

Indicazioni per la profilazione molecolare (NGS) dei carcinomi mammari HR+/Her2- in stadio avanzato

Le raccomandazioni ESMO 2024 (*Mosele et al. Annals of Oncology 2024*) indicano la necessità di utilizzare un approccio NGS, a scopo predittivo di risposta a terapia, nei carcinomi mammari in **stadio avanzato**^{nota1}. Tale necessità è dovuta al crescente numero di marcatori per cui ad oggi sono disponibili, in clinica, farmaci a bersaglio molecolare (livelli ESCAT I e II).

A progressione dopo la 1° linea di trattamento (ET-CDK4/6 inibitori) è necessario effettuare:

- 1) Test NGS **germinale** (su sangue) per valutare la presenza di varianti patogenetiche nei geni BRCA1/2 per predizione risposta a PARP inibitori (olaparib, talazoparib);
- 2) Test NGS **somatico** (su pezzo operatorio se non eccessivamente datato o su successiva biopsia tissutale^{nota2}) per i marcatori PI3KCA, AKT1 e PTEN per predizione risposta agli inibitori di PI3KCA e del pathway PIK3/AKT (inavolisib e capivasertib);
- 3) Test NGS **somatico in biopsia liquida (ctDNA)** per la ricerca di mutazioni di resistenza in ESR1 (indicazione a trattamento con SERD, elacestrant).

Il test in biopsia liquida può essere utilizzato anche per la valutazione del pathway PI3K/AKT, ma si sottolinea che dati di letteratura indicano un minor positivity rate (per AKT1, PI3KCA e PTEN) in biopsia liquida, rispetto al test su tessuto. In particolare, i test in biopsia liquida non sono in grado di identificare le perdite alleliche (LOH) di PTEN.

Ne consegue che, a fronte di un test negativo in biopsia liquida, sia opportuno verificare l'eventuale presenza di varianti a livello tissutale del pathway PI3KCA/AKT, ricordandosi che le mutazioni di PI3KCA sono un evento driver molto comune (fino al 40% dei casi mBC, versus 5% AKT1 e 5% PTEN).

In caso di negatività al test in biopsia liquida per la presenza di varianti in ESR1, in test deve essere ripetuto ad ogni successiva progressione di malattia in corso di terapia endocrina. I dati ci dicono che la percentuale di pazienti con mutazioni di ESR1, a progressione della 3° linea di trattamento, può superare il 40%.

Per quanto riguarda la metodica da utilizzare l'NGS è da preferirsi in quanto superiore nella capacità di identificare tutte le possibili alterazioni presenti nei marcatori target, anziché un numero limitato di alterazioni note, come possono fare invece le metodiche di real-time-PCR o digital-PCR.

E' necessaria una standardizzazione dei test svolti in biopsia liquida (compresa la fase pre-analitica) al fine di saper identificare i campioni inadeguati, che diversamente darebbero origine a dei falsi negativi.

A scopo esemplificativo della necessità di un approccio NGS, si evidenzia che sono note più di 50 varianti di resistenza di ESR1 presenti nel Ligand Binding Domain (LBD) e che lo studio Capitello, che ha portato all'approvazione di capivasertib ha individuato 19 differenti alterazioni di PI3KCA.

Inoltre, entrambe le schede farmaco non restringono l'utilizzo della molecola alle sole varianti valutate nello studio, ma a tutte le possibili varianti nei geni target classificate come oncogenetiche.

NOTA 1: La caratterizzazione molecolare in NGS è richiesta in caso di diagnosi in stadio metastatico o a progressione della 1° linea di trattamento. Per essere certi di avere i dati di profilazione in tempo per la scelta della 2° linea di trattamento, si suggerisce di procedere a profilazione di tutti i pazienti in corso di 1° linea di trattamento.

NOTA 2: Il campione tissutale ideale è rappresentato da una biopsia recente. Se non è disponibile, è possibile utilizzare materiale di archivio del tumore primitivo (pezzo operatorio o biopsia).

I campioni citologici possono essere utilizzati purché con una cellularità sufficiente.

Se non sono disponibili tessuti, il ctDNA derivato da biopsia liquida può essere considerato un'alternativa, sebbene non tutte le varianti di PTEN siano identificabili da questa matrice (solo mutazioni, no delezioni).