

Congresso Asco 2023: le attuali direzioni dell'oncologia

Il congresso Asco ha visto la partecipazione di oltre 40.000 oncologi da tutto il mondo. Con circa 7000 presentazioni, sono stati illustrati dati sulle più diverse patologie tumorali con risultati che vanno tutti nella stessa direzione: bisogna individuare il paziente giusto per la terapia giusta, e questo è reso possibile anche dall'indagine sulle mutazioni genetiche e dalle terapie mirate

La prima settimana di giugno gli oncologi medici da tutto il mondo si sono dati appuntamento a Chicago, dove da qualche anno si svolge il Congresso di oncologia considerato il più importante a livello internazionale, quello della società americana di oncologia (Asco). Commenta **Saverio Cinieri**, Presidente nazionale AIOM (Associazione Italiana di Oncologia Medica) e Direttore UOC Oncologia Medica e Breast Unit ASL di Brindisi: "Se nel 2019 avevano partecipato circa 40.000 colleghi, nel '20 e nel '21 la pandemia aveva obbligato tutti noi a rimanere online, nel '22 c'era stata una timida ripresa delle presenze, ma quest'anno eravamo circa 43.000, come hanno annunciato

gli organizzatori. Questa è una cosa molto importante, perché finalmente la voglia di sentirsi, di trovarsi, di condividere le esperienze, ha fatto sì che dopo la pandemia, ci si trovasse di nuovo insieme, con 7000 presentazioni, di cui le più importanti sono state quelle in plenaria". Di queste, alcune potrebbero avere un riscontro più immediato nella pratica clinica, per esempio quelle che hanno illustrato nuovi studi sul carcinoma polmonare, il tumore della mammella e il mesotelioma.

► Progressi nel trattamento del ca polmonare NSCLC

Nello studio ADAURA (Tsuboi M, et al. abstract #LBA3 e *N Engl J Med* 2023) osimertinib ha dimostrato

una sopravvivenza complessiva senza precedenti e altamente significativa rispetto a placebo in pazienti con carcinoma polmonare non a piccole cellule (NSCLC) dopo completa resezione del tumore, con o senza chemioterapia adiuvante. Si tratta del primo studio di fase III a dimostrare un beneficio statisticamente significativo della sopravvivenza libera da malattia e della sopravvivenza globale con un trattamento specificamente indirizzato ai pazienti con questo tipo di tumore in stadio iniziale e mutazione Egfr. Osimertinib ha ridotto la mortalità del 51% rispetto a placebo sia nella popolazione dell'analisi primaria, in stadio II-IIA, sia sulla popolazione globale (stadi IB-IIIa). Nella popolazione dell'analisi primaria si stima che l'85% dei pazienti trattati con il farmaco fosse vivo a cinque anni rispetto al 73% trattato con placebo. Tale percentuale è risultata dell'88% nella popolazione globale del trial (*tabella 1*). Il tumore del polmone è la principale causa di morte per cancro sia negli uomini che nelle donne, e rappresenta circa un quinto di tutte le morti per cancro. La forma NSCLC è quella più comune tra i tumori polmonari. Circa il 10-15% dei pazienti



I RICERCATORI DEL GEMELLI SI DISTINGUONO A CHICAGO

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 professor **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".

► *L'immunoterapia è stata grande protagonista*

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 professor 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.

► *Ambiti di impiego dei nuovi farmaci*

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. 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 professor 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 professor Tortora - siamo attivamente impegnati in tutte queste aree di sviluppo, come dimostrano i nostri contributi accettati all'Asco 2023.

► *Tumori early onset e late onset*

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 professor 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.

► *Ruolo dell'intelligenza artificiale*

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".

E.T.



Attraverso il presente QR-Code è possibile scaricare con tablet/smartphone il pdf con i lavori presentati all'ASCO 2023

negli USA e in Europa e il 30-40% dei pazienti in Asia presenta una mutazione Egfr, particolarmente sensibile al trattamento con farmaci

inibitori della tirosina chinasi dell'Egfr (Egfr-TKI) (Cross DA, et al. 2014). Commenta il dott. Cinieri: "Cerchiamo questo gene nei nostri pa-

zienti quando hanno la malattia metastatica, ma adesso dovremo- e già incominciamo a farlo- cercarlo anche nei pazienti che so-

TABELLA 1

ADAURA: sopravvivenza a 5 anni in pazienti con NSCLC in stadio iniziale trattati con osimertinib

