

La medicina di precisione nel NSCLC ALK riarrangiato: un caso clinico

MAURO MINELLI¹, FEDERICA BUZZACCHINO¹, SILVERIO TOMAO², ANTONIO LUGINI¹

¹AO San Giovanni Addolorata, UOC Oncologia Medica, Roma; ²AO Universitaria Policlinico Umberto I, UOC Oncologia Medica A, Roma.

Pervenuto il 30 novembre 2020. Accettato il 4 dicembre 2020.

Riassunto. Tra i tumori solidi, il carcinoma polmonare non a piccole cellule (NSCLC) rappresenta il paradigma dell'applicazione alla pratica clinica della medicina di precisione. La comprensione di molti meccanismi biomolecolari nel determinismo del NSCLC ha garantito lo sviluppo di piccole molecole mirate a specifiche mutazioni genetiche con ruoli chiave nella progressione della malattia tumorale. Le linee guida ATLAS IALSC raccomandano l'esecuzione dello screening per il riarrangiamento del gene ALK in tutti i pazienti con NSCLC avanzato, principalmente per la tipologia istologica adenocarcinoma o con componente di adenocarcinoma. L'utilizzo di pannelli di next generation sequencing (NGS) applicato alla biopsia liquida fornisce un potente metodo per la profilazione genetica del NSCLC sia per opzioni di trattamento standard sia per trial clinici. La biopsia liquida rappresenta una potente metodologia non invasiva per fornire informazioni clinicamente utili nella definizione dell'iter terapeutico dei pazienti affetti da NSCLC ALK traslocato.

Parole chiave. ALK, biopsia liquida, medicina di precisione, next generation sequencing, NSCLC, piccole molecole, profilazione genetica.

Precision medicine in rearranged ALK NSCLC: a case report.

Summary. Among solid tumors, non-small cell lung cancer (NSCLC) represents the paradigm of the application of precision medicine to clinical practice. Understanding many biomolecular mechanisms in the determinism of NSCLC has ensured the development of small molecules targeting specific genetic mutations with key roles in tumor disease progression. The ATLAS IALSC guidelines recommend carrying out screening for rearrangement of the ALK gene in all patients with advanced NSCLC, mainly for the histological type adenocarcinoma or with an adenocarcinoma component. The use of next generation sequencing (NGS) panels applied to liquid biopsy provides a powerful method for the genetic profiling of NSCLC for both standard treatment options and clinical trials. Liquid biopsy represents a powerful non-invasive methodology to provide clinically useful information in defining the therapeutic process of patients with translocated ALK NSCLC.

Key words. ALK, genetic profiling, liquid biopsy, next generation sequencing, NSCLC, precision medicine, small molecules.

Introduzione

Il riarrangiamento del gene ALK è identificato come responsabile della catena di eventi causa della patogenesi del carcinoma polmonare non a piccole cellule (NSCLC)^{1,2}. Circa il 5-6% dei NSCLC esprime questo biomarcatore; la traslocazione sembrerebbe essere più frequente nell'istotipo adenocarcinoma e nei pazienti più giovani non fumatori. Il gene ALK si trova sul braccio corto del cromosoma 2 (2p23) e appartiene alla superfamiglia dei recettori dell'insulina, codificando per la proteina ALK³. ALK è un recettore della tirosin chinasi transmembrana dotato di un dominio extracellulare, di un segmento transmembrana e un recettore citoplasmatico a tipo chinasi. L'espressione di ALK si verifica nel sistema nervoso durante l'embriogenesi e si riduce nella vita postnatale: negli adulti, bassi livelli di proteine ALK sono rintracciabili in alcuni neuroni, in alcune cellule endoteliali e nei periciti (figura 1).

Le mutazioni di ALK sono state descritte per la prima volta nel NSCLC nel 2007 quando si è scoperto che un sottogruppo di pazienti giapponesi affetti

da NSCLC era portatore di un riarrangiamento del gene ALK responsabile della formazione dell'oncogene di fusione EML4-ALK. La traslocazione di EML4-ALK è responsabile di un'attivazione costitutiva dell'attività chinasi della proteina ALK. Negli ultimi anni sono stati sviluppati e commercializzati diversi inibitori di ALK (ALKi), ottenendo rilevanti risultati nel trattamento del sottogruppo di pazienti affetti da NSCLC ALK traslocato. È purtroppo inevitabile che a un certo punto del trattamento con ALKi si assista a una progressione di malattia: a oggi sono stati identificati due principali meccanismi di resistenza: ALK-dipendente (resistenza primaria, mutazioni secondarie acquisite, amplificazione genica) e ALK-indipendente (by-pass, pompa di efflusso del farmaco, transizione mesenchimale)⁴. Sono attualmente in corso trial clinici che stanno valutando la riprofilazione genetica dei pazienti in progressione sia mediante rebiopsie tessutali sia attraverso la metodica della biopsia liquida, al fine di poter sfruttare nuovi ALKi in un'ottica di sequencing terapeutico. Il NSCLC ALK traslocato rappresenta, insieme al suo scenario terapeutico in continua evoluzione, il paradigma dell'applicazione nella pratica clinica della medicina personalizzata.

