

# MASSIVEBIO NEWSLETTER



## Aggiornamento sui Test di Biomarcatori per il Cancro del Polmone NSCLC

Il sequenziamento di nuova generazione può identificare candidati per terapie mirate, ma non è ancora sufficientemente utilizzato.

[PAGINA 2](#)



[PAGINA 5](#)

### Notizie di Ricerca

Le ultime dal laboratorio e dalla clinica



[PAGINA 8](#)

### Paziente Difesa dei pazienti

Dove i pazienti possono trovare sostegno



Scansiona il Codice QR per saperne di più sullo Studio Clinico sul Cancro per il **Cancro Polmonare Non a Piccole Cellule**



# Test di Biomarcatori per il Cancro Polmonare Non a Piccole Cellule

Il sequenziamento di nuova generazione può identificare candidati per terapie mirate, ma rimane sottoutilizzato.

L'arrivo delle terapie mirate per il trattamento del cancro polmonare non a piccole cellule (NSCLC) ha segnato l'inizio di una nuova era nella gestione di questa difficile diagnosi. Numerosi studi clinici hanno confermato che i farmaci mirati migliorano significativamente la sopravvivenza rispetto alla chemioterapia e all'immunoterapia. Tuttavia, per identificare tutti i pazienti NSCLC che potrebbero beneficiare delle terapie mirate è necessario un ampio test genetico sotto forma di sequenziamento di nuova generazione (NGS). Tuttavia, gli studi indicano che solo una minoranza di pazienti NSCLC riceve questa forma avanzata di screening genomico. L'espansione dell'uso della NGS dovrebbe portare benefici sia ai pazienti e sottolinea i vantaggi per i risultati.

## Opportunità Perse

Nonostante l'uso del tabacco sia diminuito in ogni regione del mondo nell'ultima generazione, il cancro del polmone rimane uno dei più comuni e letali di tutti i tumori. A livello globale, è il cancro più mortale, che causa la morte di circa 1,8 milioni di persone ogni anno. I dati dell'Istituto Nazionale del "Secondo i dati dell'Istituto Nazionale dei Tumori degli Stati Uniti i dati mostrano che le persone a cui è stato diagnosticato un tumore al polmone negli Stati Uniti il 57% ha un tasso di sopravvivenza a cinque anni inferiore al 5%. Con malattia di stadio IV, che è leggermente superiore allo stadio IV. Inoltre, nei pazienti con diagnosi di malattia allo stadio iniziale, il trattamento iniziale poi si assiste spesso a una recidiva o a una progressione."

Tuttavia, l'emergenza di terapie mirate per il NSCLC, che rappresenta l'85% dei casi di cancro del polmone, ha cambiato le regole del gioco. Ora ci sono trattamenti approvati dalla FDA per un numero in rapida crescita di diverse mutazioni genetiche





legate al NSCLC non squamoso. I dati indicano che il 29% dei pazienti con questo cancro ha mutazioni genetiche che li rendono candidati per terapie mirate, e gli studi confermano che questi farmaci di nuova generazione prolungano la sopravvivenza e migliorano la qualità della vita in questa popolazione di pazienti.”

Tuttavia, la maggior parte delle persone con diagnosi di NSCLC riceve la chemioterapia e l'immunoterapia, che forniscono benefici limitati a questi pazienti. Il problema è che l'identificazione dei candidati alle numerose terapie mirate oggi disponibili richiede l'NGS, un potente screening che analizza centinaia di mutazioni genetiche e altri cambiamenti, ma sono relativamente pochi i pazienti con NSCLC che ricevono questo test. Questo è vero anche se il College of American Pathologists (APK) e il National Comprehensive Cancer Network raccomandano l'NGS come strumento di screening dei biomarcatori per i pazienti con NSCLC avanzato o metastatico. L'APK definisce “avanzato” lo stadio IIIB (coinvolgimento linfonodale sul lato opposto del torace rispetto al polmone colpito, al di sopra della clavicola o all'apice del polmone) o lo stadio IV (metastasi a distanza) del tumore al polmone.

