

## Valutazione agnostica delle terapie immunologiche in monoterapia e in associazione: impatti sulla governance clinica e sul percorso del paziente

PAOLO MARCHETTI<sup>1</sup>

<sup>1</sup>UOC Oncologia, Policlinico Umberto I, Sapienza Università di Roma.

*Pervenuto su invito il 27 ottobre 2021.*

**Riassunto.** Dalla “one-size-fits-all medicine” alla medicina della stratificazione e di precisione, fino ad arrivare alla network oncology: il cambiamento di paradigma negli approcci terapeutici in oncologia sta richiedendo nuovi modelli assistenziali e di governance. Molecular tumor board, network analysis, real-world evidence: solo attraverso nuovi strumenti che non riducano la complessità delle sfide proposte sarà possibile introdurre innovazione nel sistema sanitario.

**Parole chiave.** Molecular tumor board, network analysis, real-world evidence.

Le nuove opportunità terapeutiche richiedono nuovi modelli assistenziali. Come mostrato nella figura 1, siamo partiti da una “one-size-fits-all medicine”, la medicina basata sulla intuizione di William Osler che, identificando alterazioni morfologiche in istologia, e associandole ai sintomi, individuava le malattie e quindi le terapie che andavano a curare un largo gruppo di persone. Poi si è inserita la medicina della stratificazione, cioè una medicina nella quale, avendo compreso che non tutti i pazienti rispondevano nello stesso modo ai trattamenti, si sono cercati fattori predittivi di risposta<sup>1</sup>.

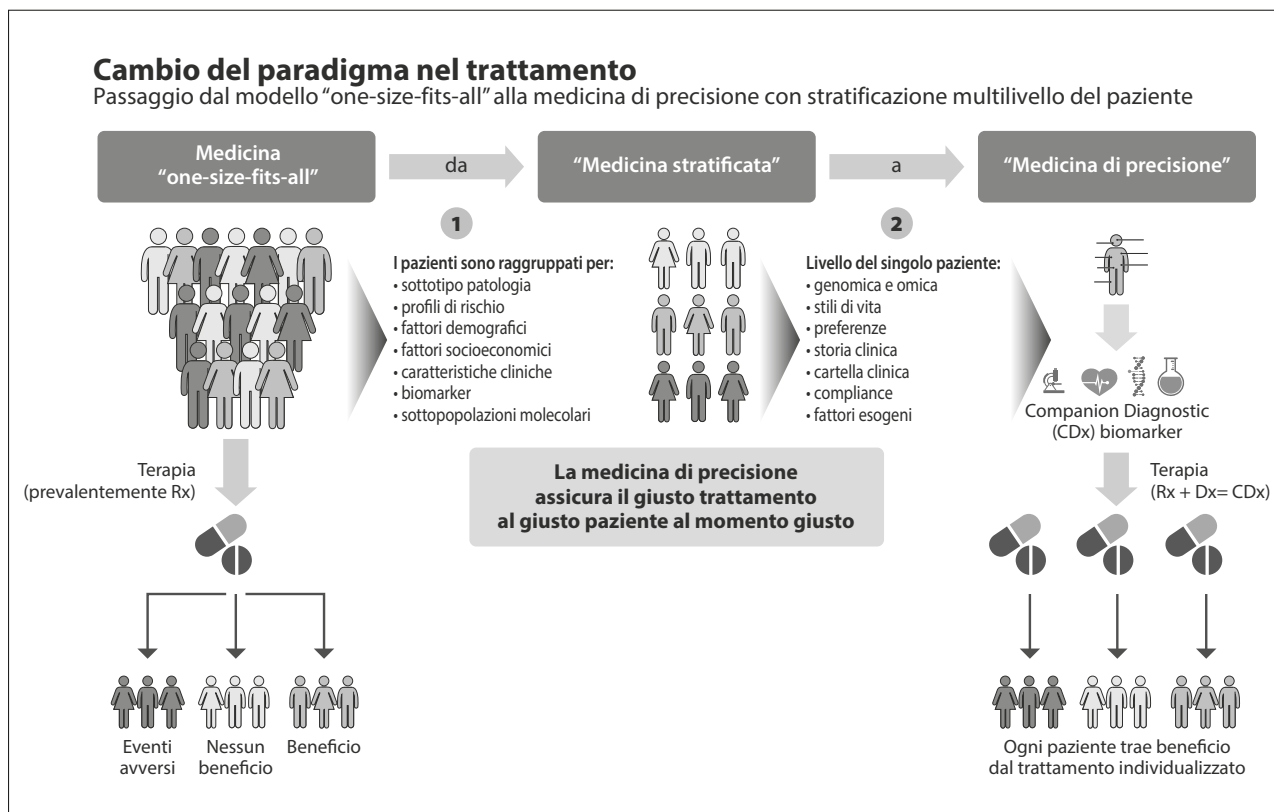
Per meglio comprendere questo passaggio basti pensare che alla fine degli anni Settanta l'ormonoterapia per il tumore della mammella era stata largamente soppiantata dalle iniziali chemioterapie disponibili per quelle pazienti, perché la risposta era intorno al 30%. Studiando la presenza del recettore per gli estrogeni si è visto che le pazienti affette da cancro della mammella metastatico che presentavano il recettore per gli estrogeni rispondevano al 60%. Andando a valutare poi una proteina post-trascrizionale e il recettore del progesterone come indicatore della funzionalità dell'intero processo di attivazione del segnale tra il legame dell'estrogeno e i prodotti post-trascrizionali, la percentuale di risposte nelle pazienti positive per il recettore degli estrogeni e per il recettore del progesterone saliva all'80%. Questo 80% corrisponde circa a quel 30% di pazienti che aveva mostrato una risposta quando il trattamento era somministrato alla popolazione non selezionata. La

