

IL CORPO
ANTICANCRO

MICHELE MAIO
AGNESE CODIGNOLA

IL CORPO ANTICANCRO

Come con l'immunoterapia
si può vincere la lotta contro i tumori

PIEMME

I diritti d'autore di Michele Maio saranno interamente devoluti alla Fondazione NIBIT.

Redazione: *Edistudio, Milano*

ISBN 978-88-566-5776-0

I Edizione 2017

© 2017 – EDIZIONI PIEMME Spa, Milano
www.edizpiemme.it

Anno 2017-2018-2019 – Edizione 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10

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

A Daniela Minerva e Giorgio Parmiani

Il miglior modo per vincere la Guerra contro il Cancro,
forse, è quello di ridefinire l'idea stessa di vittoria.

SIDDHARTHA MUKHERJEE, *L'imperatore del male*

Prefazione

In principio fu Steven Rosenberg. O forse no: prima di lui ci furono Ilja Metchnikoff, Władysław Biegański, Frank Macfarlane Burnet. E molti, molti altri di cui lasciamo agli storici il compito di raccontare le gesta. Questo libro parla di immunoterapia contro il cancro e Rosenberg è l'uomo che, per primo e con maggior tenacia, ha provato concretamente a combattere il cancro partendo dal sistema immunitario. *Ops*, ho usato la parola “combattere”: forza dell'abitudine. Ma agli autori di questo libro non piace la metafora bellica della “guerra al cancro”. E io voglio parlare di metafore, di immagini, di narrazioni che compongono il grande racconto del “male” per antonomasia, quello che, scriveva Ippocrate, è sempre meglio non curare. Allora, stante l'avversione degli autori per le guerre, conviene portare in scena Macfarlane Burnet, il grande immunologo australiano che descrisse il sistema immunitario come una forza interna capace di trasformarsi e di reagire. Una narrazione ben diversa da quella imposta circa mezzo secolo prima dal russo-parigino Ilja Metchnikoff, premio Nobel per la medicina nel 1906 insieme a Paul Ehrlich.

Ehrlich è più famoso, ma dobbiamo a Metchnikoff le immagini che ci hanno reso comprensibile il complesso

puzzle biochimico che aziona la capacità del nostro corpo di difendersi dalle malattie: il sistema immunitario è un bastione di difesa, gli anticorpi dei proiettili; «i globuli bianchi servono a proteggere l'organismo dai batteri» scriveva. E le sue immagini hanno retto la narrazione fino a oggi.

Ma Metchnikoff è un uomo dell'Ottocento, vede il corpo sano e la malattia che lo colpisce come due entità separate; è figlio della medicina positivista, per cui gli accidenti hanno sempre una causa, esterna, identificabile, combattibile. In fondo, un mondo limpido nella sua chiara divisione tra il bene e il male, il dentro e il fuori. Le prime teorie del sistema immunitario ne sono l'espressione, non toccate ancora dalle suggestioni del Secolo breve, dell'uomo di Freud e del suo sé perverso, del gatto di Schrödinger, che è vivo e morto al tempo stesso. La realtà si sfarina nel Novecento sotto i colpi dell'indeterminatezza, dell'uomo che dialoga con le sue contraddizioni. E la medicina fatica a stare al passo: continua a tenersi strette le certezze dell'anatomia che è sana o patologica. Ed entra nel nuovo secolo con un po' di ritardo. Ancorata a terra dall'urgenza di curare, in un modo o nell'altro, non le è permesso di volare oltre le lacrime e il sangue.

La guerra al cancro, poi, è brutale e violenta, combattuta per schiacciare il nemico, il corpo estraneo che invade l'organismo; il caso vuole che funzioni, a volte, sempre più spesso man mano che ci si avvia alla fine del Secolo breve. E l'immunologia resta la grande utopia, la più nobile delle visioni, la più blasonata. Ma più la guerra condotta con armi brutali palesa, insieme alla sua efficacia, la sua limitatezza, più la medicina guarda fuori dal recinto anatomico, si decompone lungo le stringhe del DNA e ha bisogno di una nuova utopia. Una visione del mondo che

parte dal sé scisso, dal corpo che è sano e malato al tempo stesso, come il gatto di Schrödinger.

