

Horizon Scanning report N° 4

**Test diagnostico per l'identificazione  
delle mutazioni del gene EGFR nei  
pazienti affetti da carcinoma polmonare  
NSCLC da trattare con inibitori della  
tirosin-chinasi**

**Aprile 2010**

## **Metodologia**

Agenas, Agenzia nazionale per i servizi sanitari regionali, è un ente pubblico per la promozione dell'innovazione e dello sviluppo nella sanità Italiana e svolge attività di Horizon Scanning (HS) sulle tecnologie sanitarie.

L'intero processo di HS e i metodi adottati per ciascuna delle fasi del processo sono descritti dettagliatamente sul portale [www.agenas.it](http://www.agenas.it)

*Il presente documento deve essere citato come:*

Perrini MR, Migliore A, Corio M, Ferroni E, Jefferson T, Cerbo M. Test diagnostico per l'identificazione delle mutazioni del gene EGFR nei pazienti affetti da carcinoma polmonare NSCLC da trattare con inibitori della tirosin-chinasi. Agenas, Agenzia nazionale per i servizi sanitari regionali. Roma, Aprile 2010.

Ogni riproduzione del documento o di parte dello stesso è vietata. Il contenuto intellettuale del documento è di proprietà del Ministero della Salute.

*Informazioni sul contenuto possono essere richieste presso:*

Agenas, Agenzia nazionale per i servizi sanitari regionali  
Sezione ISS – Innovazione, Sperimentazione e Sviluppo  
Via Puglie, 23 - 00187 Roma  
e-mail: [hta@agenas.it](mailto:hta@agenas.it)

## **Limitazioni**

Il presente documento è basato su informazioni disponibili al momento delle ricerche e non contiene riferimenti a successivi sviluppi o perfezionamenti della tecnologia oggetto di valutazione. Le considerazioni sull'efficacia, la sicurezza o la costo-efficacia della tecnologia oggetto di valutazione riportate nel documento sono pertanto non definitive e di carattere provvisorio.

## **Autori**

Il presente rapporto di Horizon Scanning è stato preparato da:

Maria Rosaria Perrini

Antonio Migliore

Mirella Corio

Eliana Ferroni

Tom Jefferson

Marina Cerbo

## **Dichiarazione di conflitto di interessi**

Gli Autori dichiarano di non ricevere benefici o danni dalla pubblicazione del presente report. Nessuno degli Autori detiene o deteneva azioni, prestato consulenza o avuto rapporti personali con alcuno dei produttori dei dispositivi valutati nel presente documento.

## **Ringraziamenti**

Prof. Luigi Portatone (Dir. Rep. Pneumologia Oncologica II, Az. Osp. S.Camillo-Forlanini, Roma), dott. Alvaro Leone (Dirigente Biologo UOC Anatomia Patologica A.O. San Camillo-Forlanini, Roma), dott. Marco Ratti (Health Economics and Outcome Research Manager, Boehringer Ingelheim Italia SpA., Milano).

**Nome della tecnologia/procedura:** **Test diagnostico per l'identificazione delle mutazioni del gene EGFR nei pazienti affetti da carcinoma polmonare NSCLC da trattare con inibitori della tirosin-chinasi**

### **Popolazione target**

La tecnologia si propone di individuare le mutazioni del gene EGFR (*epidermal growth factor receptor*) nei soggetti affetti da carcinoma polmonare non a piccole cellule (NSCLC, *non-small cell lung cancer*) al fine di selezionare quelli idonei al trattamento con farmaci inibitori della tirosin-chinasi.

### **Descrizione della procedura e della tecnologia**

In oncologia, i test diagnostici per le mutazioni genetiche si propongono di rilevare le mutazioni di un particolare gene, all'interno del DNA estratto dal tessuto tumorale del paziente [www.eurogentest.org]. I kit diagnostici basati su tecnologia *real-time* PCR (*polymerase chain reaction*) figurano tra le metodiche utilizzabili a tal fine. Generalmente, un campione del tessuto tumorale del paziente viene prelevato mediante biopsia e processato al fine di estrarne il DNA, seguendo specifici protocolli che dipendono dal tipo di kit diagnostico che si vuole utilizzare. Il materiale genomico viene trattato attraverso una procedura di *real-time* PCR e, dalla lettura delle curve, è possibile effettuare l'analisi delle mutazioni (confronto tra DNA mutante e DNA normale). Oggetto del presente report sono i kit diagnostici, basati su tecnologia *real-time* PCR, in grado di rilevare le mutazioni del gene EGFR in pazienti affetti da NSCLC al fine di individuare i soggetti da trattare con inibitori della tirosin-chinasi.