*Agnostics of immunological therapies in monotherapy and in association: impacts on clinical governance and on the patient's journey.*

**Summary.** From “one-size-fits-all medicine” to stratified and precision medicine, to network oncology: the paradigm shift in therapeutic approaches in oncology is requiring new care and governance models. Molecular tumor board, network analysis, real-world evidence: only through new tools that do not reduce the complexity of the challenges will it be possible to introduce innovation into the healthcare system.

**Key words.** Molecular tumor board, network analysis, real-world evidence.

costante ricerca di un modo per stratificare i pazienti, tuttavia, presenta anch'essa un peccato originale che continuiamo a portarci dietro; basti pensare a tutto quello che è stato fatto sulla valutazione di PDL-1 creando una serie di confusioni, di complicazioni operative, di difficoltà per le anatomie patologiche che devono oggi effettuare la valutazione di questo test a seconda dell'impiego che ne vogliamo fare e dell'istologia della neoplasia, per capire come questo concetto della stratificazione, quindi di una piramide invertita dalla popolazione generale, in cui si cominciano a selezionare sottogruppi che hanno sempre maggiore probabilità di rispondere a quel trattamento, sia molto lontano da quel modello che dovrebbe tendere ad aiutare i nostri pazienti nella maniera più ampia possibile. In questo discorso si inseriscono le terapie agnostiche. Tuttavia, nel valutare queste terapie, è importante tenere in considerazione che non è sufficiente che la stessa mutazione sia presente in tessuti diversi. Per esempio, utilizzando la mutazione V600E di BRAF nel melanoma<sup>2</sup>, nel tumore del colon retto, nella Hairy Cell Leukemia (HCL), nel tumore del polmone o nel carcinoma papillifero della tiroide, si registrano percentuali di risposte al trattamento molto diverse, che vanno dal 95-98% della HCL, a meno del 5% nel tumore del colon retto. Tutto questo è reso molto più complicato non solo dall'eterogeneità tumorale, dal momento che è dimostrato<sup>3</sup> come all'inizio della malattia ci siano alcune mutazioni prevalenti e alla fine del percorso possano emergere mutazioni differenti, ma anche perché le patologie



