

Roma 9-10 Febbraio 2011, Camera dei Deputati

L'integrazione laboratorio patologico e clinica

Carmine Pinto

Direttivo Nazionale AIOM
Oncologia Medica
Azienda Ospedaliero-Universitaria di Bologna

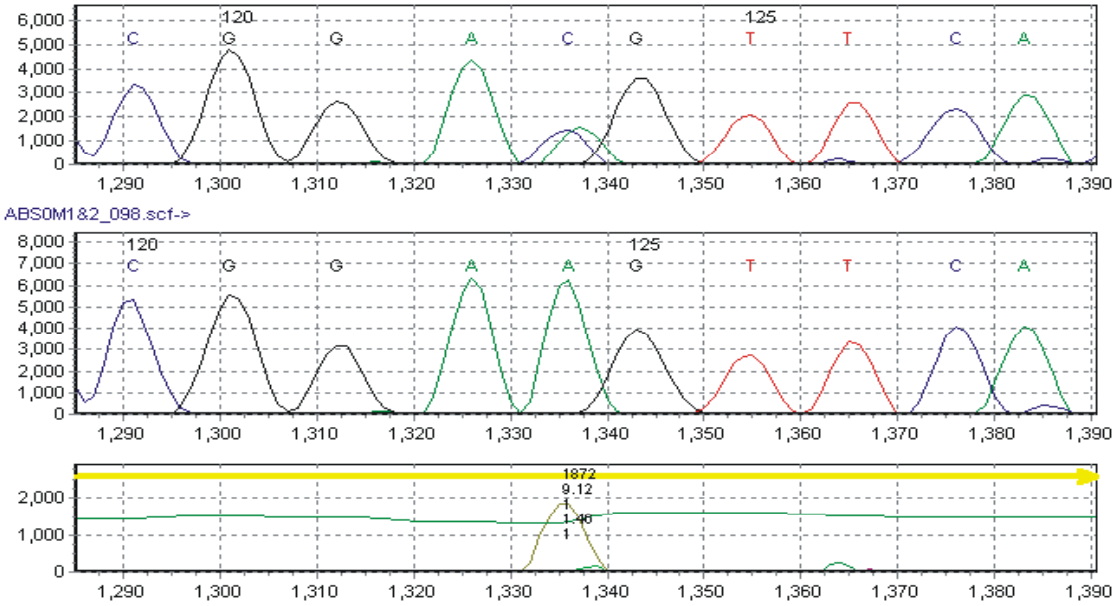
VOLUME 26 · NUMBER 16 · JUNE 1 2008

JOURNAL OF CLINICAL ONCOLOGY

E D I T O R I A L

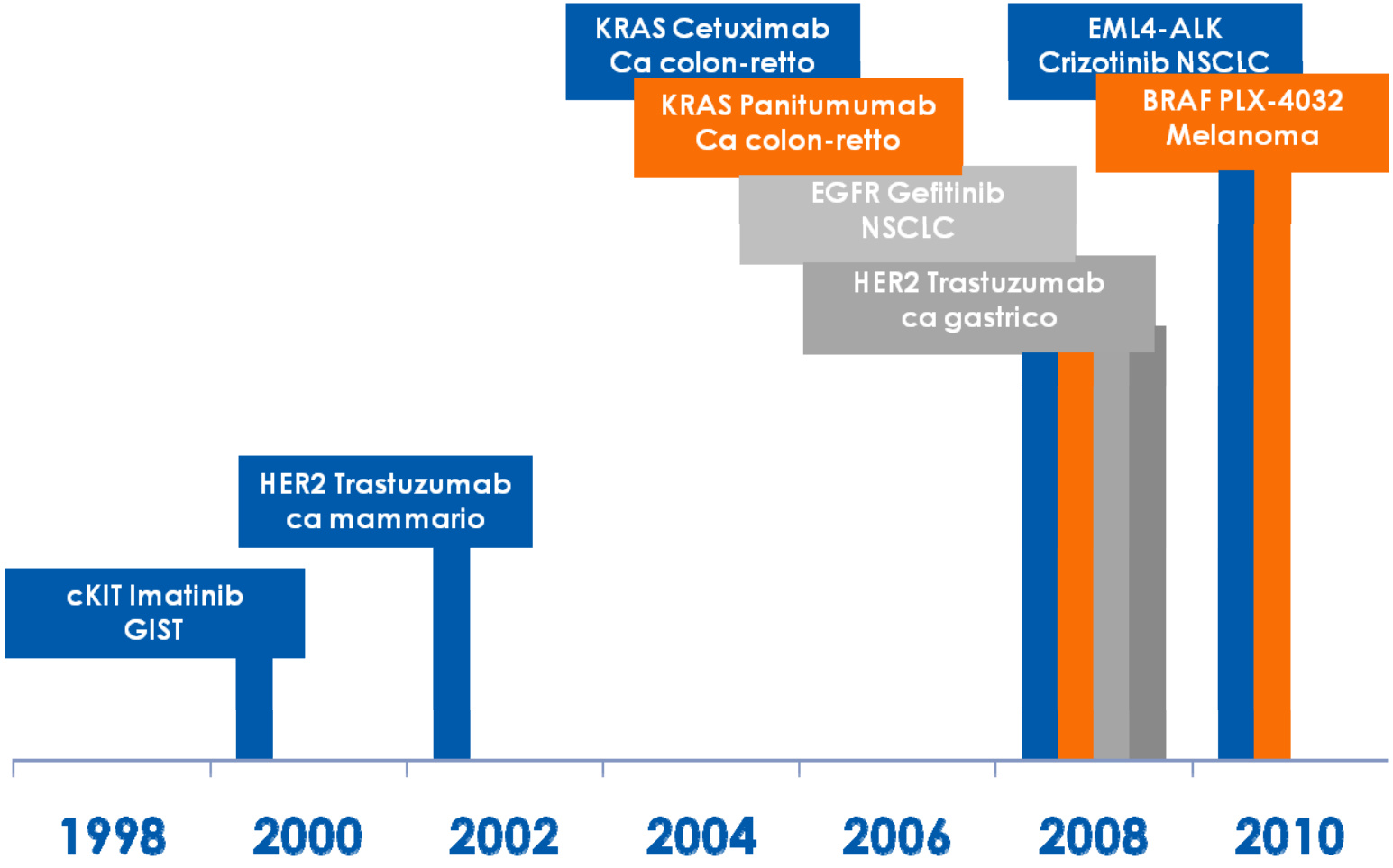
Don Quixote and the Quest for Personalized Medicine

Carmen J. Allegra, *Division of Hematology/Oncology, University of Florida Shands Cancer Center, Gainesville, FL*
Jacqueline K. Benedetti, *University of Washington and Southwest Oncology Group Statistical Center (and Fred Hutchinson Cancer Research Center), Seattle, WA*





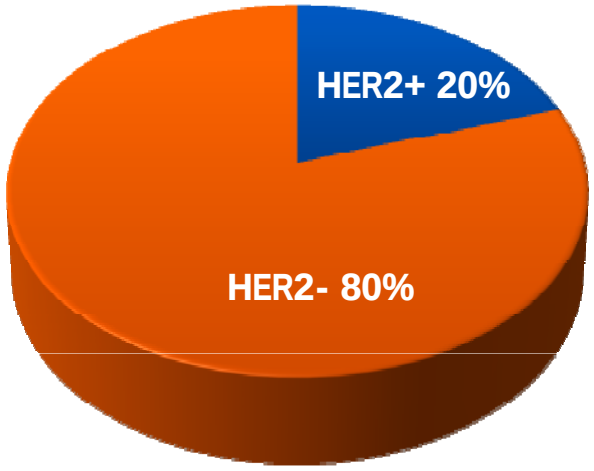
Terapia dei tumori solidi “personalizzata” biomarker-dipendente



Terapia dei tumori solidi “personalizzata” biomarker-dipendente

Agente	Biomarker	Tipo di tumore	Indicazioni
Imatinib	c-Kit (mutato)	GIST	Metastatico, adiuvante alto rischio
Trastuzumab	HER2 iperespressione/ amplificazione	Carcinoma mammario	Adiuvante/ metatastico HER2+
		Carcinoma dello stomaco	Metastatico HER2+
Cetuximab	KRAS wild type	Carcinoma del colon-retto	Metastatico in combinazione con chemioterapia KRASwt
Panitumumab	KRAS wild type	Carcinoma del colon-retto	Metastatico pretrattato monoterapia KRASwt
Gefitinib	EGFR mutato	Adenocarcinoma del polmone	Metastatico EGFRm
Crizotinib	EML4-ALK fusione	NSCLC	Fase III in corso
PLX-4032	BRAF mutato	Melanoma	Fase III in corso

Terapia dei tumori solidi “personalizzata” biomarker-dipendente – HER2 mammella



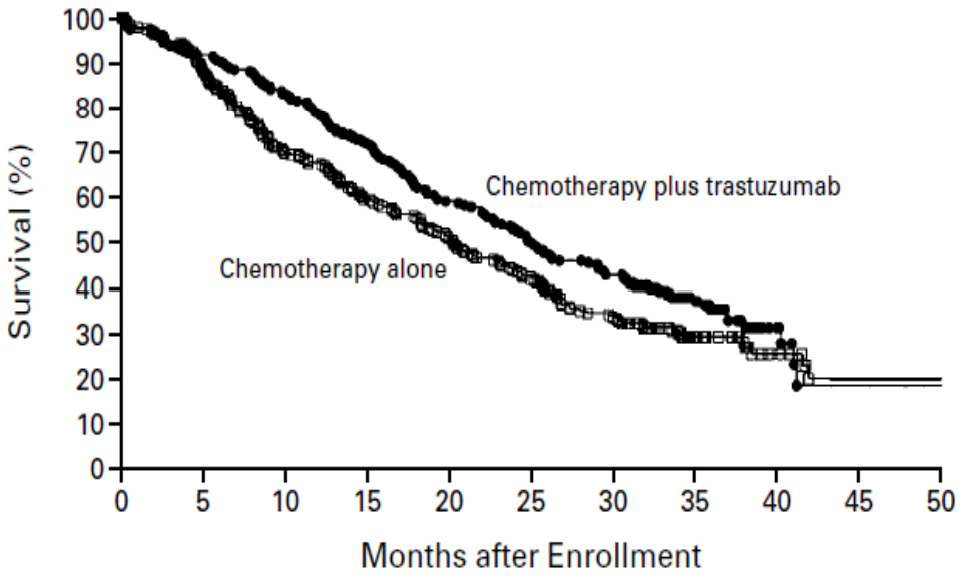
The New England
Journal of Medicine

Copyright © 2001 by the Massachusetts Medical Society

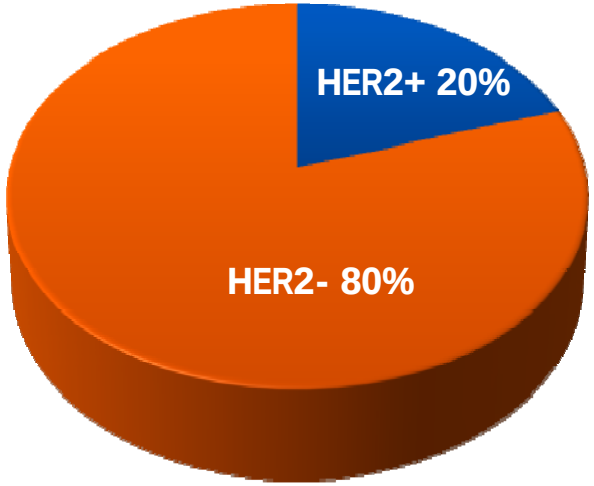
VOLUME 344 MARCH 15, 2001 NUMBER 11

USE OF CHEMOTHERAPY PLUS A MONOCLONAL ANTIBODY AGAINST HER2 FOR METASTATIC BREAST CANCER THAT OVEREXPRESSES HER2

DENNIS J. SLAMON, M.D., PH.D., BRIAN LEYLAND-JONES, M.D., STEVEN SHAK, M.D., HANK FUCHS, M.D., VIRGINIA PATON, PHARM.D., ALEX BAJAMONDE, PH.D., THOMAS FLEMING, PH.D., WOLFGANG EIERMANN, M.D., JANET WOLTER, M.D., MARK PEGRAM, M.D., JOSE BASELGA, M.D., AND LARRY NORTON, M.D.*



