

Tumore al polmone *oncogene-addicted*: un mosaico sempre più ricco

**Benedetta Del Rio, Edoardo Garbo,
Lavinia Di Prima, Giorgia Ferrari
Davide Garino, Massimiliano Cani,
Silvia Novello**

Introduzione

L'impiego sempre più frequente e capillare di tecniche di profilazione molecolare di nuova generazione, come la *next generation sequencing* (NGS) nell'ambito della diagnostica oncologica, ha consentito di individuare nuove alterazioni molecolari responsabili della tumorigenesi, per le quali sono stati di recente sviluppati trattamenti mirati. Una delle patologie tumorali che più ha beneficiato di tali innovazioni è l'adenocarcinoma polmonare, l'istologia più frequente di tumore polmonare non a piccole cellule (NSCLC), e in particolare le novità più recenti riguardano alterazioni a carico degli oncogeni KRAS, MET, RET, HER2 e NTRK, la cui analisi è oggi suggerita dalle linee guida dell'Associazione Italiana di Oncologia Medica (AIOM).

Lo scopo di questo breve testo è quello di mettere in luce le principali innovazioni

terapeutiche relative a *target* molecolari di recente interesse in Oncologia polmonare e sottolineare l'importanza della multidisciplinarietà nella moderna Oncologia di precisione.

Mutazioni del codone 12 del gene KRAS

KRAS, gene appartenente alla famiglia degli oncogeni "RAS", il cui *pathway* risulta coinvolto nella regolazione della sopravvivenza e proliferazione cellulare, è mutato in circa il 30% degli adenocarcinomi polmonari. Le mutazioni più frequenti riguardano il codone 12 e il sottotipo più comune è il p.G12C (40% dei casi), seguito da p.G12V e p.G12D (22 e 16%, rispettivamente). Una migliore comprensione del *pathway* di KRAS e della sua struttura molecolare ha condotto all'identificazione di nuovi *target* terapeutici. Sulla base dello studio di fase I/II CodeBreak 100, che ha valutato l'efficacia di sotorasib per il trattamento di pazienti affetti da NSCLC in stadio avanzato con mutazione p.G12C, già precedentemente trattati, l'Agenzia europea per i medicinali (EMA) ha approvato l'impiego di

Dipartimento di Oncologia, Università degli Studi di Torino, A.O.U. San Luigi Gonzaga, Orbassano (TO)
benedetta.delrio@unito.it

Revisore: Enrica Capelletto, Dipartimento di Oncologia, Università degli Studi di Torino, A.O.U. San Luigi Gonzaga, Orbassano (TO)

sotorasib in questo sottogruppo di pazienti, a fronte della dimostrazione di un tempo libero da progressione (*progression free survival* - PFS) di 6,8 mesi. Lo studio di fase II Code-BreaK 201 sta attualmente valutando la possibilità di impiego di questo TKI in prima linea nei pazienti in IV stadio, con un'espressione di PDL1 < 1% e/o portatori della co-mutazione al gene STK11. Nello specifico, i pazienti arruolati sono randomizzati sulla base della dose somministrata (960 *versus* 240 mg/die), con l'obiettivo primario di valutare la risposta al trattamento (*objective response rate* - ORR).

Un altro TKI specifico per la mutazione KRAS p.G12C, attualmente in fase di valutazione, è adagrasib. In particolare, lo studio di fase III KRYSTAL-12 sta attualmente valutando la sua efficacia rispetto alla chemioterapia con docetaxel nei pazienti precedentemente trattati. Sono poi in corso diversi *trial* clinici con farmaci attivi su altre mutazioni di KRAS quali p.G12V, p.G12D o p.G12A, di cui non si dispone a oggi di dati maturi.

