



MEDICINA PERSONALIZZATA
IN ONCOLOGIA

Ogni storia
è unica.



Associazioni Pazienti, insieme per il diritto
alla Medicina Personalizzata in oncologia

CHI SIAMO

MEDICINA
PERSONALIZZATA

TUMORE
ALLA PROSTATA

TUMORE
AL POLMONE

TUMORE
ALLA VESCICA

TUMORE
AL SENO

TUMORE
AL PANCREAS

TUMORI
GINECOLOGICI

BIBLIOGRAFIA

Chi siamo



Fondata nel 2010 e presente con una rete di affiliate in 7 regioni, **Acto onlus - Alleanza contro**

il Tumore Ovarico è la rete nazionale di associazioni pazienti impegnata nella lotta contro il tumore ovarico e i tumori ginecologici. Ha come missione di promuovere la conoscenza delle neoplasie ginecologiche, promuovere la prevenzione, la diagnosi tempestiva e l'accesso a cure di qualità, sostenere la ricerca scientifica e tutelare i diritti delle pazienti e dei loro familiari.

www.acto-italia.org/it



Member: EUROPA DONNA
The European Breast Cancer Coalition

Europa Donna Italia è il movimento per la prevenzione e cura del tumore al seno che ha a cuore i diritti delle donne e si batte per loro attraverso le 166 associazioni di volontariato che lavorano per facilitare la prevenzione e la cura, non solo per sconfiggere il tumore, ma per una migliore qualità di vita. Si batte affinché l'accesso all'informazione e alle cure nel nostro Paese seguano gli standard d'eccellenza europei.

www.europadonna.it



L'associazione Europa Uomo Italia nasce per volontà del professor Umberto Veronesi e del dottor Alberto Costa con l'obiettivo

di promuovere un'alleanza collettiva di cittadini, istituzioni, società scientifiche nei confronti della ricerca, della prevenzione in termini di stili di vita e delle alternative terapeutiche (chirurgia, radioterapia, sorveglianza attiva) nella cura delle patologie prostatiche.

www.europauomo.it



F.A.V.O.
Federazione Italiana delle Associazioni di Volontariato in Oncologia

F.A.V.O. - Federazione Italiana delle Associazioni di Volontariato in Oncologia

to in Oncologia è costituita da oltre 550 associazioni e ha come obiettivo quello di affermare nuovi diritti a fronte dei nuovi bisogni dei malati di cancro e delle loro famiglie. Sostiene il riconoscimento del ruolo centrale dei malati nei processi decisionali, tutelandone i diritti, e agisce come rete di informazione per facilitare l'accesso ai servizi.

www.favo.it



Onlus OCCUPIAMOCI DI SENO

Incontra Donna Onlus è un'Associazione che si occupa di prevenzione del tumore al seno ma con attenzione alla

salute di tutti. Nasce innanzitutto per rispondere ai bisogni delle donne, con l'intento di fornire strumenti per affrontare sì il percorso di diagnosi e cura, ma soprattutto per non sentirsi abbandonate nel "dopo" supportando la comunicazione e promuovendo una cultura della prevenzione. In Italia ci sono attualmente 5 Comitati regionali della Onlus.

www.incontradonna.it



ipop

Insieme per i pazienti di oncologia polmonare

L'associazione IPOP, Insieme per i pazienti di Oncologia Polmonare, Onlus, costituita a luglio 2018 ha come mission

"Il miglioramento delle condizioni di vita e delle prospettive di sopravvivenza delle persone affette da patologie oncologiche polmonari. Operando affinché le cure innovative, sempre più mirate, efficaci e con ridotti effetti collaterali siano rese disponibili, in tempi rapidi, al maggior numero possibile di pazienti".

www.associazione-ipop.org



Supportare a 360° le Persone che vivono l'esperienza del cancro è la finalità de **La Lampada di Aladino Onlus**, tra-

mite i servizi offerti in sede dal Centro P.A.R.O.L.A. (acronimo di Prevenzione-Assistenza-Riabilitazione Oncologica, Lampada Aladino). La mission dell'associazione è aiutare a recuperare qualità di vita nella fase acuta e post-acuta di malattia, in considerazione dei bisogni del malato e dei familiari.

www.lampada-aladino.it/



APS Associazione **PaLiNUro**
PAZIENTI LIBERI DALLE NEOPLASIE UROTELLALI

L'associazione PaLiNuro - Pazienti Liberi dalle Neoplasie

Uroteliali è l'unica in Italia che si occupa dal 2014 di persone affette dal carcinoma uroteliale, il più frequente dei quali è il tumore alla vescica. Si rivolge a ex-pazienti, pazienti, loro familiari e accompagnatori e coinvolge anche il personale medico sanitario e tutte le persone interessate alla patologia per offrire ascolto, sostegno, informazione, condivisione e confronto.

www.associazionepalinuro.com



Associazione per la prevenzione e lotta ai tumori



Salute Donna è nata nel 1994 all'Istituto

dei Tumori di Milano a seguito dell'esperienza della sua fondatrice Annamaria Mancuso, colpita da un tumore al seno all'età di 32 anni. Dal 2005 è membro del Comitato Etico della Fondazione IRCCS - Istituto Nazionale dei Tumori di Milano e si occupa di prevenzione dei tumori femminili; nel 2016 avvia la sezione maschile Salute Uomo. È presente in 7 Regioni grazie al supporto di quasi 350 volontari, oltre 50 medici e moltissimi altri sostenitori.

www.salutedonnaonlus.it



Unipancreas è un'Associazione che opera per aiutare Pazienti

affetti da tumore al pancreas e loro familiari e caregivers. Svolge azioni di sensibilizzazione e fornisce assistenza gratuita con il PRONTO PANCREAS, un numero dedicato cui risponde personale qualificato (0454858022). Porta avanti il progetto Uniwebpancreas in partnership con il CNR con l'obiettivo di realizzare una piattaforma web per la telemedicina.

www.unipancreas.org



Women Against Lung Cancer in Europe (WALCE) Onlus è un'organizzazione "a respiro europeo", dedicata alle persone affette da tumore del polmone e alle loro famiglie. È attiva nella prevenzione primaria nelle diverse fasce di età della popolazione e nelle iniziative di informazione, educazione e supporto ai pazienti, e in quelle volte a ridurre le disparità in termini di accesso a test molecolari, farmaci innovativi e studi clinici.

www.womenagainstlungcancer.org



Associazioni Pazienti, insieme per il diritto alla Medicina Personalizzata in oncologia

La medicina personalizzata

1/5



Riscrivere l'intero percorso di cura del paziente. È questo l'obiettivo della medicina personalizzata, che nell'oncologia trova a oggi la sua area di maggiore avanzamento. A rendere possibile questa rivoluzione è la sempre maggiore disponibilità di dati che riguardano il patrimonio genetico delle singole persone, il loro stile di vita, bisogni individuali, preferenze ed esperienze. La raccolta, l'interpretazione e la gestione di queste informazioni permettono di disegnare una cura a misura di singolo paziente, aumentando l'efficacia del trattamento, diminuendo le tossicità legate alle cure e migliorando la qualità di vita.

