

s.s. Diagnostica molecolare

Studio prospettico dei fattori di prognosi molecolari e cellulari della leucemia linfatica cronica

Linea di ricerca: 3 - Ottimizzazione e personalizzazione delle strategie terapeutiche

Programma: a - Definizione del profilo di rischio individuale in pazienti con neoplasia in fase iniziale o avanzata

Responsabile scientifico: Giovanna Cutrona

Altro personale della struttura partecipante al progetto: Simona Zupo, Mauro Megna

Anno di inizio: 2009

Durata: 36 mesi

Parole chiave: leucemia linfatica cronica; stimolazione antigenica; fattori prognostici; immunoglobuline di superficie; progressione neoplastica

Altre strutture IST partecipanti: s.c. Oncologia medica C (M. Ferrarini, D. Reverberi, R. Massara)

Tipologia progetto: clinico-epidemiologica osservazionale

Area di interesse: diagnostica

Soggetti cofinanziatori: GISL; Compagnia di San Paolo

Background

La leucemia linfatica cronica (CLL) è una malattia linfoproliferativa caratterizzata dall'accumulo di linfociti B di piccola taglia nel sangue periferico e negli organi linfoidi periferici. La B-CLL è una malattia che insorge nell'anziano con una incidenza di 3-4 casi su 100.000. Il decorso clinico è eterogeneo, alcuni pazienti sopravvivono per lungo tempo senza bisogno di intervento terapeutico, altri soccombono rapidamente. In passato si pensava che la malattia fosse di accumulo di linfociti B immuno-incompetenti con un apparato apoptotico difettivo. Attualmente la B-CLL è considerata una patologia di cellule B immunocompetenti che si rinnovano continuamente. Le capacità proliferative variano a seconda dei casi e la risposta antigenica è probabilmente coinvolta nella regolazione della proliferazione del clone leucemico.

Negli ultimi dieci anni sono stati identificati diversi marcatori prognostici. Tra questi, tre importanti che possono predire con una certa precisione il decorso clinico dei pazienti con CLL, sono CD38, ZAP-70, e stato mutazionale dei geni VH delle immunoglobuline. Sia l'espressione del CD38 che dello ZAP-70 hanno un alto valore prognostico indipendente, tuttavia per definire i casi positivi o negativi le metodiche di misurazione devono ancora essere standardizzate per un uso clinico di routine. A questi marcatori si aggiungono le anomalie cromosomiche, quali la delezione del 17q13 (che coinvolge il gene p53) e dell'11q22-23 che sono di cattiva prognosi. Tuttavia queste anomalie si osservano nelle fasi tardive di malattia.

Nel tentativo di chiarire il peso che i marcatori di prognosi già studiati hanno, da soli o in combinazione, all'esordio e durante il corso della malattia è stato approvato e attivato dal GISL (gruppo Italiano linfomi) nel 2007 un protocollo osservazionale prospettico O-CLL1-"Prospective Collection of Biological Data of Prognostic Relevance in Patients with B-Cell Chronic Lymphocytic Leukemia" nell'ambito del quale gli studi biologici e molecolari su almeno 500 pazienti con CLL saranno centralizzati nel nostro istituto. Questo anche allo scopo di standardizzare le metodiche di misurazione dei fattori di prognosi e testarne di nuovi, oltre che valutare il significato prognostico di nuove alterazioni cromosomiche possibilmente patogenetiche della malattia.

Obiettivo generale del progetto ed eventuali obiettivi secondari

L'obiettivo principale del progetto è di sviluppare un indice prognostico biologico in pazienti con leucemia linfatica cronica in stadio Binet A alla diagnosi che non necessitano di terapia in accordo con le linee guida NCI e validare in maniera prospettica lo score proposto basato sulla presenza/assenza di 1, 2, o 3 marcatori di prognosi sfavorevoli come CD38, ZAP-70 e stato mutazionale dei geni IgV. Sulla base di questo sistema di score i pazienti saranno divisi in tre gruppi: basso rischio (score 0), rischio intermedio (score 1) e alto rischio (score 2-3), con decorso clinico significativamente differente.

