

Target therapies nel tumore al polmone ALK-positivo: gestione del trattamento nei centri di oncologia del Lazio

Incontro di approfondimento e confronto sulla gestione dei pazienti e sulla strategia terapeutica nei carcinomi polmonari positivi al riarrangiamento di ALK.

SERENA RICCIARDI¹, FABIANA CECERE², MARIO ROSARIO D'ANDREA³, ETTORE D'ARGENTO⁴, JONATHAN ALAIN GELIBTER⁵, RAFFAELE GIUSTI⁶, ANTONIO LUGINI⁷, GIOVANNI MANSUETO⁸, FABRIZIO NELLI⁹, LUIGI ROSSI¹⁰, MARCO RUSSANO¹¹, MARIA RITA MIGLIORINO¹

¹AO San Camillo Forlanini, Roma; ²Istituto Nazionale Tumori Regina Elena, Roma; ³AO San Paolo, Civitavecchia; ⁴Policlinico A. Gemelli, Roma; ⁵Policlinico Umberto I, Roma; ⁶AOU Sant'Andrea, Roma; ⁷AO San Giovanni Addolorata, Roma; ⁸AO F. Spaziani, Frosinone; ⁹AO Belcolle, Viterbo; ¹⁰AUSL Latina; ¹¹Campus Biomedico, Roma.

Pervenuto su invito il 4 dicembre 2020.

Riassunto. Il tumore del polmone è una patologia estremamente eterogenea dal punto di vista molecolare e conoscere il profilo mutazionale dei pazienti è fondamentale per poter iniziare il trattamento più adeguato. Nel 2018 l'alectinib è stato approvato in Italia per il trattamento dei pazienti ALK-positivi, per il trattamento in prima linea di pazienti affetti da carcinoma polmonare non a piccole cellule (NSCLC) in stadio avanzato positivo per la chinasi del linfoma anaplastico (ALK), diventando una nuova opzione terapeutica per questo gruppo di pazienti che costituisce circa il 3-7% dei pazienti con NSCLC. Lo scorso 26 ottobre si è svolto un meeting virtuale a cui hanno partecipato 10 clinici di diversi centri oncologici laziali riguardante la gestione della terapia dei pazienti con traslocazione ALK, diretto dalla dott.ssa Maria Rita Migliorino. L'obiettivo dell'incontro è stato quello di condividere la propria esperienza clinica e di fornire una serie di indicazioni pratiche che possano supportare il clinico durante il trattamento con le target therapies nel NSCLC positivo al riarrangiamento del gene ALK.

Parole chiave. Alectinib, metastasi cerebrali, NSCLC, riarrangiamento ALK, tumore del polmone.

Target therapies in translocated ALK lung cancer: treatment management in oncology center of Lazio.

Summary. Lung cancer is a disease extremely heterogeneous in the molecular aspect and knowing the mutational profile of patients is essential in order to initiate the most appropriate treatment. In 2018, alectinib was approved in Italy for the first-line treatment of patients with anaplastic lymphoma kinase (ALK)-positive advanced non-small cell lung cancer (NSCLC), becoming a new therapeutic option for this patient group which constitutes approximately 3-7% of patients with NSCLC. On October 26th a virtual meeting was held in which 10 clinicians from various oncology centers in Lazio took part on the management of therapy of patients with Alk translocation, directed by Dr. Maria Rita Migliorino. The aim of the meeting was to share their clinical experience and to provide a series of practical that can help clinicians during treatment with target therapies in ALK-positive NSCLC.

Key words. ALK rearrangement, alectinib, brain metastases, lung cancer, NSCLC.

Introduzione

La valutazione del profilo mutazionale dei pazienti affetti da carcinoma polmonare non a piccole cellule (NSCLC) costituisce un'indagine fondamentale per selezionare chi potrà essere candidabile a terapie con farmaci target.

Le nuove tecnologie di sequenziamento del DNA, che permettono di analizzare in breve tempo interi genomi e/o trascrittomi, hanno reso evidente come il tumore del polmone sia una patologia estremamente eterogenea dal punto di vista molecolare.

Il riarrangiamento del gene ALK è descritto nel 3-7%¹ dei pazienti con NSCLC. I pazienti ALK-positivi sono prevalentemente giovani (età mediana 52 anni), non fumatori o scarsi fumatori (<10 pacchetti/anno), presentano alla diagnosi una malattia in stadio più avanzato, multiple sedi metastatiche. Fino al 35% dei

pazienti presenta metastasi cerebrali alla diagnosi e fino al 60% sviluppa metastasi durante il trattamento con crizotinib²⁻⁶.

