

# La medicina personalizzata in oncologia

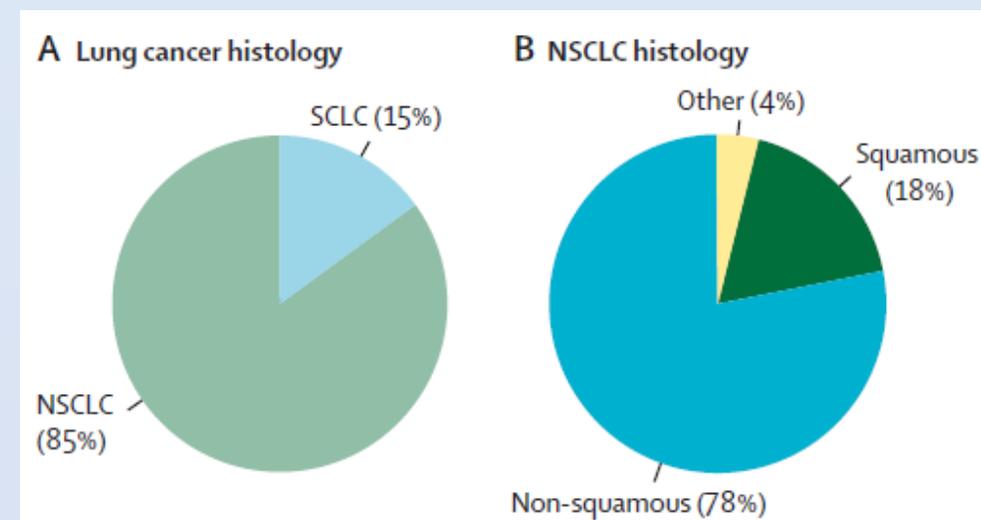
Aspetti pratici dell'uso di nuove tecniche diagnostiche in prevenzione e terapia

# Classificazione anatomo-patologica: il primo step

## Carcinoma non a piccole cellule NSCLC (85% dei casi):

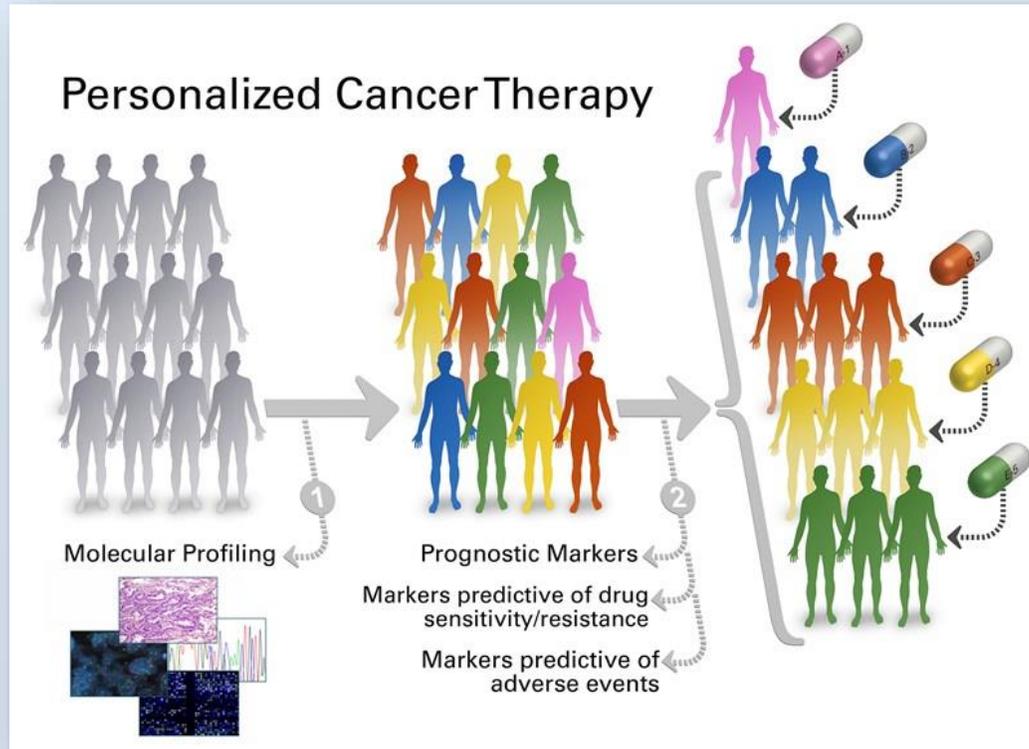
- Adenocarcinoma (55%);
- Carcinoma squamoso (34%);
- Carcinoma adenosquamoso;
- Carcinoma a grandi cellule;
- Carcinoma sarcomatoide;