È a metà degli anni Cinquanta che l'australiano Burnet cambia il racconto: «La funzione dei meccanismi immunitari è il riconoscimento del sé»; «la reazione immunitaria è una reazione contro il sé»; «i sistemi biologici si trasformano in virtù delle loro esperienze passate»; «le reazioni tra il sé e il non sé sono indeterminate e fluide, e le reazioni immunitarie mimano l'“io sono l'altro” e il “conosci te stesso”».

Così la narrazione si impasta, oscilla tra la limpidezza della guerra e la suggestione psicoanalitica del rafforzamento del sé. Così le immagini dell'immunologia oscillano tra la lotta del corpo contro l'invasore (sia esso germe o cancro) e la rappresentazione del sistema immunitario come “coscienza” del corpo.

La filosofa americana Donna Haraway ha scritto che l'immunologia è la massima espressione medica del post-moderno: la sua rappresentazione riflette «l'instabilità e l'indeterminatezza che caratterizzano il mondo moderno». Chissà se questa definizione piace ad Agnese e Michele – irriuale per quanto possa essere, proprio non mi riesce di chiamarli Codignola e Maio. Loro hanno studiato l'anatomia patologica e la biologia molecolare, sono rigorosi pasdaran della medicina scientifica, quella delle prove di efficacia e delle poche chiacchiere; li vedo storcere il naso davanti alla narrazione che una delle più amate filosofe del femminismo fa della loro scienza. Ma sono proprio Agnese e Michele nel loro libro a chiedersi perché non «considerare le cellule neoplastiche come cellule in fondo non troppo diverse da quelle sane, se non fosse per quella loro mania di essere così vitali e bizzarre, e per quella loro

incongrua aspirazione all'immortalità». E quindi a chiederci di «pensare che se sono parti di noi, forse, vanno trattate con una certa indulgenza, innanzitutto capite fino in fondo, e poi guidate verso atteggiamenti meno riottosi e anarchici. Non vanno insomma necessariamente sterminate il prima possibile. Piuttosto, è necessario stabilire con loro un equilibrio, un compromesso, una situazione conveniente e accettabile per tutti».

Non riesco a immaginare niente di più postmoderno che il trasformare l'oncologia in una sorta di psicoanalisi delle cellule, una terapia che faccia convivere Dr. Jekyll e Mr. Hyde, il sé e la sua ombra... Non mi spingerò oltre. Metafore, naturalmente: parliamo di metafore.

Ma il lavoro di Agnese e Michele parla di persone in carne e ossa: di studiosi impegnati per decenni a non restare impantanati nella complessità del sistema immunitario provando e riprovando molecole auspicabilmente capaci di tenere in equilibrio il sistema, fino a metterci le mani sopra, davvero; a varare la nave della quarta via contro il cancro, l'immunoterapia. E parla dei loro pazienti, di quelli più sfortunati e dei tanti che oggi ce la fanno.

Quindi, ecco che possiamo dire: in principio fu Steven Rosenberg. Perché per anni e anni è stato l'unico di cui l'opinione pubblica conoscesse la determinazione cocciuta a cercare una terapia immunologica per i tumori. Mentre il cancro diventava, anno dopo anno, sempre più un male curabile (ancorché solo molto raramente guaribile), Rosenberg nel suo studio al National Cancer Institute rilanciava a più riprese la sua vecchia idea: col nostro sistema immunitario possiamo governare il nostro cancro.

