

# Raccomandazioni AIOM

## “Tumor Board Molecolare”

Edizione Novembre 2020

*In collaborazione con:*



**Coordinatore:**

Antonio Russo, Dip. Discipline Chirurgiche, Oncologiche e Stomatologiche, Università di Palermo

**Segretario Scientifico:**

Lorena Incorvaia, Dip. Biomedicina, Neuroscienze e Diagnostica Avanzata, Università di Palermo

**Estensori:****AIOM**

Giordano Beretta, Ospedale Humanitas Gavazzeni, Bergamo

Rita Chiari, Ospedale Immacolata Concezione, Piove di Sacco

Saverio Cinieri, Ospedale Sen. Antonio Perrino, Brindisi

Roberto Ferrara, Fondazione IRCCS Istituto Nazionale dei Tumori di Milano

Antonio Galvano, Dip. Discipline Chirurgiche, Oncologiche e Stomatologiche, Univ. di Palermo

Stefania Gori, IRCCS Ospedale Don Calabria-Sacro Cuore di Negrar, Verona

Fiorella Guadagni, IRCCS San Raffaele Pisana, Roma

Paolo Marchetti, Ospedale Sant'Andrea, Università La Sapienza e IDI-IRCCS, Roma

Francesco Passiglia, Ospedale San Luigi Gonzaga, Orbassano e Università di Torino

Nicola Silvestris, IRCCS Istituto Tumori "Giovanni Paolo II", Bari

Pierosandro Tagliaferri, Università Magna Graecia, Catanzaro

Bruno Vincenzi, Campus Bio-Medico, Roma

**SIAPEC-IAP**

Matteo Fassan, Università di Padova

Umberto Malapelle, Università Federico II, Napoli

Antonio Marchetti, Università di Chieti

Giovanni Tallini, Università di Bologna

Simona Vatrano, Ospedale Cannizzaro, Catania

**SIBIOC**

Ettore Capoluongo, Università Federico II e CEINGE, Napoli

**SIC**

Nicola Normanno, Istituto Nazionale Tumori IRCCS Fondazione G. Pascale, Napoli

**SIF**

Romano Danesi, Medicina Clinica e Sperimentale, Università di Pisa

Marzia Del Re, Farmacologia Clinica e Farmacogenetica, Università di Pisa

**SIGU**

Paola Ghiorzo, IRCCS Ospedale Policlinico San Martino, Genova

Maurizio Genuardi, Policlinico A. Gemelli e Università Cattolica del Sacro Cuore, Roma

**SIRM**

Massimo Midiri, AOUP "P.Giaccone" e Università di Palermo

**Revisori:**

Pierfranco Conte, Istituto Oncologico Veneto, IRCCS, e Università di Padova

Carmine Pinto, Azienda Unità Sanitaria Locale -IRCCS di Reggio Emilia

## **Sommario**

- 1. Introduzione**
- 2. Obiettivi del “Tumor Board Molecolare” (TBM)**
- 3. A) Criteri di selezione dei pazienti da sottoporre a profilazione molecolare e sottoporre al TBM**  
**B) Criteri di selezione e processamento del campione biologico**
- 4. Tecnologie di profilazione molecolare**
- 5. Composizione del TBM**
- 6. Programmazione e tempistica operativa**
- 7. Aspetti regolatori e farmaco-economici**
- 8. Utilizzo di Piattaforme digitali**
- 9. Conclusioni**

## 1. Introduzione

Negli ultimi decenni si è assistito ad una grande rivoluzione nei principi base della terapia dei tumori umani. Il profondo cambiamento a cui stiamo assistendo è dovuto principalmente ai progressi nel campo della genetica e della genomica, resi possibili dallo sviluppo di tecnologie innovative, quali la *next generation sequencing* (NGS), che pur integrandosi e riconoscendo il valore dei criteri morfologici e istologici, ha avviato l'era dei test di profilazione genomica. Il nuovo modello di "oncologia mutazionale" ha consolidato il principio ben noto di "personalizzazione del trattamento" in oncologia: specifiche alterazioni molecolari presenti in un paziente con neoplasia, diventano il target di un trattamento individualizzato, e questo consente una più "precisa" selezione del paziente sulla base delle caratteristiche molecolari e genetiche della neoplasia da cui è affetto.

L'incremento delle conoscenze sulla biologia dei tumori, quindi, ha determinato lo sviluppo di trattamenti a bersaglio molecolare sempre più efficaci e meno tossici rispetto agli approcci citotossici tradizionali [1]. Nonostante il nuovo approccio al trattamento di alcune neoplasie abbia la potenzialità di rivoluzionare lo scenario terapeutico dell'oncologia, è estremamente complesso e richiede che nella pratica clinica vengano sempre mantenute l'appropriatezza, l'omogeneità e la sostenibilità economica dei test genomici richiesti, nonché siano rese disponibili specifiche competenze scientifiche e cliniche per la scelta delle terapie mediche. Tutto ciò rende imprescindibile la collaborazione di differenti specialisti (in particolare patologi, patologi molecolari, genetisti, oncologi, farmacologi, chirurghi, radiologi, bioinformatici e biologi) all'interno dei "*Tumor Board Molecolari*" (TBM), per permettere una corretta gestione del paziente affetto da neoplasia [2,3]. Il TBM è, infatti, costituito da diverse professionalità, a cui è affidato il compito di definire specifiche strategie in materia di profilazione genomica e di interpretazione dei risultati ottenuti dalle analisi molecolari del tumore dei pazienti con l'obiettivo finale di individuare una terapia personalizzata sulla base delle conoscenze scientifiche più avanzate. Considerata, infatti, la continua evoluzione della ricerca oncologica, i TBM svolgono un ruolo chiave nel garantire un aggiornamento continuo del personale sanitario e la discussione collegiale dei casi clinici, in particolare di quelli più complessi [2,3].

Il presente documento intersocietario per l'implementazione dei TBM ha, dunque, la finalità di discutere l'attuale scenario e gestire collegialmente la complessità di alcuni casi clinici, di descrivere le basi per la interpretazione dei risultati dei test di profilazione molecolare e di proporre la strategia terapeutica più adeguata sulla base dei farmaci attivi disponibili attraverso le procedure di accesso esistenti nel nostro paese o adesione a studi clinici.

### Bibliografia

1. Garraway LA. Genomics-driven oncology: framework for an emerging paradigm. *J Clin Oncol.* 2013;31:1806-14.
2. Erdmann J. All aboard: Will molecular tumor boards help cancer patients? *Nat Med.* 2015;21:655-6.
3. van der Velden DL, van Herpen CML, van Laarhoven HWM, et al. Molecular Tumor Boards: current practice and future needs. *Ann Oncol.* 2017;28:3070-3075.

