



UNIVERSITÀ DEL PIEMONTE ORIENTALE

SCUOLA DI MEDICINA

DIPARTIMENTO DI MEDICINA TRASLAZIONALE

Corso di Laurea Magistrale a ciclo unico in Medicina e Chirurgia

TESI DI LAUREA

**EFFICACIA INTRACRANICA DEI FARMACI A BERSAGLIO MOLECOLARE NEL
TUMORE DEL POLMONE NON A PICCOLE CELLULE: STUDIO SULLA
CASISTICA DELLA AOU MAGGIORE DELLA CARITÀ DI NOVARA**

Relatore:

Chiar.ma Prof.ssa Alessandra GENNARI

Candidato:

Gianluca COGNOLATO

Matricola 10030036

Anno Accademico 2022/2023

Sommario

1.INTRODUZIONE.....	2
1.1 EPIDEMIOLOGIA	2
1.2 FATTORI DI RISCHIO.....	3
1.3 PATOGENESI.....	6
1.4 DIAGNOSI	9
1.4.1 ITER DIAGNOSTICO-STADIATIVO CONSEGUENTE AL DUBBIO DI NEOPLASIA	9
1.4.2 TIPIZZAZIONE DELLA MALATTIA E DIAGNOSI MOLECOLARE.....	11
1.4.2.1 APPROCCIO DIAGNOSTICO MOLECOLARE NEL NSCLC	13
1.5 STADIAZIONE E PROGNOSI	17
1.5.1 CLASSIFICAZIONE TNM.....	17
1.5.2 FATTORI PROGNOSTICI	20
1.6 TRATTAMENTO SISTEMICO: TERAPIA A BERSAGLIO MOLECOLARE NEL NSCLC IN STADIO AVANZATO.....	22
1.6.1 MALATTIA ONCOGENE ADDICTED	22
1.6.1.1 TRATTAMENTO DEL NSCLC EGFR-MUTATO	23
1.6.1.1.1 ATTIVITÀ INTRACRANICA DEGLI EGFR-TKIs	26
1.6.1.2 TRATTAMENTO DEL NSCLC ALK-MUTATO	28
1.6.1.2.1 ATTIVITÀ INTRACRANICA DEGLI ALK-TKIs	31
1.6.1.3 TRATTAMENTO DEL NSCLC ROS1-MUTATO	32
1.6.1.3.1 ATTIVITÀ INTRACRANICA DEI ROS1-TKIs.....	34
1.6.1.4 TRATTAMENTO DEL NSCLC BRAF-MUTATO.....	36
1.6.1.4.1 ATTIVITÀ INTRACRANICA DEI BRAF-TKIs	39
1.6.1.5 TRATTAMENTO DEL NSCLC RET-MUTATO.....	40
1.6.1.6 TRATTAMENTO DEL NSCLC NTRK-MUTATO	43
1.7 TRATTAMENTO LOCALE: UTILIZZO DELLA RADIOTERAPIA NELLA GESTIONE DELLE METASTASI CEREBRALI NEL NSCLC.....	47
2. MATERIALI E METODI	51
2.1 PAZIENTI.....	51
2.2 OBIETTIVO DELLO STUDIO	52
2.3 METODI.....	52
2.4 ANALISI STATISTICA.....	55
3. RISULTATI	56
3.1 POPOLAZIONE GENERALE AL BASELINE.....	56
3.2 ANALISI ESPLORATIVA DEI DATI.....	60
4. DISCUSSIONE.....	74
5. CONCLUSIONI.....	76
6. BIBLIOGRAFIA E SITOGRAFIA.....	77

1.INTRODUZIONE

1.1 EPIDEMIOLOGIA

Il tumore del polmone rappresenta globalmente la principale causa di morte per patologia neoplastica. Nel 2020 sono stimati 2.206.771 nuovi casi, pari a circa l'11,4% dei tumori maligni diagnosticati nella popolazione generale: risulta infatti la neoplasia più frequente nel sesso maschile (1.435.943 casi, pari al 14,3% dei nuovi casi di tumore diagnosticati nei maschi) e la terza nel sesso femminile (770.828 casi, pari all'8,4% dei nuovi casi diagnosticati nelle femmine) ("Global Cancer Observatory," 2023).

Nel tempo il rapporto tra le incidenze di tumore del polmone nei due sessi ha subito alcune variazioni, ma nel quinquennio 2015-2020 si è osservata una riduzione del 9,2 % negli uomini a fronte di un aumento del 6% nelle donne: nonostante questo, i più recenti rapporti del National Institute of Health (NIH) evidenziano una riduzione della mortalità in entrambi i sessi (- 4,8% ogni anno nel sesso maschile e - 3,7% ogni anno nel sesso femminile) (Mederos et al., 2020).

In Italia, il tumore del polmone è la terza neoplasia più frequentemente diagnosticata dopo il carcinoma della mammella e del colon-retto, con 44.000 nuovi casi diagnosticati nel 2023, dei quali 30.000 negli uomini e 14.000 nelle donne. Si tratta della seconda neoplasia più frequente nel sesso maschile (15% delle nuove diagnosi) e la terza nel sesso femminile (6% delle nuove diagnosi). La sopravvivenza netta a 5 anni dalla diagnosi si attesta al 16% negli uomini e al 23% nelle donne, mentre la probabilità di vivere ulteriori 4 anni, condizionata al superamento del primo anno dopo la diagnosi è del 37% per gli uomini e 44% per le donne. Per quanto riguarda la mortalità, nel 2022 sono stimati 37.500 decessi per tumore del polmone (23.600 negli uomini e 12.100 nelle donne). ("I numeri del cancro 2023 | Associazione Italiana Registri Tumori," 2023).

Le nazioni con PIL più elevato hanno un maggiore accesso alle modalità diagnostiche più recenti e più alti tassi di sopravvivenza: anche in Italia, lo screening per il tumore del polmone con CT torace nei soggetti a rischio, ovvero forti fumatori, ha dimostrato una riduzione della mortalità tumore-specifica insieme ad un significativo incremento delle chances di diagnosi in stadio iniziale.

Durante lo scorso decennio, importanti studi clinici di coorte hanno stabilito che strategie di screening mediante TC torace a basse dosi sono in grado di ridurre la mortalità del tumore del polmone. Ad oggi, in Italia, uno screening di questa tipologia non è inserito nei programmi pubblici ma esiste una raccomandazione positiva forte nelle linee guida AIOM 2021 nelle seguenti categorie di soggetti:

- in soggetti fumatori o ex-fumatori che hanno fumato almeno 15 sigarette al giorno per più di 25 anni;
- in soggetti che abbiano fumato almeno 10 sigarette al giorno per più di 30 anni;
- in soggetti che abbiano smesso di fumare da meno di 10 anni.

Nei contesti precedentemente elencati, uno screening annuale mediante TC del torace dovrebbe essere preso in considerazione come opzione di prima scelta ("I numeri del cancro 2023 | Associazione Italiana Registri Tumori," 2023; "LINEE GUIDA NEOPLASIE DEL POLMONE | AIOM," 2021; Leiter et al., 2023).

1.2 FATTORI DI RISCHIO

Diversi fattori ambientali e comportamentali sono stati correlati allo sviluppo del tumore del polmone. Tra i fattori ambientali, il fumo di tabacco rimane il principale fattore di rischio per l'insorgenza di tumore del polmone in entrambi i sessi a livello globale e spiega l'85-90% delle diagnosi effettuate. Oltre all'utilizzo diretto del fumo di tabacco, anche il fumo passivo ed una storia familiare significativa aumentano il rischio, così come l'esposizione a carcinogeni chimici come il radon e metalli pesanti come asbesto, arsenico, cromo, berillio e nickel, oppure a biocarburanti non processati. In aggiunta, anche la fibrosi polmonare, l'infezione da virus HIV e l'abuso di alcool contribuiscono alla carcinogenesi del tumore del polmone (Alduais et al., 2023).

I carcinomi polmonari correlati al fumo insorgono attraverso un graduale accumulo di mutazioni oncogeniche "driver" che esitano nella trasformazione, in senso neoplastico, delle cellule epiteliali polmonari; alcune delle modificazioni genetiche associate alla carcinogenesi possono essere riscontrate nell'epitelio bronchiale non interessato dalla neoplasia, suggerendo che l'esposizione ai cancerogeni contenuti nel fumo di tabacco interessi vaste aree di mucosa. Il carcinoma a piccole cellule del polmone mostra l'associazione più stretta con il fumo e condivide numerose caratteristiche molecolari con il carcinoma squamocellulare, anch'esso altamente associato all'esposizione al fumo di sigaretta.

Altri fattori di rischio giocano un ruolo importante nella carcinogenesi del tumore del polmone, nessuno dei quali risulta esclusivo nei pazienti non fumatori. In particolare, il gas radon viene considerato il secondo fattore di rischio più importante dopo il fumo di sigaretta, essendo ritenuto responsabile del 10% dei casi diagnosticati. Il radon è un gas radioattivo che ha origine dalla degradazione dell'uranio contenuto nel suolo; il suo ruolo nella carcinogenesi del tumore del polmone è stato evidenziato da importanti studi clinici solo nel 1988, quando l'International Agency for research on Cancer (IARC) lo ha classificato come carcinogeno umano (Corrales et al., 2020; Seo et al., 2019).

L'esposizione al radon correla inoltre con un aumento del TMB (tumor mutational burden), e i pazienti esposti presentano un numero di mutazioni/Mb quasi doppio rispetto ai pazienti non esposti (4,94 mutazioni/Mb negli esposti rispetto a 2,6 mutazioni/Mb nei non esposti; $p = 0,01$). In questo contesto il concetto di firma molecolare si esprime con un meccanismo difettivo di DNA mismatch repair (Lim et al., 2019).

Tra i fattori di rischio ambientali, l'asbesto rappresenta con tutta probabilità il terzo principale fattore di rischio per la carcinogenesi del tumore del polmone, essendo causa di circa il 5-10% dei casi diagnosticati. L'esposizione all'asbesto si associa ad un aumento di cinque volte del rischio di sviluppare questa patologia (Lim et al., 2019).

Altri fattori ambientali associati all'insorgenza di tumore del polmone con elevato livello di evidenza scientifica sono l'esposizione all'arsenico, al cromo ed alle radiazioni ionizzanti; tra le categorie lavorative più a rischio, inoltre, si considerano i bartenders (soprattutto per l'esposizione al fumo passivo), i muratori, i carpentieri e gli elettricisti (Shankar et al., 2019).

I combustibili ad utilizzo domestico non solo rappresentano un importante fattore di rischio per l'insorgenza di carcinoma polmonare, ma globalmente costituiscono la decima causa di morte attribuibile ad un fattore di rischio specifico, come riportato dalla World Health Organization (WHO), e la nona per percentuale di DALY (disability-adjusted life years). Attualmente si stima

che nel mondo circa il 40% di tutti i nuclei familiari e fino al 90% di quelli che vivono in ambienti rurali utilizzino combustibili solidi per cucinare o riscaldarsi, e ciò riguarda circa 3 miliardi di persone. I carburanti da biomassa sono stati meno studiati rispetto a quelli solidi e per tale motivazione sono stati classificati dalla IARC come carcinogeni di gruppo 2A (Shankar et al., 2019).

È ormai ben noto come l'infiammazione cronica associata a malattia infettiva sia associata ai meccanismi coinvolti nella carcinogenesi: tra le infezioni, la tubercolosi polmonare causata da *Mycobacterium Tuberculosis* ha dimostrato di aumentare il rischio di tumore del polmone indipendentemente dal fumo di sigaretta, con un periodo di latenza piuttosto lungo. Il rischio più elevato si osserva nelle popolazioni del Sud-Est asiatico, dove si riporta il 46% dei casi, ed in Africa (Santos et al., 2017). Il meccanismo esatto che favorisce la carcinogenesi non è stato ancora ben caratterizzato, ma si ritiene che, a livello polmonare, l'infiammazione cronica dovuta ad un processo infettivo porti alla sovraespressione di geni anti-apoptotici attraverso il pathway di NFκB; un'altra possibile spiegazione è data dal processo di trasferimento genico orizzontale (Molina-Romero et al., 2019).

Il papilloma virus umano è stato per diverso tempo considerato un fattore di rischio per il tumore del polmone: in circa il 20% dei casi diagnosticati si rileva la presenza del DNA di HPV, e la prevalenza più elevata si ha nella popolazione asiatica, nella quale alcuni sottotipi virali possono essere isolati nel 31,3% dei pazienti con tumore del polmone (Bae et al., 2019).

Un'ipotesi emergente nel contesto degli agenti infettivi riguarda uno dei più comuni patogeni umani, l'*Helicobacter pylori*: la presenza di questo batterio nel tratto respiratorio è già stata dimostrata, ed alcuni meccanismi funzionali nella patogenesi del carcinoma polmonare possono essere rappresentati da vie di segnalazione che coinvolgono le proteine CagA e Src/p130cas (González et al., 2018).

Tra le patologie infiammatorie, l'asma è stata ben studiata nel contesto della carcinogenesi del tumore del polmone, ed una metanalisi effettuata da Qu et al. ha dimostrato l'associazione con un aumentato rischio per tale neoplasia (odds ratio 1,44 [95% CI 1,31 – 1,59]; $p < 0,00001$). Questa associazione si verifica sia nei pazienti fumatori sia in quelli non fumatori (Qu et al., 2017).