**Figura 1.** Frost & Sullivan: Cambio del paradigma nel trattamento. Modificata da: Gilbert<sup>1</sup>.

concomitanti a loro volta interferiscono con la possibilità, o la maggiore probabilità, di insorgenza di altre alterazioni nel paziente. I farmaci utilizzati per le patologie concomitanti, inoltre, possono determinare effetti collaterali o compromettere l'efficacia dei trattamenti<sup>4</sup>. Risulta quindi chiaro il motivo per cui la semplice associazione tra una mutazione e un farmaco non sia sufficiente per sperare che tutto funzioni, anzi tale quadro semplicistico spesso è alla base dei tanti fallimenti osservati (figura 2).

Per esempio, ci sono interazioni con il microbiota, che possono inibire le risposte del sistema immunitario che invece intendiamo attivare quando agiamo sul rapporto tra PD-1 e PDL-1. Non tenendo in considerazione le condizioni iniziali dei nostri pazienti, finiamo per trattarli con l'immunoterapia come se fossero tutti uguali. Nessun oncologo tratterebbe mai un paziente con il cisplatino senza prima valutarne la funzionalità renale, quella cardiaca e in parte anche la funzionalità epatica, ma tutti quanti trattiamo i pazienti come se il sistema immunitario, il microbiota con le sue enormi influenze sul sistema immunitario, le condizioni generali del paziente fossero uguali. Basti pensare che nei pazienti con broncopneumopatie croniche ostruttive, nei quali c'è una costante attivazione del sistema immunitario, l'introduzione dei farmaci anti-PD-1 e anti-PDL-1 molto spesso è complicata da interstiziopatie anche molto gravi che vengono attribuite al farmaco impiegato per trattare la

neoplasia polmonare, dimenticando che riducendo la capacità di spegnimento della risposta dei linfociti T, nelle condizioni in cui questa attivazione è cronicamente presente, non possiamo far altro che assistere a un aggravamento delle condizioni della patologia di base dei pazienti. Occorre inquadrare in questo scenario sia i farmaci agnostici già approvati (tabella 1)<sup>5</sup> sia quelli in procinto di esserlo (tabella 2).

### La medicina di precisione oggi

Non mancano oramai documenti di consenso sullo sviluppo e l'organizzazione dell'oncologia mutazionale in Italia, o linee guida come quelle di Alleanza Contro il Cancro o le raccomandazioni dell'AIOM con gruppi multidisciplinari<sup>7-9</sup> per definire la governance di un processo innovativo, che però risente di un possibile errore alla base delle ricerche effettuate.

Durante la seconda guerra mondiale fu chiesto allo statistico Abraham Wald di valutare quali fossero i punti da rinforzare nei bombardieri per evitare che fossero abbattuti dal fuoco nemico. E la sua risposta fu: è inutile rinforzare le aree maggiormente colpite, perché quelli che vedete sono tutti aerei rientrati alla base; quello che dovremmo capire è quali sono i colpi che hanno fatto cadere gli aerei che non sono tornati, quindi paradossalmente rinforzare tutto quello che non risulta colpito perché vitale, come per es., i motori (figura 3).