Aspetti di patologia di base

La chinasi del linfoma anaplastico (ALK) è un recettore tirosin chinasi transmembrana codificato dal gene ALK. Questo gene, posizionato sul cromosoma 2, gioca un ruolo importante nello sviluppo cerebrale e in generale nello sviluppo neuronale del sistema nervoso centrale. Il gene di fusione EML4-ALK è il risultato di un riarrangiamento cromosomico in cui, a causa di eventi casuali, una parte del gene EML4 (la sua porzione N-terminale) si stacca e si unisce alla porzione del gene ALK, contenente il dominio chinasi. Il riarrangiamento del gene ALK induce la

produzione di una proteina anomala di fusione che possiede attività chinastica costitutiva e che pertanto stimola la proliferazione cellulare^{7,8}.

Nel dicembre 2015 il farmaco alectinib ha ricevuto approvazione accelerata dalla Food and Drug Administration (FDA) per il trattamento di pazienti affetti da NSCLC ALK-positivo, in progressione dopo trattamento con crizotinib o intolleranti a esso. È stata concessa al farmaco la designazione di "breakthrough therapy" e la revisione prioritaria, programmi destinati a facilitare e accelerare lo sviluppo di farmaci innovativi⁹.

Alectinib è attualmente approvato in 83 Paesi come trattamento di prima linea per lo NSCLC ALK-positivo in stadio avanzato, tra cui Stati Uniti, Europa, Giappone e Cina.

È una molecola dotata di elevata selettività di azione per ALK, con attività nei confronti della maggior parte delle mutazioni conferenti resistenza acquisita, in grado di superare la barriera emato-encefalica e raggiungere in alte concentrazioni il sistema nervoso centrale.

Inoltre, in base ai dati preclinici, alectinib non è un substrato né della P-gp né di BCRP, entrambi trasportatori di efflusso a livello della barriera emato-encefalica, e, pertanto, è in grado non solo di distribuirsi ma anche di essere trattenuto nel sistema nervoso centrale¹⁰.

Lo studio ALEX (NCT02075840/B028984) è uno studio registrativo randomizzato, multicentrico, in aperto, di Fase III, nel quale è stata confrontata l'efficacia e la sicurezza di alectinib rispetto a crizotinib in pazienti naïve al trattamento (ovvero pazienti di prima linea) affetti da NSCLC ALK-positivo¹¹.

L'endpoint primario dello studio è stato la sopravvivenza libera da progressione (PFS), valutata dallo sperimentatore, mentre gli endpoint secondari comprendevano: PFS valutata dall'Independent Review Committee (IRC), tempo alla progressione intracranica, percentuale di risposta obiettiva (ORR), durata della risposta (DOR) e OS.

Alectinib, utilizzato come prima linea di trattamento, ha dimostrato di ridurre del 57% il rischio di morte o progressione triplicando la mediana di PFS rispetto a crizotinib (HR 0,43, IC 95% 0,32-0,58; Figura 1A)¹².

La PFS mediana per alectinib è stata di 34,8 mesi [IC 95% 17,7 - non valutabile (NE)] rispetto a 10,9 mesi (95% CI 9,1-12,9) di crizotinib.

Il beneficio in termini di PFS di alectinib è stato mantenuto indipendentemente dell'assenza o della presenza di metastasi cerebrali al basale con una riduzione del rischio di morte o progressione del 60% e del 49% rispetto a crizotinib rispettivamente nei pazienti con e senza metastasi cerebrali alla diagnosi. La PFS mediana per i pazienti con metastasi cerebrali alla diagnosi è risultata infatti pari a 25,4 mesi (95% CI 9,2-NE) con alectinib e 7,4 mesi (IC 95% 6,6-9,6) con crizotinib (HR 0,37; IC 95% 0,23-0,58). In pazienti senza metastasi intracraniche al basale, la PFS mediana è stata di 38,6 mesi (95% CI 22,4-NE) nel braccio alectinib (n=88) e 14,8 mesi (IC 95% 10,8-20,3) con crizotinib (n=93) (HR 0,46; IC 95% 0,31-0,68).

Lo studio ALEX ha inoltre mostrato come alectinib sia in grado di ridurre il rischio dell'84% sia di progressione delle metastasi cerebrali già esistenti alla diagnosi sia della comparsa di nuove lesioni intracraniche nei pazienti senza metastasi cerebrali al momento della diagnosi. Il rischio di incidenza cumulativa di progressione intracranica nella popolazione ITT a 1 anno è risultato del 9,4% (IC 95% 5,4-14,7) con alectinib vs 41,4% (IC 95% 33,2-49,4) con crizotinib (Figura 1B)⁵.

Durante lo scorso ASCOVirtual 2020, è stato presentato l'update dello studio ALEX con una durata del follow-up pari a 48,2 mesi (range 0,5-62,7) con alectinib e 23,3 mesi (range 0,3-60,6) con crizotinib. La mediana di OS non è stata ancora raggiunta nel braccio alectinib mentre per crizotinib è risultata di 57,4 mesi con crizotinib (95% CI 34,6-NR) con un HR stratificato di 0,67 (IC 95% 0,46-0,98) (Figura 2A)¹². La percentuale di OS a 5 anni è stata del 62,5% (IC 95% 54,3-70,8) con alectinib e 45,5% (IC 95% 33,6-57,4) con crizotinib (Figura 2B)¹².