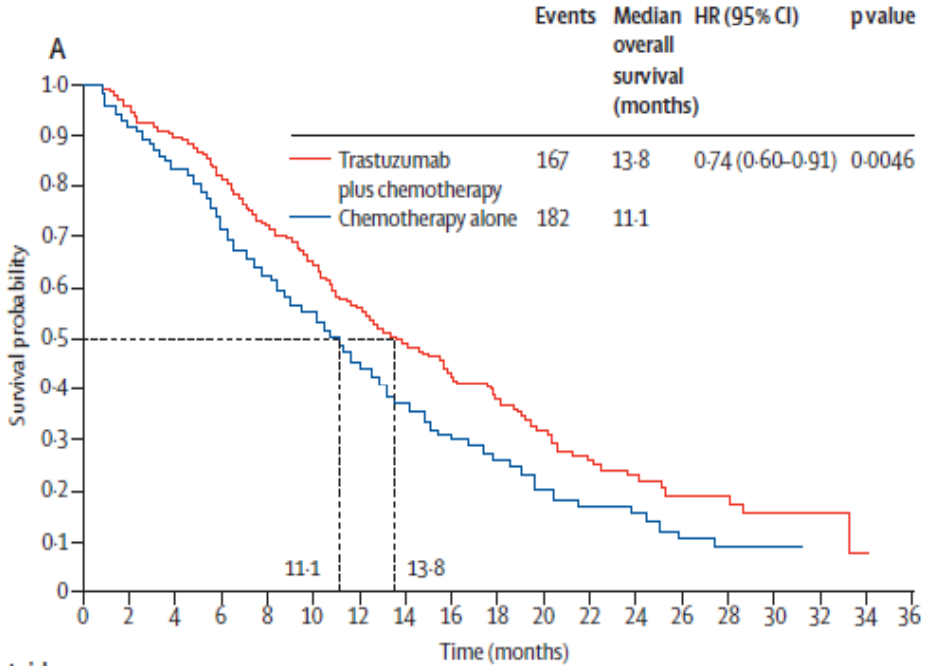
Terapia dei tumori solidi “personalizzata” biomarker-dipendente – HER2 stomaco



www.thelancet.com Vol 376 August 28, 2010

Trastuzumab in combination with chemotherapy versus chemotherapy alone for treatment of HER2-positive advanced gastric or gastro-oesophageal junction cancer (ToGA): a phase 3, open-label, randomised controlled trial

Yung-Jue Bang,* Eric Van Cutsem,* Andrea Feyereislova, Hyun C Chung, Lin Shen, Akira Sawaki, Florian Lordick, Atsushi Ohtsu, Yasushi Omuro, Taroh Satoh, Giuseppe Aprile, Evgeny Kulikov, Julie Hill, Michaela Lehle, Josef Rüschoff, Yoon-Koo Kang, for the ToGA Trial Investigators†



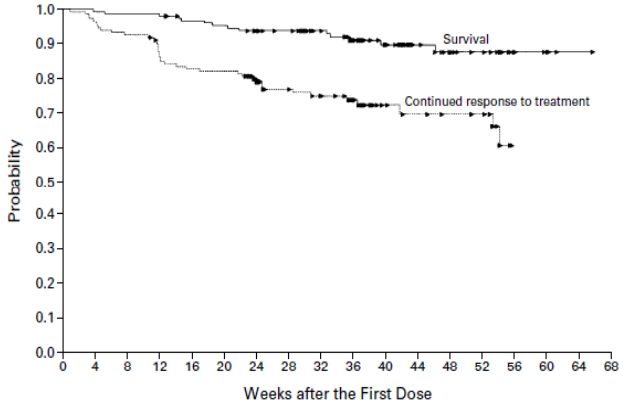
Terapia dei tumori solidi “personalizzata” biomarker-dipendente – cKit GIST

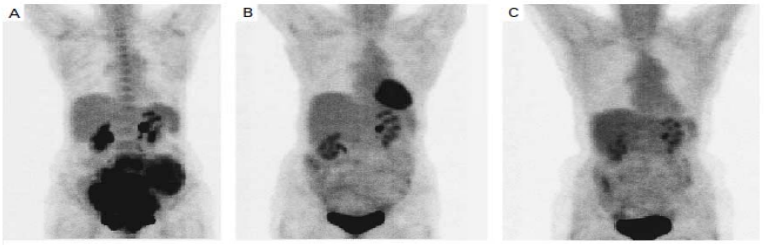
N Engl J Med, Vol. 347, No. 7 · August 15, 2002 · www.nejm.org

The New England Journal of Medicine

EFFICACY AND SAFETY OF IMATINIB MESYLATE IN ADVANCED GASTROINTESTINAL STROMAL TUMORS

GEORGE D. DEMETRI, M.D., MARGARET VON MEHREN, M.D., CHARLES D. BLANKE, M.D., ANNICK D. VAN DEN ABBEELE, M.D., BURTON EISENBERG, M.D., PETER J. ROBERTS, M.D., MICHAEL C. HEINRICH, M.D., DAVID A. TUVESON, M.D., PH.D., SAMUEL SINGER, M.D., MILOS JANICEK, M.D., PH.D., JONATHAN A. FLETCHER, M.D., STUART G. SILVERMAN, M.D., SANDRA L. SILBERMAN, M.D., PH.D., RENAUD CAPDEVILLE, M.D., BEATE KIESE, M.SC., BIN PENG, M.D., PH.D., SASA DIMITRIJEVIC, PH.D., BRIAN J. DRUKER, M.D., CHRISTOPHER CORLESS, M.D., CHRISTOPHER D.M. FLETCHER, M.D., AND HEIKKI JOENSUU, M.D.

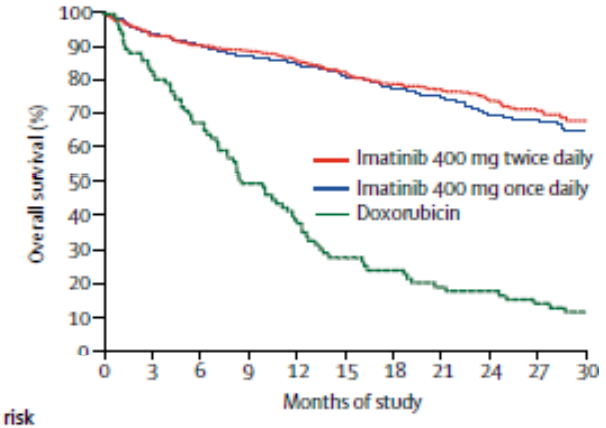




www.thelancet.com Vol 364 September 25, 2004

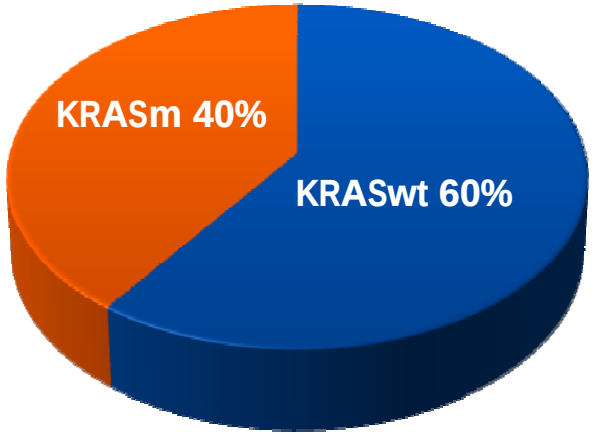
Progression-free survival in gastrointestinal stromal tumours with high-dose imatinib: randomised trial

*Jaap Verweij, Paolo G Casali, John Zalcberg, Axel LeCesne, Peter Reichardt, Jean-Yves Blay, Rolf Issels, Allan van Oosterom, Pancras C W Hogendoorn, Martine Van Glabbeke, Rossella Bertulli, Ian Judson, for the EORTC Soft Tissue and Bone Sarcoma Group, the Italian Sarcoma Group, and the Australasian Gastrointestinal Trials Group**



Number at risk						
Imatinib 400 mg once daily	473	423	387	315	192	49
Imatinib 400 mg twice daily	473	427	399	323	201	51
Doxorubicin	86	57	31	19	14	8

Terapia dei tumori solidi “personalizzata” biomarker-dipendente – KRAS colon-retto



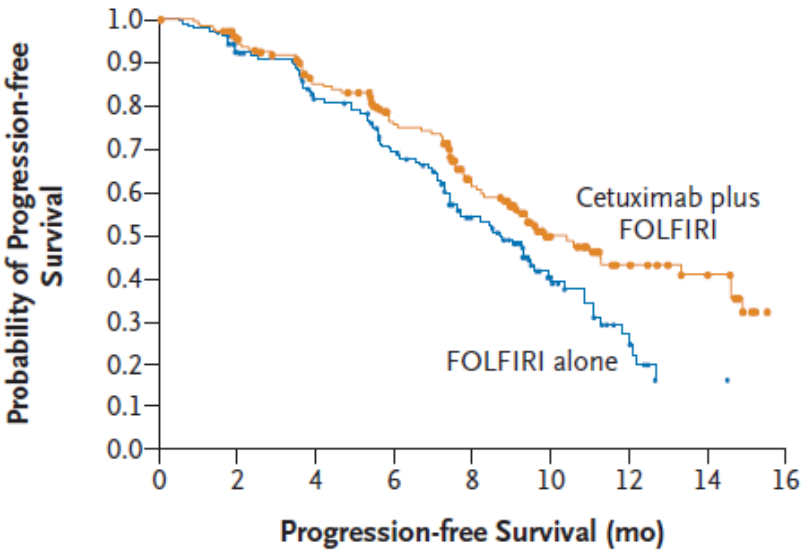
N ENGL J MED 360;14 NEJM.ORG APRIL 2, 2009

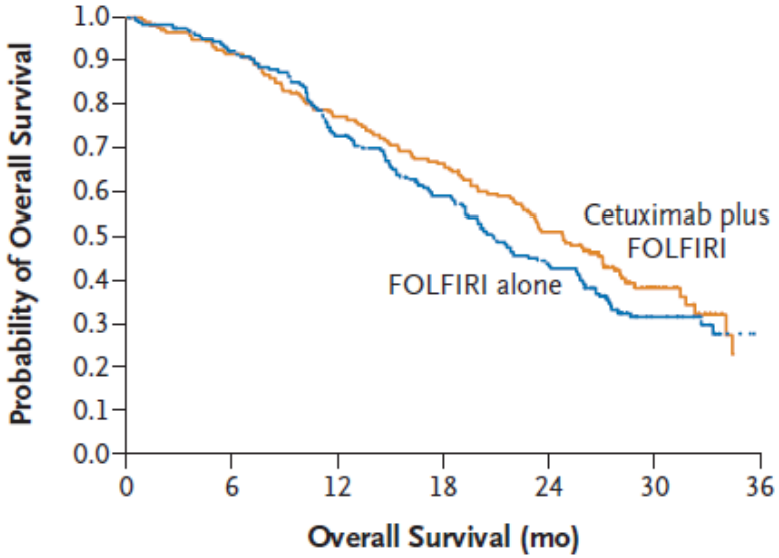
The NEW ENGLAND JOURNAL of MEDICINE

ORIGINAL ARTICLE

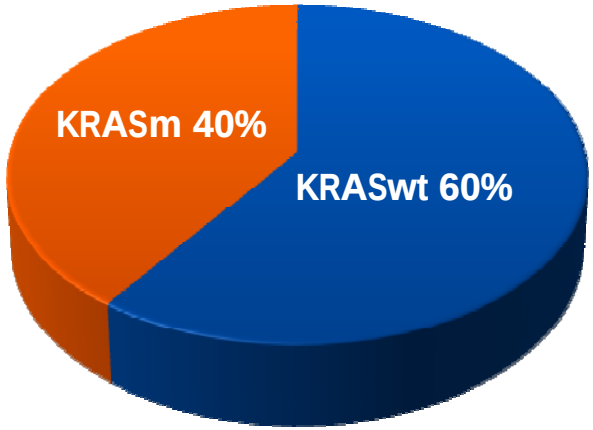
Cetuximab and Chemotherapy as Initial Treatment for Metastatic Colorectal Cancer

Eric Van Cutsem, M.D., Ph.D., Claus-Henning Köhne, M.D., Erika Hitre, M.D., Ph.D., Jerzy Zaluski, M.D., Chung-Rong Chang Chien, M.D., Anatoly Makhson, M.D., Ph.D., Geert D'Haens, M.D., Ph.D., Tamás Pintér, M.D., Robert Lim, M.B., Ch.B., György Bodoky, M.D., Ph.D., Jae Kyung Roh, M.D., Ph.D., Gunnar Folprecht, M.D., Paul Ruff, M.D., Christopher Stroh, Ph.D., Sabine Tejpar, M.D., Ph.D., Michael Schlichting, Dipl.-Stat., Johannes Nippgen, M.D., and Philippe Rougier, M.D., Ph.D.





