



MOLECULAR TUMOR BOARD: PERCORSO PER L'ANALISI MOLECOLARE DI CASI SELEZIONATI

a cura di: componenti del *Molecular Tumor Board (MTB)*

PREMESSA

La diagnostica di laboratorio in ambito oncologico è stata oggetto di numerose e rilevanti innovazioni tecnologiche e scientifiche negli ultimi anni, portando allo sviluppo e alla messa a punto di indagini specifiche, in ottica di terapie personalizzate con farmaci biologici, verso le quali anche l'oncologia tende sempre di più. Le terapie a bersaglio molecolare 'mirate' prevedono un meccanismo di azione che si basa sulla capacità di legarsi specificamente ai bersagli molecolari identificati nelle cellule tumorali, lasciando inalterate le cellule normali, contrariamente a quanto avviene con approcci terapeutici classici quali ad esempio la chemioterapia. Una sorta di 'firma genetica', con bersagli molecolari ben precisi.

Se da una parte lo sviluppo ed utilizzo delle terapie biomolecolari rappresenta una grande innovazione ed opportunità per la cura del cancro, d'altro canto tali approcci diagnostico-terapeutici necessitano di una riflessione accurata in termini di standardizzazione dei test stessi sul territorio, in virtù della trasversalità ed omogeneità a cui la rete oncologica regionale tende.

Non vi è dubbio però che lo sviluppo della terapia molecolare in oncologia abbia migliorato la qualità di vita dei pazienti, anche in riferimento a effetti collaterali spesso contenuti.

La DGRT n.634/2019 "Approvazione documento di indirizzo pluriennale in ambito oncologico", quale riferimento tecnico per le azioni programmatiche e la governance della rete oncologica regionale, ha previsto, infatti, un apposito capitolo nel quale si auspicava la costituzione di tavoli di lavoro regionali ad hoc.

Infatti, si è resa sempre più stringente la necessità di costituire un nucleo di esperti regionale, con l'obiettivo di definire le diagnostiche molecolari ritenute appropriate, i tempi e le sedi di erogazione in ambito regionale; in quest'ottica, il Coordinamento della rete oncologica regionale fornisce supporto e diventa punto di unione tra tutte le competenze coinvolte, al fine di garantire omogeneità e appropriatezza rispetto a questo tipo di indagini, in modo che tutti i pazienti eleggibili possano usufruire della personalizzazione della terapia oncologica, creando omogeneità e riducendo le disuguaglianze.

COSTITUZIONE DEL MOLECULAR TUMOR BOARD REGIONALE

Rilevato che negli ultimi anni si è assistito ad un notevole sviluppo della medicina personalizzata, nella quale le metodiche diagnostiche si basano su analisi molecolari approfondite dei tumori e che, associate all'intrepretazione dei big data e alla disponibilità di nuovi farmaci, stanno rapidamente rivoluzionando l'approccio terapeutico alla malattia oncologica, creando al tempo stesso aspettative talvolta enfatizzate e l'espansione di una domanda di prestazioni non sempre appropriate, con la DGRT n 689/2020 *Rete oncologica regionale - Istituzione del gruppo di lavoro interdisciplinare molecular tumor board (MTB)* è stato costituito un team di esperti multidisciplinare che ha il compito di fornire risposte ed indirizzi a supporto del servizio sanitario regionale ed in particolare della rete

Insieme in Toscana per capire, evitare e curare il cancro

oncologica regionale, sia in riferimento alla *governance* del sistema, sia sugli aspetti clinici e di comunicazione, al fine di governare l'accesso ai nuovi approcci terapeutici secondo appropriatezza, garantire un'offerta di qualità della rete, promuovere l'omogeneità nelle procedure sul territorio regionale, e definire una organizzazione basata sull'equilibrio costo/efficacia, anche attraverso l'acquisizione di dati clinici confrontabili.