	Osimertinib	Placebo
Stadio II-IIIa (popolazione primaria)	(n=233)	(n=237)
OS mediana (in mesi)	Non raggiunto	Non raggiunto
Hazard ratio (95.03% CI)	0.49 (0.33-0.73)	
p	0.0004	
Tasso di OS (%) (5 anni) (95% CI)	85 (79-89)	73 (66-78)
Stadio IB-IIIa (popolazione globale)	(n=339)	(n=343)
OS mediana (in mesi)	Non raggiunto	Non raggiunto
Hazard ratio (95.03% CI)	0.49 (0.34-0.70)	
p	<0.0001	
Tasso di OS (%) (5 anni) (95% CI)	88 (83-91)	78 (73-82)

OS: Overall survival (sopravvivenza globale)

Tsuboi M, et al. 2023

no operabili, perché l'assunzione di una compressa al giorno di osimertinib, usato normalmente per la terapia della malattia metastatica mutata per un congruo periodo di tempo dopo la chirurgia, diminuisce il rischio di recidive e aumenta in maniera statisticamente significativa la sopravvivenza".

► **Ca della mammella endocrino-responsivo**

Per il cancro della mammella endocrino responsivo, che costituisce il 70% dei casi del cancro della mammella, nella malattia metastatica si opta per un trattamento con la "vecchia" terapia endocrina, più, se la donna è in pre menopausa, il blocco dell'attività ovarica; se in post menopausa, non ce n'è bisogno. Gli inibitori delle cicline (ribociclib, palbociclib abemaciclib) rappresentano una nuova classe di farmaci che ha consentito un significativo progresso nel trattamento del carcinoma mammario con recettori ormonali positivi ed HER2-negativo. Nell'ambito del congresso Asco sono stati presentati i risultati pri-

mari dello studio NATALEE, in cui è stato valutato ribociclib insieme alla terapia endocrina come trattamento adiuvante in pazienti con tumore della mammella HR+/HER2- in fase precoce (Abs #LBA500). Ribociclib più terapia ormonale aveva dimostrato un significato beneficio in termini di sopravvivenza in donne in pre- e post menopausa con tumore della mammella HR+/HER2-metastatico. Lo studio NATALEE ha valutato se questo approccio fosse in grado di migliorare gli esiti clinici in pazienti con questo tipo di tumore in stadio II o III e a rischio di recidiva. Durante il congresso sono stati presentati i risultati di un'analisi ad interim che aveva come endpoint primario la sopravvivenza libera da malattia invasiva (iDFS). Il ricorso a ribociclib più terapia ormonale ha dimostrato un significativo aumento della iDFS rispetto alla sola terapia ormonale, di circa il 25% a 3 anni.

► **In conclusione**

Aggiunge il dottor Cinieri: "Questi sicuramente sono i dati più importanti, ma c'è poi una serie più piccola di

studi da un punto di vista conosciuto, ma che ci hanno fatto parlare a lungo, per esempio sull'uso della immunoterapia nel mesotelioma", come tra gli altri sembra suggerire uno studio anglo-canadese e italiano, che ha mostrato come cisplatino/pemetrexed più pembrolizumab possa essere una possibile opzione per pazienti naïve con mesotelioma pleurico non resecabile (Abs LBA8505). In somma sintesi - conclude Cinieri- sono stati presentati dati su tantissime patologie tumorali con risultati non sempre migliorativi ma che vanno tutti nella stessa direzione, cioè bisogna individuare il paziente giusto per la terapia giusta, perché le mutazioni, che continuiamo a scoprire, sono un vantaggio nel momento in cui c'è una terapia completamente mirata".

L.T.



Attraverso il presente QR-Code è possibile ascoltare con tablet/smartphone il commento di Saverio Cinieri

BIBLIOGRAFIA

- Chu QS, et al. IND227 phase III (P3) study of cisplatin/pemetrexed (CP) with or without pembrolizumab (pembro) in patients (pts) with malignant pleural mesothelioma (PM): A CCTG, NCIN, and IFCT trial. *J Clin Oncol* 2023; 41 (suppl 17): abs LBA8505
- Cross DAE, et al. AZD9291, an irreversible EGFR TKI, overcomes T790M-mediated resistance to EGFR inhibitors in lung cancer. *Cancer Discov* 2014; 4: 1046-61.
- Slamon DJ, et al. Ribociclib and endocrine therapy as adjuvant treatment in patients with HR+/HER2- early breast cancer: Primary results from the phase III NATALEE trial. *J Clin Oncol* 2023; 41 (suppl 17): abs LBA500
- Tsuboi M, et al. Overall Survival with Osimertinib in Resected EGFR-Mutated NSCLC. *N Engl J Med* 2023. doi: 10.1056/NEJMoa2304594. Online ahead of print.