

## 10. Oncologia molecolare: l'accesso ai biomarcatori nella pratica clinica

a cura di N. Normanno, S. Gori, A. Marchetti, A. Sapino, M. Truini e C. Pinto – AIOM

### Background

I tumori sono causati da alterazioni che possono riguardare la struttura o i livelli di espressione dei geni che regolano la crescita e la sopravvivenza delle cellule del nostro organismo. Quando una cellula accumula un numero critico di alterazioni genetiche, questo evento ne determina la trasformazione in cellula neoplastica.

Le conoscenze delle alterazioni genetiche e molecolari dei tumori sono notevolmente aumentate negli ultimi anni anche grazie alla disponibilità di nuove tecniche di indagine. In particolare, è stato possibile individuare in alcuni sottotipi tumorali peculiari alterazioni genico-molecolari che sono definite "driver", in quanto da esse dipende in massima parte la capacità della cellula tumorale di continuare a crescere e moltiplicarsi. Le mutazioni driver sono la causa di alcuni tipi di tumore ma rappresentano anche i punti deboli che possono essere attaccati con inibitori specifici. Le alterazioni "driver" dei tumori umani sono definite anche biomarcatori perché permettono di individuare pazienti che possono rispondere al trattamento con farmaci disegnati per colpire in maniera precisa e specifica il bersaglio molecolare a cui sono destinati e, pertanto, definiti farmaci a bersaglio molecolare o anche farmaci biologici. L'utilizzo di biomarcatori e farmaci corrispondenti è alla base della cosiddetta "medicina di precisione" che prevede il trattamento di ogni singolo paziente in base al profilo genico-molecolare della sua neoplasia.

Il carcinoma del polmone non a piccole cellule (NSCLC) con mutazioni dell'EGFR, i carcinomi della mammella o dello stomaco con amplificazione di HER2, il melanoma cutaneo con mutazioni di BRAF, il carcinoma del colon-retto privo di mutazioni di KRAS o di NRAS rappresentano chiari esempi di sottogruppi molecolari di neoplasie solide, per i quali sono già oggi disponibili specifici approcci terapeutici in grado di modificare in maniera significativa il decorso della malattia in pazienti con neoplasie in fase avanzata o metastatica (tabella 1). Sebbene il numero di marcatori e relativi farmaci approvati sinora sia relativamente limitato, ci aspettiamo un notevole incremento nei prossimi anni poiché numerosi farmaci in grado di agire su specifiche alterazioni genico-molecolari sono in corso di sperimentazione clinica.

Lo studio dei biomarcatori riveste una fondamentale importanza anche per l'immunoterapia che rappresenta una nuova frontiera delle terapie anti-tumorali. Infatti, studi recenti hanno dimostrato che l'attività dei farmaci anti-PD1 ed anti-PD-L1 è correlata alla espressione del PD-L1 ed un farmaco è stato recentemente approvato per il trattamento dei carcinomi polmonari con espressione del biomarcatore. Inoltre, alcune alterazioni genetiche sembrano essere correlate alla resistenza ai farmaci immunoterapici. Pertanto, una complessiva analisi di biomarcatori sarà probabilmente in futuro utilizzata per selezionare i pazienti che hanno maggiori possibilità di rispondere a farmaci biologici, immunoterapici o chemioterapici, o anche a loro combinazioni.

### L'accesso ai biomarcatori in Italia

La caratterizzazione molecolare dei tumori è oggi indispensabile per la scelta della migliore strategia terapeutica in numerose neoplasie umane (Tabella 1). Infatti, i farmaci biologici approvati nella pratica clinica hanno dimostrato in generale una maggiore efficacia ed una minore tossicità rispetto alle terapie convenzionali nei sottogruppi di pazienti che presentano specifici marcatori di sensibilità. Pertanto, lo studio dei biomarcatori è indispensabile per garantire la appropriatezza della scelta terapeutica.