Purtroppo, molte istituzioni sono attrezzate solo per testare le mutazioni di uno o due geni associati al NSCLC. I dati mostrano che solo il 15% dei pazienti affetti da NSCLC viene sottoposto a NGS. Un altro 65% viene solitamente sottoposto a test genici singoli (SGT) per le mutazioni di EGFR e ALK. Al restante 20% non viene offerto o non viene qualificato per alcun test genetico.

Uno dei principali ostacoli all'uso della NGS in oncologia è la convinzione che sia troppo costosa per essere offerta a tutti o alla maggior parte dei pazienti oncologici. Ma dato il numero crescente di mutazioni associate al NSCLC, la sua ampia distribuzione tra i pazienti e la disponibilità di terapie efficaci che le colpiscono, la NGS potrebbe essere uno strumento economicamente vantaggioso per fare scelte terapeutiche migliori per questo tumore?

Per scoprirlo, un team dell'Istituto di Cancro Taussig alla Cleveland Clinic, a Cleveland, Ohio, ha progettato un modello matematico per simulare una popolazione di 89.000 pazienti ipotetici con NSCLC non squamoso avanzato di nuova diagnosi, che era circa l'incidenza annuale negli Stati Uniti al momento dello studio. A quel tempo, erano stati identificati

sette “oncogeni driver azionabili” (ADO) per il NSCLC - EGFR, ALK, ROS1, BRAF, RET, MET e NTRK - e avevano terapie mirate associate approvate per il trattamento del cancro. La letteratura scientifica forniva dati sulla distribuzione di questi ADO tra la popolazione di pazienti con NSCLC e l’efficacia relativa delle loro terapie mirate associate rispetto allo standard di cura (chemioterapia e immunoterapia).

Il team della Cleveland Clinic ha innanzitutto chiesto al modello matematico di prevedere gli esiti e i costi dei pazienti con una ripartizione attuale del 65% dei pazienti sottoposti a SGT e del 15% dei pazienti sottoposti a NGS. Per confronto, hanno chiesto al modello di generare le stesse previsioni in uno scenario in cui tutti i pazienti ricevessero la NGS. Ecco una sintesi dei risultati, pubblicata lo scorso gennaio su JCO Precision Oncology:

