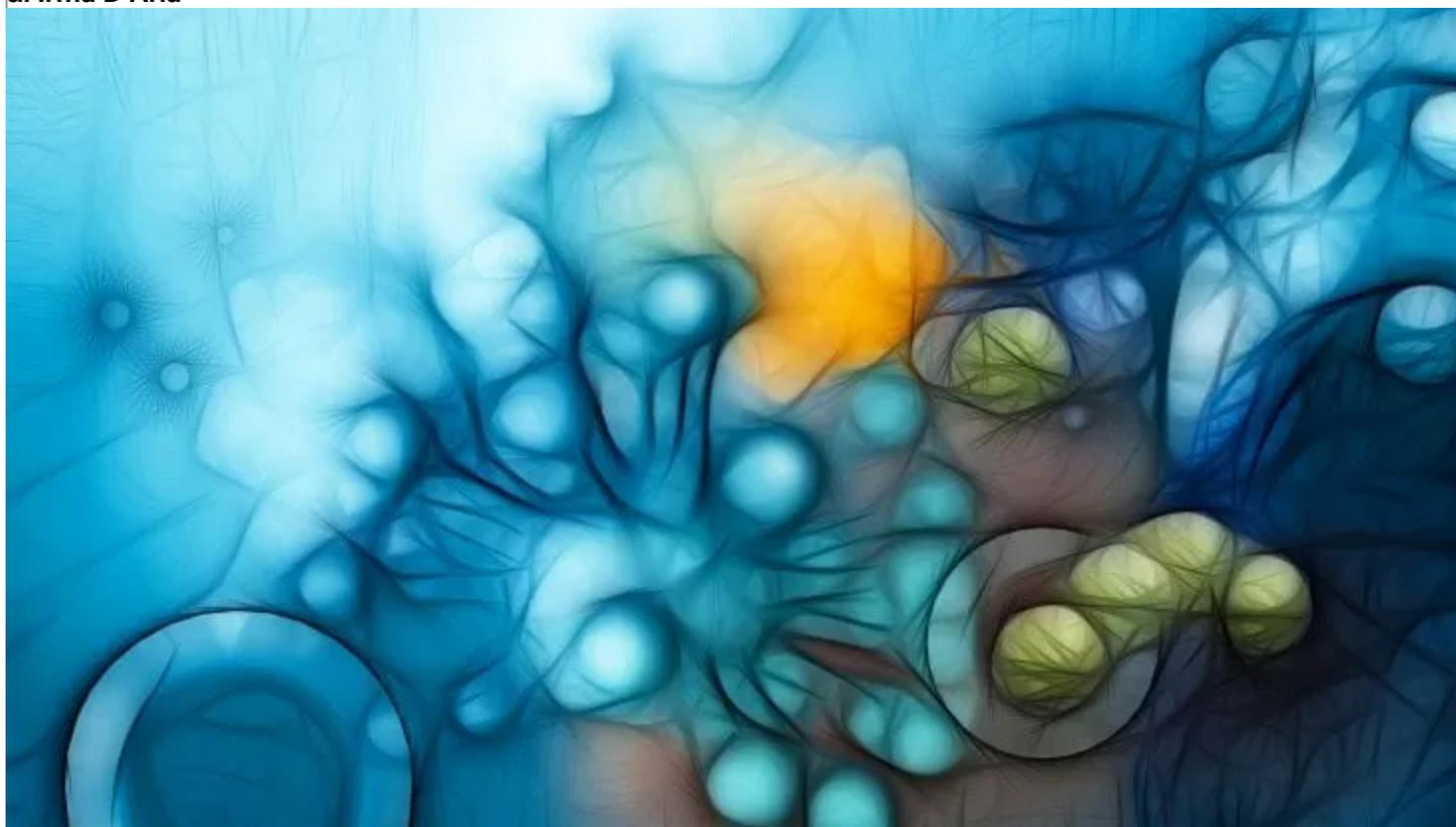


Farmaci agnostici, 'jolly' contro i tumori, ma mancano i team multidisciplinari
di Irma D'Aria



Grazie ai test molecolari, colpiscono mutazioni genetiche indipendentemente dall'organo malato ma in Italia è attiva soltanto una decina di Molecular Tumor Board

30 OTTOBRE 2020

5 MINUTI DI LETTURA



Vanno a caccia di mutazioni genetiche senza badare a quale sia l'organo colpito dalla malattia. Per questo rappresentano una sorta di 'jolly' nelle mani degli oncologi che così possono disporre di armi molto selettive che oggi vengono considerate strategiche per cavalcare la nuova era dell'oncologia di precisione. Si tratta dei farmaci agnostici su cui l'Associazione Italiana di Oncologia Medica (Aiom) ha svolto un sondaggio per capire quale sia il livello di conoscenza degli specialisti sui test genomici, parte di una campagna nazionale promossa dalla società scientifica con il sostegno non condizionato di Bayer. I risultati, presentati al Congresso nazionale in corso fino a domani in forma virtuale, hanno fatto emergere che il 78% degli oncologi ritiene che i farmaci agnostici possano costituire il fulcro della moderna lotta contro il cancro.

