Aiom
Associazione Italiana di Oncologia Medica

SIAPEC - IAP

Medicina di Laboratorio
SIBioC

SIF
SOCIETÀ ITALIANA DI FARMACOLOGIA

2018
oncologia di precisione

5 novembre 2018

Prefazione

L'oncologia sta attraversando un periodo di profondo cambiamento. Grazie alla ricerca di base e traslazionale è oggi noto che informazioni utili alla definizione di una terapia personalizzata sono da ricercare "all'interno" di ciascun tumore e ciò permette di individualizzare il trattamento più adeguato per il singolo paziente.

Inoltre, è stato dimostrato come il sistema immunitario sia in grado di controllare la proliferazione delle cellule neoplastiche e come questo fenomeno sia modulabile mediante l'uso di nuovi farmaci che permettono di ottenere sopravvivenze molto lunghe nel 20-30% dei pazienti trattati, con una buona qualità di vita.

Nonostante la ricchezza di innovazioni e gli sforzi profusi dalla comunità scientifica, tante sono le problematiche rilevanti ancora oggi oggetto di dibattito: dal superamento della resistenza secondaria che comunque insorge dopo un certo lasso di tempo, al contenimento dei costi di questi farmaci che rischiano di minare la sostenibilità del nostro sistema sanitario nazionale, sistema universalistico che deve assicurare tutela e cura a tutti i cittadini.

L' obiettivo di questo opuscolo dedicato all'oncologia di precisione è quello di diffondere i principali aspetti legati alla personalizzazione delle cure ed alla innovatività, che costituiscono i principi cardine della **moderna oncologia**.

Nella gestione dei percorsi relativi alla **oncologia di precisione**, la terminologia risulta fondamentale, sia per gli aspetti scientifici che per quelli di comunicazione con i pazienti. E' proprio in quest'ottica che all'interno dell'opuscolo è contenuto un breve glossario scientifico (suddiviso in "area di patologia, oncologia e farmacologia molecolare" ed "area di metodologia e studi clinici") che potrà essere utile a tutti gli specialisti dell'area clinica, della ricerca di base e traslazionale.

Milano, 5 novembre 2018

Introduzione

Una delle nuove sfide per il futuro in oncologia è quella di riuscire ad integrare l'innovazione tecnologica e la ricerca traslazionale, allo scopo di chiarire aspetti ancora misconosciuti della biologia e della genetica delle neoplasie che consentano un trattamento personalizzato sulla base delle caratteristiche molecolari del paziente e della sua malattia.

Il concetto di *"oncologia di precisione"* prevede che specifiche alterazioni di una sequenza genica (o parte di essa), RNA o proteina che presentino alterazioni molecolari, in un paziente con neoplasia, diventino il target di un trattamento individualizzato. Il razionale della "precisa" selezione del paziente sulla base delle caratteristiche molecolari della neoplasia di cui è affetto, è il potenziale beneficio clinico maggiore e per un tempo più lungo, rispetto al trattamento con la classica chemioterapia citotossica.

Si passa, così, dal classico approccio "*one size fits all*", che prevedeva la categorizzazione della neoplasia sulla base dell'organo da cui prende origine e del tipo istologico, ad una classificazione basata sul profilo molecolare.

La caratterizzazione delle alterazioni genetiche dei tumori, e la comprensione della complessa interazione tra le molecole dello stesso network rappresenta, pertanto, il fondamento su cui si basa l' oncologia di precisione (1,2).

Dopo il completamento della mappatura del genoma umano nell'ambito dello *Human Genome Project* avvenuto nel 2001, si sono sviluppate rapidamente non solo la genetica molecolare, ma anche la genomica e la proteomica, con la possibilità di studiare oltre alle alterazioni genetiche ed epigenetiche, anche le variazioni proteiche legate all'espressione genica e le vie di trasduzione del segnale che sottendono alla complessità dei processi cellulari.

I progressi nel campo della genomica sono stati resi possibili dal recente sviluppo di nuove tecnologie, quali la *next generation sequencing (NGS)* altrimenti detta *massive parallel sequencing (MPS)*, che consentono di effettuare il sequenziamento di più ampie porzioni geniche rispetto alle precedenti tecnologie, con tempi ridotti ed un aumento della sensibilità analitica (3), con lo scopo di identificare le *mutazioni "druggable",* cioè corrispondenti a specifici bersagli molecolari su cui scegliere i farmaci targeted.

Le potenzialità di queste piattaforme nella pratica clinica sono legate sia all'analisi di cellule su tessuto tumorale, che all'analisi del DNA tumorale circolante (*circulating tumor DNA*, ctDNA) contenuto nel DNA libero circolante (*cell free DNA*, cfDNA) che può essere isolato dal sangue periferico e dai fluidi biologici (profilazione molecolare degli acidi nucleici circolanti tumorali nei liquidi cavitari, sintetizzata con il termine surrogato di biopsia liquida). Il principale campo di applicazione della *biopsia liquida* (termine riduttivo attualmente riferito a quanto eseguito con un semplice prelievo di sangue) ad oggi è rappresentato dall'identificazione di fattori predittivi in pazienti con malattia avanzata ed è al momento utilizzata nella pratica clinica per l'analisi mutazionale del gene dell'*Epidermal Growth Factor Receptor* (EGFR) in pazienti con carcinoma polmonare non a piccole cellule (*Non-Small Cell Lung Cancer*, NSCLC) in stadio avanzato (4).

