

Stato dell'arte e prossimi scenari per la caratterizzazione molecolare completa del CARCINOMA GASTRICO

Carmine Pinto,^{1,5} Matteo Fassan,^{2,5} Fabio Pagni,^{3,5} Giovanni Ravasio^{4,5}

¹Head Medical Oncology - Clinical Cancer Centre, IRCCS - AUSL di Reggio Emilia

²Direttore Anatomia Patologica - Ospedale Ca' Foncello, Treviso ULSS 2 - Veneto

³Responsabile Patologia Molecolare Oncologica - Fond. IRCCS San Gerardo dei Tintori, Monza

⁴Direttore Economia Sanitaria

⁵Gruppo Multidisciplinare Innovatività (GMI)

Il carcinoma gastrico rappresenta una neoplasia aggressiva con una prognosi particolarmente infausta sia per la frequente presentazione in fase avanzata, sia per l'elevato tasso di recidive, anche dopo chirurgia radicale (14.000 nuovi casi all'anno, con 9.900 decessi e con sopravvivenza a 5 anni pari al 32%).

La chemioterapia ha rappresentato per anni il solo trattamento di questo tumore: l'aggiunta di farmaci target e dell'immunoterapia, più recentemente introdotti, ha ampliato la disponibilità di terapie efficaci. Pertanto è attualmente possibile modulare il trattamento dei tumori dello stomaco in fase avanzata in accordo con l'espressione di 5 biomarcatori: HER2, PD-L1, MMR (o analisi molecolare MSI) e claudina 18.2. Inoltre, in riferimento ai risultati negli studi clinici di fase II, il targeting di FGFR2b potrebbe entrare nell'armamentario diagnostico/terapeutico a conclusione degli studi di fase III in corso.

La caratterizzazione del carcinoma gastrico si basa, attualmente e nei prossimi anni, sui 5 biomarcatori sopraindicati, analizzabili con 8 metodiche immunoistochimiche (IHC): 1 IHC per HER2; 1 IHC per PD-L1; 4 IHC per MMR; 1 IHC per claudina 18.2 e 1 IHC per FGFR2b, se positivi gli studi di fase III in corso.

L'immunoistochimica è un metodo presente in tutti i laboratori di anatomia patologica, relativamente semplice e rapido, con costi limitati. Ovviamente, come per tutte le metodiche, vi sono delle limitazioni che possono andare a inficiare il risultato dell'analisi, principalmente legate alla fase preanalitica di preparazione del campione e alla sensibilità diagnostica determinata dall'adeguatezza e rappresentatività del campionamento effettuato della lesione. Inoltre, un ruolo importante ha la valutazione interpretativa da parte del patologo, in modo particolare nell'ambito gastrointestinale per quanto riguarda l'espressione di HER2 e la valutazione di PD-L1.

Problematiche che sottolineano l'importanza di una stretta collaborazione multidisciplinare tra il patologo e gli operatori coinvolti nel campionamento biotico della neoplasia (gastroenterologi, chirurghi endoscopisti).

Obiettivo della presente analisi GMI è stato quello di verificare la congruità dei costi dei test di caratterizzazione immunoistochimica per il carcinoma gastrico con le tariffe del Nomenclatore LEA (in vigore dal 30.12.2024).

*In particolare, **l'analisi è stata effettuata nella prospettiva di un approccio complessivo che consideri tutti i biomarcatori sopraindicati.** La valutazione economica ha stimato per effettuare le 8 IHC di cui sopra un costo totale di € 447,00 con un rimborso SSN di € 252,60: sottolineando quindi la necessità di aggiornare la specifica tariffa LEA per l'immunoistochimica predittiva, attualmente sottostimata, rispetto al reale assorbimento di risorse. Ad aprile 2025 è stato proposto un **DPCM di aggiornamento LEA** (in valutazione da parte della Conferenza Regioni), **nel quale sarebbe rilevante inserire un "pacchetto" per la caratterizzazione immunoistochimica del carcinoma gastrico avanzato, che comprenda i 5 biomarcatori riportati, indispensabile per la scelta della terapia più appropriata ed efficace. La tariffa potrebbe essere assimilata a quella di € 450**, indicata nel DPCM per la profilazione di una sola alterazione (biomarcatore) con qualsiasi metodica di analisi genomica.*

*L'analisi ha evidenziato l'importanza di definire **una "tariffa unica e sostenibile" per la caratterizzazione bio-patologica in funzione terapeutica del carcinoma gastrico avanzato, pari a € 450, affinché in ogni anatomia patologica in Italia siano valutati tutti i 5 biomarcatori e non solo alcuni, permettendo all'oncologo di personalizzare il trattamento ai pazienti.** Ciò in modo analogo a quanto accaduto con l'introduzione della tariffa NGS per l'adenocarcinoma del polmone (a seguito di un'analisi effettuata dal GMI e recepita nel DM MinSal 30.09.22) che ha permesso la profilazione genomica di tutti i 9 biomarcatori relativi: valutazione complessiva non effettuata prima del Decreto in moltissime realtà ospedaliere.*

1. CARCINOMA GASTRICO: INQUADRAMENTO EPIDEMIOLOGICO E TERAPEUTICO

Il carcinoma gastrico rappresenta una neoplasia aggressiva con una prognosi particolarmente infausta sia per la frequente presentazione in fase avanzata sia per l'elevato tasso di recidive, anche dopo chirurgia radicale. Inoltre, è difficile da trattare anche a causa dell'eterogeneità molecolare e per il limitato numero di biomarcatori selettivi e delle terapie mirate approvate. In Italia ogni anno si diagnosticano circa 14.000 casi (2024) e 9.900 decessi (2022), con sopravvivenza a 5 anni pari al 32% , relativamente migliore rispetto alla media europea pari al 25% (come indicato nel documento "I numeri del cancro in Italia, 2024" AIOM-AIRTUM).

