

I TEST MOLECOLARI



Quali pazienti possono beneficiare delle terapie a bersaglio molecolare?

Non tutti i pazienti affetti da tumore del polmone traggono beneficio da queste nuove terapie.

Questo dipende dalla presenza o meno di alcuni **segni distintivi** del tumore (per esempio *mutazioni* in alcuni geni del DNA).

Negli anni sono stati scoperti diversi segni distintivi, che si possono immaginare come le impronte digitali delle cellule tumorali. Studiando la malattia si può identificare la sua firma genetica, con bersagli molecolari ben precisi.

Al momento, solo una piccola percentuale di pazienti ha una malattia con segni distintivi passibili di terapie a bersaglio molecolare.

Pur non essendo una regola fissa, molti pazienti che li possiedono, sono pazienti che hanno sviluppato un tumore polmonare pur non avendo mai fumato o essendo stati blandi fumatori.

Per alcuni di questi segni distintivi sono nate le terapie a bersaglio molecolare, cioè *terapie personalizzate*.

Come posso individuare questi tipi di tumori?

Quando vi è un sospetto di tumore, il paziente viene di solito sottoposto a una biopsia: le metodiche più utilizzate sono la biopsia TAC guidata o la Broncoscopia, ma ogni paziente viene valutato singolarmente per decidere la procedura migliore.

Questo prelievo di tessuto permette di capire l'esatta natura del tumore (**istologia**).

I tumori che vengono studiati per queste alterazioni (segni distintivi) sono, di solito, adenocarcinomi polmonari, ma alcuni segni distintivi sono in fase di definizione anche in altre istologie (tipi di tumore). Oggi sono disponibili test chiamati *test molecolari*, che permettono di individuare il cosiddetto profilo molecolare della malattia (segni distintivi, detti anche

biomarcatori) e che vengono effettuati sullo stesso materiale che ha permesso di fare la diagnosi. Solo qualora questo materiale non sia sufficiente, può essere necessario ripetere la biopsia per avere tessuto sufficiente per eseguire il test molecolare.

Come si ottiene il tessuto tumorale per i test molecolari?

Come già detto sopra, il tessuto tumorale (o alcune cellule tumorali) può essere ottenuto in vari modi; è il medico di riferimento che valuta gli esami eseguiti e decide la metodica più adeguata, solitamente nell'ambito di quelle che vengono definite riunioni multidisciplinari (GIC Gruppo Interdisciplinare Cure), alle quali partecipano più specialisti.

Fra le metodiche ricordiamo:

- biopsia con ago sottile o di maggior calibro eseguita da un radiologo interventista (biopsia sotto guida TC o Ecografica)
- biopsia in corso di broncoscopia eseguita solitamente dallo specialista pneumologo
- biopsia di un linfonodo eseguita da un radiologo interventista, da uno pneumologo o da un chirurgo
- asportazione di un intero linfonodo da parte di un chirurgo
- biopsia in corso di **mediastinoscopia** eseguita da un chirurgo toracico o generale
- biopsia in video toracoscopia eseguita da un chirurgo

Su quale materiale si possono eseguire i test molecolari?

Questi test necessitano di materiale di buona qualità e quantitativamente sufficiente, poiché devono essere eseguite multiple procedure.

A volte alcuni preparati contengono poche cellule, che non risultano adeguate per questi test e il medico di riferimento discuterà quindi con il paziente l'opportunità di effettuare un'altra biopsia.

Chi esegue i test molecolari?

Anatomopatologi e Biologi sono coloro che eseguiranno questi esami.

Sarà comunque il vostro medico di riferimento a fare da tramite.

Dove viene testato il tessuto?

Se l'ospedale in cui siete seguiti non dispone di un laboratorio interno per le analisi molecolari, il materiale verrà inviato in un altro laboratorio di riferimento. Se si partecipa a uno studio clinico, molto probabilmente il tessuto dovrà essere inviato in un Laboratorio Centralizzato (anche al di fuori del proprio Paese).

Quanto tempo ci vuole per avere i risultati del test molecolare?