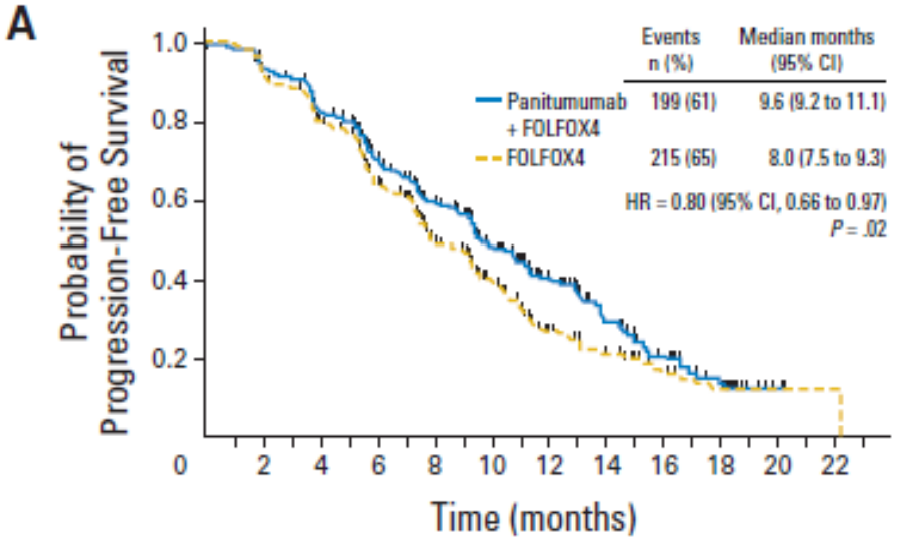
Terapia dei tumori solidi “personalizzata” biomarker-dipendente – KRAS colon-retto

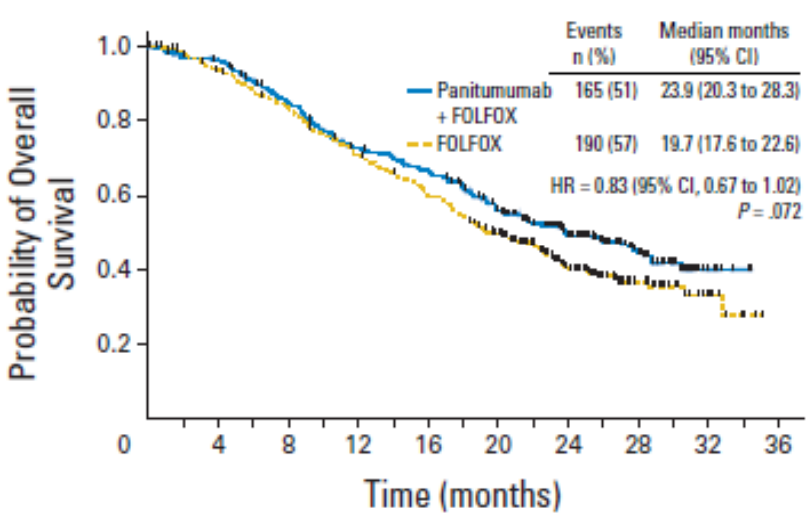


VOLUME 28 · NUMBER 31 · NOVEMBER 1 2010
JOURNAL OF CLINICAL ONCOLOGY
ORIGINAL REPORT

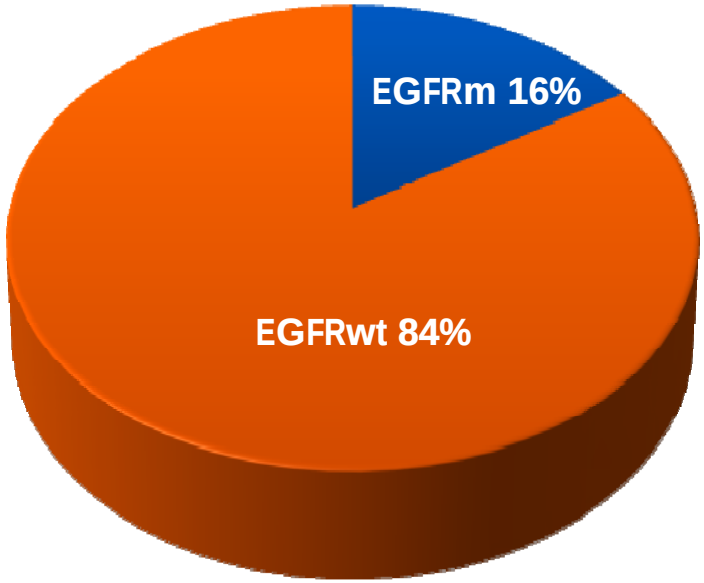
Randomized, Phase III Trial of Panitumumab With Infusional Fluorouracil, Leucovorin, and Oxaliplatin (FOLFOX4) Versus FOLFOX4 Alone As First-Line Treatment in Patients With Previously Untreated Metastatic Colorectal Cancer: The PRIME Study

Jean-Yves Douillard, Salvatore Siena, James Cassidy, Josep Tabernero, Ronald Burkes, Mario Barugel, Yves Humblet, György Bodoky, David Cunningham, Jacek Jassem, Fernando Rivera, Ilona Kocákova, Paul Ruff, Maria Blasińska-Morawiec, Martin Šmakal, Jean-Luc Canon, Mark Rother, Kelly S. Oliner, Michael Wolf, and Jennifer Gansert





Terapia dei tumori solidi “personalizzata” biomarker-dipendente – EGFR polmone

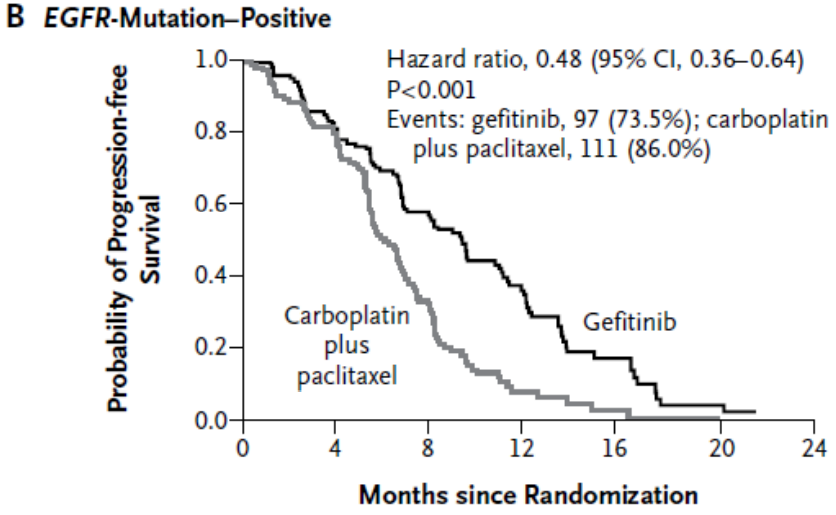


The NEW ENGLAND JOURNAL of MEDICINE

ESTABLISHED IN 1812 SEPTEMBER 3, 2009 VOL. 361 NO. 10

Gefitinib or Carboplatin–Paclitaxel in Pulmonary Adenocarcinoma

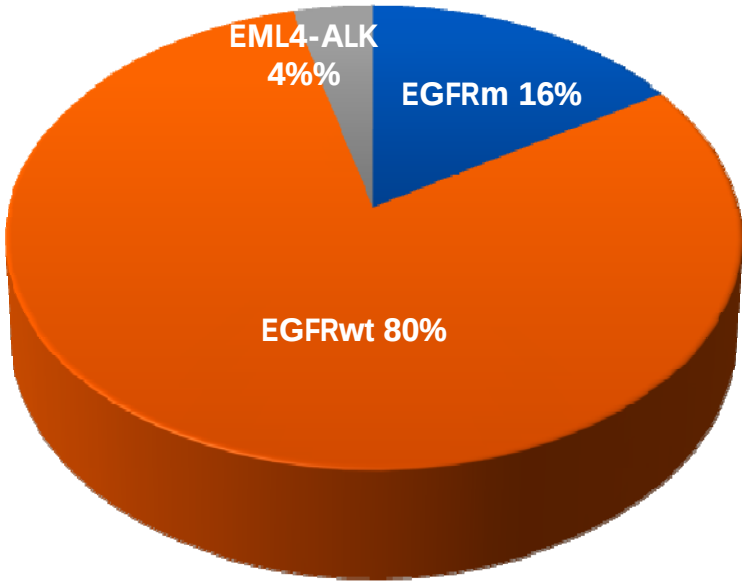
Tony S. Mok, M.D., Yi-Long Wu, M.D., F.A.C.S., Sumitra Thongprasert, M.D., Chih-Hsin Yang, M.D., Ph.D., Da-Tong Chu, M.D., Nagahiro Saijo, M.D., Ph.D., Patrapim Sunpaweravong, M.D., Baohui Han, M.D., Benjamin Margono, M.D., Ph.D., F.C.C.P., Yukito Ichinose, M.D., Yutaka Nishiwaki, M.D., Ph.D., Yuichiro Ohe, M.D., Ph.D., Jin-Ji Yang, M.D., Busyamas Chewaskulyong, M.D., Haiyi Jiang, M.D., Emma L. Duffield, M.Sc., Claire L. Watkins, M.Sc., Alison A. Armour, F.R.C.R., and Masahiro Fukuoka, M.D., Ph.D.