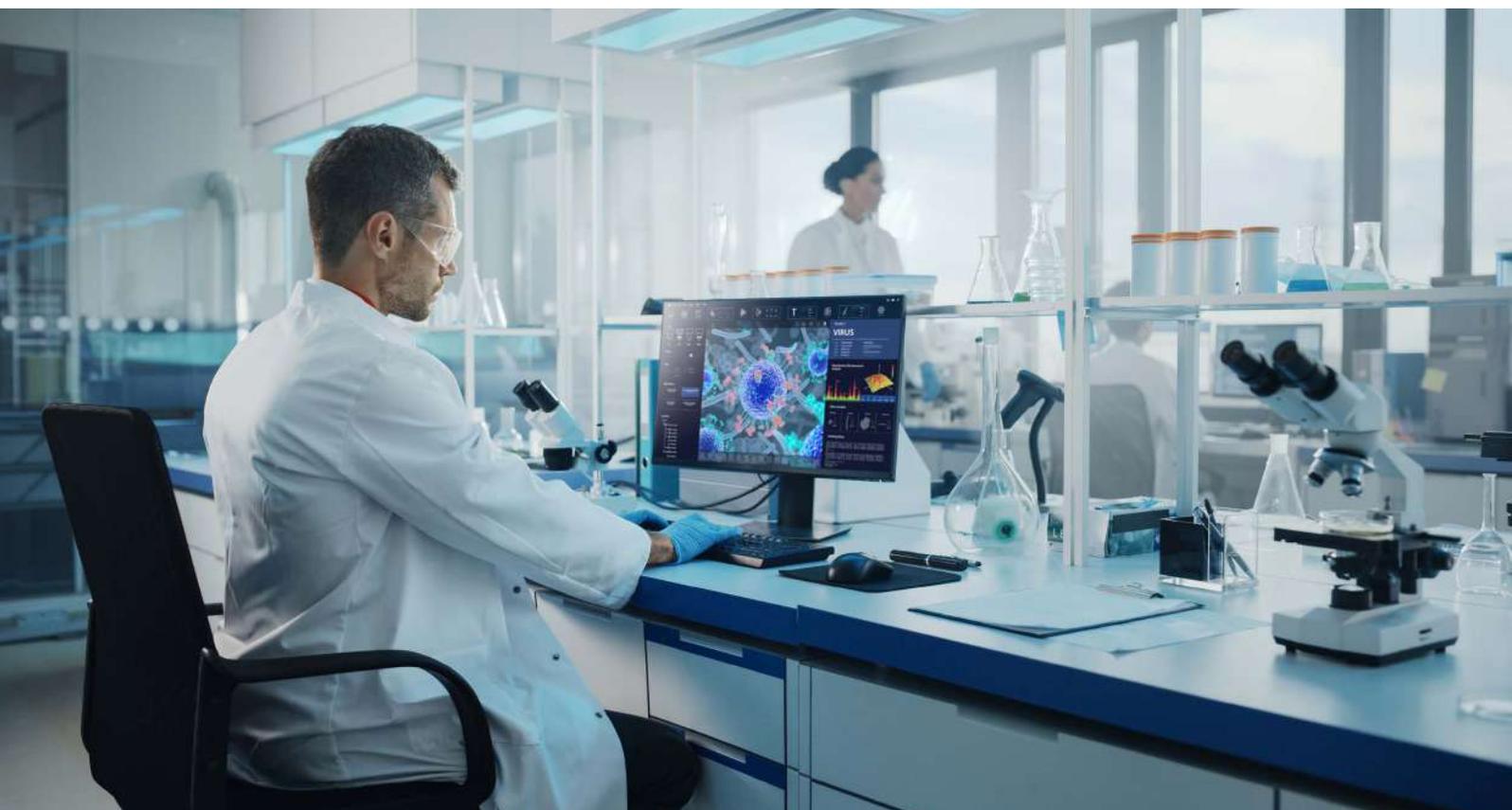
- Ogni aumento del 10% nell’uso della NGS nei pazienti con NSCLC ha comportato un aumento medio di 2.627,4 anni di vita guadagnati (LYG) e un risparmio medio di 75 dollari per LYG.
- La conversione di tutto l’80% dei pazienti attualmente testati alla NGS comporterebbe un aumento medio di 21.090,6 LYG. Il costo per LYG si ridurrebbe in media di 599 dollari.
- Sopravvivenza mediana e quinquennale stimata dei pazienti con ADO che ricevono una terapia

mirata efficace: 39 mesi e 25 per cento.

- Sopravvivenza mediana e a 5 anni stimata per i pazienti con ADO non identificata: 14 mesi e 5 per cento.

Il coautore dello studio Nathan Pennell, ematologo e oncologo presso la Cleveland Clinic, ha dichiarato in un comunicato che è discutibile se tutti i pazienti oncologici possano beneficiare della NGS. Tuttavia, nel caso del tumore del polmone, “è indiscutibile che tutti i pazienti, soprattutto quelli con NSCLC non squamoso, necessitano di test completi”, ha aggiunto. Oltre a consentire ai medici di selezionare i candidati alle terapie mirate approvate, la NGS può anche svolgere un ruolo fondamentale nell’identificare i pazienti che potrebbero trarre beneficio dall’arruolamento in uno studio clinico di un trattamento oncologico in fase di sperimentazione (oltre il 50% degli studi include oggi dati sui biomarcatori). Per saperne di più sugli studi clinici di terapie mirate per NSCLC e altri tipi di cancro, contattate un rappresentante di Massive Bio.