I laboratori di biologia molecolare

La forza di queste molecole sta nel fatto che riescono a colpire in maniera selettiva alcune mutazioni genetiche, indipendentemente dall'organo interessato dalla malattia. L'accessibilità ai test agnostici, indispensabili per adottare la giusta decisione sulla terapia, è buona. Infatti, la maggioranza degli specialisti ha a disposizione un laboratorio di biologia molecolare o anatomia patologica per l'esecuzione degli esami (46,4% nell'ospedale in cui lavora e 42,2% in un centro di riferimento limitrofo).

I Molecular Tumor Board

L'accesso dei pazienti alle terapie agnostiche inizia con l'esecuzione di un test di profilazione genomica e prosegue con l'interpretazione dei dati per arrivare alla scelta terapeutica - concludono -. Un elemento centrale di questo modello organizzativo è rappresentato dai Molecular Tumor Board (MTB), team multidisciplinari (formati da oncologi, genetisti, patologi molecolari, radiologi, bioinformatici e altre figure professionali). Il compito principale del MTB è l'interpretazione del profilo genomico di una neoplasia e la raccomandazione della migliore terapia. "Ha un approccio agnostico rispetto all'origine anatomica dei vari tipi tumorali e svolge un ruolo complementare a quello degli attuali Gruppi

Oncologici Multidisciplinari (GOM) e Disease Management Teams (DMT), centrati invece su specifiche patologie” spiega **Giordano Beretta**, presidente nazionale Aiom e responsabile Oncologia Medica Humanitas Gavazzeni di Bergamo, e **Anna Sapino**, presidente Siapec-Iap. “In Italia sono operativi solo una decina di MTB. È importante che vengano implementati e inclusi all’interno delle Reti oncologiche regionali, per consentire il completo sviluppo dell’oncologia di precisione”.

Sono ancora pochi

Tutti gli oncologi ritengono che sia giunto il momento di applicare nella pratica clinica i Molecular Tumor Board (per il 47,6% in tutte le patologie, per il 51,8% in alcune patologie selezionate). Ma solo il 13% può contare sulla presenza di questi team multidisciplinari nella propria struttura, indispensabili per supportare il clinico nell’interpretazione dei test molecolari e per scegliere la terapia migliore. Cosa ha impedito la loro diffusione? “La necessità di poter disporre di questi team - spiega Sabino - si è manifestata subito appena si sono manifestate nuove necessità diagnostiche. La definizione di TMB è chiara, ma è importante definire a livello nazionale quanti dovranno essere e come potranno offrire a tutto il territorio la possibilità di essere consultati. Il TMB dovrebbe anche definire le caratteristiche dei pazienti che potrebbero avere beneficio da una terapia agnostica. Un punto molto delicato della questione riguarda la centralizzazione delle analisi perché è fondamentale farle bene. Per questo stiamo lavorando per realizzare una survey per capire quali sono i centri che hanno a disposizione i macchinari per realizzare questi test, ma non basta perché servono anche i bio-informatici, cioè figure che sappiano leggere i risultati”.

Dal modello istologico a quello mutazionale

Il modello istologico, finora, ha governato la ricerca clinica in oncologia, le decisioni regolatorie e la pratica clinica. Nel modello istologico, il punto di partenza è rappresentato dalla localizzazione del tumore, a cui seguono l’esame istologico, la scelta del farmaco e l’indicazione terapeutica. La recente approvazione di molecole con indicazione agnostica sta portando all’affermazione di un nuovo modello, definito mutazionale. “Si tratta di una vera e propria rivoluzione scientifica e culturale, destinata a condurci lontano da un’oncologia pensata attraverso gli organi colpiti o l’istologia”, spiega Beretta. “Il punto chiave del nuovo processo è

rappresentato dalla profilazione genomica, cioè dall'individuazione delle mutazioni che giocano un ruolo fondamentale nello sviluppo delle neoplasie, definite 'driver'. Da qui deriva la scelta del farmaco e l'indicazione terapeutica, indipendentemente dalla sede del tumore”.

Buona conoscenza degli oncologi

Quanto ne sanno gli oncologi su questa nuova opzione terapeutica? “Dal sondaggio - spiega **Antonio Russo**, membro Direttivo nazionale Aiom e ordinario di Oncologia Medica, Dichirons, Università degli Studi di Palermo - emerge che il 95% conosce la definizione di indicazione agnostica, vale a dire che ‘il farmaco è indicato a prescindere dall'istotipo tumorale e sulla base dell'individuazione di uno specifico biomarcatore’. Insomma, il livello di conoscenza degli oncologi sulle nuove armi è ottimo”.

