

ORIGINAL RESEARCH

La gestione del tumore al polmone non a piccole cellule (NSCLC) ALK positivo – l'esperienza dell'Azienda USL Toscana Nord-Ovest

The management of ALK⁺ NSCLC patients – the experience of the North-West Tuscany area [article in Italian]

Educational Section

Andrea Camerini¹, Chiara Caparello², Maria Cristina Pennucci³, Matteo Rotellini⁴, Irene Stasi⁵, Alessandro Torrini⁶, Enrico Vasile⁷

¹Oncologia Medica-Ospedale Versilia – Azienda USL Toscana Nord Ovest, Camaiore (LU), Italy; ²DH Oncologico – Azienda USL Toscana Nord Ovest, Piombino (LI), Italy; ³Oncologia Medica Ospedale Massa-Carrara, Carrara (MS), Italy; ⁴Anatomia Patologica – Polo Nord ATNO – sede di Carrara, Carrara (MS), Italy; ⁵Oncologia Medica – Ospedale Civile Livorno, Azienda USL Toscana Nord Ovest, Livorno, Italy; ⁶Pneumologia-Ospedale Versilia – Azienda USL Toscana Nord Ovest, Camaiore (LU), Italy; ⁷Oncologia, Azienda Ospedaliero-Universitaria Pisana, Pisa, Italy

Abstract

The *ALK* (anaplastic lymphoma kinase) gene translocation is an oncogenic driver of fundamental importance in the treatment of non-small-cell lung cancer (NSCLC), thanks to the clinical benefits obtained with the use of specific ALK inhibitors. Consequently, the prompt identification of the ALK status is fundamental for the therapeutic management of ALK⁺ NSCLC patients. In the USL (Unità Sanitaria Locale) of northwest Tuscany, there was a clear decline in new diagnoses of ALK⁺ NSCLC in the last year. The “*ALK at the center: from science to clinical practice*” project was therefore aimed at bringing attention back to the diagnostic process of NSCLC, in order to verify potential critical issues in identifying the state of ALK that preclude specific target treatments. These issues were addressed by a group of experts through a short questionnaire and a consensus activity carried out through the Nominal Group Technique (NGT). The experts reported a good degree of satisfaction regarding the pathological anatomy procedures and the reporting methods of ALK, with the possibility of improvement regarding the timing, the consultation methods and the clarity of the report. The NGT highlighted how the request for the ALK test should concern all NSCLC patients and emphasized the importance of the timeliness of the report. It also emerged that the NGS technique still plays a marginal role in determining the state of ALK. A widely shared opinion also regards the evaluation of the patient's diagnostic process, which should become a key moment of the GOM (Gruppi Oncologici Multidisciplinari – Multidisciplinary Oncology Groups) and the availability of an adequate amount of sample that has to be considered a priority at the time of tissue sampling.

Keywords: ALK, ALK⁺, ALK status, diagnostic process of NSCLC, non-small-cell lung cancer, NSCLC, NSCLC ALK⁺.

Riassunto

La traslocazione del gene *ALK* (*anaplastic lymphoma kinase*) è un driver oncogenico di importanza basilare nel trattamento del carcinoma polmonare non a piccole cellule (NSCLC), grazie ai benefici clinici ottenuti con l'utilizzo di inibitori specifici per ALK. Di conseguenza, la tempestiva determinazione dello stato di ALK è fondamentale per la gestione terapeutica dei pazienti NSCLC ALK⁺. Nell'Azienda USL Toscana Nord Ovest si è riscontrato nell'ultimo anno un chiaro calo delle nuove diagnosi di NSCLC ALK⁺. Il progetto “*ALK al centro: dalla scienza alla pratica clinica*” nasce pertanto con l'obiettivo di riportare l'attenzione sull'iter diagnostico del NSCLC, al fine di verificare che non ci siano criticità nell'identificazione dello stato di ALK che precludano ai pazienti i trattamenti target specifici. Queste tematiche sono state affrontate da un gruppo di esperti tramite un breve questionario e una attività di *consensus* svolta mediante *Nominal Group Technique* (NGT). Dal confronto è emerso un buon grado di soddisfazione riguardo le procedure di anatomia patologica e le modalità di refertazione di ALK, con possibilità di miglioramento circa le tempistiche, le modalità di consultazione e la chiarezza del referto. Il confronto mediante NGT ha evidenziato come la richiesta del test di ALK debba riguardare tutti i pazienti NSCLC ed ha enfatizzato l'importanza della tempestività del referto. È emerso inoltre come la tecnica NGS abbia ancora un ruolo marginale nella determinazione dello stato di ALK. È risultata inoltre ampiamente condivisa l'idea che la valutazione dell'iter diagnostico del paziente debba diventare un momento chiave del

GOM e che la disponibilità di un'adeguata quantità di campione sia da ritenersi prioritaria al momento del prelievo del tessuto.