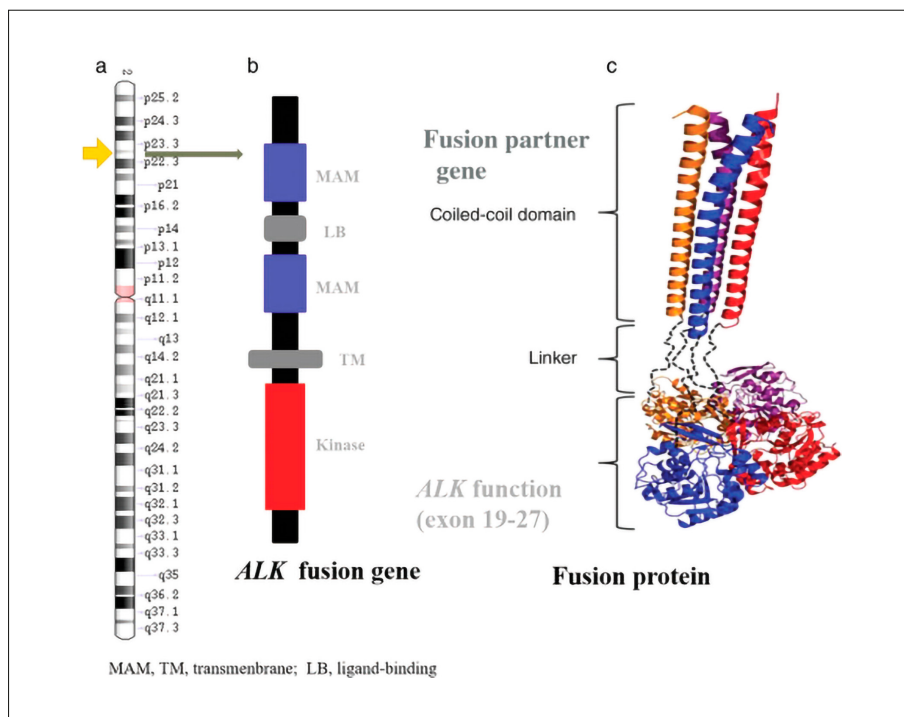


Figura 1. a) Posizione del gene ALK nel genoma umano; b) struttura della proteina ALK; c) dominio di fusione della proteina.

Il caso clinico descritto di seguito mette in luce due aspetti essenziali nella definizione del percorso terapeutico del paziente affetto da NSCLC: anzitutto rimarca la necessità di una profilazione genetica “up front” prima di iniziare qualsiasi trattamento; in secondo luogo pone l’accento sulla necessità di creare delle expertise nella gestione di terapie innovative, che spesso potrebbero evitarne il precoce fallimento in corso di utilizzo. È il caso delle pseudoprogressioni in corso di ALKi. Non di meno il caso clinico rimarca quanto il NSCLC possa e debba essere, in ogni momento della sua gestione, il paradigma di una medicina di precisione.

Caso clinico

Nell’agosto 2019 una donna di 59 anni in condizioni generali scadute (Performance Status 1 secondo Eastern Cooperative Oncology Group) si presenta in ambulatorio di Oncologia, accompagnata dal fratello medico, per eseguire second opinion. La paziente aveva ricevuto diagnosi di adenocarcinoma polmonare IV stadio (interessamento di osso, fegato e cute) nel 2014. Le analisi biomolecolari eseguite sulla biopsia polmonare alla diagnosi mostravano assenza di mutazione a carico di EGFR, ROS1-. La paziente era stata sottoposta a una prima linea di chemioterapia con doppietta a base di platino, a una seconda linea con nivolumab, a una terza linea con pemetrexed e al momento assumeva vinorelbina secondo schedula metronomica. Raccogliendo le notizie anamnestiche si evinceva che la paziente non era mai stata fumatrice e aveva goduto di ottima

salute fino alla diagnosi della malattia oncologica. In relazione alla giovane età, alla mancanza di una profilazione genetica completa alla diagnosi e alla non abitudine tabagica si decideva, previa discussione in Tumor Board Lung, di ritipizzare la malattia con rebiopsia di una lesione epatica. La paziente rifiutò una procedura invasiva, si decise quindi di eseguire una profilazione molecolare con tecnica NGS su plasma utilizzando FoundationOne Liquid grazie alla collaborazione con Foundation Medicine. A distanza di circa dieci giorni si aveva a disposizione il referto che mostrava una traslocazione EML4-ALK. Previa discussione multidisciplinare si proponeva alla paziente di intraprendere terapia con alectinib 1200 mg/die. Si eseguiva TC total body basale (figura 2).

