

Serie "Diagnosi e trattamento del carcinoma polmonare nell'era della terapia personalizzata" a cura di *Ciro Battiloro*

Terapie a bersaglio molecolare: update in Pneumologia Oncologica

Molecularly targeted therapies: update in Cancer Pulmonology

Valeria Cetoretta, Cristina Cecchi, Enrica Capelletto

Dipartimento di Oncologia, Università degli Studi di Torino

Riassunto

Un numero crescente di alterazioni genomiche, ed i relativi trattamenti mirati, è stato recentemente identificato nel carcinoma polmonare non a piccole cellule (NSCLC) dove gli inibitori tirosin chinasi (TKI) del recettore del fattore di crescita epidermico (EGFR) e del gene ALK hanno aperto la strada ad una nuova era di medicina oncologica di precisione.

Le mutazioni nel dominio tirosin chinasi del gene EGFR sono le più frequenti, riguardando circa il 15% della popolazione caucasica. Lo sviluppo di EGFR-TKI di prima, seconda e terza generazione ha cambiato radicalmente la prognosi di questi pazienti per i quali, ad oggi, osimertinib, inibitore di terza generazione, rappresenta lo standard terapeutico. Allo stesso modo agenti mirati contro i riarrangiamenti del gene ALK, alterazione presente fino al 7% dei casi, si sono dimostrati superiori alla chemioterapia nella malattia in stadio avanzato. Alectinib costituisce oggi la migliore opzione terapeutica per questi pazienti, pur essendovi numerosi altri agenti in corso di sperimentazione clinica. Inoltre, ulteriori *driver* oncogenici, come ROS1, BRAF, MET, RET e NTRK, sono stati recentemente identificati come bersagli passibili di trattamento specifico.

Nonostante un eccellente tasso di risposta iniziale, tutti i TKI inducono lo sviluppo di meccanismi di resistenza che impongono un cambio terapeutico. In tale contesto, il *profiling* molecolare riveste un ruolo fondamentale, fornendo informazioni preziose dalla scelta terapeutica alla diagnosi, ma anche alla progressione di malattia. Le procedure diagnostiche risultano quindi determinanti nell'ottica di ottenere materiale biologico adeguato in termini qualitativi e quantitativi, al fine di garantire indagini molecolari sempre più accurate.

In questa revisione narrativa verranno riassunte e discusse le maggiori novità terapeutiche in merito al tumore del polmone non a piccole cellule dipendente da mutazioni *driver*.

Parole chiave: tumore polmonare non a piccole cellule (NSCLC), terapia a bersaglio molecolare, *driver* molecolare

Summary

An increasing number of driver genomic alterations, and the related targeted treatments, has recently identified in non-small cell lung cancer (NSCLC) where tyrosine kinase inhibitors (TKIs) of the mutated epidermal growth factor receptor (EGFR) and rearranged anaplastic lymphoma kinase (ALK) have paved the way for a new era of precision cancer medicine.

The most common genomic alteration of NSCLC is on the TK domain of the epidermal growth factor receptor (EGFR). The development of first-, second- and third-generation TKIs against EGFR mutations has radically changed the prognosis of these patients. Currently, osimertinib is the best treatment option for EGFR-mutated patients. EML4-ALK positive NSCLC, whose rearrangement occurs up to 7% of cases, has shown to be optimally treated by specific TKIs, which improved survival outcome compared to standard chemotherapy. Alectinib is the best treatment option for these patients, being many other newer agents under investigation. Other genomic abnormalities, such as those identified on ROS1, BRAF, MET, RET and NTRK genes, have been described as potential targets reflecting a peculiar vulnerability to specific agents.

The oncogene-addicted disease usually shows an excellent initial response rate to targeted

Ricevuto il 6-6-2021
Accettato il 14-6-2021

Corrispondenza

Enrica Capelletto

Dipartimento di Oncologia, Università degli Studi di Torino

enrica.capelletto@gmail.com

Conflitto di interessi

V.C. ha svolto attività di consulenza scientifica per AstraZeneca. E.C. ha partecipato ad Advisory Board e ha svolto attività di consulenza scientifica per AstraZeneca e Boehringer Ingelheim. C.C. dichiara di non avere nessun conflitto di interesse con l'argomento trattato nell'articolo.

Come citare questo articolo: Cetoretta V, Cecchi C, Capelletto E. Terapie a bersaglio molecolare: update in Pneumologia Oncologica. Rassegna di Patologia dell'Apparato Respiratorio 2021;36:96-102. <https://doi.org/10.36166/2531-4920-A065>

© Copyright by Associazione Italiana Pneumologi Ospedalieri – Italian Thoracic Society (AIPO – ITS)



OPEN ACCESS

L'articolo è open access e divulgato sulla base della licenza CC-BY-NC-ND (Creative Commons Attribuzione – Non commerciale – Non opere derivate 4.0 Internazionale). L'articolo può essere usato indicando la menzione di paternità adeguata e la licenza; solo a scopi non commerciali; solo in originale. Per ulteriori informazioni: <https://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/deed.it>

agents, but also the late development of pharmacological resistance in almost all cases. In this field, cancer molecular profiling plays a key role, driving the choice of treatment at diagnosis and at time of progression. So diagnostic procedures are critical to obtain an adequate quality and quantity of biological material for genomic evaluation, leading to increasingly accurate molecular investigations. In this review, the state of the art on NSCLC targeted therapies is described and critically discussed. We also aim to analyze future perspectives to maximize benefits for this group of patients.