Al presente follow-up, 53 pazienti (34,9%) nel braccio alectinib e 13 pazienti (8,6%) nel braccio crizotinib sono ancora in trattamento con il farmaco originale dello studio a loro assegnato. Il beneficio di OS di alectinib è risultato evidente nei diversi sottogruppi di pazienti analizzati, tra cui sia quelli con metastasi al sistema nervoso centrale al basale [HR 0,58 (95% CI 0,34-1,00)] sia i pazienti senza [HR 0,76 (95% CI 0,45-1,26)]. La percentuale di sopravvivenza globale a cinque anni è risultata del 62,5% (95% CI: 54,3-70,8) nel gruppo trattato con alectinib, rispetto al 45,5% (95% CI: 33,6-57,4) nel gruppo trattato con crizotinib¹².

Nessun nuovo segnale di sicurezza è stato osservato all'analisi aggiornata dello studio ALEX, con una durata mediana del trattamento 3 volte superiore per alectinib rispetto a crizotinib (28,1 mesi con alectinib vs 10,8 mesi con crizotinib). Nonostante questa maggiore esposizione ad alectinib, simili percentuali di pazienti in entrambi i bracci di trattamento hanno sperimentato eventi avversi di grado 3-5 (52,0% per alectinib vs 56,3% per crizotinib), eventi avversi che hanno portato a una riduzione della dose (20,4% per alectinib vs 19,9% per crizotinib), interruzione temporanea della dose (26,3% per alectinib vs 26,5% per crizotinib) o interruzione del trattamento (14,5% alectinib vs 14,6% per crizotinib)¹².

In seguito alla pubblicazione dei primi dati dello studio ALEX, a luglio 2018 alectinib ha ottenuto la rimborsabilità da parte di AIFA come trattamento innovativo di prima linea per i pazienti NSCLC ALK-positivi.

L'indicazione in prima linea di alectinib nel NSCLC ALK-positivo si è andata quindi ad aggiungere a quella precedentemente ottenuta per il trattamento di pazienti adulti affetti da NSCLC ALK-positivo in stadio avanzato precedentemente trattati con crizotinib^{12,5}.

Con l'intento di condividere le esperienze di real life nel trattamento dei pazienti affetti da NSCLC ALK-positivo seguiti nei centri di oncologia del Lazio, il 26 ottobre 2020 si è svolto un meeting virtuale che ha visto la partecipazione e il confronto di dieci clinici afferenti ai vari centri.

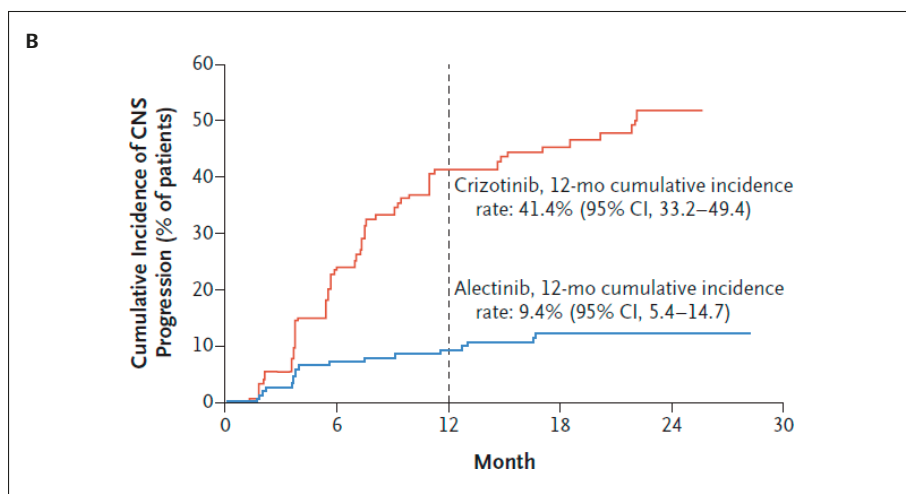
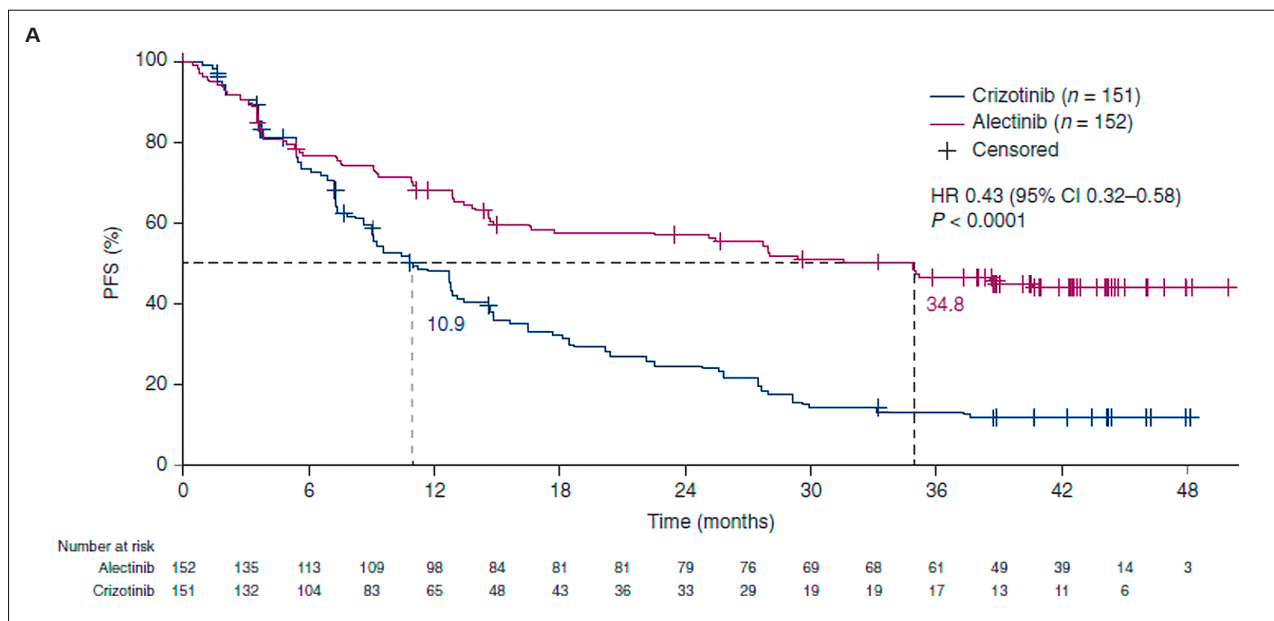


