

Biomarcatori predittivi nel cancro del polmone



Un biomarcatore predittivo è una caratteristica microscopica delle cellule tumorali che può essere utilizzata dagli oncologi per scegliere i trattamenti più efficaci per alcuni tumori.

Senza accorgercene, noi ricorriamo a qualcosa di simile nella nostra vita quotidiana. Utilizziamo somiglianze e differenze visibili (marcatori) nel nostro corredo biologico per effettuare determinate scelte. Ad esempio, una persona con pelle chiara e capelli rossi sarà più a rischio di scottature rispetto a una persona con la pelle scura durante l'esposizione al sole nello stesso lasso di tempo. La pelle chiara potrebbe essere definita come un marcatore predittivo per il rischio di scottature solari, ed è un elemento visibile. Utilizzando queste informazioni (pelle visibilmente chiara), le persone possono evitare le scottature.

Esistono molte differenze come questa. Anche le cellule del tumore ai polmoni hanno delle differenze. Alcune di queste possono essere osservate al microscopio. Per decenni, queste differenze osservabili erano l'unico elemento a disposizione per distinguere un tipo di tumore (o di cancro del polmone) da un altro. Nonostante ci abbiano aiutato a migliorare le cure, l'approccio non era molto preciso e non permetteva di personalizzare le terapie, ossia il nostro obiettivo di assegnare a ciascun paziente il trattamento più adatto. La buona notizia è che ora è possibile perché siamo in grado di rilevare differenze ancora più lievi.

Le nostre conoscenze si sono ampliate notevolmente, in particolare negli ultimi 15 anni, su quattro punti importanti:

- In primo luogo, le cellule tumorali possono apparire uguali al microscopio standard. Tuttavia, su alcune di esse siamo riusciti a rilevare molecole ancora più piccole e ora sappiamo che queste possono causarne la crescita e la moltiplicazione delle cellule tumorali.

Queste molecole sono le proteine. Esse ricoprono un ruolo importante per l'organismo, svolgendo la maggior parte del lavoro cellulare, e sono necessarie per la struttura, la funzione e la regolazione dei tessuti e degli organi nel corpo.

- Il passo successivo è stato capire che queste proteine cancerogene erano presenti solo nelle cellule che mostravano dei cambiamenti nel DNA, gli elementi costitutivi di tutte le nostre cellule. Il DNA si unisce in sequenze uniche e ripetibili, o codici, che dicono al corpo come produrre tutte le proteine. È un po' come un ricettario di cucina. Abbiamo bisogno di questi codici affinché il nostro corpo produca o sostituisca tessuti e apparati usurati all'interno delle cellule.

Se un codice del DNA è alterato, e le ragioni di ciò sono tuttora incerte, gli elementi costitutivi possono legarsi tra loro in un ordine diverso e le cellule possono creare proteine anomale. Copiare i codici del DNA per costruire e replicare le cellule giorno dopo giorno, anno dopo anno, è di per sé un processo complesso e talvolta soggetto a errori, in particolare a seguito di esposizioni o altri fattori scatenanti.

- Sono stati sviluppati dei test, chiamati biomarcatori, in grado di identificare alcuni di questi importanti cambiamenti nel DNA delle cellule tumorali, che ora possono essere utilizzati regolarmente nelle cure cliniche.

- Il passo finale e più importante è stata una serie di nuovi trattamenti farmacologici che si concentrano sulle proteine anomale nate dai cambiamenti del DNA. Una volta conosciuto il codice, può essere presentato il trattamento migliore.

- I cambiamenti del DNA nelle cellule tumorali sono chiamati mutazioni. Queste mutazioni sono biomarcatori perché ci aiutano a distinguere tra tipi diversi di cellule tumorali del cancro ai polmoni.

- È importante sottolineare che sono biomarcatori predittivi perché informano gli oncologi su come si comporterà il tumore e quale potrebbe essere il trattamento migliore.