Trovare la giusta cura nel tempo giusto

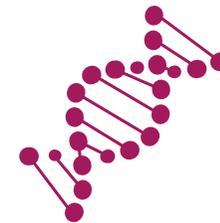
Ricevere la diagnosi più accurata possibile nel più breve tempo possibile, avendo a disposizione un trattamento mirato e un piano terapeutico a misura di ogni singolo paziente. La medicina personalizzata vuole arrivare a questo. La sua implementazione consente al team di cura di prendere decisioni sulla base dei dati e in collaborazione con il paziente; decisioni che non riguardano solo la terapia ma anche problematiche più generali che hanno a che fare con la gestione della malattia e la qualità di vita.

Un trattamento su misura

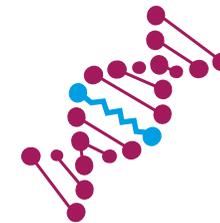
Grazie ai progressi della ricerca scientifica, oggi sappiamo di più sulla genetica delle mutazioni che guidano la crescita e la diffusione del cancro e sui fattori ambientali e di stile di vita che causano queste mutazioni (ad es. fumo, virus, obesità, ormoni e mancanza di esercizio). Anche se due persone hanno lo stesso tipo di tumore, per esempio al polmone, le loro mutazioni genetiche possono differire e indicare così una diversa risposta alle terapie. I passi avanti nella ricerca,

inoltre, hanno portato a una crescita importante del numero dei farmaci che agiscono colpendo uno specifico bersaglio. Questi medicinali "mirati", ora disponibili in sempre maggior numero, consentono ai medici di fare delle scelte sulla base delle caratteristiche personali di ogni singolo paziente somministrando farmaci più efficaci e meno tossici¹.

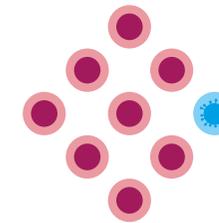
Il tumore di ciascun individuo differisce per numero e tipo di mutazioni genetiche, cosa che lo rende unico per chi ne è affetto.



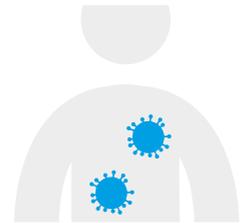
Il DNA è l'insieme dei geni all'interno delle cellule e contiene le informazioni necessarie al corpo per funzionare correttamente.



A volte, quando il DNA viene copiato può verificarsi un errore. Questi errori sono chiamati mutazioni.



Le mutazioni possono influenzare il modo in cui le cellule lavorano e crescono. Se non riparate, nel tempo le mutazioni del DNA si accumulano all'interno delle cellule. Queste cellule possono diventare cellule tumorali, che si dividono e crescono senza controllo, generando infine un tumore maligno.



Se le cellule tumorali entrano nei vasi sanguigni o nel sistema linfatico, si diffondono nel corpo e possono formare tumori secondari noti come metastasi.



La medicina personalizzata



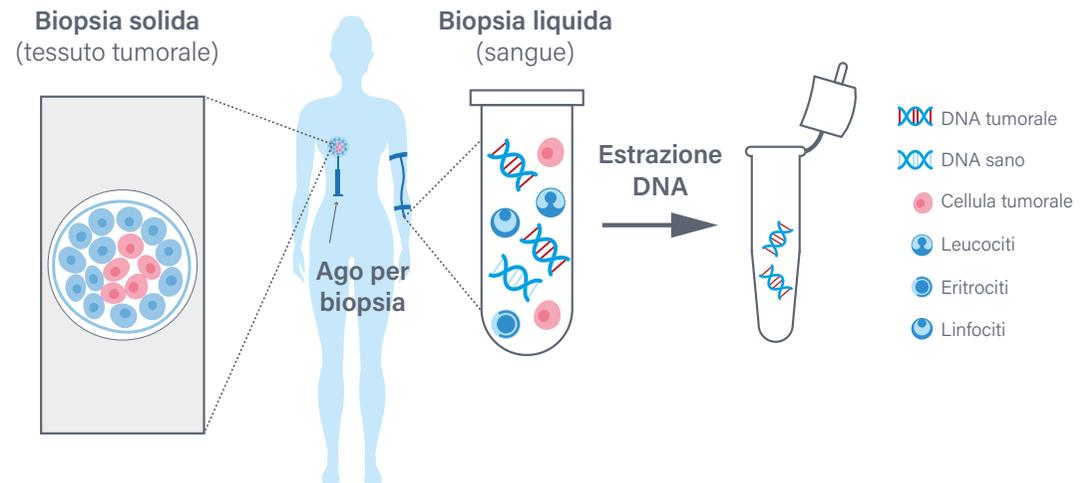
L'importanza delle informazioni

A oggi si conoscono oltre 200 tumori diversi, e per molti di questi la crescita tumorale dipende in buona parte da alterazioni genomiche conosciute². È quindi sempre più importante poter individuare le caratteristiche molecolari dei tumori e usare queste informazioni per abbinare a ogni paziente la terapia che colpisce le specifiche mutazioni di cui è portatore³, se e quando disponibile. Ai dati genetici la medicina personalizzata abbina quelli che provengono dal monitoraggio della malattia e degli stili di vita del paziente, che può avvenire in ospedale e fuori, così come dai sistemi che mettono in collegamento sempre più costante l'equipe di cura con il paziente⁴.

Per identificare i pazienti che possono beneficiare di farmaci personalizzati sono necessari i test diagnostici. Grazie ai risultati così ottenuti si può cercare di prevedere efficacia, sicurezza, resistenza e dosaggio dei farmaci⁵. La ricerca delle mutazioni avviene su un campione di tessuto oppure su un campione di sangue, prelevati con una biopsia solida o liquida.

Rispetto a quella solida, la biopsia liquida è meno invasiva e può essere usata anche per monitorare eventuali mutazioni che dovessero insorgere durante il trattamento⁶. Indipendentemente dal campione di partenza (sangue o tessuto) è possibile analizzare il DNA tumorale con una metodica chiamata Next-Generation Sequencing che consente di identificare contemporaneamente tutti i diversi tipi di alterazioni genomiche in più geni in una singola analisi con una profilazione genomica ampia (Comprehensive Genomic Profiling, CGP) e riesce a individuare nuove mutazioni che non potrebbero essere rilevate da altre tecnologie non basate sul sequenziamento⁷. Un'opportunità tanto più preziosa nel caso in cui il cam-

ione di tessuto ottenuto dalla biopsia solida sia ridotto e quindi non sufficiente per ulteriori successive analisi⁶.