Il Progetto Genoma Cancro (The Cancer Genome Atlas; TCGA) ha proposto una classificazione in quattro sottogruppi del carcinoma gastrico, che ha contribuito a identificare le caratteristiche genomiche di ciascun sottotipo principale:

- **tumori con instabilità dei microsatelliti (MSI)**
- **tumori positivi al virus Epstein-Barr (EBV)**
- **tumori con instabilità cromosomica (CIN)**
- **tumori genomicamente stabili (GS)**

Questa classificazione, oltre alle implicazioni prognostiche e terapeutiche, ha permesso di definire la complessa eterogeneità molecolare del carcinoma gastrico, preconizzata già dalla classificazione di Lauren basata su aspetti istologici e morfologici in funzione dei quali si riconoscono due tipologie principali – **Istotipo intestinale e Istotipo diffuso** – che hanno caratteristiche clinico-patologiche distinte.

Il trattamento del carcinoma gastrico

La chemioterapia ha rappresentato per anni il solo trattamento del carcinoma gastrico: l'aggiunta di farmaci target, recentemente introdotti, ha ampliato la disponibilità di terapie efficaci (tabella 1).

STUDI CON EVIDENZA DI EFFICACIA DI TERAPIE A BERSAGLIO MOLECOLARE NEL CARCINOMA GASTRICO AVANZATO

Target	Studio	Trattamento sperimentale	Obiettivo primario
HER-2	ToGA	Trastuzumab + CF	OS
HER-2	DESTINY GASTRIC-01	Trastuzumab deruxtecan	ORR
PD-L1	CM-649	Nivolumab + FOLFOX	OS/PFS (PD-L1 ≥5)
PD-L1	KN-859	Pembrolizumab + FC/CAPOX	OS
HER-2/PD-L1	KN-811	Pembrolizumab + trastuzumab + FL/CAPOX	PFS/OS
MSI-H	KN-158	Pembrolizumab	ORR
VEGFR-2	REGARD	Ramucirumab	OS
	RAINBOW	Ramucirumab + paclitaxel	OS
CLAUDINA 18.2	SPOTLIGHT	Zolbetuximab + FOLFOX-6	PFS
CLAUDINA 18.2	GLOW	Zolbetuximab + CAPOX	PFS
FGFR2b	FIGHT	Bemarituzumab + FOLFOX-6	PFS

CF: cisplatino + 5-fluorouracile; FOLFOX: 5-fluorouracile + oxaliplatino, CAPOX: capecitabina + oxaliplatino

Si ringrazia il Prof. Ferdinando De Vita per la gentile concessione

Tabella 1

Attualmente è possibile modulare il trattamento dei tumori dello stomaco in fase avanzata in accordo con l'espressione dei biomarcatori: **HER2, PD-L1, MMR** (o analisi molecolare MSI) e nei prossimi mesi di **claudina 18.2**.

Sono stati quindi individuati, ai fini delle terapie di prima linea, differenti sottogruppi: **tumori HER2 positivi, tumori PD-L1 positivi, tumori HER2 e PD-L1 negativi**.

Inoltre, il *targeting* di **FGFR2b** potrebbe entrare nell'armamentario diagnostico/terapeutico, se positivi gli studi di fase III in corso.

2. UTILIZZO DELL'IMMUNOISTOCIMICA NELLA CARATTERIZZAZIONE MOLECOLARE DEL CARCINOMA GASTRICO

L'attuale oncologia di precisione si basa sulla determinazione di alterazioni predittive per consentire l'accesso dei pazienti alle terapie mirate: questo vale anche per l'adenocarcinoma gastrico. Tuttavia, rispetto ad altre neoplasie, la caratterizzazione di questo tumore si basa esclusivamente su marcatori analizzabili con metodiche immunoistochimiche.

In particolare, la profilazione richiesta in accordo con le raccomandazioni nazionali e internazionali (Linee Guida della Società Europea di Oncologia Medica – ESMO) consiste nella determinazione immunoistochimica di **HER2** (recettore 2 per il fattore di crescita epidermico umano), di **PD-L1** (ligando 1 della morte cellulare programmata) e delle quattro principali proteine del complesso di riparazione del DNA (*mismatch repair* o **MMR**: MLH1, MSH2, MSH6 e PMS2). Sono in via di approvazione in Italia anche terapie mirate contro l'isoforma 2 della proteina di giunzione di membrana claudina 18 (**claudina 18.2** o CLDN18.2), da somministrare in presenza di positività immunoistochimica per questo biomarcatore.

Sono inoltre in corso studi di fase III in merito alle terapie dirette contro l'isoforma proteica **FGFR2b** del gene *FGFR2*: la valutazione immunoistochimica di questo biomarcatore, se positivi tali studi, entrerà nella pratica clinica probabilmente nel 2026.

Nella figura 1 viene rappresentato l'algoritmo diagnostico per un approccio complessivo alla caratterizzazione molecolare del carcinoma gastrico, che valuti con immunoistochimica tutti i biomarcatori sopraindicati.