In realtà la biopsia liquida avrà una più ampia applicazione in futuro nell'ambito dell'oncologia di precisione, in quanto sono numerose le componenti molecolari o subcellulari oltre al ctDNA, quali per esempio gli *esosomi*, che possono rappresentare uno strumento importante per seguire nel tempo la dinamica evoluzione della neoplasia.

Lo sforzo della comunità scientifica è ora quello di trasferire le conoscenze genomiche e proteomiche della ricerca di base alla pratica clinica, per fornire informazioni clinicamente rilevanti per la scelta di un trattamento personalizzato, nell'ottica della medicina di precisione.

Infatti, l'avanzamento scientifico e tecnologico ha permesso di identificare un elevatissimo numero di potenziali *biomarcatori* che rappresentano il bersaglio contro il quale possono essere sviluppati specifici *farmaci targeted*. Tuttavia, nella complessa biologia tumorale, non è sufficiente identificare un'alterazione genetica per essere sicuri che questa possa rappresentare un fattore predittivo di risposta o resistenza terapeutica: la presenza di un'alterazione genetica e la disponibilità di un farmaco diretto contro di essa, sono solo dei presupposti (a volte surrogati) di efficacia. Esistono, infatti, *varianti "driver"* e *mutazioni "passenger"*. Nonostante molte neoplasie dipendano da un singolo oncogene per la loro crescita e sopravvivenza (secondo la teoria di "oncogene addiction" o "oncogene driver"), la pressione selettiva esercitata dal trattamento farmacologico sul network di segnali intracellulari può determinare l'iperattivazione di vie alternative e/o compensatorie che si traducono in una modulazione non ottimale del bersaglio dei farmaci.

Un altro punto critico che può rappresentare un ostacolo alla medicina di precisione è *l'eterogeneità tumorale:* il genoma tumorale evolve dinamicamente nel tempo e accumula alterazioni genetiche in differenti sub-cloni cellulari (5). Ciò si traduce in una eterogeneità intratumorale sia spaziale (ovvero tra il tumore primitivo e le sedi metastatiche o, addirittura, all'interno dello stesso nodulo tumorale), sia temporale (ovvero le caratteristiche bio-molecolari della neoplasia possono variare nel tempo). In quest'ottica la profilazione molecolare degli acidi nucleici circolanti tumorali (ctANs) potrebbe rappresentare uno strumento utile per ottenere un quadro dinamico dell'evoluzione molecolare della malattia, sebbene non esista ad oggi evidenza che indirizzi a modificare la scelta terapeutica. Infatti, sebbene il contenuto in ctNAs del sangue periferico sia in grado di rappresentare in maniera più esaustiva, rispetto al DNA estratto dalla biopsia tissutale, l'eterogeneità molecolare della malattia contenendo, potenzialmente, DNA tumorale derivante dalle diverse aree di uno stesso tumore, (in presenza di eterogeneità tumorale,) fornisce scarse informazioni sulla rappresentatività, nel contesto del tumore, del biomarcatore individuato o della cellularità da cui origina.

Infine, il nuovo approccio diagnostico-terapeutico alle neoplasie, che integra criteri clinico-patologici con le analisi molecolari, si riflette anche nella conduzione delle sperimentazioni cliniche: la medicina di precisione ha fatto sì che le sperimentazioni cliniche relative ai nuovi farmaci a bersaglio molecolare, siano diventate difficili da condurre attraverso i classici disegni degli studi clinici controllati: la classificazione basata sul profilo molecolare causa una segmentazione delle neoplasie in numerosi sottotipi molecolari, nei quali rientrano sottogruppi di pazienti poco numerosi. Sono stati, pertanto, sviluppati nuovi disegni di trials clinici, come *i "Basket trials" e "Umbrella trials"*, nei quali i pazienti vengono reclutati sulla base delle caratteristiche genetiche e molecolari della neoplasia, con lo scopo di somministrare un trattamento solo ai pazienti potenzialmente più responsivi, riducendo l'utilizzo di farmaci inefficaci e comunque tossici, nonché i tempi di sviluppo dei nuovi farmaci e i costi associati (6).

Nasce, pertanto, l'esigenza di creare gruppi di lavoro multidisciplinari, che possano garantire l'integrazione e il confronto tra diverse figure professionali, quali oncologo, biologo molecolare, genetista, anatomo-

patologo e farmacologo i quali, fornendo ognuno le loro expertises, permettono una corretta interpretazione dei dati genetici e molecolari e la scelta della più adeguata strategia terapeutica. L'istituzione di un *Molecular Tumor Board* è il primo passo per garantire al paziente tale multidisciplinarietà e l'accesso ad opzioni di trattamento personalizzate.

Per far sì che i numerosi progressi scientifici e tecnologici trovino applicazione in ambito clinico è necessario, infine, che le risorse economiche impiegate riescano a supportare i costi elevati legati all'utilizzo dei nuovi farmaci e delle metodiche analitiche sempre più sofisticate (13). Tutto ciò per consentire una piena attuazione delle risorse disponibili e per poter proseguire nell'ambizioso progetto di una "oncologia di precisione".