Il test genomico oncologico è differente dal test genetico

- Il test genomico oncologico è per le persone che hanno ricevuto una diagnosi di cancro e aiuta a identificare le mutazioni del DNA tumorale che potrebbero guidare lo sviluppo del tumore
- Il test genetico individua il profilo genetico di ogni singolo individuo e può essere usato per identificare il rischio ereditario o la predisposizione a specifiche malattie



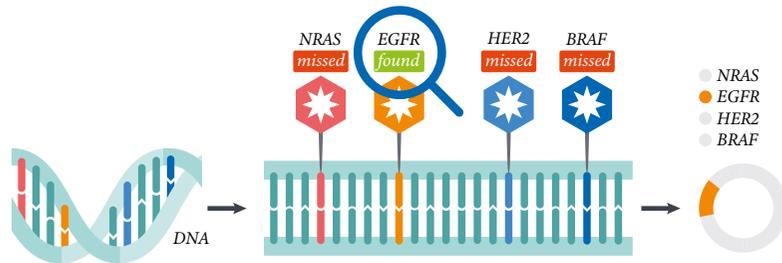


La medicina personalizzata

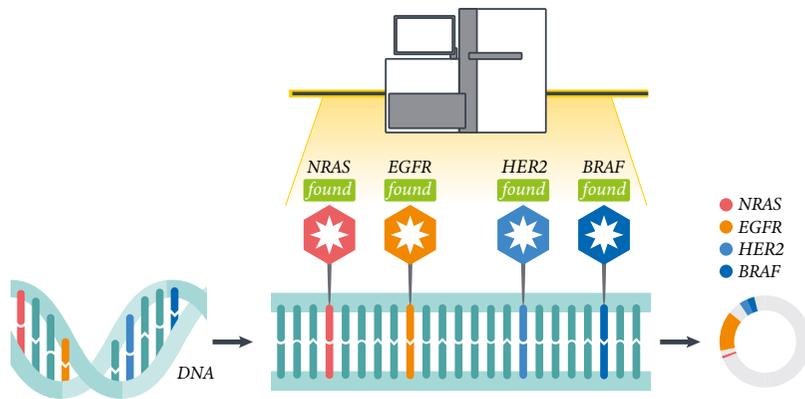


Esistono differenti tipi di test genomici

I test a singolo biomarker o i test hotspot cercano mutazioni singole definite prima di eseguire il test in regioni limitate del DNA.

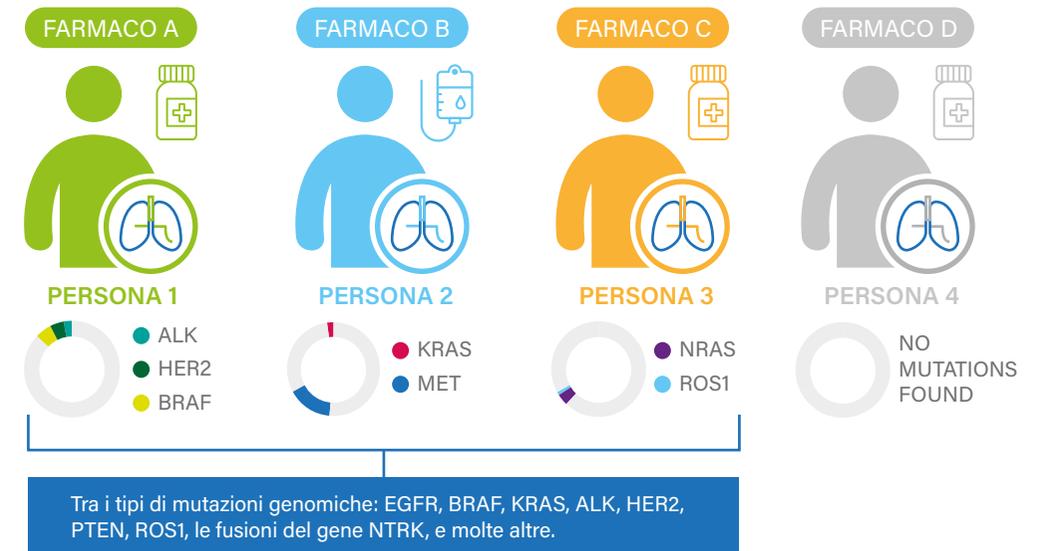


La profilazione genomica ampia (CGP) cerca centinaia di mutazioni contemporaneamente in un'ampia porzione del DNA delle cellule tumorali.



Quale impatto ha il test genomico sul trattamento del tumore?

Se il test individua alcune mutazioni nelle cellule tumorali per le quali è disponibile una terapia mirata, il paziente può essere indirizzato a un trattamento specifico. La scelta della terapia può essere fatta su misura a seconda della mutazione individuata e non sulla base dell'organo in cui il tumore si è sviluppato⁸. I farmaci il cui impiego è legato alla presenza di una specifica alterazione molecolare, indipendentemente dall'organo di origine del tumore, sono detti farmaci "agnostici"⁹.





La medicina personalizzata



Molecular Tumor Board, un team al servizio della persona

Un elemento fondamentale dell'oncologia personalizzata è la presenza di un team multidisciplinare che segue il paziente lungo tutto il suo percorso. Un gruppo di professionisti con diverse competenze che riesca a comprendere i dati genetici e molecolari per indirizzare al meglio la terapia (Molecular Tumor Board) insieme a figure che riescano ad accompagnare il malato nella gestione della malattia, come psicologo, sessuologo, nutrizionista e molte altre.

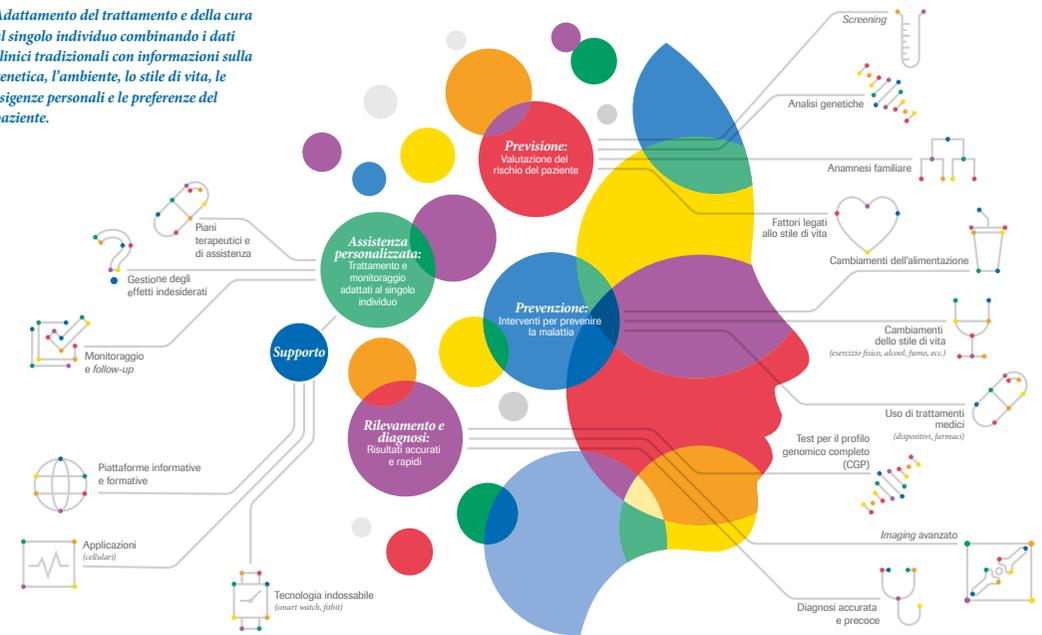


Come cambia il viaggio del paziente

La medicina personalizzata guarda al paziente come a una persona nella sua complessità e ha le potenzialità per rivoluzionare il percorso di cura di ognuno. A oggi ci sono però ancora delle limitazioni:

- l'accesso ai test genomici di nuova generazione non è garantito in maniera uniforme sul territorio nazionale
- per molti tipi di tumore non esistono dei farmaci mirati e sono necessari molti dati clinici per poter svilupparne di nuovi
- i dispositivi digitali per il monitoraggio da remoto sono ancora piuttosto poco diffusi così come manca un'implementazione uniforme degli strumenti digitali nei centri o negli ospedali

Adattamento del trattamento e della cura al singolo individuo combinando i dati clinici tradizionali con informazioni sulla genetica, l'ambiente, lo stile di vita, le esigenze personali e le preferenze del paziente.