Figura 1. A) Curve di Kaplan Meier della PFS nella popolazione ITT secondo gli sperimentatori¹²; B) incidenza cumulativa di progressione a livello del SNC1.

I temi

L'incontro è stato preceduto da una survey per individuare gli argomenti di discussione e gli snodi decisionali più critici e frequenti nella gestione dei pazienti con NSCLC ALK-positivo, trattati con alectinib.

Ogni centro ha contribuito con la presentazione di casi clinici per supportare la discussione e diventare spunto di riflessione per i partecipanti.

Sulla base della survey sono stati scelti e affrontati i seguenti argomenti:

- gestione del paziente con metastasi cerebrali e trattamento radioterapico;
- tossicità e gestione del trattamento con alectinib (riduzione dosaggio);

- gestione del trattamento con alectinib in relazione alla presenza di comorbidità nei pazienti, anche anziani;
- tempistica della rivalutazione della malattia e criteri di sospensione del trattamento (oligoprogressione vs poliprogressione, trattamenti locali e mantenimento del farmaco di prima linea);
- scelta terapeutica alla progressione dopo la prima linea.

L'obiettivo del progetto è stato quello di arrivare a una condivisione il più possibile ampia tra i partecipanti al board sugli snodi decisionali e sulle modalità di comportamento per la gestione delle tematiche sopracitate.

L'ulteriore obiettivo è stato di riportare quanto emerso e concordato durante il board in un paper di facile consultazione e a uso di centri oncologici con minore esperienza

