

IL CANCRO
HA GIÀ PERSO

MICHELE MAIO
GIOVANNI MINOLI

IL CANCRO HA GIÀ PERSO

La rivoluzione da Nobel
dell'immunoterapia dei tumori

PIEMME

Ringraziamenti

Michele Maio ringrazia Anna Maria Di Giacomo che lo ha aiutato a dare voce ai pazienti.

Gli autori ringraziano Ludovica Siani per la collaborazione.

Pubblicato per



PIEMME

da Mondadori Libri S.p.A.
© 2018 Mondadori Libri S.p.A., Milano

ISBN 978-88-566-6486-7

I Edizione novembre 2018

Anno 2018-2019-2020 - Edizione 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10

Stampato presso ELCOGRAF S.p.A. – Stabilimento di Cles (TN)

Ai miei genitori, a Maresa e Giulia

MM

A Matilde e Giulia

GM

UNA RIVOLUZIONE DA NOBEL

1 ottobre 2018. Stavamo correggendo la bozza del libro e la notizia è arrivata. L'immunoterapia ha vinto il premio Nobel per la Medicina. Era nell'aria. Era l'augurio che ci facevamo. Adesso è ufficiale: James Allison e Tasuku Honjo hanno definitivamente consacrato una speranza in più per chi soffre il male del secolo. Noi con il nostro libro vi spieghiamo bene perché il cancro ha già perso con l'immunoterapia.

IL FACCIA A FACCIA

Michele Maio, 60 anni, napoletano, medico e ricercatore. Specialista in oncologia ed ematologia, subito dopo la laurea va in America al New York Medical College, dove partecipa alle prime esperienze di immunoterapia oncologica.

Nell'89 torna in Italia, ad Aviano nel Friuli, responsabile del visionario laboratorio di Bio Immunoterapia dei Tumori e inizia a lavorare su pazienti con melanoma e carcinoma renale: la strategia è quella di potenziare le difese naturali del corpo per reagire all'“invasione” delle cellule malate.

Nel 2004 diventa direttore dell'unico reparto interamente dedicato all'immunoterapia oncologica a Siena che unisce la ricerca e la pratica clinica per dare vita a nuove strategie nella lotta al cancro. Oggi questo centro è al primo posto nella top ten mondiale dei centri dedicati all'immunoterapia,

con quaranta sperimentazioni attive in tumori di diverso tipo e – Maio dice – con un unico fine: poter arrivare a breve a curare con l'immunoterapia una percentuale sempre più alta di pazienti.

Il suo impegno nella ricerca è full time e coordina un network di ricercatori sparsi in tutto il mondo.

L'ultima frontiera è lo studio NIBIT-M4, una nuova strategia terapeutica altamente innovativa e di grande impatto scientifico, tutta *made in Italy*, che conferma che con l'immunoterapia si può vincere la lotta contro i tumori.

Allora, professor Maio, secondo lei il nostro corpo se è ben stimolato può da solo battere il cancro?

Assolutamente sì. Stiamo dimostrando che, attraverso l'utilizzo di nuovi farmaci immunoterapici che attivano le difese immunitarie del paziente, e che abbiamo a disposizione ormai da qualche anno, il nostro corpo lo può fare in modo molto efficace.

È una rivoluzione totale, quindi il cancro ha già perso?

Sì, personalmente la considero una rivoluzione totale in oncologia, che negli anni ci sta dando grandissimi risultati. C'è però ancora moltissimo da fare per far sì che il cancro abbia definitivamente perso.

Ma quando lei ha iniziato questo nuovo approccio era una vera scommessa. Perché?

Lo era senza dubbio. Avevamo in realtà già a disposizione molte informazioni dirette e indirette che sembravano suggerire che il nostro sistema immunitario può distruggere le cellule diventate tumorali, tenendo quindi sotto controllo il cancro. Ma in qualche modo erano informazioni in parte slegate tra loro, era ancora difficile costruire una storia che avesse un senso compiuto. Un po' come avere tanti tasselli, tutti giusti ma gettati sul tavolo alla rinfusa, senza aver iniziato seriamente a costruire il mosaico. Poi dagli anni '80 abbiamo cominciato a capire in modo approfondito molti altri aspetti: come funziona il nostro sistema immunitario nel difenderci dagli agenti estranei e quindi potenzialmente pericolosi per il nostro organismo, come le cellule tumorali possono interagire con il sistema immunitario dei pazienti venendone eliminate o riuscendo a sfuggire al suo

controllo, e tante altre cose. Si è quindi cominciata a costruire una vera e propria storia che potesse avere un senso compiuto, ad assemblare quindi il mosaico, cominciando a vederne, seppur non ancora completate, la struttura e l'immagine finale. La scommessa era proprio questa: credere fermamente che esistesse un fantastico mosaico da poter eventualmente costruire.