Detta così, sulle ali delle metafore e delle utopie, sembra quasi facile. Ma fino a ieri è sembrata a tutti una mis-

sione impossibile. Rosenberg era il portavoce di un popolo di scienziati incaponiti, ma necessariamente emarginati perché non portavano risultati in clinica, a differenza degli oncologi medici prima e dei genetisti poi. Visti oggi, quelli come Rosenberg sembra fossero così innamorati della Grande Bellezza della loro teoria da non voler credere alle evidenze empiriche, ai pazienti che morivano, devastati dalla tossicità.

Visionari, pochi e sparsi nei laboratori più visionari. Michele Maio è stato senz'altro uno di loro; preda della Grande Bellezza di un'idea perfetta, tra le montagne del Friuli, nel nulla cosmico che circonda il Centro di Riferimento Oncologico di Aviano dove ha iniziato i suoi lavori. Il Friuli è terra di visionari, aiutati dal paesaggio desolato e dall'ottima grappa; da quelle parti ho persino conosciuto uno stimato fisico teorico convinto di essere un benandante, uno di quei cavalieri che cavalcano di notte a caccia di streghe da almeno un migliaio d'anni.

Agnese Codignola ha preso per mano il vulcanico Michele e lo ha portato a scrivere un libro che non c'era e di cui c'è bisogno: raro nel panorama editoriale italiano; un modo nostro di essere visionari, perché di giornalisti che hanno l'ambizione e il coraggio di raccontare storie nuove ce ne sono pochi.

«Perché a me l'onore di scrivere la prefazione?» chiedo: domanda inevitabile se si vuole essere ben educati. Risposta: «Perché hai creduto da subito nell'immunoterapia antitumorale, l'hai coccolata». La memoria vaga tra mille fogli di carta, molto oltre i successi odierni della quarta gamba della guerra al cancro (ma sì, lasciatemelo dire: a me non dispiace questa metafora). Fino a tornare al 1986 e a un piccolo articolo su un signore che a Bethesda, dove

ogni miracolo si può compiere, aveva usato un'interleuchina per stimolare le cellule di un malato a combattere il suo cancro. Effettivamente ci ho creduto da subito. Ed effettivamente, in principio, per me, fu Steven Rosenberg.

Daniela Minerva

Introduzione

C'era una volta la guerra al cancro

Era il 1971, e Richard Nixon dichiarava la sua “guerra al cancro”. Una chiamata alle armi muscolare, definitiva, vissuta a cominciare dal linguaggio. Un armageddon che, proprio grazie alla mobilitazione generale, avrebbe fatto scomparire i tumori dal novero delle malattie che affliggono l'umanità entro un periodo di tempo ben definito: sette anni.

Oltre all'ingenuità dell'obiettivo, dovuta all'ignoranza che ancora dominava indisturbata il fenomeno cancro, in quel momento il *commander in chief* esprimeva l'idea che del peggiore dei mali possibili si era andata consolidando negli ultimi decenni: il tumore era qualcosa da combattere fino a quando non ne fosse rimasto che il ricordo. Di conseguenza, il corpo andava aiutato a estirparlo con ogni mezzo, comprese le forme più estreme di chirurgia radicale, o certe chemio o radioterapie talmente potenti da uccidere il malato ben prima delle cellule tumorali.

Quell'idea, in fondo, è giunta intatta fino a noi, anche se, nel frattempo, la chimica e la medicina hanno trovato modi più gentili, più intelligenti per combattere quella guerra. Ma sullo sfondo lo scopo è sempre stato quello di polverizzare fino all'ultima cellula malata.

Poi è successo qualcosa.

A un certo punto, qualcuno ha iniziato a vedere la malattia in modo eterodosso, e a considerare le cellule neoplastiche come cellule in fondo non troppo diverse da quelle sane, se non fosse per quella loro mania di essere così vitali e bizzarre, e per quella loro incongrua aspirazione all'immortalità.

E quindi a pensare che se sono parti di noi, forse, vanno trattate con una certa indulgenza, cioè innanzitutto conosciute a fondo, e poi guidate verso atteggiamenti meno ritrosi e anarchici. Non vanno insomma necessariamente sterminate prima possibile. Piuttosto, è necessario siglare con esse una lunga tregua, un compromesso conveniente e accettabile per tutti.