Gli obiettivi secondari saranno i seguenti:

1. Produzione di un grande database di almeno 500 casi di leucemia linfatica cronica classificati secondo marcatori di prognosi classici (ZAP-70, CD38, stato mutazionale dei geni IgV e la maggior parte delle alterazioni citogenetiche tipiche della CLL).
2. Standardizzazione delle metodiche per l'analisi dei marcatori di prognosi CD38 e ZAP-70
3. Determinazione e validazione di nuovi marcatori capaci di distinguere nuovi sottogruppi di CLL in clinica. I casi di CLL saranno testati per altri marcatori che sono espressi in maniera variabile, come il CD22 e le immunoglobuline di superficie IgM e IgD o IgG e IgA (come intensità media di fluorescenza, MFI). Infatti studi preliminari sulla proliferazione/apoptosi/sopravvivenza di cellule di CLL stimulate in vitro via IgM o IgD di superficie, hanno dimostrato differenze nelle vie di trasduzione di segnale attivate dai due diversi isotipi, le quali possono spiegare il differente esito della stimolazione stessa. Le differenze in magnitudine di risposta dipendono anche dall'espressione delle Ig di superficie (MFI) che possono diventare un utile marcatore prognostico facile da testare.

Consuntivo 2010 - Programmazione 2011

- Inoltre sono stati fatti degli studi preliminari sull'identificazione di molecole che sono espresse in maniera differenziale nei sottogruppi di CLL (come TNFR1, TNFR2, PTEN, CRY1, SRI, LPL, IL21-R, IL23-R). Questi marcatori saranno validati a livello cellulare mediante citofluorimetria e/o e testate per il loro valore predittivo in clinica.
- Valutazione di nuove alterazioni cromosomiche possibilmente patogenetiche della malattia mediante analisi SNP (studio integrato genomico).

Impatto assistenziale certo o potenziale

La standardizzazione dei marcatori di prognosi già conosciuti e la validazione nell'ambito di una casistica ben studiata di pazienti all'esordio di malattia e alla progressione ha un'importanza notevole nella decisione di quali marcatori utilizzare per conoscere e individuare precocemente i casi di CLL (circa il 30%) che vanno incontro rapidamente a progressione di malattia e poi a morte nonostante le attuali terapie.

In aggiunta la validazione di nuovi marcatori prognostici e anomalie cromosomiche capaci di distinguere nuovi sottogruppi di CLL in clinica possono essere di valido aiuto nella classificazione di questa malattia e modificare in ultima analisi l'attuale approccio terapeutico soprattutto nei casi a cattiva prognosi.

Risultati e prodotti 2010

Nel 2010 sono stati arruolati nell'ambito del protocollo osservazionale prospettico O-CLL1 attivato dal GISL (gruppo Italiano linfomi) 63 nuovi casi di CLL con stadio di malattia Binet A. Abbiamo ricevuto inoltre 13 campioni di casi con progressione di malattia (Binet B e C) e 58 casi dopo 36 mesi dallo studio alla diagnosi. Questi campioni, sono stati analizzati per l'espressione dei marcatori di prognosi conosciuti: CD38, ZAP-70 e stato mutazionale dei geni IgV. Sulla base della presenza/assenza di 1, 2, o 3 di questi marcatori di prognosi sfavorevoli abbiamo completato l'analisi dello score di 56/63 dei casi all'esordio di malattia: n 20 casi con score 0, 14 casi con score 1, 15 casi a score 2 e 7 casi a score 3. Dei casi studiati dopo 36 mesi abbiamo osservato in maniera preliminare che 10 casi aumentano lo score e che il fattore prognostico che varia è lo ZAP-70.

Abbiamo inoltre continuato a testare i casi arruolati di CLL per gli altri marcatori espressi in maniera variabile, come il CD22 e l'intensità media di fluorescenza (MFI) delle immunoglobuline di superficie IgM e IgD o IgG e IgA.