### **Importanza clinica e peso della malattia**

Il tumore del polmone rappresenta la prima causa di morte nei paesi industrializzati. In Italia, negli ultimi anni, l'epidemiologia di questa patologia ha subito sostanziali cambiamenti, legati principalmente alle mutate abitudini al fumo, che a loro volta presentano caratteristiche diverse a seconda del sesso. È stato osservato che, da qualche anno, le nuove diagnosi (casi incidenti) e la mortalità per questo tumore sono in diminuzione tra gli uomini, dopo un trend storico in aumento. Diverso il quadro tra le donne, in cui si rilevano ancora valori di incidenza e mortalità in crescita

[AIRT Working group]. Dati sulla frequenza del tumore del polmone in Italia si possono ottenere dai Registri Tumori che, ad oggi, coprono solo il 32% della popolazione. Tutti i dati sui tumori raccolti dai singoli registri accreditati confluiscono nella banca dati AIRTUM, l'archivio nazionale ospitato presso l'Istituto Superiore di Sanità (ISS) [www.tumori.net].

Le stime al 2010 relative al "Tumore del Polmone" (ICD-9-CM 162), elaborate dal Reparto di Epidemiologia dei Tumori del CNESPS (Centro Nazionale di Epidemiologia, Sorveglianza e Promozione della Salute), indicano che nella popolazione italiana nella fascia di età 0-84 anni, vi saranno 23.969 nuovi casi di tumore del polmone tra i maschi e 7.082 tra le femmine. La prevalenza stimata è di 78.515 (62.463 maschi e 16.052 femmine).

I dati più recenti sulla mortalità risalgono al 2008, quando sono stati stimati 20.599 decessi nei maschi e 5.612 nelle femmine.

Dal punto di vista clinico si è soliti fare distinzione tra tumore polmonare a piccole cellule (cioè il microcitoma) e tumore polmonare non a piccole cellule (che comprende il carcinoma a cellule squamose, l'adenocarcinoma e il carcinoma a grandi cellule). In Tabella 1 sono descritte le percentuali di frequenza per tipo istologico per sesso, relative al 2008 [Giornale Italiano di Health Technology Assessment, 2008].

**Tabella 1:** Tumore del polmone in Italia per tipo istologico per sesso. Anno 2008

	Uomini	Donne
NSCLC adenocarcinomi	33,9%	46,1%
NSCLC squamosi	28,5%	16,0%
NSCLC a grandi cellule	2,6%	2,9%
SCLC (microcitomi)	8,8%	11,0%
Non specificato	26,2%	24,0%
	100,0%	100,0%

NSCLC = non-small cell lung cancer; SCLC = small cell lung cancer.

Fonte: dati AIRTUM

L'importanza di questa suddivisione istologica è legata al diverso tipo di trattamento, dato che a differenza del microcitoma, il tumore NSCLC mostra una bassa sensibilità alla chemioterapia [Non-small Cell Lung Cancer Collaborative Group, 2000]. Per il trattamento di quest'ultimo sono allo studio nuove terapie con farmaci biologici, sostanze utilizzate in oncologia poiché in grado di agire in modo molto selettivo sui meccanismi di regolazione delle cellule neoplastiche. In particolare, sono già in uso terapie contro l'EGFR (recettore del fattore di crescita epidermico coinvolto nella proliferazione cellulare) [www.cancer.gov]). Le modalità di espressione del gene EGFR infatti, nel tumore del polmone NSCLC sono correlate a prognosi sfavorevole, maggiore capacità di metastatizzazione ed una ridotta sopravvivenza [Hirsch FR, 2003]. Nel carcinoma del polmone NSCLC, i principali studi con farmaci anti-EGFR hanno utilizzato prevalentemente gli inibitori della tirosin-chinasi, ed hanno dimostrato un netto miglioramento dei sintomi e della qualità di vita sia come trattamento di prima linea che in pazienti precedentemente trattati con altra terapia [Sanford M, 2009]. Sono stati identificati inoltre sottogruppi di pazienti particolarmente sensibili al trattamento con tali inibitori: pazienti di origine asiatica, non fumatori, donne e pazienti con istotipo

di adenocarcinoma [Yang CH, 2006; Jiang H, 2009].