Punti Chiave

- La tempestiva determinazione dello stato di *ALK* è fondamentale per la gestione terapeutica dei pazienti NSCLC *ALK*⁺.
- Il progetto “*ALK al centro: dalla scienza alla pratica clinica*” nasce con l'obiettivo di riportare l'attenzione sull' iter diagnostico del NSCLC, per verificare che non ci siano criticità nell'identificazione dello stato di *ALK* che precludano ai pazienti i trattamenti target specifici.
- È stato riportato un buon grado di soddisfazione riguardo le procedure di anatomia patologica e le modalità di refertazione di *ALK*, con la possibilità di miglioramento circa le tempistiche, le modalità di consultazione e la chiarezza del referto.
- La richiesta del test di *ALK* deve riguardare tutti i pazienti NSCLC.

- La tempestività del referto è fondamentale per una efficiente gestione dei pazienti NSCLC *ALK*⁺.
- La tecnica NGS ha ancora un ruolo marginale nella determinazione dello stato di *ALK*.
- La valutazione dell'iter diagnostico del paziente deve diventare un momento chiave del GOM.
- La disponibilità di un'adeguata quantità di campione è da ritenersi prioritaria al momento del prelievo del tessuto.

Keywords: carcinoma polmonare non a piccole cellule, NSCLC, *ALK*, NSCLC *ALK*⁺, iter diagnostico del NSCLC, stato di *ALK*.

Citation

Camerini A, Caparello C, Pennucci MC, Rotellini M, Stasi I, Torrini A, Vasile E. La gestione del tumore al polmone non a piccole cellule (NSCLC) *ALK* positivo – l'esperienza dell'Azienda USL Toscana Nord-Ovest. *Drugs Context*. 2021;10:2021-8-8. <https://doi.org/10.7573/dic.2021-8-8>

Introduzione

Il carcinoma polmonare rappresenta, oggi, la prima causa di morte per neoplasia negli uomini e la terza nelle donne, dopo il tumore della mammella e quello del colon retto.¹ Sulla base delle caratteristiche istopatologiche, il carcinoma polmonare non a piccole cellule (*non-small cell lung cancer*, NSCLC) costituisce l'80–85% dei carcinomi polmonari. Tra questi, il NSCLC con traslocazione del gene *ALK* (*Anaplastic Lymphoma Kinase* – Chinasi del Linfoma Anaplastico, NSCLC *ALK*⁺) rappresenta una delle forme più rare. Identificato per la prima volta nel 2007,² il riarrangiamento del gene *ALK* interessa complessivamente il 2-7% dei casi di NSCLC, con stime che indicano una prevalenza di circa 2.200-2.900 pazienti.^{3,4} Benché le caratteristiche cliniche non consentano sempre di supporre la presenza di un fenotipo NSCLC *ALK*⁺,⁵ i pazienti con tumore *ALK* traslocato tendono a presentare caratteristiche cliniche specifiche, tra cui sesso femminile, storia di tabagismo lieve o assente e giovane età.⁶

ALK è un recettore tirosin-chinasico che riveste un ruolo importante nello sviluppo del sistema nervoso.⁷ I riarrangiamenti del gene *ALK* determinano l'espressione di proteine di fusione di *ALK* costitutivamente attive che, a loro volta, innescano cascate di segnale intracellulare stimolando la crescita e la sopravvivenza del tumore.⁸

In particolare, la traslocazione di *ALK* è ormai stata riconosciuta come un driver oncogenico di importanza basilare nel trattamento del NSCLC, sin da quando crizotinib, primo inibitore tirosin chinasico (TKI) di *ALK*, aveva dimostrato, nello studio PROFILE 1014, la sua efficacia rispetto alla chemioterapia, con una percentuale di risposte obiettive pari al 74% e una mediana di sopravvivenza libera da progressione (PFS) di 10.9 mesi (95% IC 8.3–13.9).⁹

L'utilizzo prolungato nel tempo di crizotinib può però causare sviluppo di resistenze alla terapia.¹⁰ Questo ha portato al successivo sviluppo degli inibitori di *ALK* di seconda generazione, nel dettaglio ceritinib, alectinib, e brigatinib.¹

Alectinib è un inibitore di *ALK* di seconda generazione, inizialmente sviluppato con l'obiettivo di superare i meccanismi di resistenza al crizotinib.¹⁰ Alectinib ha una migliore capacità di penetrazione della barriera emato-encefalica e di raggiungimento di alte concentrazioni nel sistema nervoso centrale, aumentando così la sua efficacia nella prevenzione e nel controllo delle localizzazioni cerebrali. I pazienti *ALK*⁺, infatti, hanno un rischio elevato di sviluppare metastasi cerebrali, che si osservano in circa il 30% dei casi al momento della diagnosi¹¹ e nel 60% dei pazienti in corso di trattamento con crizotinib. Utilizzato come prima linea di trattamento, alectinib ha dimostrato di ridurre del 57% il rischio di morte o progressione rispetto a crizotinib (HR 0.43, 95% IC 0.32–0.58). La PFS mediana per alectinib è stata di 34.8 mesi [95% IC 17.7 - non valutabile (NE)] rispetto a 10.9 mesi (95% IC 9.1–12.9) di crizotinib. Il beneficio in termini di PFS di alectinib è stato mantenuto indipendentemente dalla presenza di metastasi cerebrali al basale.^{12,13} All'ultimo *update* dello studio registrativo di fase III 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 sopravvivenza globale (OS) non è stata ancora raggiunta nel braccio alectinib mentre per crizotinib è risultata di 57.4 mesi (95% IC 34.6– non-stimabile [NE]).¹⁴