Abbiamo infatti dimostrato mediante test di proliferazione/apoptosi/sopravvivenza di cellule di CLL stimulate in vitro via IgM o IgD di superficie, differenze nelle vie di trasduzione di segnale attivate dai due diversi isotipi, le quali possono spiegare il differente esito della stimolazione stessa. Le differenze in magnitudine di risposta dipendono anche dall'espressione delle Ig di superficie (MFI, Morabito et al. Br. J. Haematol.2010). Stiamo ultimando a questo proposito uno studio su 106 casi nel quale si dimostra che le CLL in stadio Binet A si dividono in 4 gruppi sia sulla base della risposta in vitro al cross-linking delle IgM e IgD di superficie, sia sulla base dell'espressione delle stesse. I casi che rispondono ad entrambe le stimolazioni e che esprimono più alti livelli di Ig di membrana presentano un tempo al trattamento dalla diagnosi più breve. Questo dato testimonia in maniera più convincente che la stimolazione antigenica ha un ruolo importante nella patogenesi e prognosi di malattia.

Infine abbiamo continuato a testare tutti i casi per i nuovi marcatori biologici differenzialmente espressi nella CLL TNFR1, TNFR2, IL21-R, IL23-R. A studio completato anche questi marcatori ci forniranno preziose informazioni sulla biologia della cellula di CLL.

Pubblicazioni

De Toter D.-Capaia M.-Fabbi M.-Croce M.-Meazza R.-Cutrona G.-Zupo S.-Loiacono F.-Truini M.-Ferrari M.-Ferrini S. Heterogeneous expression and function of IL/21R and susceptibility to IL/21 mediated apoptosis in follicular lymphoma cells. Exp. Hematol. 38:373/383, 2010

Molica S.-Digiesi G.-Battaglia C.-Cutrona G.-Antenucci A.-Molica M.-Giannarelli D.-Sperduti I.-Gentile M.-Morabito F.-Ferrari M. Baff serum level predicts time to first treatment in early chronic lymphocytic leukemia. Eur. J. Haematol. 85:314/320, 2010

Molica S.-Di Raimondo F.-Cutrona G.-Fabris S.-Mauro F.-Brugiatelli M.-Baldini L.-Musto P.-Sacchi S.-Cortelezzi A.-Foa R.-Neri A.-Federico M.-Ferrari M.-Morabito F.-Gruppo Italiano Studio Linfomi (Gisl) Clinical categories identified by a new prognostic index reflect biological characteristics of patients in early chronic lymphocytic leukemia: The Gruppo Italiano Studio Linfomi (GISL) experience. Letter. Leuk. Res. 34:e217/e218, 2010

Morabito F.-Cutrona G.-Gentile M.-Fabbi M.-Matis S.-Colombo M.-Reverberi D.-Megna M.-Spriano M.-Callea V.-Vigna E.-Rossi E.-Lucia E.-Festini G.-Zupo S.-Molica S.-Neri A.-Ferrari M. Prognostic relevance of in vitro response to cell stimulation via surface IgD in binet stage a CLL. Letter. Br. J. Haematol. 149:160/163, 2010

Morabito F.-Cutrona G.-Gentile M.-Loiacono F.-Matis S.-Recchia A.-Gigliotti V.-Callea V.-Zupo S.-Ferrari M. More on the determination of Ki/67 as a novel potential prognostic marker in B cell chronic lymphocytic leukemia. Letter. Leuk. Res. 34:e326/e328, 2010

Mosca L.-Fabris S.-Lionetti M.-Todoerti K.-Agnelli L.-Morabito F.-Cutrona G.-Andronache A.-Matis S.-Ferrari F.-Gentile M.-Spriano M.-Callea V.-Festini G.-Molica S.-Lambertenghi Delilliers G.-Bicciato S.-Ferrari M.-Neri A. Integrative genomics analyses reveal molecularly distinct subgroups of B cell chronic lymphocytic leukemia patients with 13q14 deletion. Clin. Cancer Res. 16(23):5641/5653, 2010

Consuntivo 2010 - Programmazione 2011

Attività previste e risultati attesi nel 2011

I pazienti con CLL continueranno ad essere arruolati nel 2011, sia con esordio di malattia sia con progressione di malattia che i controlli a 36 mesi con malattia stabile. Tutti i casi saranno nuovamente testati per i fattori di prognosi già conosciuti per valutarne la stabilità nei diversi stadi di malattia e anche per gli altri marcatori il cui significato prognostico e biologico non è ancora chiarito nella patogenesi della malattia.

