



RICERCA SCIENTIFICA

Tumore al polmone una nuova terapia

È disponibile anche in Italia pralsetinib, una nuova terapia target di Roche, approvata da Ema a novembre 2021 in monoterapia per il trattamento di pazienti adulti con tumore del polmone non a piccole cellule (NSCLC) in stadio avanzato positivo per la fusione del gene RERanged during Transfection (Ret) non precedentemente trattati con un inibitore di Ret e rimborsata ora da Aifa per questa popolazione di pazienti in linee successive alla prima. «La ricerca scientifica sta accumulando negli ultimi anni risultati significativi nell'ambito del tumore polmonare non a piccole cellule, attraverso l'identificazione di trattamenti sempre più innovativi e mirati verso specifici bersagli molecolari, come nel caso di pralsetinib», ha commentato Silvia Novello, presidente di Walce onlus (Women Against Lung Cancer in Europe - Donne contro il tumore del polmone in Europa). «L'approvazione di Aifa di pralsetinib segna un'importante novità per i pazienti affetti da NSCLC RET-positivo, alterazione molecolare riscontrata in circa l'1-2% dei casi di NSCLC, che possono quindi disporre di un'ulteriore soluzione terapeutica innovativa, che ha ottenuto ottimi risultati nell'ambito del controllo della malattia, unitamente ad un'efficacia anche a livello delle metastasi cerebrali. Questo è un altro tassello nella medicina di precisione applicata al trattamento del tumore polmonare». Il NSCLC positivo alla fusione di Ret colpisce ogni anno circa 37.500 persone in tutto il mondo ed è diagnosticato spesso in pazienti più giovani rispetto all'età media delle persone che ricevono diagnosi di tumore al polmone, e in persone senza una forte abitudine al fumo. «I pazienti italiani con tumore al polmone in stadio avanzato con alterazione di Ret oggi possono beneficiare di un'importante innovazione terapeutica che ha dimostrato promettenti risultati in termini di efficacia e tollerabilità negli studi clinici registrativi», ha sottolineato Filippo de Marinis, direttore Divisione di Oncologia Toracica dell'Istituto di Milano.



Tumori, allo studio test che può individuarli prima che siano visibili

La genomica da sola non basta più. La nuova frontiera della ricerca sul cancro passa per altre "scienze", come ad esempio la proteomica, la metabolomica e la radiomica. L'obiettivo è ambizioso: individuare i tumori prima che siano visibili in una TAC o in una PET. A guidarci in questo viaggio verso le nuove sfide nella lotta al cancro è Vanesa Gregorc, direttrice dell'Oncologia Medica dell'IRCCS Candiolo. «Negli ultimi anni ci siamo resi conto che la sfida contro il cancro non si può giocare solo studiando il tumore, in qualunque forma esso appare, - spiega Gregorc - ma anche analizzando le caratteristiche dei pazienti, del microambiente in cui crescono e delle cellule tumorali e il rapporto che esse instaurano con il sistema immunitario». Si tratta di un cambio di paradigma che, man mano che la tecnologia si è evoluta, ha aperto nuove linee di ricerca, impensabili fino a qualche anno fa. Oggi le linee di ricerca seguite dai 400 ricerca-

tori dell'IRCCS Candiolo sono molte e diverse, tra le più avanguardie a livello internazionale. «Con progetto Proactive, ad esempio, abbiamo l'obiettivo di migliorare e personalizzare - riferisce Gregorc - la prevenzione terziaria dei tumori, quella che ci consente di individuare la malattia prima che si manifesti e prenda il sopravvento sul paziente. Grazie alla ricerca sul Dna tumorale circolante, delle singole cellule tumorali, più precisamente delle primissime tracce che il cancro rilascia nel nostro sangue, stiamo lavorando allo sviluppo di nuove metodiche che ci consentano di prevedere lo sviluppo di un tumore diverso tempo prima che diventi radiologicamente visibile. Vogliamo scovare la malattia quando ancora si trova in uno stato cellulare, in modo da curarla prima che diventi una massa vera e propria». «Diagnosi precocissima, quindi, a cui si può arrivare - sottolinea l'esperta - soltanto con l'aiuto di molte scienze: la genomica, cioè lo studio del genoma