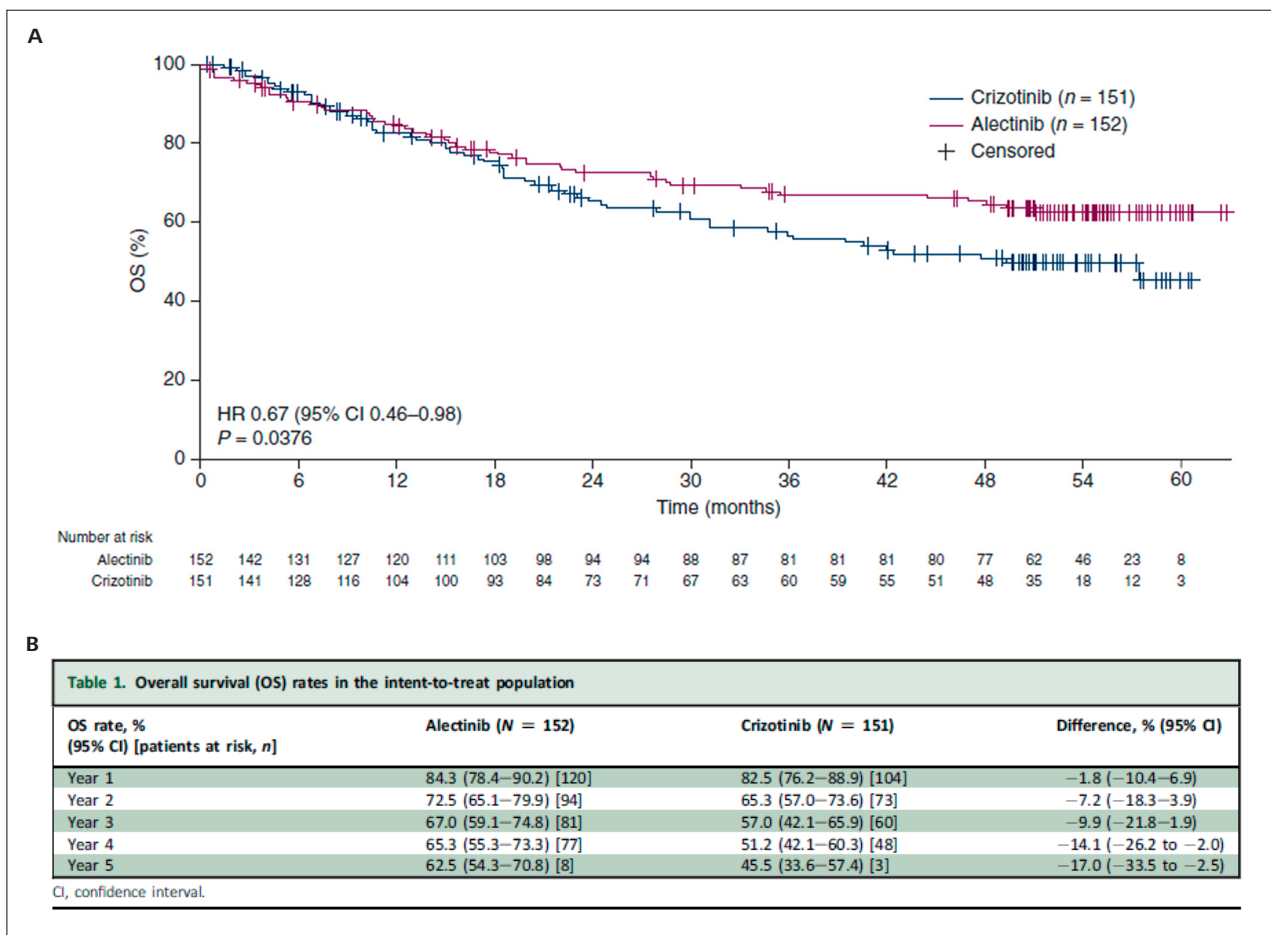


Figura 2. A) Curve di Kaplan Meier dell'OS nella popolazione ITT; B) percentuali di OS nella popolazioni ITT a diversi timepoint¹².

Metastasi cerebrali e trattamento radioterapico

I pazienti ALK positivi hanno un rischio elevato di sviluppare metastasi cerebrali, che si osservano in circa il 30% dei casi al momento della diagnosi¹³.

È auspicabile che ogni paziente, prima dell'inizio del trattamento, venga sottoposto a TC total body con mdc + cranio che viene considerato l'esame diagnostico di primo livello.

Qualora fossero presenti lesioni cerebrali dovrebbe essere richiesta una RMN cerebrale con mdc, per conferma diagnostica e per evidenziare l'estensione e il numero delle lesioni.

La radioterapia panencefalica (con risparmio dell'ippocampo, quando possibile) è stata fino a oggi il trattamento standard per i pazienti che si presentano con un numero di metastasi superiore a 4, mentre in pazienti selezionati con un numero di metastasi inferiore a 4 e di piccole dimensioni (<3 cm) è possibile eseguire la radioterapia stereotassica.

L'alta penetrabilità della barriera ematoencefalica di alectinib permette al farmaco di essere molto efficace sulle lesioni cerebrali presenti (misura-

bili e non misurabili) e di ritardare la comparsa di nuove lesioni intracraniche, come è evidente dai dati prima esposti dello studio ALEX.

A oggi è quindi possibile evitare il trattamento radioterapico whole-brain trattando con alectinib quei pazienti ALK-positivi con metastasi cerebrali non sintomatiche alla diagnosi, effettuando rivalutazioni precoci della malattia. Questa opzione permetterebbe di effettuare quindi, al bisogno, solo un trattamento meno invasivo (stereotassico) sulle singole lesioni.

Questo percorso viene incontro ai bisogni assistenziali del paziente ed è fatto per cercare di evitare alterazioni della funzione cognitiva, alterazioni del comportamento e delle personalità.

Tossicità e gestione del farmaco

Le tossicità delle terapie a bersaglio molecolare hanno delle caratteristiche e una frequenza certamente diversa rispetto a quelle relative alla chemioterapia tradizionale: dato il valore in termini di possibilità di risposta e di prolungamento della sopravvivenza che i farmaci target mostrano, è molto importante la conoscenza della corretta gestione delle tossicità in modo

da evitare l'interruzione precoce di un trattamento potenzialmente molto efficace.