Nella gestione dei percorsi relativi all'oncologia di precisione, la terminologia risulta fondamentale, sia per gli aspetti scientifici che per quelli di comunicazione con i pazienti. Pertanto, si riporta di seguito un glossario che potrà essere utile a tutti gli specialisti dell'area clinica, della ricerca di base e traslazionale.

GLOSSARIO della terminologia scientifica

1. AREA PATOLOGIA, ONCOLOGIA E FARMACOLOGIA MOLECOLARE

TERMINOLOGIA	DEFINIZIONE
Alterazione del numero di copie (somatico)	Definisce un cambiamento nel numero di copie che insorge nelle cellule somatiche, incluse quelle tumorali. Comprende guadagni e perdite di segmenti cromosomici o di cromosomi/bracci cromosomici completi oltre ad amplificazioni e delezioni focali.
Alterazione genomica actionable	Include alterazioni targetable e alterazioni genomiche che non possono essere direttamente bersagliate ma che portano comunque ad una disregolazione di un pathway nel quale vi possono essere altri possibili target (ad esempio alterazioni dell'oncosoppressore PTEN possono essere bersagliate tramite l'utilizzo di inibitori di PI3K/AKT).
Alterazioni targetable	Alterazione genomica che porta alla produzione di una proteina modificata per la quale è disponibile o può essere sviluppato uno specifico farmaco. In questo caso si parla quindi di terapia target il cui razionale è spiegato dalla teoria dell'oncogene addiction, come nel caso delle kinasi).
Amplificazione genica	Aumento del numero di copie di una regione ristretta di un cromosoma, con possibile conseguente aumento dell'mRNA e quindi delle proteine prodotte da quel gene. I meccanismi che generano amplificazione includono ricombinazione, cicli di rottura-fusione-ponte, stallo della forca di replicazione e cambio dello stampo.
Biopsia liquida	Prelievo di fluidi biologici (sangue, urine, liquor cefalo-rachidiano, saliva) nei quali è possibile isolare componenti del tumore (DNA, RNA, miRNA, proteine, esosomi, cellule tumorali) che forniscono informazioni sulle caratteristiche molecolari/immunologiche della neoplasia (4)
Cellule tumorali circolanti	Cellule che si distaccano dalla massa tumorale e che si riversano nei fluidi biologici quali sangue e liquido cefalo-rachidiano. Possono essere valutate sotto il profilo della loro numerosità, isolate ed utilizzate per ottenere informazioni circa le caratteristiche molecolari del tumore. E' inoltre possibile isolarle singolarmente e caratterizzarle attraverso *whole genome sequencing*.
Clone tumorale	Cellule tumorali originatasi da una stessa cellula ancestrale e che presentano le stesse mutazioni somatiche presenti a livello dell'antenato più recente.
Colture organotipiche	Colture tissutali da cui derivano campioni tumorali che sono trattati in modo tale da preservarne l'architettura tissutale e l'eterogeneità intratumorale, e sono coltivati in genere per brevi periodi di tempo.
Colture primarie	Colture cellulari ottenute da campioni tumorali che sono coltivati in vitro

	mediante pochi passaggi
DNA tumorale circolante	Porzione del DNA libero circolante rilasciato direttamente dal tumore a livello di diversi fluidi biologici (sangue, urine, liquidi di effusione, liquido cerebrospinale, saliva) e che può essere utilizzato per ottenere informazioni circa le caratteristiche molecolari del tumore
Exposoma	Si riferisce all'insieme di effetti che l'ambiente esercita sul nostro organismo sia a livello genomico che di espressione genica, e che quindi ricadono nel grande campo delle modificazioni epigenetiche nel più ampio significato che ormai questa parte importante della Biologia Molecolare e della Medicina ha assunto.
Eterogeneità inter-tumorale	Differenze trascrizionali, genomiche, epigenomiche, patologiche e cliniche tra tumori di soggetti diversi (5,7)
Eterogeneità intra-tumorale	Coesistenza, all'interno di uno stesso tumore, di molteplici subcloni che presentano diverse caratteristiche trascrizionali, morfologiche, genomiche ed epigenomiche. Si può inoltre distinguere una "eterogeneità temporale" per cui la struttura subclonale varia nel tempo anche in relazione all'esposizione al trattamento ed una eterogeneità spaziale per cui i subcloni tumorali mostrano delle differenze spaziali all'interno dello stesso tumore primitivo o tra tumore primitivo e siti metastatici (5,7).
Evoluzione clonale	Il meccanismo che porta allo sviluppo di un tumore a partire da una cellula normale attraverso l'accumulo continuo di mutazioni, selezione clonale ed espansione clonale.
Farmaco target-specifico	La caratteristica di interazione selettiva tra farmaco e bersaglio definisce questa categoria di medicinali che si distingue nettamente dai citotossici classici. I farmaci target si caratterizzano per selettività, affinità e spettro di azione e sulla base di queste caratteristiche si possono differenziare in generazioni (es. anti-EGFR di prima [gefitinib, erlotinib], seconda [afatinib, dacomitinib] e terza generazione [osimertinib]). Queste differenze si traducono in attività clinica, interazioni farmacologiche e profilo di sicurezza peculiari.
Modelli animali ortotopici	Modelli animali da cui derivano campioni tumorali che sono impiantati in topi immunodeficienti (o altre specie animali) nello stesso sito anatomico da cui è stato estratto il tumore nel paziente.
Modelli animali umanizzati	Modelli animali da cui derivano campioni tumorali che sono impiantati in topi immunodeficienti (o altre specie animali) in cui sono stati ricostituiti gli elementi essenziali del sistema immunitario umano.
Modelli xenograft pazienti-derivati	Modelli animali da cui derivano campioni tumorali che sono impiantati in topi immunodeficienti (o altre specie animali).
Mutazioni driver	Le mutazioni driver si verificano nella regione codificante o regolatoria di geni associati allo sviluppo neoplastico (driver genes) che, alterando la funzione o l'attività di tali geni, hanno un ruolo fondamentale nelle fasi di iniziazione e di mantenimento della crescita fino alla progressione. Un tumore può avere diverse mutazioni driver e recenti evidenze mostrano che in media un tumore presenta 4 mutazioni driver (8).