Inoltre saranno ultimati gli studi in vitro per chiarire la trasduzione del segnale delle IgD e in particolare saranno analizzate le proteine coinvolte nelle reazioni redox: Tiredoxina, VDUP e produzione di tioli.

In parallelo saranno condotti degli studi in vitro di CLL che esprimono elevati livelli di TNFR11, coltivate in presenza di TNF alfa integrandoli con esperimenti di gene expression profile ed espressione dei miRNA.

Stiamo inoltre mettendo a punto un modello animale che consiste in topi Nod/SCID in cui le cellule fresche di CLL vengono inoculate sottocute o nella vena caudale.

Le cellule di CLL saranno precedentemente transfettate con il gene della luciferasi che le rende visibili in luminescenza, in presenza della luciferina che è il substrato di questo enzima, con l'IVIS "imaging system". A questo scopo stiamo mettendo a punto, in collaborazione col Dr Daga della s.c. Trasferimento genico dell'IST, un plasmide lenti virale che dovrebbe essere in grado di entrare nelle cellule che non si moltiplicano in vitro. Nell'ambito di queste sperimentazioni l'obiettivo è quello di chiarire il ruolo del TNF alfa nella patogenesi della CLL e il possibile utilizzo di farmaci di nuova generazione atti a bloccare la via TNFR11-TNF mediata.

Miglioramento e standardizzazione delle tecniche di diagnostica molecolare per la determinazione dei marcatori genici predittivi nei carcinomi polmonari e del colon-retto. Applicabilità di questa problematica diagnostica alla organizzazione sanitaria della Regione Liguria

Linea di ricerca: 3 - ottimizzazione e personalizzazione delle strategie terapeutiche

Programma: b - Predizione della risposta ai trattamenti, inclusa la possibilità di valutare precocemente la risposta definitiva

Responsabile Scientifico: Simonetta Zupo

Altro personale della struttura partecipante al progetto: Giannamaria Cerruti, Carlotta Massucco

Anno di inizio: 2009

Durata: 36 mesi

Parole chiave: marcatori genici predittivi; carcinoma colon retto; NSCLC; K-RAS; EGFR

Altre strutture IST partecipanti: s.c. Anatomia e citoistologia patologica (M. Truini, S. Salvi, G. Anselmi); s.c. Patologia molecolare integrata (U. Pfeffer); s.s. Tumori polmonari (F. Grossi)

Altri Enti coinvolti: s.c. Oncologia Medica, A.O.U. San Martino, Genova (A. Sobrero)