Il tempo varia da 3 a 10 giorni lavorativi. L'invio del materiale in una sede diversa dall'ospedale in cui siete seguiti può allungare questa tempistica, così come la difficoltà nell'interpretazione del test (per esempio se il materiale non è del tutto adeguato).



- Una biopsia adeguata è importante per poter eseguire i test molecolari
- Non tutti i tumori polmonari devono per forza essere testati
- Oggi i tumori da testare sono per lo più gli adenocarcinomi polmonari (diverso se siete inseriti in uno **studio clinico**)
- A volte il medico specialista può richiedere una nuova biopsia, perché quella precedente non ha materiale sufficiente

4. I BIOMARCATORI PER LE TERAPIE A BERSAGLIO MOLECOLARE

Quali sono i biomarcatori utilizzati nella pratica clinica?

I biomarcatori attualmente utilizzati nella pratica clinica, per i quali si abbinano trattamenti già considerati "standard" e disponibili presso tutte le strutture italiane sono:

- ✓ la mutazione del gene di **EGFR** (Epidermal Growth Factor Receptor)
- ✓ il riarrangiamento del gene di **ALK** (Anaplastic lymphoma Kinase)

La loro presenza nei pazienti affetti da tumore polmonare permette di ricorrere a un trattamento mirato.

I numeri e i nomi

1	E	D	C	U	A	L	K	I
A	T	G	Z	O	5	6	7	Y
9	Q	S	F	X	D	H	Z	M
0	8	P	4	R	3	N	V	J

Molti centri oncologici di riferimento eseguono i test molecolari.

EGFR: questa mutazione si ritrova nel 10-15% dei pazienti caucasici con adenocarcinoma polmonare. Quasi il 50% dei tumori polmonari con questa mutazione viene diagnosticata in persone che non hanno mai fumato.

I farmaci che possono essere utilizzati in caso di presenza di questa mutazione sono: **Erlotinib** (Tarceva®), **Gefitinib** (Iressa®) e **Afatinib** (Giotrif®). Quest'ultimo è stato approvato in Europa, ma non è ancora disponibile in tutti i Paesi.

ALK: Questa alterazione si ritrova nel 5% dei pazienti affetti da tumore polmonare, maggiormente nell'adenocarcinoma. Il farmaco che può essere utilizzato in pazienti con questo "segno distintivo" si chiama **Crizotinib** (Xalkori®)

Potreste sentir parlare di altre mutazioni nel tumore polmonare, ma BISOGNA RICORDARE che per loro non esistono ancora terapie a bersaglio molecolare in commercio, ma solo all'interno di studi clinici.

Alcuni esempi:

- **KRAS:** questo gene è mutato in circa il 25% dei pazienti con tumore polmonare indipendentemente dall'esposizione al fumo di sigaretta. Di solito i tumori con questa anomalia sono resistenti ai farmaci per **EGFR**
- **BRAF:** la mutazione è presente nel 3% dei pazienti.
- **ROS1:** è un'anomalia descritta nell'1% dei pazienti.
- **MET:** questo segnale della cellula può essere iperespresso o possono essere mutazioni specifiche.
- **HER2:** nota mutazione che ha grande impatto nella cura del tumore mammario. Si ritrova nell' 1-2% dei tumori polmonari.
- **PIK3CA, RET, FGFR, PI3K, PDGFR, DDR2:** sono altre alterazioni molecolari descritte nel tumore polmonare

Il tuo oncologo potrà offrirti la possibilità di entrare in uno studio clinico dove queste molecole sono in fase di utilizzo, oppure indirizzarti al centro più vicino dove questi studi sono disponibili

5. EFFETTI COLLATERALI

Una delle informazioni che spesso arriva da giornali e web è che le nuove terapie a bersaglio molecolare sono prive di effetti collaterali. Questo non è del tutto corretto, in quanto anche le terapie a bersaglio molecolare possono provocare delle tossicità, seppure diverse rispetto a quelle che si conoscono per la chemioterapia.

