



01-08-2018

Pagina  
102

# Tutto in una goccia

Nata come *tecnica diagnostica* per i tumori del sangue, la *biopsia liquida* sta conquistando nuove applicazioni. Perché è *meno invasiva* della tradizionale, meno costosa e *più precisa*. In 10 punti ecco cosa cambia e *cambierà* per chi è malato e no

di MARIATERESA TRUNCELLITO

## TROVARE

**UNA CURA**, o meglio tante cure, per le malattie oncologiche e permettere a un numero sempre maggiore di persone di guarire dal tumore. È l'obiettivo primario della ricerca scientifica, e i risultati non si fanno attendere: in cinque anni sono stati approvati nel mondo una cinquantina di nuovi farmaci anticancro, e sono sempre più numerose le persone che, se non guariscono, riescono a convivere con la malattia con anche una buona qualità di vita. Ma altrettanto importante è l'avanzamento delle tecniche di diagnosi: ovviamente scoprire un cancro nei primissimi stadi è essenziale per aumentare le chance di sopravvivenza. Ma non solo: capire meglio le caratteristiche della malattia consente agli oncologi di prescrivere al paziente la terapia più efficace, mirando a una medicina personalizzata e su misura. Ancora, è importante semplificare i test così da renderli poco invasivi, poco costosi, facilmente replicabili, sostenibili da qualsiasi ospedale e perciò accessibili a tutti i pazienti, in tutta Italia.

Ecco perché la notizia che un giorno potrebbe bastare un banale esame del sangue per diagnosticare la presenza di cellule tumorali nel nostro organismo, e quindi prendere rapidissimi provvedimenti, suscita moltissimo interesse. Ma davvero ci siamo vicini? Quali sono le reali possibilità offerte oggi dalla "biopsia liqui-



da" – una definizione tecnica che non comprende solo il test sul sangue, ma anche altre analisi su fluidi biologici – e quali le potenzialità future? Ce lo spiega Antonio Russo, direttore dell'Oncologia medica al Policlinico Giaccone di Palermo, membro del direttivo dell'Associazione italiana di oncologia medica (AIOM) e autore di un volume specifico sul tema (*Liquid biopsy in cancer patients*), pubblicato negli Stati Uniti.

1

**Che cosa si intende per "biopsia liquida" e cosa ha in comune e che cosa la distingue dalla biopsia tradizionale?**

«In campo oncologico, la biopsia tradizionale consiste nel prelievo di un frammento di tessuto neoplastico e nella sua analisi da parte di un anatomopatologo per giungere alla diagnosi di una specifica malattia. Negli ultimi anni, grazie all'arrivo dei nuovi farmaci a bersaglio molecolare, il tessuto è diventato fondamentale anche per la "caratterizzazione molecolare": al paziente viene prescritto un trattamento di un tipo o di un altro, selezionato in base alle alterazioni molecolari presenti sul tessuto tumorale. Si realizza così, nella pratica, il concetto di medicina di precisione. La biopsia "liquida" consiste nel prelievo di una piccola quantità di liquido biologico (sangue, ma anche saliva, urine, versamento pleurico o addominale) nel quale possono essere ricercate diverse componenti tumorali. In particolare, si è scoperto che il tumore rilascia in questi liquidi piccoli frammenti di materiale genetico (Dna tumorale circolante), che possono essere prelevati e analizzati dal biologo molecolare per dare all'oncologo, come nel caso della biopsia sui tessuti, informazioni per una più precisa cura del paziente».

2

**Quali sono i vantaggi della biopsia liquida rispetto a quella sui tessuti?**

«La biopsia liquida, oltre a essere meno invasiva e quindi ripetibile più volte nel tempo, è in grado di superare vari limiti della biopsia su tessuto. Quest'ultima, a volte, non può essere eseguita perché la zona da analizzare è in una posizione difficile da raggiungere o perché

le condizioni cliniche del paziente non consentono di sottoporlo al prelievo del tessuto. Inoltre le neoplasie possono presentare alterazioni genetiche differenti all'interno della stessa massa tumorale. Di conseguenza, mentre la biopsia tradizionale fornisce una "fotografia istantanea" delle caratteristiche tumorali solo di una porzione dell'intera neoplasia e solo in un dato momento, la biopsia liquida può essere ripetuta più volte e rappresenta una specie di "videocamera", che fornisce informazioni continue sui cambiamenti genetici che avvengono nel tempo nel tumore e che possono rendere inefficace la terapia utilizzata fino a quel momento (il fenomeno della "resistenza" ai farmaci)».

3

**Per quali tumori è adatta?**

«È potenzialmente utilizzabile in qualsiasi tipo di tumore solido, nonostante ancora molta strada debba essere fatta. I tumori ematologici, invece, la utilizzano da sempre perché in questo caso è proprio il sangue il "tessuto" malato da analizzare».