© 2019 F. Hoffmann-La Roche Ltd
M 33-000036 - Dicembre 2019



I dati, informazioni preziose e di valore

I dati sono la chiave per il successo della medicina personalizzata: più dati vengono accumulati e condivisi maggiore è la capacità di migliorare la conoscenza, accelerare la ricerca e lo sviluppo di nuovi trattamenti, di prendere decisioni sulla base delle informazioni¹⁰. La medicina personalizzata comporta infatti la raccolta e l'analisi di una notevole quantità di dati dei pazienti e il loro confronto con i dati relativi ad altri pazienti affetti dalla stessa patologia. L'obiettivo è quello di avere a disposizione il quadro più ampio possibile di informazioni rilevanti sul modo in cui un paziente potrebbe rispondere a un trattamento e su quali opzioni potrebbero aiutarlo a gestire meglio la sua vita quotidiana.

I dati provengono da diverse fonti:



cartelle cliniche
elettroniche



profilazione
genomica



sperimentazioni
cliniche



tecnologia digitale
(compresi dispositivi indossabili
e app per cellulari)

Tutte le informazioni devono essere rese anonime in modo che non sia possibile risalire all'identità dei singoli malati: assicurare la privacy dei pazienti è fondamentale per la sviluppo della medicina personalizzata.

Le informazioni relative al tumore dei pazienti che sono raccolte e condivise con i centri ospedalieri potrebbero aiutare a scoprire nuovi bersagli per i trattamenti così da sviluppare dei nuovi farmaci. Con la condivisione dei dati, quindi, i pazienti possono diventare il motore del cambiamento della loro stessa malattia per sé e per gli altri pazienti.



Tumore alla prostata

1/2



È la neoplasia più frequente negli uomini e, in Italia, nel 2020 si stima ci siano stati circa 36.000 nuove diagnosi. Il tumore alla prostata è più frequente negli uomini 50-69enni (22%) e negli ultra 70enni (20%) e la sopravvivenza a 5 anni dalla diagnosi è del 92%¹¹.

Oggi esistono diverse strategie di gestione di questo tumore: dalla sorveglianza attiva per i casi meno aggressivi (strategia di elezione in caso di tumore della prostata "indolente", ovvero classe di rischio bassa) alla chirurgia, la radioterapia e la terapia farmacologica nei casi più avanzati¹².

In questo contesto si inseriscono le ricerche di precisione sulle mutazioni coinvolte nello sviluppo e nella progressione della malattia; mutazioni che possono essere ereditarie (germinali) o acquisite (somatiche). La medicina personalizzata rappresenta per il tumore della prostata uno strumento potenzialmente prezioso che oggi trova solo alcune applicazioni ma che in futuro promette di rivoluzionare la gestione di questo tumore.

**"Siamo di fronte a una rivoluzione importantissima che è ai suoi esordi
I pazienti ne devono essere consapevoli"**

Salute Uomo

Le mutazioni coinvolte

La familiarità è un fattore di rischio noto per il carcinoma della prostata: circa il 10% dei pazienti affetti da questo tumore e che hanno sviluppato almeno un altro tumore sono portatori di mutazioni germinali associate a un aumentato rischio di sviluppare malattia oncologica¹³. Anche la dieta e lo stile di vita sono elementi che influenzano la comparsa e l'evoluzione del tumore prostatico. In particolare una

dieta ricca di proteine e grassi animali sembra favorire la crescita della neoplasia. La carenza di vitamina D va corretta dopo i 50 anni anche per la sua implicazione nell'efficacia del sistema immunitario. A livello globale circa il 12% dei pazienti con la forma metastatica è portatore di mutazioni a carico di almeno uno dei 16 geni coinvolti nel riparo del DNA, più frequentemente a livello del gene BRCA2. La frequenza di queste mutazioni sembra essere progressivamente maggiore in funzione dello stadio e della fase di evoluzione della malattia. Peraltro le mutazioni a carico di BRCA2 e, in minor misura, di BRCA1 implicano un aumentato rischio di sviluppare un cancro della prostata¹³.

Altre mutazioni, anche somatiche, sono state individuate e legate a una maggiore suscettibilità a questo tipo di tumore, tuttavia i dati relativi a come usare al meglio queste informazioni nella pratica clinica non sono ancora maturi. Mentre lo screening genetico può avere qualche rilevanza in pazienti con familiarità, perché può indicare l'utilità di seguire queste persone e monitorare il loro stato di salute, e PSA in particolare dopo i 40 anni in portatori di mutazione BRCA2, nei pazienti già affetti da cancro e in particolare in quanti sviluppano una malattia resistente alla castrazione, lo screening per eventuali mutazioni, sia germinali sia somatiche, può avere una qualche utilità nell'indirizzare le scelte terapeutiche¹³, inclusa la scelta di una terapia con gli inibitori della polimerasi (PARP inibitori) o dell'immunoterapia¹⁴.

**"Gli uomini hanno difficoltà a parlare del proprio corpo,
devono essere seguiti e aiutati a farlo. Solo così è possibile
affrontare la malattia"**

EuropaUomo



Tumore alla prostata

2/2

TUMORE
AL POLMONE



La presa in carico

La personalizzazione della cura va però oltre la conoscenza approfondita delle caratteristiche genetiche e molecolari del tumore, guarda alla persona. Nel caso del tumore della prostata il paziente è chiamato a fare delle scelte sulle diverse opzioni terapeutiche: a parità di condizioni prognostiche, i pro e i contro della chirurgia, per esempio, devono essere discussi in maniera chiara con il proprio medico. Ogni persona è diversa, in particolare per l'età di insorgenza, e ha desideri e aspettative differenti che devono essere prese nella giusta considerazione. Fin dalla diagnosi, quindi, è necessaria una personalizzazione della presa in carico che coinvolga diversi professionisti, come lo psicologo, l'andrologo oltre all'urologo. Disturbi della sfera sessuale e incontinenza urinaria possono infatti svilupparsi a seguito della chirurgia o importanti effetti collaterali a causa del trattamento con i farmaci: il paziente deve essere seguito e indirizzato in questo senso durante tutto il suo percorso di cura¹⁵.