In **Figura 1**, i principali fattori di rischio per il tumore del polmone nei soggetti non fumatori.

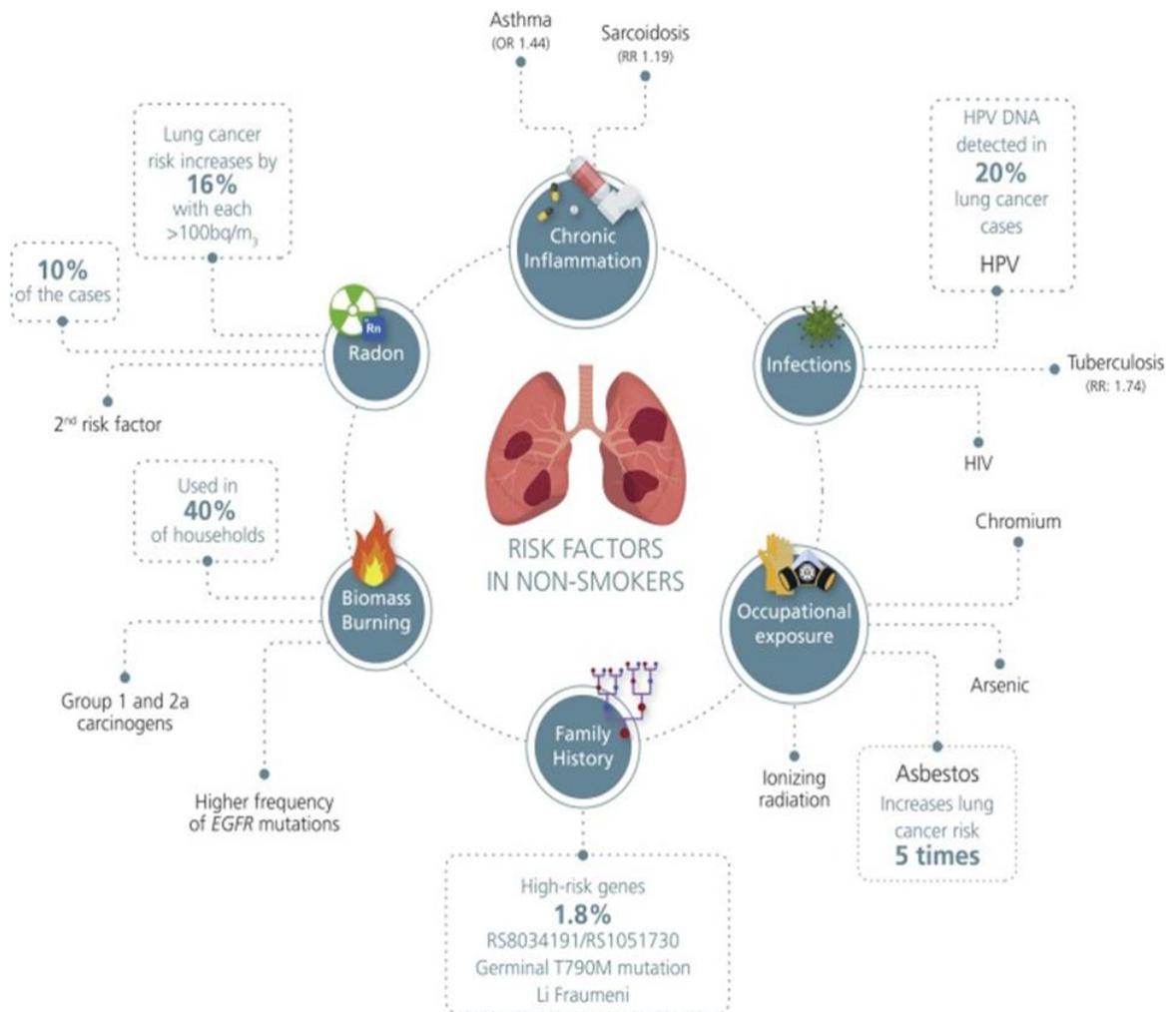


Figura 1. Fattori di rischio per il tumore del polmone fra i non fumatori.

Fonte: (Corrales et al., 2020).

1.3 PATOGENESI

Il tumore del polmone si sviluppa attraverso un processo multifasico che sottende diverse alterazioni genetiche ed epigenetiche, le quali coinvolgono regioni genomiche critiche dal punto di vista funzionale. In questo contesto è fondamentale distinguere tra i diversi tipi istologici di tumore del polmone, ciascuno dei quali presenta caratteristiche genetiche e biologiche molecolari peculiari. Il tumore del polmone si può inizialmente classificare in due macrocategorie: il tumore polmonare non a piccole cellule (NSCLC, 85% dei casi) ed il tumore polmonare a piccole cellule (SCLC, 15% circa dei casi); esiste una terza macrocategoria, meno comune, che comprende i carcinoidi. La macrocategoria NSCLC comprende tre tipi principali di tumore, ovvero l'adenocarcinoma polmonare, il carcinoma squamocellulare ed il carcinoma a grandi cellule (Thai et al., 2021).

Circa l'80% delle neoplasie polmonari si sviluppa in soggetti fumatori o che hanno smesso di fumare di recente, esiste infatti una correlazione lineare tra la frequenza di carcinoma polmonare e i pacchetti-anno di fumo di sigaretta. L'aumento del rischio arriva ad essere di circa 60 volte maggiore fra i forti fumatori ambientali (coloro che fumano 2 pacchetti al giorno per 20 anni) rispetto ai non fumatori; tuttavia, risulta evidente che siano implicati anche altri fattori che predispongono a questa mortale patologia, dal momento che il carcinoma polmonare si sviluppa solo nell'11% dei forti fumatori. Sebbene smettere di fumare riduca il rischio di carcinoma polmonare nel corso del tempo, è possibile che non si possa più tornare ai livelli basali: in realtà, le modificazioni genetiche che precedono la trasformazione neoplastica possono persistere per molti anni nell'epitelio bronchiale degli ex-fumatori. Il fumo passivo raddoppia il rischio di sviluppare il carcinoma polmonare rispetto ai non fumatori; anche il fumo di pipa e di sigari aumenta il rischio, ma solo in maniera modesta (Thai et al., 2021; Vinay, 2015).

Non tutte le persone esposte al fumo di tabacco sviluppano un tumore del polmone: ciò può essere in parte spiegato dal caso, ma anche dalla possibilità che l'effetto carcinogenico delle sostanze contenute nel fumo sia modificato da alcune varianti genetiche. Molte sostanze chimiche, definite procarcinogeni, sono convertite in carcinogeni tramite attivazione da parte del sistema enzimatico della monossigenasi citocromo P-450 altamente polimorfico: specifici polimorfismi del citocromo P-450 hanno una maggiore capacità di attivare i procarcinogeni del fumo di sigaretta, ed i fumatori con queste varianti hanno un rischio maggiore di sviluppare un carcinoma polmonare (Vinay, 2015).

Le modificazioni istologiche che si correlano con le fasi di sviluppo della neoplasia sono meglio documentate per i carcinomi squamocellulari, nei quali vi è una correlazione lineare tra l'intensità dell'esposizione al fumo di sigaretta e la comparsa di modificazioni epiteliali che esordiscono con un'iperplasia delle cellule basali e metaplasia squamosa, per progredire fino alla displasia squamosa ed al carcinoma in situ, ovvero l'ultimo stadio prima della progressione a carcinoma invasivo (Vinay, 2015).

Il carcinoma squamocellulare è altamente associato all'esposizione al fumo di tabacco ed è caratterizzato da diverse aberrazioni genetiche, molte delle quali sono delezioni cromosomiche riguardanti loci oncosoppressori dei tumori; queste perdite, in particolare quelle che coinvolgono i cromosomi 3p, 9p (il sito del gene CDKN2A) e 17p (sito del gene TP53) sono eventi precoci nell'evoluzione neoplastica e sono individuate con una frequenza apprezzabile nelle cellule della mucosa respiratoria istologicamente normale dei fumatori.

I carcinomi squamocellulari mostrano la massima frequenza di mutazioni di p53 rispetto a tutti gli altri tipi istologici di carcinoma polmonare: l'iperespressione di p53 è un evento precoce e viene descritto nel 10-50% delle displasie squamose e nel 60-90% dei carcinomi squamocellulari in situ. Il gene CDKN2A, che codifica per una proteina inibente le protein-chinasi ciclina-dipendenti, è inattivato nel 65% dei tumori squamocellulari, con la conseguente perdita del suo trascritto, la proteina p16. È stato anche riconosciuto che molti carcinomi squamocellulari presentano un'amplificazione di FGFR1, un gene che codifica per la tirosin-chinasi del recettore per il fattore di crescita dei fibroblasti (Vinay, 2015).

L'adenocarcinoma è caratterizzato da mutazioni oncogeniche gain-of-function a carico dei componenti delle vie di signaling dei recettori per i fattori di crescita: i principali geni coinvolti codificano per tirosin-chinasi dei recettori, come EGFR, ALK, ROS1, MET e RET, mutati anche in altri tipi di neoplasie; i tumori che non presentano mutazioni dei geni per la tirosin-chinasi hanno spesso mutazioni nel gene KRAS, che invece si trova a valle nelle vie di signaling dei fattori di crescita (Tan and Tan, 2022). In **Figura 2** si possono osservare le principali alterazioni geniche riscontrate nell'adenocarcinoma polmonare.

Nel 10-15% degli adenocarcinomi, in particolare nei pazienti caucasici, sono state identificate mutazioni attivanti a carico degli esoni 18,19,20 e 21 di EGFR, le quali predicono una sensibilità alla terapia a bersaglio molecolare variabile in relazione al tipo di mutazione. Tali mutazioni si riscontrano soprattutto nei soggetti giovani e di sesso femminile. Le terapie a bersaglio molecolare sono rappresentate da inibitori di recettori tirosino-chinasici di EGFR di prima generazione (come gefitinib ed erlotinib), di seconda generazione (come afatinib e dacomitinib) e terza generazione (come osimertinib). Le inserzioni dell'esone 20 di EGFR includono un gruppo eterogeneo di alterazioni molecolari che predicono globalmente una bassa risposta a tutti gli inibitori tirosino-chinasici di EGFR finora approvati nella pratica clinica. I riarrangiamenti dell'oncogene ALK con EML4 o con altri partners di fusione sul braccio corto del cromosoma 2 generano una specifica proteina dotata di attività tirosino-chinasica e coinvolta nei processi di sopravvivenza e proliferazione cellulare. Tali riarrangiamenti sono presenti in circa il 3-7% degli adenocarcinomi polmonari e identificano un sottogruppo di pazienti candidabili al trattamento con inibitori tirosino-chinasici di ALK di prima generazione (crizotinib) seconda generazione (alectinib, ceritinib, brigatinib) e nuova generazione (lorlatinib) ("LINEE GUIDA NEOPLASIE DEL POLMONE | AIOM," 2021; Nicholson et al., 2022).

I riarrangiamenti cromosomici del gene ROS1 sono stati invece descritti in circa l'1-2% degli adenocarcinomi polmonari e identificano un altro sottogruppo di pazienti candidabili al trattamento con inibitori tirosino-chinasici di ROS1 di prima generazione (crizotinib) e seconda generazione (entrectinib) (Shaw et al., 2014a).

Più recentemente sono stati identificati riarrangiamenti cromosomici dei geni NTRK1,2 e 3 in circa il 0,5-1% degli adenocarcinomi polmonari: nonostante si tratti di un'alterazione rara, è di fondamentale importanza testarla insieme alle altre mutazioni in quanto rappresenta un importante fattore predittivo di risposta ad alcuni farmaci inibitori tirosino-chinasici come entrectinib (Doebele et al., 2020).

Le mutazioni puntiformi V600 a carico dell'esone 15 del gene BRAF (tra cui la principale è rappresentata dalla mutazione c.1799T>A, esitante nella variazione amminoacidica p.V600E) sono state recentemente approvate come biomarcatore predittivo positivo di risposta al trattamento con una combinazione di due inibitori tirosino-chinasici, dabrafenib e trametinib. Per tale motivazione è raccomandata la valutazione dello stato mutazionale dell'esone 15 del

gene BRAF con metodologie adeguate. Dalle più recenti evidenze riportate in letteratura, si stima che tali alterazioni siano presenti in circa il 3-4% dei pazienti con adenocarcinoma polmonare (Planchard et al., 2017a).

Altre alterazioni molecolari riscontrate nell'adenocarcinoma polmonare e in comune anche con altri istotipi tumorali, per le quali vi sono terapie target disponibili nel contesto di studi clinici e/o di protocolli di utilizzo compassionevole o ad accesso allargato, includono: i riarrangiamenti del gene RET (1-2% dei casi), le mutazioni che causano una maturazione aberrante del trascritto (fenomeno noto come “exon skipping”) a livello dell'esone 14 di MET (1-2%), la mutazione G12C dell'esone 2 del gene KRAS (11% dei casi) e le mutazioni attivanti di HER2 (2%) (Drilon et al., 2020; Gainor et al., 2021; Wolf et al., 2020).

