



All'incontro del gruppo di studio sulla **PATOLOGIA MOLECOLARE** tenutosi in data **27 maggio 2019** erano presenti i professionisti rappresentanti le seguenti Aziende:

A.O.U. Città della Salute e della Scienza di Torino

A.O.U. Maggiore della Carità Novara

A.O.U. S. Luigi Gonzaga Orbassano

A.O. SS. Antonio e Biagio e Cesare Arrigo Alessandria

A.O. S. Croce e Carle Cuneo

ASL Asti

ASL Città di Torino

AUSL Valle d'Aosta

IRCCS Candiolo

Fondazione Edo ed Elvo Tempia

Il 2° incontro del Gruppo si è aperto con una lezione magistrale del Dr. Fabrizio Carnevale Schianca, FPO-IRCCS Candiolo intitolata :”Le basi biologiche e le applicazioni cliniche dell'immunoterapia” . La relazione si è concentrata sul ruolo del sistema immunitario nel controllo della crescita tumorale e come la generazione di Anticorpi Monoclonali diretti verso il checkpoint immunitario (CTLA-4 e PD1) abbia modificato il trattamento di alcune neoplasie. Nei pazienti con melanoma avanzato l'Ipilimumab, il Nivolumab e il Pembrolizumab hanno rivoluzionato la prospettiva terapeutica; integrati con gli inibitori target specifici di BRAF e MEK hanno aperto assolutamente nuove prospettive di cura. Sono stati presentati diversi schemi di combinazione terapeutica con efficacia superiore alla monoterapia e risultati promettenti anche nella terapia adiuvante.

Il gruppo ha proseguito il lavoro della giornata affrontando i temi legati all'immunoterapia che direttamente coinvolgono le nostre attività ossia identificarne i marcatori molecolari associati alla risposta: seppure in Italia non siano ancora state autorizzate totalmente le opzioni terapeutiche, i laboratori di Patologia Molecolare della Regione Piemonte e VdA si sono già da tempo organizzati per la caratterizzazione dell'espressione di PDL1 e si stanno attrezzando anche per marcatori di terapie “agnostiche” ossia in grado di stabilire una responsività indipendentemente dall'istotipo tumorale.

La Dott.ssa Susanna Cappia ha relazionato sulla caratterizzazione molecolare del PD-L1 nelle cellule neoplastiche con particolare riferimento alle neoplasie polmonari di cui ha notevole



esperienza; essa si basa sulla determinazione dell' espressione immunoistochimica della molecola, potenzialmente effettuata su qualsiasi tipo di campione istologico (biopsia e pezzo operatorio da tumore primitivo o metastasi) ed anche su materiale citologico preparato come cito-incluso purché il campione contenga una quantità di cellule tumorali vitali sufficiente per l'indagine richiesta. E' assai importante determinare accuratamente la percentuale di cellule neoplastiche vitali che mostrano una immunoreattività a livello di membrana (non deve essere considerata l'immunoreattività citoplasmatica) completa o parziale e di qualsiasi intensità. E' raccomandato ricorrere ad anticorpi validati nell'ambito degli studi clinici registrativi; entrambi gli anticorpi testati per PDL1 (HC 22C3 pharmDx Agilent-Dako e P263 Ventana) hanno dimostrato avere prestazioni molto simili e possono pertanto essere considerati equivalenti e sono oggi disponibili commercialmente nell'ambito di kit CE-IVD garantendo una buona sensibilità. Per quanto riguarda l'interpretazione del test per PD-L1 numerosi sono gli aspetti da considerare sia legati all'immunoreazione che alla fase preanalitica compresa la fissazione. Questo test viene eseguito nella maggior parte delle Anatomie Patologiche afferenti alla Rete Oncologica ed è auspicabile che i diversi laboratori convergano in programmi di controllo di qualità che vista la particolarità del marcatore siano specifici per tipologia tumorale.

Nell'ultima parte dell'incontro la Dr.ssa Maria Scatolini della Fondazione Edo ed Elvio Tempia di Biella ha invece relazionato circa lo stato dell'arte della letteratura scientifica riguardante il Tumour Mutation Burden (TMB) ossia il numero totale di mutazioni somatiche/acquisite per regione cromosomica del genoma tumorale (Mut/Mb) che può variare sensibilmente fra i diversi tipi di tumore e fra diversi tumori dello stesso tipo. La sua importanza nell'ambito dell'immunoterapia dei tumori risiede nel concetto secondo il quale un accumulo di mutazioni è strettamente correlato alla presenza di neoantigeni e di conseguenza tumori con elevato TMB siano maggiormente immunogenici e rispondono meglio al trattamento immunoterapico. La valutazione del TMB può essere effettuata in NGS tramite Whole Exome Sequencing confrontando tessuto tumorale e controparte germinale. Tale approccio ha costi e complessità elevati per consentirne un inserimento nella routine clinica nonostante alcuni pannelli siano già stati approvati dall'FDA e inizino ad essere disponibili reagenti commerciali dedicati. Molti fattori influenzano il test e la sua interpretazione e vanno considerati ad evitare un'eccessiva eterogeneità di formulazione finale del TMB. Molti di questi fattori sono legati al tipo di materiale sottoposto all'analisi e alle metodiche impiegate. Tuttavia è ancora scarsa la conoscenza della reale correlazione tra TMB e risposta



all'immunoterapia e i dati vanno analizzati unitamente ad altri marcatori più consolidati come l'espressione di PDL1 e l'instabilità microsatellitare. Infine anche la refertazione del test richiede una particolare attenzione nel riportare in modo completo tutte le informazioni associate agli aspetti procedurali della metodica. In sostanza per l'inserimento dell'analisi TMB nella pratica clinica mancano ancora un'armonizzazione tra i test disponibili, un'adeguata standardizzazione con Controlli di Qualità dedicati e ulteriori studi di validazione clinica alla luce dei dati discordanti disponibili al momento.

E' interesse del nostro gruppo analizzare nel loro insieme le diverse strategie diagnostiche dedicate alla risposta all'immunoterapia campo di espansione notevole nell'ambito della medicina predittiva sul quale saremo sempre più coinvolti. Il gruppo decide di procrastinare all'incontro successivo la parte dedicata all'aggiornamento sull'instabilità microsatellitare a completamento e chiosa di un argomento così ampio e complesso.

Anche questa volta per ragioni di tempo abbiamo dovuto rimandare la parte dedicata alla refertazione delle analisi molecolari cui vogliamo dedicare giusti spazi e attenzione.

Sarà cura della segreteria alcuni giorni prima del prossimo incontro, previsto in data **20 giugno 2019, inviare una comunicazione con conferma del luogo e dell'OdG.**