4

**La biopsia liquida può sostituire del tutto quella dei tessuti?**

«Nonostante i progressi della biologia molecolare, la biopsia tissutale rimane ancora fondamentale. La biopsia liquida oggi la completa, fornendo informazioni sull'evoluzione della malattia nel tempo, la scelta del migliore trattamento e per verificare se la terapia prescritta stia veramente funzionando».

5

**Quanto incide sull'efficacia della terapia la possibilità di effettuare un esame così facile da ripetere?**

«Il monitoraggio della malattia nel tempo è una delle applicazioni più utili, a mio giudizio. La biopsia liquida, infatti, può individuare precocemente la comparsa di una resistenza genetica al farmaco che il paziente sta assumendo, ancora prima che si manifesti con nuove lesioni in uno o più organi o con nuovi sintomi. Ciò permette all'oncologo di interrompere un trattamento inutile che espone il paziente a effetti collaterali (oltre a essere costoso) e di prescrivere

un altro farmaco più specifico in base alle mutazioni genetiche acquisite e individuate dall'analisi del Dna tumorale prelevato con la biopsia liquida».

6

**La biopsia liquida può già venire fatta su tutti i pazienti o solo su alcuni?**

«Lo studio delle possibili applicazioni della biopsia liquida ha avuto un'impennata soprattutto negli ultimi dieci anni, di pari passo con i progressi della biologia molecolare. Per la maggior parte delle neoplasie è ancora in via di sviluppo, ma in alcuni casi, come nel tumore del polmone non a piccole cellule, costituisce già parte integrante del percorso diagnostico e terapeutico».

## E SE SCRUTASSIMO TUTTO IL CORPO?

Per i sani la migliore prevenzione dei tumori sono lo stile di vita corretto e i test di screening della mammella, dell'utero e del colon. Esiste però anche l'esame diagnostico **DWB (Diffusion Whole Body)** che permette di scrutare l'intero corpo, senza utilizzare raggi o mezzi di contrasto, e di scoprire precocemente la maggior parte dei tumori solidi non indagati con gli screening tradizionali. È la più recente evoluzione della risonanza magnetica (RM) "total body" che effettua scansioni di tutto il corpo e identifica lesioni fino a 3-4 millimetri di diametro. In Italia c'era

un solo centro che lo eseguiva - l'Istituto Europeo di Oncologia di Milano - dove è stato sperimentato su persone già affette da tumore, per ricercare le metastasi, controllare chi è ad alto rischio di recidiva e anche per donne in gravidanza e pazienti molto giovani. Ora la tecnologia è disponibile per la prevenzione oncologica nelle persone sane nel nuovo centro della Asc Italia (Advanced Screening Centers), a Castelli Calepio (Bg).

«Il costo dell'esame è di 1.000 euro e, come tale, non può essere proposto come screening per la popolazione in generale. Ha il vantaggio di indagare in un solo esame tutti i distretti corporei non sottoposti a screening, in particolare fegato, ossa, pancreas, linfomi, ma non sostituisce gli screening tradizionali», sottolinea Giuseppe Petralia, radiologo dello Ieo, lo specialista che fin dall'inizio ha studiato le caratteristiche del nuovo esame. «Il vero limite sta nel fatto che per analizzare i risultati occorre un addestramento specifico e molta esperienza, per limitare il rischio di "falsi positivi", percentuale comunque bassissima».



Una capsula di medici a grandezza microbo che viaggia per il corpo in cerca delle malattie? Per il *Viaggio allucinante* immaginato da Asimov è presto, ma dall'anno scorso è entrata nei Lea una capsula endoscopica in grado di far luce sulle aree buie dell'intestino, in particolare duodeno, digiuno e ileo. È monouso, ingeribile, dotata di una o due telecamere che acquisiscono immagini dell'intestino mentre lo percorrono, sfruttando la sua naturale peristalsi. In quattro modelli (per un preciso segmento o patologia gastrointestinale), ha permesso di entrare nel "piccolo intestino", un tempo indagabile solo tramite la radiologia o l'intervento chirurgico. Le indicazioni sono: sanguinamento dell'apparato digerente, celiachia che non risponde al trattamento, malattia di Crohn, malattie genetiche che possono portare al tumore dell'intestino o se si sospetta la presenza di polipi. Alcune Regioni rimborsano l'esame in regime ambulatoriale (Friuli Venezia Giulia, Lombardia, Piemonte, Veneto, Emilia Romagna, Marche, Basilicata...), altre lo utilizzano in regime di ricovero.

tra i 500 e i 2.000 euro circa, si basano sul principio di poter intercettare delle mutazioni genetiche prima che si possa sviluppare la malattia o si manifestino i sintomi. C'è un razionale scientifico, ma il problema è che al momento, con i mezzi attuali, non siamo in grado di interpretare le informazioni genetiche raccolte. Si finisce cioè per conoscere lo stato di molte alterazioni del Dna senza che però ciò sia collegabile a una valutazione del rischio di sviluppare la malattia nel tempo».