La frequenza di queste alterazioni negli adenocarcinomi è stata studiata considerando alcuni fattori quali il sesso, l'età, lo status di fumatore e l'appartenenza geografica. Le mutazioni di KRAS, in particolare le transversioni (dunque le sostituzioni di una purina con una pirimidina e viceversa), si riscontrano nei pazienti fumatori, mentre le mutazioni di EGFR, ALK, ROS1 e le traslocazioni di RET si verificano più frequentemente nei fumatori occasionali o nei non fumatori, e in particolare nei pazienti giovani senza predilezione di sesso (“Definizioni di fumatore,” 2010). Altre alterazioni come quelle di TP53, NRAS e MAP2K1 sono anch'esse più comuni nei soggetti fumatori; le mutazioni di BRAF e MET si ritrovano sia nei fumatori sia nei non fumatori (Dagogo-Jack et al., 2018). Ci sono alcune evidenze secondo le quali le mutazioni di EGFR risultano più frequenti nel continente asiatico, mentre le mutazioni di KRAS si riscontrano più facilmente in Europa e negli Stati Uniti. Altre alterazioni molecolari, con diversa frequenza, non sembrano variare con l'appartenenza geografica, in ogni caso tali associazioni non sono assolute e non devono determinare le strategie diagnostiche (Nicholson et al., 2022).

Il carcinoma a piccole cellule mostra l'associazione più stretta con il fumo e condivide numerose caratteristiche molecolari con l'adenocarcinoma, nonostante le loro diverse caratteristiche istologiche. Questo tipo istologico presenta frequenti aberrazioni loss-of-function di TP53, che riguardano il 75-90% dei tumori, RB (che si riscontrano in quasi il 100% dei tumori) e delezioni del cromosoma 3p. Di comune riscontro, in questo contesto, è anche l'amplificazione dei geni della famiglia MYC (“Types of Lung Cancer | American Lung Association,” 2023; Vinay, 2015).

Gene Altered	East Asia (%)	USA/Europe (%)
EGFR	40-59	5-19.4
ALK	3-7	3-6
ROS1	1-3	1-2
ERBB2	2-3	2-3
RET	1-2.2	1-2
BRAF V600E	0.5-1	2-3
Met ex14	2	3
NTRK1/2/3	<1	0.23
KRAS	7.4-11	20-30
NRAS	0.4	1.2
MAP2K1	<2	0.7
TP53	36	42
STK11	4.4	11
KEAP1	5	15
PIK3CA	4	2
CTNNB1	4.4	2.5
PTEN	4.8	2
NF1	3	1.9
TSC 1/2	<2	0.7
FGFR1/2	NA	0.7

ex14, exon 14; NA, not applicable; USA, United States of America.

Figura 2. Principali mutazioni riscontrabili dell'adenocarcinoma polmonare.

Fonte: (Nicholson et al., 2022).

1.4 DIAGNOSI

1.4.1 ITER DIAGNOSTICO-STADIATIVO CONSEGUENTE AL DUBBIO DI NEOPLASIA

In seguito alla formulazione del sospetto diagnostico di neoplasia polmonare, è necessario ricostruire la storia clinica del paziente ed effettuare un esame fisico approfondito. La fase diagnostica successiva, anche ai fini stadiativi, richiede l'impiego razionale delle metodiche di imaging e delle tecniche di prelievo bioptico attualmente disponibili (“Overview | Lung cancer: diagnosis and management | Guidance | NICE,” 2019).

L'**RX del torace** è la prima indagine utilizzata nel percorso diagnostico in caso di sospetto di neoplasia polmonare; una volta riscontrata una lesione, è necessario ottenere maggiori informazioni sulla sua morfologia.

L'approfondimento successivo deve prevedere l'esecuzione di una TC del torace, dell'addome (che può identificare metastasi nel 10% circa dei pazienti) e del cranio in modo tale da verificare l'eventuale interessamento di altri organi (“Overview | Lung cancer: diagnosis and management | Guidance | NICE,” 2019; Postmus et al., 2017).

Nei casi in cui l'esame TC non evidenzi la presenza di metastasi a distanza, la stadiazione deve essere completata con una tomografia ad emissione di positroni con 18-fluorodesossiglucosio associata alla TC (18-FDG PET-TC).

La **TC con mezzo di contrasto** è l'esame di scelta per la stadiazione, perché rispetto alle altre metodiche diagnostiche è in grado di fornire informazioni adeguate sulle seguenti variabili: dimensioni della lesione, forma, densità ed accrescimento nel tempo. Le dimensioni della lesione sono strettamente correlate al rischio di malignità, come anche l'irregolarità del profilo; la densità della massa sospetta può essere omogenea o disomogenea e varia da lesioni solide, a lesioni cosiddette “a vetro smerigliato” oppure parzialmente solide. L'accrescimento nel tempo, qualora dimostrato, si associa ad un elevato rischio di neoplasia (“Overview | Lung cancer: diagnosis and management | Guidance | NICE,” 2019).

La valutazione del coinvolgimento linfonodale alla TC si basa su criteri dimensionali: tradizionalmente si considera positivo per infiltrazione neoplastica un linfonodo con asse corto superiore ai 10 mm (Zheng et al., 2022).

La **PET-TC** ha assunto un ruolo importante sia nell'iter diagnostico del nodo polmonare solitario sia nella stadiazione pre-operatoria e post-trattamento del paziente con carcinoma polmonare. In particolare, nella valutazione del nodo polmonare solitario la PET-TC possiede un elevato valore predittivo negativo (92%), con l'eccezione dei noduli di piccole dimensioni (< 10 mm) e di quelli con aspetto “a vetro smerigliato” (Ruilong et al., 2017).

La PET-TC rende possibile la localizzazione della captazione del glucosio radiomarcato, evidenziando eventuali disomogeneità nel contesto delle masse polmonari; questo aspetto consente di indirizzare la biopsia su aree sospette con elevato metabolismo glucidico, aumentando la possibilità di arrivare ad un risultato diagnostico. La PET-TC con 18-FDG permette inoltre una stadiazione più accurata del tumore polmonare rispetto alla TC, grazie soprattutto ad una maggiore sensibilità nell'identificare metastasi extratoraciche ed ossee (Ruilong et al., 2017).

La **RM** è l'esame diagnostico elettivo per la valutazione del coinvolgimento metastatico del sistema nervoso centrale; in particolare, la RM encefalo con mezzo di contrasto è indicata come completamento diagnostico in presenza di una sospetta metastasi all'esame TC encefalo con mezzo di contrasto oppure, in prima istanza, nei pazienti con sintomatologia neurologica o in stadi II-IV di NSCLC che siano candidati ad un trattamento a scopo curativo, come riportato dalle linee guida NCCN. Queste stesse linee guida, inoltre, considerano opzionale la RM dell'encefalo anche per i pazienti in stadio IB di adenocarcinoma EGFR-positivo, nei quali uno studio recente condotto su 1712 pazienti ha dimostrato una resa diagnostica della RM nell'identificazione delle metastasi cerebrali del 6,9% rispetto allo stadio IA, dove si attesta allo 0,5% (Kim et al., 2020).

1.4.2 TIPIZZAZIONE DELLA MALATTIA E DIAGNOSI MOLECOLARE

La scelta della procedura invasiva più appropriata per la tipizzazione istologica della malattia dipende dalla sede del tumore primitivo (centrale piuttosto che periferica), dal pattern di crescita rispetto alle vie aeree (endobronchiale piuttosto che peribronchiale) e dall'eventuale presenza di metastasi linfonodali mediastiniche e/o a distanza (Trisolini et al., 2017).

- I tumori a sede **centrale**, visibili in sede endoscopica o localizzati nel 1/3 interno del polmone, vengono tipizzati nella maggior parte dei casi per via broncoscopica: in questo modo si riesce ad ottenere un campione diagnostico in circa il 90% dei casi. (Trisolini et al., 2017).

Se la lesione presenta estensione endotracheale o endobronchiale, questa viene biopsiata mediante pinze flessibili standard o, in caso di componente necrotica particolarmente rappresentata, con aghi transbronchiali mediante metodica TBNA (trans-bronchial needle aspiration) che consentano di prelevare materiale in profondità dalla lesione. I tumori centrali che non abbiano un'estensione all'interno della via aerea ma che siano invece localizzati in prossimità di una via aerea di calibro medio-grande o dell'esofago (pattern peribronchiale/esofageo) possono essere biopsiate per via ecoendoscopica transbronchiale con metodica EBUS (endobronchial ultrasound) oppure transesofagea con metodica EUS (endoscopic ultrasound) (Almeida et al., 2018; Kuijvenhoven et al., 2019).

- I tumori a sede **periferica**, non visibili endoscopicamente per definizione, hanno una gestione più complessa e variabile, nonostante la disponibilità di metodiche di guida al prelievo molto sofisticate come l'ecografia radiale, la navigazione elettromagnetica, la navigazione broncoscopica virtuale o la core beam CT. In questo setting, il rendimento diagnostico della broncoscopia scende a circa il 70%, ma con un singolo esame è possibile ottenere importanti informazioni stadiali quali l'esclusione di lesioni centrali sincrone e la stadiazione linfonodale mediastinica, molto importanti nel paziente potenzialmente operabile ("LINEE GUIDA NEOPLASIE DEL POLMONE | AIOM," 2021).

In questo contesto l'approccio transtoracico percutaneo TC-guidato (TTNA) è molto più efficace rispetto a quello endoscopico, con possibilità di effettuare diagnosi nel 90% circa dei casi a fronte, però, di un maggior rischio di pneumotorace (10-30% a seconda del calibro dell'ago utilizzato e delle caratteristiche delle lesioni campionate): tale rischio aumenta soprattutto in caso di lesioni molto periferiche, in quelle di dimensioni < 2 cm ed in quelle prevalentemente o esclusivamente ad aspetto "a vetro smerigliato" (Takeshita et al., 2015; Trisolini et al., 2017). In questo setting, inoltre, la presenza di adenopatie mediastiniche potenzialmente patologiche, dunque aventi dimensioni > 1 cm alla TC oppure captanti alla PET-TC, offre un target molto vantaggioso per la tipizzazione di malattia in virtù dell'elevato successo diagnostico (circa il 90%) e del basso tasso di complicanze dell'ecoendoscopia (con metodiche EBUS e/o EUS).

L'approccio ecoendoscopico risulta inoltre più vantaggioso nel paziente con malattia in stadio avanzato e lesione primitiva periferica, nel quale il rischio di pneumotorace non è trascurabile se la biopsia viene effettuata per via percutanea (Dhooria et al., 2015).

Nel contesto di una terapia sempre più personalizzata, infine, è indispensabile che il professionista che esegue la procedura diagnostica gestisca in seguito il materiale prelevato secondo una modalità concordata con patologi molecolari del centro in cui il prelievo è stato effettuato, in modo tale da ottimizzare le possibilità di ricavare da quest'ultimo sia la corretta tipizzazione istologica, sia il profilo molecolare della neoplasia (Van Der Heijden et al., 2014).

1.4.2.1 APPROCCIO DIAGNOSTICO MOLECOLARE NEL NSCLC

Il test molecolare identifica i pazienti con NSCLC in stadio avanzato che possono beneficiare della terapia a bersaglio molecolare; la IASLC (International Association for The Study of Lung Cancer), il CAP (the College of American Pathologists) e l'AMP (the Association for Molecular Pathology) raccomandano di eseguire il test molecolare al momento della diagnosi in questa categoria di pazienti (Lindeman et al., 2018a).

Un test molecolare completo per markers predittivi multipli richiede l'analisi di differenti tipi di molecole (DNA, RNA e proteine) e, di conseguenza, coinvolge diverse piattaforme analitiche come la PCR, il sequenziamento del DNA, l'immunoistochimica o la FISH (Imyanitov et al., 2021) Tra le tecniche di analisi mutazionale possiamo considerare:

- **Immunoistochimica**, una tecnica che consente di evidenziare l'espressione di una proteina di interesse grazie ad una reazione anticorpale ed enzimatica su campioni di tessuto fissati in formalina ed inclusi in paraffina (FFPE, formalin-fixed paraffin-embedded). L'antigene di interesse consiste in una proteina localizzata in uno o più compartimenti subcellulari; l'anticorpo primario può essere monoclonale o policlonale e solitamente appartiene alla classe delle IgG. L'anticorpo secondario, specie-specifico, è in grado di legarsi a quello primario ed è legato ad una molecola di biotina; l'aggiunta di avidina, a sua volta legata ad una molecola di perossidasi, permette il legame di quest'ultima alla biotina e dunque l'attivazione della reazione enzimatica. La perossidasi reagisce con una sostanza cromogena, causando la deposizione di un precipitato colorato nel sito in cui avviene il legame antigene-anticorpo: la sostanza cromogena più utilizzata è la 3,3' diaminobenzidina (DAB). Gli epitopi bersaglio dell'anticorpo primario vengono esposti grazie al calore (con l'utilizzo di tampone citrato o EDTA) oppure ad enzimi proteolitici (come la proteinasi K). Risulta infine necessario eseguire una controcolorazione con ematossilina per meglio distinguere le strutture colorate dalla DAB dal resto del tessuto (Sukswai and Khoury, 2019). Negli ultimi anni l'immunoistochimica ha assunto un ruolo nella diagnosi mutazionale dal momento che è in grado di mettere in evidenza proteine risultanti dalla fusione di geni come ALK, ROS1 e NTRK1, che costituiscono driver molecolari (Imyanitov et al., 2021). Con lo sviluppo dei nuovi farmaci approvati per il trattamento del NSCLC, è fondamentale avere una più esatta sottotipizzazione istopatologica ("LINEE GUIDA NEOPLASIE DEL POLMONE | AIOM," 2021). L'adenocarcinoma polmonare si caratterizza per la positività agli antigeni TTF-1 e napsina A, che, se ricercati in combinazione aumentano la sensibilità del test; la citocheratina 7 è positiva nell'adenocarcinoma in misura maggiore rispetto al carcinoma squamoso, ma può essere positiva anche nel carcinoma adenosquamoso, a grandi cellule e pleomorfo. Se la citocheratina 7 risulta positiva a fronte di una negatività degli altri markers, l'adenocarcinoma viene definito NSCLC NOS (not otherwise specified). I carcinomi adenosquamosi sono positivi all'antigene p40, proteina caratteristica delle cellule basali, isoforma della proteina p63; il test presenta maggiori sensibilità e specificità se la ricerca di p40 è associata alla ricerca delle citocheratine 5/6. I tumori neuroendocrini sono positivi a cromogranina A, sinaptofisina e CD56, mentre Ki67 viene utilizzato per distinguere i carcinoidi tipici ed atipici dai carcinomi neuroendocrini di alto grado; tutti questi markers vengono impiegati in associazione (Yatabe et al., 2019). In **Figura 3** possiamo osservare un esempio di antigene caratterizzabile con tecnica

immunoistochimica, che corrisponde ad ALK. Tale antigene è espresso a livello citoplasmatico con un pattern di tipo granulare.