## Carcinoma a piccole cellule o microcitoma (15% dei casi)

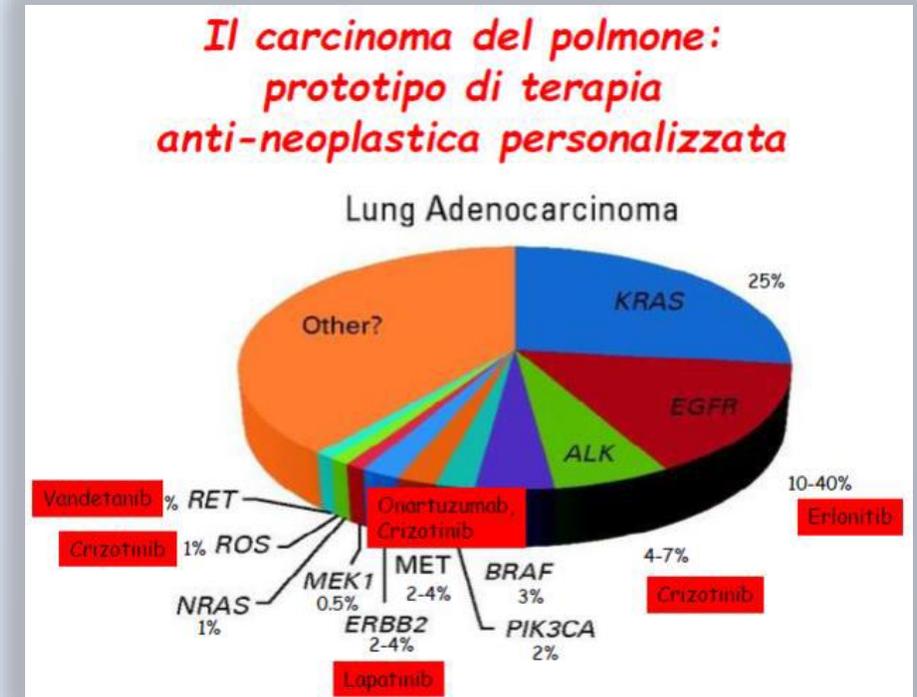


Thai AA, Solomon BJ, Sequist LV, Gainor JF, Heist RS. Lung cancer. *Lancet*. 2021 Aug 7;398(10299):535-554. doi: 10.1016/S0140-6736(21)00312-3. Epub 2021 Jul 21. PMID: 34273294.

# ONCOLOGIA di PRECISIONE: oncogenic driver



mdanderson.org.



Negli ultimi anni si è capito sempre di più come non sia sufficiente solo distinguere l'adenocarcinoma dal carcinoma squamoso ma sia fondamentale la classificazione del tumore dal punto di vista molecolare.

Attenzione: non sempre il gene identificato è un target terapeutico e non sempre la stessa lesione oncogenica ha significato analogo in tutti i tumori.

Oncogene addiction-> nel tumore sono presenti multiple alterazioni genetiche, cromosomiche ed epigenetiche ma le cellule rimangono dipendenti da uno o pochi geni per la loro sopravvivenza.

# In quali pazienti ricercare le alterazioni driver?

- Pazienti con diagnosi di NSCLC in stadio IIIB/IIIC non suscettibili di trattamenti loco regionali e in stadio IV;
- Anche in pazienti non candidabili a chemioterapia sistemica per comorbidità, età o PS;
- Pazienti con diagnosi di adenocarcinoma;
- Pazienti con diagnosi di carcinoma squamoso solo se: pazienti giovani (<50aa), non fumatori o fumatori leggeri (15 pacchetti-anno) o ex fumatori (cessazione > di 15aa);

## clinical trial updates Adjuvant Osimertinib for Resected EGFR-Mutated Stage IB-III A Non-Small-Cell Lung Cancer: Updated Results From the Phase III Randomized ADAURA Trial

Roy S. Herbst, MD, PhD<sup>1</sup>; Yi-Long Wu, MD<sup>2</sup>; Thomas John, PhD<sup>3</sup>; Christian Grohe, MD<sup>4</sup>; Margarita Majem, MD, PhD<sup>5</sup>; Jie Wang, MD, PhD<sup>6</sup>; Terufumi Kato, MD<sup>7</sup>; Jonathan W. Goldman, MD<sup>8</sup>; Konstantin Laktionov, PhD<sup>9</sup>; Sang-We Kim, MD, PhD<sup>10</sup>; Chong-Jen Yu, MD, PhD<sup>11,12</sup>; Huu Vinh Vu, MD, PhD<sup>13</sup>; Shun Lu, MD<sup>14</sup>; Kye Young Lee, MD, PhD<sup>15</sup>; Guzel Mukhametshina, MD<sup>16</sup>; Charuwan Akewanlop, MD<sup>17</sup>; Filippo de Marinis, MD<sup>18</sup>; Laura Bonanno, MD<sup>19</sup>; Manuel Domine, MD, PhD<sup>20</sup>; Frances A. Shepherd, MD<sup>21</sup>; Damien Urban, MBBS<sup>22,23</sup>; Xiangning Huang, PhD<sup>24</sup>; Ana Bolanos, MD<sup>25</sup>; Marta Stachowiak, MPharm<sup>26</sup>; and Masahiro Tsuboi, MD, PhD<sup>27</sup>