Key words: non small cell lung cancer (NSCLC), targeted therapy, molecular driver

Introduzione

Negli ultimi anni una migliore comprensione della fisiopatologia e dei numerosi *driver* oncogenici associati al tumore del polmone non a piccole cellule (NSCLC) ha portato allo sviluppo di agenti antineoplastici mirati che hanno rivoluzionato la gestione terapeutica e migliorato i risultati clinici.

Ad oggi, secondo le linee guida nazionali ed internazionali, il pannello minimo di biomarcatori molecolari da determinare alla diagnosi di adenocarcinoma del polmone in stadio avanzato include: mutazioni sensibilizzanti del gene EGFR, riarrangiamenti di ALK e ROS1 e mutazioni puntiformi del gene BRAF; auspicabile, a seconda della disponibilità del test diagnostico e di una adeguata quantità di tessuto, anche la valutazione del gene RET, la mutazione di METex14, G12C di KRAS e le fusioni dei geni NTRK1/2/3. Poiché terapie mirate per ciascuna di queste alterazioni geniche sono già disponibili nella pratica clinica, o lo saranno in un futuro prossimo, la ricerca di tali marcatori è mandatoria alla diagnosi e spesso, alla progressione di malattia, al fine di ottimizzarne il trattamento e l'*outcome* prognostico. Il *profiling* molecolare non è invece attualmente raccomandato per l'istologia squamosa, salvo rare eccezioni.

Mutazioni del recettore del fattore di crescita epidermico (EGFR)

Le mutazioni nel dominio tirosin chinasi del gene del recettore del fattore di crescita epidermico (EGFR) riguardano il 10-15% dei pazienti caucasici, per lo più donne di giovane età, non fumatrici, e fino al 30-40% dei pazienti asiatici¹⁻³.

Due mutazioni attivanti, la delezione *in frame* dell'esone 19 (19del) e la mutazione puntiforme L858R nell'esone 21 (21pL858R), cosiddette comuni, costituiscono insieme il 90% dei casi (rispettivamente il 50% ed il 40%) e conferiscono sensibilità agli inibitori tirosin chinasi (TKI) di prima, seconda e terza generazione. Il restante 10% è costituito da mutazioni non comuni dell'EGFR quali pG718X, pS768I, pL861Q o dall'inserzione *in frame* dell'esone 20 (3-7%).

Sebbene la terapia con TKI di prima (*erlotinib*, *gefitinib*) e seconda (*afatinib*) generazione abbia rappresentato

per anni lo standard di cura per il NSCLC EGFR mutato in stadio avanzato, questi farmaci sono associati allo sviluppo di meccanismi molecolari di resistenza nella quasi totalità dei casi, generalmente in un tempo mediano di 9-16 mesi¹⁻³. *Osimertinib*, farmaco di terza generazione, è stato sviluppato per superare la resistenza agli EGFR TKI di vecchia generazione, nel 50-60% dei casi mediata dalla mutazione acquisita T790M dell'esone 20⁴. Lo studio randomizzato AURA3 ha dimostrato un vantaggio statisticamente significativo in termini di sopravvivenza a favore di *osimertinib* rispetto alla chemioterapia con platino-pemetrexed nei pazienti con NSCLC EGFR mutato T790M-positivi in progressione dopo un TKI di prima/seconda generazione, introducendo a pieno titolo questo agente nell'algoritmo terapeutico del paziente EGFR mutato⁴.

Successivamente lo studio FLAURA ha dimostrato la superiorità di *osimertinib* come trattamento di prima linea per il NSCLC con mutazioni comuni di EGFR⁵ rispetto ai farmaci di prima generazione, dimostrandone la superiorità in termini di sopravvivenza, migliore tollerabilità e maggiore efficacia intracranica^{6,7}. Sulla base dei dati del FLAURA *osimertinib* è attualmente lo standard terapeutico di prima linea per i pazienti con NSCLC EGFR mutato. Sebbene l'introduzione nella pratica clinica di *osimertinib* abbia offerto a questi pazienti un controllo duraturo di malattia e una maggiore tollerabilità al trattamento, una delle principali sfide della ricerca riguarda, anche in questo caso, lo studio dei meccanismi di resistenza acquisita. Essa può coinvolgere lo sviluppo di mutazioni puntiformi al sito di legame della chinasi quali la pC797S, l'attivazione di vie molecolari diverse dal gene EGFR (ad esempio l'amplificazione di HER2 e CMET) e la trasformazione in tumore polmonare a piccole cellule (SCLC)^{8,9}. Attualmente le opzioni terapeutiche proponibili alla progressione ad *osimertinib* comprendono la chemioterapia con platino-pemetrexed o l'inclusione in *trial* clinici con farmaci sperimentali studiati appositamente per superare le mutazioni di resistenza.