La gestione degli eventi avversi, infatti, potrebbe richiedere la riduzione della dose, la sospensione temporanea¹⁰ e dovrebbe richiedere l'ausilio di consulenze specialistiche (per es., endocrinologo, epatologo, diabetologo, cardiologo) prima dell'interruzione definitiva del trattamento.

Una gestione multidisciplinare permette quindi una precoce individuazione e risoluzione delle tossicità che si possono evidenziare durante il trattamento, modulandone la dose o modulando eventuali temporanee interruzioni, sino a ripristino della corretta posologia o alla ripresa del trattamento.

Per quanto riguarda la terapia con alectinib, le tossicità previste sono quelle riportate nella tabella 1¹⁰.

Tabella 1. Reazioni avverse segnalate nell'ambito degli studi clinici su alectinib e successivamente alla commercializzazione (si veda tabella 3 presente nella scheda tecnica di alectinib).

Classificazione per sistemi e organi ADR (MedDRA)	Alecensa N=405		
	Tutti i gradi (%)	Categoria di frequenza (tutti i gradi)	Gradi 3-4
Patologie del sistema emolinfopoietico			
Anemia	17	Molto comune	3,0
Patologie del sistema nervoso			
Disgeusia	5,2	Comune	0,2
Patologie dell'occhio			
Disturbi della vista	8,6	Comune	0
Patologie cardiache			
Bradycardia	8,9	Comune	0
Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche			
Malattia polmonare interstiziale/polmonite	0,7	Non comune	0,2
Patologie gastrointestinali			
Stipsi	35	Molto comune	0
Nausea	19	Molto comune	0,5
Diarrea	16	Molto comune	0,7
Vomito	11	Molto comune	0,2
Stomatite	3,0	Comune	0
Patologie epatobiliari			
Aumento dei livelli di bilirubina	18	Molto comune	3,2
Aumento dei livelli di AST	15	Molto comune	3,7
Aumento dei livelli di ALT	14	Molto comune	3,7
Aumento della fosfatasi alcalina	6,2	Comune	0,2
Danno epatico indotto da farmaco	0,7	Non comune	0,7
Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo			
Rash	18	Molto comune	0,5
Fotosensibilità	9,1	Comune	0,2
Patologie del sistema muscoloscheletrico e del tessuto connettivo			
Mialgia	28	Molto comune	0,7
Aumento dei livelli di creatinfosfochinasi nel sangue	10	Molto comune	3,2
Patologie renali e urinarie			
Aumento dei livelli di creatinina nel sangue	7,2	Comune	0,7
Danno renale acuto	1,0	Comune	1,0

Sarebbe quindi auspicabile che il paziente sia attentamente monitorato con visita clinica e con l'esecuzione di esami ematochimici periodici opportuni al monitoraggio dell'emocromo, della coagulazione, della funzionalità renale ed epatica, del dosaggio degli elettroliti e dei livelli di creatinfosfochinasi (CPK).

Si suggerisce inoltre l'esecuzione di un ECG per valutare la presenza di anomalie di ritmo.

Per quanto riguarda la periodicità degli esami, vi è stato accordato per una tempistica di 30/40 giorni nei primi mesi di assunzione, per poi successivamente valutare la periodicità dei controlli insieme al paziente stesso, a seconda delle necessità, della sintomatologia e di altre patologie concomitanti nel paziente.

In definitiva, per quanto riguarda questo item, si concordano i seguenti punti:

- attento monitoraggio del paziente con visita ed esami clinici periodici, soprattutto nei primi mesi di trattamento;
- attenta valutazione dei dati elettrocardiografici durante il trattamento, dei livelli di CPK e transaminasi (ALT e AST) e dei livelli di bilirubina;
- gestione (ove possibile) multidisciplinare delle eventuali tossicità con ricorso allo specialista d'organo;
- interruzione temporanea del farmaco sino a scomparsa o riduzione delle tossicità e ripresa del trattamento a dose piena o ridotta, a seconda del grading di tossicità osservato (vedi scheda tecnica di alectinib)¹⁰.

Comorbilità, età (riduzione dosaggio)

Alectinib è un farmaco generalmente molto ben tollerato con un profilo di tossicità accettabile, anche nei pazienti anziani (>75 anni) e con comorbilità.

L'età non è un limite nella prescrizione del farmaco; è invece importante un attento monitoraggio delle comorbilità e delle terapie concomitanti, in quanto possono crearsi delle interazioni e dei conflitti nelle vie enzimatiche di metabolismo dei farmaci stessi.

Il regime polifarmacologico può infatti diventare di difficile gestione, soprattutto quando i farmaci sono prescritti da più specialisti che operano in modo indipendente l'uno dall'altro.

Inoltre, la comparsa di eventuali effetti collaterali al farmaco (edemi declivi, bradicardia, ipertransaminasemia) potrebbe peggiorare situazioni dismetaboliche o cardiologiche preesistenti.