Quali sono i tumori che devono avere più paura dell'immunoterapia?

In linea teorica tutti, senza restrizioni, nella pratica dobbiamo però riuscire a generare dati per provare che ciò è vero. Oggi abbiamo dati positivi sull'efficacia a lungo e lunghissimo termine dell'immunoterapia su tumori molto aggressivi come ad esempio il melanoma, il più letale tra i tumori della pelle, e il cancro del polmone, ma questo semplicemente perché abbiamo iniziato a lavorare prima su questi tumori.

E quindi qualcuno dei tumori ha già perso con voi...

Grazie all'immunoterapia alcuni tipi di tumore hanno definitivamente perso la loro "battaglia" per conquistare spazio e capacità di replicarsi all'infinito nel corpo dei pazienti. Solo per citarne alcuni, l'ha certamente persa il melanoma nel quale ormai negli ultimi anni non impieghiamo quasi mai la chemioterapia, la stanno perdendo alcuni tipi di cancro del polmone, in cui l'immunoterapia si sta progressivamente sostituendo alla chemioterapia utilizzata senza grandi cambiamenti, e senza sostanziali aumenti di efficacia, negli ultimi tre decenni. L'ha persa del tutto recentemente il cancro del rene in cui è stata dimostrata la maggiore efficacia dell'immunoterapia rispetto a un'importante nuova generazione di farmaci a bersaglio molecolare, che pure avevano iniziato a cambiare la storia naturale di questa malattia negli ultimi dieci-quindici anni.

Storia di Giovanni

Avevo tolto un paio di nei nel corso degli anni ma a una visita di controllo il dermatologo ne vide uno nuovo, diverso dagli altri, e lo tolse immediatamente: purtroppo quello era un melanoma che aveva già dato metastasi ai linfonodi e sulla cute della gamba. Seppure rimosse, le

metastasi alla gamba riapparivano dopo circa un anno, crescendo molto velocemente... le prospettive di cura erano poche. Era il 2011, avevo 73 anni, quando su consiglio del chirurgo che più volte mi aveva operato arrivai a Siena. Dopo un primo trattamento di chemioterapia in combinazione a un farmaco biologico mi venne proposto un nuovo trattamento sperimentale di immunoterapia nell'ambito di un programma "compassionevole" per chi, come me, aveva fatto tutti i trattamenti ritenuti standard. La malattia era purtroppo progredita in modo molto veloce e facevo una gran fatica a muovermi perché la gamba era completamente ricoperta di metastasi. Dopo tre mesi, al di là di ogni aspettativa, le metastasi cominciarono a regredire, lentamente ma in modo consistente, e resero la mia gamba più leggera, la mia vita migliore... Dal 2012 non ho più effettuato alcun trattamento, mi reco a Siena per i controlli semestrali perché il melanoma, che ha lasciato segni indelebili sul mio corpo, è regredito ormai da tempo completamente.

Senta, ma per essere chiari, lei dice: «Le cellule tumorali non sono tanto diverse da quelle sane». Cioè anche quelle malate non sono poi così malate, è così?

Per alcuni aspetti è proprio così. Le cellule tumorali possono essere più o meno diverse da quelle sane per molte caratteristiche, e noi sappiamo e stiamo imparando che in alcuni casi più sono diverse da quelle normali e più è facile, per molti versi, riuscire a tenerle sotto controllo da parte del sistema immunitario. Ad esempio, infatti, è noto da tempo che le cellule tumorali acquisiscono alterazioni strutturali nel loro dna, alterazioni che non sono presenti nelle cellule sane da cui esse sono derivate. Ciò che di nuovo stiamo imparando del tutto recentemente è che, maggiore è il numero e il tipo di queste alterazioni strutturali del dna delle cellule tumorali, il cosiddetto *Tumor Mutation Burden*, e quindi più geneticamente diverse esse sono rispetto alle cellule normali, maggiore è la loro capacità di essere riconosciute come estranee dal sistema immunitario del paziente e di venirne distrutte. Pertanto, l'analisi molecolare del *Tumor Mutation Burden* delle cellule tumorali di ciascun paziente potrà permetterci, in un futuro ormai prossimo, di identificare i pazienti che hanno maggiore probabilità di rispondere all'immunoterapia, selezionando quindi i soggetti che rappresentano i migliori candidati a questo tipo di trattamento. Abbiamo ancora molto lavoro da fare in questa direzione, ma credo fermamente che questa sia una delle strade giuste per migliorare l'efficacia dell'immunoterapia.