In quegli stessi anni, inoltre, si è fatta strada un'ulteriore visione del cancro, complementare rispetto a questa: quella che prende le mosse da una prospettiva darwiniana.

L'idea, in questo caso, è che la competizione per la sopravvivenza non sia tanto tra il corpo e le sue cellule, ancorché malate, ma tra i diversi tipi di cellule – sane e malate – e, all'interno dei tumori, tra cellule più pericolose, aggressive, smaniose di andarsene in giro, e altre più mansuete dal punto di vista biologico. Se si riuscisse a dare maggiore spazio a queste ultime, evitando che a vincere siano le più incontrollabili – questo lo scopo ideale delle cure – la convivenza potrebbe essere tutto sommato pacifica e lunga, se sempre controllata.

Nel frattempo, nei laboratori di ricerca, così come nelle corsie degli ospedali dove si cercavano i riscontri clinici, collassava un dogma che aveva retto anch'esso per decenni: quello secondo cui il sistema immunitario non reagisce al cancro. Dopo oltre un secolo di sconfitte e frustrazioni, si iniziava a capire che si sarebbe potuta superare l'incapa-

cità delle normali difese immunitarie del paziente di reagire alle cellule tumorali. E si incominciava così a modificare – forse per sempre – l’idea stessa di cura dei tumori. Il periodo era dunque fecondo.

Ma quando si è iniziato a fare sul serio la complessità estrema del sistema immunitario ha frenato molti entusiasmi, perché il ginepraio di molecole scoperte, dalle più diverse caratteristiche e funzioni, ha scoraggiato molti: raccapezzarsi in un simile scenario entropico non sembrava un’impresa accessibile; oltretutto, quella era l’età dell’oro della chemioterapia. Non c’è un valido motivo – sembrava pensare una parte predominante della comunità oncologica – per imbarcarsi in una missione quasi disperata, quando si possono sfruttare strumenti formidabili come i chemioterapici prima e i farmaci biologici e intelligenti poi, insieme alla chirurgia e alla radioterapia.

Qualcosa di analogo, con ogni probabilità, si concludeva nei consigli di amministrazione delle aziende, che reputavano la sfida troppo rischiosa per essere intrapresa.

Una tempesta perfetta, insomma, fatta di dogmi consolidati da secoli, difficoltà della materia, disponibilità di alternative e mancanza di convinzione da parte di Big Pharma, che ha causato molti ritardi ed errori evitabili.

Eppure, anche in questo clima di marginalità, di diffidenza, di pregiudizio, a volte perfino di irrisione, qualcuno – un manipolo di visionari – ha continuato a lavorare. Con convinzione e con testardaggine.

Fino a quando qualcosa è cambiato, e le prove, raggiunta una massa critica oltre la quale non era più possibile far finta di niente, hanno costretto anche i più scettici a ricredersi.

Questo libro, ripercorrendo tali vicende dall’inizio per giungere alla convulsa situazione attuale, cerca di raccon-

tare la storia di un'avventura scientifica alla base di una rivoluzione terapeutica, e di far capire così come e perché l'immunoterapia dei tumori si stia conquistando un posto di primissimo piano nella cura del cancro, quali promesse rechi con sé, quali rischi: quale ruolo, in definitiva, possa avere nella complessa strategia di reazione a una malattia che, per la sua natura multiforme e cangiante, non potrà mai essere affrontata con una sola medicina miracolosa. Ma che, con l'aiuto di un sistema immunitario tornato a funzionare al meglio della sua potenza di fuoco, può diventare una patologia cronica come tante altre o, per alcuni, uno sgradito ricordo.

Ma, contemporaneamente, cerca di spiegare come e perché quello che poteva essere *soltanto* un progresso terapeutico stia in realtà scardinando un intero mondo, ne stia sovvertendo certezze consolidate da decenni, a partire dal modo di pensare e fare ricerca, per arrivare a Big Pharma passando per medici, malati e agenzie regolatorie.