Lim JU, Yeo CD. Update on adjuvant therapy in completely resected NSCLC patients. *Thorac Cancer*. 2022 Feb;13(3):277-283. doi: 10.1111/17597714.14277. Epub 2021 Dec 12. PMID: 34898012; PMCID: PMC8807337

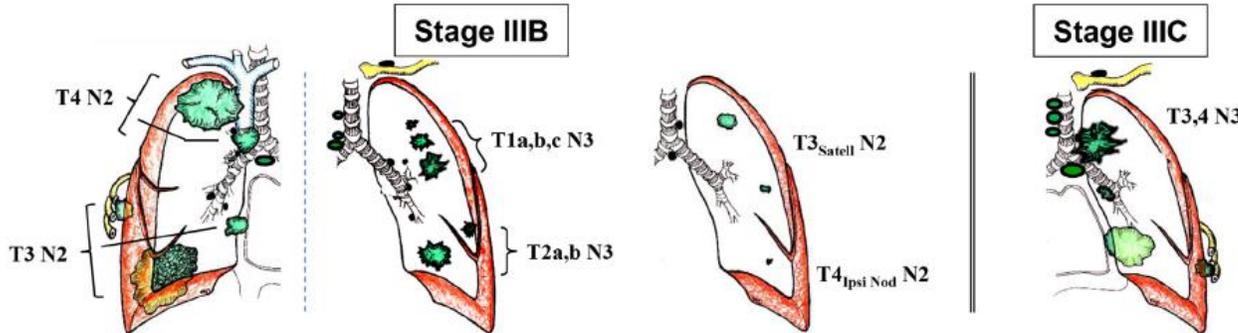


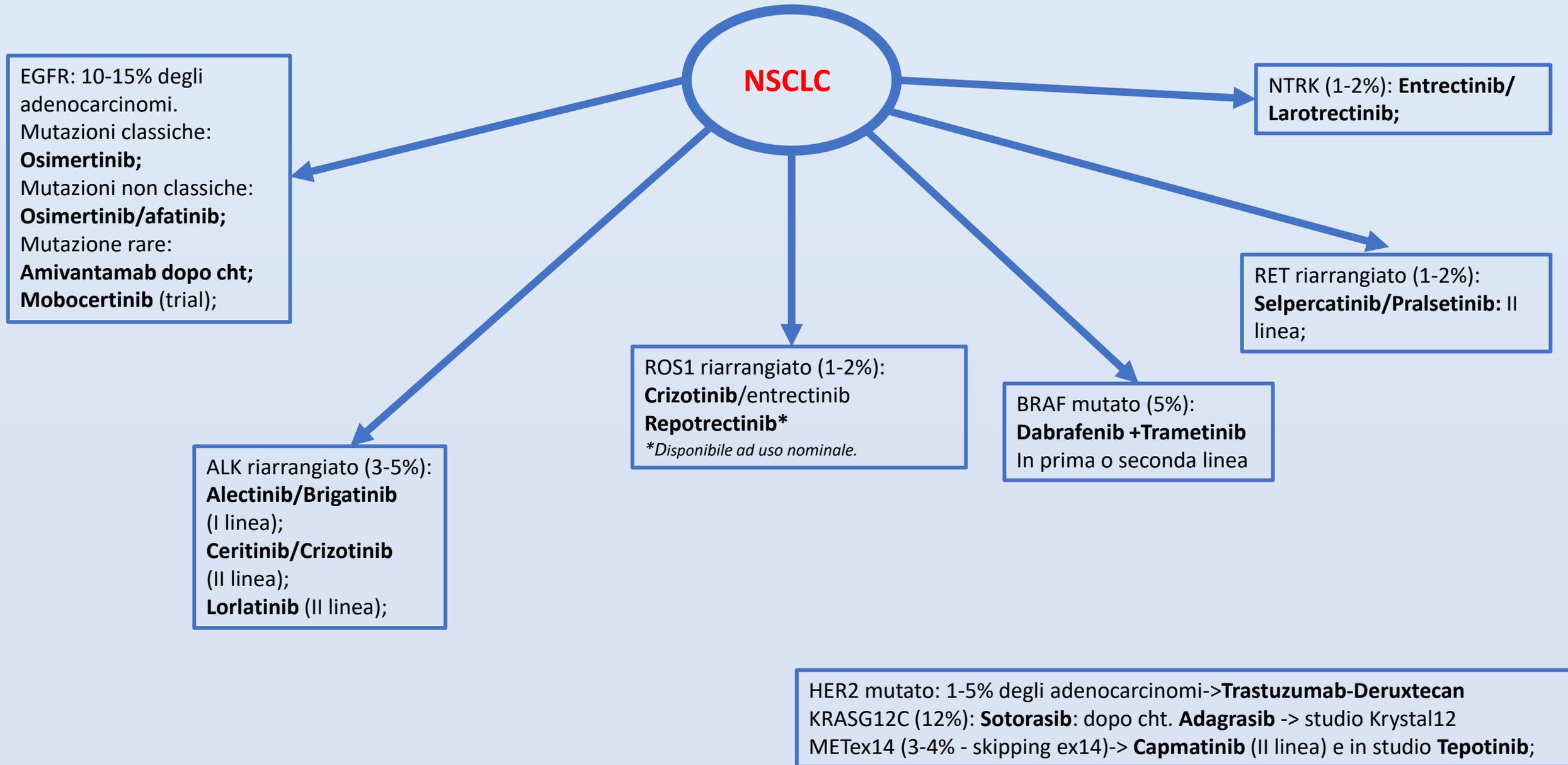
Figure 3 - Graphic illustration of stage III.