I pazienti in cui sono presenti delle varianti mutate del gene EGFR, dimostrano una maggiore sensibilità agli inibitori della tirosin-chinasi. Le mutazioni del gene EGFR, associate con una risposta agli inibitori della tirosin-chinasi, sono riscontrabili in circa il 10-20% di pazienti affetti dal tumore al NSCLC. Le mutazioni più comuni del dominio chinasi del gene EGFR sono le delezioni nell'esone 19 e la mutazione L858R nell'esone 21, che insieme costituiscono circa il 90% delle mutazioni del gene EGFR [Yu J, 2009]. Il rimanente 10% circa delle mutazioni consistono in rare mutazioni *missense* riscontrabili principalmente nell'esone 18 ma anche negli esoni 20 e 21 [Shigematsu H, 2005].

Dai dati attualmente a disposizione, emerge quindi l'importanza di una tecnologia in grado di identificare le mutazioni del gene EGFR nei pazienti affetti da tumore del polmone NSCLC, in modo da poter selezionare la popolazione da indirizzare in modo appropriato verso il trattamento con gli inibitori della tirosin-chinasi. La "medicina personalizzata", una delle sfide più impegnative dei prossimi decenni, si sta sviluppando proprio in questa direzione. Si prevede che specifiche tecnologie diagnostiche consentiranno di definire il profilo molecolare della patologia (in questo caso il NSCLC) e forniranno informazioni utili ai fini prognostici e predittivi. Secondo questo approccio, sottogruppi di pazienti, accomunati da analoghe caratteristiche biologiche o genetiche, potranno avere accesso a terapie specifiche per la propria condizione. Nel campo delle terapie oncologiche non mancano esempi di questo tipo (es. carcinoma mammario HER2-positivo) [Jørgensen JT, 2008; Gianni L, 2010].

## **Prodotti, Produttori, Distributori e Certificazioni**

Il dispositivo individuato è il kit TheraScreen® EGFR29, prodotto da DxS Ltd e composto da una serie di reagenti che permettono di analizzare un certo numero di campioni biotici (20 o 80 in base al formato del kit). Secondo le indicazioni d'uso del produttore (DxS, Ltd.), attraverso una procedura che dura meno di 3 ore, il dispositivo è in grado di identificare 29 mutazioni del gene EGFR relative agli esoni 18, 19, 20 e 21. Tali mutazioni sembrano essere correlate all'efficacia o alla resistenza al trattamento con farmaci inibitori della tirosin-chinasi [Sanford M, 2009].

Il kit ha ottenuto la marcatura CE come dispositivo diagnostico *in vitro* nell'Aprile 2007 per l'utilizzo sul sistema MX3000 Real-Time PCR (prodotto da Stratagene Inc.) ma è compatibile anche con tutti gli altri sistemi *real-time* PCR in grado di seguire il protocollo del produttore DxS Ltd. Il produttore non garantisce tuttavia le medesime prestazioni qualora vengano utilizzati sistemi *real-time* PCR diversi da quello indicato. La procedura per la richiesta dell'approvazione FDA è prevista per il 2011.

Secondo le indicazioni del produttore (DxS, Ltd) "*l'uso previsto è in aggiunta ad altri fattori prognostici attualmente impiegati per selezionare i pazienti adatti al trattamento con gli inibitori della tirosin-chinasi*". In particolare, data l'evidenza a supporto, è importante tenere in considerazione l'appartenenza del paziente ad uno dei seguenti sottogruppi: pazienti di origine asiatica, non fumatori, donne e pazienti con istotipo di adenocarcinoma [Yang CH, 2006; Jiang H, 2009].

A seguito dell'acquisizione di DxS Ltd da parte di Qiagen S.p.A. il kit verrà distribuito in Italia direttamente da Qiagen Italia a partire dal Luglio 2010; in passato era possibile acquistarlo esclusivamente attraverso il produttore DxS Ltd (che ha sede nel Regno Unito e non aveva un distributore italiano).