L'approccio multidisciplinare e multiprofessionale favorisce la gestione ottimale dei pazienti con tumore alla prostata e la Prostate Cancer Unit rappresenta il miglior contesto gestionale e organizzativo affinché Urologo, Oncologo Radioterapista e Oncologo Medico cooperino efficacemente con le altre figure professionali coinvolte nei processi di diagnosi e cura del paziente con tumore della prostata.



Tumore al polmone

TUMORE
ALLA VESICA



È il secondo tumore più diagnosticato tra gli uomini e il terzo tra le donne, nelle quali però è in aumento come conseguenza di una crescente abitudine al fumo. In Italia, nel 2020, si stima siano state fatte circa 41.000 nuove diagnosi. In entrambi i sessi la maggior parte dei pazienti è over 50¹⁶. Un tempo considerato una singola malattia, oggi il tumore del polmone viene classificato come un insieme di patologie, ognuna con specifiche caratteristiche molecolari. Il tipo di tumore al polmone più diffuso è quello non a piccole cellule, ed è proprio in questo tipo di malattia che la scoperta di alcune mutazioni ha consentito lo sviluppo di terapie mirate che possono essere prescritte ai pazienti nei quali è stato individuato il target contro cui quei farmaci agiscono. Oggi sono disponibili diverse terapie a bersaglio molecolare per il tumore del polmone non a piccole cellule e molte altre sono in fase di sviluppo nell'ambito di sperimentazioni cliniche¹⁷.

“Grazie alla medicina personalizzata, negli ultimi dieci anni, lo scenario della diagnosi e cura del tumore è cambiato profondamente.

Resta però ancora da lavorare per dare a tutti i pazienti le opportunità che ora sono disponibili solo per alcuni”.

WALCE

Le mutazioni coinvolte

Tra le alterazioni molecolari più frequenti vanno annoverate: mutazioni del gene KRAS (20-30%), EGFR (10-15 % dei pazienti caucasici e fino al 40% dei pazienti asiatici), riarrangiamenti di ALK (3-7%), ROS1 (1-2%), RET (1-2%), NTRK (0,5-1%), mutazioni del gene BRAF (2-4%), HER2 (1-2%) e amplificazioni o mutazioni del gene MET (2-4% complessivamente)¹⁸. Ci sono poi altre alterazioni in corso di studio come PI3K, FGFR, PI3KCA, DDR2, PDGFR. Purtroppo, solo in alcuni casi è possibile trattare la malattia mutata con farmaci target. È comunque importante discutere con il proprio oncologo dell'opportunità di entrare in studi clinici che stiano testando farmaci per questi bersagli¹⁹. La valutazione dell'espressione del PD-L1, così come del CTLA-4, è importante per definire se il paziente possa es-

sere sottoposto a immunoterapia, cioè a un trattamento che agisce sul sistema immunitario aumentandone la capacità di combattere le cellule tumorali. Visto il numero sempre crescente di biomarcatori individuati nel tumore al polmone, assume sempre maggiore rilevanza la biopsia su cui eseguire le analisi. A quella solida, eseguita su una porzione del tessuto tumorale, si affianca quella liquida, eseguita sul sangue. In particolare per la valutazione del gene EGFR è raccomandato l'uso della biopsia liquida nei pazienti in cui la quantità o la qualità del tessuto non siano sufficienti¹⁸.

“Le analisi molecolari avvengono ancora a macchia di leopardo sul territorio, con conseguente eterogeneità nella pratica clinica. L'accesso alle tecnologie deve essere garantito a tutti”.

IPOP

La presa in carico

Negli ultimi anni è cambiato anche il profilo dei pazienti con tumore al polmone: più donne, per via dell'abitudine al fumo, e più giovani. Un approccio personalizzato alla cura significa quindi anche venire incontro alle necessità di questi nuovi pazienti. Primo fra tutti quello di un supporto psicologico e lavorativo. La presa in carico a 360° si ripercuote anche sull'aderenza alla terapia, aumentando così le probabilità di ottenere buoni risultati.

Breve focus oncologico sulla patologia

Nel corso degli ultimi anni sono state individuate diverse mutazioni del meccanismo di riparazione del DNA, come quelle dei geni ERCC2, FANCC, ATM, RB1. Tuttavia, nessuno di questi rappresenta al momento un bersaglio per terapie di provata efficacia. In alcuni casi i tumori della vescica possono presentare la mutazione del gene FGFR1-3 (corrispondente al recettore del fattore di crescita dei fibroblasti), per la quale sono in sperimentazione farmaci target. Questi biomarcatori rappresentano uno strumento importante e in futuro potrebbero indirizzare la terapia personalizzata.



Fra i tumori che colpiscono l'urotelio quello della vescica è il più diffuso e richiede un maggior impegno clinico per il possibile reiterato intervento endoscopico nelle forme non muscolo-invasive. Nel 2020 sono state stimate circa 25.000 nuove diagnosi, di cui 20.500 tra gli uomini (dove è la quarta neoplasia più frequente dopo i 50anni) e 5 mila tra le donne. Nel corso della vita, si ammala circa un uomo su 15 e una donna su 85¹⁶. Fra i fattori che maggiormente incidono sul rischio di sviluppare questo tumore ci sono il fumo di sigaretta e l'esposizione professionale ad alcune sostanze. I fattori genetici sono responsabili del 7% dei casi¹⁹. In base alla profondità raggiunta dal tumore si può avere un carcinoma uroteliale superficiale non muscolo-invasivo, che cioè ha colpito il rivestimento interno della vescica ma non ha intaccato il muscolo, oppure un carcinoma uroteliale muscolo-invasivo, che cioè ha invaso i tessuti muscolari. Il percorso terapeutico dipende dal tipo di tumore.

“Rispetto ad altri tumori, nel cancro alla vescica lo studio delle mutazioni coinvolte nello sviluppo della malattia è ancora indietro. Abbiamo bisogno di uno sforzo maggiore sul fronte della ricerca per personalizzare le cure”

PaLiNUro

Le mutazioni coinvolte

Sebbene la ricerca stia facendo molti passi avanti, per il tumore della vescica non esistono ancora test molecolari diagnostici o predittivi, né trattamenti target che

possono essere utilizzati nella pratica clinica. È stata comunque evidenziata una predisposizione genetica sull'incidenza del tumore vescicale attraverso l'impatto sulla suscettibilità all'esposizione ai fattori di rischio. Non sono stati individuati, infatti, dei biomarcatori diagnostici solidi che permettano di “classificare” il tumore dal punto di vista molecolare, e di seguirne l'evoluzione in maniera meno invasiva di quanto avviene oggi. Biomarcatori che, parallelamente, possano aprire all'impiego della terapia mirata. L'unica eccezione è rappresentata dal marcatore PD-L1 (una proteina che può essere espressa sulle cellule tumorali e che frena l'azione del sistema immunitario), il cui livello può indirizzare verso l'uso dell'immunoterapia nella seconda linea di trattamento per chi ha un tumore avanzato. Attualmente sono in corso alcuni studi che potrebbero cambiare rapidamente questo scenario in quanto sono stati individuati dei sottotipi molecolari che rappresentano una via promettente per personalizzare le cure²⁰. Tra le mutazioni a cui si guarda con più interesse vi sono quelle del gene FGFR (Fattore di crescita dei fibroblasti). Tra gli obiettivi di tali studi vi è anche quello di riuscire a predire l'efficacia di un trattamento in una data popolazione di pazienti, così da poterne aumentare le probabilità di successo ed evitare tossicità inutili. Anche la sperimentazione di farmaci “agnostici”, che agiscono su specifiche mutazioni e vengono usati indipendentemente dall'organo in cui si sviluppa il tumore, sta aprendo nuove prospettive, sebbene non siano ancora impiegati nella pratica clinica. La tipizzazione molecolare e genomica, insieme all'analisi dei big data, rappresenta oggi un'importante speranza per i pazienti affetti da tumore alla vescica.