No. at Risk

Gefitinib	132	108	71	31	11	3	0
Carboplatin plus paclitaxel	129	103	37	7	2	1	0

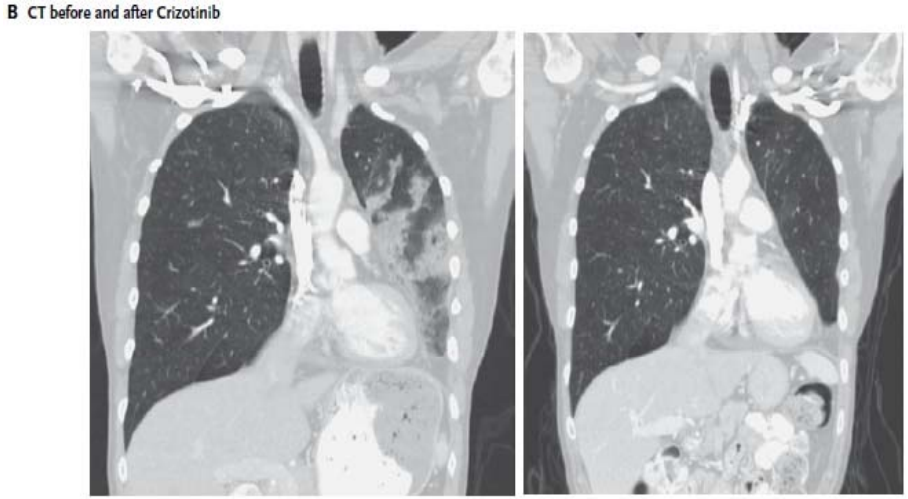
Terapia dei tumori solidi “personalizzata” biomarker-dipendente – EML4-ALK polmone

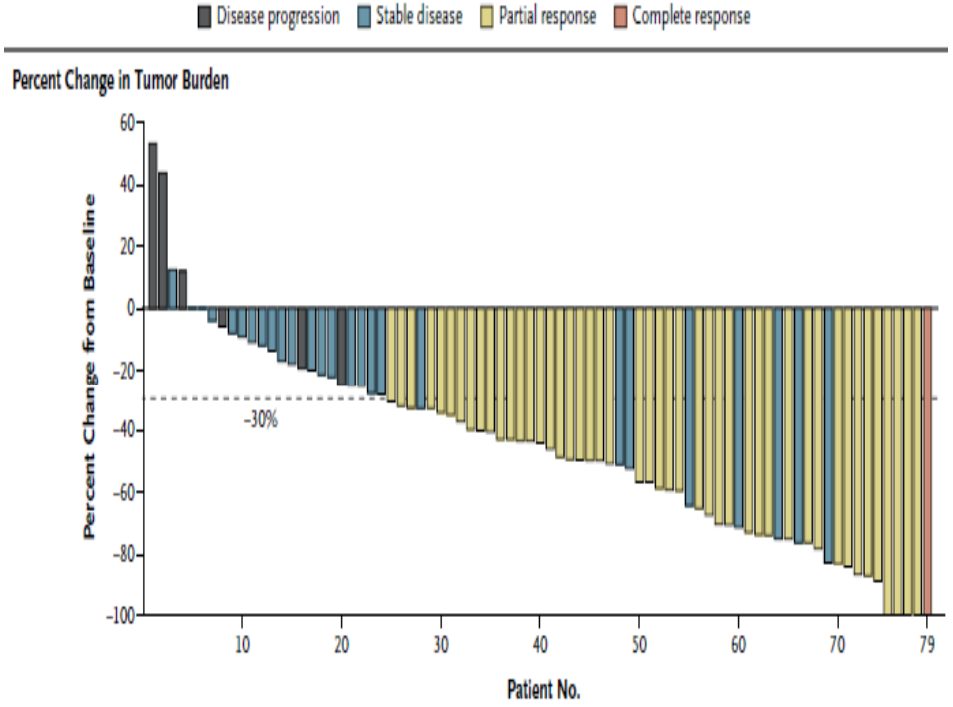


The NEW ENGLAND JOURNAL of MEDICINE
ESTABLISHED IN 1812 OCTOBER 28, 2010 VOL. 363 NO. 18

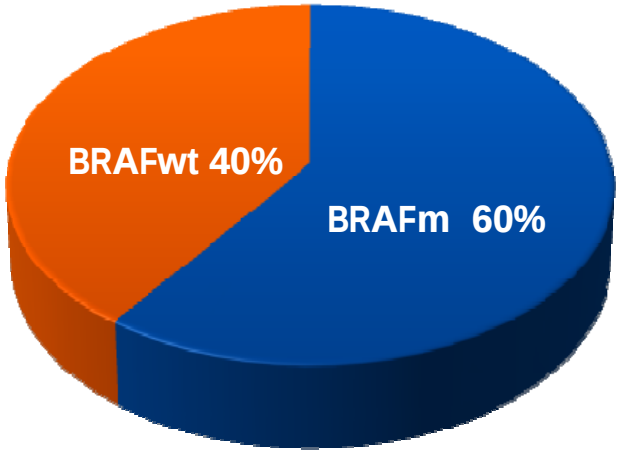
Anaplastic Lymphoma Kinase Inhibition in Non–Small-Cell Lung Cancer

Eunice L. Kwak, M.D., Ph.D., Yung-Jue Bang, M.D., Ph.D., D. Ross Camidge, M.D., Ph.D., Alice T. Shaw, M.D., Ph.D., Benjamin Solomon, M.B., B.S., Ph.D., Robert G. Maki, M.D., Ph.D., Sai-Hong I. Ou, M.D., Ph.D., Bruce J. Dezube, M.D., Pasi A. Jänne, M.D., Ph.D., Daniel B. Costa, M.D., Ph.D., Marileila Varella-Garcia, Ph.D., Woo-Ho Kim, M.D., Thomas J. Lynch, M.D., Panos Fidias, M.D., Hannah Stubbs, M.S., Jeffrey A. Engelman, M.D., Ph.D., Lecia V. Sequist, M.D., M.P.H., WeiWei Tan, Ph.D., Leena Gandhi, M.D., Ph.D., Mari Mino-Kenudson, M.D., Greg C. Wei, Ph.D., S. Martin Shreeve, M.D., Ph.D., Mark J. Ratain, M.D., Jeffrey Settleman, Ph.D., James G. Christensen, Ph.D., Daniel A. Haber, M.D., Ph.D., Keith Wilner, Ph.D., Ravi Salgia, M.D., Ph.D., Geoffrey I. Shapiro, M.D., Ph.D., Jeffrey W. Clark, M.D., and A. John Iafrate, M.D., Ph.D.





Terapia dei tumori solidi “personalizzata” biomarker-dipendente – BRAF melanoma

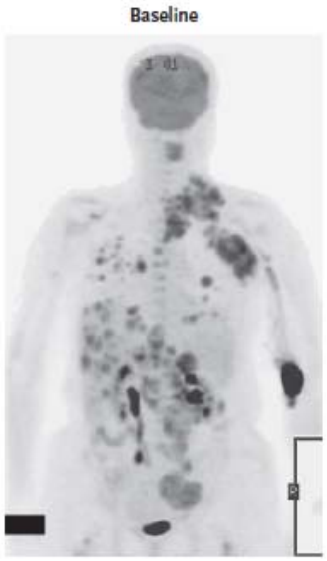


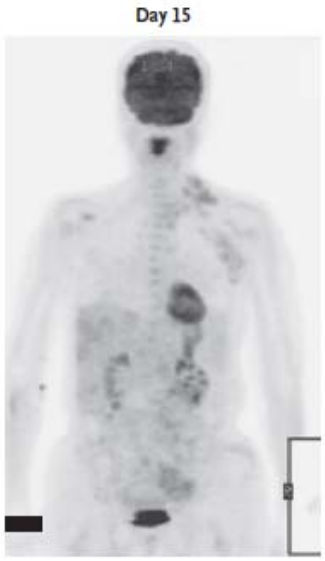
The NEW ENGLAND JOURNAL of MEDICINE

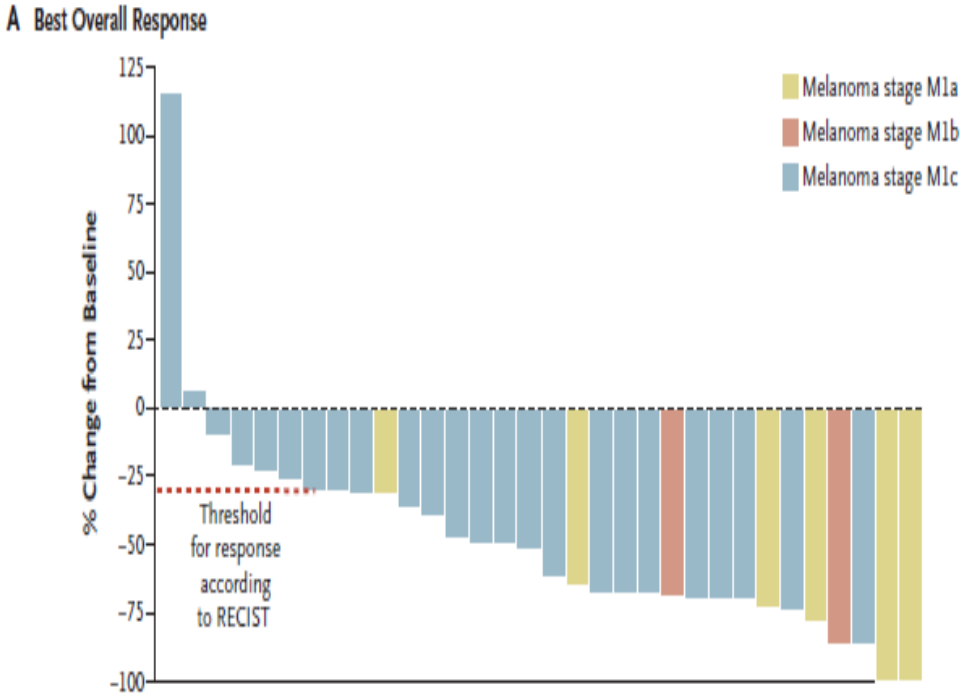
ESTABLISHED IN 1812 AUGUST 26, 2010 VOL. 363 NO. 9

Inhibition of Mutated, Activated BRAF in Metastatic Melanoma

Keith T. Flaherty, M.D., Igor Puzanov, M.D., Kevin B. Kim, M.D., Antoni Ribas, M.D., Grant A. McArthur, M.B., B.S., Ph.D., Jeffrey A. Sosman, M.D., Peter J. O'Dwyer, M.D., Richard J. Lee, M.D., Ph.D., Joseph F. Grippo, Ph.D., Keith Nolop, M.D., and Paul B. Chapman, M.D.







Terapie “personalizzate” dei tumori solidi biomarker-dipendenti

Vantaggi

- Selezione dei pazienti prima della terapia
- Strategia terapeutica e trattamenti sequenziali
- Migliore efficacia
- Evitare tossicità nei pazienti “resistenti”
- Appropriatezza della terapia
- Razionalizzazione e controllo della spesa sanitaria

Terapie “personalizzate” dei tumori solidi biomarker-dipendenti

Problematiche

- Disponibilità di un test predittivo per tutti pazienti eligibili per il trattamento
- Disponibilità di un test validato e diffuso
- Identificazione dei pazienti con test “positivo”non responsivi
- Organizzazione dei “percorsi” dei campioni tessutali

Progetto AIOM e SIAPEC-IAP per la caratterizzazione bio-molecolare in funzione della programmazione terapeutica dei tumori solidi

AIOM: Carmine Pinto (Coordinatore), Vincenzo Adamo, Andrea Ardizzoni, Lucio Crinò, Nicola Normanno

SIAPEC-IAP: GianLuigi Taddei (Coordinatore), Antonio Marchetti, Marcello Gambacorta, Oscar Nappi, Giuseppe Viale

Finalità del progetto

- Garantire per ogni paziente nell'intero territorio nazionale la possibilità di accesso a test bio-molecolari validati
- Appropriatezza delle indicazioni cliniche per il test
- Appropriatezza del test di biologia molecolare per la singola neoplasia
- Appropriatezza metodologica

Metodologia

- Formazione di gruppi di lavoro specifici
- Raccomandazioni per singolo bio-marcatore
  - Indicazioni cliniche
  - Metodiche
  - Standard di refertazione
  - Aggiornamenti periodici
  - Diffusione (stampa e on-line www.aiom.it)
- Controllo di qualità
- Creazione di un network nazionale
- Registrazione dati e programmi di ricerca
- Formazione

Carcinoma mammario – HER2

Componenti del Gruppo di Lavoro

- **Vincenzo Adamo** Oncologo
- **Oscar Bertetto** Oncologo
- **Generoso Bevilacqua** Patologo
- **Roberto Bordonaro** Oncologo
- **Antonino Carbone** Patologo
- **Emanuele D'Amore** Patologo
- **Marco Danova** Oncologo
- **Michele De Laurentis** Oncologo
- **Sabino De Placido** Oncologo
- **Angelo Paolo Dei Tos** Patologo
- **Lucia Del Mastro** Oncologo
- **Nicola Gebbia** Oncologo
- **Stefania Gori** Oncologo
- **Stefano Iacobelli** Oncologo
- **Vito Lorusso** Oncologo
- **Annamaria Molino** Oncologo
- **Filippo Montemurro** Oncologo
- **Oscar Nappi** Patologo
- **Cecilia Nisticò** Oncologo
- **Carmine Pinto** Oncologo
- **Anna Sapino** Patologo
- **Gianluigi Taddei** Patologo
- **Mauro Truini** Patologo
- **Giovanni Tuccari** Patologo
- **Marco Venturini** Oncologo
- **Giuseppe Viale** Patologo