TABELLA 1 – FARMACI PER TUMORI SOLIDI CHE RICHIEDONO ANALISI DI BIOMARCATORI PER LA LORO PRESCRIZIONE (AGGIORNAMENTO AL 28/03/2017)

Farmaco	Marcatore molecolare	Neoplasia	Indicazioni
Trastuzumab	HER2 iperespressione/ amplificazione	Carcinoma mammario	Trattamento adiuvante/metastatico in combinazione con chemioterapia o agenti ormonali o in monoterapia
	HER2 iperespressione/ amplificazione	Carcinoma dello stomaco	Metastatico
Imatinib	c-Kit (mutazioni)	GIST	Metastatico, adiuvante alto rischio
Cetuximab	KRAS ed NRAS (assenza di mutazioni ovvero wild type)	Carcinoma del colon-retto	Metastatico in combinazione con chemioterapia Metastatico pretrattato monoterapia
Panitumumab	KRAS ed NRAS (assenza di mutazioni ovvero wild type)	Carcinoma del colon-retto	Metastatico in combinazione con chemioterapia Metastatico pretrattato monoterapia
Gefitinib	EGFR (mutazioni)	Adenocarcinoma del polmone	Localmente avanzato/Metastatico
Erlotinib	EGFR (mutazioni)	Adenocarcinoma del polmone	Localmente avanzato/Metastatico
Afatinib	EGFR (mutazioni)	Adenocarcinoma del polmone	Localmente avanzato/Metastatico
Osimertinib	EGFR (mutazione T790M)	Adenocarcinoma del polmone	Localmente avanzato/Metastatico pre-trattato con inibitori di EGFR
Crizotinib	ALK o ROS1 riarrangiamento (traslocazione ALK o ROS1)	Adenocarcinoma del polmone	Localmente avanzato/metastatico
Vemurafenib	BRAF (mutazione V600)	Melanoma	Metastatico
Dabrafenib	BRAF (mutazione V600)	Melanoma	Metastatico
Dabrafenib +Trametinib	BRAF (mutazione V600)	Melanoma	Metastatico
Lapatinib	HER2 iperespressione/ amplificazione	Carcinoma mammario	Il linea – Localmente avanzato/metastatico in combinazione con chemioterapia Metastatico in combinazione con inibitore dell'aromatasi non eleggibile per chemioterapia
Pertuzumab	HER2 iperespressione/ amplificazione	Carcinoma mammario	Localmente avanzato/metastatico in associazione con trastuzumab e chemioterapia
Trastuzumab emtasine	HER2 iperespressione/ amplificazione	Carcinoma mammario	Il linea – Localmente avanzato/metastatico

Al fine di garantire l'accesso ai test per i biomarcatori approvati nella pratica clinica a tutti i pazienti oncologici sul territorio nazionale, le Società Scientifiche che riuniscono gli Oncologi Medici (AIOM) ed i Patologi (SIAPEC-IAP) italiani, a partire dal 2004 hanno sviluppato un ampio progetto per la "Caratterizzazione bio-patologica e bio-molecolare dei tumori in funzione della strategia terapeutica". La finalità di questo programma è la creazione di un network nazionale per i test bio-molecolari che garantisca ai pazienti oncologici l'appropriatezza della prescrizione del test e l'adeguatezza metodologica nella esecuzione dello stesso. In particolare, il programma vuole definire per ogni singolo biomarcatore le indicazioni cliniche alla esecuzione dei test nonché gli standard metodologici e di refertazione che devono essere assicurati.

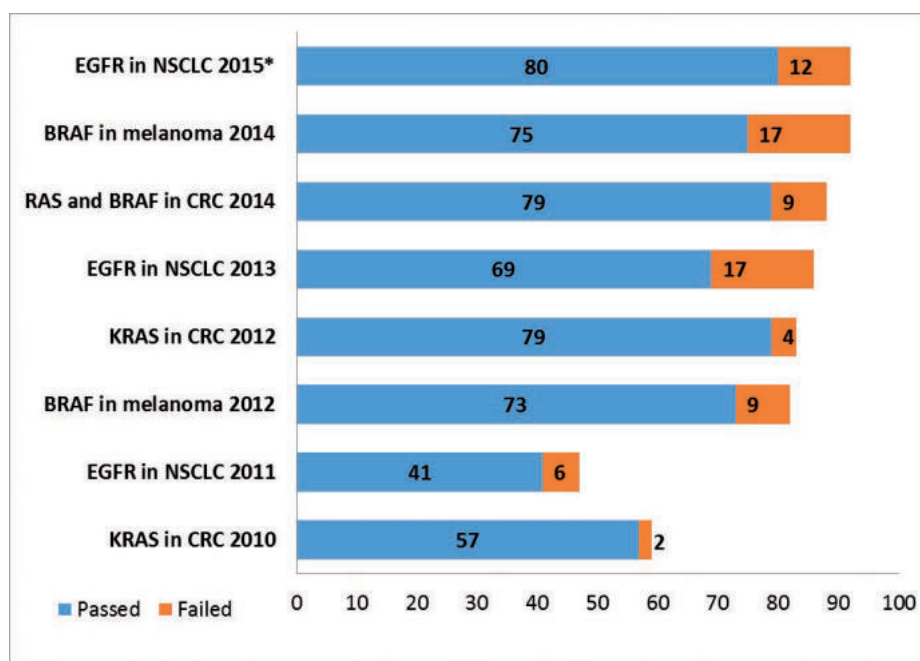
Gli strumenti utilizzati dalle società scientifiche per raggiungere questi obiettivi sono:

- Le Raccomandazioni alla esecuzione dei test molecolari: per ogni nuovo biomarcatore, le Società scientifiche individuano gruppi di lavoro formati da esperti del settore per stilare le raccomandazioni cliniche e metodologiche per la esecuzione dei test. In particolare, sulla base delle conoscenze scientifiche attuali i gruppi di lavoro definiscono sia le caratteristiche cliniche e patologiche che devono essere considerate per la prescrizione del test che le tecnologie di analisi più adeguate. Le Raccomandazioni sono aggiornate periodicamente per garantire la inclusione di tutte le più recenti acquisizioni biologiche, cliniche e tecnologiche, e rappresentano un utile strumento di consultazione per addetti ai lavori.
- La Formazione: le Società Scientifiche garantiscono un continuo aggiornamento di tutte le professionalità coinvolte nella prescrizione ed esecuzione dei test molecolari attraverso corsi che si ripetono annualmente e che hanno sempre visto una notevole partecipazione di oncologi, patologi e biologi molecolari. Gli eventi

formativi rappresentano anche un importante momento di confronto tra gli operatori del settore per la individuazione di eventuali criticità e di possibili soluzioni.

c) I Controlli di qualità: Secondo la Organizzazione Mondiale della Sanità (OMS), i controlli di qualità esterni sono l'unico mezzo reale di verifica della attività dei laboratori analitici. A tale riguardo, AIOM e SIAPEC hanno costruito un programma di verifica della qualità dei laboratori che eseguono test di patologia molecolare in linea con gli standard europei. I controlli di qualità sono infatti eseguiti utilizzando criteri organizzativi e di valutazione concordati con le altre società scientifiche europee coinvolte nella esecuzione di controlli di qualità. Ai controlli organizzati dalle società scientifiche italiane hanno partecipato un numero crescente nel tempo di laboratori, con circa 100 centri che hanno preso parte agli ultimi programmi (figura 1). I risultati hanno mostrato che la maggioranza dei laboratori italiani esegue i test molecolari con un buon livello di qualità come peraltro testimoniato dalla elevata percentuale di laboratori che superano i controlli. Gli elenchi dei centri che superano i controlli di qualità di AIOM-SIAPEC sono pubblicati sui siti delle due società scientifiche ([www.aiom.it](http://www.aiom.it); [www.siapec.it](http://www.siapec.it)) e vengono costantemente aggiornati. Essi possono essere consultati sia dai professionisti che dai pazienti che possono pertanto individuare i centri certificati per specifici biomarcatori.

FIGURA 1 – RISULTATI DEI PRINCIPALI CONTROLLI DI QUALITÀ ORGANIZZATI DA AIOM-SIAPEC (CRC; CARCINOMA DEL COLON RETTO; NSCLC, CARCINOMA POLMONARE NON A PICCOLE CELLULE)



La tabella 2 elenca le principali attività del gruppo di lavoro AIOM SIAPEC per la caratterizzazione bio-patologica e bio-molecolare dei tumori nei carcinomi del colon e del polmone e nel melanoma.