## 2. Obiettivi del “Tumor Board Molecolare”

Obiettivo fondamentale dei TBM è quello di colmare e superare il *gap* di comunicazione di conoscenza fra le diverse figure professionali, legato per esempio alla differente formazione dei clinici, che spesso hanno conoscenze limitate riguardo alla interpretazione dei dati delle tecnologie di biologia molecolare, e, viceversa, dei biologi molecolari, che spesso hanno scarsa contezza delle problematiche di gestione clinica dei pazienti [1]. La discussione collegiale dei casi permette di integrare i differenti *background* specialistici al fine di garantire l’approccio diagnostico e la strategia terapeutica più appropriati per i pazienti oncologici. Infatti può accadere che limitate conoscenze dei clinici riguardo i progressi della biologia molecolare possano portare a mantenere basso il numero di pazienti sottoposti alla ricerca di specifici biomarcatori predittivi di risposta terapeutica, così come ridotte conoscenze in ambito clinico dei biologi molecolari potrebbero portare a sottostimare, e di conseguenza non refertare o non dare informazione al clinico di alterazioni poco note per le quali non esistono trattamenti farmacologici [1]. Questo è particolarmente vero soprattutto per quanto riguarda mutazioni rare o il cui ruolo non è ancora “codificato” nella gestione dei pazienti oncologici; in questi casi il dibattito potrebbe orientare verso un trattamento piuttosto che un altro, oppure qualora disponibile, permettere l’arruolamento del paziente in *clinical trial* in corso, in Italia o in altre parti del mondo [2]. Il TBM analizza tutti i potenziali *target* tumorali messi in evidenza dalle analisi molecolari, li confronta con banche dati online, e infine fornisce raccomandazioni precise per eventuali trattamenti, più spesso, *off-label*. L’indicazione ad un trattamento si basa sulla probabilità che un paziente possa rispondere ad un farmaco già presente sul mercato ed utilizzato per altre indicazioni, ovvero disponibile in sperimentazioni cliniche, soppesando il rapporto rischio/beneficio e tenendo sempre in considerazione i principi etici, deontologici e normativi. Oltre che nella scelta delle strategie terapeutiche più appropriate, il TBM è fondamentale per risolvere problemi di altra natura, legati ad esempio alla scelta del campione più appropriato da sottoporre ad analisi molecolare in relazione alle condizioni cliniche generali del paziente (campione istologico, citologico, biopsia liquida), alla metodica molecolare (*mutiplex* o *target*) ed al pannello genico (ampi pannelli vs. pannelli ristretti) che andrebbero utilizzati, ed infine all’interpretazione dei risultati ottenuti, in particolare nei casi dubbi [1]. Il TBM può quindi aiutare i diversi professionisti coinvolti nella gestione del paziente oncologico a tradurre le complesse informazioni molecolari in un dato fruibile dai clinici al fine di stabilire il trattamento più appropriato per ciascun paziente [1].

### Bibliografia

1. Van der Velden DL, van Herpen CML, van Laarhoven HWM, Smit EF, Groen HJM, Willems SM, Nederlof PM, Langenberg MHG, Cuppen E, Sleijfer S, Steeghs N, Voest EE. Molecular Tumor Boards: current practice and future needs. *Ann Oncol.* 2017;28:3070-3075.
2. Erdmann J. All aboard: Will molecular tumor boards help cancer patients? *Nat Med.* 2015;21:655-6.

- **Obiettivo generale** del TBM è quello di tradurre le complesse informazioni molecolari in un dato fruibile dai clinici con finalità prognostiche e predittive di efficacia delle terapie;
- **Obiettivi specifici** del TBM riguardano:
  - a) **La scelta del materiale più appropriato da testare in relazione alle condizioni cliniche generali del paziente** (Tumore primitivo vs. recidiva/metastasi; campione: istologico, citologico, biopsia liquida), **alla metodica molecolare** (*mutiplex* o *target*) e **al pannello genico** (ampi pannelli vs. pannelli ristretti);
  - b) **Il suggerimento sulle eventuali terapie mirate disponibili;**
    - Il TBM analizza tutti i potenziali target tumorali messi in evidenza dalle analisi molecolari, li confronta con banche dati online e fornisce raccomandazioni precise per eventuali trattamenti in e off-label o disponibili in sperimentazioni cliniche;
    - L'indicazione si basa sulla probabilità che un paziente possa rispondere al trattamento, soppesando il rapporto rischio/beneficio e tenendo sempre in considerazione i principi etici, deontologici e normativi.

### **3.A) Criteri di selezione dei pazienti candidati a valutazione del profilo molecolare da sottoporre al TBM**

Il numero di pazienti affetti da neoplasie solide potenzialmente candidabili a valutazione del profilo molecolare è destinato ad aumentare negli anni, così come è aumentato e continua ad aumentare il numero di biomarcatori molecolari da testare in quanto potenziali bersagli terapeutici.

Il TBM è particolarmente importante per i pazienti con mutazioni rare o il cui significato non è ancora pienamente “codificato” nella gestione dei pazienti oncologici. Una recente meta-analisi della letteratura ha evidenziato come i casi più frequentemente discussi nel contesto del TBM siano rappresentati da tumori rari (21,4% del totale) tra cui prevalgono i sarcomi [1]. Altre neoplasie frequentemente inserite nella discussione del TBM sono i carcinomi della mammella (20%), i tumori cerebrali (15,5%), le neoplasie ginecologiche (14,1%), i carcinomi polmonari (7,3%) e gli adenocarcinomi del colon-retto (6,4%). In realtà, tutti i tipi di tumore sono potenzialmente idonei per una discussione nell'ambito del TBM, indipendentemente dall'istotipo e dell'organo di origine.

Un aspetto fondamentale per il buon funzionamento del TBM, è rappresentato dal tempo di risposta ai vari quesiti specifici, che dovrebbe essere adeguato a garantire il potenziale inizio della terapia mirata in un intervallo temporale utile e coerente con l'aspettativa di vita del paziente. Pertanto, dovrebbero essere utilizzati tutti gli strumenti possibili per abbreviare al massimo i tempi di refertazione molecolare, di discussione multidisciplinare, e di consegna delle valutazioni effettuate dal TBM. Il costante monitoraggio dei tempi in ogni fase, comprese le fasi preanalitiche, è importante per mantenere gli elevati standard richiesti dalla medicina di precisione. In quest'ottica, visto il crescente livello di complessità dei casi clinici discussi nei TBM, Van Der Velden e

collaboratori hanno suggerito che la discussione riguardi un numero di pazienti limitato in modo tale da facilitarne al massimo una corretta gestione [2].

Non vi sono ad oggi delle raccomandazioni condivise su scala nazionale per ciò che riguarda la selezione dei pazienti da includere nella discussione TBM. Tuttavia, l'analisi delle esperienze internazionali recentemente pubblicate permette di definire dei criteri di selezione condivisibili.

#### **Criteri proposti per la selezione dei pazienti da sottoporre a valutazione dal TBM:**

- I pazienti possono essere proposti solamente da Gruppi Multidisciplinari di Patologia
- Possono essere **proposti** pazienti affetti da neoplasie con **alterazioni molecolari rare o complesse** o per le quali non vi sono farmaci a bersaglio molecolare approvati in pratica clinica;
- Possono essere **proposti** pazienti affetti da **neoplasie rare orfane di approcci terapeutici riconosciuti**;
- Possono essere **proposti** pazienti con neoplasie “oncogene-addicted” NON responsivi ai farmaci molecolari già disponibili;
- Non sono applicate restrizioni relative all'**età** o al **tipo** o alla **sede** di origine del tumore;
- Sono **esclusi** i pazienti per i quali è possibile l'accesso a terapie sulla base dei target molecolari identificati (a meno che non abbiano dimostrato resistenza a tali trattamenti);
- Sono **esclusi** i pazienti con un'**aspettativa di vita inferiore a 6 mesi**;
- Sono **esclusi** i pazienti che presentano **altre possibilità terapeutiche** considerate efficaci nel trattamento della malattia, ad eccezione di quei casi che presentano alterazioni molecolari con evidenze emergenti che le indicano come target di resistenza ai trattamenti disponibili;
- Sono **esclusi** i pazienti in cui non è possibile ottenere un campione tumorale prelevato mediante biopsia tissutale o biopsia liquida, adeguato all'indagine molecolare;
- Nel caso in cui l'indagine molecolare identifichi potenziali **varianti patogenetiche germinali** o comunque alterazioni associate ad una possibile **sindrome genetica**, il TBM deve proporre anche la possibilità di effettuare **counseling finalizzato ad eventuale test genetico costituzionale**, che, in un secondo momento potrebbe coinvolgere anche i familiari del paziente.
- **Deve inoltre essere garantita la registrazione di tutti i dati clinici, molecolari, scelte terapeutiche ed esiti delle eventuali terapie in Registri appositamente predisposti**

