- Copyright - Il Pensiero Scientifico Editore downloaded by IP 216.73.216.146 Fri, 11 Jul 2025, 11:25:32

Recenti Prog Med 2020; 111: e29-e31

Applicazione della biopsia liquida nella pratica clinica: l'importanza di un network scientifico per un efficace utilizzo dell'assetto biomolecolare nelle popolazioni affette da NSCLC

MAURO MINELLI[1], FEDERICA BUZZACCHINO[1], ANTONIO LUGINI[1]

[1]AO San Giovanni Addolorata, UOC Oncologia Medica, Roma.

Pervenuto l'8 ottobre 2020. Accettato il 12 ottobre 2020.

Riassunto. L'approccio terapeutico al paziente affetto da carcinoma polmonare non a piccole cellule (NSCLC) ha subìto, nell'ultima decade, una profonda rivoluzione a seguito dell'immissione in commercio di farmaci a bersaglio molecolare. È da sottolineare, inoltre, l'avvio di una vasta attività di ricerca con l'utilizzo della next generation sequencing (NGS) applicata alla biopsia liquida. Quest'ultima metodologia, che permette di individuare il corretto assetto biomolecolare della popolazione neoplastica, ha garantito notevoli progressi nell'effettiva attuazione di una medicina personalizzata. Non di meno la biopsia liquida rappresenta una strategia diagnostica di utilità in quei pazienti in cui una rebiopsia risulta difficoltosa per ragioni tecniche o per le condizioni di salute del paziente. La biopsia liquida rappresenta una sostanziale rivoluzione culturale aprendo uno scenario nell'identificazione di driver molecolari nella cura delle neoplasie polmonari.

Parole chiave. Biopsia liquida, driver molecolare, medicina personalizzata, sequenziamento genetico di nuova generazione, NSCLC.

Application of liquid biopsy in clinical practice: the importance of a scientific network for effective use of the biomolecular markers in NSCLC patient..

Summary. The therapeutic approach to the patient with non-small cell lung cancer (NSCLC) has undergone, in the last decade, a profound revolution following the marketing of molecularly targeted drugs. The launch of a vast research activity with the use of next generation sequencing (NGS) applied to liquid biopsy should be underlined. This last methodology, which allows to identify the correct biomolecular structure of the neoplastic population, has achieved significant progress in the effective implementation of personalized medicine. Nevertheless, the liquid biopsy represents a useful diagnostic strategy in those patients in whom a rebiopsia is difficult for technical reasons or for the patient's health conditions. The liquid biopsy represents a substantial cultural revolution opening a scenario in the identification of molecular drivers in the treatment of lung neoplasms.

Key words. Driver mutations, liquid biopsy, next generation sequencing, NSCLC, personalized medicine.

Introduzione

Il tumore del polmone rappresenta a tutt'oggi una sfida per il mondo della ricerca in campo oncologico; il ritardo nella diagnosi e una prevalenza all'esordio in stadi avanzati pari a circa il 70% dei pazienti ne fanno un cruciale problema di salute pubblica. L'introduzione di terapie targeted e dell'immunoterapia ha rappresentato un progresso significativo, garantendo un prolungamento della sopravvivenza dei pazienti affetti da carcinoma polmonare non a piccole cellule (NSCLC)[1]. Non di meno, le campagne di sensibilizzazione dell'opinione pubblica e il miglioramento dei mezzi diagnostici hanno aumentato la percentuale di pazienti che riceve diagnosi di NSCLC in stadi più precoci. Il NSCLC è oggi riconosciuto come patologia eterogenea da un punto di vista molecolare: la caratterizzazione molecolare risulta mandatoria per una corretta gestione del paziente affetto da NSCLC. Nell'ultima decade sono stati identificati vari bersagli molecolari: mutazioni nei geni EGFR, riarrangiamenti nei geni ALK, ROS1, NTRK, RET BRAF, e MET[2]. Le "kinase gene fusions" rappresentano un'importante classe di oncogeni associati a tumori solidi ed ematologici. Il razionale alla base dell'utilizzo degli inibitori della tirosin chinasi (TKI) è stato inizialmente supportato dalle significative risposte ematologiche e citogenetiche a imatinib in pazienti con leucemia mieloide cronica positiva al gene alla traslocazione BCR-ABL[3]. Successivamente, crizotinib ha dimostrato una migliore sopravvivenza in pazienti affetti da NSCLC con riarrangiamento del gene ALK o fusione del gene ROS1[4]. L'attuale strategia terapeutica nel trattamento del NSCLC prevede l'utilizzo di farmaci a bersaglio molecolare i quali, laddove utilizzabili, garantiscono non solo un miglior outcome del trattamento, ma anche la possibilità di offrire trattamenti più tollerabili e sicuri per i pazienti. Già ad ASCO 2019 è stato dato ampio spazio a un nuovo target molecolare rappresentato dal riarrangiamento del gene RET. Le alterazioni RET sono collegate alla metà di tutti i tumori midollari della tiroide, al 20% dei tumori papillari della tiroide e all'1-2% dei tumori polmonari non a piccole cellule: si tratta di una traslocazione che