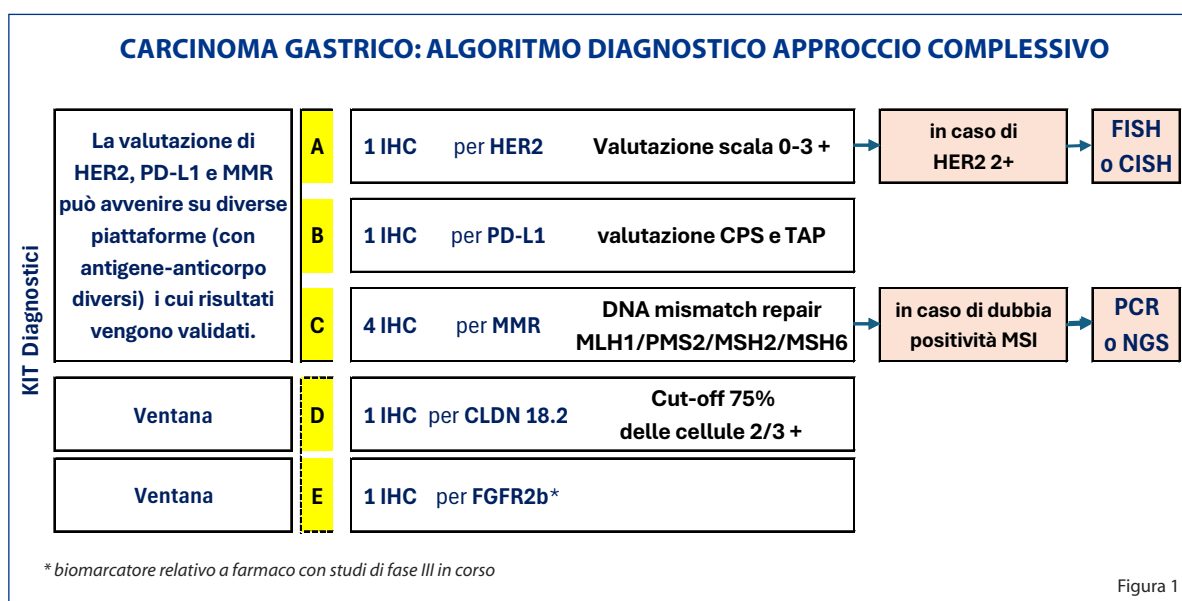


Figura 1

L'immunoistochimica è una metodica di laboratorio che si basa su una reazione antigene-anticorpo e permette di identificare l'espressione e le alterazioni di espressione delle proteine in cellule e tessuti. È una metodica presente in tutti i laboratori di anatomia patologica e questo garantisce un diffuso e più facile accesso alla caratterizzazione molecolare rispetto alle tecnologie di sequenziamento genico, non sempre disponibili nei vari laboratori. Dal punto di vista tecnico, l'analisi permette la determinazione di parti specifiche delle proteine (cosiddette antigeni proteici) da parte di anticorpi ad esse diretti. Grazie a sistemi di rilevazione, le reazioni possono essere visualizzate al microscopio ottico.

L'immunoistochimica viene comunemente utilizzata nella diagnostica istopatologica nella diagnosi di malattia (caratterizzazione dell'immunofenotipo di una lesione neoplastica, valutazione dell'indice proliferativo, valutazione della presenza di un agente infettivo), ma anche svolgendo un ruolo complementare e fondamentale alla diagnostica molecolare nello studio di fattori prognostico-predittivi per la scelta terapeutica principalmente in campo oncologico. Rispetto ad altre metodiche di laboratorio risulta essere un metodo relativamente semplice e rapido, con costi limitati.

Ovviamente, come per tutte le metodiche di laboratorio, vi sono delle limitazioni che possono andare a inficiare il risultato dell'analisi e che sono principalmente legate alla fase preanalitica di preparazione del campione, alla sensibilità diagnostica determinata dalla adeguatezza e rappresentatività del campionamento effettuato della lesione e dalla soggettività dell'interpretazione della reazione da parte del patologo.

In particolar modo, nell'ambito dell'adenocarcinoma gastrico occorre ricordare che circa il 70% delle analisi di caratterizzazione molecolare viene eseguita su materiale biotico ottenuto alla diagnosi di malattia. Tale materiale deve essere rappresentativo della neoplasia e le raccomandazioni nazionali e internazionali richiedono un numero minimo di sei biopsie positive per adenocarcinoma al fine di garantire una valutazione adeguata dei vari biomarcatori.

Valutazione di HER2: immunoistochimica e metodiche di ibridazione *in situ*

Nel 2010 veniva pubblicato uno studio clinico randomizzato di fase III (Trastuzumab for Gastric Cancer, ToGA trial) che ha dimostrato l'utilità clinica di una combinazione dell'anticorpo anti-HER2 trastuzumab e un trattamento a base di fluoropirimidina/platino nei pazienti con adenocarcinoma gastrico positivo per HER2. In particolare, i pazienti mostravano un migliore tasso di risposta alle terapie, una migliore sopravvivenza libera da progressione di malattia e una migliore sopravvivenza globale. Questo studio è stato il primo a dimostrare l'efficacia di un agente terapeutico a bersaglio molecolare nell'ambito dell'adenocarcinoma gastrico e della giunzione gastroesofagea. Dopo questa prima pubblicazione vari studi hanno dimostrato l'efficacia terapeutica del *targeting* di HER2 con diversi regimi terapeutici e con differenti farmaci sviluppati a tale scopo.

HER2 è un membro della famiglia dei recettori del fattore di crescita epidermico con attività tirosin-chinasica. Questa proteina svolge normalmente un ruolo nella proliferazione e sopravvivenza cellulare. L'amplificazione genica o la sovraespressione proteica di questo biomarcatore è presente nel 15%-20% degli adenocarcinomi gastrici e della giunzione gastroesofagea, con una predilezione per gli istotipi intestinali, a localizzazione prossimale e di classe molecolare a instabilità cromosomica secondo la classificazione del Progetto

Genoma Cancro (The Cancer Genome Atlas; TCGA).

Lo stato di HER2 è generalmente valutato mediante immunoistochimica. Un tumore è definito HER2 positivo in presenza di una intensa immunoreazione di membrana in almeno il 10% delle cellule neoplastiche nei pezzi operatori o in almeno 5 cellule neoplastiche in campioni biotici. **In casi dubbi**, ove la positività immunoistochimica risulti di intensità moderata, lo stato di HER2 viene ulteriormente indagato per la presenza di amplificazione genica (che ne determina l'accesso alla terapia mirata) tramite metodiche di ibridazione *in situ*. Quest'ultime metodiche possono avere una visualizzazione, a seconda delle scelte dei laboratori, in fluorescenza (**ibridazione fluorescente *in situ*; FISH**) o con cromogeni e quindi osservabile in campo chiaro (**ibridazione cromogenica *in situ*; CISH**). I costi e le tempistiche di refertazione delle metodiche di ibridazione *in situ* sono significativamente più elevati rispetto a quelle immunoistochimiche e devono quindi essere applicate solo nei casi dubbi e non utilizzate come metodiche di *screening*.