Recentemente il trattamento ad intento adiuvante con *osimertinib* in pazienti EGFR-mutati con malattia in stadio II-IIIa completamente resecata ha fornito risultati preliminari estremamente promettenti. Sebbene non sia disponibile un *follow-up* duraturo, a 24 mesi dall'avvio del trattamento, l'89% dei pazienti trattati con *osi-*

mertinib vs il 52% di quelli del gruppo placebo è vivo e libero da malattia (HR 0,20; 99,12% CI, 0,14-0,30; $P < 0,001$)¹⁰. Nonostante i dati sulla sopravvivenza globale siano ancora immaturi, a dicembre 2020 la *Food and Drugs Administration* (FDA) ha approvato l'impiego di *osimertinib* nel *setting* adiuvante¹¹, e qualora i dati di OS fossero confermati, è verosimile che il trattamento con EGFR TKI di III generazione venga approvato anche in Europa, con la prospettiva di eseguire le indagini molecolari anche nelle fasi più precoci della malattia.

Per quanto concerne le mutazioni/duplicazioni dell'esone 18-21 diverse da quelle comuni (ex19 del e ex-21pL858R), un'analisi post-hoc degli studi clinici LUX-Lung 2/3/6 ha dimostrato l'efficacia di *afatinib*, EGFR TKI di II generazione, oggi principale agente terapeutico in pazienti con queste caratteristiche¹². Al contrario, un'attività modesta è stata osservata nei pazienti portatori di inserzione dell'esone 20¹² per i quali nessuna terapia mirata è al momento approvata in Europa.

Osimertinib alla dose standard di 80 mg/die non ha dimostrato segnali di attività contro le inserzioni dell'esone 20 di EGFR (ORR: 5%, PFS: 3,6 mesi), ma prove recenti hanno suggerito che aumentare la dose a 160 mg/die possa produrre risposte maggiori^{13,14}.

Una nuova classe di piccole molecole (*mobocertinib* e *poziotinib*), così come anticorpi monoclonali bispecifici EGFR/MET (ad esempio *amivantamab*) ad azione selettiva sull'inserzione dell'esone 20 hanno recentemente dimostrato un'attività preliminare in questo ristretto gruppo di pazienti, nell'ambito di studi clinici di fase I¹⁵. *Mobocertinib* è attualmente disponibile in Italia ad uso nominale in pazienti portatori di inserzione dell'esone 20 del gene EGFR precedentemente sottoposti ad almeno un'altra linea di trattamento.

Riarrangiamenti di ALK

I riarrangiamenti del gene ALK (*anaplastic lymphoma kinase*) sono presenti dal 3% al 7% dei pazienti con NSCLC¹⁶ e tipicamente riguardano soggetti affetti da adenocarcinoma, giovani e non fumatori¹⁷. La traslocazione di ALK più frequente coinvolge il gene codificante per la proteina EML4 (*Echinoderm Microtubule-associated protein Like 4*) e produce un trascritto di fusione EML4-ALK che facilita la proliferazione delle cellule tumorali.

Sulla base del *trial* di fase III PROFILE1014, *crizotinib* è stato il primo inibitore tirosin chinasi di ALK ad essere introdotto nella pratica clinica¹⁸. Nonostante l'iniziale beneficio, l'efficacia del *crizotinib*, come accade per gli inibitori dell'EGFR, diminuisce con l'acquisizione di mutazioni di resistenza e con l'attivazione di *pathway* alternativi.

L'algoritmo terapeutico di questi pazienti è decisamente cambiato dopo l'introduzione di *alectinib*, ALK inibitore di II generazione estremamente selettivo contro la mutazione di resistenza al *crizotinib* pL1196M. Oltre al suo impiego dopo fallimento di *crizotinib*, *alectinib* rappresenta ad oggi lo standard di cura per il paziente ALK traslocato di nuova diagnosi, sulla base dei risultati dello studio di fase III ALEX che ha dimostrato la superiorità di *alectinib* rispetto a *crizotinib* in termini di progressione libera da malattia (PFS), tollerabilità e attività intracranica¹⁹. I dati di OS sono ancora immaturi sebbene *alectinib* sembri essere superiore.

Similmente, *brigatinib*, analogo potente ALK inibitore di II generazione, nello studio ALTA-1L si è dimostrato superiore a *crizotinib* nel trattamento di prima linea in termini di sopravvivenza ed efficacia²⁰. *Alectinib* e *brigatinib* risultano simili per tassi di PFS e di risposta di malattia, specie a livello intracranico, con un profilo di tossicità migliore per *alectinib*. Per questo motivo entrambi rappresentano lo standard terapeutico in questa categoria di pazienti, nei quali la scelta dell'una o dell'altra molecola è guidata dal profilo di tossicità di ciascun farmaco.

A differenza di altri *pathway* molecolari, il trattamento con ALK inibitori può indurre un vasto spettro di mutazioni di resistenza che differiscono tra loro a seconda della molecola utilizzata come trattamento primario; ad esempio, la mutazione G1202R, presente unicamente nel 2% dei pazienti con resistenza acquisita a *crizotinib*, è la più comune mutazione di resistenza agli inibitori di seconda generazione²¹. Per questo motivo, dal punto di vista clinico la conoscenza del *pattern* mutazionale potrebbe guidare in un prossimo futuro la scelta terapeutica con strategie personalizzate che, in ultima analisi, influenzerebbero l'*outcome* del singolo paziente²¹. Ad oggi, *lorlatinib*, nuovo e potente inibitore di ALK e di ROS-1, altamente selettivo su EML4-ALK e sulla maggior parte delle mutazioni di resistenza, compresa la G1202R/del, rappresenta la migliore opzione terapeutica nei pazienti pretrattati. In Italia *lorlatinib* è accessibile attraverso un programma di uso compassionevole per pazienti affetti da NSCLC ALK-traslocato sottoposti ad almeno un trattamento con un ALK TKI di II generazione.