<b>Produttore</b>	<b>Distributore</b>	<b>Marchio CE</b>	<b>RDM</b>	<b>FDA</b>
DxS Ltd.	Qiagen S.p.A.	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/> *	<input type="checkbox"/>

\* Non applicabile in quanto il RDM (Repertorio dei Dispositivi Medici) del Ministero della Salute non raccoglie dati relativi ai diagnostici in vitro.

### Contesto di utilizzo

L'utilizzo della tecnologia in esame è previsto all'interno dei laboratori di Anatomia Patologica dotati di apparecchiatura e personale in grado di eseguire la *real-time* PCR.

<input type="checkbox"/> Domicilio	<input checked="" type="checkbox"/> Ospedale	<input type="checkbox"/> Ambulatorio
<input type="checkbox"/> Pronto soccorso	<input checked="" type="checkbox"/> Altro: Laboratorio di Anatomia Patologica	

### Livello di sviluppo/grado di diffusione in Italia

La distribuzione in Italia del kit TheraScreen® EGFR29 è prevista a partire da Luglio 2010. Ad oggi il dispositivo risulta essere utilizzato soltanto in 3 centri (due ospedalieri e un laboratorio che lo hanno acquistato direttamente dal produttore). I volumi di utilizzo, intesi come numero di test acquistati o effettuati, non sono noti.

<input type="checkbox"/> Pre-marketing	<input type="checkbox"/> In commercio da 1-6 mesi	<input type="checkbox"/> In commercio 7-12 mesi
<input checked="" type="checkbox"/> In commercio >12 mesi	<input type="checkbox"/> Non identificato	

### Comparatori

Le mutazioni del gene EGFR vengono comunemente rilevate attraverso il sequenziamento diretto del DNA che viene considerata la metodica di riferimento (*“gold standard”*). Tuttavia, il

sequenziamento diretto del DNA richiede un'alta qualità del campione biotico, ha dei costi rilevanti anche in termini di tempo e non è utilizzabile per i campioni non chirurgici (ad es. siero, plasma o preparati citologici). Queste limitazioni lo rendono poco praticabile in ambito clinico [Fassina A, 2009].

Altre metodiche di diagnostica molecolare, anche se usate per la caratterizzazione del campione, non rilevano le specifiche mutazioni, ma permettono di effettuare rilevazioni riconducibili alle stesse. Ad esempio, l'immunoistochimica (IHC) non rileva le mutazioni ma l'espressione della proteina EGFR; la FISH (*fluorescent in situ hybridization analysis*) non rileva le mutazioni ma il numero di copie del DNA del gene EGFR; la DHPLC (*denaturing high-performance liquid chromatography*) permette di rilevare le mutazioni, le microdelezioni e microinserzioni, ma non permette la loro caratterizzazione [Eberhard DA, 2008].

## **Efficacia e Sicurezza**

E' stata effettuata l'analisi della letteratura volta ad individuare i rapporti di *Horizon Scanning e rapid Health Technology Assessment*, pubblicati in lingua inglese, sul kit diagnostico TheraScreen per l'identificazione delle mutazioni del gene EGFR nei pazienti affetti da NSCLC da trattare con inibitori della tirosin-chinasi, sul database EuroScan (27 Gennaio 2010). Dalla ricerca sono emersi solo rapporti sugli effetti derivanti dall'applicazione di un determinato farmaco dopo la rilevazione di una specifica mutazione.

La ricerca della letteratura è stata effettuata su tre banche-dati, Embase (15 Febbraio 2010), Medline (25 Gennaio 2010) e Cochrane Library (5 Febbraio 2010), al fine di individuare gli studi relativi alla tecnologia di interesse, pubblicati dal 2007 ad oggi in lingua inglese e in italiano. Dalla ricerca non sono emersi studi che validavano l'utilizzo dello specifico kit diagnostico TheraScreen EGFR29®. È stato individuato un solo studio [Mok TS, 2009] nel quale il test in esame era utilizzato per indirizzare pazienti asiatici con adenocarcinoma polmonare avanzato, non fumatori o ex fumatori (soggetti che hanno smesso di fumare da almeno 15 anni e che fumavano meno di 10 pacchetti all'anno) verso il trattamento di prima linea con inibitori della tirosin-chinasi.