La valutazione immunoistochimica di HER2 può talvolta essere difficile. Innanzitutto, la sovraespressione/amplificazione di HER2 è stata documentata nelle lesioni displastiche gastroesofagee, ovvero le lesioni neoplastiche che non hanno ancora capacità invasiva del tessuto circostante e che possono differire dal punto di vista molecolare dalle componenti adenocarcinomatose ad esse associate. Un patologo senza esperienza specifica gastrointestinale può confondere lesioni displastiche da quelle invasive, con ovvie ripercussioni rispetto alla caratterizzazione molecolare della malattia metastatica.

Inoltre, l'espressione di HER2 nell'adenocarcinoma gastroesofageo è soggetta a un elevato livello di eterogeneità intratumorale. Per questo motivo, come già indicato, le raccomandazioni nazionali e internazionali richiedono un'analisi di almeno sei campioni biotici ottenuti da malattia invasiva per una valutazione adeguata dello stato di HER2.

Questo sottolinea l'importanza di una stretta collaborazione multidisciplinare tra il patologo e gli operatori coinvolti nel campionamento biotico della neoplasia (gastroenterologi, chirurghi endoscopisti).

Valutazione di PD-L1: un biomarcatore caratterizzato da una intrinseca complessità interpretativa

Il significativo potenziale terapeutico dell'inibizione dell'asse proteico PD-1 (proteina 1 della morte cellulare programmata) / PD-L1 (ligando 1 della morte cellulare programmata) con conseguente modulazione della risposta infiammatoria nei confronti delle cellule neoplastiche, ha portato allo sviluppo di molteplici inibitori del checkpoint immunitario (ICI).

La risposta terapeutica è stata associata in vari studi all'espressione immunoistochimica di PD-L1 nel tessuto tumorale.

Diversi fattori possono influire nel risultato dell'immunoreazione per questa proteina. Innanzitutto, nel contesto dell'adenocarcinoma dello stomaco, sono presenti sul mercato tre principali test immunoistochimici commerciali testati positivamente nel contesto di trials clinici: il test Ventana PD-L1 SP263 (SP263), il test Dako PD-L1 IHC 22C3 pharmDx (22C3) e il test Dako PD-L1 IHC 28-8 test pharmDx (28-8).

A rendere complicato lo scenario diagnostico, ciascun test utilizza una combinazione distinta di clone anticorpale, piattaforma di colorazione, algoritmo di punteggio e valore

limite per determinare la positività di PD-L1. In Italia, le schede tecniche dei farmaci ICI non legano il loro utilizzo a uno specifico test (come invece accade in alcuni Paesi in un contesto di “*companion diagnostic*”). Questo permette al laboratorio di anatomia patologica di poter utilizzare i reagenti disponibili e offrire una maggiore accessibilità alle terapie per i pazienti.

Altro fattore importante da considerare nella valutazione di PD-L1 nell'adenocarcinoma dello stomaco è la **presenza di differenti sistemi di scoring della positività per la proteina testata in immunoistochimica. I due sistemi principali sono il CPS (Combined Positive Score) e il TAP (Tumor Area Positivity)**. CPS è basato sul rapporto tra il numero totale di cellule PD-L1 positive (cellule tumorali, linfociti e macrofagi) e il numero totale di cellule tumorali (TC) vitali, moltiplicato per 100. Per una valutazione adeguata del CPS devono essere presenti almeno 100 TC vitali. Dovendo calcolare il numero di cellule positive e dovendo eliminare dalla conta granulociti e plasmacellule, la valutazione CPS necessita un tempo non trascurabile di valutazione al microscopio nei casi positivi.

TAP, basato invece sulla stima visiva, calcola il rapporto tra l'area occupata dalle cellule infiammatorie e tumorali positive per PD-L1 e l'area totale del tumore. Uno studio ha riportato che il tempo medio impiegato per il punteggio CPS è di circa 30 minuti e 5 minuti per la valutazione TAP. Recenti studi hanno dimostrato un alto tasso di concordanza tra i punteggi PD-L1 valutati con i due sistemi di *scoring*. L'utilizzo dei diversi inibitori del checkpoint immunitario dipende dai valori di CPS o TAP indicati nella scheda tecnica dei farmaci: pertanto entrambi i valori dovranno essere inseriti nel referto istopatologico.

Tutti questi fattori fanno della valutazione di PD-L1 il biomcatore che attualmente comporta le maggiori difficoltà diagnostiche nel campo dell'anatomia patologica. Inoltre, la sua valutazione è caratterizzata da significative variazioni interpretative tra i vari patologi.

In figura 2 sono riportate le tempistiche dell'attività del patologo relative alla valutazione con immunoistochimica dei biomcatore individuati nel corso degli anni per questa neoplasia, indicati nell'algoritmo diagnostico per un approccio complessivo alla caratterizzazione molecolare del carcinoma gastrico (figura 1 a pag. 3).

