



Il prof. Giampaolo Tortora, direttore del Clinical Cancer Center di Fondazione Policlinico Gemelli IRCCS analizza le tematiche di maggior interesse emerse dall'edizione 2023 e parla dei lavori presentati dai giovani ricercatori di Policlinico Gemelli e Università Cattolica



Roma, 9 giugno 2023 - Quella appena conclusa è stata un'edizione del congresso dell'ASCO (American Society of Clinical Oncology) dominata dai progressi tecnologici relativi a nuove terapie molto evolute e intelligenti, anticipate negli scorsi anni scorsi e sulle quali si erano riposte grandi speranze di sviluppo.

“E quest'anno - commenta il prof. Giampaolo Tortora, direttore del Clinical Cancer Center di Fondazione Policlinico Gemelli IRCCS e Ordinario di Oncologia all'Università Cattolica - abbiamo assistito ad una grande vetrina di queste nuove terapie (anticorpi bispecifici, immunoterapici, anticorpi-farmaco coniugati, vaccini) ma anche all'evoluzione di farmaci già utilizzati in pratica clinica, secondo nuove indicazioni”.

Il filo conduttore è l'immunoterapia e il suo potenziamento, attualmente al vaglio di una serie di studi clinici già avviati, dei quali si sentirà molto parlare nel prossimo futuro. "Uno dei campi più promettenti al momento - prosegue il prof. Tortora - è quello dei vaccini terapeutici a mRNA, che beneficiano di quanto appreso con il Covid. Questa è stata una delle grandi novità dell'ASCO 2023. Un'altra interessante area, trasversale a tumori del polmone, della mammella, dell'apparato digerente, dei tumori cerebrali, ha riguardato la definizione, in maniera ancor più precisa, degli ambiti di impiego di nuovi farmaci, ma anche di farmaci a bersaglio molecolare che già utilizzavamo".



Prof. Giampaolo Tortora

"È il caso di patologie come il tumore del polmone, nel quale gli inibitori di EGFR, che già utilizzavamo in adiuvante (cioè dopo l'intervento chirurgico), hanno mostrato un vantaggio ulteriore se utilizzati anche prima dell'intervento chirurgico (terapia neoadiuvante). E ancora, di patologie difficili come i gliomi di basso grado, nei quali un farmaco mirato contro un nuovo bersaglio, l'IDH, ritarda l'evoluzione della malattia. Un ulteriore tema - spiega il prof. Tortora - è stato l'analisi di setting specifici di pazienti".

Grande interesse è rivolto ai pazienti che sviluppano un tumore in età giovanile, i cosiddetti early onset, nei quali la definizione delle alterazioni genomiche e di alcune alterazioni molecolari diventa particolarmente importante perché aiuta a capire che tipo di difetto, di alterazione c'è e questo consente di disegnare una strategia terapeutica efficace precocemente.

"Come Fondazione Gemelli e Università Cattolica - afferma il prof. Tortora - siamo attivamente impegnati in tutte queste aree di sviluppo, come dimostrano i nostri contributi accettati all'ASCO 2023. Al Gemelli, abbiamo avviato studi sugli early onset, oltre che sui late onset (pazienti con comparsa del tumore in età più avanzata) per studiare le differenze tra questi due gruppi, utilizzando i big data del progetto Generator, coordinato dal prof. Vincenzo Valentini. E stiamo cominciando ad avere risultati importanti, peraltro coerenti con quelli prodotti da altri gruppi, come quello del Vall d'Hebron di

Barcellona, dove una nostra specializzanda sta lavorando sui tumori del pancreas early onset”.

“Ora stiamo cominciando a lavorare anche sui tumori del colon e sui colangiocarcinomi nei giovani adulti, con collaborazioni internazionali e con la ginecologia oncologica del Gemelli - prosegue Tortora - Un altro nostro contributo presentato all'ASCO, sempre in collaborazione con il professor Valentini, verteva sull'impiego dell'Intelligenza Artificiale nei tumori della mammella. Abbiamo elaborato un modello predittivo di risposta completa nelle donne con tumore della mammella. Riuscire ad elaborare algoritmi che ci consentano di anticipare delle informazioni e a dirci se stiamo andando nella giusta direzione con quel trattamento, è un altro campo di ricerca molto di tendenza, che ci vede molto impegnati”.

“Oltre agli studi clinici che stiamo conducendo in diverse patologie tumorali, stiamo sviluppando queste aree di intercettazione precoce di parametri genomici e molecolari, che ci aiutano a capire in anticipo, in maniera predittiva, chi potrà rispondere e chi no ad un determinato trattamento, per consentirci di aggiustare subito il tiro, assegnando ai pazienti le terapie alle quali hanno maggiori chance di risposta”, spiega il prof. Tortora.

I lavori presentati all'ASCO 2023

Management of EaRly-onset Metastatic COlorectal caNcEr (ERMIONE): a single institution analysis

Il tumore del colon-retto è una patologia che colpisce maggiormente gli anziani, ma negli ultimi dieci anni la sua incidenza è cresciuta anche nella popolazione giovanile, che continua ad essere gestita come i pazienti di età superiore ai 50 anni. Il nostro studio ha analizzato in modo retrospettivo 172 pazienti con tumore del colon-retto metastatico ad esordio precoce (early-onset colorectal cancer, EO-CRC) gestiti in un setting di real world, dimostrando come spesso il tumore si presenti alla diagnosi in fase metastatica e insorga in assenza di familiarità. In questi pazienti, a fare la differenza nella prognosi sono lo status mutazionale del gene BRAF, il performance status del paziente e l'impostazione di un'adeguata strategia terapeutica che includa trattamenti locoregionali.

