

Altri tumori rari

Oncologia di precisione: il futuro della lotta ai tumori

[Stampa](#)

Autore: Enrico Orzes
27 Maggio 2024



Gliomi di basso grado, leucemia mieloide acuta e colangiocarcinoma condividono una mutazione bersaglio contro cui è attivo un farmaco mirato, efficace in tutti e tre i casi

Parafrasando la celebre apertura dei film della collana “Star Trek” potremo dire che **l’ultima frontiera nell’esplorazione dell’universo oncologico è la medicina di precisione** e la nave stellare per compiere questo viaggio è rappresentata dai test di profilazione del genoma, considerati nuovi e più specifici strumenti per individuare le alterazioni genetiche che potrebbero fungere da bersaglio per terapie sempre più progettate sulle caratteristiche del paziente e della sua malattia. Uno dei modelli di maggior richiamo in campo oncologico è quello dei **farmaci “agnostici”, destinati a contrastare una specifica mutazione a prescindere dal tipo di tumore che la esprime**. Un esempio di questo genere è stato spiegato e discusso nel corso di un focus sui tumori IDH-mutati, tenutosi lo scorso mercoledì 15 maggio a Palazzo Ferrajoli a Roma. Centro di tutto l’incontro è stato il tema dell’oncologia di precisione.

IL MODELLO “AGNOSTICO”

Uno degli aspetti più interessanti dell’incontro si è rivelato essere la convergenza di **tumori solidi e neoplasie ematologiche**, che **possono condividere alcune mutazioni coinvolte in meccanismi di proliferazione cellulare**.

Il modello che ha sempre fatto da riferimento per lo studio del cancro è quello che si basa sull’istologia, cioè su una sorta di “carta d’identità” del tumore: dove è localizzato, di che grado è, quali antigeni esprime (l’immunoistochimica del cancro continua a essere indispensabile), come si presenta. Molti dei farmaci in commercio sono stati sviluppati tenendo conto di questi dati ma l’individuazione di nuove alterazioni molecolari associate al cancro e la loro interpretazione stanno aggiungendo ulteriori “campi” al profilo di indagine, cambiando la prospettiva e permettendo di elaborare approcci terapeutici personalizzati. **Oggi il modello mutazionale si sta affiancando a quello istologico per migliorare i percorsi di diagnosi e cura dei malati**, arrivando a impiegare soluzioni individualizzate, spesso decise al

termine dei cosiddetti molecular tumor board (MTB), il cui motivo di base è la multidisciplinarietà delle competenze.

I gliomi - tumori cerebrali rari - la leucemia mieloide acuta (LMA) e il colangiocarcinoma sono patologie associate a mutazioni dell'enzima IDH (isocitrato deidrogenasi), coinvolto nei meccanismi di proliferazione delle cellule; per quanto tra loro differenti, le tre patologie trovano in questa specifica alterazione genetica **un minimo comune denominatore che ha permesso di sviluppare un farmaco, [ivosidenib](#)**, destinato ai pazienti affetti da ognuna delle tre malattie.

II MODELLO MUTAZIONALE NEI GLIOMI CEREBRALI

“Sebbene classificati come rari, i tumori cerebrali sono, per la maggior parte maligni e aggressivi”, afferma **Andrea Pace, Responsabile della Neuroncologia dell'IRCCS Istituto Tumori Regina Elena di Roma**. “La mutazione del gene *IDH1* interessa una ristretta popolazione di persone affette da tumori cerebrali ma è presente in circa l'80% dei gliomi di basso grado, i quali si manifestano in pazienti giovani, che hanno quindi una discreta aspettativa di vita”. I risultati dello **studio di Fase III INDIGO** hanno dimostrato come l'azione di **farmaci ad azione specifica contro le mutazioni di *IDH1* o *IDH2* nei pazienti con glioma a basso grado o in recidiva** abbia esercitato un **forte impatto sulla sopravvivenza libera da progressione (PFS)** e sul tempo al successivo intervento. È la prima volta che la medicina di precisione cambia in maniera così profonda lo scenario dei tumori cerebrali.