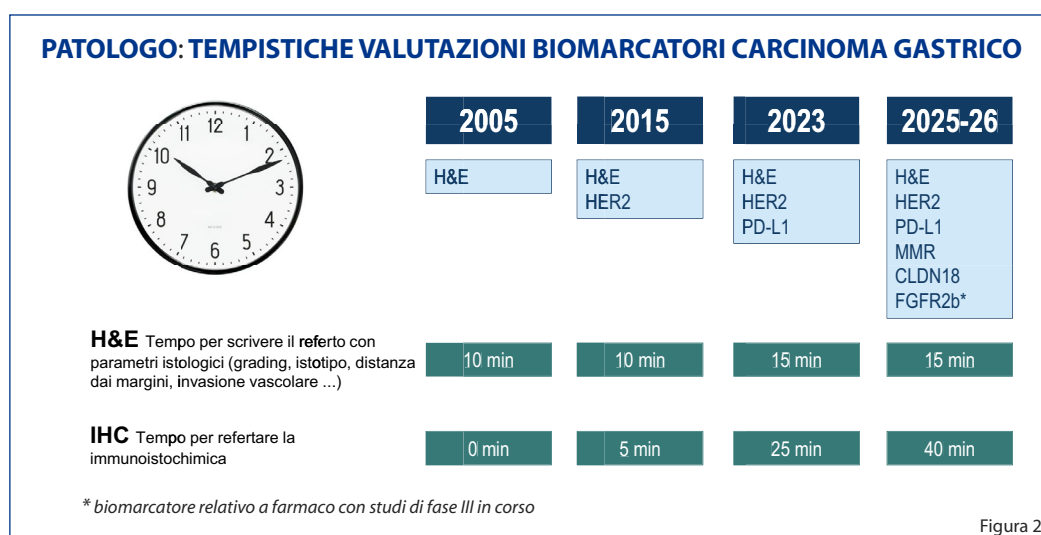


Figura 2

Valutazione delle proteine del complesso del DNA *mismatch repair* e dell'instabilità microsatellitare (MSI)

Il sistema di riparazione dei *mismatch* del DNA (MMR) è un complesso proteico responsabile della sorveglianza e della correzione degli errori durante la replicazione del DNA. Questo complesso funziona come tetramero in cui le quattro proteine principali MLH1, MSH2, MSH6 e PMS2 interagiscono come dimeri funzionali che riconoscono brevi inserzioni, brevi delezioni e *mismatch* di singole basi durante la replicazione e la ricombinazione del DNA.

I tumori con un difetto in una qualsiasi di queste proteine (mutazioni germinali o somatiche o silenziamento epigenetico del promotore genico) accumulano mutazioni *frameshift*, specialmente in regioni ripetute del DNA, come i microsatelliti. Si tratta di sequenze brevi, ripetute in tandem (lunghezza unitaria compresa tra 1 e 6 basi), sparse in tutto il genoma umano. Questi siti sono soggetti a errori di replicazione del DNA a causa dello slittamento della DNA polimerasi. Lo stato difettivo del complesso MMR (dMMR) porta a elevati tassi di mutazione e stato di instabilità dei microsatelliti (MSI). Le mutazioni nelle sequenze codificanti del genoma portano a prodotti proteici alterati nel tumore, denominati "neoantigeni". Questi sono riconosciuti come "*non-self*" dal sistema immunitario, in particolare dai linfociti T citotossici endogeni, innescando una risposta immunitaria nell'ospite che è alla base del successo del trattamento con ICI di queste neoplasie.

I tumori caratterizzati da uno stato dMMR/MSI possono essere identificati utilizzando indagini immunoistochimiche mirate alle quattro proteine principali MMR o metodiche molecolari per la valutazione della presenza di instabilità microsatellitare (basate su PCR o sequenziamento di nuova generazione - NGS).

Nell'adenocarcinoma gastrico il metodo più utilizzato per identificare queste alterazioni è sicuramente l'immunoistochimica, che viene utilizzata come metodica di *screening*. I casi di dubbia interpretazione o caratterizzati da alterazioni tissutali dalla fase preanalitica, che possono andare a inficiare l'immunoistochimica, sono studiati con metodiche molecolari per stabilire lo stato MSI.

Un tumore è definito come dMMR quando l'espressione di una o più proteine MMR è persa a livello nucleare. La valutazione può essere eseguita considerando solo due (PMS2 e MSH6) o tutte e quattro le proteine del complesso MMR. Tuttavia, l'approccio a quattro proteine è quello più diffuso nelle anatomie patologiche e limita la possibilità di potenziali risultati falsi positivi.

Valutazione della claudina 18.2: un nuovo biomarcatore

Claudina 18.2 (CLDN18.2) è una isoforma di claudina 18 e un membro di una classe di proteine transmembrana (vale a dire, le claudine), che sono componenti delle *tight junctions* tra le cellule epiteliali. Nella mucosa gastrica normale, CLDN18.2 svolge un ruolo nel mantenimento della funzione di barriera, della resistenza agli acidi e della polarità cellulare.

L'espressione di CLDN18.2 caratterizza una proporzione significativa di adenocarcinomi gastrici e della giunzione gastroesofagea. La più ampia serie di campioni analizzati ha dimostrato una prevalenza del 38,4%. Per tali ragioni, CLDN18.2 è stata considerata come promettente bersaglio terapeutico in ambito dell'adenocarcinoma gastrico. In recenti trials clinici, **zolbetuximab** ha dimostrato il positivo impatto clinico del *targeting* di CLDN18.2 per i pazienti con adenocarcinomi CLDN18.2-positivi, HER2-negativi, localmente avanzati o metastatici.

La selezione dei pazienti avviene tramite immunoistochimica (clone 43-14A, Ventana) e un tumore è considerato positivo in presenza di almeno il 75% delle cellule tumorali caratterizzate da una espressione di membrana da moderata a intensa.

Guardando al futuro: FGFR2b

I recettori tirosin-chinasici transmembrana del fattore di crescita dei fibroblasti (*Fibroblast Growth Factor Receptors; FGFR*) orchestrano lo sviluppo fetale e contribuiscono all'omeostasi dei tessuti. L'alterata funzione di queste vie di segnale può promuovere la tumorigenesi.