Mutazioni passenger	Le mutazioni passenger cadono sia a livello di regioni codificanti e non-codificanti ma non conferiscono alle cellule tumorali nessun vantaggio in termini di crescita e sopravvivenza. Migliaia di mutazioni passenger vengono identificate nella maggior parte dei tumori e possono aiutarci nella comprensione della loro eziologia ed evoluzione. Lo studio di tali mutazioni su più ampie casistiche di tumori potrebbe però portare in futuro alla loro riclassificazione come mutazioni driver. Le mutazioni passenger possono anche essere rilevate a livello delle cellule sane a seguito dell'esposizione a processi mutazionali intrinseci ed estrinseci.
Mutazione/alterazione genomica	Alterazione stabile della sequenza del DNA che può essere germinale (ereditabile) o somatica (acquisita da una cellula dell'organismo durante la vita). A differenza delle varianti germinali che possono essere trasferite alla discendenza (figli), le mutazioni somatiche sono trasmesse solo alle cellule figlie che si originano per mitosi. Esistono diverse tipologie di alterazioni geniche che comprendono mutazioni puntiformi, varianti strutturali e modifiche nel numero di copie.
Oncogene addiction	I tumori sono caratterizzati dalla presenza di diverse alterazioni geniche; molte di esse non hanno alcun effetto sulle funzioni cellulari ma alcune sono fondamentali per la sopravvivenza cellulare e guidano il processo di tumorigenesi (ad esempio la traslocazione cromosomica 9-22 con formazione del gene di fusione BCR-ABL nella leucemia mieloide cronica). La teoria della "oncogene addiction" postula quindi che la crescita e la sopravvivenza di alcuni tumori sia strettamente dipendente da un singolo oncogene alterato, pertanto la selettiva inibizione di questo specifico oncogene influisce negativamente sulla crescita/progressione tumorale (9,10)
Oncogeni	Gli oncogeni sono geni capaci di indurre la trasformazione tumorale di una cellula normale; gli oncogeni sono presenti normalmente in tutte le cellule in forma non patogena (proto-oncogeni) e la loro attivazione è dovuta a un agente esterno, fisico o chimico, che provoca una mutazione del gene; molti virus tumorali contengono oncogeni (10).
Oncosoppressori	Gli oncosoppressori sono geni che codificano per proteine che agiscono da freno per la divisione cellulare e subiscono un'inattivazione (riduzione dell'espressione genica o mutazioni inattivanti) durante il processo di cancerogenesi (10)
Organoidi tumorali	Colture cellulari da cui derivano campioni tumorali che sono coltivati in vitro generando strutture molecolari tridimensionali che possono essere tramandate nel tempo e che mantengono alcune caratteristiche molecolari del tumore originario.
Sub-clone tumorale	Progenie di cellule mutate che insorgono all'interno di un clone tumorale; nella massa tumorale solo una piccola parte delle cellule che la compone deriva dai sub-cloni mentre la maggior parte si originano a partire dal clone ancestrale (5).
Tumor board molecolare	Un gruppo multidisciplinare che includa, oltre i diversi medici specialisti (oncologo, radiologo, anatomopatologo, radioterapista), anche altre figure professionali (patologo molecolare, genetista, biologo molecolare,

