

Carcinoma mammario avanzato, biopsia liquida per la valutazione delle mutazioni ESR1

Un approccio integrato alla neoplasia con biopsia liquida può assicurare alle pazienti, prima grazie a un Fondo dedicato e poi con l'inserimento nei Livelli essenziali di assistenza, una corretta diagnosi e terapia appropriata: le proposte di una Consensus con oncologi e anatomo-patologi

di Umberto Malapelle *, Giuseppe Curigliano **, Carmine Pinto *** Giovanni Ravasio****

10 dicembre 2025

L'analisi dei dati epidemiologici del carcinoma mammario avanzato (Cma) – “localmente avanzato” (stadio III) e “metastatico” (stadio IV) – mostra che circa 37.000 donne vivono in Italia con questa neoplasia in forma aggressiva: la percentuale delle pazienti con diagnosi di malattia metastatica de novo è pari al 6-7%, mentre si stima che il 20-30% dei casi di tumore inizialmente diagnosticati in stadio precoce andrà incontro a successiva recidiva e diffusione sistemica (“Linee guida Carcinoma Mammario Avanzato, 2023” Aiom).

In riferimento alla classificazione morfologica delle lesioni oncologiche alla mammella integrata con la determinazione del profilo recettoriale della neoplasia, si stimano tumori HRpositivi/ HER2negativi (HR+/HER2-) nel 70% di queste pazienti.

Piattaforme NGS e raccomandazioni Esmo

La diffusione delle piattaforme di sequenziamento genico di nuova generazione (NGS) ha contribuito in maniera sostanziale a elaborare nuovi percorsi terapeutici strettamente dipendenti dalla diffusione di nuovi biomarcatori che giocano un ruolo chiave nella definizione della scelta del trattamento più adeguato in relazione agli aspetti molecolari della neoplasia.

Le raccomandazioni 2024 della European Society for Medical Oncology (Esmo), che disciplinano l'impiego delle piattaforme NGS nella pratica clinica, indicano come mandatoria la genotipizzazione dei seguenti biomarcatori nelle pazienti affette da CMA HR+/HER2-: mutazioni di PIK3CA e di ESR1 (prevalenza stimata per entrambe le alterazioni 30-40%), mutazioni di PTEN e ATK1, con dati di prevalenza rispettivamente nel 7% e nel 5% dei casi. Inoltre, la profilazione del test BRCA 1-2 germinale (4%), che riveste un ruolo strategico sia nella gestione del rischio genetico ereditario sia nella prevenzione familiare, dovrebbe essere effettuata in tutte le pazienti metastatiche che non sono state valutate nelle fasi iniziali di malattia.

Biopsia liquida e mutazioni attivanti ESR1

Con questo termine si fa comunemente riferimento al prelievo di sangue venoso periferico per eseguire le analisi di caratterizzazione genomica della neoplasia. In pratica clinica, gli acidi nucleici circolanti di derivazione tumorale (ctDNA) – che rappresentano un'esigua frazione (3×10^{-9} molecole/ml di sangue) degli acidi nucleici liberi nel torrente circolatorio (cfDNA) rilasciati dai fisiologici processi di turnover cellulare – diventano il bersaglio dell'indagine molecolare. La ricerca delle alterazioni molecolari di interesse clinico avviene a partire dal cfDNA attraverso l'impiego di tecnologie a elevata sensibilità, quali digital PCR (dPCR) e NGS, che permettono di rilevare eventuali mutazioni presenti nella frazione tumorale.

Le potenzialità diagnostiche della biopsia liquida hanno trovato piena applicazione nella ricerca di mutazioni attivanti ESR1 (Estrogen Receptor 1): alterazioni del gene che codifica per il recettore degli estrogeni alfa (ER α), un fattore di trascrizione fondamentale nella regolazione del ciclo cellulare e proliferazione di cellule sensibili agli estrogeni. In particolare, le mutazioni hotspot del gene sono spesso associate a resistenza agli inibitori dell'aromatasi.

L'introduzione della biopsia liquida nella pratica clinica per la profilazione delle mutazioni attivanti ESR1 (presenti nel 30-40% di queste pazienti) permette di eleggere le pazienti affette da CMA HR+/HER2- al trattamento con una nuova classe di degradatori orali selettivi del recettore dell'estrogeno (SERD orali), dopo resistenza alla prima linea di trattamento con inibitori dell'aromatasi.

Costi profilazione con biopsia liquida

Sul tema analisi dei costi relativi alla profilazione nell'Oncologia di Precisione, il Gruppo Multidisciplinare Innovatività ha acquisito un know-how specifico che ha permesso di definire il costo della profilazione NGS pari a euro 1.150, recepito nel DM MinSal 30.09.22 per l'Adenocarcinoma del Polmone e nel DM MinSal 06.03.23 per il Colangiocarcinoma (Pinto C. et al, GMI Economia Sanitaria 2021).

Con la stessa metodologia è stato stimato il costo complessivo della profilazione con biopsia liquida delle mutazioni attivanti ESR1 – mediante piattaforme dPCR e NGS presso i laboratori di Anatomia Patologica, afferenti alle strutture dei partecipanti alla Consensus – che comprende: (i) costi dell'attività diagnostica (personale per il tempo dedicato, materiali di consumo utilizzati, acquisto o noleggio e manutenzione delle piattaforme); (ii) costi di struttura, con incremento nella misura del 20% di quelli diagnostici (secondo valori riportati nella letteratura scientifica).

L'analisi economica ha stimato un costo complessivo per la valutazione con biopsia liquida:

- delle sole mutazioni attivanti ESR1 pari a euro 450 con metodica dPCR
- delle mutazioni attivanti ESR1, oltre PIK3CA, PTEN e ATK1 con piattaforma NGS pari a euro 1.350 (nell'ambito di un approccio integrato alla malattia metastatica, al fine di coprire tutte le mutazioni clinicamente rilevanti in tutti i geni oggetto di quest'analisi)

La Consensus e l'analisi economica sulla profilazione con biopsia liquida (correlata al reale assorbimento di risorse) hanno evidenziato l'importanza di un approccio integrato al carcinoma mammario avanzato HR+/HER2- al fine di assicurare alle Pazienti oncologiche – prima con un Fondo dedicato e poi con l'inserimento nei Lea – una corretta diagnosi e conseguente cura con terapia appropriata.

** Professore Associato, Dipartimento di Sanità Pubblica - Università Federico II - Napoli;
Presidente della International Society of Liquid Biopsy (ISLB)*

*** Direttore Divisione Sviluppo di nuovi farmaci - Istituto Europeo di Oncologia, Irccs - Milano;
Presidente eletto European Society for Medical Oncology (ESMO)*

**** Head Medical Oncology - Clinical Cancer Centre, Irccs - Ausl Reggio Emilia;
Coordinatore Consensus e Referente Scientifico Gruppo Multidisciplinare Innovatività*

***** Direttore Analisi economiche ed Editoriale Economia Sanitaria;
Coordinatore Gruppo Multidisciplinare Innovatività*