellule normali costrette ad aiutarne la crescita.

PERICITI
Cellule che in condizioni normali formano e danno elasticità al vaso. Nel tumore diminuiscono e cambiano proprietà

VASI SANGUIGNI
Capillari indotti dal tumore che apportano sostanze nutritive e fattori che favoriscono la crescita del tumore

Cellule epiteliali sane

CELLULE ENDOTELIALI
Sono inibite dal tumore per formare nuovi capillari in modo da ricevere il nutrimento necessario

Endotelio
Globuli rossi

LE TERAPIE

LA PROSTATA AUTOSTIMOLA LA CRESCITA MA ORA UNA MOLECOLA PUÒ FERMARLA



Mary Ellen Taplin (Harvard): presentò studi sul farmaco all'Asco 2012

Il carcinoma alla prostata riesce a riprendere la sua crescita, nonostante le cure, perché stimola la produzione delle minime quantità di testosterone sufficienti a sostenerlo. Proprio per questo i farmaci ad azione antiormonale, dopo un po' di anni, diventano inefficaci. Ma la scoperta del meccanismo con cui il tumore autoproduce il testosterone ha portato la Janssen a mettere a punto un farmaco, l'abiraterone acetato, che si è dimostrato capace di prolungare la vita di questi pazienti in fase metastatica, nonché di migliorarne la qualità di vita. Capostipite di una nuova classe di farmaci, l'abiraterone, disponibile in Italia da questo mese, ha dimostrato nelle sperimentazioni cliniche di ridurre, rispetto ai pazienti in trattamento tradizionale, di più del 25% il rischio di morte e di aumentare la sopravvivenza del 40%: 15,8 mesi contro 11,2 mesi.

Le sperimentazioni

Dai macrofagi ai linfociti alle "natural killer"

La prima lista degli "infiltrati" da colpire

Mentre è comune l'osservazione della presenza di un infiltrato infiammatorio in numerosi tipi di tumori, sono stati finora condotti solo pochi studi approfonditi per caratterizzare e quantificare l'infiltrato presente nelle sezioni tumorali. Recenti studi ne hanno "stanati diversi": macrofagi, neutrofilii, cellule naturali killer, mastociti, cellule dendritiche, linfociti T e B, sono immersi in uno stroma "maligno" e un coacervo di fattori solubili associati ad angiogenesi ed infiammazione. Inoltre miofibroblasti e fibroblasti associati al cancro costruiscono una struttura solida di connettivo e fibre che stabilizzano e proteggono il tumore dall'attacco, anche dei farmaci.

Così un vecchio medicinale ha raddoppiato la sua efficacia

Un successo recente viene da uno studio clinico che ha utilizzato un'associazione di gemcitabina con nab-paclitaxel e ha portato a un aumento del 59% nella sopravvivenza a un anno e raddoppiato a due anni del tumore del pancreas. Il paclitaxel racchiuso in un guscio di albumina lo rende compatibile con l'albumina del sangue, ne permette la circolazione e penetrazione nel tessuto per poter raggiungere le cellule tumorali in concentrazione maggiore, aggirando lo stroma tumorale.

(a. alb.)

Le cure

Decalogo del board scientifico primari Cipomo

Meno Tac e Rmn prescrivere di più i senza brevetto

GIUSEPPE DEL BELLO

Non linee guida e neanche percorsi obbligati. I 10 comportamenti saggi concepiti da *Green oncology* (board scientifico del Collegio oncologi ospedalieri, Cipomo), rappresentano piuttosto un decalogo, consigli all'insegna di risparmio e appropriatezza di cura. Si parte dai pazienti affetti da tumori solidi con Ps (performance status) compromesso: dovrebbero essere affidati alle cure palliative. Il secondo consiglio riguarda la terza linea di trattamento da effettuarsi preferibilmente attraverso la monochimioterapia. Altrettanto importante: meno tecniche di imaging negli anziani. È un esame costoso, tossico e non confermata espressione di maggiore sopravvivenza.

Aumentare l'offerta di hospice e day hospital

Poi, i biosimilari: raccomandati come farmaci equivalenti per efficacia e tossicità. In tema, rivolgersi meno alle prescrizioni off-label e attenersi alle norme regolatorie per gli antitumorali. Ancora, istituire un multidisciplinary-team che condivida le scelte. Evitare i marker tumorali per prevenzione o stadiazione: possono avere, talvolta, un ruolo nel follow-up secondo le linee guida. E infine: offrire la disponibilità assistenziale (ambulatorio, Day hospital, hospice) e proporre follow-up agli operati con buona prognosi.