#### **Bibliografia**

1. Luchini C, Lawlor RT, Milella M, Scarpa A. Molecular tumor boards in clinical practice. Trends Cancer 2020;S2405-8033(20)30163-1.
2. van der Velden DL, van Herpen CML, van Laarhoven HWM, Smit EF, Groen HJM, Willems SM, Nederlof PM, Langenberg MHG, Cuppen E, Sleijfer S, Steeghs N, Voest EE. Molecular Tumor Boards: current practice and future needs. Ann Oncol. 2017;28:3070-3075.
3. Worst BC, van Tilburg CM, Balasubramanian GP, Fiesel P, Witt R, Freitag A, Boudalil M, Previti C, Wolf S, Schmidt S, Chotewutmontri S, Bewerunge-Hudler M, Schick M, Schlesner M, Hutter B, Taylor L, Borst T, Sutter C, Bartram CR, Milde T, Pfaff E, Kulozik AE, von Stackelberg A, Meisel R, Borkhardt A, Reinhardt D,

Klusmann JH, Fleischhack G, Tippelt S, Dirksen U, Jürgens H, Kramm CM, von Bueren AO, Westermann F, Fischer M, Burkhardt B, Wößmann W, Nathrath M, Bielack SS, Frühwald MC, Fulda S, Klingebiel T, Koscielniak E, Schwab M, Tremmel R, Driever PH, Schulte JH, Brors B, von Deimling A, Lichter P, Eggert A, Capper D, Pfister SM, Jones DT, Witt O. Next-generation personalised medicine for high-risk paediatric cancer patients - The INFORM pilot study. Eur J Cancer. 2016;65:91-101.

### **3.B) Criteri di selezione e processamento del campione biologico**

Il prelievo di materiale tumorale adeguato alla analisi molecolare costituisce il primo passo fondamentale per definire una terapia oncologica personalizzata. Difatti, l'accuratezza dei test molecolari dipende direttamente sia dalla qualità che dalla quantità del materiale ottenuto [1].

I casi discussi al TBM richiedono l'analisi molecolare del campione citologico, bioptico o operatorio del tumore. L'evoluzione della pratica clinica prevede un crescente numero di determinazioni molecolari e immunoistochimiche per fini diagnostici/prognostici/predittivi come previsto da PDTA aziendali su materiale che è spesso limitato. Tali indagini su materiale limitato sono possibili [2], ma richiedono la sensibilizzazione degli specialisti medici preposti al prelievo di campioni da pazienti affetti da neoplasia [3]. Risulta pertanto necessario compiere ogni sforzo per educare i medici che eseguono i prelievi sull'importanza di ottenere una quantità sufficiente di tessuto tumorale e/o eseguire campionamenti *ad hoc* per la profilazione molecolare. Difatti, la relativa mancanza di conoscenza dei medici operanti in ambito oncologico sulle necessità della caratterizzazione molecolare del campione e di forme di trattamento personalizzato dei pazienti oncologici può interferire nella gestione ottimale del percorso di cura. Il TBM rappresenta il contesto ideale per condividere tali problematiche tra i vari operatori coinvolti.

La valutazione della qualità e quantità del campione bioptico in esame è di competenza esclusiva dell'anatomo -patologo. Ogni centro deve pertanto identificare dei patologi preposti alla analisi dei campioni. Questi devono avere una preparazione di base sulle metodiche molecolari utilizzate e sulla loro sensibilità diagnostica in relazione al preparato citologico/tissutale di partenza. La loro attiva partecipazione è indispensabile alla discussione dei casi nel TBM. Una prima valutazione morfologica ed istologica risulta necessaria: (i) per verificare che il campione sia rappresentativo della malattia, andando a valutare la presenza di necrosi tumorale, errori di campionamento, o presenza di esuberante componente infiammatoria che può andare ad inficiare i risultati molecolari; (ii) per confermare l'istotipo e per valutare l'eterogeneità morfologica del tumore, che può avere ricadute analitiche; (iii) per il *triage* del materiale disponibile per l'analisi molecolare dei marcatori prognostici/predittivi nella lesione; (iv) per selezionare l'area più appropriata per l'indagine molecolare; (v) per indirizzare la scelta della metodica corretta in base alla sensibilità tecnica del dispositivo molecolare utilizzato; (vi) per identificare artefatti causati da passaggi preanalitici inaccurati [4].

Nella sostanza, il patologo deve accertare e garantire l'adeguatezza quantitativa e qualitativa del materiale bioptico, soprattutto per quanto riguarda quei campioni che vengono analizzati utilizzando metodiche *in vitro*. Per tali campioni la quantità totale delle cellule (tumorali e non tumorali) da cui vengono estratti gli acidi nucleici deve essere superiore alla soglia minima richiesta dal dispositivo tecnico utilizzato per l'analisi (ad esempio gran parte delle piattaforme per NGS

richiedono 10 ng di DNA: considerando che una cellula diploide contiene 6-7pg di DNA ne consegue che devono essere disponibili nel campione almeno ~1500 cellule intatte da cui estrarre l'acido nucleico). Per quanto riguarda la qualità del materiale da sottoporre ad analisi *in vitro* è essenziale che la frazione delle cellule tumorali nel campione sia compatibile con il limite di rilevazione dal dispositivo tecnico utilizzato. Ad esempio, gran parte delle piattaforme per NGS hanno un limite di rilevazione del 5% per SNVs (Single-nucleotide variants) e INDELs (Small duplications/insertions/deletions), per cui assumendo che una variante somatica sia presente in eterozigosi, ne consegue che la frazione delle cellule tumorali nel campione deve essere almeno del 10% al fine di evitare risultati falsi negativi.

Tali valutazioni devono essere parte integrante del referto di patologia molecolare e di esse si deve comunque tenere conto al momento della discussione dei casi al TBM.