Carcinoma del colon-retto – KRAS

Componenti del Gruppo di Lavoro

- **Vincenzo Adamo** Oncologo
- **Alberto Bardelli** Biologo Molecolare
- **Carlo Barone** Oncologo
- **Stefano Cascinu** Oncologo
- **Fortunato Ciardiello** Oncologo
- **Angelo Paolo Dei Tos** Patologo
- **Francesco Di Costanzo** Oncologo
- **Alfredo Falcone** Oncologo
- **Marcello Gambacorta** Patologo
- **Giampietro Gasparini** Oncologo
- **Stefano Iacobelli** Oncologo
- **Roberto Labianca** Oncologo
- **Evaristo Maiello** Oncologo
- **Salvatore Siena** Oncologo
- **Antonio Marchetti** Patologo
- **Oscar Nappi** Patologo
- **Nicola Normanno** Biologo Molecolare
- **Carmine Pinto** Oncologo
- **Gian Luigi Taddei** Patologo
- **Antonio Russo** Biologo Molecolare

Carcinoma del polmone – EGFR

Componenti del Gruppo di Lavoro

- **Vincenzo Adamo** Oncologo
- **Andrea Ardizzoni** Oncologo
- **Alberto Bardelli** Biologo Molecolare
- **Gerardo Botti** Patologo
- **Francesca Castiglione** Patologo
- **Camilla Comin** Patologo
- **Lucio Crinò** Oncologo
- **Gabriella Fontanini** Patologo
- **Marcello Gambacorta** Patologo
- **Antonio Marchetti** Patologo
- **Bruno Murer** Patologo
- **Oscar Nappi** Patologo
- **Nicola Normanno** Biologo Molecolare
- **Carmine Pinto** Oncologo
- **Gian Luigi Taddei** Patologo

Carcinoma gastrico – HER2

Componenti del Gruppo di Lavoro

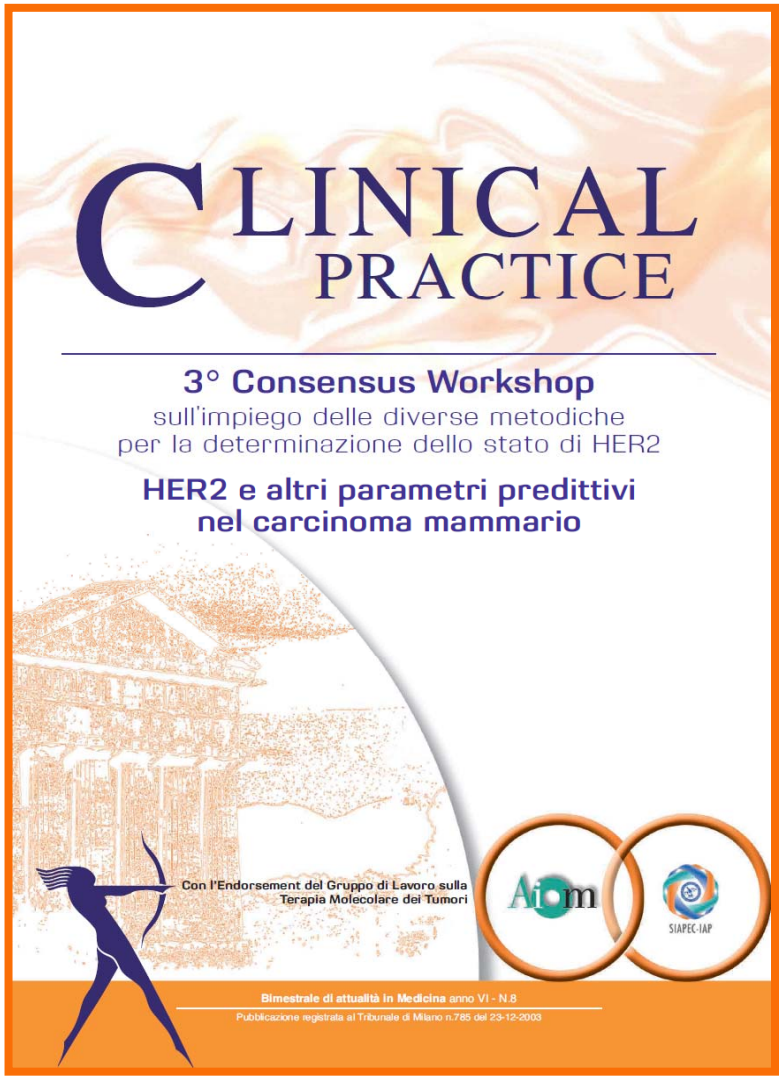
- **Carlo A.M. Barone** Oncologo
- **Roberto Biffi** Chirurgo
- **Ferdinando De Vita** Oncologo
- **Angelo Paolo Dei Tos** Patologo
- **Francesco di Costanzo** Oncologo
- **Claudio Doglioni** Patologo
- **Nicola Fazio** Oncologo
- **Roberto Fiocca** Patologo
- **Roberto Labianca** Oncologo
- **Eugenio Maiorano** Patologo
- **Marcella Mottolese** Patologo
- **Carmine Pinto** Oncologo
- **Massimo Rugge** Patologo
- **Anna Sapino** Patologo
- **Mario Scartozzi** Oncologo
- **Alberto Sobrero** Oncologo
- **Giuseppe Viale** Patologo

Bio-marcatori e sedi di neoplasia

Bio-marcatore	Neoplasia	Inizio attività	Raccomandazioni	Aggiornamento
HER-2	Carcinoma della mammella	Settembre 2004	Settembre 2009	Settembre 2010
KRAS	Carcinoma del colon-retto	Settembre 2008	Febbraio 2009	Novembre 2010
EGFR	Carcinoma del polmone	Dicembre 2009	Maggio 2010	
HER-2	Carcinoma dello stomaco	Aprile 2010	Settembre 2010	

Il carcinoma del polmone, stomaco, colon-retto e mammella insieme rappresentano il 50% della mortalità per tumore in Italia

Carcinoma mammario – HER2



Raccomandazioni
Settembre 2009

Carcinoma mammario – HER2



Aggiornamento
Settembre 2010

Carcinoma del colon-retto – KRAS



Raccomandazioni
Febbraio 2009

Carcinoma del colon-retto – KRAS



Aggiornamento
Novembre 2010

Carcinoma del polmone – EGFR



Raccomandazioni
Maggio 2010

Carcinoma gastrico – HER2



Raccomandazioni
Settembre 2010

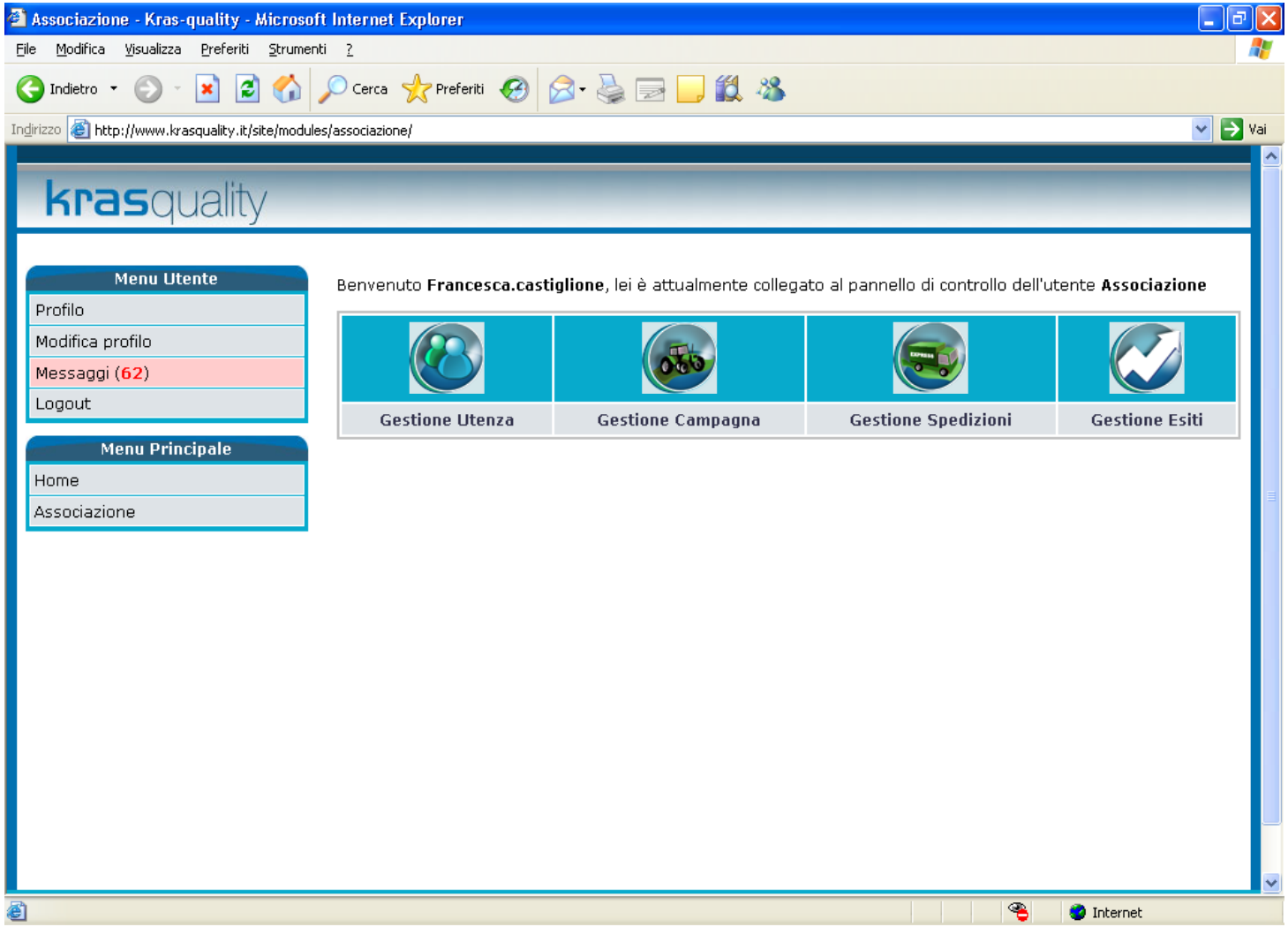
Controllo di qualità

- Definizione di un programma di controllo di qualità centralizzato
- Sviluppo di un sistema informatizzato
- Biomarker considerati
  - KRAS mutazioni nel CCR (gennaio-luglio 2010)
  - EGFR mutazioni nel NSCLC (gennaio-luglio 2011)