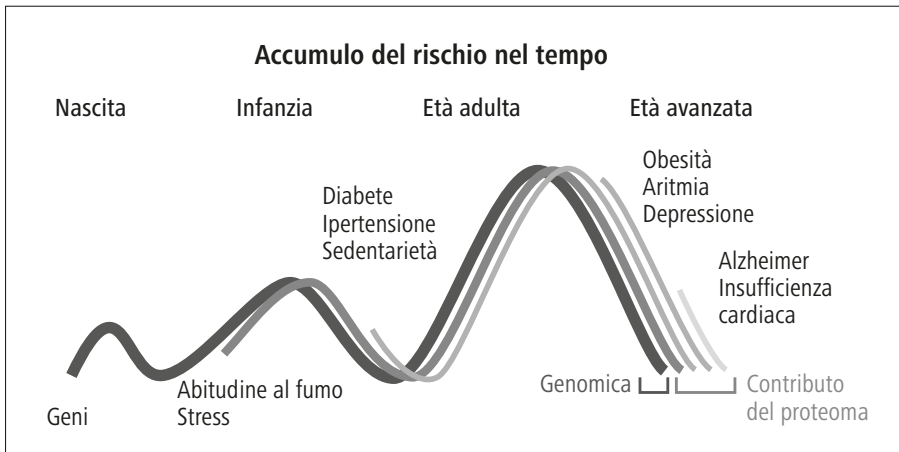


Figura 2. Il rischio aumenta con l'età e le patologie concomitanti. Modificata da: Van Eyk e Snyder<sup>4</sup>.

Tabella 1. Approvazione da parte della FDA dei farmaci agnostici.

Farmaco	Data prima approvazione (agenzia regolatoria)	Meccanismo	Indicazione generale
Pembrolizumab	2017	Inibizione PD-1	Pazienti adulti e pediatrici con tumori solidi con dMMR/MSI-H
Larotrectinib	2018	Inibizione NTRK	Pazienti adulti e pediatrici con tumori solidi con fusione di NTRK
Entrectinib	2019	Inibizione NTRK	Pazienti adulti e pediatrici con tumori solidi con fusione di NTRK
Pembrolizumab	2020	Inibizione PD-1	Pazienti adulti e pediatrici con tumori solidi non resecabili o metastatici TMB-H (≥10 mut/Mb)

Modificata da: Adashek et al.<sup>5</sup>

Tabella 2. Farmaci agnostici antitumorali in sviluppo.

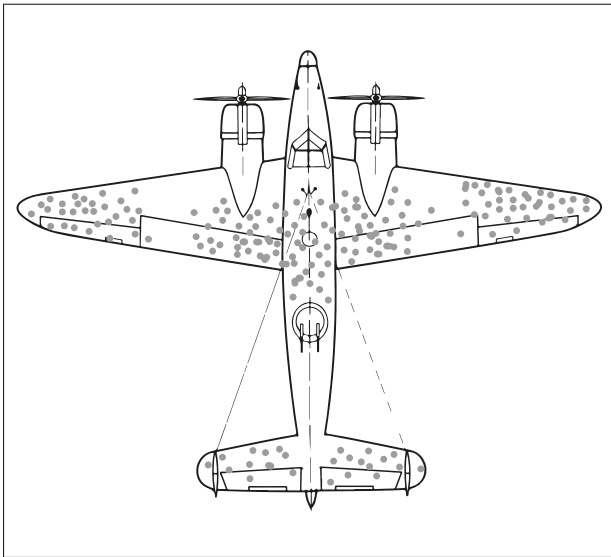
Prodotto	Azienda	Target	Fase di sviluppo
Selitrectinib	Bayer	TRK	I/II
Repotrectinib	Turning Point Therapeutics	ALK, ROS1 e TRK	I/II
Debio1347	Debiopharm Group	FGFR	II*
Pralsetinib	Blueprint Medicines Corporation	RET	I/II*
Selpercatinib	Eli Lilly	RET	I/II*
TPX-0046	Turning Point Therapeutics	RET e SCR	I/II
Dubermatinib	Tolero Pharmaceuticals	Chinasi AXL	I/II*
PLX8394	Plexxikon	BRAF	I/II

\*Sviluppo specifico per nuove indicazioni in corso.

ALK= anaplastic lymphoma kinase; FGFR= fibroblast growth factor receptor; TRK= tropomyosin receptor kinase.

Noi stiamo commettendo lo stesso errore, quello cioè di considerare ancora una volta quali sono gli elementi che ci consentono di ottenere una migliore previsione delle risposte dei nostri pazienti, trascurando la necessità di capire cosa c'è dietro la presenza di una mutazione, ma, soprattutto, nell'ambito del sistema immunitario, cosa c'è dietro l'enorme quantità di interazioni (rappresentate

nella figura 4), dalla liberazione degli antigeni (la cosiddetta "morte cellulare immunogenica") alla fase della presentazione antigenica, al priming della risposta immunitaria, alla rimodulazione della ripopolazione linfocitaria all'interno del tumore, alla capacità di rendere queste cellule maggiormente capaci di infiltrarsi e quindi riconoscere le cellule tumorali ed eliminarle.