Lo studio ASCEND-4 di fase III randomizzato ha valutato l'efficacia e la sicurezza di ceritinib per il trattamento di pazienti con NSCLC *ALK*⁺ in stadio avanzato che non avevano ricevuto

precedenti trattamenti sistemici con terapie antineoplastiche (incluso un inibitore ALK), su un totale di 376 pazienti randomizzati 1:1 a ricevere ceritinib o chemioterapia. Lo studio ha raggiunto il suo obiettivo primario dimostrando un miglioramento statisticamente significativo nella PFS valutata dal comitato di revisione indipendente in cieco (BIRC; 16.6 mesi vs 8.1 mesi; HR 0.55, 95% IC 0.42–0.73).¹⁵ Tuttavia, ceritinib è risultato associato ad un'alta frequenza di eventi avversi gastrointestinali e tossicità epatica, insieme ad alte percentuali di eventi avversi di grado 3 o 4 e interruzioni della dose.

Nel febbraio 2020 brigatinib è stato approvato da EMA per il trattamento in prima linea dei pazienti NSCLC ALK⁺. Lo studio ALTA-1, di fase III, condotto nei pazienti NSCLC ALK⁺, ha dimostrato la superiorità di brigatinib rispetto a crizotinib in termini di PFS valutata dal BIRC (24 mesi *versus* 11 mesi; HR 0.49, 95% IC 0.33–0.74). Inoltre, la percentuale di risposte obiettive è stata pari al 71% e al 60%, rispettivamente, con brigatinib e crizotinib.¹⁶

Una quarta opzione terapeutica, lorlatinib, appartiene a una terza generazione di inibitori di ALK e attualmente il suo utilizzo è approvato per il trattamento dei pazienti con NSCLC ALK⁺ in seconda linea solo dopo un trattamento con alectinib o ceritinib, o in terza linea di trattamento dopo crizotinib e almeno un altro TKI ALK.^{17,18}

Il riarrangiamento di *ALK* può essere identificato mediante l'utilizzo di diverse metodiche diagnostiche, quali immunocistochimica (IHC), FISH (*fluorescent in situ hybridization*) e NGS (*Next Generation Sequencing*). La IHC rappresenta oggi la tecnica di riferimento per l'identificazione dei riarrangiamenti di *ALK*. Il NGS, che ha sostituito l'approccio "gene per gene" con l'utilizzo di pannelli genici, consente di identificare contemporaneamente alterazioni molecolari di diversi geni, alcuni dei quali sono oggi già target molecolari di terapie di uso comune nella pratica clinica.

Alla luce dei promettenti benefici clinici ottenuti dai pazienti con NSCLC ALK⁺ con l'utilizzo dei TKI specifici per ALK, la corretta e tempestiva determinazione dello status di *ALK* assume un ruolo fondamentale per la loro corretta gestione terapeutica.

Risulta quindi necessario nella pratica clinica quotidiana garantire l'esecuzione di test diagnostici adeguati a tutti i pazienti con NSCLC, per ottenere la più accurata e completa profilazione molecolare del NSCLC, assicurando quindi l'equità di accesso alle terapie più appropriate per ciascun paziente proprio sulla base del suo profilo molecolare.

Nell'Azienda USL Toscana Nord Ovest, nell'ultimo anno, il numero di pazienti ALK⁺ non è stato in linea con le attese, con un chiaro calo delle nuove diagnosi. Questa osservazione ha evidenziato la necessità di riportare l'attenzione sull'iter diagnostico del NSCLC, al fine di verificare che non ci siano criticità nell'identificazione del riarrangiamento del gene *ALK*, che precludano ai pazienti i trattamenti target specifici.

Il progetto "*ALK al centro: dalla scienza alla pratica clinica*" nasce pertanto con l'obiettivo di analizzare le metodiche di diagnosi eseguite per la determinazione di *ALK*, di condividere la gestione del paziente ALK⁺ all'interno dell'azienda USL Toscana Nord Ovest, al fine di identificare e discutere eventuali criticità in questo percorso.

Partendo da questa realtà, l'obiettivo è quello di proporre possibili soluzioni attuabili anche in contesti più ampi per quanto riguarda l'approccio diagnostico al paziente.

Nell'ambito del progetto, queste tematiche sono state affrontate da un gruppo di esperti tramite un breve questionario online e un successivo confronto diretto nell'ambito di un *Advisory Board*, durante il quale si è svolta un'attività di *consensus* mediante metodica *Nominal Group Technique* (NGT).

Questo articolo presenta e discute criticamente quanto emerso attraverso questi interventi di confronto.

Indagine sulle criticità del percorso attuale di determinazione di ALK

Un *Board Scientifico* composto da sette Esperti (oncologi, patologi e pneumologi/radiologi interventisti) ha valutato le criticità del percorso attuale di determinazione di *ALK* riscontrate nella loro pratica clinica. Prima dell'evento, il Board ha risposto a sei domande nel corso di una survey online, concernenti due macroaree principali.