- Il codice del DNA tumorale è molto meno stabile rispetto a quello dei normali tessuti corporei. Durante il trattamento, talvolta possono verificarsi ulteriori cambiamenti nel DNA tumorale.

- È importante sottolineare che sono biomarcatori predittivi perché informano gli oncologi su come si comporterà il tumore e quale potrebbe essere il trattamento migliore.
- Il codice del DNA tumorale è molto meno stabile rispetto a quello dei normali tessuti corporei. Durante il trattamento, talvolta possono verificarsi ulteriori cambiamenti nel DNA tumorale. Ciò significa che gli oncologi potrebbero considerare la possibilità di prelevare un altro campione di tessuto tumorale (biopsia) e testare nuovamente il DNA per assicurarsi che il trattamento sia ancora quello più adatto o se ci sia bisogno di cambiarlo.

Esistono molti tipi di cancro del polmone. I due tipi principali sono il cancro del polmone non a piccole cellule (NSCLC) e il cancro del polmone a piccole cellule (SCLC). Il tipo più comune è l'NSCLC.

Cancro del polmone non a piccole cellule

L'NSCLC può essere suddiviso in 3 tipi:

- **L'adenocarcinoma** è un po' più frequente nelle donne e anche il più comune tra le persone al di sotto dei 45 anni, viene rinvenuto in circa il 50% dei casi di NSCLC. Si osserva più comunemente nelle parti esterne del polmone e si sviluppa da un particolare tipo di cellula che produce muco e può portare a una tosse cronica.
- **Il carcinoma a grandi cellule** è un tipo di cancro del polmone che tende a svilupparsi abbastanza rapidamente, spesso nelle vie aeree principali. Tende a diffondersi all'esterno del polmone in una fase iniziale.
- **Il carcinoma a cellule squamose** è il tipo più comune di cancro primario del polmone nel Regno Unito e spesso si sviluppa nelle vie aeree principali e centrali.

Biomarcatori Sensibilizzante-EGFR	Frequenza stimata in Adenocarcinoma NSCLC
EGFR altro	15%
KRAS	2%
ALK	25%
HER2	7%
BRAF V600E	2%
BRAF altro	2%
ROS1	1%
RET	2%
NTRK1	2%
MET	0-5%
MAP2K1	3%
PIK3CA	0-5%
NRAS	1%
>1 mutazione	0-5%
Sconosciuto	3%
	31%

Continuano a emergere nuovi biomarcatori NSCLC, ma al momento i più comuni sono:

EGFR

Il gene EGFR produce una proteina presente sulla superficie delle cellule che le aiuta a crescere e a dividersi. Alcune cellule del NSCLC presentano un eccesso di questa proteina che le fa crescere più velocemente del solito. Questa forma di mutazione è più comune nelle persone di origine asiatica, nelle donne e nei non fumatori.

Fusioni di ALK

Questa mutazione si verifica quando due geni (come EML4 e ALK) si fondono e aumenta l'attività dell'oncogene ALK. Si sviluppa principalmente nelle persone più giovani (di solito entro i 55 anni) e nei non fumatori.

MET

Esistono diversi tipi di gene MET che compaiono in fumatori o ex fumatori, piuttosto che nei non fumatori.

RET

Le fusioni di RET si verificano quando le parti di due geni diversi si uniscono per formare un gene di fusione. I geni di fusione e la proteina di fusione che ne derivano possono portare allo sviluppo di alcuni tipi di cancro. Questa mutazione genetica viene trasmessa dai genitori ai figli. I parenti prossimi di chi possiede questo gene possono sottoporsi al test per verificarne la presenza.

ROS1

Le fusioni di ROS1, come le fusioni di ALK, si verificano quando il gene ROS1 e un secondo gene si separano e si uniscono.

KRAS

La mutazione del gene KRAS si trova più spesso nei soggetti fumatori.