Per addentrarci in questa galassia in evoluzione, abbiamo raccontato molte storie di pazienti, tutte vere e quasi tutte a lieto fine. Non perché – sia chiaro – l'immunoterapia guarisca chiunque, ma perché ci premeva far capire cosa in concreto accade quando la cura ha successo, anche se talvolta il successo è diverso da come lo si è sempre immaginato.

Le storie arrivano quasi tutte dall'esperienza diretta di Michele Maio, uno dei pionieri del campo, uno di quelli che ha iniziato a lavorare su questa idea quando a considerarla realistica, nel mondo, era una manciata di visionari come lui, più di trent'anni fa. Maio ci credeva e ci ha lavorato tantissimo, in Italia e all'estero. Poi ha fondato, ormai più di dieci anni fa, quello che è ancora oggi l'u-

nico reparto italiano dedicato all'immunoterapia del cancro, a Siena, all'ospedale Santa Maria alle Scotte. È stato ed è ogni giorno in prima linea in alcune delle sperimentazioni più importanti, più innovative e fondanti di tutto il settore. Ed è al tempo stesso un instancabile promotore di ciò che ha fatto guarire o arrivare a una stabilizzazione insperata della propria malattia centinaia di suoi pazienti. Per questo aiuta i giovani ricercatori e oncologi a provare, a studiare, a sperimentare, e poi a fare rete, attraverso il NIBIT, Network Italiano per la BioTerapia dei Tumori (www.nibit.org), e la relativa Fondazione NIBIT, cui aderiscono oggi più di cento gruppi non solo italiani.

Come quasi sempre accade, un po' per caso, un po' per curiosità, un po' per comune sentire sul tema, di Michele Maio ho seguito da vicino tutta l'evoluzione professionale, che è andata di pari passo con quella dell'approccio immunoterapico al cancro, e oggi mi ritrovo spesso a raccontare, non di rado con il suo aiuto, i frutti di anni e anni di studi e ricerche portate avanti in tutto il mondo.

Nel tempo, con Michele le discussioni e gli scambi di idee sul presente e sul futuro dell'immunoterapia nell'ambito dell'insieme delle possibili cure – comprese quindi la chemioterapia, la radioterapia e la chirurgia, che mantengono un loro ruolo fondamentale – sono diventati sempre più frequenti e incalzanti, stimolati dai successi sempre più numerosi e, insieme, dalle nuove domande che ogni vera novità, in medicina, porta sempre con sé.

È parlando con lui anche delle reciproche, numerose esperienze di scarsissima conoscenza del pubblico di un tema così importante che è nata l'idea di questo libro.

Pensare, con Siddhartha Mukherjee, che gli anticorpi siano le pallottole magiche della natura è probabilmente

sbagliato, perché non esisteranno mai singole munizioni antitumorali: il cancro è troppo complesso e vivo e intelligente per soccombere a un solo colpo, né si lascia sedurre dalle magie. E, soprattutto, perché questa non è una guerra.

Tuttavia, pensare di essere davanti a una svolta cruciale probabilmente non lo è. A patto di comprenderla fino in fondo, nei suoi molteplici aspetti e implicazioni.

A.C.

Autodifese

Il capitano e l'imperatore

C'è sempre un paziente zero. Ma di certo quella signora minuta, mite, ma con una forza di volontà pari solo al suo amore per la vita, all'epoca non immaginava che le sarebbe stato idealmente attribuito quel numero. Credeva di aver già fatto i conti con il cancro, avendo sconfitto un tumore della mammella qualche anno prima. E credeva che la sua vita sarebbe stata di nuovo ed esclusivamente incentrata sulla sua passione assoluta, il pianoforte, e sui suoi allievi.