**Eighth edition lung cancer staging classification**

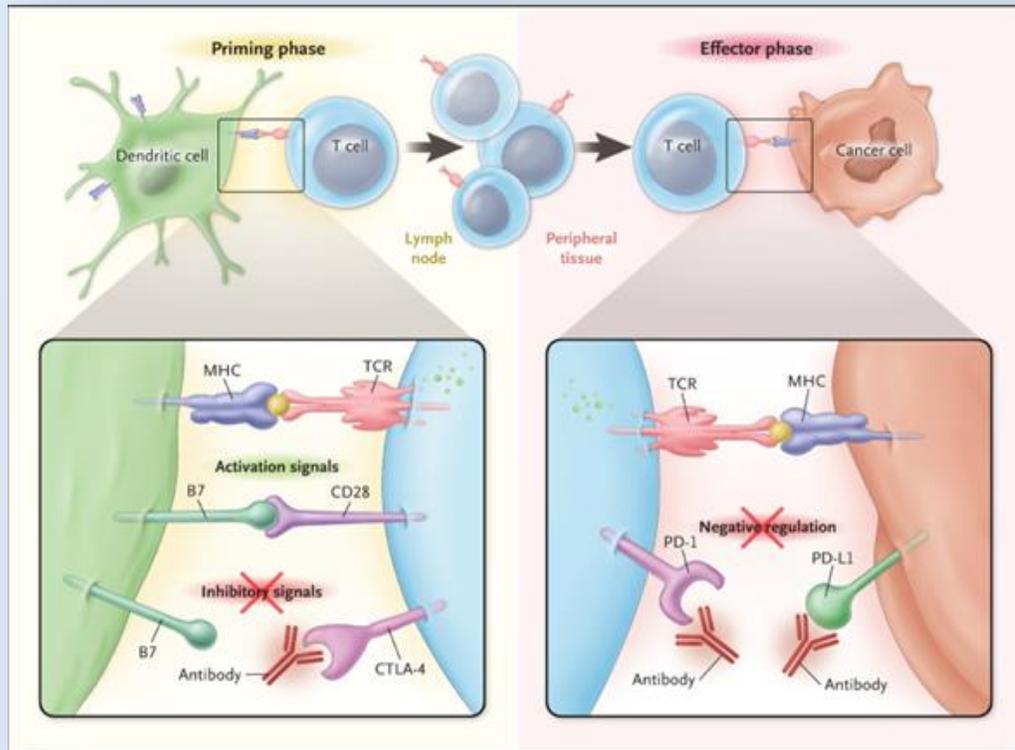
CHEST 2017; 151(1):193-203

Linee guida AIOM 2021

# NSCLC adenocarcinoma: alterazioni molecolari



# Immunoterapia: trattamento del tumore del polmone NSCLC non oncogene addicted



*Tumor Immunotherapy Directed at PD-1 Antoni Ribas et al.*

**NSCLC adenocarcinoma non oncogene addicted e NSCLC squamoso:**

- TPS PD-L1  $\geq$  50%: raccomandato trattamento con immunoterapico in monoterapia;
- TPS PD-L1  $<$  50%: raccomandato trattamento chemioimmunoterapico;

ANTI-PD1: Nivolumab, Pembrolizumab, Cemiplimab;  
ANT-PDL1: Atezolizumab;



- Lo scenario di trattamento del tumore del polmone non candidabile a trattamenti locoregionali è mutato nel tempo portando ad avere pazienti sempre più selezionati per specifiche alterazioni cambiando la storia naturale della malattia.
- La specifica alterazione molecolare diventa marcatore predittivo di risposta al trattamento target.
- Nei casi non candidati a trattamento target l'immunoterapia da sola o in combinazione con chemioterapia in base al PD-L1 è il trattamento standard.
- I trattamenti target e in parte anche l'immunoterapia consentono l'accesso alle cure anche a pazienti che non sono candidabili a chemioterapia per comorbilità.