È importante la predisposizione di **procedure operative per la gestione dei preparati citologici/istologici** di pazienti da discutere nel TBM:

- **In caso di recidive/metastasi il materiale da sottoporre ad analisi molecolare deve essere - se valutato adeguato (vedi i paragrafi precedenti) - l'ultimo disponibile temporalmente, ovvero quello per cui il paziente è al momento in corso di trattamento; in caso di inadeguatezza o esaurimento del materiale spetta al TBM la decisione di sottoporre il paziente ad un eventuale ulteriore prelievo per profilazione molecolare.**
- **al fine di preservare la maggiore quantità di tessuto possibile per la caratterizzazione molecolare, è importante limitare la profilazione immunoistochimica in citologie/biopsie eseguite specificatamente per la caratterizzazione molecolare in pazienti con diagnosi citologica/istologica già nota di malattia [5].**
- **la degradazione degli acidi nucleici derivante dal un ritardo nel trasporto dei campioni e/o dalla conservazione errata dei campioni stessi è soprattutto importante per prelievi citologici e biotici operati in sedi *spoke* rispetto a quella sede del TBM e deve essere governata da procedure riconosciute da tutti i centri coinvolti nella rete oncologica.**
- **al fine di limitare i livelli di errore preanalitico devono essere adottate metodologie altamente standardizzate per il campionamento e processazione dei tessuti con procedure condivise.**
- **i campioni citologici rivestono un ruolo importante nella profilazione molecolare di diverse lesioni neoplastiche (ad esempio nelle lesioni polmonari o nei noduli tiroidei) e il processamento dei campioni da discutere nel TBM deve tenere conto della tipologia e quantità di acidi nucleici necessari per le indagini proposte, con eventuale creazione di *cell block* o conservazione del materiale ottenuto dai risciacqui dell'ago da utilizzare in un secondo momento per l'analisi molecolare.**

Il ruolo della biopsia liquida (plasma) rimane al momento confinato ad alternativa al campionamento tissutale. Questa può sostituire la biopsia tissutale quando campioni citologici/biotici non siano prelevabili o non disponibili. È possibile che la biopsia liquida abbia un'ampia applicazione nel prossimo futuro, in quanto sono numerose le componenti molecolari o

subcellulari, oltre alle cellule tumorali circolanti e al DNA tumorale circolante (ctDNA), che possono rappresentare uno strumento importante per seguire nel tempo l'evoluzione dinamica della neoplasia. Uno dei vantaggi della biopsia liquida è rappresentato da una caratterizzazione globale della neoplasia con evidente eterogeneità molecolare intratumorale. Un importante svantaggio è la scarsa affidabilità in caso di risultato negativo del test. Anche in merito alla gestione dei preparati da processare per biopsia liquida è comunque necessaria la standardizzazione delle procedure del prelievo e di conservazione del campione a seconda delle indagini molecolari proposte nel contesto del TBM, con condivisione dei protocolli e formazione degli operatori coinvolti.

#### Bibliografia

1. Lee DH. Practical issues of biomarker-assisted targeted therapy in precision medicine and immuno-oncology era. *ESMO Open* 2018;3(Suppl 1):e000370.
2. de Biase D, Visani M, Malapelle U, Simonato F, Cesari V, Bellecine C, Pession A, Troncone G, Fassina A, Tallini G. Next-generation sequencing of lung cancer EGFR exons 18-21 allows effective molecular diagnosis of small routine samples (cytology and biopsy). *PLoS One*. 2013 Dec 23;8(12):e83607
3. Fassan M. Molecular diagnostics in pathology: time for a next-generation pathologist? *Arch Pathol Lab Med* 2018 Mar;142(3):313-320. Cree IA, Deans Z, Ligtenberg MJ, et al; European Society of Pathology Task Force on Quality Assurance in Molecular Pathology; Royal College of Pathologists. Guidance for laboratories performing molecular pathology for cancer patients. *J Clin Pathol*. 2014;67(11):923–931.
4. National Comprehensive Cancer Network. Non-small cell lung cancer Cancer (Version 3, 2018). [http://www.nccn.org/professionals/physician\\_gls/pdf/nscl.pdf](http://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/nscl.pdf)

- **Si raccomanda che ogni centro identifichi dei patologi preposti alla analisi dei campioni.**
- **Il patologo deve valutare l'adeguatezza quantitativa e qualitativa del campione bioptico in esame;**
- **La quantità totale delle cellule (tumorali e non tumorali) da cui vengono estratti gli acidi nucleici deve essere superiore alla soglia minima richiesta dal dispositivo tecnico utilizzato per l'analisi; riguardo la qualità del materiale da sottoporre ad analisi in vitro, è essenziale verificare che la frazione delle cellule tumorali nel campione sia compatibile con il limite di rilevazione dal dispositivo tecnico utilizzato.**

#### 4. Tecnologie di profilazione molecolare

Le tecnologie di profilazione molecolare commercialmente disponibili sono molteplici. È possibile scegliere, a seconda delle esigenze dello specifico laboratorio ed alle richieste di esami molecolari da parte dell'oncologo, tra tecnologie “*singleplex*”, in grado di analizzare specifici target molecolari noti (ad esempio le metodiche di RealTime-PCR), oppure tecnologie “*multiplex*”, in grado di analizzare differenti biomarcatori per differenti pazienti contemporaneamente (ad esempio, NGS) [1,2]. Oggi queste ultime sono ampiamente diffuse all'interno dei laboratori di patologia molecolare predittiva. La *European Society for Medical Oncology* (ESMO) raccomanda l'utilizzo nella pratica

clinica del NGS per campioni di carcinoma del polmone non a piccole cellule (NSCLC), carcinoma prostatico (castration-resistant), carcinoma dell'ovaio, colangiocarcinoma e tumori di origine ignota (cancer of unknown primary, CUP). In queste neoplasie, l'utilizzo di ampi pannelli genici, anche a fronte di maggiori costi, è raccomandato rispetto all'utilizzo di pannelli genici ristretti, nelle istituzioni dove esiste la possibilità di accesso a terapie non-standard. Nel carcinoma del colon, l'utilizzo di NGS può essere considerata una valida alternativa all'utilizzo di metodiche PCR-based [3]. Comunque, indipendentemente dal tipo di neoplasia e dal tipo di piattaforma o pannello utilizzati, risulta importante prevedere un adeguato consenso informato per i pazienti, poiché alcune varianti patogenetiche riscontrate nell'analisi del campione tumorale possono essere presenti anche a livello costituzionale/germinale; in questi casi sono indicati ulteriori approfondimenti per verificare la presenza di una condizione di aumentato rischio su base genetica per poi indirizzare i pazienti con diagnosi di sindrome tumorale ereditaria confermata, ed eventualmente i loro familiari, a strategie mirate di prevenzione oncologica. Pertanto, i pazienti devono essere informati in maniera appropriata sulle potenziali implicazioni delle procedure (diagnostiche, terapeutiche o di ricerca) a cui vengono sottoposti, assicurando il loro consenso [4]. Quest'ultimo non si espleta esclusivamente nella firma di un documento da parte del paziente, ma necessita di una verifica che lo stesso abbia compreso appieno scopi, rischi e benefici delle procedure effettuate e sia inoltre a conoscenza di eventuali alternative se non acconsente alla procedura proposta. In generale, il consenso informato può essere ottenuto solo da adulti capaci di prendere decisioni mediche da soli. Per i bambini e gli altri individui, incapaci di prendere decisioni in maniera autonoma (come, ad esempio, le persone con stato mentale alterato), il consenso informato può essere fornito da un genitore, tutore o altra persona legalmente responsabile di decidere per conto della persona in esame. Inoltre, se si opta per una profilazione estensiva del genoma, mediante tecnologie di analisi completa del genoma (WGS) o dell'esoma (WES), il test proposto è molto più a rischio di produrre risultati incidentali relativi o a presenza di varianti di incerto significato clinico. Pertanto, l'informazione trasferita al paziente circa il test molecolare deve, al momento della richiesta di **consenso**, essere accompagnata da una **modulistica appropriata**, la quale deve necessariamente includere:

- **Una descrizione generale del test, compreso lo scopo e le modalità di esecuzione;**
- **Il significato dei risultati che verranno ottenuti dal test molecolare, e la possibilità di ottenere risultati non informativi o risultati "errati", come falsi positivi o falsi negativi dovuti ai limiti intrinseci della metodica;**
- **Possibilità di utilizzare i risultati a scopo di ricerca, in accordo alle leggi vigenti (GDPR e D.Legs 196/2003) e alle Raccomandazioni del Garante per la protezione dei dati personali;**
- **La possibilità che il risultato del test implichi rischi di natura ereditaria, che possono riguardare anche i familiari;**
- **In che modo ed a quali specialisti verranno riportati i risultati del test, e le condizioni di divulgazione degli stessi;**
- **Il destino del campione una volta concluso l'esame molecolare;**

- **Uno *statement* (dichiarazione) indicante che il paziente ha avuto modo di discutere la procedura con il personale sanitario, di averla compresa e di acconsentire allo svolgimento della stessa**

- **Firma del paziente.**

Va specificato e scritto che il consenso informato non è un contratto vincolante, ma può essere revocato dal paziente in qualsiasi momento lo ritenga opportuno.