	bioinformatico, farmacologo), con l'obiettivo di fornire raccomandazioni cliniche sui singoli casi alla luce dell'esito dei moderni test di diagnostica molecolare.
Variante benigna	Mutazione acquisita (somatica) o variante ereditaria (germinale) che non è associata al rischio di sviluppare una determinata patologia neoplastica.
Variante deleteria	Il termine viene usato per definire un'alterazione genica responsabile dell'inattivazione o della compromissione dell'attività della corrispondente proteina cruciale nello sviluppo tumorale.
Variante di tipo inserzione/delezione	Le inserzioni e delezioni (comunemente identificate come "indels") sono determinate da aggiunta o perdita, rispettivamente, di uno o più nucleotidi. A seconda del numero di basi aggiunte o perse si parla di indels piccole (1-5bp), medie (da 100bp a 30kb) e grandi (più di 30kb). Inoltre, se il numero di nucleotidi inserito/perso non è divisibile per tre e l'alterazione cade all'interno di una regione codificante una proteina la mutazione può anche essere definita "frameshift" (scivolamento del codice di lettura). In caso contrario di parla invece di variante "in-frame" (senza scivolamento del codice di lettura).
Variante in eterozigosi	La variante in eterozigosi è rappresentata dalla presenza di un allele alterato (su un cromosoma) e di un allele sano (sull'altro cromosoma): nel caso di una delezione in eterozigosi solo uno dei due alleli è deleto, mentre l'altro è perfettamente funzionante (nella condizione di wild-type).
Variante in omozigosi	La variante in omozigosi si verifica quando entrambi gli alleli codificanti per una determinata proteina sono alterati. Ad esempio, una delezione in omozigosi è dovuta alla perdita bi-allelica di uno stesso segmento di DNA derivante da delezioni indipendenti che coinvolgono entrambi i cromosomi.
Variante di significato clinico sconosciuto	Mutazione acquisita (somatica) o variante ereditaria (germinale) la cui associazione con il rischio di sviluppare una determinata malattia è sconosciuto. In seguito ad evidenze scientifiche tali varianti possono essere riclassificate come patogenetiche (deleterie) o benigne (prive di effetto)
Variante patogenetica	Una mutazione acquisita (somatica) che conferisce un vantaggio in termini di sviluppo della neoplasia, o una variante ereditaria (germinale) che predispone un individuo ad una specifica patologia. La penetranza di tali varianti non è sempre completa, ovvero la presenza dell'alterazione non è sempre associata alla manifestazione della malattia nel corso della vita.
Variante puntiforme	Variazioni focali del DNA dovute a sostituzioni singole o doppie di nucleotidi. Se la variante puntiforme interessa la regione codificante di un gene si possono distinguere: <u>- varianti sinonime:</u> la sostituzione nucleotidica non determina alcun cambio amminoacidico a livello della proteina codificata (per effetto della ridondanza del codice genetico); se questa variante cade all'interno delle regioni di splicing, va prestata particolare attenzione alla verifica dei potenziali effetti sui meccanismi di splicing. <u>-variante missenso:</u> in questo caso l'alterazione porta ad una sostituzione

	amminoacidica che potrà essere di natura conservativa (l'amminoacido inserito ha le stesse caratteristiche chimiche di quello originariamente presente) o non conservativa (l'amminoacido inserito ha caratteristiche chimiche diverse); -variante non senso: la sostituzione porta all'introduzione di un codone di stop portando alla formazione di una proteina tronca verosimilmente non funzionante.
Varianti strutturali o riarrangiamenti genomici	Comprendono tutte quelle alterazioni che determinano un cambiamento dell'orientamento, della posizione o del numero di copie di segmenti di DNA genomico. Solitamente si riferiscono a segmenti di DNA di 1kbp o più grandi e includono inversioni, traslocazioni, delezioni e duplicazioni.
Variazione del numero di copie (germinale)	Solitamente si riferisce a varianti germinali del numero di copie di un gene che contribuiscono alla variabilità genomica interindividuale e possono predisporre a diverse patologie ereditarie. La variazione del numero di copie di solito consiste in delezioni o numero variabile di copie di segmenti di DNA duplicati che possono contenere da due a tre nucleotidi o interi geni.
Vescicole extracellulari	Piccole vescicole derivate dalle cellule tramite processi di esocitosi o di distacco della membrana cellulare e rilasciate in diversi fluidi biologici (sangue, urine, liquidi di effusione, liquido cerebrospinale, saliva) che contengono e veicolano verso distretti lontani diverse componenti tumorali (acidi nucleici e proteine). Possono essere isolate ed utilizzate per ottenere informazioni sulle caratteristiche molecolari del tumore.

2. AREA METODOLOGIA E STUDI CLINICI

TERMINOLOGIA	DEFINIZIONE
Alchemist trial	Gruppo di trials disegnati con l'obiettivo di definire il ruolo degli agenti diretti contro target molecolari quali EGFR, ALK, ROS (TKI) o immunoterapici in pazienti affetti da tumore del polmone non a piccole cellule (NSCLC) in stadio precoce e radicalmente operati e sottoposti a trattamento adiuvante.
Avatar	In campo oncologico, organismo che può essere utilizzato come modello vivente per ospitare cellule tumorali umane da trattare con agenti antineoplastici al fine di determinare la migliore scelta terapeutica in un' ottica di una medicina personalizzata.
Biomarker End-Point Surrogato	Uno o più parametri correlati al tumore o al paziente le cui modificazioni dinamiche in corso di trattamento riflettono in tempo reale l'attività antitumorale del trattamento stesso, in relazione ad un determinato outcome di riferimento (ricaduta/progressione di malattia o morte)
Biomarker Predittivo	Uno o più parametri correlati al tumore o al paziente che permettono di prevedere la risposta o resistenza del tumore ad un trattamento specifico.
Biomarker Prognostico	Uno o più parametri correlati al tumore o al paziente che permettono di