Tipologia progetto: clinico-epidemiologica osservazionale

Area di interesse : diagnostica

Background

La cura delle malattie oncologiche sta subendo una vera e propria rivoluzione legata alla crescita esponenziale delle conoscenze scientifiche e delle possibilità tecnologiche di cui oggi si dispone. Un elevatissimo numero di nuovi markers con possibile significato prognostico e predittivo di sensibilità alle diverse opzioni terapeutiche sono costantemente al vaglio per essere aggiunte alle indagini già presenti nella pratica clinica. L'obiettivo è quello di avere un pattern di informazioni di natura biologica finalizzate a caratterizzare ogni singolo paziente in base al rischio e alle capacità di risposta ai vari tipi di trattamento oggi disponibili. Questo allo scopo di evitare trattamenti laddove non siano necessari ed individuare invece gli strumenti terapeutici più efficaci per i casi ad elevato rischio di evoluzione sfavorevole. Questo approccio diagnostico/prognostico, che vede associare alle tecniche tradizionali nuovi markers genetici, in alcuni casi è già una realtà per cui sulle basi di informazioni di questa natura vengono adottate strategie terapeutiche differenziate. Un esempio è rappresentato dallo studio del gene k-ras che è frequentemente mutato nei tumori umani, in particolare nel cancro del colon retto ma non solo (per es. pancreas, polmone). Mutazioni nei codoni 12-13 dell'esone 2 del gene k-ras sono associate a prognosi sfavorevole e conferiscono resistenza ai trattamenti con cetuximab o panitumumab nei pazienti con tumore al colon retto metastatico. Per questo motivo l'EMEA ha approvato l'uso del cetuximab e del panitumumab per il trattamento del tumore al colon retto metastatico solo in pazienti con neoplasie k-ras wild type. Lo stato mutazionale del gene EGFR nelle cellule di NSCLC è un altro esempio di biomarker con significato predittivo per il trattamento con erlotinib. Nonostante siano entrate rapidamente nella pratica clinica, queste indagini sono ancora da considerarsi in fase di studio per quanto riguarda le gli aspetti metodologici. Infatti non è ancora stata eseguita una vera e propria standardizzazione che definisca la metodica da utilizzarsi, i parametri di sensibilità, di specificità e i cut off con significato clinico.

Oltre a tutto ciò, purtroppo i markers genetici fino ad oggi individuati hanno dimostrato un potere predittivo parziale. Per esempio, nel caso del tumore del colon-retto, il marker k-ras wild type non identifica tutti i pazienti responsivi alla terapia con cetuximab/panitumumab, una percentuale significativa di pazienti (30-40%) comunque non risponde alla terapia. Questo vuol dire che sono necessari nuovi markers molecolari da aggiungere a quelli noti, da ricercare nelle pathways legate alla proliferazione, differenziamento e morte cellulari e che potrebbero spiegare la resistenza a questi

Consuntivo 2010 - Programmazione 2011

tipi di terapia. Effettivamente molti geni sono già in esame da questo punto di vista; sono però necessarie validazioni perché possono essere considerati markers predittivi di utilizzo clinico.

Obiettivo generale del progetto ed eventuali obiettivi secondari

L'oggetto del progetto riguarda lo studio di biomarkers molecolari con significato prognostico e/o predittivo di risposta a specifiche terapie nei seguenti tumori: polmone, colon-retto.

Obiettivo generale: l'obiettivo generale della presente proposta è quello di fornire al SSN, uno strumento operativo attraverso il quale precise problematiche cliniche di natura molecolare possano essere affrontate mediante tecnologie all'avanguardia, riproducibili e il cui costo sia contenuto entro limiti accettabili e che seguano stringenti criteri di appropriatezza e qualità. Quindi, il primo obiettivo è quello di assicurare a tutti i pazienti oncologici della Regione Liguria, anche se provenienti da piccoli centri periferici, tutte le indagini molecolari già introdotte nella pratica clinica e ormai indispensabili per un approccio terapeutico corretto seguendo gli standard di qualità e appropriatezza descritti.

Obiettivi specifici:

1) Definire la tecnica "gold standard" per la determinazione di ogni singola indagine clinica che tenga presente anche degli aspetti economici, di tempo e di applicabilità ad una routine clinica. Questo allo scopo di definire una serie di parametri di sensibilità e specificità che a tutt'oggi ancora non sono stati definiti, per cui queste indagini debbono essere considerate ancora sperimentali dal punto di vista clinico.

2) Trasferire, una volta che le metodiche siano state validate e standardizzate dall'IST, le conoscenze e le attività ai laboratori periferici che abbiano le competenze e le attrezzature adeguate per indagini molecolari.