Al termine dell'esame molecolare, altro momento indispensabile è rappresentato dalla refertazione del test, attraverso una adeguata comunicazione, allo specialista che ha in cura il/la paziente, delle informazioni clinicamente rilevanti per la corretta gestione da un punto di vista clinico-terapeutico dei pazienti. Questa fase è particolarmente delicata ed è di vitale importanza evitare errori che potrebbero arrecare nocimento ai pazienti. A tal fine i referti di biologia molecolare dovrebbero essere brevi, di facile interpretazione e focalizzati sulle principali informazioni di interesse per la corretta gestione clinica dei pazienti. In tutti i **referti** sono elementi imprescindibili:

- **I dati anagrafici del paziente (nome, cognome, data di nascita e numero identificativo);**

- **Reparto o servizio di provenienza (Gruppo Multidisciplinare);**

- **La data di arrivo del campione in laboratorio e la data di refertazione;**

- **Il tipo di campione analizzato;**

- **Il nome del medico che ha richiesto l'analisi molecolare per conto del Gruppo Multidisciplinare.**

A questa prima parte fa seguito il corpo del referto che, in maniera chiara e breve, deve riportare le principali caratteristiche del campione (percentuale di cellule neoplastiche, eventuali problemi tecnici preanalitici, presenza di fattori che possano rendere difficoltosa l'analisi), le informazioni riguardanti lo stato mutazionale dei biomarcatori analizzati, con commenti specifici sulla tipologia delle singole alterazioni identificate, inclusa la potenziale rilevanza dal punto di vista preventivo in caso di varianti patogenetiche in geni responsabili di sindromi tumorali ereditarie. Il referto, può contenere un'interpretazione clinica delle varianti rilevate per suggerire ai medici la migliore gestione terapeutica dei pazienti affetti da neoplasia maligna, citando anche riferimenti della Letteratura.

Sulla base delle congiunte raccomandazioni dell'*Association for Molecular Pathology* (AMP), dell'*American Society of Clinical Oncology* (ASCO) e del *College of American Pathologists* (CAP) dovrebbe essere adottata una **classificazione delle mutazioni in quattro livelli**:<sup>[5]</sup>

- **Varianti di sicura rilevanza clinica (livello I);**

- **Varianti che possono avere un potenziale ruolo nei pazienti affetti da cancro (livello II);**

- **Varianti di significato sconosciuto ma associate al cancro (livello III);**

- **Varianti di significato benigno o probabilmente benigno (livello IV).**

**Seguendo tali linee guida, le varianti di livello IV non vanno refertate.**

ESMO ha recentemente proposto una scala di actionability delle varianti genetiche su 5 livelli (ESMO Scale for Clinical Actionability of molecular Targets, ESCAT), con implicazioni simili alla scala sopra-descritta (Mateo Ann Oncol 2018).

Le varianti, inoltre, andrebbero riportate seguendo le indicazioni della *Human Genome Variation Society* (HGVS; <http://varnomen.hgvs.org/>). Per le tecnologie che lo consentono, è necessario indicare anche la frequenza allelica e la “copertura” delle alterazioni rilevate. Fondamentale è riportare con la dicitura “*wild-type*” l’assenza di mutazioni in geni rilevanti dal punto di vista clinico. Alla fine del referto vanno riportati dati relativi al tipo di test adottato, al *reference range*, al *limit of detection* e ad eventuali ulteriori parametri tecnici della “corsa” in NGS.

In considerazione dell’effetto sul trattamento dei pazienti oncologici, si raccomanda che tempi di refertazione siano i più rapidi possibili e che di norma **non superino i dieci giorni lavorativi dall’arrivo del materiale al laboratorio [6].**

#### **Bibliografia:**

1. Malapelle U, Sirera R, Jantus-Lewintre E, Reclusa P, Calabuig-Fariñas S, Blasco A, Pisapia P, Rolfo C, Camps C. Profile of the Roche cobas® EGFR mutation test v2 for non-small cell lung cancer. *Expert Rev Mol Diagn.* 2017;17:209-215. doi: 10.1080/14737159.2017.1288568.
2. Vigliar E, Malapelle U, de Luca C, Bellevisine C, Troncone G. Challenges and opportunities of next-generation sequencing: a cytopathologist's perspective. *Cytopathology.* 2015;26:271-83. doi: 10.1111/cyt.12265.
3. Mosele F, Remon J, Mateo J, Westphalen CB, Barlesi F, Lolkema MP, Normanno N, Scarpa A, Robson M, Meric-Bernstam F, Wagle N, Stenzinger A, Bonastre J, Bayle A, Michiels S, Bièche I, Rouleau E, Jezdic S, Douillard JY, Reis-Filho JS, Dienstmann R, André F. Recommendations for the use of next-generation sequencing (NGS) for patients with metastatic cancers: a report from the ESMO Precision Medicine Working Group. *Ann Oncol.* 2020;S0923-7534(20)39971-3. doi: 10.1016/j.annonc.2020.07.014. Epub ahead of print.
4. Klitzman R. Consenting for molecular diagnostics. *Clin Chem.* 2015;61:139-41. doi: 10.1373/clinchem.2014.223404.
5. Li MM, Datto M, Duncavage EJ, Kulkarni S, Lindeman NI, Roy S, Tsimberidou AM, Vnencak-Jones CL, Wolff DJ, Younes A, Nikiforova MN. Standards and Guidelines for the Interpretation and Reporting of Sequence Variants in Cancer: A Joint Consensus Recommendation of the Association for Molecular Pathology, American Society of Clinical Oncology, and College of American Pathologists. *J Mol Diagn.* 2017;19:4-23. doi: 10.1016/j.jmoldx.2016.10.002.
6. Lindeman NI, Cagle PT, Aisner DL, Arcila ME, Beasley MB, Bernicker EH, et al. Updated Molecular Testing Guideline for the Selection of Lung Cancer Patients for Treatment With Targeted Tyrosine Kinase Inhibitors: Guideline From the College of American Pathologists, the International Association for the Study of Lung Cancer, and the Association for Molecular Pathology. *J Mol Diagn.* 2018 Mar;20(2):129-159. doi: 10.1016/j.jmoldx.2017.11.004. Epub 2018 Jan 23. PMID: 29398453.

## **5. Composizione del TBM**

Il TBM è costituito da un team di lavoro multidisciplinare che si pone l’obiettivo di fornire risposte ed indirizzi a supporto del Servizio Sanitario Nazionale, ed in particolare della Rete Oncologica Regionale, sia in riferimento alla *governance* del sistema che sugli aspetti clinici, 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 un’organizzazione basata sull’equilibrio costo/efficacia, anche per la definizione di criteri per l’accesso all’innovazione in campo terapeutico-assistenziale.