La costituzione del MTB regionale prevede:

- il Direttore Generale di ISPRO o suo delegato,
- il Coordinatore Scientifico di ISPRO o suo delegato,
- il Responsabile del Registro Toscano Tumori o suo delegato,
- il Responsabile del Laboratorio MES della Scuola Superiore Sant'Anna di Pisa o suo delegato,
- i tre componenti appartenenti al Servizio Sanitario Regionale nominati nel Comitato Scientifico di ISPRO di cui all'art. 9 della LR 74/2017,
- il Presidente della Commissione Regionale di Bioetica o suo delegato,
- un Responsabile di struttura di Anatomia Patologica per ciascuna delle Aziende Sanitarie Territoriali della Regione Toscana e delle Aziende Ospedaliero-Universitarie Careggi, Senese e Pisana, individuato dal Direttore Generale dell'Azienda di appartenenza,
- il Direttore del Centro Regionale di Oncoematologia Pediatrica (CROP), di cui alla DGR 419/2015 o suo delegato,
- il Direttore dell'Unità Supporto alle Politiche del Farmaco Regionali di ESATR o suo delegato,
- un farmacologo con specifiche competenze sul tema, individuato dal Direttore Generale di ISPRO,
- un ematologo esperto nelle materie di competenza, individuato dal Direttore Generale di ISPRO;
- i dirigenti responsabili dei Settori Regionali competenti in materia di farmaceutica, di reti cliniche e di tariffazione delle prestazioni sanitarie o loro delegati.

Le funzioni ed i compiti del MTB riguardano aspetti di *governance* (criteri di selezione dei pazienti, repertorio regionale dei test biomolecolari, individuazione dei laboratori dove eseguire le prestazioni, criteri per la definizione delle tariffe, analisi e la valutazione dei casi sottoposti o da sottoporre ai test con report mutazionale), aspetti clinici (valutazione di casi indirizzati dai GOM, funzioni di *second opinion*, monitoraggio su casistica regionale) e funzioni di supporto alla direzione regionale e all'assessorato competenti in materia di salute per gli aspetti relativi alla comunicazione istituzionale nonché nella definizione di eventuali specifici percorsi formativi.

ISPRO, nella sua funzione di coordinamento della rete oncologica regionale e di coordinamento operativo del MTB, ha recepito la DGRT n 689/2020 “Rete oncologica regionale - Istituzione del gruppo di lavoro interdisciplinare molecular tumor board (MTB)” con apposita Delibera Aziendale n. 243/2020 “Costituzione Gruppo di Lavoro interdisciplinare Molecular Tumor Board (MTB)”.

L'istituzione di un MTB in Regione Toscana si armonizza con la letteratura di riferimento e le linee guida della Società Europea di Oncologia Medica - ESMO (*Organisation and role od the Molecular Tumor Board, Rodrigo Dienstmann, ESMO, 28.11.2019*).

Insieme in Toscana per capire, evitare e curare il cancro

MODELLO ORGANIZZATIVO

Selezione dei pazienti eligibili

L'accesso al MTB è veicolato dal GOM/Dipartimento Oncologico competente (accesso indiretto).

Le tipologie di casi oncologici candidabili ad un invio all'attenzione del MTB sono:

- paziente metastatico in buone condizioni cliniche, in assenza di importanti comorbidità, con un carico di malattia non particolarmente importante, motivato a proseguire le cure e fallimento dei trattamenti standard;
- paziente che dopo una prima linea per la malattia metastatica abbia un'evoluzione particolarmente inattesa e sfavorevole che possa far prevedere uno scarso beneficio per terapie di salvataggio standard;
- paziente con patologia tumorale metastatica molto rara (<6 casi su 100.000 abitanti) e per la quale siano disponibili possibilità terapeutiche molto limitate.

Identificazione delle indagini biomolecolari aggiuntive rispetto ai test già disponibili

La definizione delle indagini diagnostiche di approfondimento richieste in aggiunta all'elenco standard degli esami di diagnostica molecolare già previsti di routine dai vigenti PDTA, protocolli e linee guida (e quelli che viceversa non hanno sufficienti evidenze scientifiche), da inserire all'interno della proposta del Servizio Sanitario Regionale, non può prescindere dalla dotazione strumentale e dall'expertise del laboratorio.

Con le dotazioni tecnologiche attualmente disponibili si può prevedere una tipizzazione fino a 56 geni, mentre l'implementazione deve prevedere pannelli ampi con piattaforme genomiche e trascrittomiche con almeno 500 geni. I vari pannelli potranno essere aggiornati.

Tipologie di analisi

- analisi markers agnostici;
- analisi varianti rare tumore specifiche;
- analisi pannelli genici estesi (es. pannelli generici tumori solidi);
- profili di espressione genica.