Sicuramente queste nuove molecole hanno rivoluzionato la qualità di vita dei pazienti, poiché nella maggior parte dei casi danno veramente pochi problemi o comunque gli effetti collaterali sono

generalmente di grado lieve o moderato e poco frequenti. Va sempre ricordato che gli effetti collaterali sono soggettivi e che ogni paziente può reagire in modo diverso allo stesso farmaco; per questo è importante parlare con il medico di riferimento.

Gli effetti collaterali correlati alle terapie a bersaglio molecolare constano soprattutto in eruzioni cutanee con secchezza della cute e prurito, congiuntiviti, nausea, diarrea, alterazioni della vista e della funzionalità del fegato.

Il vostro medico specialista saprà elencarvi e spiegarvi come trattarli al meglio, a volte con minimi dosaggi di farmaci sintomatici, a volte con regressione dei sintomi senza alcun trattamento specifico.



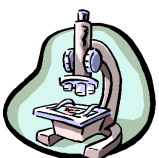
I farmaci a bersaglio molecolare sono caratterizzati da importanti risultati con pochi effetti collaterali

GLOSSARIO

Questa raccolta alfabetica contiene alcuni termini contenuti in questa guida

Afatinib (Giotrif): inibitore tirosino chinasi di più membri della famiglia di Erb, utilizzato per trattare tumori del polmone non a piccole cellule (maggiormente adenocarcinomi) con mutazione del gene di EGFR. Attualmente in commercio solo in alcuni Paesi. La sua formulazione è in compresse.

ALK (Anaplastic lymphoma kinase): è un recettore tirosino chinasi codificato dal gene ALK. Alterazioni di questo gene sono spesso associate con lo sviluppo di alcuni tumori come il tumore del polmone.



Anatomopatologo: è un medico specialista in anatomia patologica, cioè quella branca della medicina che opera per individuare e analizzare le alterazioni indotte dalle malattie in organi e tessuti prelevati di solito mediante biopsia o in corso di intervento

chirurgico. Il suo lavoro consiste nell'esame macro e microscopico dei tessuti al fine di formulare una diagnosi, indispensabile per iniziare una corretta e specifica terapia, specialmente nel campo oncologico.

Anticorpo (Ab) monoclonale: proteina che lega un antigene cioè il target (questo di solito è un'altra proteina o una struttura cellulare riconosciuta come estranea). Con il termine monoclonale si intende un insieme di anticorpi identici. E' possibile creare uno o più anticorpi monoclonali in grado di legare specificamente una o più parti del target.

EGFR (Epidermal Growth Factor receptor): è il recettore del fattore di crescita dell'epidermide. Quando recettore e fattore di crescita si legano inducono la proliferazione delle cellule. Il blocco di tale legame è uno dei bersagli utilizzati nelle targeted therapies.

Erlotinib (Tarceva): inibitore delle tirosino chinasi di EGFR utilizzato per trattare tumori del polmone. Attualmente in commercio in Italia. La sua formulazione è in compresse.

Gefitinib (Iressa): inibitore delle tirosino chinasi di EGFR utilizzato per trattare tumori del polmone non a piccole cellule con mutazione del gene di EGFR. Attualmente in commercio in Italia. La sua formulazione è in compresse.

Istologia: disciplina scientifica che studia i tessuti vegetali e animali. È un'importante branca della medicina e della biologia, essenziale anche per le analisi pre- e post-operatorie in ambito medico e chirurgico.

Mediastinoscopia: è una procedura chirurgica eseguita (con anestesia generale e ricovero ospedaliero) per esaminare il mediastino, cioè lo spazio dietro lo sterno, al centro del petto che separa i due polmoni.

Studio Clinico (clinical trial): tipologia di ricerca clinica che valuta l'efficacia terapeutica di un nuova molecola sui pazienti.

Xalkori (Crizotinib): inibitore delle tirosino chinasi di ALK utilizzato per trattare tumori del polmone non a piccole cellule con traslocazione di ALK. Attualmente in commercio in Italia. La sua formulazione è in compresse.