del tumore; la proteomica, cioè lo studio della struttura e della funzione delle proteine; la metabolomica, ovvero lo studio delle impronte chimiche lasciate da processi cellulari; e la radiomica, cioè l'analisi matematica di immagini mediche. In questo modo i pazienti possono essere messi nelle condizioni di dare battaglia al cancro nella sua fase più vulnerabile, quando ancora non ha messo radici e sfoderato tutto il suo potenziale invasivo. Significa anche intercettare in alcune persone, come ad esempio i famigliari dei nostri pazienti, il rischio di sviluppare tumori ereditari, modificando quindi il loro destino». Con una sorta di "palla di vetro" la stessa prevenzione primaria assume una nuova e diversa importanza. «Conoscere il proprio profilo di rischio o sapere con grande anticipo che un tumore sta iniziando a gettare le basi per un futuro attacco - sottolinea Gregorc - può aiutare le persone a mettere in atto una serie di misure comportamentali che possono impedire o anche solo ral-

lentare l'insorgenza della malattia». Inoltre, diagnosi precocissima significa che, anche in caso di malattia conclamata, le chance di riuscire a sconfiggerla sono più numerose.

«Le armi che attualmente abbiamo a disposizione, dalla tradizionale chirurgia ai più innovativi trattamenti, tra cui l'immunoterapia e i farmaci biologici, sono più efficaci quando ancora il tumore si trova in una fase precoce di sviluppo», evidenzia Gregorc. «Ricerca e cura, quindi, viaggiano insieme ed è proprio questa la filosofia che da sempre accompagna il lavoro che noi tutti svolgiamo al Candiolo», conclude l'esperta.

E' in piccole molecole di RNA che circolano nel sangue che potrebbe celarsi l'informazione più preziosa per le donne con tumore al seno: la terapia più efficace contro la loro malattia. Ne sono convinti Filippo Montemurro, oncologo e direttore della Breast Unit dell'Istituto Candiolo IRCCS e il suo team di ricerca, che proprio qualche mese fa hanno pubblicato uno studio sulla rivista ESMO Open e annunciato di aver scoperto un frammento di RNA in grado di prevedere la risposta delle pazienti alla terapia ormonale. Si tratta di miR-100 che, se espressa a livelli elevati, è associata a una migliore risposta alla terapia ormonale da parte del tumore con un carcinoma mammario ormonesensibile.

«Questi incoraggianti risultati ci ha spinto, non solo ad approfondire il ruolo che svolge questa particolare molecola, ma anche ad ampliare la casistica con l'obiettivo di validare i nostri risultati e quindi renderli utilizzabili in clinica», dice Montemurro. «Inoltre, il nostro lavoro indica che siamo sulla strada giusta e per questo continueremo a selezionare e ad analizzare nuove molecole di RNA per svelarne ruolo e funzioni in modo da personalizzare sempre di più i trattamenti contro il cancro al seno».

Le molecole di RNA potenzialmente oggetto di studio sono tantissime. Troppo per poterle approfondire la loro conoscenza in tempi brevi. Ad accelerare il lavoro degli scienziati sono una serie di algoritmi innovativi, uno dei quali ha portato alla scoperta di miR-100. «Presto questo algoritmo - evidenzia Montemurro - potrà essere usato in clinica per stabilire la risposta delle pazienti con tumore al seno alle terapie ormonali, aprendo così la strada alle migliori possibilità di cure, più personalizzate». Il passo successivo è stato già fatto: nell'ambito dello studio clinico Breast Cancer Project 2 i ricercatori sono impegnati nel reclutamento di un numero più ampio di pazienti che permetterà di validare l'efficacia dell'algoritmo e affinarne la capacità prognostica.