Tipologie di alterazioni identificabili

- alterazioni predittive per farmaci approvati in quel tipo di tumore;
- alterazioni predittive per farmaci approvati in altri tipi di tumore;
- alterazioni predittive markers agnostici;
- alterazioni predittive in biomarkers oggetto di trials clinici o con farmaci off-labels disponibili;
- alterazioni di resistenza;
- alterazioni con valenza prognostica;
- alterazioni a significato clinico non noto.

Insieme in Toscana per capire, evitare e curare il cancro

Pannelli genici estesi non tumore specifici (oncogeni-oncosoppressori)

Pannello	Numero geni/varianti	Strumento
Variant Plex® Solid Tumor – Archer	67 GENI DNA: CNV, SNP/InDel, riarrangiamenti	NextSeq 550Dx; MiSeq – Illumina
FusionPlex® Solid Tumor – Archer	53 GENI RNA: fusioni geniche	NextSeq 550Dx; MiSeq – Illumina
TruSight™ Oncology 500	523 GENI DNA: CNV, SNP/InDel, riarrangiamenti RNA: fusioni geniche MSI TMB	NextSeq 550Dx – Illumina
Oncomine Comprehensive Assay Plus	500 GENI DNA: CNV, SNP/InDel, riarrangiamenti RNA: fusioni geniche MSI TMB	ION S5 System – Genexus ThermoFisher

Pannelli di espressione genica (nanosting)

Il profilo di espressione genica permette di studiare la differenza tra cellule normali e cellule tumorali al fine di:

- determinare l'origine genetica di percorsi deregolati alla base della tumorigenesi;
- fornire potenziali bersagli per il trattamento farmacologico;
- identificare nuovi biomarcatori e firme genomiche.

Pannello	numero geni	pathways
PanCancer IO 360 Gene Expression Panel	770 GENI	microambiente tumorale, interazione tumore e sistema immunitario
PanCancer Pathways Panel	770 GENI	MAPK, STAT, PI3K, RAS, ciclo cellulare, apoptosi, Hedgehog, Wnt, riparazione del DNA, regolazione della trascrizione, rimodellamento cromatina e TGF-β.
PanCancer Progression Panel	770 GENI	angiogenesi, matrice extracellulare, transizione epitelio-mesenchimale (EMT) e metastasi
IN ALTERNATIVA PANNELLI CUSTOM AD HOC PER OGNI TUMORE		

Insieme in Toscana per capire, evitare e curare il cancro

Sede fisica di erogazione delle indagini molecolari aggiuntive

Tenuto conto:

- del volume di casi attesi;
- delle tecnologie disponibili;
- della necessità di centralizzare in pochi centri;
- della geografia sanitaria della Regione Toscana, suddivisa in 3 Aree Vaste,

si propone di centralizzare le analisi in 3 centri specializzati corrispondenti alle 3 Aziende Ospedaliero Universitarie, andando a coprire così omogeneamente tutto il territorio, fermo restando la responsabilità, gli aspetti organizzativi e di governance che sono invece omogeneamente condivisi tra tutti i componenti del Board, in un'ottima di ampia e piena integrazione multidisciplinare.

Autorizzazione da parte del Settore Regionale Politiche del Farmaco

Se la tipizzazione effettuata a seguito di approvazione del MTB, prevede l'attivazione di una terapia, che nella maggior parte di casi sarà per indicazione *off-label*, l'erogazione del farmaco avverrà secondo il percorso già stabilito dalla normativa nazionale e regionale (DGRT 547/2018).

Monitoraggio

Entro un anno il percorso verrà rivalutato, in base a:

- reale numero di richieste di valutazioni di casi inviati al Board di esperti;
- expertise dei professionisti coinvolti;
- tecnologia presente nei Centri specializzati,

senza escludere una eventuale possibilità di centralizzazione dei casi in base alla tipologia di analisi, patologia neoplastica e/o apparato coinvolto.

Tariffazione delle prestazioni

La valorizzazione economica delle prestazioni è strettamente legata al numero dei casi, alle eventuali spese per reagenti, personale, utilizzo/ottimizzazione delle apparecchiature.

In questo senso, il benchmarking rispetto ai 3 Centri individuati risulta fondamentale per la definizione e standardizzazione delle tariffe, insieme alla istituzione di un tavolo ad hoc al quale siano presenti anche le competenze regionali in materia di catalogo/nomenclatore delle prestazioni ambulatoriali e di laboratorio.

Insieme in Toscana per capire, evitare e curare il cancro