

Tumori della mammella triplo negativi: identificate caratteristiche tumorali che predicono la risposta all'immunoterapia

Il tipo e la localizzazione spaziale di alcune cellule nei tumori potrebbero essere utilizzate per prevedere se le pazienti con tumore al seno triplo-negativo sono in grado di rispondere all'immunoterapia, secondo una nuova ricerca di Fondazione Michelangelo e dell'Istituto di Ricerca sul Cancro UK Cambridge pubblicata oggi, 6/9/2023, su [Nature](#)

Il tumore al seno è la principale causa di morte per tumore nelle donne, nella maggior parte dei paesi del mondo inclusa l'Italia. Tuttavia, il comportamento clinico è estremamente eterogeneo. Il sottogruppo triplo-negativo (TNBC), nonostante rappresenti solo il 15% di tutti i casi di tumore al seno, è particolarmente aggressivo e contribuisce in modo proporzionalmente maggiore alle morti per questa patologia.

I tumori al seno triplo-negativi sono neoplasie le cui cellule non esprimono i recettori per gli ormoni estrogeno e progesterone, né una proteina chiamata Recettore del Fattore di Crescita Epidermico Umano 2 (HER2). Poiché a queste cellule mancano questi tre marcatori che sono il bersaglio di terapie specifiche mirate, le opzioni di trattamento oltre alla chemioterapia, sono ridotte. Minor opzioni di trattamento associate alla elevata aggressività biologica risultano in una peggiore prognosi per queste pazienti. Trovare nuove terapie è pertanto urgente ed essenziale.

L'immunoterapia ha trasformato il trattamento di molti tumori solidi. Studi clinici hanno dimostrato che un tipo di farmaci immunoterapici chiamati "inibitori dei checkpoint immunitari" (ICB) possono essere di beneficio in pazienti con TNBC sia in fase metastatica che precoce operabile. Tale categoria di farmaci è oggi usata nella pratica clinica in Italia, ma mancano metodi affidabili per prevedere quali pazienti davvero beneficino di questo trattamento.

Poiché l'immunoterapia mira alle interazioni cellula-cellula, la sua efficacia dipende sia dal tipo di cellule all'interno del tumore che dalla disposizione spaziale reciproca tra cellule tumorali e cellule del sistema immunitario.

La ricerca appena pubblicata su Nature è frutto della collaborazione tra Fondazione Michelangelo, Cambridge UK e l'Ospedale San Raffaele, ha utilizzato 660 campioni di biopsia di tumori triplo-negativi raccolti da pazienti arruolate nello studio clinico NeoTRIP, disegnato e condotto da Fondazione Michelangelo. Questo studio ha confrontato in fase neoadiuvante (prima dell'intervento chirurgico) l'uso di sola chemioterapia rispetto alla chemioterapia associata con atezolizumab, un ICB che ha come bersaglio molecolare la proteina PD-L1.

È stata cercata nei campioni la presenza di 43 proteine chiave, indicative delle caratteristiche e del comportamento delle diverse cellule. Utilizzando una tecnica estremamente sofisticata chiamata imaging mass cytometry, sono state prodotte immagini dettagliate, che rivelavano esattamente come ciascuna delle 43 proteine fosse distribuita su ciascuna singola cellula, dando pertanto informazioni spaziali estremamente precise.

Il team ha scoperto che è possibile identificare caratteristiche uniche che differivano tra una paziente che era in grado di rispondere all'immunoterapia e una che non lo era. In particolare, la presenza nel tumore, prima di iniziare la terapia, di cellule sia tumorali che del sistema immune

con specifiche caratteristiche di stato funzionale, era in grado di identificare pazienti con maggiore beneficio dall'immunoterapia. Inoltre, la presenza di interazioni strette tra linfociti B e cellule T citotossiche e cellule tumorali era anch'essa indicativa di probabilità di beneficio.

Lo studio di biopsie raccolte dopo il primo ciclo di terapia, ha mostrato inoltre che l'incremento di cellule T citotossiche era associato a beneficio e di converso l'incremento di una proteina chiamata CD15 sulle cellule tumorali era associata a resistenza, rappresentando un nuovo potenziale bersaglio terapeutico.

Il Dr. Giampaolo Bianchini, co-autore senior, Responsabile del Gruppo Mammella presso l'Ospedale San Raffaele e Coordinatore Scientifico delle Ricerche Traslazionali presso la Fondazione Michelangelo, ha dichiarato "L'immunoterapia sfrutta le difese naturali del corpo per combattere il cancro. Per essere efficace, abbiamo scoperto che l'immunoterapia richiede non solo specifici tipi di cellule immunitarie, ma anche nel giusto contesto spaziale. Comprendere i meccanismi di resistenza all'immunoterapia nel tumore triplo-negativo potrà permetterci di individuare nuove strategie terapeutiche per estendere il suo beneficio ad un numero sempre maggiore di pazienti con questa forma aggressiva di neoplasia mammaria."

Il Dr. Raza Ali, co-autore senior e Gruppo Leader presso l'Istituto Cancer Research UK di Cambridge, ha dichiarato: "Il nostro lavoro rappresenta un contributo significativo verso l'immuno-oncologia di precisione. Stiamo ora portando avanti questa ricerca indagando se un semplice test potrebbe essere utilizzato per identificare quali tumori sono suscettibili di rispondere all'immunoterapia, in modo che possa essere utilizzato in un contesto clinico di routine."

Questa ricerca è stata resa possibile grazie al supporto tecnico dei Servizi di Citometria a Flusso e Istopatologia dell'Istituto Cancer Research UK di Cambridge. È stata sostenuta da Cancer Research UK, dalla Fondazione AIRC per la ricerca sul cancro e dalla Breast Cancer Research Foundation.

Fondazione Michelangelo Onlus (www.fondazionemichelangelo.org)

Finalizzata all'avanzamento della ricerca applicata alla cura dei tumori, Fondazione Michelangelo Onlus ha come missione la promozione e conduzione di progetti di ricerca clinica e traslazionale totalmente indipendenti. Le attività della Fondazione sono volte a migliorare le opzioni terapeutiche in ematologia e nei tumori solidi, nonché a mettere in atto i risultati ottenuti dai progetti clinici e terapeutici a favore della Comunità Nazionale e Internazionale oncologica e, in generale, della Comunità Medica.

Istituto Cancer Research UK di Cambridge (www.cruk.cam.ac.uk)

L'Istituto Cancer Research UK di Cambridge Institute combina la ricerca di base e clinica con tecnologie innovative per affrontare questioni chiave nella diagnosi e nel trattamento del cancro. Una delle più grandi strutture di ricerca sul cancro in Europa, offre un contesto di ricerca biomedica unico, riunendo la scienza di livello mondiale dell'Università di Cambridge con partner clinici e industriali presso il Cambridge Biomedical Campus. La ricerca dell'Istituto si concentra sull'ecologia ed evoluzione dei tumori, spaziando dalla biologia sperimentale e computazionale di base alla ricerca traslazionale sul cancro fino all'applicazione clinica.