NTRK

Le fusioni di NTRK si verificano quando un pezzo del gene NTRK e un pezzo di un altro gene si fondono o si uniscono, causando la crescita cellulare e il cancro. Non esiste una categoria di pazienti con più probabilità di avere una fusione del gene NTRK.

BRAF

Questa mutazione fornisce istruzioni per produrre una proteina che aiuta i segnali chimici a entrare nelle cellule. In un tumore, questo segnale può provocare la divisione cellulare e lo sviluppo del cancro. È più comune nelle donne che negli uomini e tende a colpire i fumatori o gli ex fumatori.

PD-L1

Uno dei compiti del sistema immunitario del corpo è distruggere le cellule danneggiate, come quelle tumorali. Tuttavia, talvolta le cellule tumorali possono trovare dei modi per indurre il sistema immunitario a riconoscerle come cellule normali da non attaccare. Ciò consente loro di crescere e diffondersi. Ciò avviene mediante proteine chiamate proteine checkpoint.

Il PD-L1 si trova sulla normale superficie tissutale e sulle cellule sane, e alcuni tumori si travestono ricreando il proprio PD-L1. Queste cellule non vengono quindi individuate dai checkpoint e ciò significa che il sistema immunitario non le distrugge. Non essendo rilevate, le cellule tumorali possono continuare a crescere senza essere rallentate né fermate.

L'immunoterapia, a volte chiamata anche immunoncologia (IO), è un tipo di trattamento per l'NSCLC che riattiva il sistema immunitario, aiutandolo a riconoscere e attaccare le cellule tumorali anomale.

Espressione PD-L1	Frequenza stimata in Adenocarcinoma NSCLC
	33% : >50% tumor proportion score (TPS) 30% : 1-49% TPS 37% : <1% TPS

Fonte *The evolving landscape of biomarker testing for non-small cell lung cancer in Europe*. Autore Keith M. Kerr et al. <https://doi.org/10.1016/j.lungcan.26.02.2021>

Cancro del polmone a piccole cellule

Questo tipo di cancro del polmone è costituito da piccole cellule rotonde che formano agglomerati e di solito si sviluppano nelle vie aeree principali. Le cellule si riproducono, crescono molto rapidamente e possono diffondersi nei linfonodi e/o in altri organi del corpo.

Non ci sono ancora biomarcatori per avviare un piano terapeutico dell'SCLC, tuttavia la situazione può cambiare con l'avanzare di ulteriori ricerche in questo ambito.

Perché è utile scoprire quale biomarcatore per il cancro del polmone possediamo?

Sono in via di sviluppo sempre più terapie farmacologiche e possiamo aspettarci nuovi studi clinici e trattamenti per i pazienti affetti da cancro ai polmoni in futuro.

Ogni farmaco sarà efficace solo contro la mutazione genica per cui è stato sviluppato. Il medico ti consiglierà il trattamento più adatto a te.

I test per rilevare i biomarcatori variano notevolmente e le linee guida variano da un paese all'altro, forse anche da un ospedale all'altro.

In alcuni paesi, per i pazienti affetti da NSCLC è prassi sottoporre il tumore ai test per le mutazioni genetiche, in modo che i medici sappiano se un farmaco specifico o uno studio clinico per nuovi farmaci potrebbero fare al caso loro. Ti consigliamo di chiedere al tuo medico di eseguire un test per le mutazioni note per capire se un farmaco da terapia o uno studio clinico mirati sono adatti a te.



GLOBAL LUNG CANCER
COALITION

Biomarcatori predittivi nel cancro del polmone

© Global Lung Cancer Coalition

www.lungcancercoalition.org

Questo opuscolo informativo è stato prodotto dalla segreteria della Global Lung Cancer Coalition (GLCC) e revisionato da esperti del settore. Per maggiori informazioni sui servizi di supporto e informazione disponibili nel tuo paese, visita: www.lungcancercoalition.org Versione 1.0 – Marzo 2022.