Ma non è andata così a Rosa Maria, perché nel 1998 ha dovuto ricominciare tutto daccapo, non sapendo che avrebbe attraversato due decenni di storia dell'immunoterapia del cancro, percorrendone diverse tappe sulla propria pelle colpita da un melanoma metastatico molto aggressivo.

Al momento della diagnosi Rosa Maria ha sessantuno anni, e si reca al reparto di Terapie Immunologiche Innovative del Centro di Riferimento Oncologico (CRO) di Aviano, all'epoca diretto da Michele Maio, dove le viene proposta una strada alternativa alla chemioterapia, un vaccino sperimentale, che però non fa molto.

Nonostante un iniziale peggioramento, dal momento che non esistono alternative, Rosa Maria decide di pro-

seguire la cura; la sua tenacia viene premiata, perché la malattia inizia lentamente a regredire, fino a risultare del tutto scomparsa, nel 2002.

Dopo dodici anni, però, il suo melanoma si ripresenta con metastasi diffuse, e lo fa in una donna che, a quel punto, ha settantanove anni. Ma a Rosa Maria non mancano né determinazione né energie, caratteristiche che la spingono a iniziare, questa volta a Siena, dove nel frattempo Maio si è trasferito, un trattamento di immunoterapia con ipilimumab, un anticorpo anti CTLA-4 diventato da poco la terapia standard per i pazienti con melanoma avanzato.

La risposta c'è, ma non dura molto: il tumore progredisce ancora e si diffonde, fino a quando, nell'agosto del 2015, Rosa Maria prova anche il nivolumab, un altro anticorpo al momento ancora sperimentale, anti PD-1, che induce una rapida scomparsa delle metastasi diffuse.

Nonostante i suoi ottantatré anni, e l'assoluta disponibilità dei familiari ad accompagnarla a Siena, Rosa Maria continua a recarsi nella città del Palio da sola, in treno, per la terapia e, soprattutto, a suonare il piano.

Come vedremo, il caso di Rosa Maria racchiude in sé alcune delle tappe fondamentali della storia dell'approccio immunologico ai tumori, e incarna un destino erratico che potrebbe accomunare molti malati, ossia quello di passare da una cura a un'altra durante archi temporali fino a poco tempo fa impensabili, nei pazienti come lei, colpiti da tumori diffusi e quasi sempre insensibili alle cure tradizionali. Inoltre la signora è stata una delle primissime trattate in Italia senza chemioterapia, e anche in questo senso è una paziente zero.

La storia dei primi tentativi sui pazienti a livello mondiale, però, risale a oltre un decennio prima, al 1984, e ha

un altro nome: Linda Taylor. Neanche a Linda era stato assegnato un numero zero, ma un ottantuno, quando aveva deciso di tentare l'ultima chance rimasta. Avrebbe infatti partecipato a uno studio sperimentale nel quale erano già state coinvolte ottanta persone con un melanoma metastatico: tutte decedute. Lei, consapevolmente, con ogni probabilità sarebbe stata l'ottantunesima. Ma non aveva nulla da perdere, e tanto valeva provare.

E invece ancora oggi, a trentadue anni di distanza, Linda è uno dei più attivi testimonial della validità dell'immunoterapia negli Stati Uniti e, secondo colui che l'ha curata, Steven Rosenberg, nientemeno che un paziente fondamentale nell'intera storia della lotta contro il cancro, nonché del National Cancer Institute statunitense.

Linda, una bella ragazza texana di Wichita Falls, ufficiale di marina presso il Defense Intelligence College, ha ventinove anni quando, per la prima volta, si accorge di un neo sospetto sulla schiena. Viene operata, e i medici le dicono che il rischio che il neo si riformi, lì o altrove, è del 50%. Ma non si preoccupa e accetta di andare a Guam, nelle isole Marianne (oceano Pacifico) dove, tre mesi dopo, la malattia ricompare, questa volta su un braccio. La diagnosi non lascia dubbi: è il suo vecchio melanoma, ed è tornato. Viene subito rimandata in patria, e anche se chiede di essere ricoverata al centro medico dell'aviazione di Biloxi, in Mississippi, vicino a casa, un ammiraglio le impone di andare a Bethesda, all'ospedale della Marina.