Riarrangiamenti di ROS1 e mutazioni di BRAF

L'oncogene ROS1 codifica per il recettore tirosin chinasi orfano associato ad ALK e ai membri della famiglia dei recettori insulinici. Il protooncogene ROS1 è attivato da riarrangiamenti cromosomici presenti in molti tumori umani, incluso il NSCLC ove costituisce l'1% dei

casi^{22,23}. I domini chinasici di ALK e di ROS1 condividono il 77% dei residui aminoacidici, inclusi i siti di legame dell'ATP per cui *crizotinib* è in grado di legare con alta affinità sia ALK che ROS1. Nel *trial* PROFILE 1001 *crizotinib* ha dimostrato un'alta attività antitumorale in pazienti ROS1-riarrangiati per cui è attualmente raccomandato come trattamento di prima linea in questi pazienti²⁴. In studi di fase I-II, *ceritinib*, *lorlatinib* ed *entrectinib* si sono dimostrati efficaci nello stesso *setting* con un tasso di risposta intracranica più elevato e profilo di tossicità accettabile²⁵⁻²⁷.

Dal 2017 *lorlatinib* è accessibile attraverso un programma ad uso nominale per pazienti affetti da NSCLC ROS1-riarrangiato sottoposti a precedente trattamento con *crizotinib*. *Entrectinib* è invece attualmente disponibile in I linea ad uso nominale in pazienti non candidabili a trattamento con *crizotinib* e/o con malattia encefalica. Più recentemente, lo studio di fase I-II TRIDENT-1 ha messo in luce l'efficacia e la sicurezza di *repotrectinib*, descrivendo un'ORR dell'82% nel NSCLC ROS1-riarrangiato in stadio avanzato *naïve* da trattamento e del 39% in pazienti pretrattati. *Repotrectinib* è l'unico inibitore di ROS1 attivo sulle mutazioni di resistenza, in particolare sulla G2032R, la più comune dopo trattamento con *crizotinib*²⁸.

Le mutazioni di BRAF sono presenti in circa il 2-4% degli adenocarcinomi polmonari e la più comune è la pV600E²⁹, associata a una più breve OS e a un minor tasso di risposta alla chemioterapia a base di platino rispetto ai pazienti con BRAF *wild-type*. Gli inibitori di BRAF (*vemurafenib* o *dabrafenib*) in associazione ad agenti anti MEK (*trametinib* o *dabrafenib*) nel trattamento del NSCLC V600E in stadio avanzato hanno dimostrato una buona efficacia sia in pazienti *naïve* da trattamento che in quelli pretrattati^{30,31}. Sulla base di tali risultati, l'associazione *dabrafenib* e *trametinib* è approvata in Italia per il trattamento di questo ristretto gruppo di pazienti.

Altri target molecolari

L'affinarsi delle indagini di biologia molecolare, in particolare il sequenziamento genico di nuova generazione (NGS, *next generation sequencing*) che consente l'analisi simultanea di un elevato numero di geni anche su campioni di tessuto di piccole dimensioni, ha permesso negli ultimi anni di portare alla luce numerosi *target* molecolari, alcuni davvero poco comuni, per i quali l'impiego di farmaci ad azione mirata può realmente modificare l'*outcome* del paziente.

I riarrangiamenti di RET nel NSCLC costituiscono l'1% dei casi e riguardano principalmente pazienti giovani e non fumatori. La fusione meglio caratterizzata è la KIF5B-RET ma fino ad oggi sono stati identificati al-

meno altri 12 partner di fusione³². *Selpercatinib* è un farmaco inibitore di RET altamente selettivo³³: nello studio LIBRETTO-001 ha dimostrato una marcata attività antitumorale nel NSCLC RET-riarrangiato, sia nei pazienti pretrattati che in quelli *naïve* al trattamento³⁴. Allo stesso modo nello studio ARROW, *pralsetinib* ha dimostrato simile efficacia con soddisfacente attività intracranica³⁵. Attualmente i due farmaci sono accessibili in Italia in ambito di *trial* clinici di fase III.

I riarrangiamenti cromosomici di NTRK1 e NTRK 2 sono noti per la loro azione oncogenetica in diversi tumori solidi, tra cui il NSCLC, dove l'incidenza è del 3-4%³⁶.