Trattandosi di una tecnologia emergente è stata condotta anche l'analisi della "letteratura grigia" (registri, presentazioni, poster, ecc.). È stato individuato un solo poster relativo ad uno studio, condotto nel 2009, sulla comparazione tra il sequenziamento diretto del DNA ed il kit TheraScreen EGFR29®, su 96 tumori (da pazienti affetti da NSCLC) [Angulo B, 2009]. Lo studio effettua la comparazione solo su 88 tumori poiché per 5 tumori l'insufficiente quantità del DNA raccolto non ha consentito di effettuare entrambe le procedure, mentre i restanti 3 tumori non sono stati analizzati a causa della scarsa qualità del DNA. Sugli 88 tumori, entrambe le procedure hanno confermato gli stessi risultati, ovvero hanno rilevato 10 tumori mutati e 78 tumori *wild-type*. Secondo gli autori, il kit TheraScreen EGFR29® è in grado di rilevare anche l'1% di DNA mutante nel campione, mentre il sequenziamento diretto necessita almeno del 10%. Tuttavia, tale conclusione è stata tratta comparando soltanto i risultati dei 10 campioni mutati. Data la natura della fonte ed il ridotto numero di campioni osservati, le conclusioni possono essere considerate di limitata generalizzabilità.

Non emergono considerazioni rilevanti riguardo alla sicurezza della tecnologia: TheraScreen EGFR29® è un test diagnostico non direttamente invasivo.

## Benefici potenziali per i pazienti

La tecnologia in esame consentirebbe di definire il profilo molecolare della patologia (NSCLC) e fornire in questo modo informazioni utili sia sotto il profilo prognostico che terapeutico, consentendo un'appropriata selezione dei pazienti maggiormente responsivi al trattamento con inibitori della tirosin-chinasi.

<input type="checkbox"/> Riduzione della mortalità o aumento della sopravvivenza	<input type="checkbox"/> Riduzione della morbilità	<input type="checkbox"/> Miglioramento della qualità della vita (del paziente o degli utilizzatori)
<input type="checkbox"/> Monitoraggio più accurato delle condizioni del paziente	<input checked="" type="checkbox"/> Altro: Miglioramento dell'appropriatezza del trattamento	<input type="checkbox"/> Non identificati

## Costo della tecnologia

Al momento la tecnologia è disponibile ad un prezzo indicativo di €160,00 (prezzo IVA esclusa dichiarato dal produttore) riferibile all'analisi di un singolo campione. Non è al momento disponibile il prezzo di listino del kit nei due formati (da 20 e da 80 test).

Per effettuare il test occorre disporre della normale attrezzatura per *real-time* PCR. Tale apparecchiatura è utilizzabile per molte altre analisi (di biologia molecolare), ma non è presente usualmente nei laboratori di Anatomia Patologica.

Nei laboratori che già utilizzano la *real-time* PCR l'utilizzo della tecnologia in esame non richiede personale dedicato con formazione specifica (non sono quindi previsti costi di formazione aggiuntiva).

<input type="checkbox"/> Aumento del costo incrementale unitario rispetto all'alternativa	<input type="checkbox"/> Aumento dei costi legato all'aumento della domanda	<input type="checkbox"/> Aumento dei costi legato agli investimenti richiesti
<input checked="" type="checkbox"/> Nuove voci di costo	<input type="checkbox"/> Altro:	



## Potenziale impatto strutturale ed organizzativo

### *Impatto Strutturale*

La tecnologia non ha un impatto strutturale rilevante qualora venga utilizzata all'interno di laboratori di Anatomia Patologica dotati di attrezzatura per la *real-time* PCR.

<input type="checkbox"/> Aumento del numero di attrezzature	<input type="checkbox"/> Utilizzabile sempre	<input checked="" type="checkbox"/> Utilizzabile solo in condizioni specifiche
<input type="checkbox"/> Riduzione del numero di attrezzature	<input type="checkbox"/> Altro:	<input type="checkbox"/> Non identificato

### *Impatto Organizzativo*

La tecnologia incide sui flussi di lavoro dei laboratori di Anatomia Patologica all'interno dei quali tende a sostituire l'analisi delle mutazioni mediante sequenziamento diretto (relativamente all'analisi di EGFR nei campioni di NSCLC). Inoltre è necessario disporre di personale che abbia formazione specifica nel campo della biologia molecolare.