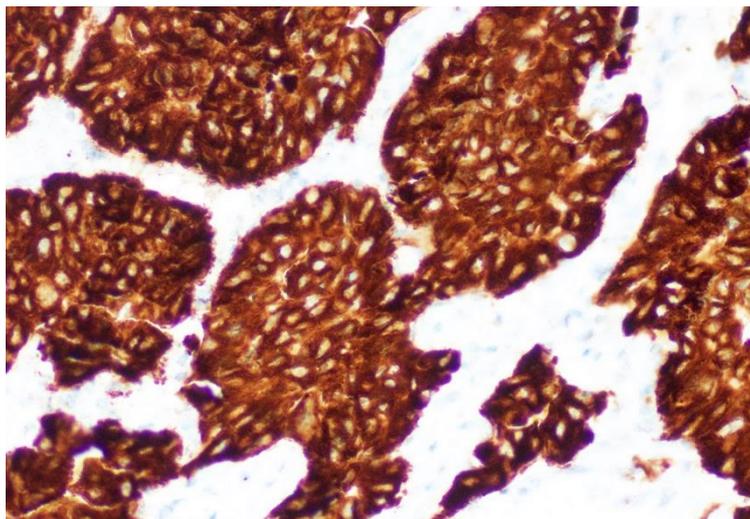


Figura 3. Esame immunoistochimico di un campione di adenocarcinoma del polmone che dimostra l'espressione citoplasmatica e di membrana di ALK.

Fonte: ("Pathology Outlines - ALK," 2022).

- **Sequenziamento secondo Sanger**, una metodica sviluppata nel 1977 da Sanger che si basa sull'utilizzo di analoghi biochimici dei deossiribonucleotidi (dNTPs), i quali causano l'interruzione della sintesi catena del DNA perché mancano di un gruppo ossidrilico in posizione 3'. Tali analoghi, definiti dideossiribonucleotidi (ddNTPs), sono radiomarcati e addizionati ad una reazione di polimerizzazione del DNA, dalla quale si possono ottenere frammenti di diversa lunghezza; vengono eseguite reazioni separate per ogni tipo di ddNTP (ddATP, ddGTP, ddCTP, ddTTP). I frammenti ottenuti dalle singole reazioni vengono fatti correre su diversi gel di poliacrilamide, in modo tale da poter determinare, mediante visualizzazione delle bande su lastra autoradiografica o con luce UV, la sequenza originale di DNA. Nel corso degli anni sono stati apportati alcuni miglioramenti alla tecnica originale, grazie all'introduzione della tecnica di determinazione fluorimetrica che permette di eseguire una sola reazione anziché quattro, oppure all'implementazione dell'elettroforesi con la metodologia capillare: in questo modo, i campioni ottenuti sono separati in funzione della loro lunghezza nel sequenziatore automatico e vengono identificati grazie all'emissione delle diverse lunghezze d'onda dei fluorocromi. Le emissioni sono analizzate da una fotocamera digitale che restituisce le sequenze su un grafico a picchi, dove si possono osservare i colori corrispondenti alle diverse basi (Heather and Chain, 2016; "Sanger Sequencing: Introduction, Principle, and Protocol | CD Genomics Blog," 2020).
- **Real-Time Polymerase Chain Reaction (Real-Time PCR)**, tecnica basata sulla PCR, che consente di amplificare specifici frammenti di DNA partendo dalle loro sequenze terminali. La Real-Time PCR impiega sonde fluorogeniche che consentono di quantificare il DNA oggetto di studio ad ogni ciclo (PCR cinetica) o di determinare la quantità iniziale di una sequenza di DNA (PCR quantitativa). Con questa tecnica è possibile distinguere e misurare specifiche sequenze di DNA presenti in un campione anche se in minime quantità, come nel caso di piccole biopsie o microdissezioni. Il limite principale è dato dalla necessità di conoscere la sequenza gene di interesse per poter utilizzare la sonda complementare; un altro limite è dato dal fatto che con la PCR non è possibile utilizzare l'RNA: questo problema può essere superato utilizzando una DNA polimerasi RNA-dipendente (retrotrascrittasi), che permette di ottenere il DNA complementare (cDNA) da una molecola di RNA (Valasek and Repa, 2005).

- **Next Generation Sequencing (NGS)**, traguardo importante per la medicina di precisione. Tale metodica consente l'identificazione di mutazioni oncogeniche driver, mutazioni germinali, meccanismi di resistenza e la quantificazione del cosiddetto tumor mutational burden (TMB), ossia il carico mutazionale della neoplasia. La tecnica NGS permette di analizzare simultaneamente un numero impressionante di frammenti di acido nucleico ed include al suo interno diverse piattaforme: tutte queste piattaforme condividono tra di loro tre fasi, ossia la preparazione della libreria di campioni, il sequenziamento e l'analisi dei dati. Gli strumenti NGS di ultima generazione consentono il sequenziamento di tutti gli esoni (in questo caso si parla di WES, Whole Exome Sequencing) o dell'intero genoma (WGS, Whole Genome Sequencing). Una versatilità di questo tipo risulta fondamentale nella pratica clinica, in cui spesso la quantità di materiale risulta scarsa, ed è utile per avere informazioni sulla suscettibilità ai diversi trattamenti farmacologici disponibili, come nel caso dei farmaci a bersaglio molecolare. Attualmente le linee guida CAP/IASLC/AMP e ASCO raccomandano l'esecuzione del test molecolare per EGFR, BRAF, ALK e ROS1, oltre all'esecuzione di un pannello che includa anche RET, ERBB2 (HER2), KRAS e MET. Tali test devono essere effettuati se presente una componente di adenocarcinoma, nel NSCLC non squamoso e nei pazienti con caratteristiche cliniche che indichino con elevata probabilità la presenza di mutazioni oncogeniche driver (età inferiore ai 50 anni, status di non fumatore o debole fumatore) (Kalemkerian et al., 2018a). Le innumerevoli applicazioni delle nuove tecnologie impiegate nei test molecolari hanno portato alla creazione di database in grado di catalogare tutte le mutazioni geniche descritte; tra questi si possono citare il COSMIC database, l'ICGC (International Cancer Genome Consortium), ed il TCGA (The Cancer Genome Atlas Program) (Ruiz-Garcia and Astudillo-de la Vega, 2019; Tsoulos et al., 2017).
- **Fluorescence in situ hybridization (FISH)**, tecnica basata sul principio di complementarità dei filamenti di DNA che identifica anomalie citogenetiche specifiche come microdelezioni, amplificazioni e traslocazioni. La prima fase della FISH consiste nella preparazione della sonda, ossia una sequenza di DNA a singola catena che si leghi alla regione del cromosoma o del gene di interesse. La sonda può essere visualizzata in due modi: il primo consiste nella marcatura diretta con un fluoroforo; a seguito dell'ibridazione, la sonda viene visualizzata grazie ad un microscopio a fluorescenza. Il secondo consiste nella marcatura indiretta, in cui le sonde vengono marcate con molecole non fluorescenti come la biotina o la digossigenina (DIG); in quest'ultimo caso al preparato vengono addizionate molecole coniugate a fluorofori che si legano alla biotina o alla DIG con elevata affinità (Ratan et al., 2017). Altri due tipi di sonde impiegate nella FISH sono quelle di controllo, che si legano a sequenze ripetitive di DNA presenti nei centromeri dei cromosomi, e le sonde break-apart con duplice colore, che identificano i riarrangiamenti genici. La FISH può essere utilizzata per l'analisi di diversi tipi di campione (citologici, cell blocks o istologici) e risulta particolarmente utile nel contesto del tumore del polmone grazie alla bassa quantità di cellule necessarie per fare diagnosi (50-100): in questo caso le indicazioni al suo utilizzo sono la ricerca dei riarrangiamenti di ALK, ROS1 e dell'amplificazione di MET (Savic and Bubendorf, 2016). Considerando la complessità della sua esecuzione, la FISH presenta alcune limitazioni: il campione selezionato deve avere un numero di nuclei sufficiente (almeno 100) ed è richiesto personale specializzato per l'esecuzione e la lettura del test; le apparecchiature e le sonde impiegate devono essere validate e correttamente testate; la distanza minima tra le sonde non deve essere inferiore a 2,5 – 3 Mb per permettere di

visualizzare due segnali come distinti ed evitare errori nel conteggio degli stessi (Lindeman et al., 2018b; Mascarello et al., 2011).

1.5 STADIAZIONE E PROGNOSI

1.5.1 CLASSIFICAZIONE TNM

La stadiazione del carcinoma polmonare secondo il sistema TNM è un mezzo universalmente accettato per definire l'estensione anatomica della malattia neoplastica, ricorrendo alla valutazione dei seguenti tre parametri:

- **Parametro T**, che valuta le dimensioni del tumore primario, l'invasione neoplastica e le localizzazioni di altre masse rispetto a quella primitiva (Chansky et al., 2017; Rami-Porta et al., 2017).
- **Parametro N**, che indica il coinvolgimento linfonodale. Lo standard per l'identificazione dei linfonodi anomali è rappresentato da un aumento dell'asse corto superiore ad 1 cm all'esame TC o RM nei pazienti con NSCLC; altri fattori da prendere in considerazione sono la forma, l'aumento dei valori di attenuazione e la necrosi centrale (Asamura et al., 2015).
- **Parametro M**, che indica la presenza di eventuali metastasi a distanza. Nel caso del tumore del polmone, la distinzione è tra metastasi intratoraciche ed extratoraciche (Chansky et al., 2017).

Nelle **Figure 4, 5 e 6** vediamo rispettivamente i parametri T, N ed M utilizzati nella VIII edizione del sistema classificativo approvato dalla IASLC (International Association for the Study of Lung Cancer) e dalla AJCC (American Joint Committee on Cancer) nel 2017.

T classification	T components on CT	
Tis (AIS)	Pure GGN \leq 3 cm	
T1	T1mi	\leq 0.5 cm solid part within part-solid tumor total size \leq 3 cm
	T1a	0.6–1.0 cm solid part within part-solid tumor total size \leq 3 cm Pure GGN $>$ 3 cm \leq 1 cm solid tumor
	T1b	1.1–2.0 cm solid part within part-solid tumor total size \leq 3 cm $>$ 1–2 cm solid tumor
	T1c	2.1–3 cm solid part within part-solid tumor total size \leq 3 cm $>$ 2–3 cm solid tumor
T2	T2a	3.1–4 cm Involves main bronchus without involvement of carina
	T2b	4.1–5 cm Total/partial atelectasis Total/partial pneumonitis Involves hilar fat Involves visceral pleura (PL1 or PL2)
T3	5.1–7 cm	Separate tumor nodules in the same lobe as the primary Involves parietal pleura (PL3) Parietal pericardium Chest wall Phrenic nerve
T4	$>$ 7 cm	Involves diaphragm Mediastinal fat or other mediastinal structures (trachea, great vessels, heart, recurrent laryngeal nerve, esophagus) Carina Vertebral body Visceral pericardium Separate tumor nodules in the same lung but different lobes as the primary

Figura 4. Parametro T basato sull'aspetto alla TC secondo l'VIII edizione della classificazione TNM.

Fonte: (Feng and Yang, 2019).

Table 2

N classification for appearance on chest CT for TNM 8th edition

N classification	N component on CT
N0	No lymph node metastasis
N1	Ipsilateral peripheral, intrapulmonary or hilar nodes metastasis
N2	Ipsilateral mediastinal (upper; aortico-pulmonary; lower), subcarinal nodes metastasis
N3	Ipsilateral or contralateral supraclavicular/scalene lymph node or contralateral mediastinal, hilar/interlobar; or peripheral nodes metastasis

Figura 5. Parametro N basato sull'aspetto TC secondo l'VIII edizione della classificazione TNM.

Fonte: (Feng and Yang, 2019).

Table 3

M classification for appearance on chest CT for TNM 8th edition

M classification		M component on CT
M0		No distal metastasis
M1	M1a	Intrathoracic metastasis
		Pleural effusion
		Pericardial effusion
	M1b	Contralateral lung nodules/pleural nodules
M1c	Single extrathoracic metastasis in a single organ	
M1c	Multiple extrathoracic metastasis	

Figura 6. Parametro M basato sull’aspetto TC secondo l’VIII edizione della classificazione TNM.