**FAMILIARITA'**



la presenza all'interno della stessa famiglia di uno o più casi di tumore della mammella o dell'ovaio

**20% DEI TUMORI DELLA MAMMELLA**

**EREDITARIETA'**



presenza di una variante patogenetica (VP), all'interno della famiglia

**10% DEI TUMORI DELLA MAMMELLA**

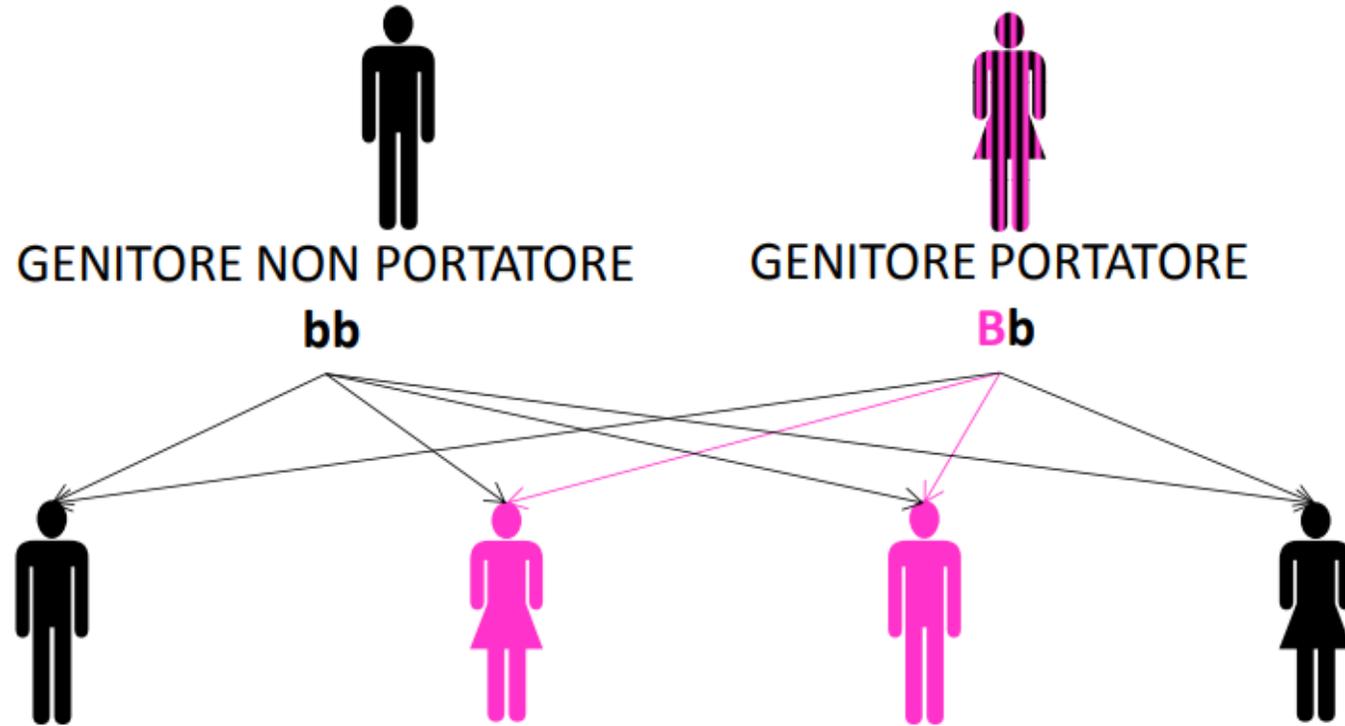
presenza di una mutazione BRCA1/2, nel

**50% DEI TUMORI DELLA MAMMELLA**

**EREDITARI**

# Le mutazioni nei geni BRCA1 e BRCA2 sono ereditarie?

Sì le mutazioni germinali sono ereditarie e si trasmettono per via Autosomica Dominante. I geni sono sempre presenti in doppia copia ma il genitore portatore ha la mutazione su di una copia del gene soltanto, quindi avrà la possibilità di trasmettere al proprio figlio la stessa mutazione in un 50% dei casi. Vediamo come....



## LEGENDA:

**B** Gene BRCA mutato

**b** gene BRCA non mutato

Le mutazioni possono essere trasmesse sia dal padre che dalla madre.

NON SOLO Sindrome Ereditaria del  
Carcinoma Mammario e Ovarico (HBOC)

SINDROME DI KING

## geni GAD (*Genes Associated with the Disease*)

### Linee guida NCCN 1.2023 (settembre 2022)

Gene	rischio ca. mammella	rischio ca. ovaio	rischio altri tumori / mal. recessiva
<b>BRCA1</b>	> 60% (molto alto) M BrCa 0,2 - 1,2%	39-58% (molto alto)	pancreas ≤ 5% (basso) prostata 7-26%
<b>BRCA2</b>	> 60% (molto alto) M BrCa 1,8 - 7,1%	13-29% (alto)	pancreas 5-10% (moderato) prostata 19-61% anemia di Fanconi (AR)
<b>TP53</b>	> 60% (molto alto)	no associazione	pancreas 5-10% (moderato) sarcomi, tumori cerebrali e altre neoplasie
<b>PALB2</b>	41-60% (alto)	3-5% (moderato)	pancreas 5-10% (moderato) anemia di Fanconi (AR)
<b>CDH1</b>	41-60% (alto, lobulare)	no associazione	<b>tumore gastrico diffuso</b>
<b>PTEN</b>	41-60% (alto)	no associazione	tiroide, endometrio rene, colon (s. di Cowden)