3) Individuare nuovi marcatori che possano ulteriormente stratificare i pazienti oncologici sulle basi del rischio e sulle basi della loro sensibilità a specifici trattamenti. In particolare, per il carcinoma colon retto si intende identificare e validare markers biologici predittivi della risposta a trattamenti con anti EGFR in pazienti con ca. colon retto e stato mutazionale di k-ras wild type. Si vuole indagare se la presenza di mutazioni su geni coinvolti nella pathway di k ras, ma più a valle di k-ras (braf-mek-erk1-erk2), possano identificare i pazienti con k-ras non mutato ma non sensibili alle terapie con anti EGFR.

Per il ca. polmone, in pazienti affetti da NSCLC, si valuteranno alcuni marcatori (ERCC1, RRM1, TS, EGFR, K-Ras) sia come espressione che come presenza di mutazioni somatiche oncogeniche e si metteranno in relazione alla risposta dei pazienti a specifiche strategie terapeutiche

Impatto assistenziale certo o potenziale

La realizzazione del progetto sarà in grado di: 1) assicurare a tutti i pazienti oncologici della Regione Liguria, anche se seguiti nelle diverse ASL ed Aziende, una identica, moderna e mirata strategia terapeutica supportata da tutte le indagini molecolari attualmente disponibili nella pratica clinica, con un conseguente notevole risparmio della spesa sanitaria. 2) migliorare le conoscenze sulla problematica di risposta alle terapie identificando ulteriori nuovi marcatori biologici.

Risultati e prodotti 2010

Nell'anno 2010 la nostra attività di diagnostica molecolare è proseguita con un notevole aumento della casistica studiata rispetto all'anno precedente. Le indagini sono state richieste da oncologi dell'IST e di altri enti ospedalieri presenti sul territorio ligure e del basso Piemonte. L'attività svolta in termini quantitativi :

- pazienti studiati per lo stato mutazionale di kras n° 165.

- pazienti studiati per lo stato mutazionale di EGFR n° 108.

Inoltre da settembre 2010 siamo entrati a fare parte del progetto EGFRFASTnet come centro di riferimento per la determinazione delle mutazioni EGFR. La determinazione dello stato mutazionale di EGFR rappresenta uno step necessario per la completa profilatura del paziente con NSCLC e per la scelta della terapia più appropriata. Dal punto di vista metodologico, questo test non è ancora da considerarsi di facile esecuzione ed interpretazione per poter essere diffuso in tutte le anatomie patologiche. Inoltre presuppone un'azione concertata da parte dell'oncologo, del patologo e del biologo molecolare. EGFRFASTnet è un network a livello nazionale concepito e strutturato con l'obiettivo di facilitare gli oncologi nell'ottenere il dato dell'EGFR in tempi adeguati alle necessità cliniche. Il programma EGFRFASTnet prevede la selezione di qualificati centri di analisi molecolari ai quali vengono inviati campioni dai Centri Oncologici presenti sul territorio italiano. Il programma si basa sulla condivisione da parte di patologi, oncologi e i Centri di Analisi Molecolari selezionati di un software informatico comune che consente lo scambio di dati in tempo reale, la tracciabilità e il controllo dei campioni su cui si effettuano le indagini.

Nei tre mesi di attività svolti (ottobre-dicembre) abbiamo effettuato determinazioni per 30 pazienti provenienti da svariate Oncologie.