Questo modello prevede il coinvolgimento di diversi soggetti e professionalità coinvolti nel percorso del paziente oncologico.

Per questi motivi, il **panel multidisciplinare** è composto da esperti in varie discipline che collaboreranno tra di loro sulla base delle proprie competenze:

- **il coordinatore:** gestisce gli aspetti operativi del TBM. Si assicura che ogni decisione del TBM risponda e venga effettuata rispettando gli standard delle procedure operative, si interfaccia con il clinico che tratterà il paziente e lo informerà delle decisioni del TBM fornendogli documentazione sia sulla decisione del TBM che sui dati utilizzati per la decisione stessa;
- **Il clinico (oncologo e/o ematologo,** a seconda della patologia - tumori solidi vs tumori ematologici) e altri specialisti per le rispettive competenze (**radioterapista, chirurgo, altra figura**) selezionerà il paziente idoneo alla sua discussione in sede di TBM, valutando l'assenza di linee di terapia standard, i rischi/benefici di una opzione terapeutica sperimentale proposta dal TBM e la sua compatibilità con terapie pregresse;
- **l'anatomo-patologo** con competenze molecolari o affiancato dal biologo farà diagnosi delle alterazioni molecolari, ne valuterà e ne discuterà la rilevanza clinica sulla base dell'eterogeneità tumorale, dell'istologia e di analisi ancillari (i.e. IHC, FISH, etc). Valuterà inoltre l'idoneità della metodologia utilizzata e, qualora necessario, suggerirà quali test condurre in caso di materiale insufficiente;
- **il radiologo** fornisce la sua esperienza in merito alla valutazione dell'estensione della malattia ed alla sua progressione. Provvede ad un'analisi comparativa dei dati di *imaging* utilizzando i criteri standard di risposta e seleziona le immagini rappresentative per la discussione del caso durante la riunione per facilitare la discussione multidisciplinare, da considerare l'evoluzione di analisi di *texture*);
- **il bioinformatico per l'analisi delle varianti e delle loro implicazioni;**
- **il genetista** con competenze in oncogenetica: valuterà i casi da sottoporre a test su DNA germinale, ne discuterà il ruolo ed il rischio di ereditarietà;
- **il farmacologo clinico** eseguirà analisi di laboratorio per valutare la presenza di biomarcatori predittivi di sensibilità/resistenza ai trattamenti; valuterà la storia farmacologica pregressa del paziente, la congruenza delle alterazioni molecolari con il farmaco candidato, il rischio di reazioni avverse o di interazioni tra farmaci;
- **l'esperto di metodologia/componente del *clinical trial center* e l'esperto di bioinformatica** analizzeranno i dati molecolari utilizzando reti e sistemi informatici integrati con database pubblici. Si occuperanno inoltre di ottenere i dati di sequenziamento e di fornire informazioni sulle *pipelines* bioinformatiche utilizzate per le analisi dei campioni/ indirizzeranno i pazienti a trials clinici idonei;
- **il farmacista:** valuterà la prescrivibilità e l'applicazione di leggi specifiche nell'accesso ed impiego dei farmaci fuori indicazione;
- **l'infermiere di ricerca** coadiuverà il componente del *clinical trial center* e raccoglierà i dati dei pazienti (consensi, dati demografici, diagnostici e stadiazione, precedenti trattamenti e risposte) al fine di costruire un database di informazioni accessibile agli specialisti coinvolti

nella gestione del paziente oncologico, importanti anche per la valutazione di impatto delle decisioni del TBM sull'*outcome* dei pazienti;

- **il bioeticista e il rappresentante delle associazioni di pazienti;**
- **l'epidemiologo clinico**
- **il segretario:** si occupa della gestione dell'agenda delle riunioni, della condivisione dei materiali da discutere in sede di TBM, della stesura dei reports.

**Il TBM dovrebbe essere composto da un panel multidisciplinare che includa:**

**A. Team predefinito**

- Oncologo e/o ematologo
- Anatomo-patologo
- Biologo
- Genetista
- Farmacologo clinico
- Esperto di metodologia/componente del clinical trial center ed esperto di bioinformatica
- Farmacista ospedaliero
- Infermiere di ricerca
- Bioeticista
- Epidemiologo clinico
- Rappresentante delle associazioni di pazienti

**B. Specialisti da coinvolgere qualora ne siano richieste le competenze cliniche**

Radiologo, Radiologo interventista, Radioterapista, Medico nucleare, Chirurgo e per le diverse specialità, Endoscopista, Specialisti d'organo coinvolti (Gastroenterologo, Pneumologo, etc)

**C. Oncologo/Ematologo referente del caso clinico**

**E' opportuno identificare un Coordinatore e un Segretario**

## 6. Programmazione e tempistica

I TBM dovrebbero essere identificati e pianificati sulla base dei volumi di popolazione e dell'organizzazione della Rete Oncologica Regionale, e incontrarsi regolarmente per discutere casi sulla base del profilo molecolare della malattia identificato tramite analisi NGS. I pazienti indirizzati alla discussione in TBM sono generalmente casi con malattie resistenti e che hanno esaurito le linee di trattamento standard, oppure affetti da tumori rari.

Il TBM riceve la richiesta a discutere il caso e, se il paziente viene ritenuto idoneo, si avvia l'iter per l'esecuzione dell'analisi molecolare. Il report molecolare, comprensivo del dato analizzato non filtrato, deve essere fornito ai membri del TBM a cui il clinico si è riferito, insieme a tutta la documentazione contenente la storia clinica del paziente.

Considerate le tempistiche standard di un'analisi in NGS, che richiedono circa 2 settimane e l'imminente necessità di questi pazienti di essere indirizzati ad una terapia, il TBM dovrebbe

riuscire a fornire una consulenza con una tempistica opportuna. **Una/due settimane, dovrebbero rispecchiare la tempistica ottimale affinché i membri del TBM possano interpretare, discutere e prendere una decisione da proporre al clinico richiedente.**

**Tutti i casi sottoposti al TBM vanno inseriti in Registri Regionali che riportino tutte le informazioni cliniche, patologiche, molecolari, eventuali terapie e esiti delle stesse. I registri regionali devono essere coordinati tra loro e condividere i database (prevedere una eCRF comune tra tutti i registri).**

## 7. Aspetti regolatori e farmaco-economici

Una volta definito l'impianto base del TBM appare assolutamente necessario un attento lavoro di definizione dello scenario attuale per l'accesso ai test molecolari ed in maniera ancora più complessa all'accesso ai farmaci o agli studi clinici identificati dal TBM per lo specifico contesto di patologia e lo specifico contesto mutazionale identificato come target attivo (“*actionable*”). Modelli diversi quali quelli descritti in letteratura fanno spesso riferimento a realtà come quella statunitense dove l'accesso è possibile con modalità diverse dal sistema italiano, universalistico e solidaristico.

Occorre quindi definire una *governance* del sistema che abbia come nodi principali AIFA ed i Sistemi Sanitari Regionali.

Spetta alle Regioni l'organizzazione del/i TBM regionali. Una prima indicazione in tal senso proviene dalla Regione Veneto che con decreto N. 67 dell' 8 Luglio 2019 ha istituito il “gruppo di lavoro interdisciplinare Molecular Tumor Board” a cui “affidare il compito di definire indirizzi in materia di profilazione genomica nonché interpretare i dati provenienti dalle analisi molecolari provenienti dal profilo genetico del tumore di un paziente e di proporre la terapia più adeguata in base alle migliori conoscenze scientifiche”.