Entrectinib è un inibitore pan-TRK di prima generazione con dimostrata attività anche contro le fusioni di ROS1 e ALK. Recentemente, un'analisi collettiva degli studi ALKA-372-001, STARTRK-1 e STARTRK-2 ha riportato l'efficacia di *entrectinib* in 54 pazienti con tumori solidi positivi alla fusione NTRK, rivelando un ORR del 57,4%, una PFS mediana di 11,2 mesi e una OS mediana di 20,9 mesi³⁷. Sulla base di questi risultati, *entrectinib* rappresenta una scelta di trattamento razionale nei pazienti portatori di riarrangiamenti NTRK ed è richiedibile in uso compassionevole. Similmente, *larotrectinib*, agente anti pan-TRK ad azione altamente selettiva, ha dimostrato un ORR del 75% in diverse neoplasie solide con adeguato *target* molecolare^{38,39}. Grazie a questi dati la FDA ha recentemente concesso l'approvazione accelerata del farmaco per i pazienti con tumori solidi che ospitano una fusione NTRK senza una mutazione di resistenza nota, ufficializzando la prima approvazione a livello mondiale di un TKI in plurime neoplasie.

MET è un protooncogene coinvolto nella sopravvivenza e proliferazione delle cellule tumorali e nel processo di metastatizzazione. Due alterazioni principali del gene MET possono giocare il ruolo di *driver* oncogenico nei pazienti con NSCLC: il salto dell'esone 14 e l'amplificazione genica.

La mutazione che porta al salto dell'esone 14 (ME-Tex14) si verifica in circa il 4% dei carcinomi polmonari, è mutualmente esclusiva rispetto ad altri *driver* oncogenici e riguarda prevalentemente individui anziani, non necessariamente non fumatori, e il 20-30% dei carcinomi sarcomatoidi. L'amplificazione di MET, invece, rappresenta in circa il 26-30% dei pazienti affetti da NSCLC EGFR mutato un meccanismo di resistenza al trattamento con EGFR-TKI.

Crizotinib ha dimostrato un'elevata attività nei pazienti con METex14^{22,40}, per cui attualmente risulta essere il trattamento di scelta in questo sottogruppo di pazienti. *Capmatinib*, inibitore di MET altamente potente e selettivo, ha dimostrato nello studio GEOMETRY mono-1, un elevato tasso di risposta e un profilo di tossicità accettabile, aprendo nuove possibilità di trattamen-

to ⁴¹. Attualmente in Italia il farmaco è accessibile solo nell'ambito di protocolli clinici per i pazienti affetti da NSCLC METex14 pretrattati.

Il gene HER2 codifica per un recettore ad attività tirosin-chinasi della famiglia ErbB/HER e la sua amplificazione e sovra-espressione rappresentano un potente *driver* in diverse neoplasie solide, in particolare nel tumore della mammella, dell'ovaio e dello stomaco ⁴².

L'aberrazione di HER2, principalmente l'amplificazione e le inserzioni *in frame* dell'esone 20, riguarda il 2-4% dei pazienti affetti da NSCLC ed è uno dei principali meccanismi di resistenza acquisita ai TKIs, per cui rappresenta un *target* emergente ⁴³. Terapie mirate come *dacomitinib*, *trastuzumab* e *lapatinib* hanno dimostrato un'attività limitata nel NSCLC ⁴⁴, a differenza invece di *afatinib* e *poziotinib* ^{45,46}. In assenza di solidi dati di efficacia, il *targeting* dell'aberrazione di HER2 non è ad oggi raccomandato, ma l'arruolamento di questi pazienti in *trial* clinici dedicati è fortemente consigliato. La famiglia dei geni RAS codifica per piccoli enzimi ad azione GTPasica responsabili della comunicazione tra i recettori di superficie EGFR, FGFR e ERBB2-4, e della traduzione del segnale di proliferazione e sopravvivenza cellulare a valle, attraverso i *pathway* di RAF-MEK-ERK, PI3K-AKT-mTOR e RALGDS-RA. Sebbene le mutazioni di KRAS siano un *target* comune nel NSCLC (30% circa dei casi), fino ad oggi nessun inibitore specifico è stato utilizzato nella pratica clinica. Recentemente, dati promettenti in ambito preclinico e clinico provengono da inibitori covalenti di KRAS, quale l'*AMG-510* ^{47,48} accessibile in Italia in ambito di protocolli clinici per pazienti portatori della mutazione KRAS pG12C già sottoposti a chemio-immunoterapia.

Conclusioni

L'avvento della *targeted therapy* ha cambiato radicalmente l'algoritmo terapeutico e la prognosi dei pazienti con NSCLC in stadio avanzato. La maggior parte dei farmaci sopra discussi rappresenta lo standard terapeutico in I linea o nelle linee successive, mentre i rimanenti sono accessibili in Italia in ambito di protocolli clinici sperimentali o richiedibili ad uso nominale, offrendo al clinico la possibilità di strutturare una terapia personalizzata per il paziente *oncogene-addicted* (Tab. I).

In questo panorama, il *profiling* molecolare riveste un ruolo fondamentale, fornendo alla diagnosi e in momenti successivi della storia di malattia, informazioni preziose per il prosieguo terapeutico. Le procedure diagnostiche risultano, quindi, determinanti nell'ottica di ottenere materiale biologico adeguato in termini di qualità dei campioni e quantità delle cellule tumorali acquisite, caratteristiche fondamentali per garantire indagini molecolari sempre più accurate.