Il rischio maggiore per il paziente è la non aderenza al trattamento con conseguente fallimento terapeutico e progressione di malattia.

Per quanto riguarda questo item, il board ha concordato:

1. attento monitoraggio e classificazione alla prima visita di tutti i farmaci assunti dal paziente, incluse le terapie complementari e i farmaci non soggetti a obbligo di ricetta spesso non riferiti dal paziente (per es., terapie adiuvanti con fitoterapici);
2. istruzione del paziente e del caregiver sulla tempistica e modalità di assunzione del farmaco anti-

tumorale, non sempre facile quando si assumono molte compresse;

3. quando alectinib viene co-somministrato con induttori del CYP3A, non è necessario effettuare alcuna correzione della dose. Si raccomanda un adeguato monitoraggio dei pazienti sottoposti a trattamento concomitante con potenti induttori del CYP3A¹⁰;
4. monitoraggio attento dei parametri vitali e degli esami ematochimici a ogni controllo;
5. istruzione del paziente a monitorare eventuale peggioramento di sintomi già presenti prima dell'inizio del trattamento o di eventuale comparsa di nuovi sintomi.

Tempistica della rivalutazione della malattia e criteri di sospensione del trattamento (oligoprogressione vs poliprogressione, trattamenti locali e mantenimento del farmaco)

Indicazioni del board:

1. pur non esistendo un timing unico per la rivalutazione radiologica dei pazienti in trattamento con alectinib, ogni caso andrebbe accuratamente valutato e sarebbe opportuno che il controllo venisse eseguito almeno ogni 4 mesi, con TAC total body con mdc, per poter valutare tempestivamente eventuali risposte o progressioni;
2. è ragionevole pensare che in caso di oligoprogressione la scelta più indicata sia quella di proseguire con la terapia farmacologica, affiancata alla radioterapia stereotassica o a trattamento ablativo locale mirato;
3. il trattamento con alectinib andrebbe proseguito fino al mantenimento del beneficio clinico in assenza di tossicità inaccettabile.

Scelta terapeutica alla progressione dopo la prima linea

L'attuale strategia terapeutica prevede una sequenza di inibitori di ALK di diversa generazione che, partendo da alectinib, cerchino di ridurre la velocità di crescita della neoplasia affrontando, laddove possibile, il meccanismo di resistenza biomolecolare sottostante.

Grazie a questa strategia è oggi possibile stimare che la sopravvivenza globale sia quattro volte maggiore rispetto a una popolazione "wild-type" per ALK e che anche la presenza di metastasi cerebrali, normalmente sede di malattia prognosticamente sfavorevole, non determina una caratterizzazione negativa in termini di sopravvivenza.

A oggi non è ancora chiaro quale sia la migliore sequenza terapeutica dopo una prima linea di terapia con alectinib: sono in corso studi clinici che prevedono l'utilizzo di lorlatinib (inibitore di ALK di 3 generazione) a progressione dopo alectinib¹⁴.

Il board, quindi, in assenza di farmaci approvati in sequenza dopo un prima linea con alectinib, raccomanda, ove possibile, di rivalutare istologicamen-

te o con biopsia liquida il paziente o inserirlo in uno studio clinico che possa valutare le varianti di ALK ed eventuali meccanismi di resistenza per la scelta dei farmaci a progressione

Prospettive

Durante il meeting virtuale svoltosi il 26 ottobre 2020, cui hanno partecipato 10 clinici di diversi centri oncologici laziali, è stata sottolineata l'importanza per la gestione dei pazienti con tumore del polmone dell'esistenza di un team multidisciplinare, un gruppo di medici con diverse competenze riuniti periodicamente per discutere l'approccio migliore sia diagnostico sia terapeutico.

Dal punto di vista diagnostico, una problematica antica ma ancora molto attuale è quella dell'adeguatezza del campione biotico, fondamentale per la ricerca del biomarcatore predittivo di risposta a un trattamento farmacologico mirato.

Anche la metodica di ricerca non sempre è univoca: è possibile utilizzare sia l'ibridizzazione in situ in fluorescenza (FISH) e l'immunoistochimica (IHC), sia la RT/PCR.

Ultimamente, nei laboratori di patologia molecolare si sta diffondendo l'utilizzo della biopsia liquida, basata sull'analisi del DNA circolante, come surrogato alla biopsia del tessuto. Oltre alla RT-PCR e alla digital PCR sono nati nuovi pannelli di next generation sequencing (NGS) che identificano contemporaneamente tutti i diversi tipi di alterazioni genetiche esistenti¹⁵.

Tale metodica, grazie alla sua velocità, sensibilità e specificità, rappresenta una rivoluzione nella ricerca biologica e medica.

A luglio del 2020 l'AIOM ha pubblicato le raccomandazioni per l'esecuzione di test molecolari su biopsia liquida, indicandone non solo i vantaggi ma anche le criticità (possibili falsi negativi) soprattutto quando non è possibile avere tessuto da analizzare¹⁶.

