

Driver emergenti nel NSCLC avanzato

Prospettive attuali e sviluppi futuri

Luigi Della Gravara
Antonietta Letizia
Giorgia Smeraglio
Rosa Cantile

Introduzione

Nell'ambito del tumore polmonare non a piccole cellule (NSCLC), l'istotipo adenocarcinoma non solo rappresenta il più numericamente rilevante, ma risulta inoltre caratterizzato da una tendenza ad accumulare mutazioni e riarrangiamenti genici. La possibilità di individuare e bersagliare queste alterazioni *driver* tramite farmaci specifici ha rappresentato una delle principali rivoluzioni nella storia del trattamento del NSCLC, consentendo di ottenere risultati ben oltre le possibilità della chemioterapia standard per questo sottogruppo di pazienti. Allo stato attuale, la ricerca delle alterazioni a carico dei geni EGFR, ALK (riarrangiamento con EML4) e ROS1 (riarrangiamento con diversi partner di fusione, principalmente CD74) è ormai divenuta mandatoria in quanto parte integrante delle principali linee guida nazionali e internazionali (Associazione Italiana di Oncologia Medica - AIOM, Eu-

ropean Medicines Agency – EMA, American Society of Clinical Oncology – ASCO, National Comprehensive Cancer Network – NCCN), così come l'utilizzo di inibitori tirosin-chinasici specifici in luogo della chemioterapia standard; per quanto concerne i termini quantitativi, invece, queste alterazioni genomiche riguardano rispettivamente il 10-15%, il 5-7% e l'1-2% dei pazienti affetti da NSCLC-adenocarcinoma.

Tuttavia, lo spettro delle mutazioni di questo istotipo si estende ben oltre il limite delle alterazioni attualmente considerate nelle linee guida internazionali e per cui disponiamo di terapie dalla comprovata efficacia; sono descritte, infatti, decine di mutazioni ancora prive sia di sistemi di identificazione che di terapie specifiche, ma potenzialmente molto promettenti. Tra queste, spiccano in particolare le alterazioni a carico dei geni BRAF, NTRK, MET, RET ed HER2.¹

Gene BRAF

Secondo i più recenti dati epidemiologici, alterazioni genetiche a carico del gene BRAF possono essere individuate

U.O.C. Pneumologia ad indirizzo oncologico, A.O.R.N. Azienda Ospedaliera dei Colli, plesso V. Monaldi, Napoli
Revisore: Danilo Rocco, Dipartimento di Pneumologia e Oncologia, A.O.R.N. Azienda Ospedaliera dei Colli, plesso V. Monaldi, Napoli, danilorocco@yahoo.it



nel 2-4% circa degli adenocarcinomi polmonari; la mutazione più frequente risulta essere la V600E, presente nel 50-60% circa dei casi, pari quindi all'1-2% di tutti i casi di NSCLC-adenocarcinoma. Dopo i primi risultati incoraggianti ottenuti in *basket trial* utilizzando il vemurafenib (anti-BRAF) come *single agent*, la vera svolta è stata rappresentata dallo studio BRF113928. In questo *trial* di fase II non randomizzato, infatti, pazienti affetti da adenocarcinoma polmonare BRAF-V600E+ venivano divisi nelle tre coorti A, B e C: nella prima 84 pazienti *naive* o pretrattati ricevevano dabrafenib *single agent*, nella seconda 59 pazienti ricevevano dabrafenib + trametinib (anti-MEK) e, infine, nella terza 36 pazienti *naive* ricevevano dabrafenib + trametinib. La combinazione dabrafenib + trametinib ha mostrato eccellenti risultati sia nella coorte B che nella C, in termini di ORR (63,2% e 64%, rispettivamente), DCR (78,9% e 75%, rispettivamente), PFS (9,7 mesi e 10,9 mesi, rispettivamente) e OS (NR e 24,6 mesi, rispettivamente).

Sulla scorta di questi risultati, il *testing* e il trattamento specifico di BRAF si appresta a diventare – quando non lo è già – parte integrante delle linee guida internazionali

sul trattamento del NSCLC, come confermano le più aggiornate *guideline* dell'ASCO, in cui la combinazione dabrafenib + trametinib è indicata per i pazienti BRAF-V600E+ pretrattati, o del NCCN, in cui si raccomanda di testare ogni paziente affetto da adenocarcinoma polmonare per la mutazione V600E e di offrire la combinazione dabrafenib + trametinib per i pazienti mutati sia pretrattati che *naive*.²

Geni NTRK

Le più comuni alterazioni a carico dei geni NTRK (NTRK 1/2/3), che codificano rispettivamente per le tirosin-chinasi (TRKA/B/C) nell'ambito del NSCLC sono rappresentate da fusioni con diversi partner, tra cui CD74, TRIM24 e MPRIP; la frequenza di queste mutazioni è stimata intorno allo 0,1-1% dei casi di adenocarcinoma.