Benché le tecniche di sequenziamento genico di ultima generazione non siano ancora uniformi sul territorio, in questo momento storico si sta tentando di ottimizzare il percorso diagnostico, spesso facendo ricorso a centri oncologici dotati di laboratori qualificati che consentano in maniera capillare di caratterizzare al meglio la patologia dal punto di vista molecolare. Un esempio di quanto la comunità oncologica stia lavorando in tale direzione, è EPROPA (*European Program for ROutine testing of Patients with Advanced lung cancer*), un programma di supporto finanziato da WALCE (*Women Against Lung Cancer in Europe*, associazione *no-profit* per il supporto dei pazienti affetti da tumore polmonare nata in Italia ma con attività in ambito europeo) ⁴⁹ rivolto a pazienti europei con NSCLC avanzato, con l'obiettivo di favorire

Tabella I. Principali *target* molecolari e relativi agenti farmacologici nel NSCLC in stadio avanzato.

Driver	Farmaci approvati e rimborsati dal SSN per il trattamento in prima linea	Farmaci accessibili attraverso <i>trial</i> clinici e/o ad uso nominale in linee successive alla prima
Mutazioni comuni di EGFR	Osimertinib, erlotinib, gefitinib, afatinib, (dacomitinib)	
Mutazioni non comuni di EGFR	Afatinib	
Inserzioni dell'esone 20 di EGFR	-	Mobocertinib, potiotinib
Riarrangiamenti di ALK	Alectinib, brigatinib, crizotinib	Lorlatinib
Riarrangiamenti di ROS1	Crizotinib	Lorlatinib, entrectinib, larotrectinib
Mutazioni di BRAF	Dabrafenib + trametinib	
Riarrangiamenti di RET	-	Selpercatinib, pralsetinib, (cabozantinib, vandetanib)
Riarrangiamenti di NTRK	-	Entrectinib, larotrectinib
Aberrazioni di MET	-	Crizotinib, capmatinib, tepotinib
Mutazione G12C di KRAS	-	Sotorasib

la caratterizzazione molecolare e, una volta identificato un *target*, facilitare l'accesso del paziente nei protocolli clinici sperimentali disponibili in tutta Europa.

Ciò nonostante, la percentuale di pazienti con NSCLC portatori di una mutazione *driver* aggredibile farmacologicamente rimane una minoranza e sono necessarie ulteriori ricerche per implementare la caratterizzazione molecolare delle neoplasie polmonari al fine di migliorare la prognosi e la qualità della vita di questi pazienti.