<input type="checkbox"/> Aumento del numero di procedure	<input checked="" type="checkbox"/> Necessità di riorganizzazione	<input type="checkbox"/> Necessità di formazione degli operatori
<input type="checkbox"/> Riduzione del numero di procedure	<input type="checkbox"/> Altro:	<input type="checkbox"/> Non identificato

### Osservazioni conclusive

I test diagnostici per le mutazioni genetiche basati su tecnologia *real-time* PCR sono, in ambito oncologico, una tecnologia emergente. A differenza delle metodiche di sequenziamento diretto del DNA, essi possono essere effettuati anche su campioni biologici con basso numero di cellule (es. campioni da ago-aspirato), e presentano un impatto potenzialmente rilevante in termini di integrazione nei flussi di lavoro clinico-ospedalieri (per via della bassa complessità e dei ridotti tempi di analisi). Tuttavia tali test permettono di rilevare soltanto mutazioni specifiche, già identificate e descritte. In alcuni casi, tale limite potrebbe avere poca rilevanza. Nello specifico caso del carcinoma polmonare NSCLC, le principali mutazioni del gene EGFR sono state individuate e interessano gli esoni 19 e 21, che assieme rappresentano circa il 90% delle mutazioni scoperte, e gli esoni 18 e 20 [Yu J, 2009].

Poiché nei soggetti con tali mutazioni è stata osservata una maggiore risposta alle terapie a base di farmaci inibitori della tirosin-chinasi [Sanford M, 2009], l'identificazione di tali soggetti nella fase di scelta della terapia potrebbe generare effetti positivi in termini di appropriatezza del trattamento. La tecnologia in esame permette di identificare 29 mutazioni del gene EGFR relative agli esoni 18, 19, 20 e 21 in campioni prelevati da soggetti affetti da NSCLC e sembra possedere il potenziale per impattare positivamente sulla pratica clinica oncologica. Tale potenziale potrà considerarsi espresso solo se verranno prodotti studi comparativi mirati a valutare l'efficacia diagnostica della nuova tecnologia rispetto alle metodiche ad oggi impiegate. L'unica fonte di evidenza in tale direzione è costituita da un poster presentato ad una conferenza e non può essere considerata sufficiente [Angulo B, 2009].

Particolare attenzione merita l'analisi del contesto di utilizzo della nuova tecnologia. L'impatto strutturale ed organizzativo risulterebbe minimo nei laboratori di Anatomia Patologica che già utilizzano le *real-time* PCR mentre potrebbe essere assai rilevante in caso contrario, in quanto le competenze di biologia molecolare richieste, così come le attrezzature necessarie, non sono attualmente presenti all'interno di tutti i laboratori di Anatomia Patologica.

### ***Prospettive future***

- **Popolazione:** è ipotizzabile un impiego sempre più frequente dei test per l'identificazione delle mutazioni del gene EGFR nei pazienti oncologici allo scopo di identificare i pazienti da candidare al trattamento anche con altri farmaci.
- **Intervento:** è previsto, nel corso del 2010, un aggiornamento del kit diagnostico che dovrebbe consentire una maggiore compatibilità con altri sistemi *real-time* PCR (oltre quello indicato dal produttore).
- **Comparatori:** Sono allo studio procedure diagnostiche che si propongono di rilevare le mutazioni del gene EGFR su campioni ematici (*blood-based*).
- **Outcome:** La validazione clinica dell'utilizzo della tecnologia nell'identificazione delle mutazioni del gene EGFR permetterà una maggiore appropriatezza con conseguente migliore inquadramento della terapia sul singolo paziente.