**Figura 3.** Mappa ipotetica dei punti di un aereo maggiormente colpiti durante la seconda guerra mondiale.  
 Tratto da: Wikipedia. CC BY-SA 4.0: Martin Grandjean, McGeddon, Cameron Moll.

Si pensi agli importanti risultati ottenuti dalla chemioterapia associata all'immunoterapia o dall'associazione tra ipilimumab e nivolumab nei diversi tumori in cui è stata studiata. È evidente che riuscire ad aumentare la possibilità di riconoscimento degli antigeni attraverso un rilascio degli antigeni tumorali con una chemioterapia finalizzata a mettere il nostro sistema immunitario nelle condizioni di acquisire un maggior numero di informazioni sugli antigeni per poi trasmetterle al suo interno e amplificare quindi la risposta, è un percorso sicuramente complesso che prevede la riscrittura delle informazioni in una modalità diversa. Il gruppo di lavoro con Lorenzo Farina, alla Sapienza Università di Roma, e con Joseph Loscalzo, dell'Università di Harvard, sulla network medicine si concentra quindi sulla necessità di non studiare più le mutazioni, e quindi le singole alterazioni che il tumore presenta, ma piuttosto quali sono i rapporti tra le vie di segnale determinate da queste mutazioni. Nella network oncology, la necessità non è più quella di capire l'associazione mutazione-farmaco, ma quella di capire come quella mutazione in un network complesso come quello di un organismo malato di cancro, che ha altre sue fragilità, altre sue comorbilità, altri farmaci assunti per le altre patologie, possano interferire nella rimodulazione della risposta immunitaria e quindi come tutto questo possa essere riscritto in maniera diversa.

