

Efficacia di pralsetinib in un paziente con adenocarcinoma polmonare in stadio avanzato positivo per riarrangiamento di RET: l'importanza del Comprehensive Genomic Profiling

MICHELE MONTRONE¹, VITO LONGO¹, ANNAMARIA CATINO¹, PAMELA PIZZUTILO¹, DOMENICO GALETTA¹

¹IRCCS Istituto Tumori Giovanni Paolo II, SSD Oncologia Medica per la Patologia Toracica, Bari

Pervenuto il 6 dicembre 2020. Accettato il 9 dicembre 2020.

Riassunto. Le moderne metodiche di profilazione genica hanno consentito negli ultimi anni un notevole progresso nella conoscenza delle alterazioni molecolari nell'ambito del carcinoma polmonare non a piccole cellule (NSCLC). In alcuni casi è stato riconosciuto a esse un ruolo patogenetico ed è stato possibile sviluppare terapie mirate in grado di inibire la proliferazione tumorale mediante il blocco selettivo e specifico dell'attività enzimatica delle proteine relative anomale. Tali trattamenti hanno consentito di migliorare l'efficacia dei trattamenti minimizzando la tossicità. È oggi indispensabile l'applicazione di metodiche di Comprehensive Genomic Profiling anche nella pratica clinica, al fine di consentire il miglior trattamento disponibile per ciascun paziente, eventualmente anche nell'ambito di trial clinici. Di seguito riportiamo la storia clinica di un paziente con adenocarcinoma del polmone in stadio avanzato con diagnosi molecolare di fusione di RET, trattato con pralsetinib con ottima risposta clinica e radiologica e buona tollerabilità. Questo caso clinico sottolinea l'importanza della più ampia profilazione molecolare in pazienti con NSCLC in stadio avanzato (specie per l'istologia non squamosa) già dal momento della diagnosi prima dell'avvio del trattamento di prima linea.

Parole chiave. Adenocarcinoma polmonare, pralsetinib.

Efficacy of pralsetinib in a patient with advanced lung adenocarcinoma positive for RET rearrangement: the importance of Comprehensive Genomic Profiling.

Summary. Modern gene profiling techniques have allowed in recent years considerable progresses in the knowledge of molecular alterations in the context of non-small cell lung cancer (NSCLC). In some cases, these alterations have been recognized as having a pathogenic role and targeted therapies capable of inhibiting tumor proliferation by selective and specific blocking of the enzymatic activity of the related abnormal proteins have been developed. This has made it possible to improve the effectiveness of the treatments by minimizing toxicity. Today it is essential to apply Comprehensive Genomic Profiling methods also in clinical practice, in order to allow the best treatment available for each patient, possibly also in the context of clinical trials. Below we report the clinical history of a patient with advanced stage adenocarcinoma of the lung with molecular diagnosis of RET fusion, treated with pralsetinib with excellent clinical and radiological response and good tolerability. This clinical case emphasizes the importance of the broader molecular profiling in patients with advanced NSCLC (especially for non-squamous histology) from the diagnosis before starting first-line treatment.

Key words. Lung adenocarcinoma, pralsetinib.

Introduzione

Il tumore del polmone rappresenta una delle principali cause di morte cancro-correlate al mondo¹. La maggior parte dei casi di tumori polmonari è rappresentata dal carcinoma polmonare non a piccole cellule (NSCLC)² che in circa il 70% dei pazienti si presenta alla diagnosi in stadio localmente avanzato o metastatico.

Lo scenario terapeutico della malattia avanzata nel NSCLC ha subito un profondo cambiamento nell'ultima decade, passando da trattamenti con doppie terapie di chemioterapia a base di platino in funzione del tipo istologico (squamosi vs non squamosi), a terapie personalizzate sulla base della presenza di peculiari alterazioni genetiche responsabili della proliferazione tumorale (definite *driver*), come nel caso delle mutazioni attivanti di EGFR. Si aggiunga poi l'implementazione terapeutica rappresentata

dall'immunoterapia da sola o in combinazione con la chemioterapia.

La conoscenza delle alterazioni molecolari (*driver* e non) nel NSCLC si è andata progressivamente ampliando nel corso degli anni, grazie al miglioramento tecnologico in biologia molecolare e all'impiego di tecniche di Comprehensive Genomic Profiling (CGP), come la Next Generation Sequencing (NGS). Ciò ha reso possibile in parallelo lo sviluppo di inibitori specifici per l'attività enzimatica delle molecole corrispondenti alla singola alterazione. Per CGP si intende una metodica di laboratorio che consenta di conoscere tutte le caratteristiche genetiche di un individuo o di un determinato tipo cellulare e il modo in cui tali geni interagiscono tra loro e con l'ambiente. Tali tecnologie hanno reso possibile lo screening simultaneo di un enorme numero di geni in uno stesso campione tumorale e hanno cambiato profondamente la ricerca nella patologia toracica. Nel corso degli anni si sono aggiunti a EGFR ulteriori target molecolari suscettibili