- Copyright - Il Pensiero Scientifico Editore downloaded by IP 216.73.216.146 Fri, 11 Jul 2025, 11:25:32

porta all'espressione di una proteina di membrana che è un potentissimo driver di proliferazione. Viene qui descritto un caso di una giovane donna affetta da recidiva di adenocarcinoma polmonare in cui, grazie alla biopsia liquida, è stata identificata la fusione RET KIF5b. Il caso evidenzia due aspetti essenziali: anzitutto definisce l'impatto delle tecnologie molecolari nel percorso clinico dei pazienti affetti da NSCLC, in secondo luogo evidenzia la necessità di costruire efficaci network di patologia al fine di garantire a ogni paziente la migliore terapia potendo accedere a trial con farmaci innovativi.

Caso clinico

Nel febbraio 2018 una donna di 52 anni in ottime condizioni generali (Performance Status 0 secondo Eastern Cooperative Oncology Group) si presenta in ambulatorio di Oncologia per eseguire prima visita. La paziente riferiva calo ponderale e tosse da circa tre mesi non risolta con terapia antibiotica. Recava in visione una RX torace che mostrava il reperto di opacità in LSD. La paziente veniva sottoposta a TC total body con mdc, che confermava la presenza di addensamento in LSD associato a linfoadenopatie ilari omolaterali. Il caso veniva discusso in Tumor Board e si avviava la paziente a chirurgia toracica. Nel marzo 2018 la paziente tornava in ambulatorio e alla luce dell'esame istologico, che mostrava trattarsi di adenocarcinoma polmonare pT1a, pN1, cM0; si decideva di iniziare chemioterapia adiuvante secondo protocollo cisplatino-vinorelbina e successiva RT complementare. Al termine del trattamento la paziente è stata poi avviata a follow-up clinico-strumentale. Nell'agosto del 2019 la paziente, a seguito di dispnea, si presenta presso l'ambulatorio di Oncologia: le condizioni generali risultavano mediocri (Performance Status 1 secondo Eastern Cooperative Oncology Group), all'auscultazione si evidenziava una netta riduzione del MV nel campo polmonare medio basale sinistro associato a una abolizione del FVT.

La paziente veniva sottoposta a una TC total body con mdc in urgenza che mostrava una ripresa di malattia (figura 1).

In seguito a discussione multidisciplinare si proponeva alla paziente una biopsia transtoracica al fine di ottenere materiale adeguato per garantire un'ottimale profilazione biomolecolare della malattia e quindi definire una corretta strategia terapeutica.

La paziente rifiutava tale approccio per cui si decideva di eseguire una profilazione molecolare con tecnica NGS su plasma utilizzando FoundationOne Liquid grazie alla collaborazione con Foundation Medicine. Dopo circa 10 giorni si aveva a disposizione il referto della biopsia liquida (figura 2).