è uno strumento valido nell'armamentario di un oncologo. Ma ha vari problemi che ne limitano un impiego di routine: tra questi, la capacità degli strumenti tecnologici a nostra disposizione di individuare i frammenti di Dna tumorale circolante in basse concentrazioni. I dati che abbiamo dovranno essere confermati su più vasta scala. Ancora, c'è la necessità di rendere standard le differenti metodiche utilizzate nei diversi laboratori, così che i risultati possano essere interpretabili in un'unica maniera. L'Associazione italiana di oncologia medica sta facendo un grande sforzo nel promuovere – sia in Italia che attraverso partenariati con altri Paesi europei – studi che possano superare queste difficoltà e permettere che un giorno non troppo lontano basti un prelievo di sangue per prevenire o curare per tempo il "male del Novecento".

Mariateresa Truncellito **1**

## 7 Per quali tumori è in fase di studio?

«Nel campo dei tumori polmonari citati, la scelta del migliore trattamento dipende dalla ricerca di una mutazione sul gene Egfr. Questa caratteristica rende il tumore vulnerabile rispetto a una nuova classe di farmaci che hanno come bersaglio proprio queste mutazioni genetiche.

Se la biopsia del tessuto non è possibile, si ricorre alla biopsia liquida per l'analisi del Dna tumorale circolante: ciò fa già parte delle linee guida per il trattamento della malattia e dà quindi all'oncologo la possibilità di prescrivere terapie di nuova generazione sulla base dei risultati ottenuti. È auspicabile che in poco tempo questa opportunità possa essere estesa anche ad altre neoplasie, per esempio prostatica e del tratto gastroenterico».

**8** Quanto costa l'esame? Viene effettuato in tutti gli ospedali italiani?

«Il costo dell'estrazione e dell'analisi del contenuto

di una biopsia liquida è variabile e dipende dalle metodiche. Non è a carico del paziente, ma per il Servizio Sanitario Nazionale si aggira intorno ai 500 euro.

Un prezzo ragionevole in considerazione dei benefici che possono derivare dalla scelta di un farmaco davvero mirato, ma anche da nuove tecniche di sequenziamento di ultima generazione (Ngs – Next Generation Sequencing), che permettono di valutare molti pazienti contemporaneamente, abbattendo i costi dell'esame».

**9** Nei social circolano post che lasciano intendere che la biopsia liquida equivalga alla possibilità di "stanare" un tumore con un prelievo del sangue prima che si manifesti. Addirittura nelle persone sane. E in Rete ci sono siti che offrono la possibilità di acquistare test del genere: ma sono davvero utili?

«Bisogna prestare attenzione a quanto circola in Rete. Oggi non esiste un test che ci permetta con un'analisi del sangue di fare diagnosi precoce di cancro. Queste analisi, proposte a un costo

**10** C'è qualche possibilità che in futuro ci si arrivi, e che la biopsia liquida possa davvero essere uno strumento di diagnosi precoce e non solo di migliore riconoscimento di una malattia che si è già manifestata?

«La biopsia liquida

## PIÙ SANI (E INFORMATI) IN 5 PASSI

Efficacia delle cure ed empowerment dei pazienti: è un tema oggi centrale nel dibattito medico-scientifico, perché l'efficacia di una cura non può più prescindere da una adeguata "formazione" del paziente (che significa soprattutto comprensione del processo di cura) e perché purtroppo, con l'esplosione della "biblioteca" Google, cercando una qualsiasi patologia si ottengono risposte che per lo più inducono a soluzioni senza alcun parere medico.

Una deriva fai-da-te pericolosissima che un nuovo sito, 5 Steps to Health ([www.5stepstohealth.com](http://www.5stepstohealth.com)), intende fermare. Ideato e curato da un'équipe di professionisti e associazioni prestigiose (da Airc al Ministero della Salute) si tratta di un percorso educativo per pazienti. Nella home page una mappa del corpo umano fornisce una guida intuitiva per scegliere e navigare fra le specifiche patologie, completa di dizionario medico-scientifico. A seguire, l'orientamento, seguendo appunto i 5 "passi": Conosci/ Raccontati/ Raccogli i tuoi dati/ In attesa del medico/ Risolvi. In pratica, attraverso i vari step, si acquisisce una maggiore consapevolezza della propria malattia, ci si prepara all'incontro con il medico e a selezionare la struttura di cura più idonea alle proprie esigenze. Infine, per chi lo desidera, anche la possibilità di un consulto personalizzato e del diario clinico online.