Sebbene attualmente diversi farmaci siano in corso di studio, i più promettenti e avanzati sono entrectinib e larotrectinib, seppur a oggi ancora non investigati specificamente per il NSCLC, ma per tutti i tumori solidi con proteine di fusione NTRK. Per quanto riguarda entrectinib, in seguito ai risultati favorevoli di due *trial* di fase I (ALKA-372-001 e STARTRK-1), ulteriori

risultati incoraggianti sono arrivati da un primo studio di fase II, in cui nei pazienti trattati è stata raggiunta una PFS di 19,0 mesi e un OS rate a un anno dell'89,4%; similmente, anche il larotrectinib ha mostrato ottimi risultati in un primo studio di fase I/II, con un ORR del 75%, un OS rate a un anno del 71% e un PFS rate a un anno del 55%. Attualmente, anche se le mutazioni a carico dei geni NTRK appaiono lontane da un eventuale ingresso negli algoritmi diagnostico-terapeutici dell'adenocarcinoma polmonare, il larotrectinib ha ricevuto l'*approval* della Food and Drug Administration (FDA) per il trattamento dei tumori solidi avanzati con mutazioni da proteine di fusione NTRK, privi di mutazioni di resistenza conosciute e senza alternative terapeutiche.³

Gene MET e gene RET

Le alterazioni genetiche a carico del gene MET rientrano in due categorie: amplificazione genica *de novo* o come mec-

canismo di resistenza in pazienti EGFR+ (1-5% dei casi di adenocarcinoma) o *exon skipping* dell'esone 14 (2-3% dei casi di adenocarcinoma). Allo stato attuale, sono in corso diversi *trial* per entrambe queste categorie di pazienti, che tuttavia, malgrado il grande interesse, non hanno ancora fornito risultati tali da stabilire un punto di partenza per l'approvazione ed eventuale integrazione di farmaci anti-MET specifici all'interno delle linee guida internazionali; in tal senso, i farmaci più interessanti risultano essere il capmatinib e il tepotinib.⁴

Infine, la più comune alterazione a carico del gene RET è rappresentata dai riarrangiamenti con molteplici partner e il riarrangiamento KIF5B-RET rappresenta la variante più diffusa; stando ai dati epidemiologici, queste alterazioni riguardano circa l'1-2% dei pazienti affetti da adenocarcinoma polmonare. Sebbene nessun farmaco abbia ancora ricevuto l'*approval* dalla FDA, i risultati più incoraggianti giungono dal cabozantinib, il più avanzato farmaco specifico anti-RET. Infatti, in un recente studio di fase II riguardante 25 pazienti affetti da NSCLC RET-riarrangiato, il trattamento con cabozantinib ha garantito ottime *performance*: PR 28% dei pazienti trattati, SD 36% dei pazienti trattati, PFS 5,5 mesi e OS 9,9 mesi.⁵

Gene HER2

Infine, aberrazioni a carico di HER2 (ERBB2), tra mutazioni a carico dell'esone 20 e amplificazioni, riguardano il 2-5% dei casi di adenocarcinoma polmonare. I dati attualmente disponibili paiono indicare che i pazienti che presentano amplificazione genica beneficiano – seppur limitatamente – dell'aggiunta del trastuzumab agli schemi chemioterapici standard; quelli positivi per mutazioni a carico dell'esone 20, invece, sembrano rispondere al trattamento con



afatinib se pesantemente pretrattati e – secondo un recente *basket trial* condotto al Memorial Sloan-Kettering Cancer Center – al trattamento con ado-trastuzumab emtansine. Infatti, secondo i dati preliminari, su 18 pazienti arruolati, il 44% ha ottenuto una risposta parziale, con una PFS media di 5 mesi, generando notevole attenzione su ulteriori *trial* di approfondimento.⁶

Conclusioni

In conclusione, come gli esempi sopra citati lasciano intravedere, c'è un considerevole interesse verso l'identificazione di nuovi *driver*: per alcuni il processo di identificazione, il *targeting* con farmaci specifici e l'implementazione all'interno delle *guideline* sono già iniziati (BRAF-V600E); per altri disponiamo solo di terapie approvate, ma fuori dalle linee guida internazionali (NTRK); per molti, infine, disponiamo

esclusivamente di farmaci *off-label* o sperimentali (MET, RET, HER2). In ogni caso, appare ormai evidente che la *precision oncology*, fondata su terapie sempre più mirate e specifiche per il singolo paziente, rappresenta non più solo una sfida ma una realtà destinata a prendere progressivamente sempre più piede.

Bibliografia

- 1) Cancer Genome Atlas Research Network. *Comprehensive molecular profiling of lung adenocarcinoma*. Nature 2014; 511:543-50.
- 2) ANGUERA G, MAJEM M. *BRAF inhibitors in metastatic non-small cell lung cancer*. J Thorac Dis 2018;10:589-92.
- 3) LANGE AM, LO HW. *Inhibiting TRK Proteins in Clinical Cancer Therapy*. Cancers (Basel) 2018;10:e105.
- 4) PASQUINI G, GIACCONE G. *C-MET inhibitors for advanced non-small cell lung cancer*. Expert Opin Investig Drugs 2018;27:363-75.
- 5) MENDOZA L. *Clinical development of RET inhibitors in RET-rearranged non-small cell lung cancer: Update*. Oncol Rev 2018;12:352.
- 6) BERNICKER EH, ALLEN TC, CAGLE PT. *Update on emerging biomarkers in lung cancer*. J Thorac Dis 2019;11:S81-8.



Milano, 12-15 ottobre 2019

2019 CONGRESSO NAZIONALE AAIITO

Associazione
Allergologi ed
Immunologi
Italiani
Territoriali ed
Ospedalieri

Associazione
Allergologi
Immunologi
Italiani
Territoriali
e Ospedalieri



SEGRETERIA ORGANIZZATIVA

AIM Group International

Sede di Firenze

Viale G. Mazzini, 70 - 50132 Firenze

Tel. 055 233881 - Fax 055 3906908

aaaito2019@aimgroup.eu

www.aimgroupinternational.com

www.aaaito.it