Tumore alla vescica

2/2

TUMORE
AL SENO



La presa in carico

La personalizzazione della cura dovrebbe comprendere ogni aspetto del percorso diagnostico-terapeutico, a partire dalla comunicazione tra medico e paziente. Basti pensare all'intervento chirurgico: esistono opzioni diverse ed è importante che vengano spiegate in modo chiaro, affinché la decisione terapeutica sia realmente condivisa con il paziente. È altresì importante non abbandonare il paziente dopo averlo liberato dal tumore. Nel post cistectomia radicale il paziente deve imparare a gestire la "nuova vita" con la sua nuova derivazione, qualunque sia.

Le implicazioni nella vita quotidiana e le conseguenze sulla sfera sessuale, per esempio, possono essere molto invalidanti ed è quindi fondamentale che siano ben comprese in ogni loro aspetto. A seconda del tipo di intervento, i pazienti necessitano del supporto di urologi, andrologi, fisiatri, sessuologi, geriatri (in caso di persone anziane) e di psiconcologi. Ancora oggi, però, in molti casi il supporto psicologico viene offerto solo su richiesta, e dopo l'intervento molti pazienti si sentono abbandonati. Aldilà della necessità di sensibilizzare il cittadino sull'importanza della diagnosi precoce (educationing sulla sintomatologia) la presa in carico potrebbe cominciare persino prima della diagnosi: non esistono esami di screening, ma i fattori di rischio sono noti e potrebbero essere individuate le persone maggiormente esposte, come i forti fumatori e alcune categorie di lavoratori.



Tumore al seno

1/2



È la neoplasia più frequente in assoluto e tra le donne di ogni fascia di età. Rappresenta, infatti, il 14,6% dei nuovi tumori diagnosticati in tutta la popolazione e il 30,3% di quelli diagnosticati nella popolazione femminile¹⁶. Anche se non dobbiamo dimenticare un 1-2% di casi che riguardano gli uomini, che utilizzano le stesse terapie delle donne. Nel 2020 sono stati stimati circa 55 mila casi nel nostro Paese e l'incidenza è in aumento, probabilmente come conseguenza dell'estensione della fascia d'età sottoposta a screening in diverse Regioni e della maggiore consapevolezza delle donne in caso di sintomi sospetti. Il carcinoma della mammella ha fatto da apripista nella medicina personalizzata: sappiamo da tempo che questa non è una sola malattia e che, dal punto di vista molecolare, se ne possono distinguere diversi "tipi" che richiedono di essere trattati con farmaci specifici. Negli ultimi anni, inoltre, gli avanzamenti della genomica hanno permesso di individuare nuove mutazioni e biomarcatori che stanno ampliando e migliorando ulteriormente le possibilità di cura. I Centri di Senologia Interdisciplinari (DM70) sono il riferimento, oltre che per gli uomini con cancro al seno, anche per le donne sane portatrici di mutazione genetica BRCA1e2 che le espone a un maggior rischio di poter contrarre il carcinoma della mammella e quello ovarico (oltre a pancreas e prostata per gli uomini). Solo alcune regioni hanno finora autonomamente deliberato per un percorso terapeutico in tal senso (PDTA).

"È fondamentale rivolgersi a un Centro di Senologia Interdisciplinare, luogo di perfezionamento della diagnosi e di cura per il trattamento del carcinoma della mammella. Il team multidisciplinare è costituito da tutte le figure professionali che in un percorso circolare, paziente inclusa, concorrono alla migliore diagnosi e al miglior trattamento, senza trascurare gli aspetti psiconcologici"

IncontraDonna Onlus





Le caratteristiche molecolari e le mutazioni

La caratterizzazione molecolare del tumore al seno è una parte imprescindibile della diagnosi. Sulla base di questa analisi è infatti possibile distinguere tumori ormono-responsivi (HR+), HER2 positivi e "triplo negativi" e stabilire le terapie più indicate caso per caso.

Nei tumori HR+, che sono la maggior parte (circa i 2/3)²¹, le cellule tumorali presentano sulla loro superficie i recettori per gli ormoni femminili (estrogeni, ER+ e/o progesterone, PR+): questo significa che il tumore cresce stimolato dalla presenza di tali ormoni nell'organismo. Il risvolto positivo è che più elevati sono i livelli dei recettori e maggiore è la probabilità che il tumore risponda ai trattamenti endocrini²². Alcuni di questi farmaci agiscono a monte, riducendo i livelli di ormoni, altri a valle, impedendo il legame tra ormoni e recettori²¹. Per chi ha un tumore ormono-sensibile (HR+, HER2-) avanzato, inoltre, esistono farmaci mirati, diretti contro particolari proteine chiamate chinasi ciclina-dipendenti (CDK 4,6).

I tumori HER2+ (circa il 20% dei casi)²³ presentano livelli elevati di un altro tipo di recettori, detti recettori di tipo 2 del fattore di crescita dell'epidermide (EGFR). La presenza di HER2 è considerato un fattore prognostico negativo, ma negli ultimi 20 anni la storia clinica di questi tumori è cambiata radicalmente, grazie allo sviluppo di terapie mirate anti-HER2. L'ultima categoria è quella dei tumori triplo negativi che, come dice il nome, non esprimono nessuno dei precedenti tre recettori e che rappresentano il 15-20% dei casi²⁴. Se la malattia è in stadio iniziale il trattamento si basa ancora oggi sulla chemioterapia, ma il panorama sta cambiando grazie all'identificazione di nuovi "bersagli molecolari". In particolare, per i pazienti con tumori triplo negativi avanzati in cui sia espressa la proteina PD-L1, oggi è possibile impiegare l'immunoterapia. Anche le mutazioni di tre geni sono molto importanti ai fini della scelta terapeutica: quelle di BRCA1 e BRCA2 e quelle di PIK3CA. Per chi ha un tumore avanzato triplo negativo e presenta mutazioni germinali (ossia trasmissibili da genitori a figli) nei geni BRCA 1 o 2, è possibile im-

piegare farmaci mirati chiamati PARP-inibitori; per chi ha un tumore ormono-sensibile (HR+, HER2-) avanzato e mutazioni somatiche (non trasmissibili) nel gene PIK3CA, sono stati sviluppati farmaci mirati anti-PIK3CA.

"L'informazione è fondamentale: le pazienti bene informate reagiscono meglio alle cure, gestiscono la loro malattia in maniera più positiva e ne sopportano meglio anche gli effetti collaterali".