**Tabella 2. Criteri per accesso alla consulenza genetica oncologica sia per i pazienti che per i familiari a rischio.**

Storia personale di:
1. Carcinoma mammario maschile
2. Donna con carcinoma mammario e carcinoma ovarico
3. Donna con carcinoma mammario < 36 anni
4. Donna con carcinoma mammario triplo negativo < 60 anni
5. Donna con carcinoma mammario bilaterale < 50 anni
6. Donna con carcinoma ovarico non mucinoso o borderline a qualsiasi età
7. Adenocarcinoma pancreatico metastatico
8. Carcinoma prostatico metastatico
Storia personale di carcinoma mammario < 50 anni e familiarità di primo grado <sup>a,b</sup> per:
- Carcinoma mammario < 50 anni
- Carcinoma ovarico non mucinoso o borderline a qualsiasi età
- Carcinoma mammario bilaterale
- Carcinoma mammario maschile
Storia personale di carcinoma mammario > 50 anni e familiarità per carcinoma mammario, ovarico in 2 o più parenti in primo grado <sup>a,b</sup> tra loro (di cui uno in primo grado con lei <sup>a,b</sup> )
Storia personale di carcinoma prostatico e familiarità:
- Almeno un parente di primo grado <sup>a</sup> con carcinoma prostatico non Grade Group 1 <sup>c</sup> in età < 60 anni
- Almeno 2 membri della famiglia con carcinoma prostatico non Grade Group 1 <sup>c</sup> in età < 50 anni
Storia familiare di tumore del pancreas:
- Almeno 2 parenti di primo grado <sup>a</sup> con adenocarcinoma del pancreas
- Almeno 3 membri della famiglia con adenocarcinoma del pancreas
In presenza di criteri di accesso al test per le sindromi genetiche con un aumentato rischio di carcinoma pancreatico
Storia familiare di: Variante patogenetica nota in un gene predisponente in un familiare

<sup>a</sup> Parenti di primo grado = genitori, fratelli/sorelle e figli.

<sup>b</sup> Per il lato paterno della famiglia, considerare anche familiari di secondo grado (nonna, zie)

<sup>c</sup> Grade Group 1 according to ISUP<sup>16</sup>

## ESITO TEST

### MUTAZIONE IDENTIFICATA

Spiegazione del risultato del test insieme  
con esito istologico  
Consegna materiale educativo

Counicazione esito del test ai clinici  
Programmazione terapeutica target

Proposta di consulenza genetica sia alla  
paziente per il tumori che ai familiari con  
possibilità di fissare l'appuntamento

### MUTAZIONE NON IDENTIFICATA

Spiegazione del risultato  
Consegna materiale educativo

Programmazione terapeutica non target

Invio alla consulenza genetica se richiesta

# mutazioni dei geni BRCA1-BRCA2

## chirurgia di riduzione del rischio

---

- **Linee guida NCCN 1.2023**

opzione della **chirurgia di riduzione del rischio da discutere in caso di:**

- **mutazioni BRCA1 (35-40 aa), BRCA2 (40-45 aa), PALB2 (> 45 aa)**

**la scelta dell'approccio chirurgico deve essere discusso con la paziente:**

- mastectomia totale
- mastectomia skin-sparing
- mastectomia nipple-sparing
  
- ovaro-salpingectomia
- salpingectomia seguita da ovariectomia
- istero-annessiectomia (terapia ormonale sostitutiva con solo estrogeno)

# MASTECTOMIE BILATERALI PROFILATTICA

**UNA METANALISI DEL 2015 HA RIPORTATO UNA  
RIDUZIONE DEL RISCHIO DI AMMALARSI DI UN  
TUMORE MAMMARIO PARI AL 93%.**

# **OVARIECTOMIA BILATERALE PROFILATTICA**

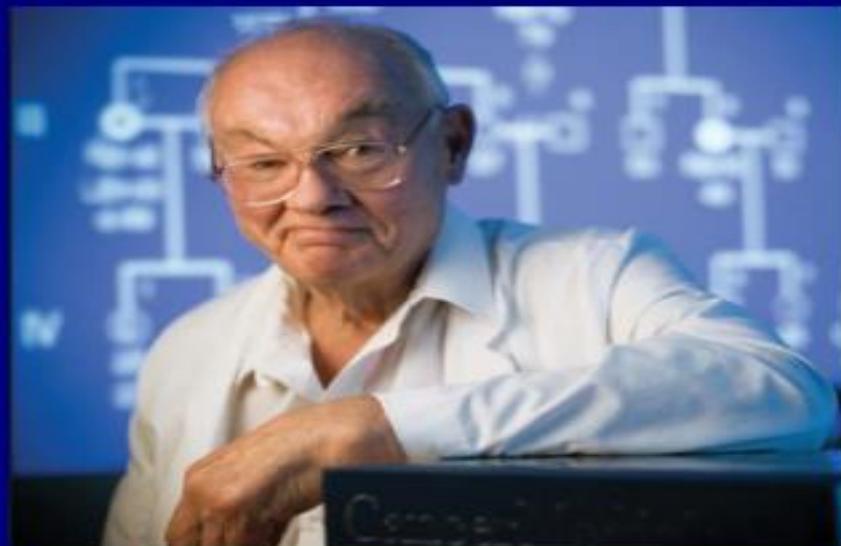
**Riduzione del rischio di tumore  
ovarico del 80-96% e  
una riduzione del rischio di tumore  
mammario del 46-56%.**