di trattamenti mirati, per i quali sono disponibili molecole dotate di provata efficacia terapeutica, quali i riarrangiamenti di ALK, di ROS1, le mutazioni V600E di BRAF, le mutazioni dell'esone 14 di MET e più recentemente la mutazione G12C di KRAS, i riarrangiamenti di NTRK e RET. Inibitori selettivi sono stati sviluppati per le singole alterazioni geniche, consentendo il miglioramento dell'outcome in determinati subset di pazienti rispetto alla chemioterapia o immunoterapia. Trattandosi di inibitori specifici anche la tollerabilità del trattamento è di gran lunga maggiore rispetto alla chemioterapia con un profilo di tossicità. Questo ha determinato la necessità di utilizzare metodiche di analisi molecolare sempre più raffinate anche nella pratica clinica al fine di fornire al paziente il miglior trattamento disponibile nel minor tempo possibile.

I riarrangiamenti del gene RET rappresentano uno dei driver molecolari nel NSCLC³ che sta suscitando notevole interesse per lo sviluppo di inibitori specifici. Si riscontrano nell'1-2% dei NSCLC e sono più frequenti in soggetti non fumatori o deboli fumatori, in giovane età e con istologia di adenocarcinoma³⁻⁷. Inibitori multitarget delle tirosinkinasi sono stati testati in pazienti con NSCLC RET-positivi e sono disponibili evidenze da serie retrospettive o piccoli studi di fase II che hanno dimostrato modesta efficacia con scarsa tollerabilità legata all'attività off-target di tali molecole; dato lo scarso numero di pazienti non possono comunque essere tratte conclusioni definitive⁸. Inibitori selettivi di RET, quali selpercatinib e pralsetinib, hanno dimostrato, invece, notevole efficacia clinica in soggetti con tumori solidi RET-positivi in trial di fase I/II^{9,10} e rappresentano una interessante strategia terapeutica in questi pazienti.

Viene di seguito presentato il caso di un uomo affetto da NSCLC in stadio avanzato positivo per il riarrangiamento di RET (KIF5B), trattato con pralsetinib.

Caso clinico

Il caso riportato riguarda un soggetto di genere maschile di 69 anni, non fumatore, ex ufficiale mercantile, con esposizione a combustibile esausto durante l'attività lavorativa. Non riferisce particolari comorbidità, a eccezione di ipertensione arteriosa e ipercolesterolemia, né familiarità per patologie oncologiche.

L'esordio clinico è stato caratterizzato dalla insorgenza di ipostenia dell'emisima di sinistra con evidenza radiologica di un processo espansivo in sede parietale destra. Ricoverato d'urgenza in neurochirurgia, eseguiva una TC con rilievo di un voluminoso processo espansivo polmonare destro. Veniva sottoposto a intervento di metastasectomia cerebrale con diagnosi istologica di adenocarcinoma a verosimile origine polmonare. Eseguiva successivamente anche una biopsia TC-guidata della lesione polmonare destra con conferma istologica di adenocarcinoma polmonare.

A distanza di circa venti giorni accedeva per una prima visita presso l'Ambulatorio di Oncologia Medica per la Patologia Toracica del nostro Istituto, riferendo un miglioramento della sintomatologia neurologica, ma lamentando la comparsa di tosse secca e sintomatologia dolorosa all'emitorace di destra. In tale occasione venivano avviate, sul tessuto della metastasi cerebrale, le determinazioni molecolari necessarie a valutare la terapia di prima linea e veniva richiesta una TC di stadiazione basale.

La TC documentava progressione di malattia sul primitivo ed evidenza di localizzazioni scheletriche multiple a livello del rachide dorsale, del femore destro e dell'emibacino di destra. I fattori predittivi di risposta evidenziavano una espressione di PD-L1 pari al 90%, in assenza di ulteriori alterazioni molecolari utili all'avvio di un trattamento mirato (EGFR, BRAF wild type; ALK e ROS1 non traslocati). Pur in presenza di un tendenziale scadimento del performance status (ECOG 1-2) per il peggioramento della sintomatologia dolorosa toracica e della tosse, nonostante l'overespressione di PD-L1 che avrebbe permesso l'avvio di un trattamento con pembrolizumab in prima linea, si decideva, trattandosi di un non fumatore, di avviare un'ulteriore indagine di CGP su tessuto mediante FoundationOne® CDx. Il risultato del test documentava la presenza, sullo stesso tessuto tumorale, di una fusione di RET (KIF5B). Il paziente è stato pertanto arruolato nel programma di accesso allargato a pralsetinib, avviando il trattamento a distanza di circa un mese dalla prima visita presso la nostra struttura. A distanza di tre mesi si riscontrava una risposta a livello del tumore e delle localizzazioni scheletriche (figura 1), confermata anche alla successiva rivalutazione. Il paziente non è stato sottoposto a trattamento di radioterapia sull'encefalo in toto o sulla sede chirurgica e non ha presentato, a distanza di 4 mesi dall'inizio del pralsetinib segni di recidiva a livello locale o ulteriori focolai di malattia intracranici. Il trattamento è stato discretamente tollerato, con leucopenia G1 e ipertransaminasemia G2 quale tossicità maggiore, risolta dopo sospensione temporanea per 7 giorni.