*Fonte:* Lemon, CA, et al. Modellazione dei costi e degli anni di vita guadagnati attraverso la sequenza di prossima generazione o il test su un singolo gene su scala di popolazione nel cancro polmonare non a piccole cellule non squamoso negli Stati Uniti. JCO Precis Oncol. 2023 Gen; 7: e2200294.



# Notizie di Ricerca

## L'Inquinamento Atmosferico Causa il Cancro ai Polmoni—Ma Non Alterando il DNA

È noto da tempo che respirare aria inquinata ogni giorno aumenta il rischio di cancro ai polmoni e causa milioni di morti ogni anno in tutto il mondo. È anche noto che il fumo di tabacco provoca mutazioni genetiche che favoriscono il cancro ai polmoni, ma non si sapeva se respirare aria inquinata causasse il cancro alterando il DNA.

Per saperne di più sul meccanismo con cui l'aria inquinata causa il cancro ai polmoni, i ricercatori dell'Università di Cambridge, nel Regno Unito, hanno iniziato analizzando i dati epidemiologici sul cancro ai polmoni di quattro paesi: Regno Unito, Canada, Corea del Sud e Taiwan. Per escludere l'influenza del fumo di tabacco sul rischio, si sono concentrati sui tumori polmonari con mutazioni EGFR, che si verificano più comunemente nei non fumatori che nei fumatori.

Analizzando 32.957 casi correlati all'EGFR, è stata riscontrata una forte associazione con l'esposizione all'inquinamento atmosferico proveniente da fonti quali motori di veicoli a

motore, centrali elettriche a carbone e combustione di legna. Hanno poi dimostrato che i topi allevati per avere la mutazione EGFR ed esposti all'aria inquinata avevano maggiori probabilità di sviluppare il cancro ai polmoni rispetto ai topi di controllo. L'esposizione cronica agli inquinanti innescava l'afflusso di macrofagi nei polmoni e il rilascio di interleuchina-1 $\beta$  (IL-1 $\beta$ ), causando l'infiammazione (il blocco dell'IL-1 $\beta$  con anticorpi previene il cancro ai polmoni).

Tuttavia, l'esposizione all'inquinamento atmosferico non ha causato nei topi che sviluppavano il cancro ai polmoni l'acquisizione di nuove mutazioni geniche. Invece, gli autori dello studio, pubblicato su Nature ad aprile, ipotizzano che l'infiammazione cronica risultante ha causato l'accumulo di cellule con preesistenti mutazioni (che probabilmente sono avvenute per caso) e la formazione di tumori. Questa teoria si accorda con precedenti lavori che suggeriscono che molti carcinogeni umani noti non aumentano le mutazioni del DNA nei topi, come riportato





da Nature in un riassunto di questo lavoro. Gli autori dell'articolo suggeriscono che le interventi dietetici potrebbero essere una possibile strategia per minimizzare gli effetti dell'inquinamento atmosferico e di altri carcinogeni.”

### **Un nuovo strumento può migliorare l'identificazione dei pazienti ad alto rischio di cancro al polmone**

La tomografia computerizzata (TC) a basso dosaggio può individuare precocemente il cancro ai polmoni, quando risponde meglio al trattamento, ma la corretta selezione dei pazienti per questo screening è essenziale per evitare lo spreco di risorse. Esistono strumenti di valutazione del rischio di cancro al polmone per identificare i candidati allo screening con TC, ma studi recenti suggeriscono che sono solo moderatamente efficaci nel discriminare i pazienti ad alto rischio da quelli a basso rischio.