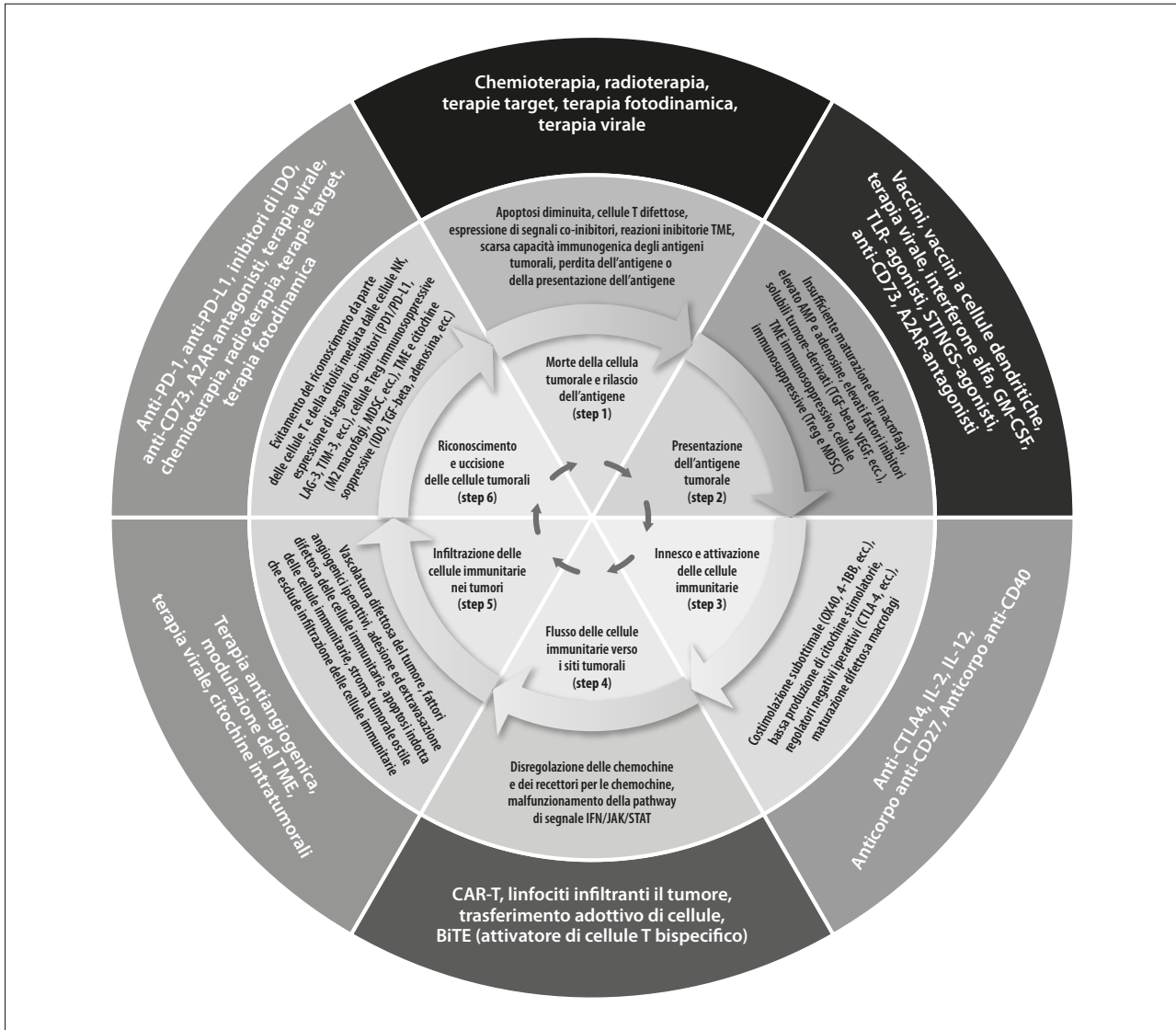
Da qui parte la necessità di una serie di compiti affidati ai Molecular Tumor Board (MTB), dall'identificazione dei laboratori di riferimento alla valutazione dei casi dei pazienti da discutere. All'inizio di questo percorso era invalsa l'idea che i MTB dovessero essere degli argini amministrativi alla proliferazione sconosciuta e non controllata di test di profilazione che determinavano poi l'esigenza o la richiesta da parte

dei pazienti o delle associazioni di pazienti di trattamenti che non erano stati valutati per quella patologia, in quel momento, in quel tipo di tumore. Ma il ruolo dei MTB, come anche confermato dall'esperienza che stiamo effettuando in questi mesi dopo l'apertura del "Rome Trial", non è solamente quello di associare farmaco e mutazione. I dati che sono emersi nei primi 180 pazienti che abbiamo arruolato dai 46 centri italiani che partecipano allo studio hanno dimostrato che dalla contaminazione e integrazione di saperi tra genetisti, biologi molecolari, clinici scaturisce un vantaggio per tutti. Sono infatti emersi risultati totalmente inattesi: per esempio, che possiamo migliorare la terapia proposta, perché troviamo delle alterazioni all'interno del profilo genomico che ci fanno capire che la chemioterapia scelta su base meramente clinica sarebbe stata totalmente inefficace. Abbiamo aumentato il numero di pazienti che inviamo ad altri centri, laddove non ci sia all'interno del Rome trial una risposta terapeutica per quel determinato farmaco, ampliando quindi l'opportunità di cura di quel paziente, che altrimenti se non avesse avuto la profilazione e la discussione all'interno di un MTB, non sarebbe stato in grado di accedere a quell'opportunità terapeutica, questo si traduce anche in un aiuto per il sistema sanitario nazionale perché, aumentando il numero di pazienti inseriti in studi clinici in altre città del nostro Paese, non solo riduciamo la spesa per trattare quel paziente, ma aumentiamo la capacità di attrazione di studi clinici per i nostri malati.