La prima macroarea ha indagato il grado di soddisfazione dei clinici e gli ambiti di miglioramento delle procedure interne di anatomia patologica. Si è chiesto agli esperti di valutare il percorso del campione cito/istologico all'interno del laboratorio, di definire quale sia l'ambito ottimale di utilizzo della tecnica NGS e quali siano i miglioramenti possibili nel processo di gestione del campione (Tabella 1).

Si è riscontrata per tutte e tre le domande una non uniformità nelle risposte: questo attesta come, da un lato, il problema sia reale e quindi effettivamente da approfondire e affrontare, dall'altro, come il processo di cambiamento riguardo le procedure sia più rapido della capacità di adattamento alle nuove realtà. In particolare, per quanto riguarda l'utilizzo della tecnica NGS, la disomogeneità nelle risposte suggerisce che ci troviamo in un momento di passaggio, nel quale non si è ancora del tutto fiduciosi nel cambiamento tecnologico, che risulta però necessario (Tabella 1).

La seconda macroarea di indagine ha riguardato le tempistiche, le modalità di analisi e di refertazione di *ALK* (Tabella 1). Le risposte dei clinici suggeriscono che il grado di comprensione del referto sia un aspetto che richiede ulteriore ottimizzazione. Inoltre, evidenziano che è richiesta una maggiore automatizzazione nella refertazione, al fine di migliorare le tempistiche di consultazione degli esiti e sottolineano come sia necessario rivedere criticamente tutti gli *steps* che riguardano la gestione del campione, dal suo prelievo all'organizzazione delle analisi successive (Tabella 1).

Tabella 1. Progetto ALK al centro – survey online.

Procedure interne Anatomia Patologica	(%)
Ritieni che il percorso del campione cito/istologico all'interno del laboratorio sia:	
(1) Adeguato per step di analisi e per tempistiche	37
(2) Adeguato per tempistiche non per step di analisi	0
(3) Adeguato per step di analisi non per tempistiche	37
(4) Migliorabile sia in termini di tempistiche che per step di analisi	26
Quale potrebbe essere l'ambito ottimale di utilizzo dell'NGS:	
(1) Al termine del normale iter per i nuovi target	25
(2) Dopo la diagnosi istologica per testare tutti i target (vecchi e nuovi)	25
(3) Solo su specifica richiesta per casi singoli	37
(4) E' ancora troppo costosa per l'utilizzo clinico	13
I miglioramenti possibili nel processo di gestione del campione hanno bisogno di: (risposta multipla)	
(1) Personale dedicato e formato	50
(2) Tecnologia specifica	37
(3) Formazione per personale già in organico	37
(4) Riorganizzazione interna del processo	75
Tempistiche, modalità di analisi e refertazione di ALK	(%)
Il referto di biologia molecolare è:	
(1) Immediatamente comprensibile	62
(2) Completo ma necessita di attenzione nella lettura	25
(3) A volte difficoltoso da interpretare	13
Quale potrebbe essere uno strumento per ottenere più velocemente il referto dopo la chiusura?	
(1) Alert su posta elettronica del richiedente	15
(2) Invio in automatico alla mail del richiedente (o del GOM di riferimento)	62
(3) Report settimanale su mail dei referti completati	15
(4) Alert telefonico	8
Per ottenere una maggior quantità di tessuto per l'analisi si dovrebbe: (risposta multipla)	
(1) Implementare percorsi diagnostici invasivi condivisi	25
(2) Utilizzare sistematicamente EBUS	25
(3) Valutare il paziente al GOM prima della fase diagnostica invasiva	62
(4) Centralizzare il paziente verso ambulatori dedicati anche in ospedali limitrofi	25
(5) Utilizzare aghi di dimensioni adeguate	12