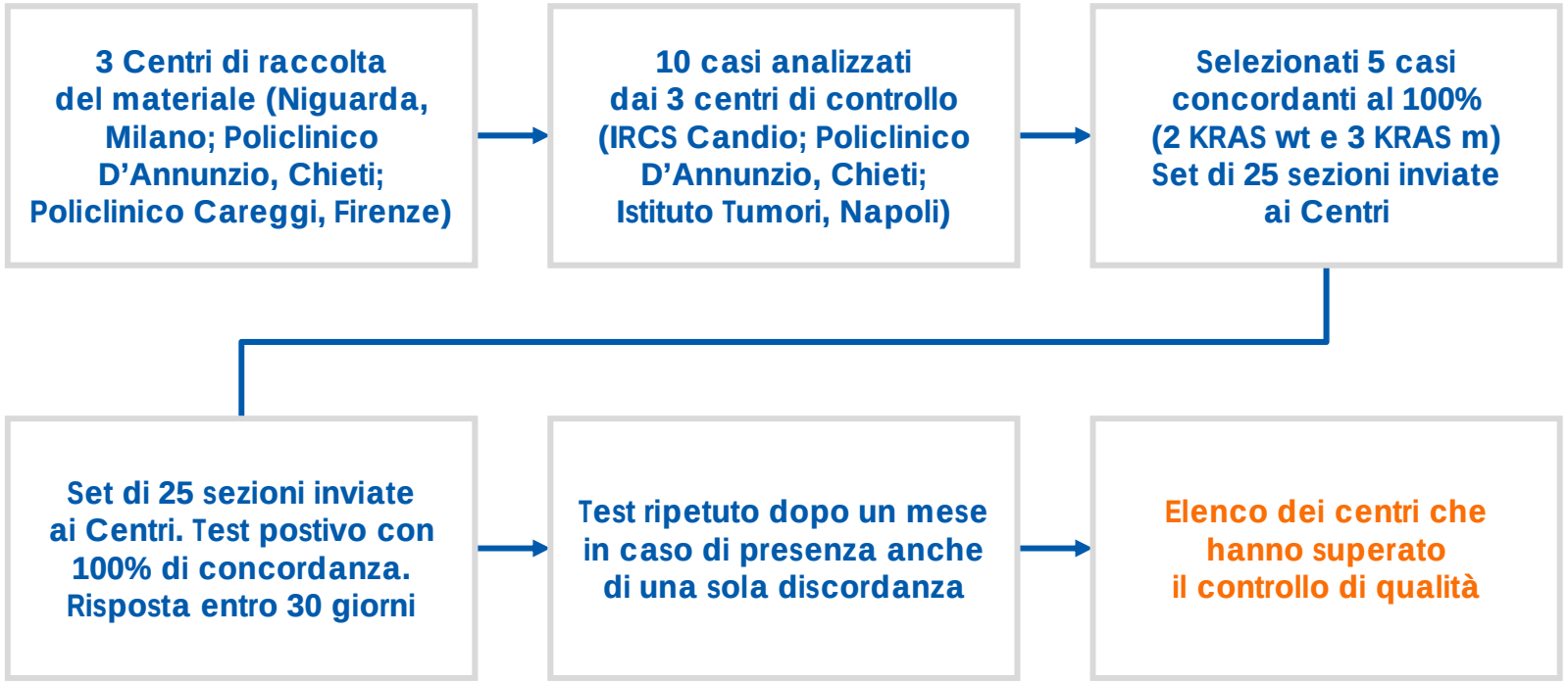
Programma Italiano Controllo di Qualità per la Determinazione dello Stato Mutazionale di KRAS nel CCR



Creazione di un sito web www.krasquality.it



Programma Italiano Controllo di Qualità per la Determinazione dello Stato Mutazionale di KRAS nel CCR



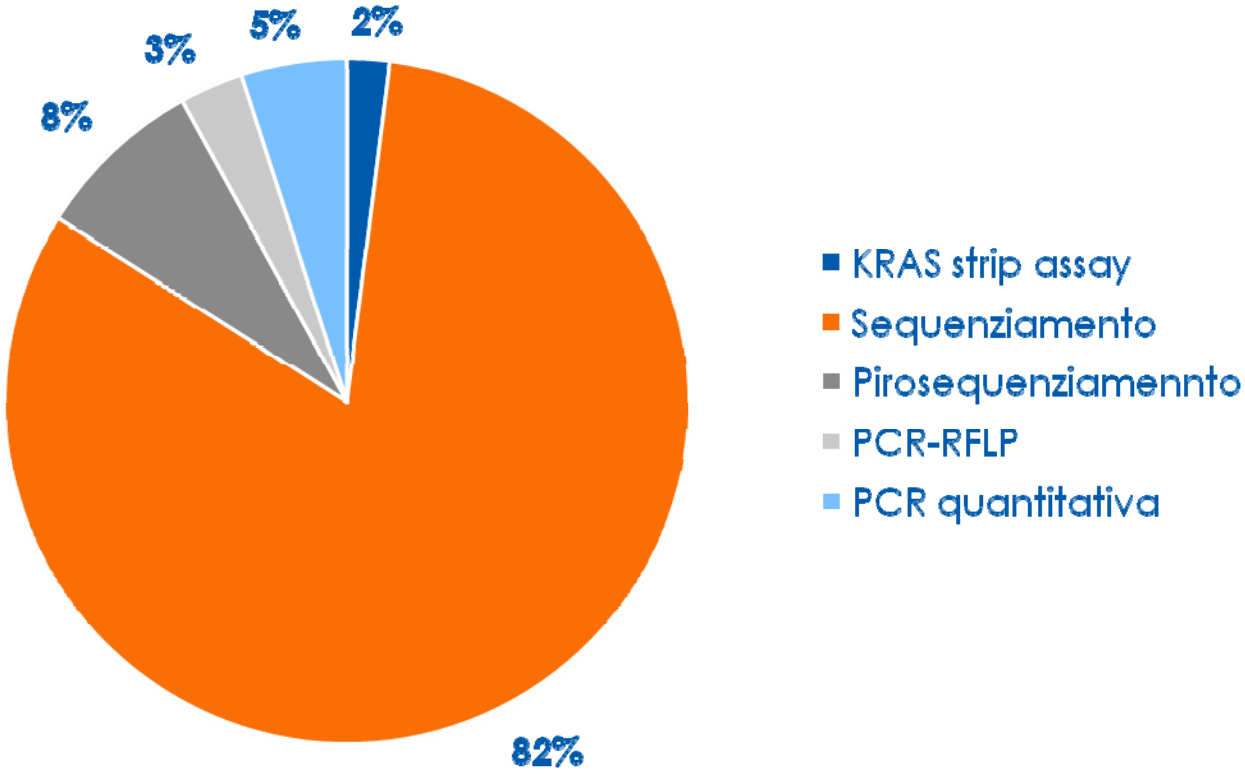
Programma Italiano Controllo di Qualità per la Determinazione dello Stato Mutazionale di KRAS nel CCR



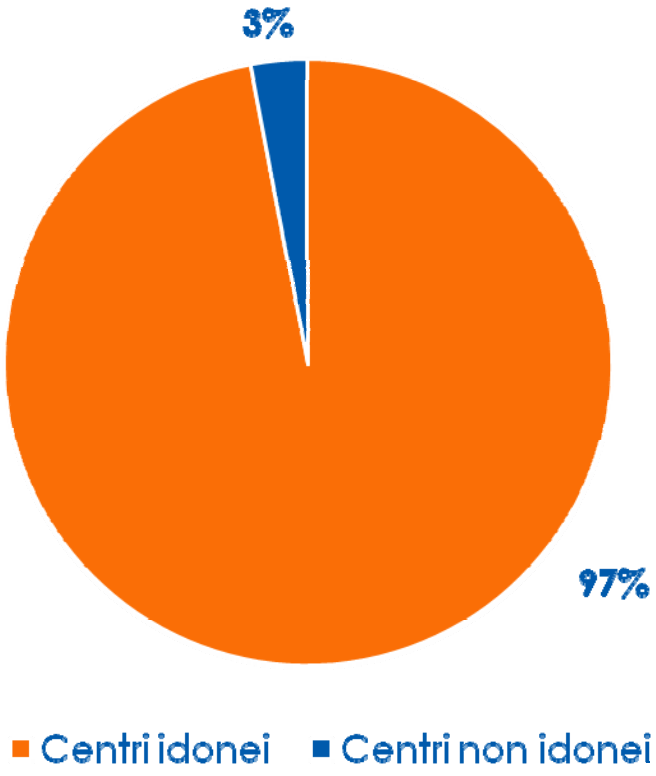
5 Centri organizzatori

59 Centri partecipanti

Programma Italiano Controllo di Qualità per la Determinazione dello Stato Mutazionale di KRAS nel CCR

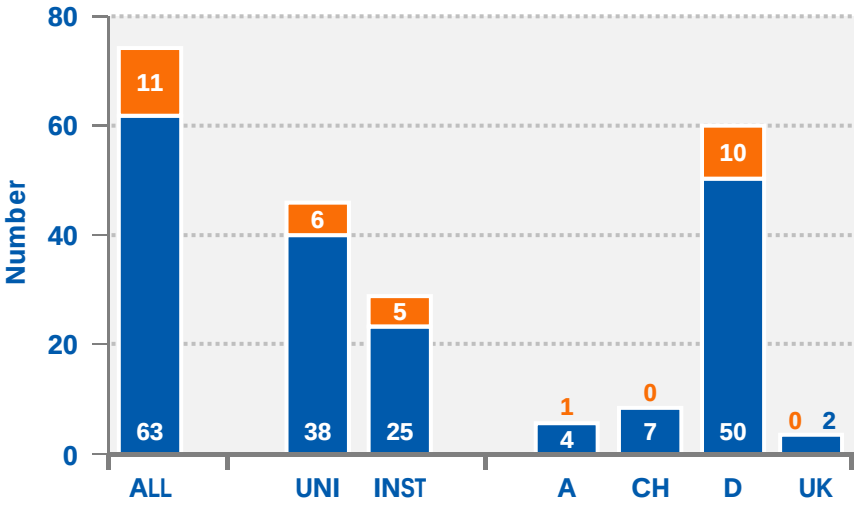


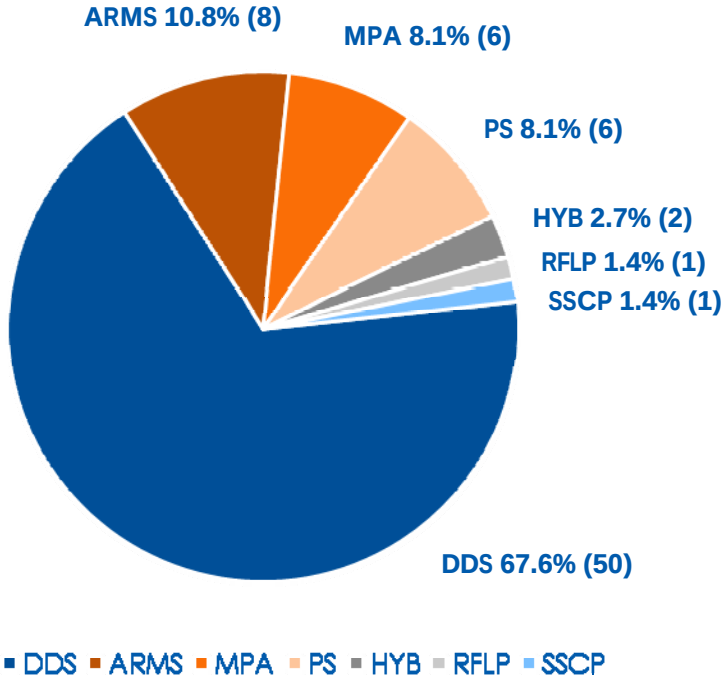
Programma Italiano Controllo di Qualità per la Determinazione dello Stato Mutazionale di KRAS nel CCR



- Hanno superato il controllo di qualità 57/59 Centri registrati (97%)
- I riferimenti dei centri che hanno superato il controllo di qualità e dei Centri organizzatori sono cosultabili dal sito **www.aiom.it**

The German quality assurance system for the molecular-pathological detection of KRAS-mutations in colorectal cancer





11/74 Centri (15%) non hanno superato il controllo di qualità

ARMS: **A**mplification **R**efractory **M**utation **S**equencing
DDS: **D**i**D**esoxy **S**equencning (Sanger sequencing)
MPA: **M**elting **P**oint **A**nalysis (light cycler tecnology)
PS: **P**yro**S**equencning; **HYB:** **HYB**ridization
RFLP: **R**estriction **F**ragment **L**ength **P**olymorphism
SSCP: **S**ingle **S**trand **C**onformational **P**olymorphism

Jung et al. ASCO 2009, 4018A

Programma Italiano Controllo di Qualità per la Determinazione delle Mutazioni di EGFR nel NSCLC

www.egfrquality.it



Programma Italiano Controllo di Qualità per la Determinazione delle Mutazioni di EGFR nel NSCLC



