



*Il Next generation clinician scientist, è il grant riservato dall'Associazione Italiana per la Ricerca sul Cancro (AIRC) ai ricercatori under 45 e ha l'obiettivo di ottimizzare la pratica clinica. È la prima edizione di questo bando dalla selezione rigorosa; è stato infatti finanziato solo il 7% delle proposte arrivate tra le quali quella di Fondazione Policlinico Gemelli IRCCS, presentata dal dott. Luca Boldrini. Il progetto, finanziato con 1.355.000 euro, avrà una durata di 5 anni. Obiettivo: ottimizzare la presa in carico dei pazienti con tumore del retto localmente avanzato, attraverso modelli predittivi costruiti sulle scienze omiche*



*Luca Boldrini e Maria Antonietta Gambacorta*

Roma, 3 novembre 2023 - Si chiama MOREOVER ed è un ambizioso progetto mirato a ottimizzare e personalizzare il trattamento radioterapico MR-guided (radioterapia ibrida guidata dalla risonanza magnetica) del tumore del retto localmente avanzato, attraverso modelli predittivi di risposta basati sulle scienze omiche.

Lo studio, presentato anche al Presidente della Repubblica Sergio Mattarella in occasione dell'inaugurazione dei giorni della ricerca AIRC al Quirinale il 30 ottobre scorso, sarà tutto interno a Fondazione Policlinico Universitario Agostino Gemelli IRCCS e coinvolgerà diverse facilities (il servizio di radioterapia e i laboratori di genomica, radiomica e microbiota).

Lo studio, che avrà una durata di 5 anni, sarà finanziato da uno dei grant messi in palio dall'AIRC per la prima edizione del Next Generation Clinician Scientist. Un risultato reso ancora più prestigioso dalla severità di selezione dei progetti vincitori che permetterà al dott. Luca Boldrini, promettente ricercatore di appena 36 anni, di portare avanti un progetto ad alta capacità innovativa, i cui risultati potrebbero essere di beneficio immediato per tanti pazienti, in Italia e nel mondo. Gli abbiamo chiesto di illustrarci questo articolato progetto.

“L'obiettivo di questa ricerca - spiega il dott. Luca Boldrini, Dirigente Medico di Radioterapia Oncologica presso Fondazione Policlinico Universitario Agostino Gemelli IRCCS e principal investigator dello studio MOREOVER - è comprendere meglio e sfruttare i meccanismi di risposta alla radio-chemioterapia, che viene effettuata prima dell'intervento chirurgico nei pazienti con tumore del retto localmente avanzato allo scopo di personalizzare il trattamento, migliorare i tassi di risposta (puntiamo ad almeno il 40% di risposte complete) e, ove possibile, evitare ai pazienti l'intervento chirurgico, trattandoli solo con radio-chemioterapia”.

Lo studio è finalizzato allo sviluppo di modelli predittivi di risposta al trattamento, basati su tre scienze 'omiche': la radiomica, lo studio del microbiota e la genomica.

“Sfruttando questi modelli predittivi - spiega il dott. Boldrini - cercheremo di identificare delle variabili in grado di predire il tipo di risposta al trattamento in corso. Qualora queste deponessero per una scarsa risposta, in quel determinato paziente andremo a fare un intervento più intensivo, ad esempio, aumentando la dose di radiazioni. Ma sempre in massima sicurezza, grazie all'impiego della radioterapia MR-guided, cioè della tecnologia più avanzata esistente al momento al mondo”.

“Questa tecnologia unisce la risonanza magnetica alla radioterapia e ci consente di tenere costantemente il bersaglio dell'irradiazione - ovvero il tumore - sotto controllo durante l'irradiazione. In pratica seguiamo la seduta di trattamento radioterapico 'in diretta', attraverso le immagini di risonanza magnetica acquisite in tempo reale - prosegue Boldrini - Questo ci consente, giorno per giorno e minuto per minuto, di vedere non solo la forma del tumore, ma anche se e come si muove; ad esempio, se il retto

si sposta per il passaggio di una bolla d'aria, dislocando il tumore dalla zona prefissata per la radioterapia, la macchina si ferma automaticamente in un quarto di secondo. In questo modo possiamo adattare la distribuzione della dose ogni singolo giorno alla forma del tumore e questo ci permette di aumentare la dose senza pericolo per il paziente”.