Con l'obiettivo di creare un miglior strumento di screening, i ricercatori dell'Università di Nottingham e dell'Università di Oxford nel Regno Unito hanno creato un modello di previsione del rischio chiamato CanPredict. Il modello è stato sviluppato con i record di assistenza primaria di quasi 13.000.000 di pazienti adulti, di cui 73.380 sono stati diagnosticati con cancro ai polmoni. I ricercatori hanno confrontato un'ampia lista di predittori nei pazienti che hanno sviluppato e non hanno sviluppato il cancro ai polmoni, tra cui età, sesso, etnia, punteggio Townsend (un indice di privazione che include elementi come lo stato occupazionale e la proprietà della casa), indice di massa corporea, stato del fumo, stato dell'alcol, comorbilità, storia familiare di cancro ai polmoni

e storia personale di altri tumori.

I ricercatori hanno quindi testato il nuovo strumento su un database separato di 2,5 milioni di cartelle cliniche, prevedendo quali pazienti avrebbero sviluppato il cancro ai polmoni e confrontando poi queste previsioni con i risultati ottenuti dai pazienti. Come riportato su *Lancet Respiratory Medicine*, hanno ripetuto questo processo con altri sette modelli di previsione del rischio e hanno scoperto che CanPredict li ha superati tutti, prevedendo con maggiore precisione il rischio di cancro ai polmoni a cinque, sei e dieci anni di follow-up nelle persone di età compresa tra 55 e 74 anni. Gli sviluppatori di CanPredict sperano di renderlo presto ampiamente disponibile.

### **Un nuovo TKI supera lo studio clinico di fase 2**

Gli inibitori della tirosina chinasi (TKI) hanno rivoluzionato il trattamento del NSCLC, e potrebbero essere in arrivo altri. In uno studio di fase 2 multicentrico, aperto e a singolo braccio, i ricercatori hanno somministrato il TKI sperimentale taletrectinib (600 mg una volta al giorno) a pazienti con NSCLC positivi per ROS1 divisi in due coorti, naïve per TKI e precedentemente trattati con crizotinib (Xalkori). I pazienti avevano un'età compresa tra 26 e 77 anni (età media, 54). Circa uno su quattro era stato precedentemente trattato con chemioterapia e il 22% aveva metastasi cerebrali.

Nella coorte naïve al TKI, il tasso di risposta globale (ORR) è stato del 90% e il tasso di controllo della malattia (DCR) del 95%. Nella coorte precedentemente trattata con crizotinib, l'ORR è stato del 47,6% e la DCR del 76,2%. Al momento



della comunicazione dei dati, la durata mediana della risposta e la sopravvivenza libera da progressione non erano state raggiunte in nessuna delle due coorti.

Tra i sei pazienti con metastasi cerebrali e lesioni cerebrali target misurabili al basale, l'ORR intracranico e la DCR intracranica sono stati rispettivamente dell'83,3% e del 100%. Quattro pazienti presentavano la mutazione ROS1 G2032R, tre dei quali hanno ottenuto una risposta parziale (PR), mentre il quarto ha raggiunto una malattia stabile (SH). Gli effetti collaterali comuni comprendevano diarrea, nausea, vomito, innalzamento delle transaminasi, anemia e diminuzione della conta dei neutrofili, principalmente di grado 1 o 2. Gli autori raccomandano di somministrare taletrectinib sia ai pazienti NSCLC TKI-naive che a quelli ROS1-positivi precedentemente trattati con crizotinib, in particolare ai pazienti con mutazioni ROS1 secondarie a G2032 e metastasi cerebrali. È in corso uno studio di fase 3.