5 Centri organizzatori

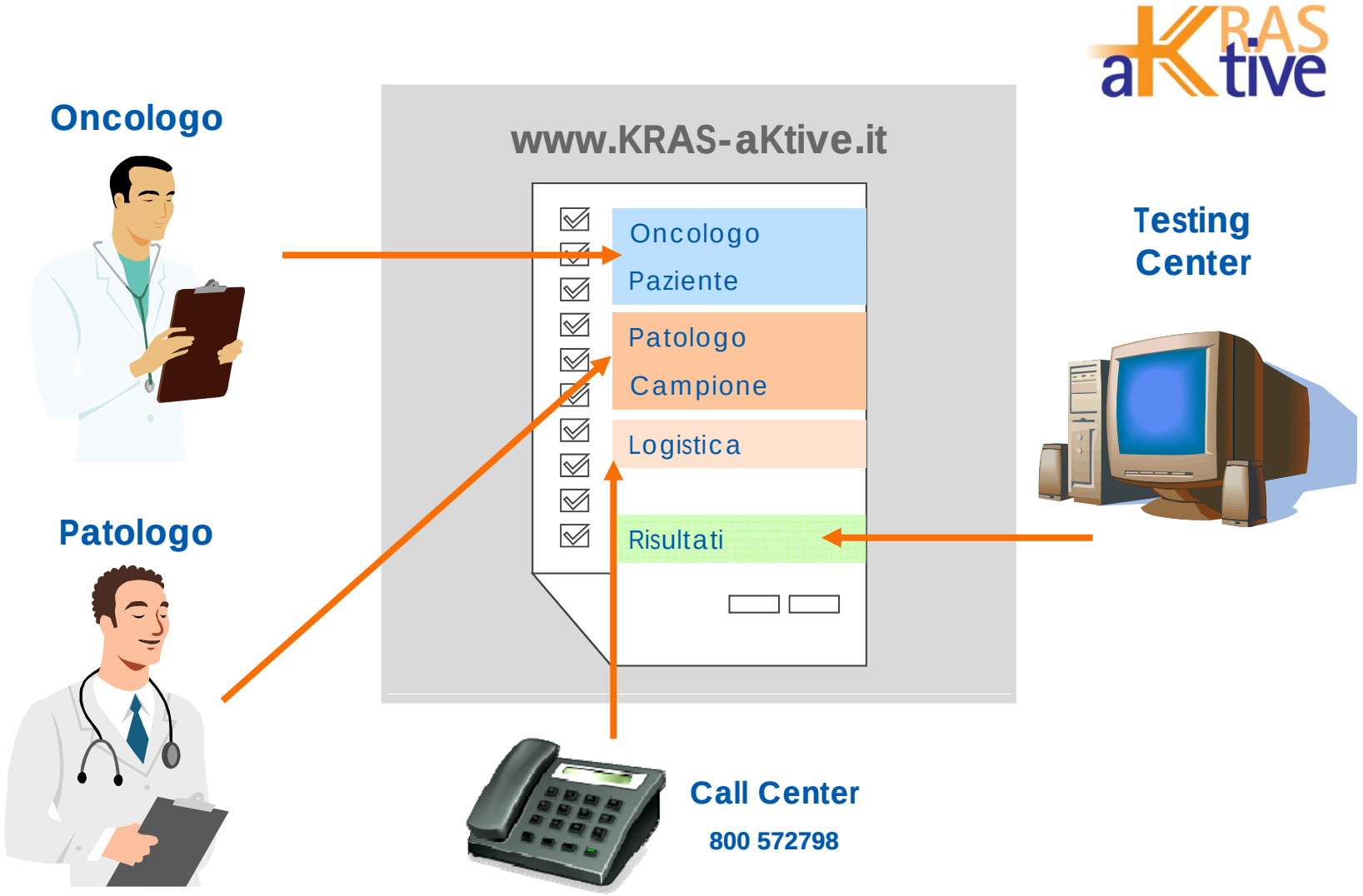
63 Centri hanno inviato l'adesione

15 febbraio-15 marzo 2011
Registrazione on-line
www.egfrquality.it

Network nazionale

- Coordinamento scientifico-organizzativo
- Censimento e analisi di strutture/potenzialità e standard dei laboratori di biologia molecolare
- Sistema informatico
- Registrazione dati
- Logistica

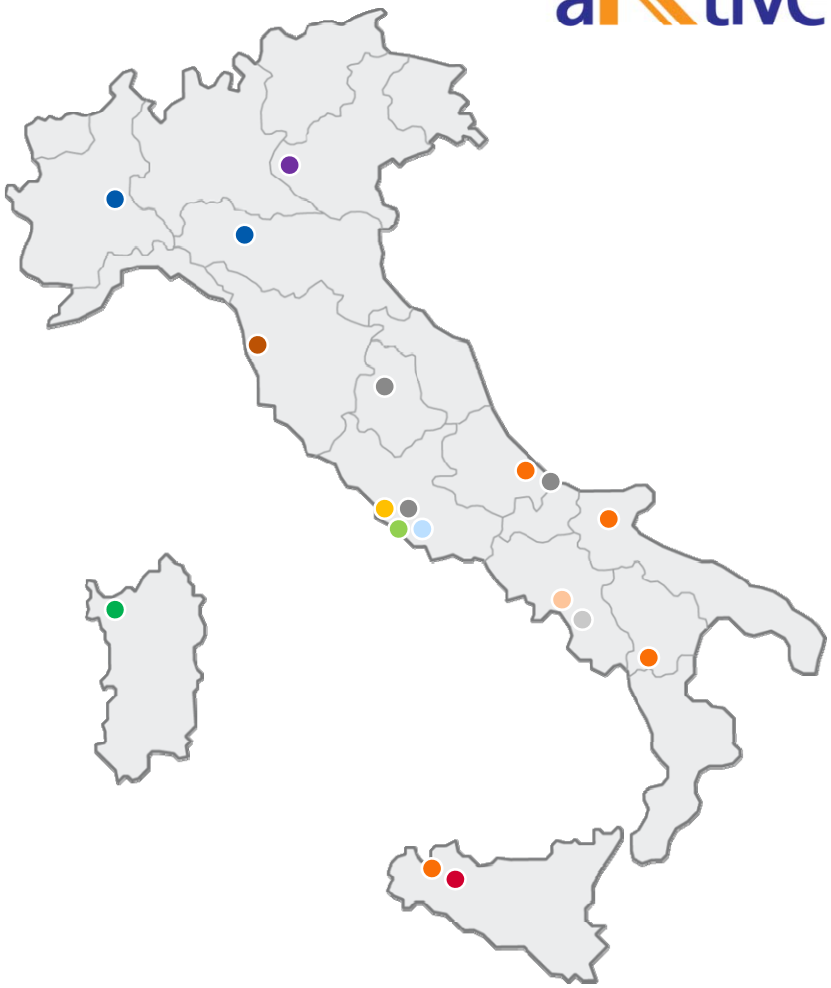
Rete per la determinazione delle mutazioni di KRAS nel carcinoma colon-retto



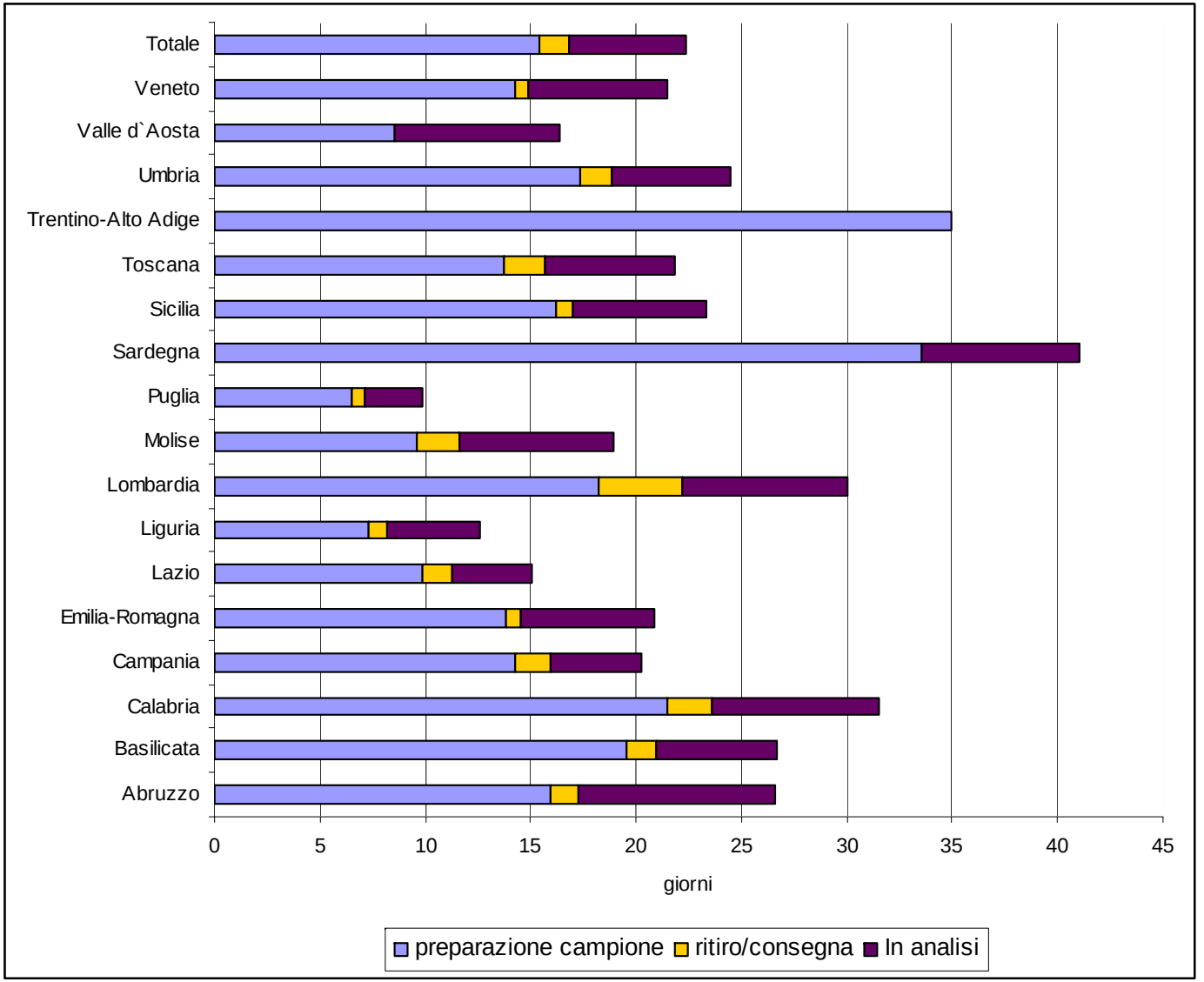
Rete per la determinazione delle mutazioni di KRAS nel carcinoma del colon-retto