SaluteDonna

La presa in carico

Il concetto di cura del tumore al seno è molto cambiato negli ultimi anni, a partire dalla consapevolezza delle pazienti di quanto sia importante rivolgersi a un Centro di senologia che garantisca l'approccio multidisciplinare, l'eventuale accesso agli studi clinici e la presa in carico a 360 gradi. Personalizzare la cura, infatti, vuol dire tenere anche conto della sfera psicologica e dei bisogni personali, familiari e lavorativi. Per le pazienti in età fertile, per esempio, è importante poter ricevere informazioni sulla preservazione della fertilità e poter accedere tempestivamente, se lo desiderano, al servizio di onco-fertilità. Per le pazienti anziane invece è fondamentale poter contare sul supporto di un geriatra. Molti altri servizi sono oggi considerati tutt'altro che secondari: dall'aspetto nutrizionale durante la chemioterapia a quello psiconcologico, dalla riabilitazione post-intervento ai corsi di attività fisica. Ultimo, ma non per importanza, le terapie possono avere un impatto importante sulla sessualità, che deve poter essere discusso con i medici e affrontato. Inoltre le pazienti portatrici di mutazioni geniche legate a un aumentato rischio di sviluppare la neoplasia, anche se in giovane età, potrebbero trovare nel contesto della B.U. Il supporto di genetisti e psicologi per il percorso di sorveglianza/diagnosi precoce, trattamenti preventivi invasivi ed in generale per implementare la prevenzione primaria, di fondamentale importanza in questi casi.

Tumore al pancreas

TUMORI
GINECOLOGICI >

È una neoplasia particolarmente aggressiva e la sua incidenza è molto aumentata negli anni: è, infatti, tra i tumori più in crescita in entrambi i generi (+3% nella popolazione maschile e +3,4% in quella femminile), soprattutto dopo i 70 anni di età. A differenza della maggior parte dei tumori, inoltre, la sua mortalità non è in calo, ma risulta pressoché stabile: attualmente, i tumori del pancreas rappresentano la quarta causa di morte oncologica. Questo si deve al fatto che al momento della diagnosi solo il 20% dei casi può essere operato con intento curativo (malattia resecabile), mentre nel restante 80% il tumore è già in fase localmente avanzata o metastatica. Ci si ammala di più al Nord rispetto al Centro e al Sud, e nel 2020 sono stati stimati oltre 14.200 nuovi casi (circa 6.800 uomini e 7.400 donne)¹¹. Il fumo di sigaretta è il fattore di rischio principale per lo sviluppo di questo tumore, ma anche obesità, scarsa attività fisica e consumo di alcol sono associate a un maggior rischio. Esistono anche fattori genetici che predispongono al rischio: è possibile individuare una familiarità nel 10% dei pazienti²⁵, che in diversi casi è associata alla presenza di mutazioni ereditarie nei geni BRCA1 e BRCA2. In uno studio recente, sono state riscontrate nel 9,1% dei pazienti con tumore del pancreas metastatico²⁶.

“Le scoperte degli ultimi anni ci confermano quello che vedevamo nella clinica: i tumori hanno un andamento diverso a seconda delle caratteristiche molecolari specifiche. Purtroppo nel caso del tumore del pancreas ne conosciamo solo una parte”

Unipancreas

Le mutazioni coinvolte

A seconda delle sue caratteristiche molecolari, il tumore del pancreas può “comportarsi” in maniera diversa e avere prognosi differenti. Negli ultimi anni abbiamo cominciato a conoscerle grazie alla profilazione del genoma. Molto, però, rima-

ne da comprendere e l'oncologia di precisione è ancora riservata a una piccola percentuale di casi nella pratica clinica. Le mutazioni più studiate e per le quali oggi possono essere impiegate terapie mirate sono quelle germinali (ereditabili) dei geni BRCA1 e BRCA2²⁷. Esistono poi altre mutazioni che saranno sempre più utilizzate in un approccio chiamato “agnostico”, in cui si utilizzano farmaci mirati approvati per tali mutazioni, indipendentemente dall'organo in cui si presenta il tumore. La maggior parte delle alterazioni “bersaglio” sono coinvolte nella riparazione del DNA (DDR), per esempio ROS1, i geni di fusione NTRK1, NTRK2 e NTRK3, e i geni MMR (MisMatch Repair). Queste alterazioni sono anche coinvolte in quella che i medici chiamano “instabilità dei microsatelliti” e per la quale l'immunoterapia può portare dei benefici. I geni coinvolti nello sviluppo della malattia e che risultano più frequentemente mutati, invece, sono KRAS (77%), CDKN2A (63%), TP53 (22%), SMAD4 (16%)²⁸. Ci sono, poi, alcune evidenze secondo cui i pazienti con la mutazione BRAF V600 possano beneficiare di farmaci mirati già utilizzati in altri tumori²⁷. Sono in corso ampi studi, anche in Italia, per valutare l'efficacia dell'approccio agnostico, che rappresentano un'importante opportunità per i pazienti.

La presa in carico

Non solo le terapie: anche un'attenzione maggiore alle esigenze del paziente può migliorare la prognosi e, soprattutto, la qualità di vita. Uno studio australiano, per esempio, ha testato la fattibilità e l'impatto di un protocollo di counseling per affiancare, da remoto, infermieri specializzati ai pazienti²⁹. Un aspetto particolarmente importante per chi ha un tumore del pancreas è quello della nutrizione e dello stile di vita: spesso i pazienti sono spaventati ed evitano persino di uscire di casa, mentre è consigliato, quando possibile, mantenersi fisicamente attivi. Il supporto psiconcologico, infine, resta un caposaldo della presa in carico e dovrebbe essere assicurato in tutti i centri oncologici.



I tumori ginecologici comprendono il tumore dell'ovaio, dell'endometrio e quelli della cervice uterina, della vulva e della vagina. Sebbene occupi il decimo posto tra le neoplasie femminili, il tumore dell'ovaio rimane ancora oggi uno dei big killer a causa della sua elevata mortalità. Basti pensare che nel 2020 le nuove diagnosi stimate sono state 5.200 e i decessi 3.000, e che attualmente la sopravvivenza a 5 anni è solo del 40%¹¹. I tumori dell'endometrio rappresentano la quasi totalità delle neoplasie che colpiscono il corpo dell'utero e, con circa 8.300 nuovi casi all'anno in Italia, si collocano al quinto posto tra i tumori più diagnosticati nelle donne, al terzo nella fascia di età 50-69 anni (5% di tutti i tumori femminili). Grazie alla precocità dei sintomi, però, la diagnosi avviene spesso quando il tumore è ai primi stadi e la sopravvivenza a 5 anni è del 77%.

Per quanto riguarda i tumori causati da Hpv (un virus trasmesso per via sessuale) il più comune è quello della cervice uterina (2.400 casi nel 2020, il 5° più frequente sotto i 50 anni di età), la cui mortalità si è fortemente ridotta a partire dal 1970 grazie allo screening con PAP Test (e, negli ultimi anni, anche con l'Hpv Dna Test). Le neoplasie maligne della vulva sono meno comuni: contano circa 1.200 casi l'anno e costituiscono il 3-5% dei tumori ginecologici (l'1% di tutti i tumori nella popolazione femminile)⁴¹. Decisamente più bassi i numeri del tumore della vagina, che colpisce circa 200 donne l'anno⁴². Grazie alla vaccinazione contro Hpv, ci si aspetta una riduzione progressiva dell'incidenza di questi tumori.