*Rebbek TR et al. J Natl Cancer Inst. 1999*

*Rebbek TR et al. N Engl J Med. 2002*

*Rebbek TR et al. J Natl Cancer Inst. 2009*

# Sindrome di Lynch



≈1 milione di individui in USA hanno la S.Lynch  
ma la maggior parte non sa di averla

Kastrinos, JCO 2017

# Instabilità dei microsatelliti (MSI)

I microsatelliti sono corte  
sequenze ripetute di mono-,  
di- o tetranucleotidi

L'instabilità dei microsatelliti  
è causata da mutazioni o  
epimutazioni (ipermetilazione  
del promotore di MLH1 in  
CRC sporadici) a carico dei  
geni del mismatch repair  
(MMR), il sistema deputato  
alla riparazione di  
accoppiamenti errati nel  
DNA.

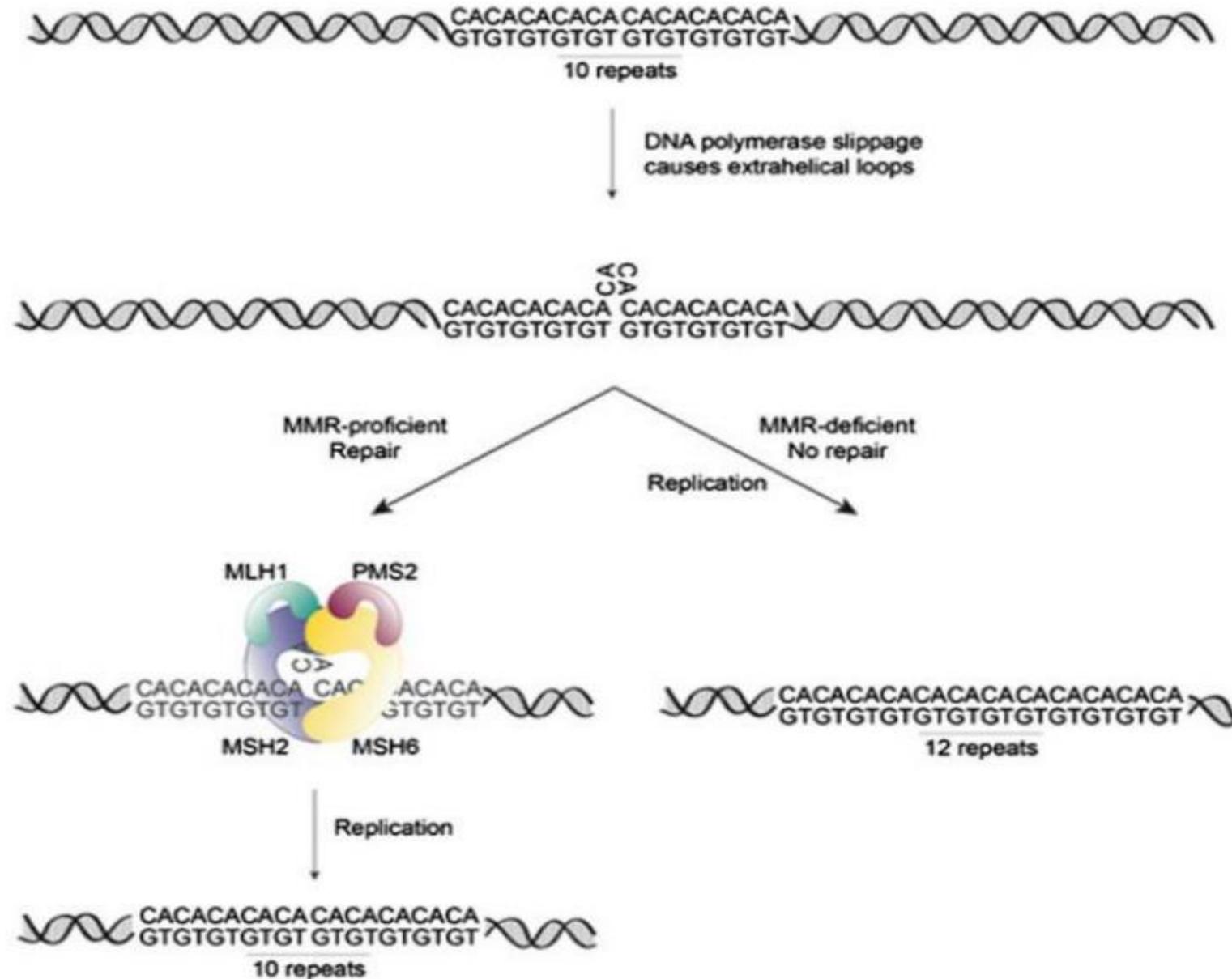


Figura da Paulin et al, in *Pathology and Epidemiology of Cancer*, Ed Springer, 2016