Il sequenziamento ottenuto su sangue mostrava la presenza della fusione RET KIF58. Il caso veniva portato in discussione nel Tumor Mutational Board e si decideva di proporre la paziente per partecipazione a Trial clinico "Phase 1/2 Study of the Highly-selective RET Inhibitor, Pralsetinib (BLU-667), in Patients With

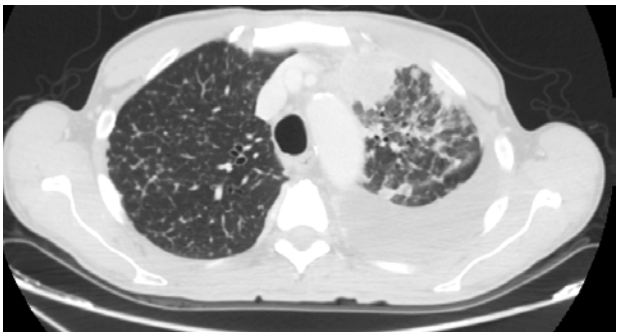
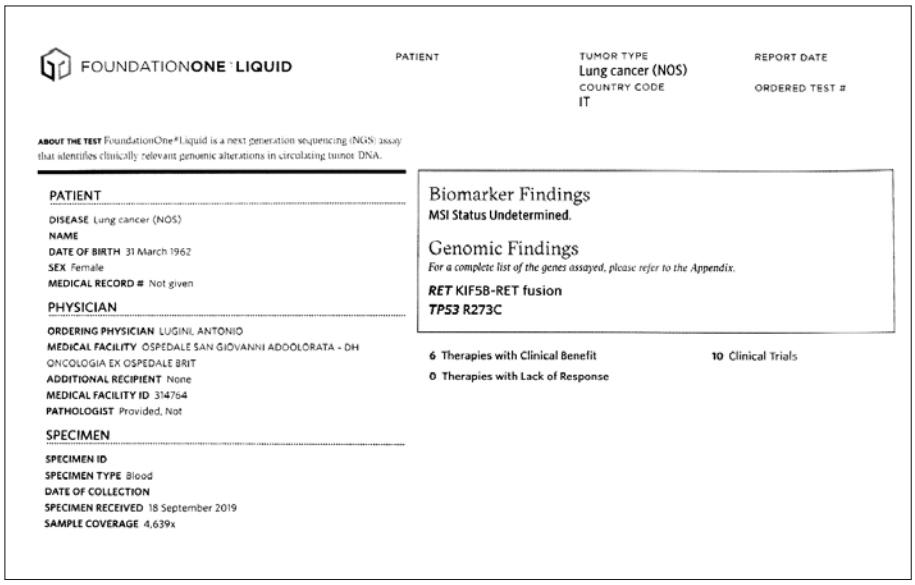


Figura 1. TC total body alla recidiva.



FOUNDATIONONE LIQUID

PATIENT

TUMOR TYPE
Lung cancer (NOS)
COUNTRY CODE
IT

REPORT DATE

ORDERED TEST #

ABOUT THE TEST FoundationOne®Liquid is a next generation sequencing (NGS) assay that identifies clinically relevant genomic alterations in circulating tumor DNA.

PATIENT

DISEASE Lung cancer (NOS)
NAME
DATE OF BIRTH 31 March 1962
SEX Female
MEDICAL RECORD # Not given

PHYSICIAN

ORDERING PHYSICIAN LUGINI, ANTONIO
MEDICAL FACILITY OSPEDALE SAN GIOVANNI ADDOLORATA - DH ONCOLOGIA EX OSPEDALE BRIT
ADDITIONAL RECIPIENT None
MEDICAL FACILITY ID 314764
PATHOLOGIST Provided, Not

SPECIMEN

SPECIMEN ID
SPECIMEN TYPE Blood
DATE OF COLLECTION
SPECIMEN RECEIVED 18 September 2019
SAMPLE COVERAGE 4,639x

Biomarker Findings
MSI Status Undetermined.