Bibliografia

- Barnes TA, O'Kane GM, Vincent MD, Leigh NB. Third-generation tyrosine kinase inhibitors targeting epidermal growth factor receptor mutations in non-small cell lung cancer. *Front Oncol* 2017;7:113. <https://doi.org/10.3389/fonc.2017.00113>
- Choo JR-E, Tan C-S, Soo RA. Treatment of EGFR T790M-positive non-small cell lung cancer. *Target Oncol* 2018;13:141-156. <https://doi.org/10.1007/s11523-018-0554-5>
- Tan C-S, Nesaretnam Barr Kumarakulasinghe, Yi-Qing Huang, et al. Third generation EGFR TKIs: current data and future directions. *Mol Cancer* 2018;17:29. <https://doi.org/10.1186/s12943-018-0778-0>
- Mok TS, Wu Y-L, Ahn M-J, et al. Osimertinib or platinum-pemetrexed in EGFR T790M-positive lung cancer. *N Engl J Med* 2017;376:629-640. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1612674>
- FDA. FDA approves osimertinib for first-line treatment of metastatic NSCLC with most common EGFR mutations. April 2021.
- Soria J-C, Ohe Y, Vansteenkiste J, et al.; for the FLAURA Investigators. Osimertinib in untreated EGFR-mutated advanced non-small-cell lung cancer. *N Engl J Med* 2018;378:113-125. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1713137>
- Ramalingam SS, Vansteenkiste J, Planchard D, et al.; FLAURA Investigators. Overall survival with osimertinib in untreated, EGFR-mutated advanced NSCLC. *N Engl J Med* 2020;382:41-50. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1913662>
- Lamb YN, Scott LJ. Osimertinib: a review in T790M-positive advanced non-small cell lung cancer. *Target Oncol* 2017;12:555-562. <https://doi.org/10.1007/s11523-017-0519-0>
- Hirsh V. Turning EGFR mutation-positive non-small-cell lung cancer into a chronic disease: optimal sequential therapy with EGFR tyrosine kinase inhibitors. *Ther Adv Med Oncol* 2018;10:1758834017753338. <https://doi.org/10.1177/1758834017753338>
- Wu Y-L, Tsuboi M, He J, et al.; ADAURA Investigators. Osimertinib in resected EGFR-mutated non-small-cell lung cancer. *N Engl J Med* 2020;383:1711-1723. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2027071>
- FDA. FDA approves osimertinib as adjuvant therapy for non-small cell lung cancer with EGFR mutations. December 2020.
- Moran T, Taus A, Arriola E, et al.; Study Group for the Uncommon EGFR Mutations in Spain. Clinical activity of afatinib in patients with non-small-cell lung cancer harboring uncommon EGFR mutations: a Spanish retrospective multicenter study. *Clin Lung Cancer* 2020;21:428-436.e2. <https://doi.org/10.1016/j.clc.2020.04.011>
- van Veggel B, Vilacha Madeira R Santos JF, Hashemi SMS, et al. Osimertinib treatment for patients with EGFR exon 20 mutation positive non-small cell lung cancer. *Lung Cancer* 2020;141:9-13. <https://doi.org/10.1016/j.lungcan.2019.12.013>
- Piotrowska Z, Wang Y, Sequist LV, Ramalingam SS. ECOG-ACRIN 5162: a phase II study of osimertinib 160 mg in NSCLC with EGFR exon 20 insertions. *J Clin Oncol* 2020;38:9513.
- Remon J, Hendriks LEL, Cardona AF, Besse B. EGFR exon 20 insertions in advanced non-small cell lung cancer: a new history begins. *Cancer Treat Rev* 2020;90:102105. <https://doi.org/10.1016/j.ctrv.2020.102105>
- Soda M, Lim Choi Y, Enomoto M, et al. Identification of the transforming EML4-ALK fusion gene in non-small-cell lung cancer. *Nature* 2007;448:561-566. <https://doi.org/10.1038/nature05945>
- Shaw AT, Yeap BY, Mino-Kedusnon M, et al. Clinical features and outcome of patients with non-small-cell lung cancer Who Harbor EML4-ALK. *J Clin Oncol* 2009;27:4247-4253.
- Solomon BJ, Mok T, Kim D-W, et al.; PROFILE 1014 Investigators. First-line crizotinib versus chemotherapy in ALK-positive lung cancer. *N Engl J Med* 2014;371:2167-2177.
- Peters S, Camidge DR, Shaw AT, et al.; ALEX Trial Investigators. Alectinib versus crizotinib in untreated ALK-positive non-small-cell lung cancer. *N Engl J Med* 2017;377:829-838. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1704795>
- Camidge DR, Kim HR, Ahn MJ, et al. Brigatinib versus crizotinib in ALK-positive non-small-cell lung cancer. *N Engl J Med* 2018;379:2027-2039. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1810171>
- Gainor JF, Dardaei L, Yoda S, et al. Molecular mechanisms of resistance to first- and second-generation ALK inhibitors in ALK-rearranged lung cancer. *Cancer Discov* 2016;6:1118-1133. <https://doi.org/10.1158/2159-8290.CD-16-0596>
- Landi L, Chella A, Chiari R, et al. MA07.06 crizotinib in ROS1 rearranged or MET deregulated non-small-cell lung cancer (NSCLC): preliminary results of the METROS trial. *J Thorac Oncol* 2017;12:S380-S381. <https://doi.org/10.1016/j.jtho.2016.11.429>
- Bergethon K, Shaw AT, Ou S-HI, et al. ROS1 rearrangements define a unique molecular class of lung cancers. *J Clin Oncol* 2012;30:863-870. <https://doi.org/10.1200/JCO.2011.35.6345>
- Shaw AT, Riely GJ, Bang Y-J, et al. Crizotinib in ROS1-rearranged advanced non-small-cell lung cancer (NSCLC): updated results, including overall survival, from PROFILE 1001. *Ann Oncol* 2019;30:1121-1126. <https://doi.org/10.1093/annonc/mdz131>
- Lim SM, Kim HR, Lee J-S, et al. Open-label, multicenter, phase II study of ceritinib in patients with non-small-cell lung cancer harboring ROS1 rearrangement. *J Clin Oncol* 2017;35:2613-2618.
- Shaw AT, Solomon BJ, Chiari R, et al. Lorlatinib in advanced ROS1-positive non-small-cell lung cancer: a multicentre, open-label, single-arm, phase 1-2 trial. *Lancet Oncol* 2019;20:1691-1701. [https://doi.org/10.1016/S1470-2045\(19\)30655-2](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(19)30655-2)