## **IMMUNOTERAPIA IV stadio: 3a linea**

**Mismatch-repair deficiency predicts response of solid tumors to PD-1 blockade**

*Le, Science 2017*

<b>Tipo di risposta</b>	<b>Pazienti (n=86) 12 tipi cancro d-MMR</b>
<b>CR</b>	<b>21 %</b>
<b>DCR</b>	<b>77 %</b>
<b>2-y PFS rate</b>	<b>53%</b>
<b>2-y OS rate</b>	<b>64%</b>

# Sindrome di Lynch

- La sindrome di Lynch, nota anche come “cancro coloretale ereditario non poliposico” (Hereditary NonPolyposis Colon Cancer - HNPCC), è la più frequente sindrome ereditaria predisponente allo sviluppo di neoplasie colonrettali.
- E' una sindrome ereditaria con trasmissione autosomica dominante caratterizzata da un aumento del rischio di sviluppare neoplasie in vari distretti del corpo anche ad insorgenza giovanile, le più frequenti a carico del colonretto e dell'utero (endometrio). Ulteriori neoplasie sono rappresentate dal tumore gastrico, mammario, ovarico, dell'intestino tenue, pancreas, prostata, vie urinarie (reni, ureteri, vescica), vie biliari, encefalo.
- La sindrome di Lynch è definita dalla presenza di una variante patogenetica (mutazione) germinale in uno dei geni di riparazione del DNA definiti geni del mismatch repair (MMR), MLH1, MSH2, MSH6, PMS2, o del gene EpCAM.

# Sindrome di Lynch

- Criteri clinici, criteri istologici e/o algoritmi vengono utilizzati nella pratica clinica al fine di identificare gli individui con sospetto di sindrome di Lynch, i quali saranno sottoposti successivamente a test genetico per la diagnosi definitiva.
- Criteri clinici: Criteri di Amsterdam, Criteri di Bethesda, Criteri di Kastrinos. Questi ultimi prendono in considerazione la storia personale di neoplasia del colonretto prima dei 50 anni, la familiarità per neoplasie del colonretto e di altri distretti corporei (utero, ovaio, stomaco, intestino tenue, tratto urinario, pancreas, vie biliari, encefalo) soprattutto se prima dei 50 anni.

# Sindrome di Lynch

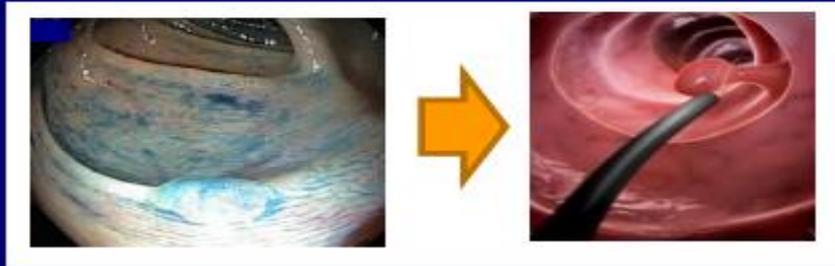
Negli individui portatori di una variante patogenetica germinale in uno dei geni del MMR il rischio cumulativo di sviluppare una neoplasia in uno degli organi associati alla sindrome di Lynch, indipendentemente dalla presenza di neoplasia in altri organi, varia a seconda del gene mutato e con l'età:

- Neoplasia colonrettale: il rischio varia dal 6% a 40 anni sino al 57% a 75 anni per MLH1, MSH2 MSH6; varia dal 3% a 70 anni sino al 10% a 75 anni per PMS2.
- Neoplasia dell'endometrio uterino: il rischio varia dal 2% a 40 anni sino al 48% a 75 anni per MLH1, MSH2, MSH6; varia dal 10% a 60 anni sino al 13% a 75 anni per PMS2.
- Minore è, invece, il rischio di sviluppare neoplasie a carico di altri distretti, tra i quali stomaco, mammella, ovaio, intestino tenue, pancreas, prostata, vie urinarie (reni, ureteri, vescica), vie biliari, encefalo.

# Sorveglianza per i parenti a rischio

ASCO-ESMO guidelines

Stoffel, JCO 2015



Colonscopia q 1-2 aa,  
dai 20-25 aa



Vis Ginec + eco TV + biopsia  
annuale, dai 30-35 aa.  
Considerare chir profilattica

Aspirina?

**Riduzione di mortalità  
60-70%**