	stratificare i pazienti, al momento della diagnosi, in diverse classi di rischio in relazione a un determinato outcome di riferimento (ricaduta/progressione di malattia o morte), indipendentemente dal trattamento.
Circos Plot	E' una rappresentazione grafica utilizzata per facilitare la visualizzazione dei dati di sequenziamento genomico e delle relative aberrazioni molecolari. Sono spesso usati per integrare una grande quantità di dati genomici per uno o più campioni per enfatizzarne particolarità, somiglianze o differenze. Le diverse posizioni genomiche sono raffigurate come nastri. Ogni anello corrisponde ai dati molecolari di un paziente ordinati per le posizioni genomiche. Tipi diversi di aberrazioni molecolari possono essere rappresentati su diversi strati del cerchio.
Forest Plot	E' una rappresentazione grafica globale dei risultati parziali ottenuti da una serie di studi scientifici che in genere affrontano lo stesso quesito, insieme alla rappresentazione del risultato finale stimato dall'analisi statistica combinata dei singoli studi inclusi. Il risultato di ciascuno studio è rappresentato da una linea orizzontale, mentre la linea perpendicolare che divide il grafico in due zone (trattamento vs controllo) corrisponde a "nessun effetto". L'elemento geometrico sovrapposto alla linea orizzontale indica la stima di effetto, per cui maggiore è il numero di pazienti nello studio e maggiore sarà la dimensione dell'elemento geometrico. La lunghezza della linea corrisponde all'intervallo di confidenza. Uno studio di pochi pazienti ha una linea più lunga e di conseguenza un risultato più incerto. Quando la linea dello studio tocca o attraversa la linea perpendicolare del "nessun effetto" il risultato, convenzionalmente, non è statisticamente significativo. Il risultato finale è rappresentato da un diamante posto ai piedi del grafico, la cui posizione rispetto alla linea verticale indicherà quale dei trattamenti valutati risulta più efficace.
Genotype Driven study	Questa tipologia di studi clinici prevede che i pazienti vengano arruolati in relazione alle caratteristiche molecolari della malattia definite mediante sequenziamento genico o altre metodiche di nuova generazione.
Intelligenza artificiale nello sviluppo di un farmaco	Disciplina che si occupa di progettare macchine in grado di risolvere problemi in modo automatizzato. Oggi questa tecnologia ha raggiunto un livello estremamente avanzato sia nel calcolo computazionale sia nella capacità di analisi in real time (sviluppando hardware di piccoli dimensioni e poco costosi) in grado di analizzare una enorme mole di dati in tempi brevi ed in qualsiasi forma. L'apprendimento di un grande bacino di dati ad una velocità non immaginabile per un essere umano in ambito sanitario permette di operare percorsi di diagnosi e di scelte terapeutiche ottimali.
Iperprogressione	Un modello atipico di progressione al trattamento osservato in un piccolo sottogruppo di pazienti trattati con l'immunoterapia (8-12%). Si caratterizza per il riscontro di una progressione di malattia secondo criteri RECIST alla prima rivalutazione clinico-strumentale cui si associa un incremento (più di 2 volte) del tasso di crescita tumorale valutato dall'inizio del trattamento immunoterapico al momento della rivalutazione (11).
Machine Learning	Teoria secondo la quale una macchina può apprendere dati ed eseguire un

	compito specifico grazie al riconoscimento di specifici schemi sui dati e senza essere programmata per farlo. Questo approccio permette alla macchina di adattarsi in modo autonomo e di imparare da elaborazioni precedenti per produrre risultati sempre più affidabili e replicabili.
N° of 1 trials	Questo rappresenta un modello di trial costituito da un singolo paziente concepito con lo scopo di superare i limiti di applicabilità dei risultati provenienti dai classici RCT sul singolo individuo.
Pseudoprogressione	Un modello atipico di risposta al trattamento osservato in un piccolo sottogruppo di pazienti trattati con l'immunoterapia (2-14%). Si caratterizza per l'incremento dimensionale di lesioni target o comparsa di nuove lesioni, seguita da una successiva riduzione del carico tumorale totale, in pazienti che ricevono trattamento con inibitori dei checkpoint-immunologici (12).
Spider Plot	E' una rappresentazione grafica della variazione percentuale dinamica della somma dei diametri di lesioni tumorali target (valutati secondo criteri RECIST) durante l'intero periodo di osservazione del paziente nello studio. Ciascun paziente è rappresentato da una linea il cui orientamento, rispetto a una retta orizzontale scelta come riferimento basale, indica le variazioni dimensionali del tumore durante tutto il periodo di valutazione del singolo soggetto.
Studi a ombrello (Umbrella Trial)	E' uno studio clinico incentrato su un determinato istotipo tumorale, che si pone l'obiettivo di valutare l'efficacia di multipli trattamenti potenzialmente attivi verso diverse alterazioni molecolari presenti in un singolo istotipo tumorale. I pazienti con un unico tipo di tumore sono esaminati per la presenza di una serie di biomarcatori molecolari predefiniti e sulla base del biomarcatore indirizzati a ricevere il trattamento adeguato.
Studio a canestro (Basket Trial)	E' uno studio clinico incentrato su un determinato biomarcatore molecolare, che si pone l'obiettivo di valutare l'efficacia clinica di un nuovo trattamento indipendentemente dall'istologia tumorale. I pazienti sono reclutati solo sulla base delle caratteristiche molecolari del tumore, per cui anche tumori che hanno origine in organi diversi ma presentano le stesse alterazioni molecolari, possono ricevere lo stesso trattamento.
Studio adattativo (Adaptive Trial)	E' uno studio clinico "flessibile" che prevede la possibilità di modificare alcuni aspetti del disegno statistico dello studio sulla base di risultati preliminari (solitamente derivati da un'analisi ad interim) acquisiti durante la conduzione del trial. Il requisito fondamentale alla base di studi adattativi metodologicamente corretti è rappresentato dalla pianificazione a priori delle eventuali modifiche previste, le quali devono essere sempre esplicitamente riportate in anticipo nel protocollo di studio.
Studio randomizzato controllato	È uno studio clinico nel quale si confronta una terapia sperimentale con la pratica standard che può essere rappresentata da una terapia di cui già si conosce l'effetto o da placebo o da nessun trattamento. L'assegnazione dei pazienti inclusi nello studio a ciascun intervento clinico avviene in modo casuale sulla base di criteri prestabiliti dai promotori della ricerca. Lo studio viene definito a "doppio cieco" quando né i pazienti né gli