La terapia è tutt'ora in corso con persistenza di risposta.

Discussione e conclusioni

L'efficacia di pralsetinib in tumori solidi positivi per fusione di RET è stata valutata nello studio registrativo ARROW (NCT03037385), trial di fase I/II che arruolava pazienti con tumori solidi RET-positivi in stadio avanzato i cui risultati aggiornati sono stati presentati ad ASCO 2020^{9,11}. I risultati sono estremamente interessanti e hanno evidenziato una overall response rate (ORR) del 73% in prima linea e del 61% nei pazienti pretrattati con platino, oltre a un'interessante attività intracranica, una disease control rate (DCR) del 91% e un buon profilo di tossicità^{9,12}.

Sulla base di tali risultati, la Food and Drug Administration (FDA) ha recentemente approvato pral-

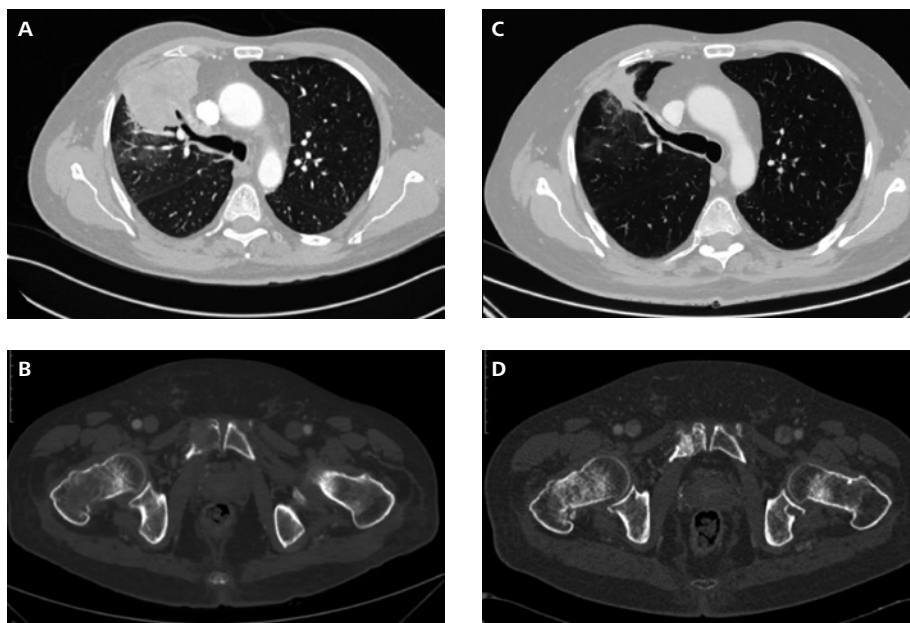


Figura 1. Valutazione TC al basale (A, B) e alla prima rivalutazione dopo 3 mesi di trattamento (C, D).

setinib in pazienti adulti con NSCLC metastatico positivo per una fusione di RET, insieme al *companion diagnostic test* Oncomine Dx Target (ODxT) Test (Life Technologies Corporation)¹³.

È attualmente in corso lo studio di fase III Acceler-RET (NCT04222972), che sta confrontando l'impiego di pralsetinib in prima linea, alla dose di 400 mg al giorno, con una chemioterapia standard a base di platino (scelta dagli sperimentatori sulla base dell'istologia) in pazienti con NSCLC in stadio avanzato (non squamosi e squamosi) positivi per fusione di RET; endpoint primario dello studio la Progression Free Survival (PFS)¹⁴.

Il caso clinico presentato conferma l'efficacia di pralsetinib in pazienti con riarrangiamento di RET e sottolinea l'importanza di eseguire un test di CGP alla diagnosi, per determinare le potenziali alterazioni molecolari suscettibili di trattamento mirato.

Il mancato riconoscimento della fusione di RET avrebbe comportato la scelta di un trattamento inadeguato con l'impiego di immunoterapia in prima linea, considerata la verosimile scarsa efficacia degli immuno-checkpoint inibitori in questo subset di pazienti⁸.