L'ottimizzazione del percorso diagnostico sulla malattia avanzata ALK⁺

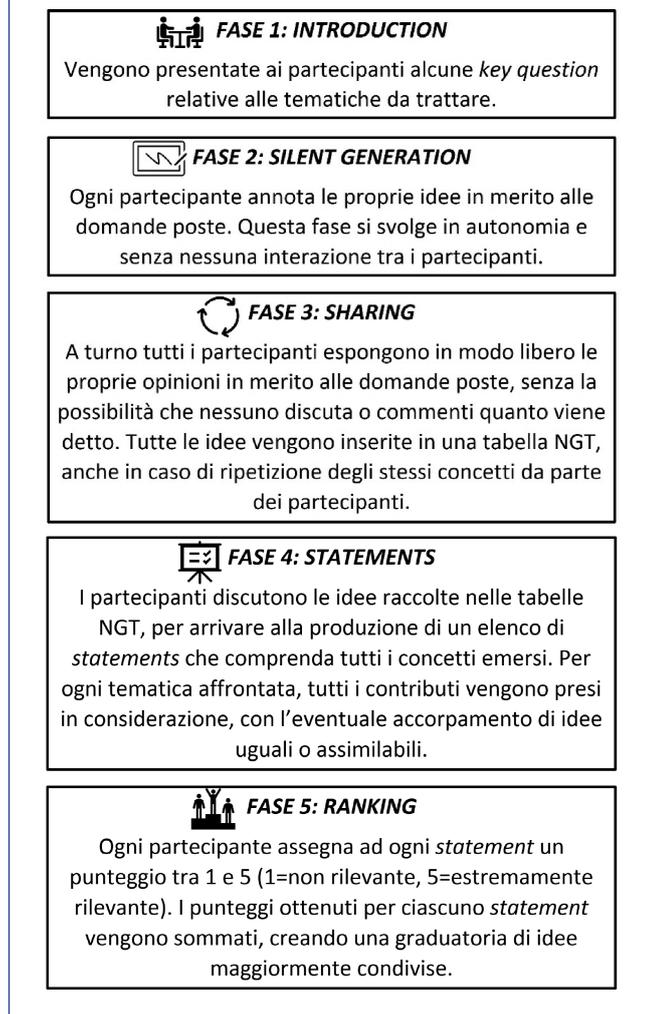
NGT e formulazione degli *statements*

Al fine di definire alcuni interventi pratici per l'ottimizzazione del percorso diagnostico dello NSCLC ALK⁺, gli esperti del *Board Scientifico* si sono confrontati svolgendo un'attività di consenso mediante NGT modificata per la discussione online.

La Figura 1 riassume le cinque fasi previste dalla metodica. Brevemente, la NGT modificata consiste nella presentazione ai partecipanti di alcune *key questions* relative alle tematiche da trattare. Ogni partecipante condivide le proprie opinioni relative alle domande, senza possibilità di interazione, e le risposte vengono annotate in una tabella.

Al termine delle sessioni di NGT previste per ogni *key question*, si procede con la discussione delle idee raccolte, per arrivare infine alla produzione di un elenco di *statements* che ha l'obiettivo di riassumere e descrivere tutti i concetti emersi.

Figura 1. Descrizione delle 5 fasi previste dalla metodica NGT (Nominal Group Technique).



Dopo la creazione dell'elenco di *statements*, ogni partecipante assegna in modo autonomo a ognuno di essi un punteggio tra 1 e 5 (1=non rilevante, 5=estremamente rilevante). I punteggi ottenuti per ciascuno *statement* vengono sommati, creando una graduatoria di idee giudicate maggiormente rilevanti.

Nell'ambito del presente progetto sono state discusse le seguenti *Key Questions* e i relativi spunti di approfondimento:

1. *Procedure interne di anatomia patologica: grado di soddisfazione e ambiti di miglioramento:*
 - Come ritiene il percorso del campione cito/istologico all'interno del laboratorio?
 - Quale potrebbe essere l'ambito ottimale di utilizzo dell'NGS?
 - Quali strategie e ambiti di miglioramento possono essere implementati nel processo di gestione del campione?

2. *Tempistiche, modalità di analisi e refertazione di ALK:*

- Qual è il grado di comprensione del referto di biologia molecolare?
- Quale potrebbe essere uno strumento per ottenere più velocemente il referto dopo la chiusura?
- Quali strategie possono essere implementate per ottenere una maggior quantità di tessuto per l'analisi?

Al termine della sessione di NGT, il *Board Scientifico* è giunto alla formulazione di 25 *statements*. È stata quindi avviata la fase di ranking, mediante condivisione e votazione online degli *statements* prodotti. Al termine, 14 *statements* sono risultati essere di maggiore rilevanza, 8 hanno assunto una rilevanza intermedia e 3 una bassa rilevanza. Al fine di produrre un elenco di *statements* quanto più chiaro ed esaustivo possibile, dopo la fase di *ranking* si è proceduto ad un ulteriore accorpamento di *statements* simili, qualora questi ricadessero nella stessa area di rilevanza. Si è quindi arrivati alla formulazione finale di 16 *statements*: 8 ad alta rilevanza, 5 a rilevanza intermedia e 3 a bassa rilevanza. I 16 *statements* e la loro classificazione finale sono riportati nella Tabella 2.

Definizione delle evidenze e degli ambiti di miglioramento nella gestione del paziente NSCLC ALK⁺

Tramite NGT si è evidenziato, all'interno del *Board Scientifico*, un ampio consenso riguardo il fatto che il test di ALK sia da richiedere per tutti i pazienti con NSCLC, in quanto è ormai noto che a volte si trovano riarrangiamenti di ALK anche in pazienti clinicamente diversi dalla casistica media. Inoltre, si è definito che la comunicazione all'anatomo-patologo delle informazioni cliniche del paziente debba essere una regola, al fine di ottimizzare ulteriormente il processo diagnostico.

Mediante l'analisi degli *statements* che si collocano nell'area di maggior rilevanza è possibile definire alcune aree di miglioramento nell'ambito del processo di gestione del paziente ALK⁺.