	sperimentatori sono a conoscenza del tipo di trattamento ricevuto/prescritto; “a singolo cieco” quando solo i pazienti non sono a conoscenza del tipo di trattamento ricevuto. Uno studio clinico randomizzato rappresenta la tappa finale di una sperimentazione metodologicamente corretta che mira a dimostrare l’efficacia clinica di un nuovo principio attivo in particolare se si vuole procedere con la registrazione presso le autorità regolatorie.
Swimmer Plot	E’ una rappresentazione grafica che descrive i diversi momenti della risposta al trattamento di ciascun paziente durante l’intero periodo di osservazione nello studio. Il paziente è rappresentato da un rettangolo orizzontale che mostra la durata complessiva del trattamento, e che include al suo interno alcuni “indicatori” relativi ai diversi tipi di risposta (risposta completa o risposta parziale) osservati durante il periodo di valutazione nello studio e un indicatore specifico per i pazienti che mantengono la risposta al momento della valutazione.
Virtual Clinical trials	Questi trials rappresentano un nuovo metodo per raccogliere dati di individui arruolati all’interno di sperimentazioni cliniche. La novità è rappresentata dalla possibilità di utilizzare tecnologie di nuova generazione (dispositivi mobile, app) e piattaforme social per condurre ogni fase della sperimentazione clinica (dall’arruolamento alla dispensazione del farmaco fino alle visite di follow-up e rilevamento di efficacia ed eventi avversi) senza che il paziente debba spostarsi e facendo affidamento sui processi elettronici. Permettendo l’inclusione in trials anche di anziani e persone che vivono in ambienti rurali.
Waterfall Plot	E’ una rappresentazione grafica della massima variazione percentuale rispetto al basale della somma dei diametri di lesioni tumorali target (valutati secondo criteri RECIST) durante il periodo di osservazione del paziente nello studio. Ciascun paziente è rappresentato da un rettangolo verticale il cui orientamento al di sopra o al di sotto di una retta orizzontale scelta come riferimento basale, indica rispettivamente la massima percentuale di crescita o riduzione delle dimensioni tumorali del singolo soggetto incluso nello studio.
Windows of opportunity	In medicina questa espressione è utilizzata per definire un intervallo di tempo all’interno del quale è possibile eseguire un’azione che comporti un risultato desiderato. Di conseguenza, trascorso quel determinato tempo non sarà più possibile raggiungere il risultato atteso. Esempi sono la “golden hour” usata in medicina d’urgenza o il “periodo critico” durante l’accrescimento e lo sviluppo della neuroplasticità.

Bibliografia

1. Yates LR, Seoane J, Le Tourneau C, Siu LL, Marais R, Michiels S, Soria JC, Campbell P, Normanno N, Scarpa A, Reis-Filho JS, Rodon J, Swanton C, Andre F: The European Society for Medical Oncology (ESMO) Precision Medicine Glossary. Ann Oncol. Jan 1;29:30-35, 2018