Fonte: (Feng and Yang, 2019).

Dalla combinazione dei tre parametri T, N ed M si ottiene lo staging di malattia, che comprende gli stadi iniziali (I e II), quello localmente avanzato (III) e lo stadio avanzato (IV, metastatico), con prognosi progressivamente peggiore all’aumentare dello stadio. **In Figura 7**, il raggruppamento in stadi secondo l’VIII edizione della classificazione TNM.

Raggruppamento in stadi VIII Edizione			
Stadio	T	N	M
Stadio IA1	T1a(mi)	N0	M0
	T1a	N0	M0
Stadio IA2	T1b	N0	M0
Stadio IA3	T1c	N0	M0
Stadio IB	T2a	N0	M0
Stadio IIA	T2b	N0	M0
Stadio IIB	T1a, b, c	N1	M0
	T2a, b	N1	M0
	T3	N0	M0
Stadio IIIA	T1a, b, c	N2	M0
	T2a, b	N2	M0
	T3	N1	M0
	T4	N0, N1	M0
Stadio IIIB	T1a, b, c	N3	M0
	T2a, b	N3	M0
	T3	N2	M0
	T4	N2	M0
Stadio IIIC	T3	N3	M0
	T4	N3	M0
Stadio IVA	Qualunque T	Qualunque N	M1a
	Qualunque T	Qualunque N	M1b
Stadio IVB	Qualunque T	Qualunque N	M1c

Figura 7. Raggruppamento in stadi secondo l’VII edizione della classificazione TNM.

Fonte: (“LINEE GUIDA NEOPLASIE DEL POLMONE | AIOM,” 2021).

1.5.2 FATTORI PROGNOSTICI

Dal punto di vista prognostico, il fattore predittivo più importante per stimare la sopravvivenza a 5 anni ed il tasso di recidiva è rappresentato dallo stadio, stabilito sulla base della classificazione TNM, aggiornata all'VIII edizione nel 2017. Circa il 19% dei pazienti con diagnosi di tumore del polmone sopravvive a 5 anni, sebbene la prognosi vari a seconda dello stadio di malattia e del tipo di tumore. La prognosi migliora se la diagnosi avviene ad uno stadio precoce: lo stadio IA1 ha una sopravvivenza a 2 anni del 97% e a 5 anni del 92%; lo stadio più avanzato, il IVB, ha una sopravvivenza a 2 anni del 10% e a 5 anni dello 0% (Goldstraw et al., 2016).

In **Figura 8**, si vede la sopravvivenza globale a seconda dello stadio patologico di malattia in un confronto tra la VII e l'VIII edizione della classificazione TNM.

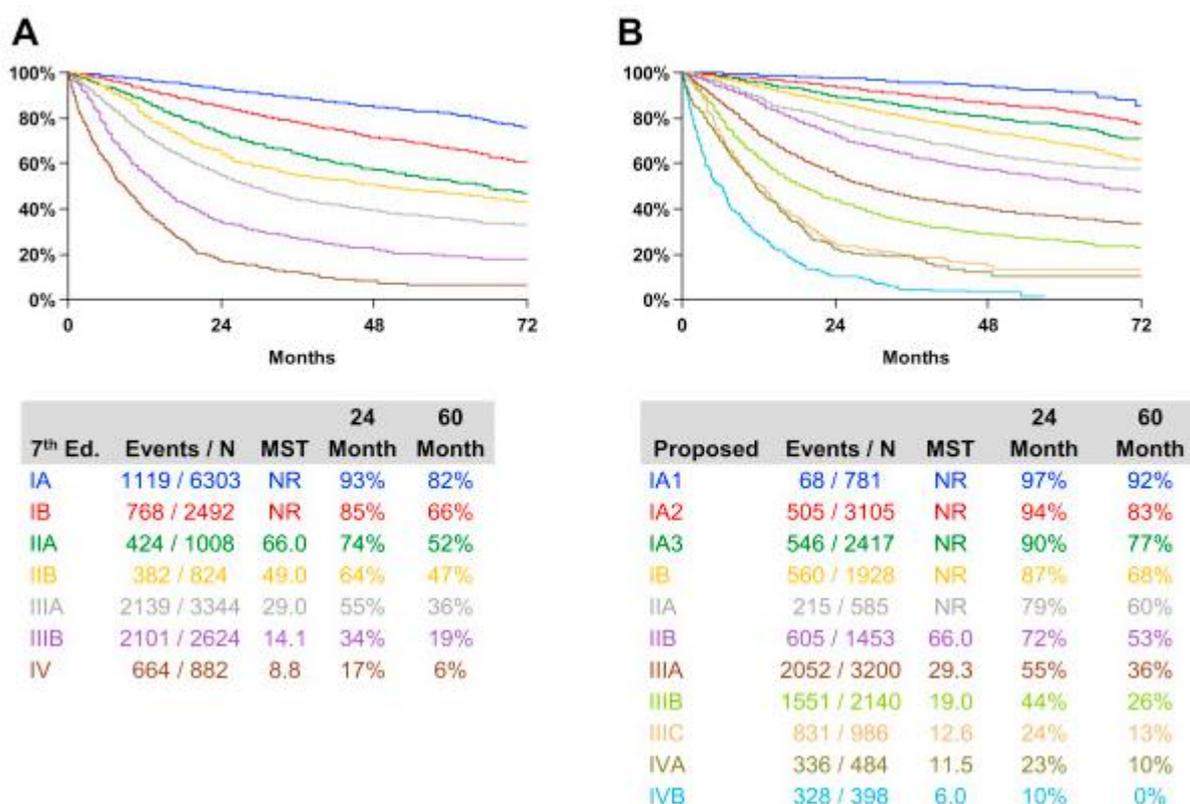


Figura 8. Confronto delle curve di sopravvivenza globale, a seconda dello stadio, tra la VII e l'VIII edizione della classificazione TNM.

Fonte: (Goldstraw et al., 2016).

La sopravvivenza a 5 anni è più elevata nelle donne (22%) rispetto agli uomini (16%), e le donne tendono a ricevere una diagnosi di malattia meno avanzata rispetto agli uomini allo stesso stadio; inoltre, i chirurghi toracici e gli oncologi sembrano concordare sul fatto che le donne sottoposte ad intervento chirurgico per NSCLC abbiano una migliore prognosi rispetto ai pazienti di sesso maschile della stessa età e allo stesso stadio di malattia (Sachs et al., 2021).

La sopravvivenza media a 5 anni varia, inoltre, a seconda delle diverse aree nel mondo; in Giappone si attesta sul 33%, mentre in altri 12 paesi rimane al di sopra del 20%: Mauritius, Canada, Stati Uniti, Cina, Corea del Sud, Taiwan, Israele, Lettonia, Islanda, Svezia, Austria e Svizzera (Goldstraw et al., 2016).

Anche l'età rappresenta sicuramente un fattore indipendente peggiorativo, soprattutto nel caso in cui la chirurgia sia controindicata (Paesmans, 2012). In ogni caso, la sopravvivenza libera da recidiva di malattia dopo resezione chirurgica risulta indipendente dall'età del paziente e anche una persona con età > 70 anni potrà beneficiare dell'atto chirurgico tanto quanto un altro paziente di età inferiore (Marijon et al., 2009).

Recentemente è stato studiato come fattore prognostico anche lo stato nutrizionale, soprattutto negli stadi di malattia localizzati. Diversi studi hanno mostrato come il sovrappeso o l'obesità siano associati ad una minore incidenza di tumore del polmone, tanto che alcuni autori utilizzano l'espressione "lung cancer paradox" per definire il ruolo protettivo del BMI nei confronti dello sviluppo di questa neoplasia (Zhang et al., 2017)

I fumatori attivi alla diagnosi hanno un rischio di morte del 33% più elevato rispetto ai pazienti ex-fumatori o non fumatori. Oltre ai suoi effetti carcinogenici, il tabacco favorisce lo sviluppo di altre patologie quali la COPD (chronic obstructive pulmonary disease) o complicazioni cardiovascolari che impattano direttamente sulla prognosi post-operatoria (Garinet et al., 2022).

Anche un consumo alcolico ad alto rischio (più di 3 unità alcoliche al giorno negli uomini e più di 2 unità alcoliche al giorno nelle donne) porta ad un maggior rischio di morte prematura rispetto ai pazienti che non consumano alcool (Garinet et al., 2022).

con elevato livello di confidenza soprattutto in un setting di malattia metastatica (Garinet et al., 2022).

1.6 TRATTAMENTO SISTEMICO: TERAPIA A BERSAGLIO MOLECOLARE NEL NSCLC IN STADIO AVANZATO

Attualmente la scelta di trattamento per i pazienti con NSCLC in stadio avanzato (IIIB/IIIC non suscettibili di trattamento loco-regionale e stadio IV) si basa sulla valutazione integrata di alcuni parametri:

- Istologia (squamosa o non-squamosa)
- Presenza di alterazioni molecolari “driver”, come le mutazioni sensibilizzanti di EGFR o di BRAF, i riarrangiamenti di ALK, ROS1 o NTRK
- Livello di espressione di PD-L1
- Caratteristiche cliniche del paziente quali età, performance status (PS) e comorbidità

La presenza o meno di alterazioni molecolari “driver” permette di distinguere la malattia in due principali categorie:

- **Oncogene addicted**
- **Non-oncogene addicted:** nei pazienti con NSCLC in stadio avanzato senza alterazioni molecolari driver suscettibili di terapie a bersaglio molecolare, attualmente la scelta del trattamento si basa sull’istologia, sulle condizioni generali del paziente, le sue comorbidità e il livello di espressione di PD-L1 (“LINEE GUIDA NEOPLASIE DEL POLMONE | AIOM,” 2021).

1.6.1 MALATTIA ONCOGENE ADDICTED

Tra le alterazioni molecolari che condizionano la biologia del tumore, alcune delle quali rappresentano già un target terapeutico, vanno sicuramente considerate: mutazioni del gene KRAS (20-30% dei pazienti), EGFR (nel 10-15% dei pazienti caucasici e fino al 40% dei pazienti asiatici), BRAF (2-4%), riarrangiamenti di ALK (3-7%), ROS1 (1-2%), RET (1-2%), NTRK (0,5-1%), mutazioni del gene HER2 (1-2%) ed amplificazioni o mutazioni del gene MET (2-4% dei pazienti). In Italia, ad oggi, sono approvati e rimborsati farmaci inibitori tirosino-chinasici di EGFR, ALK, ROS1, BRAF e NTRK; tutti i pazienti con istologia non squamosa o mista, ma anche i pazienti con istologia squamosa pura soprattutto se giovani e/o non fumatori, o con diagnosi eseguita su piccole biopsie, dovrebbero essere sottoposti ad indagine molecolare per i geni EGFR, ALK, ROS1, BRAF e NTRK. Laddove possibile, un’analisi molecolare più estesa può essere utile nell’identificare altre alterazioni molecolari driver suscettibili di trattamento con farmaci a bersaglio molecolare nell’ambito di studi clinici o programmi ad accesso allargato (“LINEE GUIDA NEOPLASIE DEL POLMONE | AIOM,” 2021).

1.6.1.1 TRATTAMENTO DEL NSCLC EGFR-MUTATO

Nel carcinoma polmonare a piccole cellule con alterazioni molecolari a carico del gene EGFR, la terapia di scelta è rappresentata da un inibitore tirosino-chinasico del fattore di crescita di derivazione epidermica (EGFR-TKI), dal momento che garantisce una maggiore sopravvivenza rispetto alla chemioterapia basata sui derivati del platino.

Le più frequenti mutazioni sensibilizzanti di EGFR, definite “comuni” o “classiche”, sono le delezioni dell’esone 19 (ex19dels) e la mutazione puntiforme L858R dell’esone 21, che insieme rappresentano circa il 90% dei casi; il restante 10% dei casi è rappresentato dalle mutazioni cosiddette “rare” o “non comuni”: tali mutazioni includono mutazioni puntiformi singole o complesse a carico degli esoni 18, 19, 20 e 21 oppure inserzioni amminoacidiche a carico esclusivamente dell’esone 20.

In **Figura 9** vediamo la struttura del gene EGFR e la frequenza delle mutazioni nel contesto dell’ADC polmonare.