Alla luce dell'importanza che assume l'analisi di ALK, la prima necessità da parte dei clinici risulta essere quella di conoscere, in modo più veloce e sistematico, il risultato del test. La disponibilità del referto online, accessibile in seguito alla generazione di un *alert* e mediante credenziali, risulta essere la soluzione maggiormente condivisa. La consultazione del referto, inoltre, deve essere facile e immediata: la presenza di una pagina finale riassuntiva del profilo molecolare del paziente, con eventuali segnalazioni da parte dell'anatomo-patologo, risulta essere una richiesta unanime.

Dall'analisi degli *statements* emerge poi l'esigenza di dare un maggior peso al Gruppo Oncologico Multidisciplinare (GOM): è opinione condivisa che questo dovrebbe essere, in modo sistematico, il luogo di discussione della strategia diagnostica, tramite degli appuntamenti fissi nell'ambito della normale pratica clinica.

Tabella 2. Statements ottenuti mediante NGT riguardo l'ottimizzazione del percorso diagnostico sulla malattia avanzata ALK⁺.

Statements ad alta rilevanza (n=8)	Punteggio
1. Il metodo più veloce per la consultazione dei referti è quello di disporre di credenziali online, in questo modo il referto è facilmente consultabile dal momento stesso in cui viene generato.	25
2. Il test di ALK deve essere eseguito in tutti i pazienti, a volte si trovano riarrangiamenti di ALK anche in pazienti clinicamente diversi dalla casistica media.	24
3. La condivisione del processo diagnostico attraverso il GOM dovrebbe essere un momento fisso e programmato, strutturalmente organizzato per decidere il miglior approccio diagnostico/terapeutico per tutti i pazienti. Sarebbe consigliabile l'utilizzo di sistemi di alert ogni qual volta si rendano disponibili nuove informazioni durante il percorso terapeutico.	23
4. Sarebbe utile inserire in un'unica pagina, al termine del referto, un riassunto conclusivo del profilo molecolare del paziente, con eventuali segnalazioni da parte dell'anatomo-patologo.	23
5. Allo stato attuale, la tecnica NGS può essere riservata a quei pazienti per cui con le normali tecniche di analisi non si sono individuati target terapeutici, ma per i quali esiste la necessità di individuare altri panel mutazionali.	22
6. Si potrebbero unire le piattaforme di centri clinici diversi in un'unica cartella clinica regionale, che genera un <i>alert</i> visibile nell'anagrafica del paziente per la consultazione del referto.	22
7. Le informazioni cliniche del paziente dovrebbero essere fornite all'anatomo-patologo di regola, insieme alla biopsia.	21
8. La centralizzazione dei test diagnostici sembra essere la modalità organizzativa migliore al fine di salvaguardare la qualità del lavoro.	20
Statements di rilevanza intermedia (n=5)	Punteggio
9. Sarebbe utile che il clinico differenziasse i pazienti tra chirurgici/resecabili e metastatici e indicasse come priorità all'anatomo-patologo il referto per i pazienti metastatici, in quanto più urgenti da gestire.	19
10. Mediante immunocistochemica è possibile individuare i riarrangiamenti di ALK presenti nella stragrande maggioranza dei pazienti: al momento deve quindi rimanere una tecnica di riferimento, da utilizzare insieme a nuove metodologie	18
11. Nel paziente metastatico di solito si usa la modalità di raccolta del campione meno invasiva, ma questo concetto dovrebbe essere rivalutato.	18
12. La tecnica NGS potrà essere estesa a più pazienti quando ci sarà la disponibilità di più pannelli multigene e la parallela possibilità di ulteriori opzioni terapeutiche rispetto a quelle attuali.	17
13. Non è necessario fornire le informazioni parziali delle analisi istologiche, in attesa dell'esito globale delle indagini molecolari: il referto deve essere generato quando esiste un profilo molecolare completo.	15
Statements a bassa rilevanza (n=3)	Punteggio
14. La centralizzazione dei test diagnostici comporta una eccessiva perdita di tempo per il trasferimento del campione tra i vari centri, con conseguente ritardo nella refertazione: meglio organizzarsi con le risorse disponibili internamente.	11
15. La tecnica NGS dovrebbe essere usata sempre per i pazienti metastatici, in modo da avere informazioni anche per le linee successive di terapia, visto che è difficile ottenere in un secondo momento ulteriore materiale da analizzare.	11
16. La centralizzazione dei prelievi biotici e dei test diagnostici rallenta il processo di refertazione perché manca la comunicazione diretta tra clinico e anatomo-patologo.	10

Nonostante sia emersa l'importanza di una precisa definizione dell'*iter* diagnostico, la modalità di raccolta del campione ha assunto un ruolo meno centrale rispetto alle altre problematiche. Risulta però importante sottolineare come questa debba sempre avvenire in modo da consentire la raccolta della maggior quantità possibile di campione, abbandonando l'idea che la tecnica meno invasiva di

prelievo sia da privilegiare, soprattutto in caso di paziente metastatico.

La centralizzazione dei test diagnostici è stata indicata come la modalità organizzativa da privilegiare. La tecnica NGS, al momento, è ritenuta rilevante solo per i pazienti per cui, con le normali tecniche di analisi, non si siano individuati

target terapeutici. Seppur non indicata tra le priorità operative, risulta però condivisa l'idea che l'IHC dovrà essere presto affiancata dalla tecnica NGS per la definizione dei riarrangiamenti di *ALK*.