In definitiva la grande responsabilità continua a essere per il medico oncologo quella di arrivare a una diagnosi completa del profilo molecolare del paziente con NSCLC in stadio avanzato.

In questo senso la rivoluzione culturale derivante dalla multidisciplinarietà ha consentito un miglioramento non solo dell'iter diagnostico ma anche della gestione della fase terapeutica.

È compito di tutto il team multidisciplinare un aggiornamento continuo scientifico che porti a un allineamento di comportamenti e di decisioni terapeutiche che potranno certamente contribuire a migliorare la sopravvivenza e la qualità di vita ai pazienti.

Dichiarazione: il meeting è stato supportato con contributo non condizionante di Roche Spa.

Conflitto di interessi: SR ha collaborato con MSd, Boehringer e Roche; MR ha ricoperto ruolo di speaker bureau/consultant per Roche, BMS, MSD, Boehringer Ingelheim, AstraZeneca; gli altri autori dichiarano l'assenza di conflitto di interessi.

Bibliografia

1. Vavalà T, Novello S. Alectinib in the treatment of ALK-positive non-small cell lung cancer: an update on its properties, efficacy, safety and place in therapy. *Ther Adv Med Oncol* 2018; 10: 1758835918789364.
2. Guérin A, Sasane M, Zhang J, et al. Brain metastases in patients with ALK+ non-small cell lung cancer: clinical symptoms, treatment patterns and economic burden. *J Med Econ* 2015; 18: 312-22.
3. Chia PL, Mitchell P, Dobrovic A, John T. Prevalence and natural history of ALK positive non-small-cell lung cancer and the clinical impact of targeted therapy with ALK inhibitors. *Clin Epidemiol* 2014; 6: 423-32.
4. Solomon B, Wilner KD, Shaw AT. Current status of targeted therapy for anaplastic lymphoma kinase-rearranged non-small cell lung cancer. *Clin Pharmacol Ther* 2014; 95: 15-23.
5. 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: 829-38.
6. Zhang I, Zaorsky NG, Palmer JD, Mehra R, Lu B. Targeting brain metastases in ALK-rearranged non-small-cell lung cancer. *Lancet Oncol* 2015w; 16: e510-21.
7. Ly AC, Olin JL, Smith MB. Alectinib for advanced ALK-positive non-small-cell lung cancer. *Am J Health Syst Pharm* 2018; 75: 515-22.
8. Yoshimura Y, Kurasawa M, Yoroza K, Puig O, Bordogna W, Harada N. Antitumor activity of alectinib, a selective ALK inhibitor, in an ALK-positive NSCLC cell line harboring G1269A mutation: efficacy of alectinib against ALK G1269A mutated cells. *Cancer Chemother Pharmacol* 2016; 77: 623-8.
9. US FDA. Alectinib approved for (ALK) positive metastatic non-small cell lung cancer (NSCLC). Disponibile su: <https://bit.ly/36GVuzX> [ultimo accesso 4 dicembre 2020].
10. Alectinib. Scheda tecnica. Disponibile su: <https://bit.ly/39EEE6V> [ultimo accesso 4 dicembre 2020].
11. Camidge DR, Dziadziuszko R, Peters S, et al. Updated efficacy and safety data and impact of the EML4-ALK fusion variant on the efficacy of alectinib in untreated ALK-positive advanced non-small cell lung cancer in the global phase III ALEX Study. *J Thorac Oncol* 2019; 14: 1233-43.
12. Mok T, Camidge DR, Gadgeel SM, et al. Updated overall survival and final progression-free survival data for patients with treatment-naïve advanced ALK-positive non-small-cell lung cancer in the ALEX study. *Ann Oncol* 2020; 31: 1056-64.
13. Gadgeel SM, Gandhi L, Riely GJ, et al. Safety and activity of alectinib against systemic disease and brain metastases in patients with crizotinib-resistant ALK-rearranged non-small-cell lung cancer (AF-002JG): results from the dose-finding portion of a phase 1/2 study. *Lancet Oncol* 2014; 15: 1119-28.
14. www.clinicaltrials.gov
15. Letovanec I, Finn S, Zygoura P. Evaluation of NGS and RT-PCR methods for ALK rearrangement in European NSCLC patients: results from the European Thoracic Oncology Platform Lungscape. *J Thorac Oncol* 2018; 13: 413-25.
16. Gruppo di lavoro AIOM. Raccomandazioni 2020 per l'esecuzione di test molecolari su biopsia liquida in oncologia. Disponibile su: <https://bit.ly/3giv4ba> [ultimo accesso 4 dicembre 2020].

Indirizzo per la corrispondenza:

Dott. Serena Ricciardi
UOSD Pneumologia Oncologia
Az. Ospedaliera San Camillo Forlanini
Circonvallazione Gianicolense 87
00152 Roma
E-mail: ricciardi.serena@alice.it