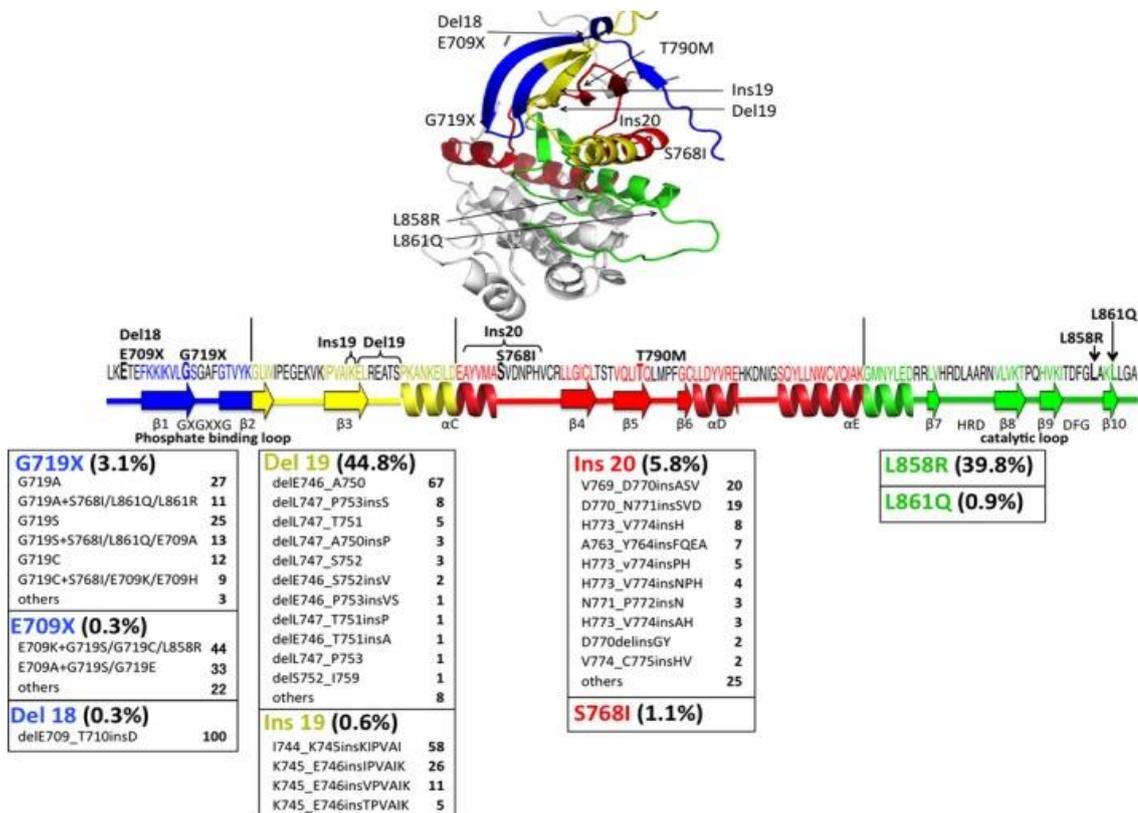


Figura 9. Struttura di EGFR e frequenza delle mutazioni di EGFR nell’ADC polmonare.

Fonte: (Yoneda and Tanaka, 2018).

Per il trattamento del NSCLC in stadio avanzato EGFR-mutato, abbiamo a disposizione diverse classi di farmaci, noti come EGFR-TKIs, ossia inibitori dell'attività tirosino-chinasica di EGFR:

- **Gefitinib** è stato il primo farmaco approvato ad avere come bersaglio la tirosina-chinasi di EGFR, attraverso un meccanismo di inibizione competitiva. Uno studio clinico su larga scala (IRESSA Pan-Asia study, IPASS) ha dimostrato che con Gefitinib i pazienti con adenocarcinoma EGFR-mutato ottengono un'importante risposta antitumorale, con un tasso di risposta (overall response rate, ORR) del 71,2%; diverso è il caso dei pazienti che non presentano mutazioni di EGFR, nei quali il tasso di risposta era di appena l'1,1% (Yoneda and Tanaka, 2018).
- **Erlotinib** è un altro inibitore competitivo dell'attività tirosino-chinasica di EGFR; come farmaci di prima generazione, sia Erlotinib sia Gefitinib hanno dimostrato una significativa progressione libera da malattia (progression-free survival, PFS) nei pazienti con NSCLC EGFR-mutato, se paragonati al trattamento chemioterapico a base di platino, in diversi studi randomizzati controllati di fase III (Yoneda and Tanaka, 2018).

Nonostante la maggior parte dei pazienti con NSCLC EGFR-mutato risponda inizialmente a Gefitinib oppure ad Erlotinib, ad un anno dall'inizio del trattamento i pazienti vanno incontro a progressione di malattia a causa di meccanismi di resistenza acquisita. Il meccanismo più frequentemente implicato nell'acquisizione di resistenza ai farmaci EGFR-TKI di prima generazione, che si verifica in circa il 50-60% dei casi, è l'insorgenza di una seconda mutazione a livello dell'esone 20 del gene EGFR, che si traduce nella sostituzione di un residuo di treonina con uno di metionina al codone 790 (sostituzione T790M) (Yu et al., 2013)

Per superare questo problema sono stati sviluppati farmaci EGFR-TKI di seconda generazione come Afatinib e Dacomitinib, i quali hanno dimostrato una più potente inibizione dell'attività tirosino-chinasica di EGFR attraverso un legame covalente irreversibile ad un residuo di cisteina al codone 797 del dominio tirosino-chinasico intracellulare.

- **Afatinib** è un inibitore pan-ErB, essendo in grado di bloccare le vie di segnalazione a valle dei complessi EGFR-ErBb1, HER2-ErBb2 ed ErBb4. Sebbene Afatinib risulti efficace nei casi di NSCLC con mutazione L858R ed in quelli con delezione dell'esone 19, alcuni studi (come i trials clinici LUX-Lung 3 e LUX-lung 6) hanno dimostrato una maggiore sopravvivenza nei pazienti con delezione dell'esone 19 (Sequist et al., 2013).

Tuttavia, l'utilizzo di questi farmaci è gravato da notevoli tossicità a causa della ristretta finestra terapeutica e dell'ampio spettro di inibizione all'interno della famiglia ErBb, pertanto non dovrebbero essere utilizzati a dosi maggiori a quelle strettamente necessarie per superare la resistenza acquisita (Wu and Shih, 2018).

- **Dacomitinib**, un altro inibitore irreversibile pan-ErBb, non si è rivelato superiore ad Erlotinib in uno studio (ARCHER 1009) che comprendeva pazienti non selezionati con NSCLC in stadio avanzato, mentre in un altro studio (ARCHER 1050) ha mostrato una maggiore sopravvivenza (OS, 34,1 mesi versus 26,8 mesi) oltre che una maggior progressione libera da malattia (PFS, 14,7 mesi versus 9,2 mesi) se paragonato a Gefitinib in prima linea; la prevalenza di effetti avversi correlati al trattamento era comunque più elevata nei pazienti che avevano assunto Dacomitinib (Mok et al., 2018).

Nonostante i miglioramenti dal punto di vista clinico e della sopravvivenza con l'impiego degli EGFR-TKI di prima e seconda generazione nella pratica clinica, l'elevata incidenza di effetti

avversi correlati alla terapia come rash cutanei e diarrea, unitamente alla breve sopravvivenza libera da malattia, hanno portato allo sviluppo degli inibitori di attività tirosino-chinasica di terza generazione (Fu et al., 2022).

- **Osimertinib** è il primo EGFR-TKI di terza generazione approvato da FDA (U.S. Food and Drug Administration) ed EMA (European Medicines Agency) per il trattamento dei pazienti con NSCLC metastatico con mutazione T790M. Il meccanismo con cui Osimertinib agisce consiste in un legame covalente irreversibile ad un residuo di cisteina in posizione 797, a livello della tasca di legame all'ATP del dominio intracellulare di EGFR (Greig, 2016).

Tale farmaco è stato sviluppato per avere come bersaglio sia le mutazioni sensibilizzanti di EGFR sia la mutazione T790M, risparmiando la proteina EGFR wild-type; oltre a ciò, Osimertinib ha dimostrato di avere una capacità di penetrazione della barriera ematoencefalica decisamente superiore rispetto agli altri EGFR-TKIs, fattore che contribuisce alla maggiore selettività e minore tossicità sistemica del farmaco: in particolare, Osimertinib è in grado di superare la resistenza acquisita agli EGFR-TKIs di prima e seconda generazione e possiede una potenziale efficacia contro le metastasi cerebrali. Diversi studi clinici della serie "AURA" hanno dimostrato la sicurezza ed efficacia di Osimertinib rispetto ad altri EGFR-TKIs di prima generazione o alla chemioterapia: lo studio AURA 3, ad esempio, ha dimostrato una progressione libera da malattia superiore per Osimertinib rispetto alla chemioterapia con la combinazione platino + pemetrexed (PFS, 8,5 mesi versus 4,1 mesi), mentre lo studio FLAURA ha dimostrato un'efficacia di Osimertinib superiore ad Erlotinib o Gefitinib nel trattamento di prima in linea in termini di PFS (18,9 mesi vs 10,2 mesi) e di sopravvivenza globale (OS, 38,6 mesi versus 31,8 mesi), con una minore frequenza di eventi avversi; lo studio FLAURA ha inoltre dimostrato, per Osimertinib, una maggiore PFS anche nei pazienti con metastasi cerebrali nel trattamento di prima linea (15,2 mesi versus 9,6 mesi). Sulla base dello studio FLAURA, Osimertinib viene raccomandato come trattamento di prima linea nei pazienti con NSCLC in stadio avanzato o metastatico EGFR-mutato (Mok et al., 2017; Ramalingam et al., 2020).

La maggior parte dei pazienti sviluppa una resistenza ai farmaci EGFR-TKIs, a prescindere dalla linea di trattamento. I diversi meccanismi che si possono instaurare si dividono in due macrocategorie, ossia **EGFR-dipendenti** ("on-target") ed **EGFR-indipendenti** ("off-target): l'incidenza relativa di questi meccanismi di resistenza differisce a seconda del fatto che si considerino gli EGFR-TKIs di prima, seconda o terza generazione (Leonetti et al., 2019; Lim et al., 2018; Passaro et al., 2021; Ricordel et al., 2018).

1.6.1.1.1 ATTIVITÀ INTRACRANICA DEGLI EGFR-TKIs

La terapia a bersaglio molecolare contro gli oncogeni driver come EGFR ha notevolmente migliorato la sopravvivenza dei pazienti con NSCLC; tuttavia, la prognosi di questi pazienti non risulta ancora soddisfacente: una delle cause della scarsa prognosi e della riduzione della qualità di vita dei pazienti con NSCLC in stadio avanzato è rappresentata dalle metastasi cerebrali (Peters et al., 2016).

In accordo alla letteratura, i principali fattori prognostici che influenzano il trattamento dei pazienti con NSCLC metastatico sono rappresentati dall'età, il tempo intercorso tra la diagnosi e l'inizio del trattamento, la localizzazione e l'estensione della malattia intracranica (Nishino et al., 2019).

I pazienti con NSCLC EGFR/ALK mutato sembrano avere un'incidenza più elevata di metastasi cerebrali (50-60%), superiore rispetto ai casi ROS-1 mutati (33%) (Gainor et al., 2017).

È interessante notare, inoltre, che la mutazione secondaria di EGFR risultante nella sostituzione di un residuo di treonina con uno di metionina in posizione 790 (T790M) e responsabile dell'insorgenza di resistenza acquisita in circa il 50% dei casi non si manifesta nelle metastasi cerebrali: la selezione delle cellule neoplastiche nel sistema nervoso centrale avviene a causa di una insufficiente concentrazione di EGFR-TKI, fenomeno definito come resistenza farmacocinetica (Togashi et al., 2012).

Tra gli EGFR-TKIs di prima generazione, Erlotinib ha una capacità di penetrazione della barriera ematoencefalica relativamente migliore rispetto a Gefitinib. In alcuni pazienti che sviluppano metastasi cerebrali o malattia leptomeningea dopo il trattamento con Gefitinib, il passaggio ad Erlotinib consente la riduzione dimensionale delle lesioni o un alleviamento dei sintomi, ma tale effetto risulta transitorio e con efficacia limitata nel tempo (Gerber et al., 2014).

Per quanto riguarda gli EGFR-TKIs di ultima generazione, Osimertinib penetra la barriera ematoencefalica in modo molto più efficiente. Un'analisi per sottogruppi dei trials clinici della serie FLAURA, che ha paragonato Osimertinib ad Erlotinib e Gefitinib come prima linea di trattamento nei pazienti con NSCLC EGFR mutato, ha dimostrato che la sopravvivenza libera da malattia (PFS, progression-free survival) a livello cerebrale, con Osimertinib, è significativamente migliore (hazard ratio (HR) 0.48; 95% CI: 0.26–0.86) e con effetti avversi gestibili (Ballard et al., 2016; Rangachari et al., 2015).

In **Figura 10**, le capacità di penetrazione della barriera ematoencefalica da parte di alcuni TKIs diretti contro EGFR e ALK.

Table 1

Blood-brain barrier (BBB) penetration capabilities of EGFR- and ALK-TKIs in human

TKIs	Penetration (CSF/blood)
EGFR-TKIs	
Gefitinib	1.1% (43)
Erlotinib	2.8% (43)
Afatinib	1.7% (44)
Osimertinib	
160 mg	16% (45)
80 mg	2.0% (46)
ALK-TKIs	
Crizotinib	0.26% (47)
Ceritinib	No human data [animal model: 15% (48)]
Alectinib	No human data [animal model: 63–94% (49)]
Brigatinib	No human nor animal data
Lorlatinib	75% (50)

Figura 10. Capacità di penetrazione della barriera ematoencefalica degli EGFR/ALK-TKIs.

Fonte: (Nishino et al., 2019)

1.6.1.2 TRATTAMENTO DEL NSCLC ALK-MUTATO

I riarrangiamenti del gene ALK, che si ritrovano in circa il 3-7% delle neoplasie polmonari non a piccole cellule, riguardano maggiormente i pazienti giovani, con ridotta o assente abitudine tabagica: la terapia di scelta per questi pazienti consiste in un inibitore tirosino-chinasico di ALK. Il gene ALK si trova sul braccio corto del cromosoma 2 (2p23) e codifica per una proteina con attività tirosino-chinasica che fa parte della superfamiglia del recettore insulinico.