Conclusioni

Il progetto “*ALK al centro: dalla scienza alla pratica clinica*” nasce in seguito al riscontro di un basso tasso di positività per la traslocazione di *ALK* nei pazienti NSCLC all'interno dell'Azienda USL Toscana Nord Ovest. Lo studio ha voluto approfondire eventuali criticità nella pratica clinica nella determinazione dei riarrangiamenti di *ALK* e definire alcuni interventi pratici per l'ottimizzazione del percorso diagnostico del NSCLC ALK⁺.

A tale scopo, un *Board Scientifico* si è confrontato sul tema, mediante la compilazione di una breve survey online e un successivo incontro nell'ambito di un *Advisory Board*.

La *survey* ha evidenziato un buon grado di soddisfazione per quanto riguarda le procedure interne di anatomia patologica e le modalità di refertazione di *ALK*, con la possibilità di un margine di miglioramento circa le tempistiche, le modalità di consultazione e la chiarezza del referto.

Il confronto all'interno del *Board Scientifico* è proseguito mediante metodica NGT. Questa metodica di consenso si basa

sulla condivisione di idee e opinioni formulate dagli esperti sulla base della loro esperienza professionale e personale. Le idee condivise mediante NGT, sebbene non validate nel corso di studi *ad hoc*, hanno permesso di definire le azioni da intraprendere al fine di ottimizzare la gestione del paziente con NSCLC ALK⁺. In particolare, hanno evidenziato come la richiesta del test di *ALK* debba riguardare tutti i pazienti con questa malattia. È stata inoltre enfatizzata l'importanza della tempestività del referto, indicando la modalità di consultazione online successiva a un *alert* come la migliore procedura per velocizzare il processo.

I risultati dello studio hanno inoltre evidenziato come la tecnica NGS abbia ancora un ruolo poco centrale nella determinazione dello stato di *ALK*: nonostante il suo utilizzo sistematico non sia ancora percepito come una priorità, c'è comunque la consapevolezza che è in corso un processo di cambiamento nell'ambito delle tecniche diagnostiche.

La modalità di raccolta del campione non è stata identificata come tematica rilevante in questo contesto, ma risulta ampiamente condivisa l'idea che la valutazione dell'*iter* diagnostico del paziente debba diventare un momento chiave nell'ambito del GOM e che la disponibilità di un'adeguata quantità di campione sia da ritenersi prioritaria nel momento della scelta della tecnica di prelievo del tessuto.

Contributions: AC contributed to the literature research and wrote the first draft. All other authors have critically contributed to the analysis and discussion of evidence and provided major intellectual input to the paper. All authors have read and approved the final version of the paper before submission. All named authors meet the International Committee of Medical Journal Editors (ICMJE) criteria for authorship for this article, take responsibility for the integrity of the work as a whole, and have given their approval for this version to be published.

Disclosure and potential conflicts of interest: The authors declare that they have no conflicts of interest relevant to this manuscript. The International Committee of Medical Journal Editors (ICMJE) Potential Conflicts of Interests form for the authors is available for download at: <https://www.drugsincontext.com/wp-content/uploads/2021/10/dic.2021-8-8-COI.pdf>

Acknowledgements: gli autori ringraziano Simonetta Papa, PhD, Rita Della Pietà e Aashni Shah (Polistudium Srl, Milano) per il supporto (stesura della bozza, assistenza editoriale e revisione critica) nella preparazione del manoscritto.

The authors would like to thank Simonetta Papa, PhD, Rita Della Pietà and Aashni Shah (Polistudium Srl, Milan) for the support (first drafting, editorial assistance and critical review) in the manuscript preparation.

Funding declaration: This study was conducted with the non-conditioning editorial assistance of Roche SpA.

Copyright: Copyright © 2021 Camerini A, Caparello C, Pennucci MC, Rotellini M, Stasi I, Torrini A, Vasile E. Published by *Drugs in Context* under Creative Commons License Deed CC BY NC ND 4.0 which allows anyone to copy, distribute, and transmit the article provided it is properly attributed in the manner specified below. No commercial use without permission.

Correct attribution: Copyright © 2021 Camerini A, Caparello C, Pennucci MC, Rotellini M, Stasi I, Torrini A, Vasile E. <https://doi.org/10.7573/dic.2021-8-8>. Published by *Drugs in Context* under Creative Commons License Deed CC BY NC ND 4.0.

Article URL: https://www.drugsincontext.com/educational_section/la-gestione-del-tumore-al-polmone-non-a-piccole-cellule-nsclc-alk-positivo-lesperienza-dellazienda-usl-toscana-nord-ovest-the-management-of-alk-nsclc-patients

Correspondence: Andrea Camerini, Oncologia Medica-Ospedale Versilia – Azienda USL Toscana Nord Ovest, via Aurelia, 335–55043 Camaiore (LU), Italy. Email: andrea.camerini@uslnordovest.toscana.it

Provenance: Submitted; externally peer reviewed.

Submitted: 23 August 2021; **Accepted:** 5 October 2021; **Publication date:** 12 November 2021.