Tra i diversi farmaci biologici sviluppati per inibire le alterazioni attivanti dell'asse dei recettori *FGFR*, bemarituzumab è stato il primo farmaco ad essere testato nell'ambito di un clinical trial di fase II nel contesto dell'adenocarcinoma dello stomaco. **Bemarituzumab** (se positivi gli studi di fase III in corso, entrerà nella pratica clinica probabilmente nel 2026) è un anticorpo umanizzato anti-FGFR2b che inibisce il legame di FGF7, FGF10 e FGF22 e quindi reprime la segnalazione di FGFR2b indotta dal ligando nelle cellule tumorali.

Anche per questo biomarcatore, la valutazione è eseguita tramite indagine immunoistochimica (clone FPR2-D, Ventana). Bemarituzumab ha dimostrato maggiore efficacia nei pazienti che overesprimono FGFR2b e la positività per il biomarcatore è stata indicata in presenza di almeno il 10% di cellule neoplastiche con intensità di grado moderato/forte.

3. VALUTAZIONE ECONOMICA PER LA CARATTERIZZAZIONE MOLECOLARE COMPLETA DEL CARCINOMA GASTRICO

Sul tema analisi dei costi relativi alla diagnostica nell'oncologia di precisione, il Gruppo Multidisciplinare Innovatività (GMI) ha acquisito un know-how specifico che ha permesso di definire il costo della profilazione NGS (Next Generation Sequencing) – che consente la valutazione contemporanea di diverse alterazioni nella pratica clinica – dell'Adenocarcinoma del polmone (Pinto C. et al, GMI Economia Sanitaria 2021): indicazione di costo recepita come tariffa nel relativo Decreto (DM MinSal 30.09.22).

Nell'analisi sopraindicata, i costi NGS sono stati confrontati con quelli di altre metodiche, cosiddette standard (immunoistochimica, immunofluorescenza, sequenziamento Sanger, PCR) indicate per la valutazione di una sola alterazione.

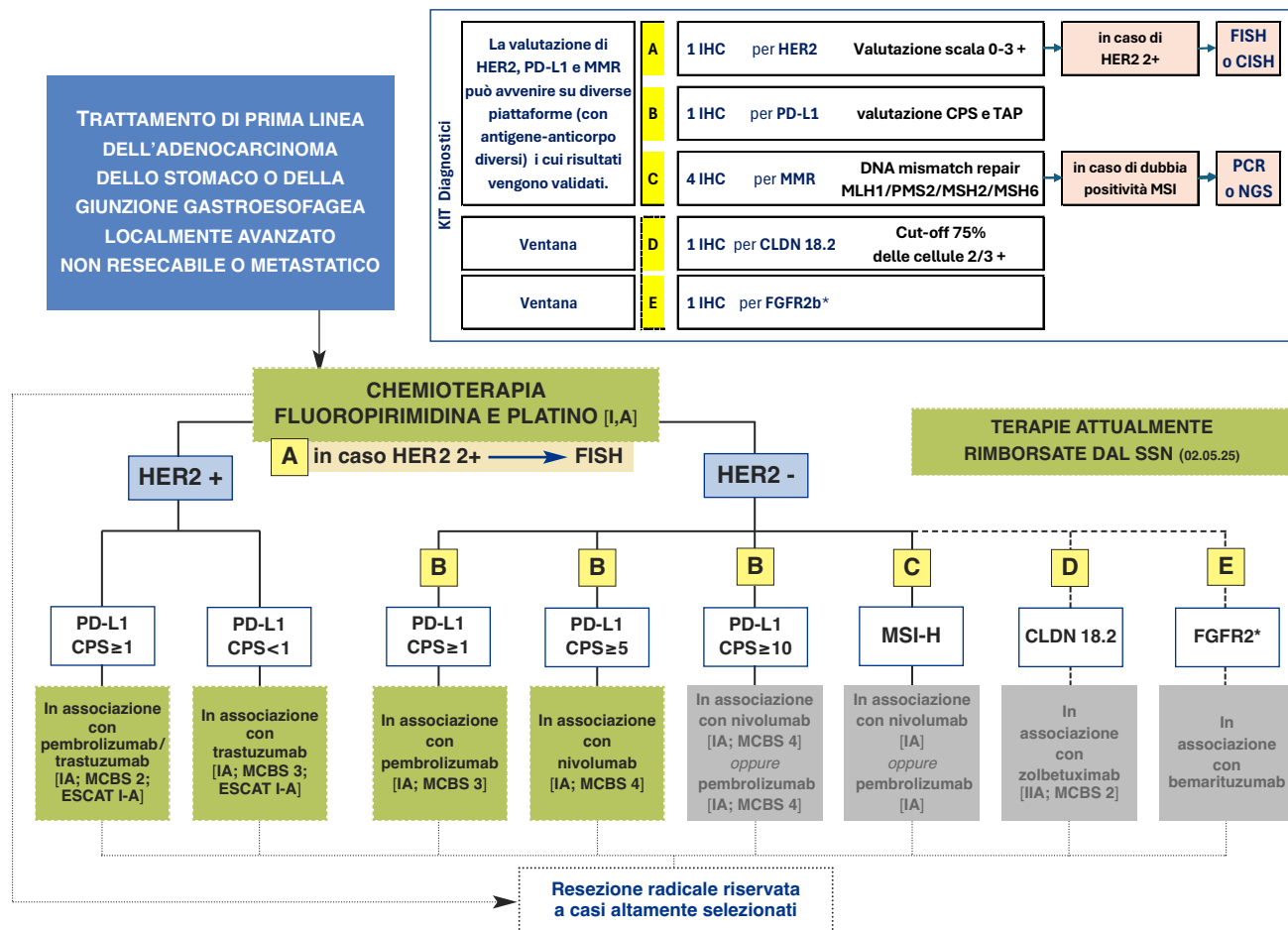
La presente valutazione economica effettuata sui test immunoistochimici per la caratterizzazione molecolare del carcinoma gastrico ha previsto (come per le precedenti analisi):

- **la valutazione dei costi dell'attività diagnostica** (personale per il tempo dedicato; materiali di consumo utilizzati; incluso acquisto e manutenzione delle attrezzature necessarie);
- **l'inserimento dei costi di struttura**, che prevedono l'incremento del 20% di quelli diagnostici secondo valori riportati nella letteratura scientifica (non essendovi un dato italiano validato).