Appare evidente come in ogni Regione il/i TBM debba/no agire in stretto coordinamento funzionale e strutturale con i percorsi diagnostico terapeutici assistenziali ed i gruppi multidisciplinari di patologia nell'ambito delle Reti Oncologiche Regionali ed in continuità con i Comitati Etici. Sta alle Regioni, per esempio, identificare i centri/aziende fornitrici dei test molecolari e identificare un fondo per accesso al Test su indicazione del/i TBM in attesa di un possibile inserimento nei LEA. Nell'edizione 2019 di Forum Sistema Salute alla Leopolda di Firenze è emersa la proposta di istituzione di una piattaforma mutazionale unica accreditata da AIFA per “gestire accesso, rimborsabilità, prezzi e impiego off-label (Legge 648/96), impostata come sistema esperto per coniugare assistenza e ricerca nella prospettiva dell'equità e della sostenibilità (Registry Regulatory Trial)” (vedi anche paragrafo successivo). (<https://oncinfo.it/in-primo-piano/una-piattaforma-mutazionale-unica-accreditata-da-aifa/>)

Va considerato infatti che il TBM può identificare uno studio clinico o un farmaco fuori indicazione per il paziente sottoposto a profilazione molecolare. Appare evidente la necessità di un supporto all'accesso allo studio e/o al farmaco considerato. E' necessario quindi un aggiornamento della legge 648/96 per rendere possibile l'accesso a farmaci tessuto-agnostici o altre forme di collaborazione tra l'azienda del farmaco e il SSN da definire per questo ambito.

La Legge 326/2003 ha previsto la costituzione di un Fondo nazionale presso AIFA per l'impiego di farmaci orfani per il trattamento di malattie rare e di farmaci che rappresentano una speranza di terapia, in attesa della commercializzazione, per particolari e gravi patologie.

Viene chiarito da AIFA che “Le richieste di accesso al fondo AIFA devono essere su base nominale per singolo paziente e, in particolare, devono contenere le seguenti informazioni:

- razionale a supporto del trattamento proposto inclusa la giustificazione di mancata alternativa terapeutica
- relazione clinica del paziente
- piano terapeutico proposto (dosaggio, durata della terapia)
- preventivo di spesa per il trattamento proposto

La richiesta di accesso al Fondo AIFA 5% deve essere trasmessa esclusivamente in formato elettronico dai Centri di riferimento che hanno in cura i malati all'indirizzo di posta elettronica [648.fondo5@aifa.gov.it](mailto:648.fondo5@aifa.gov.it) mediante i seguenti moduli compilati in tutte le loro parti:

- Richiesta accesso al Fondo AIFA 5%
- Richiesta preventivo Fondo AIFA 5%
- Modulo autocertificazione IVA Fondo AIFA 5%”

Viene altresì sottolineato che “la prescrizione del trattamento off-label è di esclusiva responsabilità del medico curante”. AIFA valuta che la richiesta di finanziamento per il trattamento prescritto sia conforme a quanto previsto dalla Legge n.326/2003 ai fini dell'eventuale rimborso dei costi sostenuti.

La richiesta di accesso al Fondo AIFA 5% viene valutata dall'Agenzia, che esprime il parere previa verifica dell'esistenza delle condizioni previste dalla legge. Ricevuta la documentazione giustificativa della spesa necessaria al trattamento del paziente (che viene anticipata dall'Assessorato regionale alla Sanità richiedente), l'AIFA provvede al rimborso delle fatture già pagate al fine della copertura economica della spesa.

Sono disponibili le linee guida per la richiesta di rimborso delle spese sostenute per l'acquisto di farmaci per i quali sia stato autorizzato l'accesso al Fondo AIFA 5%.

È obbligatorio comunicare l'inizio e l'eventuale interruzione precoce del trattamento il cui finanziamento sia stato preventivamente autorizzato da AIFA mediante l'apposito modulo Comunicazione inizio e interruzione del trattamento da inviare all'indirizzo di posta elettronica [648.fondo5@aifa.gov.it](mailto:648.fondo5@aifa.gov.it).”(<http://www.agenziafarmaco.gov.it/content/il-fondo-nazionale-aifa-fondo-5>)

Una problematica che dovrà venire affrontata è la reale sostenibilità del modello mutazionale e, conseguentemente, dei TBM.

A questo riguardo, è importante fare riferimento alle problematiche di Utilità clinica.

La “**validità clinica**” è definita infatti, nel nostro ambito di valutazione come: **Abilità di un test di identificare un target molecolare identificato dai test di profilazione molecolare.**

L “**utilità clinica**” è definita invece come: **Abilità di un test di profilazione molecolare di guidare una decisione terapeutica che determini un vantaggio in termini di sopravvivenza (Overall survival, OS) e di qualità della vita (Quality of life, QoL).**

La validità clinica e l'utilità clinica rappresentano ambiti diversi e presuppongono una validazione prospettica. Se infatti la validità clinica può ricevere validazione interna, per esempio nell'ambito di uno studio clinico anche di disegno innovativo, la validazione dell'utilità clinica deve avvenire nell'ambito della dimostrazione prospettica di un valore aggiunto e venire considerate *cost effective*. Un recente articolo ha posto importanti problematiche in termini di problematiche registrative e di effettiva estensibilità del modello mutazionale.

E' necessario quindi procedere ad approfondito *Health Technology Assessment* (HTA) per una valutazione di reale sostenibilità in termini di approccio farmaco-agnostico/TMB e questo può avvenire solo se sarà possibile la costruzione di una piattaforma nazionale. (<https://oncoinfo.it/in-primo-piano/una-piattaforma-mutazionale-unica-accreditata-da-aifa/>)

Requisito	Legge 94/98 (off label)	Legge 648/96	DM 7.9.2017 (compassione vole/expanded access)	CNN Legge 189/2012	Fondo 5% Legge 326/2003
Mancanza di valida alternativa terapeutica	SI (art.1, comma 796, titolo z, Legge Finanziaria 2007) (non è applicabile agli usi diffusi e sistematici)	SI > quando vi è alternativa terapeutica solo ai sensi dell'art.3 Legge 79/2014 (economicità e appropriatezza)	SI	-	SI
Consenso informato del paziente	SI	SI	SI	-	SI
Documentazione scientifica minima a supporto	ALMENO STUDI DI FASE II Pubblicate su riviste accreditate in campo internazionale (art 2 comma 348, Legge 244/2007 – Finanziaria 2008)	RISULTATI STUDI DI FASE II	STUDI DI FASE II#	-	Pubblicazioni accreditate in campo internazionale
Assunzione di responsabilità del medico	SI	SI	SI	-	SI
Trasmissione dati di Spesa	-	AIFA e Regioni	Notifica AIFA	-	-
Registri di monitoraggio	-	Registri AIFA solo in alcuni registri presso le strutture prescrittrici (Prov. Luglio 2000)	-	-	-
Spesa sostenuta da	SSN (solo setting ospedaliero)	SSN	Azienda produttrice	-SSN (spesso a costo 1 euro) -Campionatura	AIFA

#### # IN CASO DI MALATTIE RARE O TUMORI RARI:

disponibilità di studi clinici sperimentali almeno di fase I, già conclusi e con documentata attività e sicurezza del medicinale, ad una determinata dose e schedula di somministrazione, in indicazioni anche diverse da quella per la quale si richiede l'uso compassionevole.