Lì, per puro caso, ci sono alcuni medici dei National Institutes of Health in trasferta, e sono loro a proporle di entrare in una sperimentazione in corso in un ospedale del National Cancer Institute a Frederick, basata

sull'interferone, un immunomodulante endogeno allora al centro di molti studi. Linda accetta, ma un mese dopo è chiaro che la cura non solo non ha funzionato, ma l'ha anche quasi uccisa.

È la fine, non restano altre possibilità terapeutiche e, anche se un membro del team di Frederick le parla di uno studio ulteriore su una nuova cura, Linda, il cui melanoma nel frattempo si è diffuso ovunque, non se la sente, cerca di essere realista e di accettare meglio che può un epilogo già scritto.

Ma dopo qualche giorno cambia idea e accetta quantomeno di incontrare Rosenberg. Il dialogo ha successo, e Linda acconsente: farà un ultimo, estremo tentativo.

Come racconta lei stessa, il passaggio dal piccolo centro di Frederick al grande istituto di Bethesda è impressionante: ogni giorno viene sottoposta a numerosi test e controlli di cui capisce poco, ha un *case manager* dedicato, che si occupa quasi a tempo pieno delle sue condizioni, e parla molto spesso con lo stesso Rosenberg, che le illustra tutto ciò che potrebbe andare storto, chiedendole di esprimere paure e dubbi e dicendole, senza giri di parole, ma con dolcezza, che fino a quel momento nessuno è sopravvissuto, tantomeno guarito. E chiarendo che lei è stata scelta per provare una strategia d'attacco molto più aggressiva di quella tentata fino a quel momento, con dosi massicce, mai utilizzate, di interleuchina 2, cioè di quella sostanza che dovrebbe agire sul suo sistema immunitario stimolandolo a sconfiggere da solo il tumore.

E così Linda inizia un mese di calvario, nel quale pensa più volte di aver preso la decisione sbagliata; quando i grossi aghi usati per l'aferesi (il prelievo del sangue necessario per trattare i globuli bianchi e poi reinfonderli)

entrano nel suo corpo, e vi restano per non meno di tre ore, si sente – racconterà spesso – come un condannato a morte che aspetta l’iniezione letale. Non solo: subisce quella che viene chiamata “tempesta citochinica” (vedi box), cioè una reazione eccessiva dovuta a un rilascio massiccio di sostanze infiammatorie che causa un edema polmonare, febbre, convulsioni, sintomi simil-influenzali e altri guai che costringono i medici a intubarla.

La tempesta citochinica

Può succedere – ed è già stato segnalato in molte sperimentazioni cliniche – che le immunoterapie facciano il loro lavoro ma, nel farlo, scatenino il rilascio di grandi quantità di citochine, sostanze naturalmente prodotte dall’organismo per sostenersi nell’azione antitumorale. Ma le citochine, quando sono in eccesso, arrecano danni, al punto che si parla di una vera e propria “sindrome da citochine” (nel mondo anglosassone il termine usato è *cytokine storm*), caratterizzata da un rialzo repentino della temperatura, accompagnato da un calo di pressione e da altri sintomi di una grave infiammazione.

Nella maggior parte dei casi la reazione è abbastanza blanda e facilmente gestibile, ma in alcune persone è più pericolosa, al punto che tra i malati entrati nelle prime sperimentazioni si sono avute alcune vittime da citochine. Si sta cercando di capire se sia possibile prevedere prima chi è più a rischio di tempesta citochinica, e anche come contrastare una reazione eccessiva, cosa possibile, probabilmente, con la somministrazione di farmaci anticitochine già in uso per alcune malattie autoimmuni come l’artrite reumatoide o con corticosteroidi, che tengano bassa l’infiammazione.