A titolo esemplificativo per il tempo del personale dedicato, relativamente all'attività del patologo per la valutazione con metodiche immunoistochimiche, sono state rilevate sia le tempistiche per scrivere il referto specifico con parametri istologici (grading istotipo, distanza dai margini, invasione vascolare), sia le tempistiche per refertare l'immunoistochimica vera e propria (come riportato in figura 2 a pag. 6).

In particolare, l'obiettivo dell'analisi economica è stato quello di verificare la congruità dei costi dei test immunoistochimici, per la caratterizzazione molecolare completa del

CARATTERIZZAZIONE MOLECOLARE COMPLETA DEL CARCINOMA GASTRICO: ALGORITMO DIAGNOSTICO APPROCCIO COMPLESSIVO per ATTUALI E PROSSIMI SCENARI SSN DI TRATTAMENTO



* biomarcatore relativo a farmaco con studi di fase III in corso

Adattamento a scenario SSN da Shitara K, et al. – ESMO Open 2024

Figura 3

carcinoma gastrico, con le tariffe del Nomenclatore LEA (in vigore dal 30.12.2024).

Quindi, la valutazione economica è stata effettuata nella prospettiva di un approccio complessivo a questo tumore secondo l'algoritmo diagnostico per gli attuali e prossimi scenari SSN di trattamento, che considera tutti i 5 biomarcatori (figura 3).

Il costo della valutazione dell'espressione dei biomarcatori (HER2, PD-L1, MMR) con 6 immunoistochimiche, per i quali sono attualmente disponibili farmaci rimborsati, è pari a € 245,00 a fronte di un rimborso SSN di € 189,45. Aggiungendo la valutazione di claudina 18.2 (tra qualche mese il relativo farmaco sarà rimborsato) per un totale di 7 IHC il costo della profilazione risulta di € 346,00 con un rimborso SSN di € 252,60.

Considerando anche la valutazione di FGFR2b (totale 8 IHC) tale costo è pari a € 447,00 con un rimborso SSN sempre di € 252,60 (tabella 2 a pag. 10).

L'analisi sottolinea la necessità di aggiornare la specifica tariffa LEA per l'immunoistochimica predittiva, attualmente sottostimata, rispetto al reale assorbimento di risorse.

CARCINOMA GASTRICO: COSTI CARATTERIZZAZIONE MOLECOLARE COMPLETA per ATTUALI E PROSSIMI SCENARI SSN DI TRATTAMENTO

IMMUNOISTOCHIMICHE per BIOMARCATORI	1 IHC per HER2	1 IHC per PD-L1	4 IHC per MMR	1 IHC per CLDN 18.2	1 IHC per FGFR2b*	TOTALE
Partner diagnostico	Vari	Vari	Vari	Ventana	Ventana	Tempistiche/ Costi
TEMPO PATOLOGO H&E + IHC (minuti)	15	25	5	5	5	55
COSTO PATOLOGO	16 €	26 €	5 €	5 €	5 €	57 €
TEMPO TECNICO LAB. TOT (min)	16	16	16	16	16	80
COSTO TECNICO LAB.	14 €	14 €	14 €	14 €	14 €	70 €
COSTO COMPLESSIVO PERSONALE	30 €	40 €	19 €	19 €	19 €	127 €
Consumabili/ Attrezzature	35 €	55 €	25 €	65 €	65 €	245 €
Totale COSTI DIAGNOSTICI	65 €	95 €	44 €	84 €	84 €	372 €
Totale COSTI (compresi costi di Struttura + 20%)	78 €	114 €	53 €	101 €	101 €	447 €

Tariffario LEA (in vigore dal 30.12.24)	91.47.P	PANNELLO DI IMMUNOFENOTIPIZZAZIONE DI FATTORI PROGNOSTICI E PREDITTIVI PER PATOLOGIA TUMORALE MALIGNA DELL'APPARATO GASTROENTERICO. Almeno 2 marcatori	63,15 €
---	---------	--	---------

Scenario Attuale	1 IHC per HER2	1 IHC per PD-L1	4 IHC per MMR			Rimborso LEA 6 IHC (3 volte tariffa 91.47.P)	189,45 €
						COSTI	245,00 €
Scenario previsto 2025	1 IHC per HER2	1 IHC per PD-L1	4 IHC per MMR	1 IHC per CLDN 18.2		Rimborso LEA 7 IHC (4 volte tariffa 91.47.P)	252,60 €
						COSTI	346,00 €
Scenario previsto 2026	1 IHC per HER2	1 IHC per PD-L1	4 IHC per MMR	1 IHC per CLDN 18.2	1 IHC per FGFR2b*	Rimborso LEA 8 IHC (4 volte tariffa 91.47.P)	252,60 €
						COSTI	447,00 €

* biomarcatore relativo a farmaco con studi di fase III in corso

Tabella 2

Ad aprile 2025 è stato proposto un **DPCM di aggiornamento LEA** (in valutazione da parte della Conferenza Regioni), **nel quale sarebbe rilevante inserire un “pacchetto” per la caratterizzazione immunoistochimica del carcinoma gastrico che comprenda i 5 biomarcatori riportati, indispensabile per la scelta della terapia più appropriata ed efficace.**

La tariffa potrebbe essere assimilata a quella di € 450, indicata nel DPCM per la profilazione di una sola alterazione (biomarcatore) con qualsiasi metodica di analisi genomica.

L'analisi ha evidenziato l'importanza di definire una “tariffa unica e sostenibile” per la caratterizzazione bio-patologica in funzione terapeutica del carcinoma gastrico avanzato, pari a € 450, affinché in ogni anatomia patologica in Italia siano valutati tutti i 5 biomarcatori e non solo alcuni, permettendo all'oncologo di personalizzare il trattamento ai pazienti.