Per quanto riguarda i tumori colo rettali abbiamo proseguito il nostro studio sui meccanismi molecolari di resistenza primaria che un subset di pazienti presenta alle terapie con anti EGFR (cetuximab e panitumumab). In particolare stiamo studiando il ruolo della eterogeneità intratumorale riguardante lo stato mutazionale di K-RAS. Come descritto nell'introduzione del progetto la presenza di specifiche mutazioni nel gene kras individua i pazienti resistenti alle terapie anti EGFR. Solo parte dei pazienti wt però rispondono a queste terapie presentando evidentemente altri meccanismi specifici di resistenza. Il nostro progetto vuole chiarire se la presenza di subcloni mutati in un paziente complessivamente considerato KRAS wt possono influenzare la risposta alla terapia, pregiudicandone i benefici. Per questo obiettivo abbiamo messo a punto tecniche di PCR molto sensibili che ci permettono di evidenziare meno dello 0.5% di cellule neoplastiche mutate in un tumore di cellule neoplastiche KRAS wt. Abbiamo selezionato una casistica di pazienti KRAS wt che stanno effettuando terapia anti EGFR, parte dei quali però presentano cellule mutate in percentuale inferiori al 1% e quindi possono essere considerati eterogenei per lo stato mutazionale di KRAS. Di questa casistica studiata molecularmente si stanno valutando le risposte cliniche alle terapie anti EGFR. Questo allo scopo di dimostrare due possibili scenari: 1) anche pochi subcloni mutati possono essere responsabili di resistenza alla terapia o di minor beneficio della stessa in termini di time to progression disease, 2) alternativamente si potrebbe dimostrare che la loro presenza non inficia i benefici della terapia e che una soglia troppo bassa di sensibilità per la determinazione delle mutazioni potrebbe escludere pazienti che invece potrebbero beneficiare della terapia anti EGFR.

Consuntivo 2010 - Programmazione 2011

Pubblicazioni

Pirker R.-Herth F.-Kerr K.-Filipits M.-Taron M.-Gandara D.-Hirsch F.-Grunenwald D.-Popper H.-Smit E.-Dietel M.-Marchetti A.-Manegold C.-Schirmacher P.-Thomas M.-Rosell R.-Cappuzzo F.-Stahel R.- European EGFR Workshop Group-Dono M.-Zupo S.

Consensus for EGFR mutation testing in non small cell lung cancer. Results from a European workshop. J. Thorac. Oncol. 5(10):1706/1713, 2010

Presentazioni a congressi

Dono M.-Massucco C.-Cerruti G.-Truini M.-Chiara S.-Sonaglio C.-Canobbio L.-Pasciucco G.-Zupo S.
Evaluation of KRAS mutation testing in metastatic colorectal cancer (mCRC): a comparison between direct sequencing and LNA-clamp RealTime PCR
Abstract. 5°congresso triennale SIAPEC-IAP. Partecipazione Premio Virchows Archiv. Bologna 21-25 settembre 2010

Normanno N. et al.

EGFR FASTnet: The Italian network for epidermal growth factor receptors (EGFR) mutation analysis in non-small-cell lung cancer (NSCLC).

Presentato abstract. ASCO Annual Meeting, Chicago, June 3-7, 2011

Terapia personalizzata nel NSCLC: un approccio multidisciplinare.

Relazione a convegno, Villa Spinola, Genova, 16/11/2010

Attività previste e risultati attesi nel 2011

1) Nel 2011 si prevede di continuare l'attività di diagnostica molecolare per i tumori coloretali e NCLC, implementandola. L'aumento dell'attività nel caso del NSCLC sarà legata anche alle indagini che verranno effettuate tramite il programma EGFRFASTnet. Inoltre, nel NSCLC si prevede di introdurre come marker prognostico e di resistenza alle terapie con gli inibitori delle TK (TKi) anche lo studio mutazionale di KRAS.

2) Si prevede di concludere il lavoro avviato sull'impatto della eterogeneità intratumorale dello stato mutazionale di KRAS sulla risposta clinica alle terapie anti EGFR nei pazienti affetti da cancro colo rettale metastatico. In associazione a questo studio sulla stessa casistica si studierà la presenza di altre possibili mutazioni con significato di resistenza in geni legati alla pathway di EGFR (PI3k, BRAF, N-RAS).

3) Avendo messo a punto tecniche di sequenziamento per la determinazione di mutazioni di braf e c-kit, abbiamo intenzione di iniziare attività diagnostica molecolare anche per questi geni. Questa è la risposta del nostro laboratorio ad una specifica richiesta degli oncologi clinici che si occupano del melanoma. Infatti il trattamento con targeted terapie nei melanomi mucosali e cutanei prevede l'utilizzo dell'informazione molecolare sullo stato mutazionale di BRAF e C-KIT per la selezione dei pazienti che potrebbero essere inclusi in questi percorsi terapeutici.