“Di fronte a una diagnosi di tumore ovarico, oggi sapere se sono presenti deficit di riparazione del DNA fa la differenza”.

ACTO onlus

Le mutazioni coinvolte

La profilazione genomica nei tumori ginecologici è arrivata più tardi rispetto ad altre patologie, come il tumore della mammella o del polmone. Nonostante questo, la ginecologia oncologica ha fatto passi molto importanti nel campo dell'analisi del genoma che ha reso possibile accedere a terapie più efficaci. Basti pensare al tumore dell'ovaio e alla scoperta che oltre un quarto dei casi sono genetico-ereditari a causa di una mutazione dei geni BRCA. La profilazione genomica in questo caso è stata utile sia per la prevenzione nelle persone sane ma ad alto rischio di sviluppare questa neoplasia, sia per la terapia. Queste mutazioni, infatti, sono diventate il bersaglio molecolare di nuovi farmaci (PARP inibitori) che hanno migliorato la sopravvivenza delle pazienti riducendo del 70% il rischio di recidiva a parità di qualità di vita. Il test genetico per identificare l'eventuale presenza di una mutazione BRCA1 e 2 è oggi considerato fondamentale in tutte le donne con carcinoma ovarico (non mucinoso e non borderline) fin dalla diagnosi⁴³ indipendentemente dalla storia familiare, sia ai fini prognostici sia per orientare la scelta terapeutica. Sempre la profilazione genomica ha permesso di distinguere i tumori dell'ovaio in diversi sottotipi per i quali in futuro si avranno terapie differenti. Anche nei tumori dell'endometrio sono stati ottenuti risultati importanti: è stato osservato che alcuni di questi carcinomi che presentano una elevata instabilità genomica (chiamata instabilità dei microsatelliti) mostrano una particolare sensibilità all'immunoterapia. Ancora, esistono specifiche mutazioni (POLE) che sono prognostiche di un decorso estremamente favorevole della malattia. Infine dall'immunoterapia stanno arrivando nuove opportunità di cura per il tumore della cervice uterina.



Tumori ginecologici

2/2

BIBLIOGRAFIA



La presa in carico

I tumori ginecologici colpiscono profondamente l'integrità della donna e la sfera psicologica. Ci sono molti aspetti, oltre al percorso diagnostico-terapeutico, su cui le pazienti hanno bisogno di confrontarsi, come la sessualità e la possibilità di avere figli, che si ripercuotono sul rapporto di coppia, o come la gestione della rabbia, della paura e dell'ansia per il futuro. Per le pazienti BRCA-mutate c'è poi tutto l'aspetto legato all'ereditarietà delle mutazioni (che vengono trasmesse ai figli nel 50% dei casi), che richiede sia il counseling genetico sia il supporto psicologico per la paziente e per la sua famiglia.

La complessità dei tumori ginecologici impone che le pazienti vengano trattate nei centri d'eccellenza a elevato numero di casi da un'equipe multidisciplinare che consideri le esigenze diverse di ogni donna, anche in relazione all'età: i bisogni possono andare dai servizi di preservazione della fertilità a quelli per la terapia del dolore.



Bibliografia

1. Schwaederle M, Kurzrock R. *Oncoscience* 2015; 2(10): 779–780.
2. Cittadinanzattiva, Manifesto per il diritto alla medicina personalizzata
3. Agyeman AA, Ofori-Asenso R. *J Pharm Bioall Sci* 2015;7:239–244
4. Garg S et al *JCO Clin Cancer Inform* 2018;2:1–9
5. www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4766785/
6. AIOM et al, Raccomandazioni 2020 per l'esecuzione di Test Molecolari su Biopsia Liquida in Oncologia
7. AIOM, Raccomandazioni 2020 sui Farmaci Agnostici
8. Baumgart M, et al. *Am J Hematol Oncol* 2015;11:10–3. Schwaederle M, et al. *Oncoscience* 2015;2:779–780. *NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines). Non-small cell lung cancer. V.2.2019, 2018.* [Internet; cited 2019 August]. Available from www.nccn.org/guidelines/recently-published-guidelines, Ohashi K, et al. *Clin Cancer Res* 2013;19:2584–91. Rozenblum AB, et al. *J Thorac Oncol* 2017;12:258–68.
9. AIOM, I farmaci agnostici e il nuovo modello di oncologia di precisione, www.aiom.it/i-farmaci-agnostici-e-il-nuovo-modello-di-oncologia-di-precisione/, ultimo accesso marzo 2021
10. *PHC in Oncology*, Roche, January 2020
11. AIOM-AIRTUM, I numeri del cancro 2020
12. Malik A. et al, A New Era of Prostate Cancer Precision Medicine, *Frontiers in Oncology*, 9:1263
13. AIOM, Linee guida Carcinoma della prostata 2019
14. Mateo J. Et al, Accelerating precision medicine in metastatic prostate cancer, *Nature Cancer*, vol 1, novembre 2020, 1041-1063
15. www.europauomo.it/vita-dopo-cura-tumore-alla-prostata/1-246-1-
16. AIOM-AIRTUM, I numeri del cancro 2020
17. www.womenagainstlungcancer.org/test-molecolari/
18. AIOM, Linee guida Neoplasie del polmone 2020
19. WALCE, I test molecolari
20. AIOM, Linee guida Tumori dell'urotelio 2019
21. American Cancer Society www.cancer.org/cancer/breast-cancer/treatment/hormone-therapy-for-breast-cancer.html#_references; ultimo accesso: marzo 2021
22. AIOM Linee Guida Neoplasie della Mammella, 2020
23. ESMO Guide per il paziente - Cancro della mammella www.esmo.org/content/download/79762/1460921/1/IT-Cancro-della-Mammella-Guida-per-la-Paziente.pdf, ultimo accesso aprile 2021
24. Yao H et al. Triple-negative breast cancer: is there a treatment on the horizon? *Oncotarget*. 2017;8(1):1913-1924.
25. AIOM, Linee guida Carcinoma del pancreas esocrino, 2020
26. U. Peretti et. al., *Esmo Open*, DOI: doi.org/10.1016/j.esmoop.2020.100032
27. Pishvajani M.J. et al, *Lancet Oncol*. 2020 Apr; 21(4): 508–518.
28. Hu, Hf., Ye, Z., Qin, Y. et al. Mutations in key driver genes of pancreatic cancer: molecularly targeted therapies and other clinical implications. *Acta Pharmacol Sin* (2021). doi.org/10.1038/s41401-020-00584-2
29. *Eur J Oncol Nurs* . 2020 Feb 8;46:101729. doi:10.1016/j.ejon.2020.101729



Associazioni Pazienti, insieme per il diritto
alla Medicina Personalizzata in oncologia

Con il supporto incondizionato di