Mutazioni del gene HER2

Il gene HER2 (o ERBB2) costituisce un *target* terapeutico in diverse neoplasie solide tra cui l'adenocarcinoma polmonare, dove la sua mutazione ha un'incidenza del 2%, e le alterazioni più frequenti sono l'inserzione dell'esone 20 e la mutazione dell'esone 19. Tra i trattamenti in corso di valutazione, va certamente citato trastuzumab-deruxtecán: si tratta di un *antibody drug conjugate*, ovvero di una nuova classe di farmaci in cui un anticorpo monoclonale è legato a un chemioterapico, in grado di esplicitare la propria azione sulle cellule che esprimono il *target*, riconosciute dalla componente monoclonale, e su quelle vicine prive di *target*. Lo studio di fase II DESTINY-Lung01, condotto in pazienti affetti da NSCLC con HER2 mutati, in stadio avanzato, in progressione dopo



precedenti trattamenti oncologici, ha messo in evidenza un ORR del 55% e una PFS di 8,2 mesi. Sulla base di questi dati è attualmente in corso lo studio DESTINY-Lung02, al fine di valutare la dose ottimale di trattamento, e il DESTINY-Lung04, studio randomizzato di fase III in cui il farmaco viene valutato nel *setting* di prima linea *versus* chemio-immunoterapia standard con platino-pemetrexed.

Riarrangiamenti dei geni NTRK 1 e 2

I riarrangiamenti dei geni NTRK 1 e 2 si riscontrano in circa lo 0,5-1% dei casi di adenocarcinoma polmonare. Considerata la rarità del *target*, gli studi clinici attualmente in corso sfruttano per lo più un approccio di tipo agnostico, permettendo l'arruolamento nello stesso studio di pazienti affetti da diverse neoplasie solide che condividono la medesima alterazione molecolare. In particolare, entrectinib è stato valutato in pazienti affetti da neoplasie in stadio localmente avanzato o metastatico con riarrangiamento di NTRK, ROS1 e ALK, nei *basket trial* di fase I/II STARTRK-1, STARTRK-2 e ALKA-372-001. Da un'analisi integrata di questi studi, è emersa complessivamente una ORR del 57% e una durata media di risposta (*median duration of response* - mDOR) di 10 mesi. Considerando esclusivamente la popolazione con NSCLC, l'ORR ha raggiunto il 70%. Sulla scorta di questi risultati,

la Food and Drug Administration (FDA), l'EMA e infine l'Agenzia Italiana del Farmaco (AIFA) hanno recentemente approvato entrectinib per il trattamento di pazienti affetti da tumori solidi in stadio avanzato con fusione del gene NTRK.

Larotrectinib è stato valutato in pazienti con le medesime caratteristiche, in particolare negli studi di fase I LOXO-TRK-14001 e di fase II NAVIGATE. Da un'analisi integrata di entrambi gli studi si è evidenziata una ORR del 75%, dato confermato anche nel sottogruppo affetto da NSCLC. Alla luce di questi risultati l'uso di larotrectinib è stato autorizzato da parte di FDA, EMA e a settembre 2021 anche da AIFA.

Riarrangiamenti del gene RET

Il riarrangiamento del gene RET ha un'incidenza dell'1-2% nei pazienti con NSCLC non squamoso. Nonostante in Italia, al momento, non vi siano farmaci diretti contro questa alterazione rimborsabili dal Sistema Sanitario Nazionale (SSN), è possibile richiedere in uso nominale due diversi TKI, pralsetinib e selpercatinib. Più nel dettaglio, pralsetinib è stato approvato sulla base dei risultati dello studio di fase I/II ARROW che ha arruolato in coorti separate pazienti andati incontro a progressione da precedente terapia e pazienti *naïve* al trattamento sistemico. Tale studio ha dimostrato una ORR e una mDOR rispettivamente del 58,8% e di 22,3 mesi nei pazienti pretrattati con chemioterapia *platinum-based*, e del 72% nei pazienti *treatment-naïve*. Per quanto riguarda selpercatinib, anch'esso approvato da FDA ed EMA e la cui rimborsabilità da AIFA è attesa nei prossimi mesi, lo studio di fase I/II LIBRETTO-001 ne ha valutato sicurezza ed efficacia, dimostrando una ORR e una mDOR del 64% e di 17,5 mesi, nei pazienti pretrattati, e dell'85% in quelli *treatment-naïve*.