“Nel caso di tumori come i gliomi cerebrali, la diagnosi poggia sugli aspetti neuro-patologici e sulla griglia molecolare, vale da dire sull'analisi delle mutazioni con precisi risvolti terapeutici”, prosegue Pace. “Pertanto, abbiamo bisogno di disegnare percorsi diagnostico-terapeutici e costruire reti efficienti, con capacità diagnostiche centralizzate”.

IL MODELLO APPLICATO ALLA LEUCEMIA MIELOIDE ACUTA

La **leucemia mieloide acuta (LMA)** è una delle patologie che ha maggiormente risentito dell'applicazione delle metodiche di sequenziamento e caratterizzazione genomica. “Si tratta di una neoplasia ematologica particolarmente aggressiva, caratterizzata da una espansione di cellule immature (blasti) nel sangue midollare e una riduzione degli elementi maturi in quello periferico”, precisa la **professoressa Maria Teresa Voso, Responsabile del Laboratorio di Diagnostica Avanzata Onco-ematologica del Policlinico Tor Vergata di Roma**. “I pazienti possono presentare anemia e trombocitopenia che può condurre al sanguinamento delle gengive, a petecchie o epistassi. Inoltre, corrono un maggior rischio di contrarre infezioni”. La classificazione della malattia si effettua sulla base delle alterazioni genomiche e di mutazioni specifiche, tra cui quelle a carico dei geni *IDH1* o *IDH2*. “Lo **studio clinico di Fase III AGILE** ha mostrato come la somministrazione di **ivosidenib** abbia indotto una **risposta significativa nei pazienti con LMA che presentavano la mutazione in *IDH1*, allungando la sopravvivenza libera da eventi (EFS) e la sopravvivenza globale (OS)** rispetto al trattamento con azacitidina più placebo”, prosegue Vosa. “E gli effetti collaterali registrati sono stati confrontabili con quelli osservati nel gruppo trattato con azacitidina più placebo”. Si tratta quindi di un farmaco efficace e sicuro che colpisce una mutazione capace di alterare i processi di differenziamento delle cellule.

LO STESSO APPROCCIO APPLICATO AL COLANGIOCARCINOMA

“Il **[colangiocarcinoma](#)** è un raro tumore dei colangiociti la cui incidenza è in marcato aumento”, ricorda il **professor Andrea Casadei Gardini, dell'Unità Operativa di Oncologia Medica dell'IRCCS Ospedale San Raffaele di Milano**. “Viene classificato in intraepatico, extraepatico o peri-iliare a seconda della sede di insorgenza ma ha caratteristiche di aggressività che dipendono soprattutto dal profilo mutazionale espresso”.

Negli ultimi anni sono stati approvati nuovi e importanti farmaci contro questo tumore che, nel 45% dei casi, mostra alterazioni potenzialmente oggetto di terapie mirate: le più importanti riguardano i geni

FGFR2 e *IDH1*. “Circa il 20% dei **pazienti con colangiocarcinoma intraepatico esprimenti la mutazione di *IDH1*** ha una prognosi peggiore degli altri che non riportano la mutazione”, afferma Casadei Gardini. “Per queste persone abbiamo necessità di sviluppare un trattamento su misura”. **I risultati dello studio di Fase III ClarIDHy hanno confermato come ivosidenib aumenti la sopravvivenza libera da malattia e la sopravvivenza globale** in questa fascia di malati, confermando anche il rilievo svolto da un [modello oncologico di precisione per il colangiocarcinoma](#).

“La sfida dell’oncologia personalizzata consiste nella possibilità di passare dalla complessità del cancro in generale alla complessità del cancro a livello del singolo paziente, il quale presenta determinanti molecolari e stili di vita che possono influenzare e modificare le risposte al trattamento”, commenta **Paolo Marchetti, Presidente della Fondazione per la Medicina Personalizzata-FMP**. “La profilazione molecolare produce informazioni preziose che devono essere integrate nelle Reti oncologiche regionali, rendendo uniformi sul territorio le possibilità di trattare i pazienti con le migliori terapie disponibili”. Tale integrazione richiede maggiori sforzi e deve prevedere dialogo costante tra l’AIFA e i Ministeri della Salute e dell’Economia, oltre a una progressiva informatizzazione delle Reti oncologiche stesse. Con l’obiettivo finale di promuovere cure ‘tagliate su misura’ e garantire ai malati una più idonea assistenza.