Studio ERMES (tumore del colon metastatico)

L'ERMES è l'unico studio multicentrico di fase III ad aver esplorato il ruolo del trattamento di mantenimento con cetuximab (anticorpo monoclonale anti-EGFR) in monoterapia, rispetto alla prosecuzione dell'associazione chemioterapia-cetuximab nel trattamento in prima linea del carcinoma del colon-retto metastatico RAS/BRAF wild type (WT).

Sebbene lo studio non abbia raggiunto l'endpoint primario di non inferiorità, in termini di progressione libera da malattia del trattamento sperimentale rispetto allo standard, la monoterapia con cetuximab ha mostrato un ottimo profilo di tossicità, come atteso, senza segnali detrimentalmente in termini di sopravvivenza globale. Questi risultati hanno evidenziato la possibilità di individuare una popolazione che, ulteriormente selezionata, che potrebbe giovare di una de-escalation di chemioterapia.

Al congresso ASCO 2023 è stato presentato l'endpoint secondario di early tumor shrinkage, un fattore clinico di risposta precoce al trattamento, che consente di selezionare una popolazione che potrebbe beneficiare maggiormente del trattamento in monoterapia con cetuximab, sia per gli outcomes di sopravvivenza, che per il vantaggio in tossicità. Questi risultati, associati ad un'ulteriore selezione molecolare dei pazienti (analisi traslazionale in corso nel trial), potrebbe permettere di ottimizzare il trattamento del carcinoma del colon-retto metastatico RAS/BRAF WT, evitando un'inutile esposizione a chemioterapia in una popolazione ultra-selezionata, sulla base di fattori clinici e molecolari.

Differenze cliniche ed epidemiologiche dei pazienti con tumore del pancreas a esordio precoce o tardivo

La neoplasia del pancreas è una patologia che viene diagnosticata in genere nella settima decade di vita. Tuttavia, negli ultimi anni, è stata evidenziata una crescente incidenza sia nei giovani (early-onset pancreatic cancer patients EOPC, <50 anni) che negli anziani (late-onset pancreatic cancer patients LOPC, >75 anni).

Questo studio mirava a determinare l'incidenza della patologia nei due sottogruppi e la loro correlazione con le caratteristiche epidemiologiche e clinico-patologiche. Per estrarre e analizzare i dati dello studio ci si è avvalsi della facility Gemelli GENERATOR all'interno del Parco Scientifico e Tecnologico del Gemelli (G-STeP).

Da gennaio 2018 a dicembre 2020, sono stati inclusi nell'analisi un totale di 1606 pazienti con tumore del pancreas, trattati presso il Gemelli: il 6% era un early-onset pancreatic cancer e il 32% era un late-onset. L'età mediana era di 43 anni nel gruppo EOPC e di 81 anni nel gruppo LOPC.

In questo studio non sono state osservate differenze epidemiologiche, né a livello di profilo clinico-patologico tra i pazienti EOPC e LOPC. Nonostante la natura retrospettiva di questa analisi e la natura monocentrica dello studio, i risultati hanno mostrato che i pazienti EOPC sono stati più frequentemente sottoposti a chirurgia del tumore primario, probabilmente in relazione alle migliori condizioni cliniche. Ulteriori analisi sugli outcome di sopravvivenza e sulle caratteristiche molecolari e genetiche potranno contribuire a chiarire le differenze tra i due gruppi.

Intelligenza artificiale per predire la risposta completa alla chemioterapia neoadiuvante nelle donne con tumore della mammella HR+/HER2- in fase precoce

I tassi di risposta patologica completa dopo chemioterapia neo-adiuvante nei tumori ormono-positivi/HER2 negativi sono bassi. Abbiamo pertanto sviluppato un algoritmo di machine learning utilizzando caratteristiche clinico-patologiche per predire la risposta patologica completa.

Otto modelli di machine learning (c5.0, k-nearest neighbour, random forest, neural network, support vector machine [linear/radial], boosted trees e boosted logistic regression) sono stati trainati sui dati della corte di derivazione e le performance sono state comparate utilizzando l'AUC. Abbiamo poi valutato l'associazione tra le predizioni del modello e la sopravvivenza, in termini di sopravvivenza libera da malattia.

Sono stati incluse 572 pazienti, il 99% delle quali è stato trattato con un'associazione antracicline/taxani. La risposta patologica completa è stata raggiunta in 87 pazienti (15%). Dieci variabili sono state incluse nel modello: stato menopausale, età, istologia, grading, T ed N clinico, espressione recettoriale di estrogeni e progesterone, Ki67 e stato di HER2.

Tra i modelli valutati, l'algoritmo 'random forest' ha mostrato le migliori performance, con un'AUC di 0.77 (95% IC 0.71-0.83), sensibilità 0.86 (95% IC 0.82-0.88) e specificità 0.56 (95% CI 0.46-0.66). Le variabili più importanti sono risultate essere Ki67, stato recettoriale di estrogeni e progesterone, età e coinvolgimento linfonodale. Inoltre, le pazienti nelle quali il modello ha predetto la risposta patologica completa, hanno presentato una sopravvivenza libera da malattia (PFS) più lunga rispetto alle altre per le quali il modello non aveva predetto la risposta patologica, con un hazard ratio di 0.56 (95% IC 0.21-0.87, p=0.01).

In conclusione, il nostro modello di machine learning ha il potenziale di predire la risposta patologica completa nei tumori ormono-positivi/HER2 negativi sottoposti a chemioterapia neoadiuvante, potendo supportare i clinici nell'individualizzare il trattamento per il carcinoma mammario in stadio precoce.