## Ricerche bibliografiche

Le ricerche sulle banche-dati sono state effettuate utilizzando le seguenti parole chiave per indicare:

- **la tecnologia di interesse:** TheraScreen® EGFR29, EGFR29 Mutation Kit, mutation detection, DxS mutation test, “amplification refractory mutation system” OR ARMS, “Scorpion real-time PCR”;
- **la patologia di riferimento:** NSCLC, Non-Small Cell Lung Cancer, squamous cell lung carcinoma, large cell lung carcinoma, Bronchioloalveolar carcinoma, “nonsmall cell lung carcinoma”, “lung cancer”, “lung adenocarcinoma”;
- **la tipologia delle mutazioni genetiche per la cui rilevazione è utilizzato il kit TheraScreen EGFR29:** EGFR mutations (EGFR/HER2), epidermal growth factor receptor mutations, EGFR aberrations OR epidermal growth factor receptor aberrations, EGFR amplification OR epidermal growth factor receptor amplification, EGFR expression OR epidermal growth factor receptor expression, EGFR status OR epidermal growth factor receptor status, EGFR copy number changes OR epidermal growth factor receptor copy number changes.

## Bibliografia

AIRTUM. I tumori in Italia, rapporto 2009. Associazione Italiana dei Registri Tumori.

AIRT Working group. I tumori in Italia – rapporto 2006. Incidenza, mortalità e stime. *Epidemiologia & Prevenzione* 2006; 30 (Suppl. 1): 64-65.

Angulo B, Conde E, Martinez R, et al. Comparison of Direct Sequencing and a Commercial Real-Time PCR Kit for Detection of Mutations in EGFR Gene. Poster presented at the 13th World Conference on Lung Cancer, San Francisco, 2009.

Eberhard DA, Giaccone G, Johnson BE. Biomarkers of Response to Epidermal Growth Factor Receptor Inhibitors in Non–Small-Cell Lung Cancer Working Group: standardization for use in the clinical trial setting. *J Clin Oncol* 2008; 26 (6): 983-993.

Fassina A, Gazziero A, Zardo D, et al. Detection of EGFR and KRAS mutations on transthoracic needle aspiration of lung nodules by high resolution melting analysis. *J Clin Pathol* 2009 62: 1096-1102.

Gianni L, Eiermann W, Semiglazov V et al. Neoadjuvant chemotherapy with trastuzumab followed by adjuvant trastuzumab versus neoadjuvant chemotherapy alone, in patients with HER2-positive locally advanced breast cancer (the NOAH trial): a randomised controlled superiority trial with a parallel HER2-negative cohort. *Lancet*. 2010 Jan 30;375(9712):377-384.

*Giornale Italiano di Health Technology Assessment* 2008; 1(1): 15-20.

Hirsch FR, Varella-Garcia M, Bunn PA, et al. Epidermal Growth Factor Receptor in Non–Small-Cell Lung Carcinomas: Correlation Between Gene Copy Number and Protein Expression and Impact on Prognosis *Journal of Clinical Oncology*, Vol 21, Issue 20 (October), 2003: 3798-3807.

Jiang H. Overview of gefitinib in non-small cell lung cancer: an Asian perspective *Jpn J Clin Oncol*. 2009 Mar;39(3):137-50.

Johnson DH. Targeted therapy in non-small cell lung cancer: myth or reality. *Lung Cancer*. 2003 Aug;41 Suppl 1:S3-8.

Jørgensen JT. From blockbuster medicine to personalized medicine. *Personalized medicine*. 2008, Vol. 5, No. 1, Pages 55-63.

Mok TS, Wu YL, Thongprasert S, et al. Gefitinib or carboplatin-paclitaxel in pulmonary adenocarcinoma. *N Engl J Med*. 2009 Sep 3;361(10):947-57.

Non-small Cell Lung Cancer Collaborative Group. Chemotherapy for non-small cell lung cancer. *Cochrane Database Syst Rev* 2000;(2):CD002139.

Sanford M, Scott LJ. Gefitinib: a review of its use in the treatment of locally advanced/metastatic non-small cell lung cancer. *Drugs*. 2009 Nov 12;69(16):2303-28.

Shigematsu H, Lin L, Takahashi T, et al. Clinical and Biological Features Associated With Epidermal Growth Factor Receptor Gene Mutations in Lung Cancers. *J Natl Cancer Inst* 2005;97:339 – 46.

Yang CH, Shih JY, Chen KC, et al. Survival outcome and predictors of gefitinib antitumor activity in East Asian chemo-naïve patients with advanced nonsmall cell lung cancer. *Cancer*. 2006 Oct 15;107(8):1873-82.