In tal caso la possibilità di ottenere un beneficio clinico dal medicinale deve essere ragionevolmente fondata in base al meccanismo d'azione ed agli effetti farmacodinamici del medicinale.

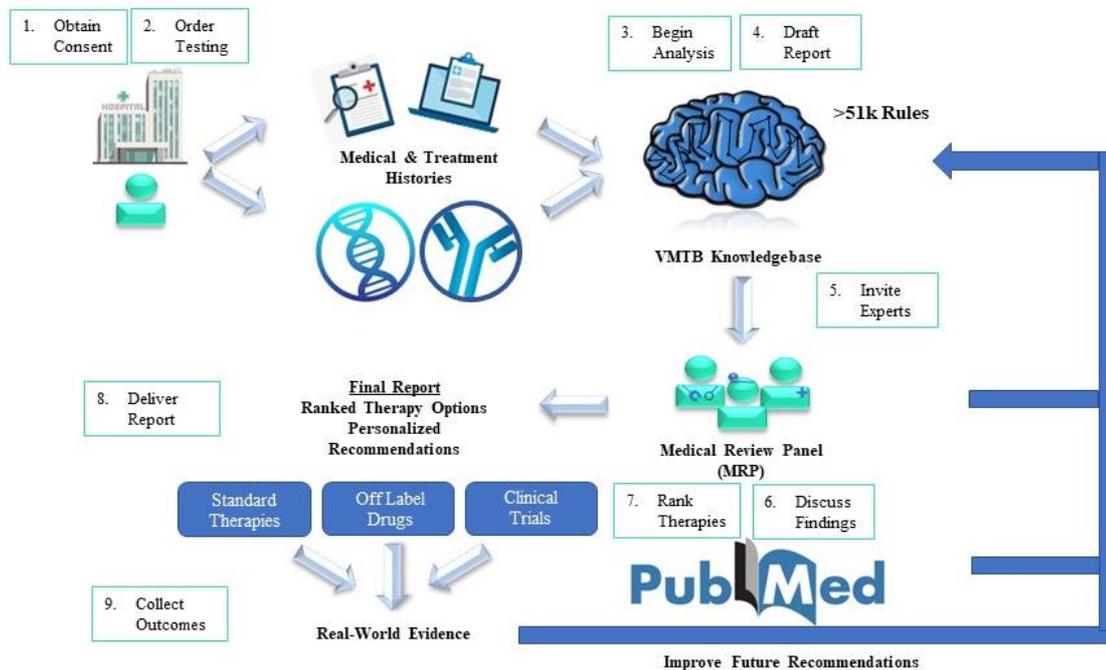
#### Bibliografia:

1. Photopoulos j “A hopeful revolution in cancer care” Nature 585 S16-S18 2020  
[<https://media.nature.com/original/magazine-assets/d41586-020-02679-6/d41586-020-02679-6.pdf>]

## 8. Utilizzo di Piattaforme digitali

Sebbene i TBM siano di fondamentale importanza nella gestione dei pazienti oncologici, non è sempre possibile allestire in tutte le strutture sanitarie riunioni tra diversi professionisti, sia per motivi di spazio sia per motivi relative ai differenti impegni lavorativi delle figure professionali coinvolte. Può pertanto risultare utile utilizzare piattaforme virtuali per gestire riunioni tra i differenti professionisti coinvolti. La generazione di TBM virtuali, in cui i diversi professionisti sanitari possano “connettersi” senza essere fisicamente presenti nella stessa stanza, può essere una valida alternativa per la corretta gestione dei pazienti oncologici mediante la condivisione di dati rilevanti al trattamento.[1,2] Questo tipo di approccio permette anche di superare ogni tipo di distanza, permettendo una comunicazione tra esperti di diverse nazioni su pazienti non necessariamente appartenenti al proprio ospedale di appartenenza.[3] Una completa condivisione deve includere - oltre ai dati molecolari - dati clinici, di imaging e istopatologici: è pertanto auspicabile al momento della riunione l’accesso in tempo reale a cartelle cliniche dematerializzate, ad archivi di radiologia con immagini virtuali, a proiezione mediante microscopio collegato online dei dati istopatologici (o in alternativa a condivisione di immagini da sezioni istologiche scannerizzate in previsione del TBM). È così possibile in questo modo facilitare la collaborazione sia in termini diagnostici che di pianificazione del trattamento più appropriato di esperti differenti permettendo una migliore gestione di casi complessi o nel caso di mutazioni particolarmente rare.[3] Inoltre la condivisione di informazioni relative a pazienti in differenti parti del mondo, può permettere l’accesso a terapie non disponibili nei paesi di appartenenza (perché non rimborsabili oppure non utilizzabili *off-label*) oppure a diversi *clinical trial*. [3]. A tal proposito esistono valide piattaforme sviluppate *ad hoc* da consorzi di istituti oncologici, come riportato da Pishvaian *et al*, o soluzioni commerciali sia di tipo generale, ad esempio Zoom Professional [<https://zoom.us/>] o più specificamente disegnate per TBM, ad esempio Navify (Roche) [<https://www.navify.com/tumorboard/>].

**Figura 1.** Rappresentazione schematica del flusso di informazioni e decisioni prese dal TBM attraverso l’impiego di piattaforme digitali. (adattata da Pishvaian MJ et al, JAMIA Open. 2019; 2:505 – 515).



## Bibliografia

1. Knepper TC, Bell GC, Hicks JK, Padron E, Teer JK, Vo TT, Gillis NK, Mason NT, McLeod HL, Walko CM. Key Lessons Learned from Moffitt's Molecular Tumor Board: The Clinical Genomics Action Committee Experience. *Oncologist*. 2017;22:144-151.
2. Shea CM, Teal R, Haynes-Maslow L, McIntyre M, Weiner BJ, Wheeler SB, Jacobs SR, Mayer DK, Young M, Shea TC. Assessing the feasibility of a virtual tumor board program: a case study. *J Healthc Manag*. 2014;59:177-93.
3. Marshall CL, Petersen NJ, Naik AD, Vander Velde N, Artinyan A, Albo D, Berger DH, Anaya DA. Implementation of a regional virtual tumor board: a prospective study evaluating feasibility and provider acceptance. *Telemed J E Health*. 2014;20:705-11.
4. Pishvaian MJ, Blais EM, Bender RJ, et al. A virtual molecular tumor board to improve efficiency and scalability of delivering precision oncology to physicians and their patients. *Journal of the American Medical Informatics Association Open*. 2019;2:505-515

## 9. Conclusioni

La discussione collegiale dei casi clinici complessi e la necessità di una piena comprensione dei risultati dei test di profilazione molecolare, rende necessaria l'implementazione dei TBM, con l'obiettivo di proporre ai pazienti la strategia terapeutica più adeguata sulla base dei farmaci attivi disponibili. E' importante che i TBM siano istituiti attraverso una procedura di accreditamento trasparente ed efficiente con riconoscimento da parte del SSN, assicurando la presenza delle competenze multidisciplinari, l'identificazione e l'accREDITAMENTO dei centri di esecuzione dei test molecolari ed in particolare NGS, oltre che una adeguata formazione di tutti gli operatori coinvolti e il coinvolgimento delle Società Scientifiche. Obiettivo del TBM è l'offerta di diagnosi molecolari e trattamenti innovativi in un sistema che preservi i valori etici e solidaristici di accessibilità alle cure alla base del nostro SSN.