Mutazioni del gene MET

Tra le alterazioni del gene MET, occorre differenziare l'amplificazione, meccanismo di resistenza acquisita al trattamento con EGFR-TKIs, dallo *skipping* dell'esone 14. La mutazione *exon skipping* 14 di MET è riscontrata nel 3% degli adenocarcinomi polmonari e nel 2% delle istologie squamose. Lo studio di fase II GEOMETRY mono-1 ha valutato l'efficacia di capmatinib nei pazienti, precedentemente trattati o *treatment naïve*, affetti da NSCLC localmente avanzato o metastatico con amplificazione o *skipping* dell'esone 14 di MET (con questa indicazione il farmaco è stato recentemente approvato dalla Commissione europea). Nello specifico, nella popolazione METex14, l'ORR è risultata del 68% nei pazienti *naïve* e del 41% nei pazienti pretrattati con una mDOR di 12,6 mesi e di 9,7 mesi, rispettivamente. Similmente, in questo sottogruppo di pazienti, tepotinib ha dimostrato nello studio di fase II VISION una ORR del 46,5% e una mDOR di 11,1 mesi, ottenendo recente approvazione all'uso terapeutico da parte di EMA.

Piattaforma genomica ATLAS

In considerazione della mole di informazioni geniche a oggi disponibili e dei numerosi *trial* clinici in corso, può talvolta risultare complesso per il clinico identificare il miglior approccio terapeutico per ogni paziente. Con il patrocinio di WALCE Onlus (Women Against Lung Cancer in Europe, associazione *no-profit* di respiro europeo a sostegno del paziente oncologico), è stata sviluppata ATLAS (biomarkersatlas.com), un'innovativa piattaforma *online*, costantemente aggiornata, che organizza in maniera sistematica le diverse mutazioni riscontrate in corso di profilazione genica per il tumore del colon e del polmone. L'aspetto più innovativo consiste nella facilità di utilizzo e nel-



la sua accessibilità capillare. Infatti, come in un motore di ricerca, inserendo la specifica mutazione con la sua codifica nucleotidica o proteica, è possibile ottenere informazioni non solo riguardanti gli studi clinici attivi a livello mondiale grazie al collegamento con la piattaforma clinicaltrials.gov, ma anche dati di *real world*, fornendo un utile strumento per il clinico nella scelta del miglior iter terapeutico.

Conclusioni

Le tecniche di profilazione molecolare hanno notevolmente ampliato le opportunità terapeutiche destinate ai pazienti affetti da tumore polmonare. Nonostante l'enorme vantaggio che questo ha comportato, si sono tuttavia aperte nuove problematiche, tra cui l'accessibilità ai test molecolari, la possibilità di ricorrere a farmaci mirati e l'opportunità di arruolamento in *trial* clinici. Il mosaico sempre più fitto di *target* genici da indagare e le opzioni terapeutiche disponibili rappresentano inoltre un'ardua sfida per il clinico, da cui emerge la necessità sempre più stringente di un approccio multidisciplinare, in cui gli aspetti tipicamente clinici si associno

alle caratteristiche istologiche e molecolari della malattia. Il cosiddetto *molecular tumor board*, tavolo di lavoro in cui l'assetto molecolare di malattia rappresenta non solo il cardine della discussione, ma l'elemento da integrare con i dati clinici del paziente, costituisce l'esempio più innovativo di multidisciplinarietà, in cui le diverse figure professionali, ognuna con la propria competenza, valutano simultaneamente le caratteristiche molecolari e la migliore opzione terapeutica, al fine di definire un trattamento personalizzato per ogni singolo paziente, che ne migliori qualità e quantità di vita.

Bibliografia di riferimento

- Associazione Italiana di Oncologia Medica (AIOM). *Linee guida. Neoplasie del polmone*. Edizione 2021.
- DE MAGLIO G, PASELLO G, DONO M, ET AL. *The storm of NGS in NSCLC diagnostic-therapeutic pathway: how to sun the real clinical practice*. Crit Rev Oncol Hematol 2022;169:103561.
- MAJEED U, MANOCHAKIAN R, ZHAO Y, LOU Y. *Targeted therapy in advanced non-small cell lung cancer: current advances and future trends*. J Hematol Oncol 2021;14:108.
- MALAPELLE U, PASSIGLIA F, CREMOLINI C, ET AL. *RAS as a positive predictive biomarker: focus on lung and colorectal cancer patients*. Eur J Cancer 2021;146:74-83.