Yu J, Kane S, Wu J, et al. Mutation-specific antibodies for the detection of EGFR mutations in non-small-cell lung cancer. *Clinical Cancer Research*. 2009 May 1;15(9):3023-8.

[www.cancer.gov](http://www.cancer.gov) National Cancer Institute - Dictionary of Cancer Terms (ultimo accesso 11 Febbraio 2010).

[www.eurogentest.org](http://www.eurogentest.org) Definitions of Genetic Testing (Sequeiros J, Guimarães B) EuroGentest Network of Excellence Project.

[http://www.eurogentest.org/patient/public\\_health/info/public/unit3/DefinitionsGeneticTesting-3rdDraf18Jan07.xhtml](http://www.eurogentest.org/patient/public_health/info/public/unit3/DefinitionsGeneticTesting-3rdDraf18Jan07.xhtml). (ultimo accesso 2 Febbraio 2010).

## Glossario

**AIRTUM:** Associazione italiana dei registri tumori ([www.registri-tumori.it/cms/](http://www.registri-tumori.it/cms/))

**Carcinoma mammario HER2-positivo:** Forma particolarmente aggressiva del carcinoma mammario caratterizzata da una crescita rapida e da un'alta probabilità di recidiva.

**Dominio chinasi:** Porzione intracellulare della proteina di tipo enzimatico con attività collegata alla proteina chinasi.

**EGFR:** *Epidermal Growth Factor Receptor*, recettore del fattore di crescita epidermico coinvolto nella proliferazione cellulare; chiamato anche HER1 o ErbB1.

**FDA:** *Food and Drug Administration*.

**FISH:** *Fluorescent In Situ Hybridization analysis*, analisi di ibridazione fluorescente *in situ*; è una tecnica citogenetica che può essere utilizzata per rilevare e localizzare la presenza o l'assenza di specifiche sequenze di DNA nei cromosomi.

**IHC:** Immunoistochimica (*immunohistochemistry*), metodica che permette di evidenziare determinate sostanze in un campione di tessuto attraverso l'utilizzo di reazioni antigene-anticorpo e metodi enzimatici o fluorescenti.

**Inibitori della tirosin-chinasi:** Farmaci in grado di bloccare l'attività dei recettori della tirosin-chinasi. Tali molecole sono in grado di inibire il legame dell'ATP (adenosina trifosfato) nella regione citoplasmatica del recettore EGFR bloccando così tutte le reazioni conseguenti.

**ISS:** Istituto Superiore di Sanità.

**Istat:** Istituto Nazionale di Statistica.

**Istotipo:** Tipo di cellule presenti in un determinato tessuto.

**Microdelezione:** Un tipo di anomalia citogenetica, o mutazione cromosomica, che consiste nell'assenza di un tratto di un cromosoma, con conseguente perdita di materiale genetico.

**Microinserzione:** Un tipo di anomalia citogenetica, o mutazione cromosomica, che consiste nell'inserimento di un tratto di un cromosoma, con conseguente perdita di materiale genetico.

**Mutazioni missense:** Dette anche mutazioni "non senso"; determinano la formazione di un codone di stop all'interno della sequenza.

**NSCLC:** *Non-Small Cell Lung Cancer*, carcinoma polmonare non a piccole cellule; uno dei 4 principali tipi istologici del carcinoma polmonare.

**RDM:** Repertorio dei Dispositivi Medici del Ministero della Salute

(<http://www.salute.gov.it/dispositivi/paginainternasf.jsp?id=499&menu=repertorio>).

**Real-time PCR:** PCR in tempo reale, denominata anche PCR quantitativa o PCR quantitativa in tempo reale (rtq-PCR), è un metodo di amplificazione (reazione a catena della polimerasi o PCR) e quantificazione simultanee del DNA.

**SCLC:** *Small Cell Lung Cancer*, carcinoma polmonare a piccole cellule; uno dei 4 principali tipi istologici del carcinoma polmonare.

**Trattamento di prima linea:** Terapia medica consigliata per il trattamento iniziale di una malattia, segno o sintomo.

**Tumore wild-type:** Tumore con fenotipo o genotipo "non mutato"; in generale si indica con *wild-type* il fenotipo (o genotipo) più comune in natura.