La paziente ha eseguito la prima rivalutazione clinico-strumentale nel dicembre 2019 ottenendo una RP di malattia, con un netto miglioramento delle condizioni cliniche (Performance Status 0 secondo Eastern Cooperative Oncology Group) (figura 3).

Il trattamento è stato continuato con ottima tolleranza fino a marzo 2020, quando a seguito della comparsa di dispnea ingravescente la paziente è stata sottoposta a TC di rivalutazione con evidenza di PD polmonare (figura 4).

Dopo ampia discussione con la paziente, anche in relazione alla sostanziale stabilità di malattia negli altri distretti corporei, si decideva di continuare alectinib 1200 mg/die nel sospetto di pseudoprogressione polmonare. Dopo circa tre settimane di trattamento la paziente riferiva scomparsa della dispnea e un recupero della normale vita sociale. Nel maggio 2020 si eseguiva TC torace con evidenza di risposta parziale (RP) (figura 5).



Figura 2. TC total body al basale.



Figura 3. Total body dopo tre mesi di trattamento.

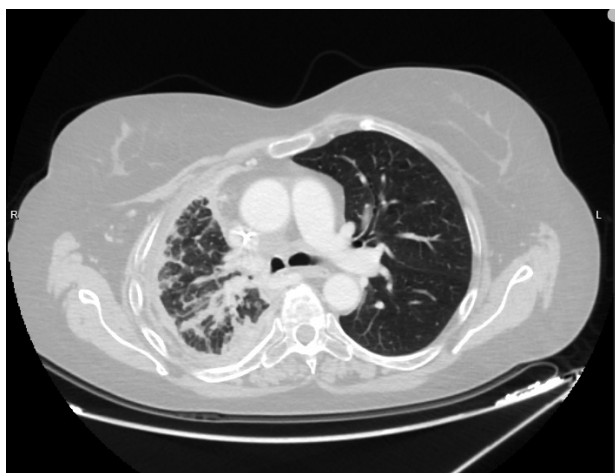


Figura 4. TC total body dopo sei mesi di trattamento.



Figura 5. TC total body dopo otto mesi di trattamento.

La paziente sta ancora continuando il trattamento con mantenimento della risposta e ottima tolleranza.

Discussione e conclusioni

Il NSCLC necessita oggi di una pianificazione terapeutica che tenga conto dell'istologia, della stadiazione clinica e della profilazione genetica. Già

Murray parlava di “arte della medicina di precisione”⁵. La combinazione di medicina di precisione e dell'utilizzo di tecniche di NGS applicate alla biopsia liquida potranno garantire una adeguata profilazione genetica sia alla diagnosi sia durante le varie fasi di trattamento dei pazienti affetti da NSCLC. Ciò potrebbe offrire una strategia terapeutica che sia non solo malattia-centrica, ma paziente-centrica.

Conflitto di interessi: AL ha ricoperto ruoli di consultant per Roche, MSD, Boehringer Ingelheim, Astrazeneca.

Bibliografia

1. Yang SR, Schultheis AM, Yu H, Mandelker D, Ladanyi M, Büttner R. Precision medicine in non-small cell lung cancer: current applications and future directions. *Semin Cancer Biol* 2020; S1044-579X(20)30164-4.
2. Addeo A, Tabbò F, Robinson T, Buffoni L, Novello S. Precision medicine in ALK rearranged NSCLC: a rapidly evolving scenario. *Crit Rev Oncol Hematol* 2018; 122: 150-6.
3. Brown NA, Aisner DL, Oxnard GR. Precision medicine in non-small cell lung cancer: current standards in pathology and biomarker interpretation. *ASCO Educational Book*, 2018 asco.org/edbook
4. Du X, Shao Y, Qin HF, Tai YH, Gao HJ. ALK-rearrangement in non-small-cell lung cancer (NSCLC). *Thorac Cancer* 2018; 9: 423-30.
5. Murray JC. Art of precision medicine. *J Clin Oncol* 2019; 37: 3166-7.

Indirizzo per la corrispondenza:
Dott. Antonio Lugini
AO San Giovanni Addolorata
UOC Oncologia Medica
Via dell'Amba Aradam 8
00184 Roma
E-mail: alugini@hsangiovanni.roma.it