Genomic Findings
For a complete list of the genes assayed, please refer to the Appendix.
***RET* KIF5B-RET fusion**
***TP53* R273C**

6 Therapies with Clinical Benefit
0 Therapies with Lack of Response

10 Clinical Trials

Figura 2. Report Foundation One Liquid.

- Copyright - Il Pensiero Scientifico Editore downloaded by IP 216.73.216.146 Fri, 11 Jul 2025, 11:25:32

Thyroid Cancer, Non-Small Cell Lung Cancer, and Other Advanced Solid Tumors (ARROW)". Il trial non era al tempo disponibile presso il nostro centro per cui la paziente è stata indirizzata presso altra struttura dove ha iniziato il trattamento con ottimi risultati (figura 3).

La paziente sta attualmente continuando il trattamento con un mantenimento della risposta di malattia.

Discussione e conclusioni

Lo scenario diagnostico terapeutico nel trattamento del tumore del polmone è notevolmente mutato nel corso degli ultimi anni: la possibilità di una adeguata profilazione genetica del paziente affetto da NSCLC ha ampliato il ventaglio di potenzialità terapeutiche affinando il target. Nonostante questi benefici, rimane chiara la necessità di poter avere a disposizione marcatori predittivi di risposta. Nell'agosto del 2020 la Food and Drug Administration (FDA) ha approvato l'utilizzo di FoundationOne Liquid CDx sulla base di studi di validazione clinica e analitica che includevano più di 7500 campioni e 30.000 varianti uniche in oltre 30 tipi di neoplasie. L'utilizzo del sangue dei pazienti al fine di ottenere informazioni sulla biologia del tumore potrebbe essere applicabile non solo in fase diagnostica, ma anche durante la storia naturale della malattia. Il caso clinico esposto evidenzia, inoltre, la necessità di una collaborazione tra i centri oncologici al fine di poter garantire l'accesso a trial clinici sulla base di un potente mezzo di diagnostica biomolecolare quale è la biopsia liquida. I notevoli progressi in oncologia molecolare hanno portato a trattamenti più efficaci e al miglioramento della sopravvivenza per i pazienti con malattia avanzata; ciò ha permesso a una tecnologia quale la biopsia liquida di entrare di diritto nelle linee guida delle più rilevanti società scientifiche.

Figura 3. TC di rivalutazione dopo tre mesi di terapia.

Conflitto di interessi: AL ha ricoperto ruoli di consultant per Roche, MSD, Boehringer Ingelheim, Astrazeneca.

Bibliografia

1. Domagala-Kulawik J. New Frontiers for Molecular Pathology. Front Med 2019; 6: 284.
2. Yang SR, Schultheis AM, Yu H, Mandelker D, Ladanyi M, Büttner R. Precision medicine in non-small cell lung cancer: current applications and future directions. Semin Cancer Biol 2020; S1044-579X(20)30164-4.
3. Ferrara R, Auger N, Auclin E, Besse B. Clinical and translational implications of RET rearrangements in non-small cell lung cancer. J Thorac Oncol 2018; 13: 27-45.
4. Druker BJ, Sawyers CL, Kantarjian H, et al. Activity of a specific inhibitor of the BCR-ABL tyrosine kinase in the blast crisis of chronic myeloid leukemia and acute lymphoblastic leukemia with the Philadelphia chromosome. N Engl J Med 2001; 344: 1038-42.
5. Wang R, Hu H, Pan Y, et al. RET fusions define a unique molecular and clinicopathologic subtype of non-smallc ell lung cancer. J Clin Oncol 2012; 30: 4352-9.

Indirizzo per la corrispondenza:
Dott. Antonio Lugini
AO San Giovanni Addolorata
UOC Oncologia Medica
Via dell'Amba Aradam 8
00184 Roma
E-mail: alugini@hsangiovanni.roma.it