LO STUDIO

Spesso taciuti e sottovalutati, nonostante colpiscano ogni anno 10mila italiani, i tumori testa-collo che comprendono "lingua, laringe organo della voce, ghiandole salivari e cavità nasali" sono i meno conosciuti, pur essendo i più visibili perché segnano e a volte stravolgono il volto. Ma se è facile immaginare che fumo, dieta e alcol siano fattori di rischio importanti oltre al papillomavirus, è da poco tempo che si sta facendo strada l'ipotesi del ruolo significativo che lo smog può giocare nell'insorgenza dei tumori testa-collo. Vivere in aree con elevati livelli di inquinamento atmosferico può essere un fattore di rischio per alcuni tipi di tumore testa-collo, in particolare per il cancro del cavo orale, della laringe e della faringe. Ad aggiungere nuove evidenze all'ipotesi dell'esistenza di un legame tra smog e tumori testa-collo è uno studio del Rush University Medical Center di Chicago, presentato giorni fa al meeting annuale dell'American Head and Neck Society. «Non si tratta del primo studio sul-

Tumori testa-collo: con lo smog il rischio di svilupparli raddoppia diagnosi precoce e interventi hi-tech preservano voce e masticazione

l'argomento», spiega Stefano Bondi, direttore dell'unità operativa di otorinolaringoiatria dell'Istituto Candiolo. «L'inquinamento atmosferico e le polveri sottili sono state già inserite tra le sostanze di classe I, ossia cancerogene, mentre uno studio tedesco del 2018 condotto in Sassonia su 2 milioni di persone esposte a livelli crescenti di inquinamento ha ipotizzato un incremento del rischio relativo del 53% per lo sviluppo di tumori di bocca e gola». Nel nuovo studio i ricercatori hanno incrociato i dati del registro tumori dell'Illinois, relativi al periodo che va dal 2014 al 2018, con i codici postali di residenza dei pazienti con tumori testa-collo. Per determinare il livello d'inquinamento delle singole aree i ricercatori hanno utilizzato le mappe

dell'Agenzia per la protezione ambientale americana. I risultati hanno mostrato un rischio 2,5 volte maggiore di tumori testa-collo, in particolare del cavo orale e faringeo, nelle persone con un'età superiore ai 65 anni, residenti nelle aree con alti livelli di particolato diesel sprigionato in gran parte dal traffico. «Questo studio rafforza l'ipotesi dell'esistenza di una correlazione diretta tra incremento dei valori di inquinamento e tumore testa-collo, e questa associazione va considerata con estrema attenzione», sottolinea Bondi. Questi tumori comprendono cavo orale, lingua, laringe e organo della voce, ghiandole salivari, cavità nasali e seni paranasali. Ogni anno si registrano in Italia 10mila nuovi casi. «La

malattia è più frequente al Nord - dice Bondi - e tende a colpire maggiormente gli uomini, con un'incidenza da due a tre volte superiore rispetto alle donne e aumenta con il passare dell'età anche se le diagnosi fra le donne e gli under 40 sono in crescita». In Italia sono 57.900 le persone che convivono con una diagnosi di tumore testa-collo (36.100 uomini e 21.800 donne). Tali tumori si confermano più frequenti negli uomini con oltre 65 anni d'età, con un tasso di mortalità in riduzione ma ancora elevato. La sopravvivenza media a 5 anni non supera complessivamente il 60%. «Il 75% di questi tumori - spiega Bondi - è legato alla dieta, al consumo di tabacco e bevande alcoliche. In particolare l'effetto sinergico di queste

sostanze, se utilizzate dallo stesso soggetto, moltiplica il rischio. Ad esempio chi assume più di 4 drink al giorno e fuma circa due pacchetti di sigarette ha un rischio aumentato di 35 volte».

Negli ultimi 20 anni, inoltre, è stata scoperta una correlazione anche con agenti virali, in particolare il papillomavirus (HPV). «E' stata riscontrata un'infezione da HPV nel 30% dei pazienti con tumori dell'orofaringe - conferma Bondi - e meno frequentemente in soggetti con tumori del cavo orale e della laringe. Esistono infine altri fattori di rischio legati alla scarsa igiene orale (ad esempio denti acuminati o protesi mal posizionate), o alla esposizione professionale a polveri di amianto o polveri del legno».