### **Lo studio sponsorizzato dall'NCI per un farmaco contro il NSCLC elimina le barriere alla partecipazione**

I trial clinici offrono a alcuni pazienti con cancro l'accesso a terapie potenzialmente salvavita, ma molti altri sono esclusi dalla partecipazione, a causa di criteri di inclusione/esclusione stringenti e di altri fattori. In un passo verso l'aumento dell'inclusione nei trial clinici, l'Istituto Nazionale del Cancro degli Stati Uniti ha avviato il Pragmatica-Lung Cancer Treatment Trial, che valuterà una nuova strategia terapeutica per il NSCLC e, sperano gli organizzatori, servirà da modello su come rimuovere le barriere alla partecipazione per i pazienti.

Pragmatica-Lung è un trial clinico di fase 3 per persone di 18 anni e più con NSCLC di stadio IV, che saranno randomizzate a ricevere o chemioterapia o una combinazione di ramucirumab (Cyramza) e pembrolizumab (Keytruda). Il ramucirumab mira alle mutazioni EGFR, mentre il pembrolizumab è un inibitore di PD-1. L'obiettivo del trial è di reclutare 700 partecipanti.

È importante notare che Pragmatica-Lung è stato progettato per arruolare una gamma di pazienti più ampia di quella consentita da molti studi clinici. Ad esempio, le sperimentazioni spesso limitano la partecipazione ai pazienti con punteggi relativamente più alti nelle scale di misurazione del performance status, come l'ECOG. Pragmatica-Lung consente la partecipazione di persone con un basso performance status, che è più rappresentativo delle persone con tumore polmonare avanzato.

Inoltre, Pragmatica-Lung non includerà molti dei test extra, raccolte di dati e obiettivi di studio secondari che sono spesso inclusi nei trial clinici, che aumentano l'onere sia per gli investigatori che per i pazienti partecipanti. "Questo studio è progettato per eliminare le potenziali barriere all'iscrizione e fornisce un modello per aumentare la diversità e la partecipazione nei trial clinici", ha dichiarato Monica M. Bertagnoli, M.D., direttrice dell'NCI, in una dichiarazione. "Pragmatica-Lung, con le sue critiche collaborazioni pubbliche e private, riflette gli approcci innovativi che l'NCI sta adottando per raggiungere gli obiettivi del Cancer Moonshot, incluso la riduzione del tasso di mortalità per cancro del 50% nei prossimi 25 anni."

# Advocacy per i Pazienti



I pazienti con cancro al polmone e le loro famiglie possono trovare sostegno e altre risorse da una varietà di gruppi di advocacy, ma il più vecchio e più grande è l'American Lung Association (ALA). Fondata nel 1904 per combattere la causa principale di morte negli Stati Uniti all'epoca, la tubercolosi, l'organizzazione ha da allora ampliato la sua missione per aiutare i pazienti con tutte le malattie polmonari, compreso il cancro al polmone.

I pazienti possono ricevere sostegno e informazioni su tutte le forme di malattie polmonari attraverso il Better Breathers club dell'ALA, che ha una rete di gruppi in tutta gli Stati Uniti. Per i pazienti di recente diagnosi di cancro al polmone, il sito web dell'organizzazione presenta ampi ma-

teriali educativi, tra cui spiegazioni in linguaggio semplice di come funzionano i test dei biomarcatori. L'ALA ospita anche un gruppo di supporto online per i sopravvissuti al cancro al polmone.

L'iniziativa LUNG FORCE dell'ALA sensibilizza l'opinione pubblica sul cancro ai polmoni e raccoglie fondi per sostenere la ricerca volta a trovare una cura per questa malattia. Programma Freedom From Smoking basato sul comportamento dell'ALA, che esiste da oltre quattro decenni e ha aiutato migliaia di persone a porre fine alla loro dipendenza da nicotina e a vivere senza tabacco; le cliniche si tengono sia di persona che online. Per saperne di più sull'ALA, i pazienti possono visitare [www.lung.org](http://www.lung.org).





Scansiona il  
Codice QR per  
saperne di più  
sullo Studio  
Clinico sul  
Cancro per il  
**NSCLC**



Scannerizzare  
il codice QR  
per saperne di  
più di più su  
Massive Bio