Drugs in Context is published by BioExcel Publishing Ltd. Registered office: Plaza Building, Lee High Road, London, England, SE13 5PT.

BioExcel Publishing Limited is registered in England Number 10038393. VAT GB 252 7720 07.

For all manuscript and submissions enquiries, contact the Editorial office editorial@drugsincontext.com

For all permissions, rights and reprints, contact David Hughes david.hughes@bioexcelpublishing.com

Bibliografia

1. Gristina V, La Mantia M, Iacono F, et al. The emerging therapeutic landscape of ALK inhibitors in non-small cell lung cancer. *Pharmaceuticals*. 2020;13(12):474. <https://doi.org/10.3390/ph13120474>
2. Soda M, Choi YL, Enomoto M, et al. Identification of the transforming EML4-ALK fusion gene in non-small-cell lung cancer. *Nature*. 2007;448(7153):561-566. <https://doi.org/10.1038/nature05945>
3. Urbán L, Dóczy R, Vodicska B, et al. Efficacy of incremental next-generation ALK inhibitor treatment in oncogene-addicted, ALK-positive, TP53-mutant NSCLC. *J Pers Med*. 2020;10(3):107. <https://doi.org/10.3390/jpm10030107>
4. Shaw AT, Yeap BY, Mino-Kenudson M, et al. Clinical features and outcome of patients with non-small-cell lung cancer who harbor EML4-ALK. *J Clin Oncol*. 2009;27(26):4247-4253. <https://doi.org/10.1200/JCO.2009.22.6993>
5. Leighl NB, Rekhtman N, Biermann WA, et al. Molecular testing for selection of patients with lung cancer for epidermal growth factor receptor and anaplastic lymphoma kinase tyrosine kinase inhibitors: American Society of Clinical Oncology endorsement of the College of American Pathologists/International Association for the Study of Lung Cancer/Association for Molecular Pathology guideline. *J Clin Oncol*. 2014;32(32):3673-3679. <https://doi.org/10.1200/JCO.2014.57.3055>
6. Kang HJ, Lim HJ, Park JS, et al. Comparison of clinical characteristics between patients with ALK-positive and EGFR-positive lung adenocarcinoma. *Respir Med*. 2014;108(2):388-394. <https://doi.org/10.1016/j.rmed.2013.11.020>
7. Bilsland JG, Wheeldon A, Mead A, et al. Behavioral and neurochemical alterations in mice deficient in anaplastic lymphoma kinase suggest therapeutic potential for psychiatric indications. *Neuropsychopharmacology*. 2008;33(3):685-700. <https://doi.org/10.1038/sj.npp.1301446>
8. Dearden S, Stevens J, Wu YL, et al. Mutation incidence and coincidence in non small-cell lung cancer: meta-analyses by ethnicity and histology (mutMap). *Ann Oncol*. 2013;24(9):2371-2376. <https://doi.org/10.1093/annonc/mdt205>
9. Solomon BJ, Mok T, Kim DW, et al. PROFILE 1014 Investigators. First-line crizotinib versus chemotherapy in ALK-positive lung cancer. *N Engl J Med*. 2014;371(23):2167-2177. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1408440>
10. Doebele RC, Pilling AB, Aisner DL, et al. Mechanisms of resistance to crizotinib in patients with ALK gene rearranged non-small cell lung cancer. *Clin Cancer Res*. 2012;18(5):1472-1482. <https://doi.org/10.1158/1078-0432.CCR-11-2906>
11. Rangachari D, Yamaguchi N, VanderLaan PA, et al. Brain metastases in patients with EGFR-mutated or ALK-rearranged non-small-cell lung cancers. *Lung Cancer*. 2015;88(1):108-111. <https://doi.org/10.1016/j.lungcan.2015.01.020>
12. Peters S, Camidge DR, Shaw AT, et al. Alectinib versus crizotinib in untreated ALK-positive non-small-cell lung cancer. *N Engl J Med*. 2017;377(9):829-838. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1704795>
13. 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;14:1233-1243. <https://doi.org/10.1016/j.jtho.2019.03.007>
14. 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(8):1056-1064. <https://doi.org/10.1016/j.annonc.2020.04.478>
15. Soria JC, Tan DSW, Chiari R et al. First-line ceritinib versus platinum-based chemotherapy in advanced ALK-rearranged non-small-cell lung cancer (ASCEND-4): a randomised, open-label, phase 3 study. *Lancet*. 2017;389(10072):917-929. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(17\)30123-X](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(17)30123-X)
16. Camidge DR, Kim HR, Ahn MJ, et al. Brigatinib versus crizotinib in advanced ALK inhibitor-naïve ALK-positive non-small cell lung cancer: second interim analysis of the phase III ALTA-1L trial. *J Clin Oncol*. 2020;38(31):3592-3603. <https://doi.org/10.1200/JCO.20.00505>
17. RCP lorlatinib. https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/lorviqua-epar-product-information_it.pdf
18. Syed YY. Lorlatinib: first global approval. *Drugs*. 2019;79(1):93-98. <https://doi.org/10.1007/s40265-018-1041-0>