2. Russo A, Rosell R, Rolfo C: Targeted Therapies for Solid Tumors. A Handbook for Moving Toward New Frontiers in Cancer Treatment, Current Clinical Pathology, Springer Science, New York 2015
3. Davis AA, McKee AE, Kibbe WA, Villaflor VM: Complexity of Delivering Precision Medicine: Opportunities and Challenges. Am Soc Clin Oncol Educ Book. May 23; 998-1007, 2018
4. Gruppo di Lavoro AIOM – SIAPEC-IAP – SIF – SIBioC: Raccomandazioni per l'esecuzione di test molecolari su biopsia liquida in oncologia, Luglio 2018 https://www.aiom.it/pubblicazioni/raccomandazioni-position-paper/raccomandazioni-per-lesecuzione-di-test-molecolari-su-biopsia-liquida-in-oncologia-luglio-2018/
5. Ibiayi Dagogo-Jack & Alice T. Shaw. Tumour heterogeneity and resistance to cancer therapies. Nature Reviews Clinical Oncology volume 15, 81–94, 2018
6. Biankin AV, Piantadosi S, Hollingsworth SJ: Patient-centric trials for therapeutic development in precision oncology. Nature volume 526, 361–370 , October 2015
7. Kleppe M, Levine RL. Tumor heterogeneity confounds and illuminates: assessing the implications. Nat Med. Apr;20:342-4, 2014
8. Martincorena I, Raine KM, Gerstung M, Dawson KJ, Haase K, Van Loo P, Davies H, Stratton MR, Campbell PJ. Universal Patterns of Selection in Cancer and Somatic Tissues. Cell. Nov 16;171(5):1029-1041.e21, 2017
9. Weinstein IB. Cancer. Addiction to oncogenes--the Achilles heel of cancer. Science. Jul 5;297(5578):63-4, 2002
10. Fanale D, Maragliano R, Bazan V, Russo A.: Caretakers and Gatekeepers, Encyclopedia of Life Sciences, Wiley, September 2017.
11. Champiat S, Dercle L, Ammari S, Massard C, Hollebecque A, Postel-Vinay S, Chaput N, Eggermont A, Marabelle A, Soria JC, Ferté C: Hyperprogressive Disease Is a New Pattern of Progression in Cancer Patients Treated by Anti-PD-1/PD-L1. Clin Cancer Res. 1920-1928, Nov 8, 2016
12. Lee JH, Long GV, Menzies AM, Lo S, Guminski A, Whitbourne K, Peranec M, Scolyer R, Kefford RF, Rizos H, Carlino MS: Association Between Circulating Tumor DNA and Pseudoprogression in Patients With Metastatic Melanoma Treated With Anti-Programmed Cell Death 1 Antibodies. JAMA Oncol. 1; 717-721, 2018
13. Capoluongo E, Salvatore F: https://www.agendadigitale.eu/sanita/medicina-di-precisione-e-personalizzata-le-nuove-sfide-del-sistema-sanitario/; 2018

Estensori del documento

Antonio Russo, Lorena Incorvaia (AIOM), Mauro Truini, Antonio Marchetti (SIAPEC), Ettore Capoluongo, Marcello Ciaccio, Giuseppe Castaldo (SIBIOC), Romano Danesi, Marzia Del Re (SIF)

CONSIGLIO DIRETTIVO AIOM 2017-2019
Associazione Italiana di Oncologia Medica

Presidente
Stefania Gori

Presidente Eletto
Giordano Beretta

Segretario Nazionale
Roberto Bordonaro

Tesoriere Nazionale
Saverio Cinieri

Consiglieri

Giuseppe Aprile

Sergio Bracarda

Lucia Del Mastro

Daniele Farci

Nicla La Verde

Silvia Novello

Giuseppe Procopio

Antonio Russo

CONSIGLIO DIRETTIVO SIAPEC-IAP 2017-2019
Società Italiana di Anatomia Patologica e di Citopatologia Diagnostica
Divisione Italiana della I.A.P.

Presidente
Mauro Truini

Past President
Gaetano De Rosa

Presidente Eletto
Anna Sapino

Segretario Tesoriere
Emanuela Bonoldi

Consiglieri
Ada Maria Florena
Ezio Fulcheri
Daniela Massi
Francesca Pietribiasi

Rappresentante Universitari/IRCCS
Antonio Marchetti

Rappresentante Ospedalieri/Privati
Guido Mazzoleni

Consiglieri Juniores
Maria Basciu

Comitato Citologia
Guido Fadda
Giovanni Negri

Coord. Consulta Nazionale
Emanuela Bonoldi
Gian Franco Zannoni
Eugenio Maiorano

Direzione Pathologica
Mattia Barbareschi

Rappresentante APOF
Giacomo Dell'Antonio

Rappresentante AITIC
Tiziano Zanin

CONSIGLIO DIRETTIVO SIBioC 2016-2017
Società Italiana di Biochimica Clinica e Biologia Molecolare Clinica

Presidente
Marcello Ciaccio

Past President
Ferruccio Ceriotti

Vice Presidente
Sergio Bernardini

Segretario tesoriere
Tommaso Trenti

Vice segretario tesoriere
Sabrina Buoro

Consiglieri
Silvia Mengozzi

Michele Mussap

Antonello Nonnato

Massimo Quercioli

Davide Farci Santarcangeli

Martina Zaninotto

CONSIGLIO DIRETTIVO SIF 2017-2019
Società Italiana di Farmacologia

Presidente
Alessandro Mugelli

Presidente Eletto
Giorgio Racagni

Segretario
Carla Ghelardini

Consiglieri

Corrado Blandizzi

Annamaria De Luca

Marco Pistis

Gianni Sava

Maria Angela Sortino

Luigia Trabace

Past President
Giorgio Cantelli Forti

Aiom
Associazione Italiana di Oncologia Medica

SIAPEC - IAP

Medicina di Laboratorio
SIBioC

SIF
SOCIETÀ ITALIANA DI FARMACOLOGIA