Possiamo distinguere tra farmaci inibitori tirosino-chinasici di ALK di prima, seconda e terza generazione:

- Il primo farmaco inibitore tirosino-chinasico di ALK (ALK-TKI) approvato nella pratica clinica, **Crizotinib**, ha dato inizialmente dei risultati promettenti, con un tasso di risposta oggettiva (ORR, objective response rate) del 74% ed una sopravvivenza libera da progressione di malattia media di 10,9 mesi (Prabhash et al., 2013); tuttavia, si è poi osservato che la maggior parte dei pazienti andava inevitabilmente incontro a sviluppo di resistenza entro un anno con progressione di malattia, in particolare a livello cerebrale (Sullivan and Planchard, 2016).

Oltre a Crizotinib, anche Ceritinib è stato valutato in alcuni studi come trattamento di prima linea in pazienti con NSCLC avanzato e mutazione di ALK, a confronto con il trattamento chemioterapico; nello studio “ASCEND-4”, pubblicato da Soria et al nel 2017, Ceritinib si è dimostrato superiore alla chemioterapia in termini di RR (response rate) e PFS (progression-free survival). Fra gli eventi avversi di ogni tipo, quelli riportati con maggiore incidenza nel braccio Ceritinib rispetto alla chemioterapia sono stati disturbi gastrointestinali quali diarrea, nausea e vomito (Soria et al., 2017).

Con la posologia di 450 mg/die, in Italia Ceritinib è approvato e rimborsato, come terapia di prima linea, nella malattia metastatica con riarrangiamento di ALK (“LINEE GUIDA NEOPLASIE DEL POLMONE | AIOM,” 2021).

- Gli ALK-TKIs di seconda generazione come **Alectinib** (CH5424802/RO5424802) e **Brigatinib** (AP26113) sono stati sviluppati per contrastare la resistenza acquisita indotta dalla terapia ed aumentare l’efficacia terapeutica nei pazienti ALK-positivi pretrattati con Crizotinib, anche in quelli con metastasi cerebrali (Markham, 2017).

Alectinib va a formare un legame idrogeno in posizione M1199 all’interno della tasca di legame per l’ATP di ALK; interagendo con altri residui limitrofi, il farmaco va a creare un vero e proprio network di legami idrogeno potenzialmente efficace nei confronti di diverse ed eventuali mutazioni a questo livello. Gli ALK-TKIs di seconda generazione hanno progressivamente sostituito Crizotinib come trattamento di prima linea nei pazienti con NSCLC in stadio avanzato e riarrangiamento di ALK, con un’efficacia superiore dimostrata in diversi trials clinici di fase III (Tan and Tan, 2022).

- Gli ALK-TKIs di terza generazione, come **Lorlatinib**, **Entrectinib** ed **Ensartinib** hanno fornito risultati interessanti in termini di efficacia clinica e sicurezza secondo i trials clinici più recenti. Lorlatinib è approvato e rimborsato in Italia per il trattamento dei pazienti con NSCLC in stadio avanzato con riarrangiamento di ALK, precedentemente trattati con Alectinib o Ceritinib come terapia di prima linea oppure Crizotinib ed almeno un altro TKI. Non ha ricevuto indicazione o rimborsabilità per i

pazienti precedentemente trattati con Brigatinib come terapia di prima linea. Lorlatinib è un farmaco con struttura macrociclica, inibitore selettivo di ALK/ROS1, sviluppato per superare la resistenza acquisita agli altri ALK-TKIs di precedente generazione, attivo nei confronti di una grande varietà di mutazioni di resistenza che interessano il dominio tirosino-chinasico di ALK (Cooper et al., 2022; Felip et al., 2017).

Considerando l'elevata incidenza di metastasi cerebrali nei pazienti con NSCLC e riarrangiamento di ALK, nei quali la prevalenza nel corso della vita è di circa il 60-73%, Lorlatinib è stato inizialmente pensato per favorirne l'accumulo a livello del sistema nervoso centrale attraverso un meccanismo di inibizione dell'efflusso mediato dalle proteine Pgp (P-glicoproteina 1), overesprese in alcune linee cellulari (Cooper et al., 2022).

Lorlatinib ha dimostrato una potenza superiore ad altri ALK-TKIs nei confronti di tutte le mutazioni di ALK, inclusa la G1202R, la più comune mutazione di resistenza di ALK a seguito del trattamento con Alectinib: per i cloni G1202R-positivi, Lorlatinib ha una IC50 circa 30 volte superiore rispetto ai cloni che presentano ALK wild-type; inoltre, in alcuni modelli preclinici il farmaco è in grado di indurre la regressione delle metastasi cerebrali positive per la fusione EML4-ALK, con il risultato di una maggiore sopravvivenza in vivo. Più recentemente, il farmaco è stato confrontato con Crizotinib come trattamento di prima linea nello studio di fase III "CROWN": Lorlatinib è risultato decisamente superiore a Crizotinib con il 72% di riduzione del rischio di progressione di malattia ed un tempo di progressione di malattia a livello cerebrale significativamente più lungo, con il 96% dei pazienti ancora in vita senza interessamento cerebrale dopo 12 mesi di trattamento (HR 0,07, 95% CI, 0,03 – 0,17). Questo ha portato all'approvazione di Lorlatinib nel marzo 2021 per il trattamento di pazienti con NSCLC in stadio avanzato e riarrangiamento di ALK, inclusi quelli non precedentemente trattati (Shaw et al., 2020).

In **Figura 11** si riporta uno schema con le diverse tappe che hanno portato allo sviluppo degli EGFR ed ALK-TKIs.

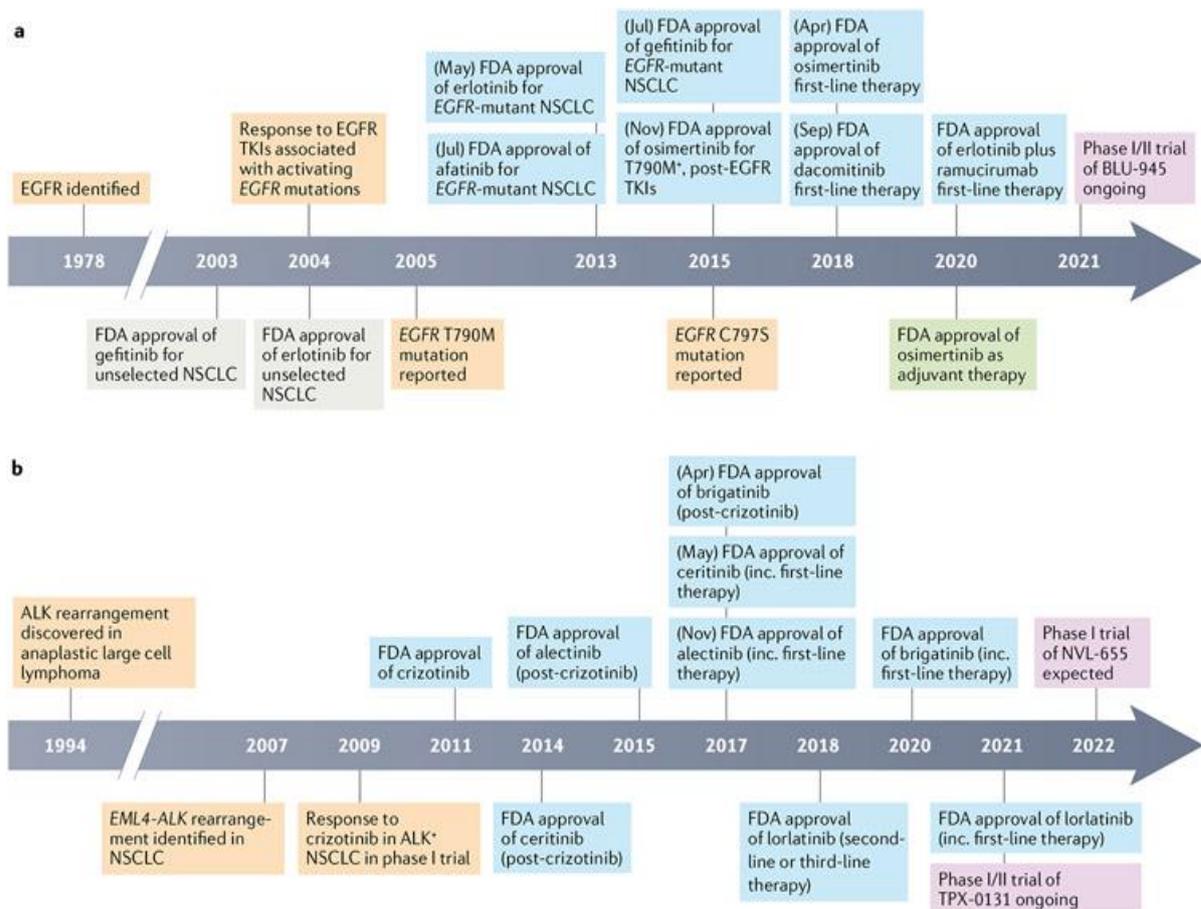


Figura 11. Principali tappe delle scoperte genomiche e dello sviluppo dei farmaci nel NSCLC EGFR ed ALK-mutato.

Fonte: (Cooper et al., 2022b).

Nonostante l'efficacia degli ALK-TKIs di ultima generazione, l'acquisizione della resistenza a tali agenti rappresenta un fenomeno inevitabile oltre che una sfida tuttora da risolvere. Come nel caso degli EGFR-TKIs, i meccanismi di resistenza in questo contesto possono essere distinti in **“on-target”** (riguardanti dunque la chinasi target, ALK) e **“off-target”** (non riguardanti ALK, ma l'attivazione di alcune vie di segnalazione di bypass a valle oppure altri tipi di trasformazioni fenotipiche). Per quanto riguarda i meccanismi di resistenza **“on-target”** nei confronti di Lorlatinib, le mutazioni del dominio chinasi di ALK conferiscono resistenza agli ALK-TKIs di seconda generazione in circa il 50-60% dei pazienti (Gainor et al., 2016).

Alla progressione di malattia durante una linea più avanzata di trattamento con Lorlatinib, la frequenza di mutazioni di resistenza risulta comunque più bassa (25-30%) rispetto agli altri ALK-TKIs di seconda generazione, a riprova dell'efficacia di Lorlatinib sia su ALK wild-type sia su alcune mutazioni di resistenza come la G1202C o la I1171X (Cooper et al., 2022c; Gainor et al., 2016b).

La maggior parte delle mutazioni di ALK che conferiscono una resistenza a Lorlatinib è di tipo combinato, come la C1156Y/L1198F, la G1202R/L1196M e la I1171N/D1203N, le quali coinvolgono il dominio chinasi e causano un'interferenza sterica con il legame del farmaco, riducendone la potenza e richiedendo di conseguenza delle concentrazioni che non sono clinicamente raggiungibili (Shiba-Ishii et al., 2022).

1.6.1.2.1 ATTIVITÀ INTRACRANICA DEGLI ALK-TKIs

I pazienti con NSCLC e riarrangiamento di ALK sono generalmente giovani e caratterizzati da un'elevata incidenza di metastasi cerebrali alla valutazione iniziale (23,8%); l'incidenza di metastasi cerebrali a 3 anni dalla diagnosi, invece, raggiunge il 58,4% (Kim et al., 2017).

Gli ALK-TKIs di seconda generazione hanno una maggiore capacità di penetrazione della barriera ematoencefalica. Lo studio "ALEX" ha riportato, per Alectinib, una risposta intracranica dell'81% in pazienti non precedentemente trattati per metastasi cerebrali, in confronto ad una risposta del 50% per Crizotinib; elevati valori di risposta intracranica sono stati ottenuti anche con Ceritinib (45%) e Brigatinib (42-67%) nei pazienti con recidiva di malattia dopo una prima linea di trattamento con Crizotinib (Peters et al., 2017; Ross Camidge et al., 2018; Soria et al., 2017b).

Rispetto a Crizotinib, gli ALK-TKIs di seconda generazione presentano inoltre un'ORR (objective response rate) tra le 2 e le 3 volte più elevata, oltre che maggiore sopravvivenza, e sono ora impiegati come trattamento di prima linea nei pazienti con NSCLC e metastasi cerebrali (Gadgeel et al., 2018).

Lorlatinib, ALK-TKI di terza generazione, ha dimostrato valori di icORR (intracranial objective response rate) fino all'87% in alcuni studi preclinici e studi di fase I/II (Solomon et al., 2018).

1.6.1.3 TRATTAMENTO DEL NSCLC ROS1-MUTATO

La proteina ROS1 è un membro della superfamiglia del recettore insulinico ed è codificata dal gene ROS1 sul cromosoma 6q22.1. Sebbene sia un recettore tirosino-chinasico distinto da ALK, ROS1 e ALK presentano una struttura molto simile, condividono una maggiore incidenza nei soggetti giovani soprattutto di sesso femminile e con assente o scarsa abitudine tabagica e nell'istotipo adenocarcinoma. Ogni anno si stimano circa 10.000-15.000 casi di adenocarcinoma del polmone con riarrangiamento di ROS1, che risulta l'oncogene driver in circa l'1-2% dei NSCLC: l'unico farmaco attualmente approvato e rimborsato in Italia per il trattamento del NSCLC in stadio avanzato con riarrangiamento di ROS1 è Crizotinib (D'Angelo et al., 2020; "LINEE GUIDA NEOPLASIE DEL POLMONE | AIOM," 2021).