Ciò in modo analogo a quanto accaduto con l'introduzione della tariffa NGS sull'adenocarcinoma del polmone (DM MinSal 30.09.22) che ha permesso di valutare tutti i nove biomarcatori relativi: valutazione complessiva non effettuata prima del Decreto in moltissime realtà ospedaliere.

**Il Documento è stato redatto dal Gruppo Multidisciplinare Innovatività (GMI)
con il coordinamento di Economia Sanitaria srl
grazie al sostegno non condizionante di Amgen, Astellas, Roche Diagnostics.**

1a Edizione Dicembre 2024; 2a Edizione Maggio 2025

Copyright: © 2024 Economia Sanitaria srl, Monza (Italy)

Testata: "Economia & Politica del Farmaco e delle Tecnologie Sanitarie"

Direttore Responsabile: Giovanni Ravasio

Editore: Economia Sanitaria srl - Via Medici, 39 - 20900 Monza (MB)

BIBLIOGRAFIA

- I numeri del cancro in Italia, 2024 AIOM-AIRTUM
https://www.aiom.it/wp-content/uploads/2025/01/2024_NDC_web-def.pdf
- De Vita F, Miceli C, Anticorpi anti-FGFR nel carcinoma gastrico.
Pubblicazione "Le alterazioni dei geni FGFR come bersaglio terapeutico nei tumori solidi"
Il Pensiero Scientifico Editore – 2024 (11):89-100
- Shitara K, Fleitas T, Kawakami H, Curigliano G, Narita Y, Wang F, et al. Pan-Asian adapted ESMO Clinical Practice Guidelines for the diagnosis, treatment and follow-up of patients with gastric cancer.
ESMO Open. 2024;9(2):102226.
- Fassan M, Kuwata T, Matkowskyj KA, Rocken C, Ruschoff J. Claudin-18.2 Immunohistochemical Evaluation in Gastric and Gastroesophageal Junction Adenocarcinomas to Direct Targeted Therapy: A Practical Approach.
Mod Pathol. 2024;37(11):100589.
- Angerilli V, Parente P, Campora M, Ugolini C, Battista S, Cassoni P, et al. HER2-low in gastroesophageal adenocarcinoma: a real-world pathological perspective.
J Clin Pathol. 2023;76(12):815-821.
- Businello G, Angerilli V, Lonardi S, Bergamo F, Valmasoni M, Farinati F, et al. Current molecular biomarkers evaluation in gastric/gastroesophageal junction adenocarcinoma: pathologist does matter.
Updates Surg. 2023;75(2):291-303.
- Bang YJ, Van Cutsem E, Feyereislova A, Chung HC, Shen L, Sawaki A, et al. Trastuzumab in combination with chemotherapy versus chemotherapy alone for treatment of HER2-positive advanced gastric or gastroesophageal junction cancer (ToGA): a phase 3, open-label, randomised controlled trial.
Lancet. 2010;376(9742):687-697.
- Cancer Genome Atlas Research N. Comprehensive molecular characterization of gastric adenocarcinoma.
Nature. 2014;513(7517):202-209.
- Fassan M, Mastracci L, Grillo F, Zagonel V, Bruno S, Battaglia G, et al.
Early HER2 dysregulation in gastric and oesophageal carcinogenesis.
Histopathology. 2012;61(5):769-776.
- Fassan M, Scarpa A, Remo A, De Maglio G, Troncone G, Marchetti A, et al. Current prognostic and predictive biomarkers for gastrointestinal tumors in clinical practice.
Pathologica. 2020;112(3):248-259.
- Mastracci L, Grillo F, Parente P, Gullo I, Campora M, Angerilli V, et al. PD-L1 evaluation in the gastrointestinal tract: from biological rationale to its clinical application.
Pathologica. 2022;114(5):352-364.
- Angerilli V, Fassan M, Parente P, Gullo I, Campora M, Rossi C, et al. A practical approach for PD-L1 evaluation in gastroesophageal cancer.
Pathologica. 2023;115(2):57-70.
- Klempner SJ, Cowden ES, Cytryn SL, Fassan M, Kawakami H, Shimada H, et al. PD-L1 Immunohistochemistry in Gastric Cancer: Comparison of Combined Positive Score and Tumor Area Positivity Across 28-8, 22C3, and SP263 Assays.
JCO Precis Oncol. 2024;8:e2400230.
- Parente P, Grillo F, Vanoli A, Macciomei MC, Ambrosio MR, Scibetta N, et al. The Day-To-Day Practice of MMR and MSI Assessment in Colorectal Adenocarcinoma: What We Know and What We Still Need to Explore.
Dig Dis. 2023;41(5):746-756.
- Wainberg ZA, Kang YK, Lee KW, Qin S, Yamaguchi K, Kim IH, et al. Bemarituzumab as first-line treatment for locally advanced or metastatic gastric/gastroesophageal junction adenocarcinoma: final analysis of the randomized phase 2 FIGHT trial.
Gastric Cancer. 2024;27(3):558-570.
- Decreto Ministero Salute 30.09.22 (GU n. 253 del 28.10.2022). Riparto del fondo per il potenziamento dei test di Next-Generation Sequencing di profilazione genomica dei tumori dei quali sono riconosciute evidenza e appropriatezza. <https://www.gazzettaufficiale.it/eli/gu/2022/10/28/253/sg/pdf>
- Proposta Decreti Presidente Consiglio Ministri (DPCM) "Primo aggiornamento del decreto del Presidente del Consiglio dei Ministri 12 gennaio 2017 in materia di livelli essenziali di assistenza"
(Relazioni Illustrativa e Tecnica)
https://www.quotidianosanita.it/governo-e-parlamento/articolo.php?articolo_id=129213