www.aktive-kras.it

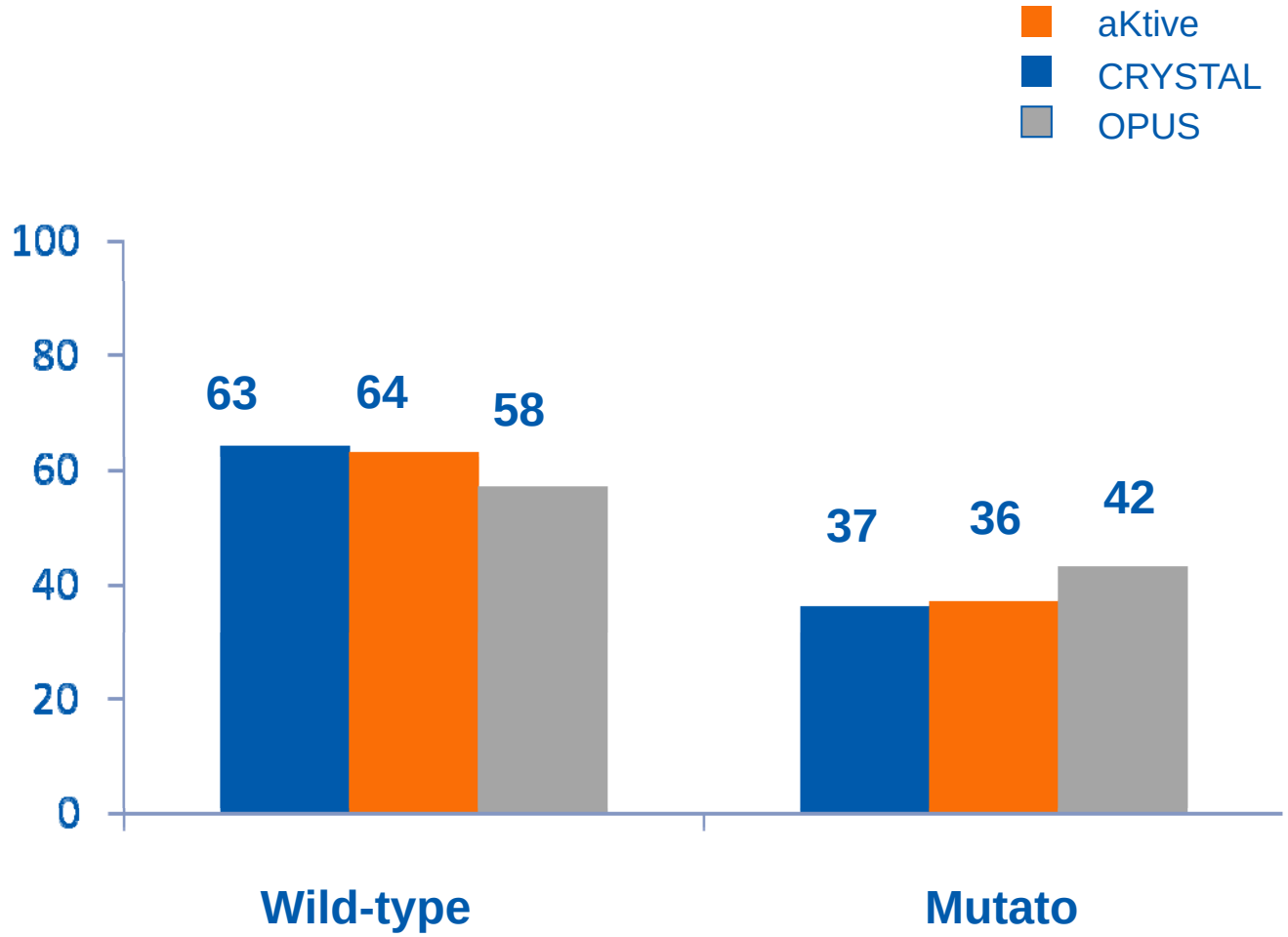
- 18 Centri coinvolti
- 407 oncologi
  e 125 patologi registrati
- 3.856 campioni
  esaminati in 21 mesi
  (marzo 2009 - dicembre 2010)



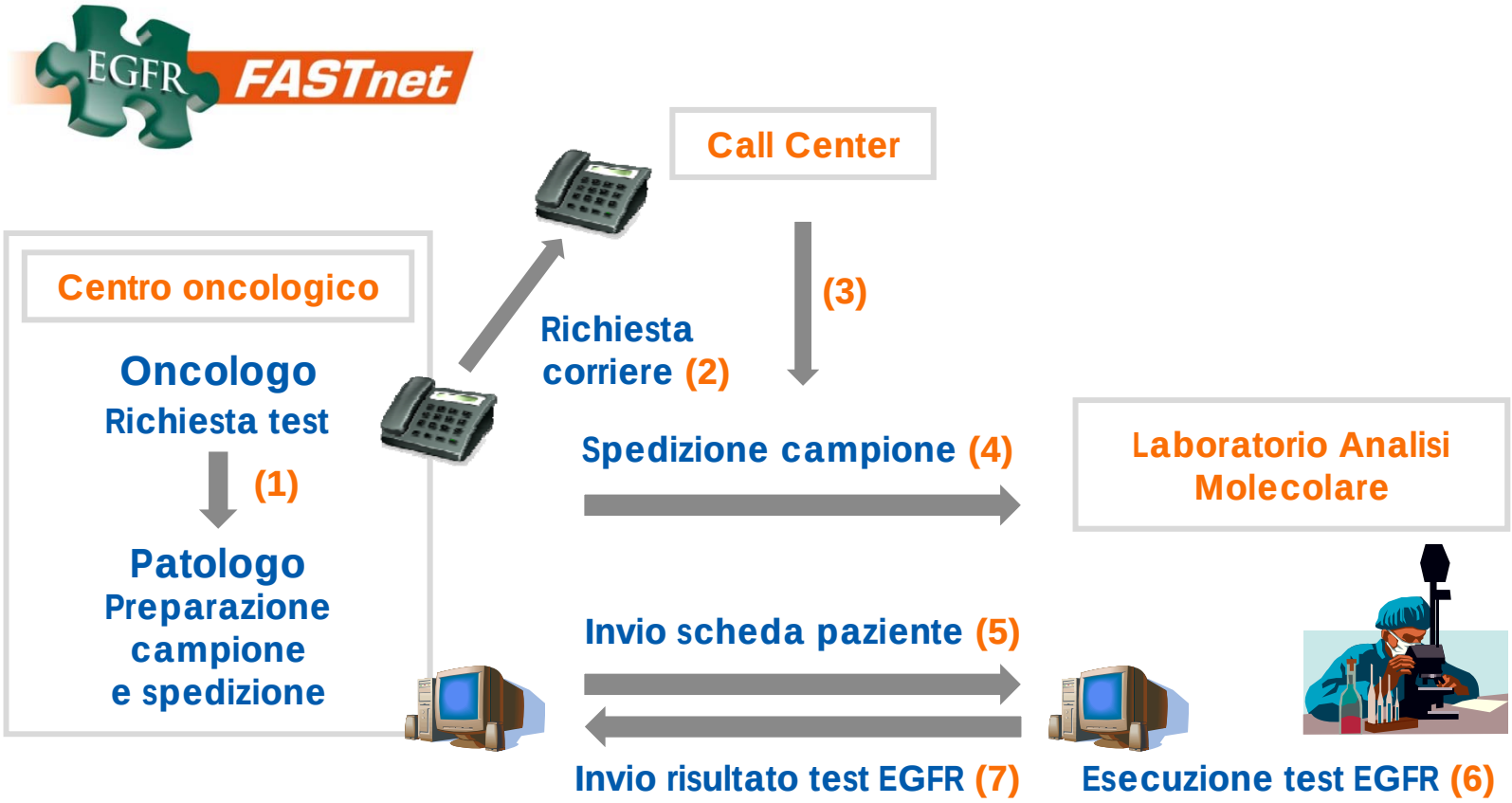
Tempo globale dalla richiesta alla determinazione delle mutazioni



Stato mutazionale di KRAS



Rete per la determinazione delle mutazioni di EGFR nel carcinoma del polmone



Rete per la determinazione delle mutazioni di KRAS nel carcinoma del colon-retto

www.egfrfastnet.it

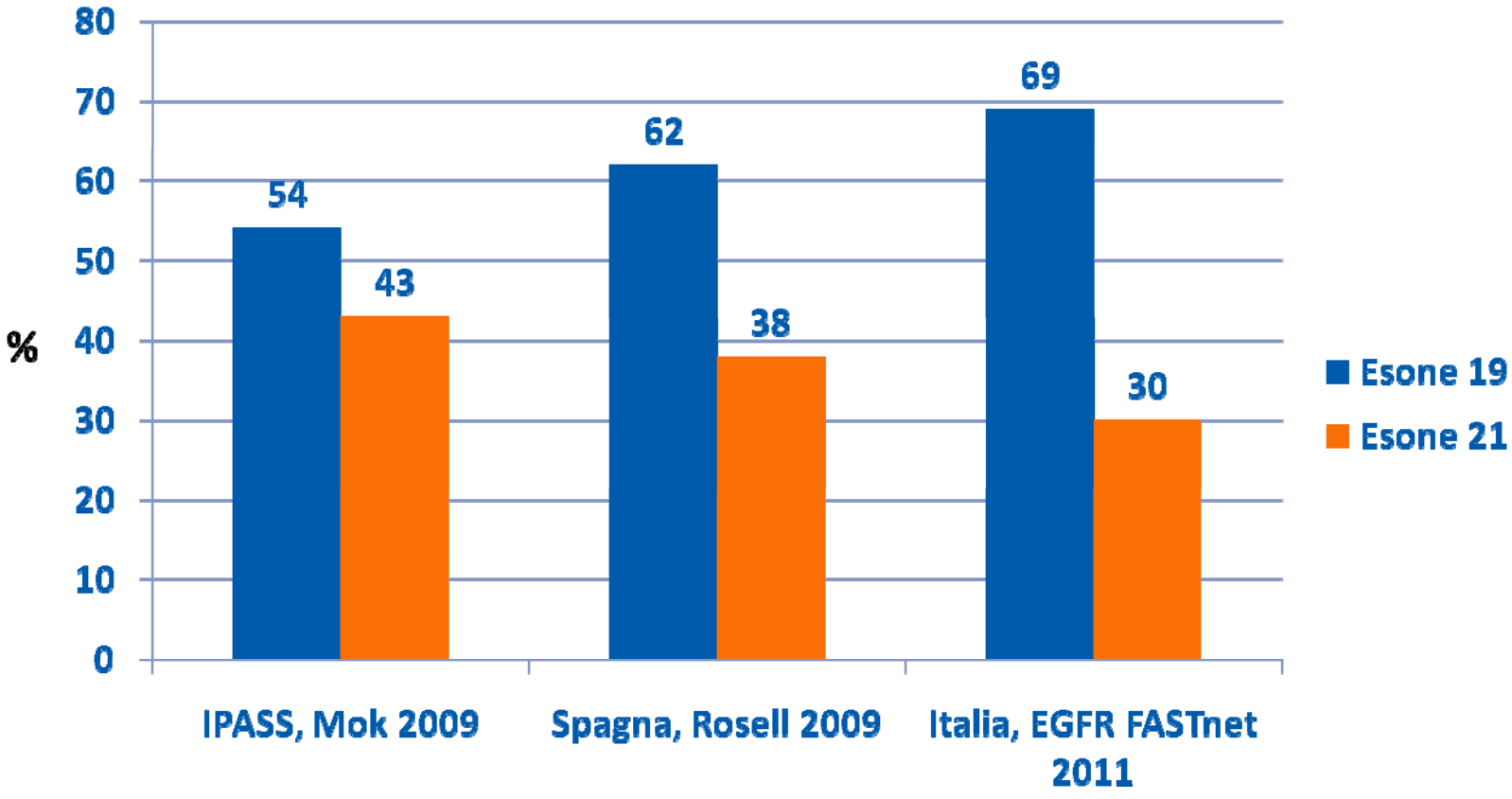
- 12 Centri coinvolti
- 272 oncologi e 75 patologi registrati
- 658 campioni esaminati in 6 mesi (luglio–gennaio 2011)



Determinazione mutazioni di EGFR nel NSCLC

	EGFR - FASTnet (Italia)	Rosell, NEJM 2009 (Spagna)
Pazienti N.	593	2105
Femmine Maschi	37.5% 62.5%	38.7% 61.3%
Ex-fumatori Fumatori Non fumatori	21.4% 52.9% 25.7%	48.0% 21.3% 30.7%
Adenocarcinoma	73.4%	79.0%
EGFR mutazioni	84 (14.2%)	350 (16.6%)

Mutazioni di EGFR nel NSCLC



L'integrazione laboratorio patologico e clinica: riflessioni finali tra “domanda” e “offerta”

“La domanda”

- Sviluppo continuo di farmaci mirati su bersagli cellulari e di terapie “personalizzate”
- Richiesta di test predittivi per migliorare la selezione dei pazienti

“L’offerta”

- Accesso a test validati
- Appropriatezza clinica e appropriatezza dei test
- Registrazione dei dati
- Realizzazione di un unico network nazionale