- 27 Drilon A, Siena S, Dziadziuszko R, et al. Entrectinib in ROS1 fusion-positive non-small-cell lung cancer: integrated analysis of three phase 1-2 trials. *Lancet Oncol* 2020;21:261-270. [https://doi.org/10.1016/S1470-2045\(19\)30690-4](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(19)30690-4)
- 28 Cho BC, Drilon AE, Doebele RA, et al. Safety and preliminary clinical activity of repotrectinib in patients with advanced ROS1 fusion-positive non-small cell lung cancer (TRIDENT-1 study). *J Clin Oncol* 2019;37:9011. https://doi.org/10.1200/JCO.2019.37.15_suppl.9011
- 29 Davies H, Bignell GR, Cox C, et al. Mutations of the BRAF gene in human cancer. *Nature* 2002;417:949-954. <https://doi.org/10.1038/nature00766>
- 30 Planchard D, Besse B, Groen HJM, et al. Dabrafenib plus trametinib in patients with previously treated BRAF^{V600E}-mutant metastatic non-small cell lung cancer: an open-label, multicentre phase 2 trial. *Lancet Oncol* 2016;17:984-993. [https://doi.org/10.1016/S1470-2045\(16\)30146-2](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(16)30146-2)
- 31 Planchard D, Smit EF, Groen HJM, et al. Dabrafenib plus trametinib in patients with previously untreated BRAF^{V600E}-mutant metastatic non-small-cell lung cancer: an open-label, phase 2 trial. *Lancet Oncol* 2017;18:1307-1316. [https://doi.org/10.1016/S1470-2045\(17\)30679-4](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(17)30679-4)
- 32 Ju YS, Lee W-C, Shin J-H, et al. A transforming KIF5B and RET gene fusion in lung adenocarcinoma revealed from whole-genome and transcriptome sequencing. *Genome Res* 2012;22:436-445. <https://doi.org/10.1101/gr.133645.111>
- 33 Oxnard G, Subbiah V, Park K, et al. OA12.07 clinical activity of LOXO-292, a highly selective RET inhibitor, in patients with RET fusion+ non-small cell lung cancer. *J Thorac Oncol* 2018;13:S349-S350.
- 34 Goto K, Oxnard GR, Tan D-S W, et al. Selpercatinib (LOXO-292) in patients with RET-fusion+ non-small cell lung cancer. *J Clin Oncol* 2020;38:3584. https://doi.org/10.1200/JCO.2020.38.15_suppl.3584
- 35 Gainor JF, Lee DH, Curigliano G, et al. Clinical activity and tolerability of BLU-667, a highly potent and selective RET inhibitor, in patients (pts) with advanced RET-fusion+ non-small cell lung cancer (NSCLC). *J Clin Oncol* 2019;37:9008.
- 36 Nakagawara A. Trk receptor tyrosine kinases: a bridge between cancer and neural development. *Cancer Lett* 2001;169:107-114. [https://doi.org/10.1016/S0304-3835\(01\)00530-4](https://doi.org/10.1016/S0304-3835(01)00530-4)
- 37 Demetri GD, Paz-Ares L, Farago AF, et al. Efficacy and safety of entrectinib in patients with NTRK fusion-positive (NTRK-fp) tumors: pooled analysis of STARTRK-2, STARTRK-1 and ALKA-372-001. *Ann Oncol* 2018;29:viii713. <https://doi.org/10.1093/annonc/mdy424.017>
- 38 Vaishnavi A, Capelletti M, Le AT, et al. Oncogenic and drug-sensitive NTRK1 rearrangements in lung cancer. *Nat Med* 2013;19:1469-1472. <https://doi.org/10.1038/nm.3352>
- 39 Farago A, Kummar S, Ibabekci S, et al. P1.13-40 rapid, robust and durable responses to larotrectinib in patients with TRK fusion non-small cell lung cancer. *J Thorac Oncol* 2018;13:S597-S598. <https://doi.org/10.1016/j.jtho.2018.08.897>
- 40 Drilon AE, Camidge DR, Ou S-HI, et al. Efficacy and safety of crizotinib in patients (pts) with advanced MET exon 14-altered non-small cell lung cancer (NSCLC). *J Clin Oncol* 2016;34:108.
- 41 Wolf J, Seto T, Han J-Y, et al. Capmatinib (INC280) in MET Δ ex14-mutated advanced non-small cell lung cancer (NSCLC): efficacy data from the phase II GEOMETRY mono-1 study. *J Clin Oncol* 2019;37:9004. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2002787>
- 42 Baselga J, Swain SM. Novel anticancer targets: revisiting ERBB2 and discovering ERBB3. *Nat Rev Cancer* 2009;9:463-475. <https://doi.org/10.1038/nrc2656>
- 43 Arcila ME, Chaft JE, Nafa K, et al. Prevalence, clinicopathologic associations, and molecular spectrum of ERBB2 (HER2) tyrosine kinase mutations in lung adenocarcinomas. *Clin Cancer Res* 2012;18:4910-4918. <https://doi.org/10.1158/1078-0432.CCR-12-0912>
- 44 Kris MG, Camidge DR, Giaccone G, et al. Targeting HER2 aberrations as actionable drivers in lung cancers: phase II trial of the pan-HER tyrosine kinase inhibitor dacomitinib in patients with HER2-mutant or amplified tumors. *Ann Oncol* 2015;26:1421-1427. <https://doi.org/10.1093/annonc/mdv186>
- 45 Smit EF, Peters S, Dziadziuszko R, et al. A single-arm phase II trial of afatinib in pretreated patients with advanced NSCLC harboring a HER2 mutation: the ETOP NICHE trial. *J Clin Oncol* 2017;35:9070.
- 46 Robichaux JP, Elamin YY, Tan Z, et al. Mechanisms and clinical activity of an EGFR and HER2 exon 20-selective kinase inhibitor in non-small cell lung cancer. *Nat Med* 2018;24:638-646. <https://doi.org/10.1038/s41591-018-0007-9>
- 47 Fakih M, O'Neil B, Price TJ, et al. Phase 1 study evaluating the safety, tolerability, pharmacokinetics (PK), and efficacy of AMG 510, a novel small molecule KRAS^{G12C} inhibitor, in advanced solid tumors. *J Clin Oncol* 2019;37:3003.
- 48 Jänne PA, Rybkin II, Spira AI, et al. KRYSTAL-1: activity and safety of adagrasib (MRTX849) in advanced/metastatic non-small-cell lung cancer (NSCLC) harboring KRAS G12C mutation. *Eur J Cancer* 2020;138:S1-S2.
- 49 WALCE, Women Against Lung Cancer in EUROPE. Available at: <https://www.womenagainstlungcancer.org/>.