Un terzo aspetto da sottolineare è l'aumento importante del numero di pazienti che presentano mutazioni somatiche suggestive per la possibile presenza di mutazioni germline: in caso di positività viene allertata la famiglia e vengono attuate le strategie di prevenzione per tutti. Per questo motivo è riduttivo valutare il costo della profilazione in funzione del numero di pazienti che traggono vantaggio da quel trattamento, dal momento che una profilazione estesa apre ai nostri pazienti una serie di opportunità diverse. Il MTB non è quindi un inutile aggravio burocratico nella nostra attività clinica, ma è una straordinaria possibilità di crescita.

Infine, è necessario poter disporre di dati di real-world evidence al fine di strutturare trial clinici il più rappresentativi possibili della reale pratica clinica. È necessario raccogliere le informazioni in maniera prospettica, poter disporre di tutte le immagini in formato DICOM, per poi poterli analizzare nel tempo e studiare possibili effetti che non si erano potuti considerare su popolazioni di modeste dimensioni, in modo che ci possa essere un'analisi *ex post* di dati raccolti prospetticamente, quindi non gravati di tutti i numerosi bias degli studi retrospettivi; tutto questo alla scopo di fornire agli enti regolatori una diversa interpretazione del valore dei nostri trattamenti e riuscire a proporre un modello di ricerca che non percorra solamente strade già conosciute, ma che abbia il coraggio di percorrerne di nuove.

*Conflitto di interessi:* l'autore dichiara l'assenza di conflitto di interessi.



**Figura 4.** Cancer-immunity cycle: meccanismi immuno-resistenti e strategie per l'immunoterapia antitumorale.  
 Legenda: TME= microambiente tumorale.

**Bibliografia**

- Gilbert G. The bio immune(g)ene medicine or how to use a maximum of molecular resources of the cell for therapeutic purposes. *Edelweiss Appli Sci Tech* 2019; 3: 26-9.
- Falcone R, Conte F, Fisco G, et al. BRAF<sup>V600E</sup>-mutant cancers display a variety of networks by SWIM analysis: prediction of vemurafenib clinical response. *Endocrine* 2019; 64: 406-13.
- Lin PC, Yeh YM, Wu PY, et al. Germline susceptibility variants impact clinical outcome and therapeutic strategies for stage III colorectal cancer. *Sci Rep* 2019; 9: 3931.
- Van Eyk JE, Snyder MP. Precision medicine: role of proteomics in changing clinical management and care. *J Proteome Res* 2019; 18: 1-6.
- Adashek JJ, Subbiah V, Kurzrock R. From tissue-agnostic to n-of-one therapies: (r)evolution of the precision paradigm. *Trends Cancer* 2021; 7: 15-28.
- Looney AM, Nawaz K, Webster RM. Tumour-agnostic therapies. *Nat Rev Drug Discov* 2020; 19: 383-4.
- Martini N, De Maria R, Amunni G, et al. (a cura di). Documento di consenso sullo sviluppo e sull'organizzazione dell'oncologia mutazionale in Italia. *Supplementi di Politiche Sanitarie* 2020; 21 (suppl. 1): 1-12.
- Linee Guida per l'istituzione e la gestione dei Molecular Tumor Board negli Istituti di Alleanza Contro il Cancro. 2021. Disponibile su: <https://bit.ly/2ZHSGC7> [ultimo accesso 29 ottobre 2021].
- Russo A (a cura di). *Raccomandazioni AIOM "Tumor Board Molecolare"*. Milano: AIOM: 2020. Disponibile su: <https://bit.ly/3pKqXeJ> [ultimo accesso 29 ottobre 2021].
- Pan C, Liu H, Robins E, et al. Next-generation immunoncology agents: current momentum shifts in cancer immunotherapy. *J Hematol Oncol* 2020; 13: 29.

Indirizzo per la corrispondenza:  
 Prof. Paolo Marchetti  
 UOC Oncologia  
 Policlinico Umberto I  
 Sapienza Università di Roma  
 Viale del Policlinico 155  
 00161 Roma  
 E-mail: [paolo.marchetti@uniroma1.it](mailto:paolo.marchetti@uniroma1.it)