L'utilizzo di test agnostici

Il 59,6% degli oncologi ha usato un test agnostico nella pratica clinica, in particolare per i tumori dell'apparato gastroenterico (58,8%) e del polmone (57,8%). Seguono sarcomi (20,6%), tumori urologici (11,8%), ginecologici (18,6%), mammari (16,7%) e del distretto cervico-facciale (5,9%). Oltre 4 specialisti su 5 (82,5%) ritengono che il principale vantaggio di un farmaco agnostico sia la specifica associazione con una particolare mutazione molecolare e le tecniche di sequenziamento genico di nuova generazione (Next Generation Sequencing, NGS) sono considerate di gran lunga le più adatte per l'esecuzione di un test agnostico (88,6%).

Il ruolo del patologo

Il ruolo del patologo è fondamentale nell'inquadramento delle patologie oncologiche dalla definizione prognostica (tumore benigno o maligno), alla caratterizzazione immunofenotipica con anticorpi specifici per diversi antigeni che caratterizzano alcune forme tumorali permettendo di inquadrarle perfettamente, fino alla caratterizzazione molecolare sia con metodiche in situ (direttamente su sezioni di tessuto) che non in situ su acidi nucleici estratti dalle cellule tumorali. “Questa caratterizzazione - sottolinea **Antonio Marchetti**, ordinario di anatomia patologica e direttore del Centro di Medicina Molecolare Predittiva dell'Università

di Chieti - è cruciale nella medicina di precisione. Si individua una alterazione molecolare ‘driver’, indispensabile per la crescita neoplastica, e la si tratta con farmaci specifici che portano la cellula tumorale, portatrice dell’alterazione, a morire rapidamente. In prospettiva, è importante promuovere la diffusione delle tecniche di sequenziamento massivo parallelo in centri di eccellenza diagnostica, che permettano la centralizzazione dei test, analisi molecolari sempre più complete e accurate con una riduzione dei costi”.

Le Raccomandazioni sui farmaci agnostici

Aiom, Siapec-Iap (Società Italiana di Anatomia Patologica e di Citologia Diagnostica), Sibioc (Società Italiana di Biochimica Clinica e Biologia Molecolare Clinica) e Sif (Società Italiana di Farmacologia) hanno stilato le “Raccomandazioni 2020 sui Farmaci Agnostici. “L’Italia è al vertice a livello europeo nell’oncologia di precisione, proprio grazie alla rete nazionale per i test bio-molecolari istituita da Aiom e Siapec-Iap - spiega **Anna Sapino**, presidente Siapec-Iap. In alcuni sottotipi tumorali sono state individuate peculiari alterazioni genetico-molecolari che rappresentano non solo la causa della neoplasia, ma anche i punti deboli che possono essere attaccati con specifiche armi terapeutiche. Queste alterazioni, chiamate biomarcatori o marcatori biologici, permettono di indirizzare verso i trattamenti ‘personalizzati’. Gli studi molecolari, soprattutto sui tumori avanzati, hanno tuttavia dimostrato la presenza di alterazioni molecolari ‘inaspettate’ per il tipo di tumore in esame. Queste ‘alterazioni’ possono essere bersaglio di molecole agnostiche, quindi di farmaci non disegnati a priori per una determinata neoplasia, ma che potrebbero essere le molecole ‘giuste’ per quel caratteristico profilo molecolare. Tra i vari biomarcatori, il deficit di riparazione (dMMR) e l’alta instabilità dei microsatelliti (MSI-H) sembrano essere in grado di identificare i pazienti che rispondono all’immunoterapia, indipendentemente dalla sede e dal tipo di tumore”.

Le fusioni di Ntrk e i prossimi marcatori agnostici

Uno degli esempi più paradigmatici di alterazione genetica, ‘driver’ e potenziale bersaglio farmacologico, trasversale a multiple istologie tumorali sono le fusioni di Ntrk. “L’inibizione di NTRK - specifica Russo - si è dimostrata altamente efficace, portando a risposte durature, che sono state osservate indipendentemente dall’età

del paziente e dal tessuto tumorale, e bloccando l'azione delle proteine TRK, che favoriscono la diffusione e la crescita della neoplasia". L'identificazione dei tumori portatori di questi ri-arrangiamenti genici è fondamentale per la selezione dei pazienti che possono beneficiare del trattamento con farmaci antitumorali, appartenenti alla famiglia degli inibitori della tirosin-chinasi. All'orizzonte si stanno già profilando altri marcatori agnostici, ad esempio il cosiddetto carico mutazionale del tumore (tumor mutational burden, TMB), che potrebbe aiutare a predire la risposta all'immunoterapia. "Secondo gli oncologi, l'elenco è destinato ad ampliarsi: circa 2 terzi infatti ritengono che BRCA, KRAS, BRAF e MET siano alterazioni candidate ad allungare la lista dei test agnostici", conclude Russo.

Argomenti

tumori

*Il tuo contributo è fondamentale per avere un'informazione di qualità.
Sostieni il giornalismo di Repubblica.*

ABBONATI A REP: 1 MESE A SOLO 1€

unrestricted educational grant:



MSD

Leggi anche

Tumori, mutazioni e farmaci: alla ricerca della combinazione giusta