TABELLA 2 – ATTIVITÀ DEL GRUPPO DI LAVORO AIOM-SIAPEC PER I PRINCIPALI TEST BIOMOLECOLARI

Biomarcatori	RAS nel carcinoma del colon retto	EGFR nel carcinoma polmonare	ALK nel carcinoma polmonare	BRAF nel melanoma
Organizzazione dei gruppi di lavoro	Settembre 2008	Ottobre 2009	Giugno 2011	Settembre 2011
Raccomandazioni	Febbraio 2009; Novembre 2010	Maggio 2010; Febbraio 2013	Giugno 2012	Giugno 2012
Controlli di qualità	2010, 2012, 2014	2011, 2013, 2015	2013, 2016	2012, 2014
Formazione	3 corsi per anno	3 corsi per anno	3 corsi per anno	3 corsi per anno

## Problematiche aperte e sviluppi futuri

Le attività di AIOM e SIAPEC hanno garantito l'accesso ai biomarcatori ai pazienti italiani ed hanno gettato le basi per lo sviluppo della medicina di precisione nel nostro paese. Tuttavia, esistono numerose criticità che dovranno essere affrontate nel prossimo futuro e che richiederanno anche chiare prese di posizione da parte delle autorità sanitarie nazionali e regionali.

La sanità italiana è organizzata su base regionale con notevoli differenze tra le regioni. In poche regioni italiane sono state organizzate reti oncologiche che hanno considerato anche la problematica dei biomarcatori, individuando centri di riferimento per la esecuzione delle analisi molecolari. Tuttavia, nella maggioranza delle regioni italiane l'assenza di reti oncologiche ha portato ad una proliferazione dei laboratori che eseguono test bio-molecolari in assenza di qualsiasi programmazione, con un presumibile aggravio di costi per il sistema sanitario nazionale. La mancanza di organizzazione produce anche notevoli disagi ai pazienti, che spesso devono personalmente ritirare il campione biologico dal centro in cui hanno eseguito il prelievo biotipico per consegnarlo al laboratorio di patologia molecolare indicato dall'oncologo. È questa una problematica che deve essere urgentemente affrontata e che ha come unica soluzione lo sviluppo di reti oncologiche regionali che si prendano carico della problematica dei test biomolecolari.

Come già accennato, il numero dei laboratori che eseguono test bio-molecolari è probabilmente eccessivo per alcune patologie, come ad esempio il melanoma. La legislazione italiana non prevede la obbligatorietà di sottoporsi a controlli esterni di qualità, che sono invece obbligatori nei paesi del nord-europa. Pertanto, test molecolari sono offerti da laboratori che non si sottopongono o che addirittura non superano i controlli di qualità. In assenza di provvedimenti di legge al riguardo, si raccomanda agli oncologi ed ai pazienti di rivolgersi per le analisi dei biomarcatori solo ai laboratori certificati dalle società scientifiche.

Il progresso della medicina di precisione sta mettendo a disposizione un numero sempre maggiore di farmaci biologici che sono attualmente in corso di sperimentazione clinica e che rappresentano una opportunità terapeutica per i pazienti che hanno fallito le terapie standard. L'accesso agli studi clinici con i nuovi farmaci è però possibile solo se è disponibile tessuto tumorale per i test bio-molecolari. I dati nazionali dimostrano che la disponibilità di tessuto tumorale è una criticità soprattutto nel carcinoma del polmone, neoplasia per la quale sono stati approvati o sono in sperimentazione numerosi biomarcatori e farmaci biologici. A tale riguardo, AIOM e SIAPEC stanno avviando un programma di formazione con altre società scientifiche del settore, al fine di ottimizzare il prelievo di tessuto a fini diagnostici e la esecuzione di test per multipli biomarcatori.

La realizzazione di reti regionali è una risposta a molte delle problematiche descritte. Tuttavia, lo sviluppo della medicina di precisione nel nostro paese richiede una organizzazione nazionale che metta in rete le strutture oncologiche e laboratoristiche italiane al fine di garantire i migliori trattamenti a tutti i pazienti e limitare la migrazione extra-regionale. Obiettivo di AIOM-SIAPEC è la creazione di tale rete nel prossimo futuro. Il primo passo in questa direzione è rappresentato dalla imminente apertura di un Registro Nazionale delle Mutazioni che raccolga tutti i dati sui biomarcatori dei pazienti italiani e che rappresenti una base per lo sviluppo di studi clinici con farmaci innovativi.