Lo studio MOREOVER nasce come arricchimento di una pregressa esperienza, lo studio THUNDER-2 nel quale i ricercatori del Policlinico Gemelli hanno analizzato solo la radiomica per costruire un modello predittivo di risposta. Questo ha consentito, nei pazienti arruolati, di aumentare il tasso di risposta alla terapia senza effetti collaterali, applicando questo modello.

“Già alla seconda settimana, ovvero prima della metà del trattamento radiochemioterapico standard - spiega ancora il dott. Boldrini - attraverso l'analisi radiomica siamo in grado di individuare i pazienti che non risponderanno adeguatamente al trattamento, andando quindi ad aumentare la dose di radiazioni per i restanti giorni del ciclo di trattamento (che consta in genere di 25 sedute) esclusivamente sul tumore visibile alla risonanza magnetica, cosa non fattibile sugli apparecchi standard di radioterapia. Con questo approccio, detto 'online adaptation' (adattamento 'in corsa') stiamo riuscendo a ottenere una risposta anche nei pazienti più 'resistenti'. Nello studio MOREOVER, andremo ad aggiungere al modello radiomico anche le informazioni derivanti dallo studio del microbiota e del DNA circolante”.

L'analisi radiomica consiste nell'estrazione di caratteristiche delle immagini (cosiddette 'features') non visibili all'occhio umano, ma elaborate dall'intelligenza artificiale (se ne occupa la facility di radiomica del G-Step del Gemelli, diretta dal dott. Luca Boldrini), facendone un modello predittivo che consente di capire se nelle immagini ci sono caratteristiche che correlano con la risposta al trattamento.

Per lo studio del microbiota verranno effettuate analisi di metabolomica, metagenomica e metatrascrittomica delle feci. “Analizzeremo la popolazione batterica presente nelle feci - spiega il dott. Boldrini - durante il trattamento e ne valuteremo gli eventuali cambiamenti. È possibile infatti che alcune popolazioni batteriche possano essere correlate ad una migliore o peggiore risposta al trattamento radiochemioterapico. Dopo averle descritte e identificate vedremo se, andando a modificare queste popolazioni attraverso strategie come il trapianto di microbiota sia possibile migliorare la risposta del paziente”.

Per lo studio genomico, verrà utilizzato l'FPG500, il panel utilizzato all'interno del Gemelli. “Questo - spiega il dott. Boldrini - ci consentirà di evidenziare eventuali differenze del panel genomico di un determinato paziente; la speranza è quella di individuare quelle mutazioni che correlano con una migliore o una peggiore risposta. Lo studio MOREOVER ne analizzerà anche la 'dinamica', cioè come il DNA

circolante si modifica durante la terapia per vedere se c'è una correlazione tra i cambiamenti del DNA tumorale circolante e la risposta del tumore ai trattamenti. Si tratta di analisi complesse che non sono mai state fatte finora da nessuno nel mondo”.

Nella seconda parte dello studio infine, dopo aver realizzato tutte queste analisi e validato i modelli predittivi, si passerà alla parte interventistica, con una serie di strategie disegnate su misura del singolo paziente. I risultati definitivi si avranno tra 5 anni. I pazienti arruolati nella prima fase (nella quale verranno realizzati i modelli predittivi omici sui tre filoni) saranno 116 e nella seconda fase (quella prospettica interventistica) altri 165, per un totale di 281 pazienti. La prima fase durerà due anni e la seconda altri tre anni.

“Il nostro obiettivo - conclude il dott. Boldrini - è quello di arrivare a un trattamento realmente su misura del singolo paziente, permettendo di migliorare la risposta al trattamento e la sua qualità di vita, riducendo al contempo la tossicità dei trattamenti e il rischio di recidiva locale”.

“Siamo grati ad AIRC - commenta la prof.ssa Maria Antonietta Gambacorta, direttore della UOC di Radioterapia oncologica della Fondazione Policlinico Universitario Agostino Gemelli IRCCS - per avere riconosciuto il valore di questa proposta di studio così innovativa nel campo della radioterapia, che si conferma un'arma imprescindibile nella lotta contro il tumore del retto. La comunità oncologica attende con vivo interesse i risultati dello studio MOREOVER”.