Per quanto alcune alterazioni molecolari siano rare, il potenziale beneficio derivante da un trattamento con inibitori specifici, in indicazione o nell'ambito di trial clinici, è tale da non giustificare la mancata esecuzione del test. L'analisi molecolare dovrebbe essere eseguita preferibilmente alla diagnosi e il risultato dovrebbe seguire l'esame istologico nella malattia avanzata. Qualora sia necessario avviare per motivi clinici un trattamento chemioterapico (rapida progressione clinica tale da non consentire l'attesa dei tempi del test), un'analisi di CGP deve essere comunque garantita anche a posteriori. La mancata esecuzione di una determinazione molecolare completa potrebbe

rappresentare un danno per il paziente, soprattutto qualora venga avviato a trattamenti potenzialmente inefficaci, negando di fatto una chance terapeutica in presenza di una alterazione molecolare suscettibile di terapia.

Le tecnologie di CGP dovrebbero pertanto essere eseguite in tutti i casi di NSCLC in stadio avanzato, al fine di garantire il trattamento più adeguato nel minor tempo possibile. Risulta, inoltre, di fondamentale importanza una condivisione, nell'ambito di *molecular tumor board*, dei singoli casi con mutazioni rare o con caratteristiche cliniche che potrebbero far pensare ad alterazioni genetiche non diagnosticate (specie se sono state impiegate tecnologie di biologia molecolare meno raffinate), al fine di indicare l'esecuzione dei test più appropriati, indirizzare la scelta terapeutica o garantire l'accesso a trial clinici in ambito nazionale.

Conflitto di interessi: gli autori dichiarano l'assenza di conflitto di interessi.

Bibliografia

1. Fitzmaurice C, Abate D, Abbasi N, et al. Global, regional, and national cancer incidence, mortality, years of life lost, years lived with disability, and disability-adjusted life-years for 29 cancer groups, 1990 to 2017: a systematic analysis for the global burden of disease study. *JAMA Oncol*; 5: 1749-68.
2. Govindan R, Page N, Morgensztern D, et al. Changing epidemiology of small-cell lung cancer in the United States over the last 30 years: analysis of the surveillance, epidemiologic, and end results database. *J Clin Oncol* 2006; 24: 4539-44.
3. Lipson D, Capelletti M, Yelensky R, et al. Identification of new ALK and RET gene fusions from colorectal and lung cancer biopsies. *Nat Med* 2012; 18: 382-4.
4. Yoh K, Seto T, Satouchi M, Nishio M, Yamamoto N, Murakami H, et al. Vandetanib in patients with previously

- treated RET-rearranged advanced non-small-cell lung cancer (LURET): an open-label, multicentre phase 2 trial. *Lancet Respir Med* 2017; 5: 42-50.
5. Wang R, Hu H, Pan Y, et al. RET fusions define a unique molecular and clinicopathologic subtype of non-small-cell lung cancer. *J Clin Oncol* 2012; 30: 4352-9.
 6. Kohno T, Ichikawa H, Totoki Y, et al. KIF5B-RET fusions in lung adenocarcinoma. *Nat Med* 2012; 18: 375-7.
 7. Takeuchi K, Soda M, Togashi Y, et al. RET, ROS1 and ALK fusions in lung cancer. *Nat Med* 2012; 18: 378-81.
 8. Stinchcombe TE. Current management of *RET* rearranged non-small cell lung cancer. *Ther Adv Med Oncol* 2020; 12: 175883592092863.
 9. Subbiah V, Hu MI-N, Gainor JF, et al. Clinical activity of the RET inhibitor pralsetinib (BLU-667) in patients with RET fusion+ solid tumors. *J Clin Oncol* 2020; 38 (15_suppl): 109.
 10. Drilon A, Oxnard GR, Tan DSW, et al. Efficacy of Selpercatinib in RET Fusion-Positive Non-Small-Cell Lung Cancer. *N Engl J Med* 2020; 383: 813-24.
 11. Gainor JF, Curigliano G, Kim D-W, et al. Registrational dataset from the phase I/II ARROW trial of pralsetinib (BLU-667) in patients (pts) with advanced RET fusion+ non-small cell lung cancer (NSCLC). *J Clin Oncol* 2020; 38 (15_suppl): 9515.
 12. Cagle PT, Dacic S. Lung cancer and the future of pathology. *Arch Pathol Lab Med* 2011; 135: 293-5.
 13. FDA approves pralsetinib for lung cancer with RET gene fusions. FDA [cited 2020 Nov 28]. Disponibile su: <https://bit.ly/3rkgzsv> [ultimo accesso 2 dicembre].
 14. AcceleRET Lung Study of Pralsetinib for 1L RET Fusion-positive, Metastatic NSCLC - Full Text View - ClinicalTrials.gov [cited 2020 Nov 28]. Disponibile su: <https://bit.ly/3rsm9sS> [ultimo accesso 2 dicembre].