I riarrangiamenti cromosomici di ROS1 sono stati descritti per la prima volta nel NSCLC nel 2007, con l'identificazione delle proteine di fusione SLC34A2-ROS1 e CD74-ROS1; da allora, molti altri partners sono stati identificati, quali TMP3, SDC4, EZR, LRIG3, KDELR2 e CCDC6, ognuno dei quali si fonde con il frammento 3' della regione codificante per il dominio tirosino-chinasico di ROS1. L'espressione di queste proteine di fusione si traduce nell'autofosforilazione di ROS1 e nell'attivazione, a valle, della via di segnalazione a cascata delle MAPK, con conseguente attivazione della proliferazione cellulare. Il più comune prodotto di fusione del gene ROS1 è rappresentato dalla proteina di fusione CD74-ROS1 (44% dei casi circa), la quale porta all'attivazione di alcune vie di segnalazione che coinvolgono proteine come SHP-2, MEK, ERK, STAT-3 e AKT. Altre fusioni che si possono riscontrare nei NSCLC sono EZR-ROS1 (16%), SDC4-ROS1 (14%) e SLC34A2-ROS1 (10%) (Drilon et al., 2021; Lin and Shaw, 2017). In **Figura 12** si illustrano la struttura e la localizzazione del gene ROS1.

Il NSCLC è il più comune tipo di tumore in cui si riscontrano fusioni di ROS1: i pazienti con NSCLC e riarrangiamento di ROS1 sono inoltre interessati da una maggiore incidenza di tromboembolismo venoso rispetto ad altre categorie non selezionate di pazienti con NSCLC o che presentino altri tipi di mutazione; il meccanismo alla base di questo fenomeno consiste nel legame tra la P-selectina oppure la L-selectina e le mucine correlate al cancro, le quali sono espresse soprattutto dalle cellule tumorali ROS1-positive e con morfologia ad anello con castone (Chiari et al., 2020).

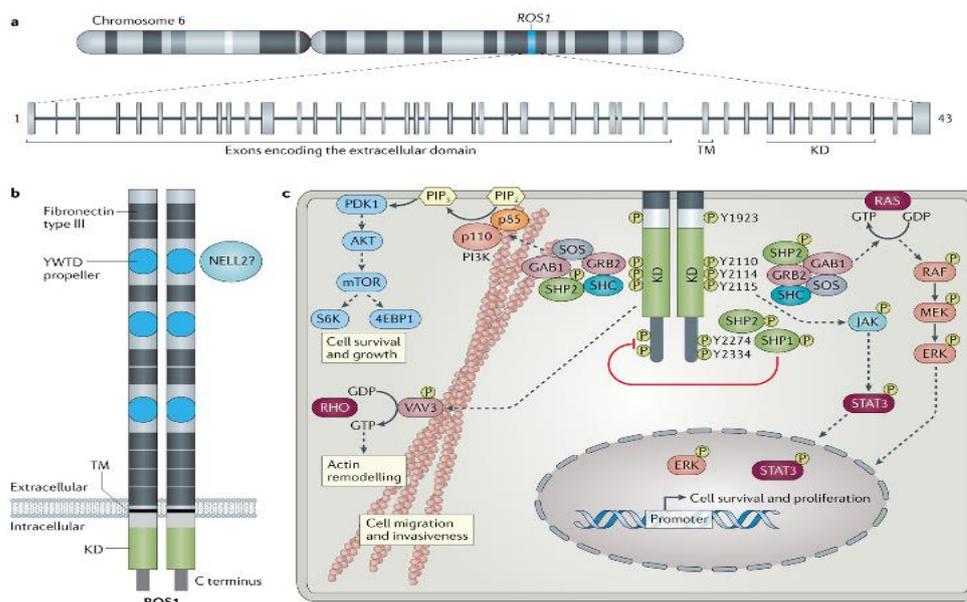


Figura 12. ROS1: struttura e vie di segnalazione.

Fonte: (Drilon et al., 2021).

Il dominio tirosino-chinasico di ROS1 si può trovare in due principali conformazioni, le quali influenzano il legame tra l'ATP ed il TKI e risultano in equilibrio tra di loro:

- Nella conformazione attiva, di **tipo I**, il residuo di fenilalanina del motivo DFG (acido aspartico-fenilalanina-glicina), adiacente al dominio chinasico, è orientato all'interno di una tasca idrofobica (stato "DFG-in") in modo tale da consentire l'accesso al sito catalico e coordinare il legame tra magnesio e ATP;
- Nella conformazione inattiva, di **tipo II**, il motivo DFG ed il dominio chinasico si trovano l'uno di fronte all'altro ed impediscono l'accesso al sito catalitico.

La maggior parte dei TKIs attivi contro ROS1, come **Crizotinib**, **Entrectinib**, **Ceritinib**, **Brigatinib** e **Lorlatinib** si legano in modo preferenziale alla conformazione "DFG-in" del dominio tirosino-chinasico, e sono pertanto definiti TKIs di tipo I (Conde et al., 2019; Hofman et al., 2019; Huang et al., 2020).

Crizotinib, Ceritinib ed Entrectinib sono TKIs clinicamente attivi nei pazienti non precedentemente trattati; altri TKIs di nuova generazione sono utilizzati in caso di progressione di malattia durante la terapia di prima linea e possiedono attività intracranica (come Lorlatinib) oppure sono attivi nei confronti di alcune mutazioni di resistenza del dominio tirosino-chinasico di ROS1 (come Repotrectinib e Taletrectinib).

In alcuni trials clinici che hanno coinvolto pazienti con NSCLC in stadio avanzato, l'incidenza di metastasi cerebrali è compresa tra il 20% ed il 40% nei pazienti non precedentemente trattati, e dal 30% al 50% dei pazienti già trattati con TKIs.

Per quanto riguarda i TKIs di nuova generazione, un'attività intracranica sostanziale è stata dimostrata per Lorlatinib, con un'ORR intracranica del 64% nei pazienti con NSCLC ROS1-positivo non precedentemente trattati; l'incidenza a due anni di progressione cerebrale è risultata essere del 29% nei pazienti non precedentemente trattati con TKIs e del 19% in quelli già trattati con Crizotinib (Shaw et al., 2019).

1.6.1.3.1 ATTIVITÀ INTRACRANICA DEI ROS1-TKIs

Crizotinib, TKI di prima generazione, è stato il primo farmaco ad essere studiato per il NSCLC ROS-1 mutato. Inizialmente sviluppato come inibitore di MET, Crizotinib ha dimostrato attività contro le fusioni ALK e i riarrangiamenti di ROS1; ALK e ROS1 presentano una significativa omologia, il che permette a Crizotinib di legarsi con elevata affinità ad entrambi i bersagli molecolari (Roskoski, 2017; Shaw et al., 2014b, 2014c).

Crizotinib ha una limitata penetrazione a livello cerebrale, così come Ceritinib: ciò è stato dimostrato in uno studio di fase II nel quale l'ORR intracranica di Ceritinib è stata del 25% (Cho et al., 2017b).

Entrectinib si caratterizza per una significativa attività intracranica, indipendentemente dalle linee di trattamento precedenti. Secondo un'analisi combinata di alcuni studi clinici (ALKA-372-001, STARTRK-1 e STARTRK-2) su 20 pazienti con metastasi cerebrali alla diagnosi, Entrectinib ha un'ORR (objective response rate) intracranica del 55%. Tra i 7 pazienti con lesioni intracraniche misurabili che non erano stati sottoposti a radioterapia cerebrale entro due mesi dall'inizio del trattamento con il TKI, il 71% ha ottenuto una risposta intracranica; per quanto riguarda i pazienti che sono stati sottoposti a radioterapia cerebrale entro due mesi dall'inizio del trattamento con il TKI, invece, l'80% ha ottenuto una risposta intracranica (Drilon et al., 2020c).

Una buona attività a livello intracranico è stata dimostrata anche per **Lorlatinib** e **Repotrectinib**. In uno studio di fase I che ha valutato Lorlatinib, 5 pazienti avevano lesioni intracraniche misurabili e l'ORR intracranica è stata del 60%; in un altro studio di fase II che ha confrontato pazienti non precedentemente trattati con TKIs e pazienti manifestanti una resistenza a Crizotinib, l'ORR intracranica è stata rispettivamente del 64% e del 50% (Shaw et al., 2019b, 2017).

Per quanto riguarda Repotrectinib, l'efficacia intracranica è stata valutata in uno studio che ha incluso 7 pazienti con lesioni intracraniche misurabili alla diagnosi (TRIDENT-1): nei pazienti non precedentemente trattati con TKIs l'ORR intracranica è stata del 100%, mentre nei pazienti precedentemente trattati l'ORR intracranica è stata del 50% (Cho et al., 2019).

In **Figura 13**, viene mostrato l'algoritmo di trattamento del NSCLC ROS1-riarrangiato, con un confronto tra la presenza o l'assenza di malattia intracranica.

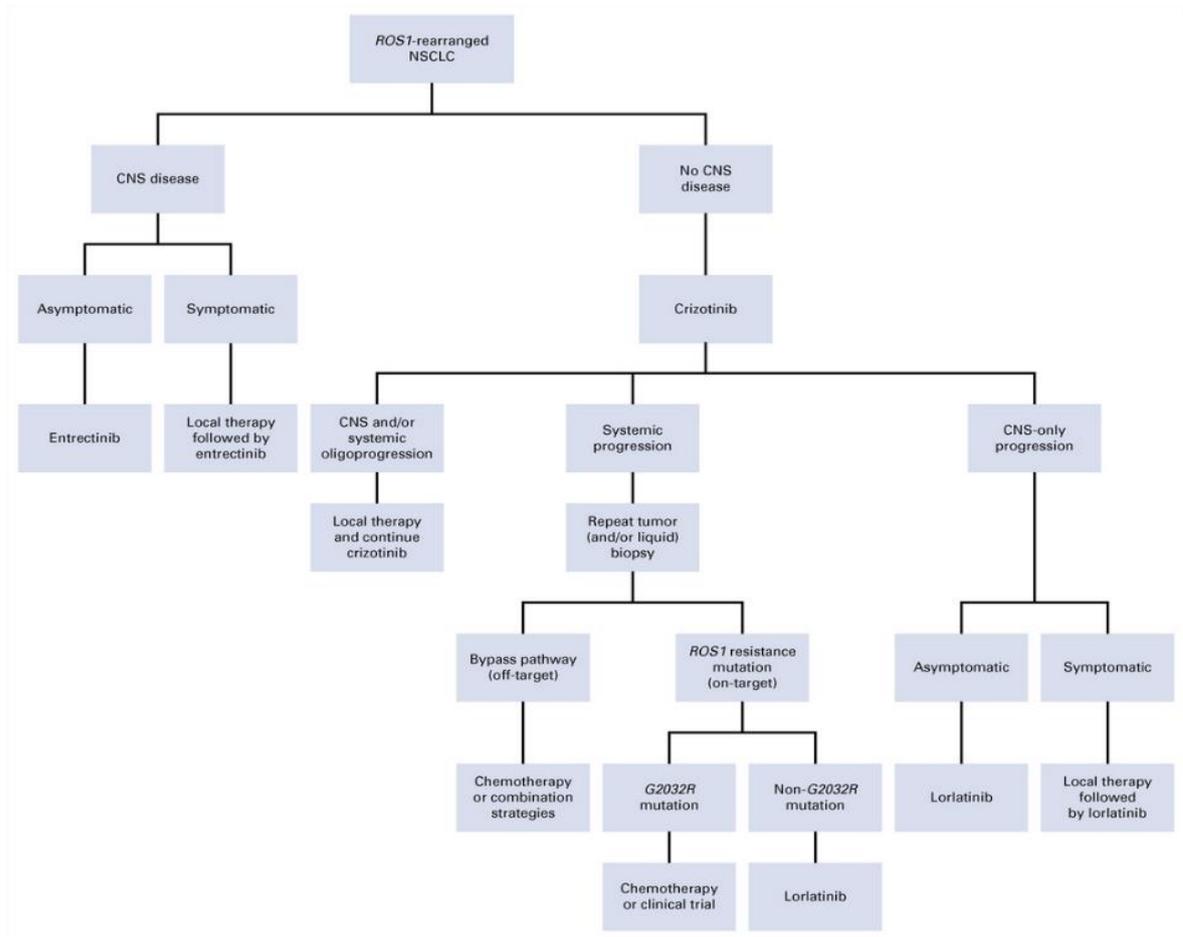


Figura 13. Algoritmo di trattamento del NSCLC con riarrangiamento di ROS-1 sulla base del riscontro di malattia intracranica.

Fonte: (Almqvist and Ernani, 2021).

1.6.1.4 TRATTAMENTO DEL NSCLC BRAF-MUTATO

Le mutazioni di BRAF permettono di considerare un particolare sottotipo molecolare di NSCLC, che rappresenta il 3-5% dei casi di adenocarcinoma polmonare. I pazienti con questa patologia possono beneficiare sia della terapia a bersaglio molecolare che dell'immunoterapia, di conseguenza è difficile stabilire quale sia la migliore strategia terapeutica (Guaitoli et al., 2023).

BRAF è una serina/treonina chinasi appartenente alla famiglia delle chinasi RAF, insieme alle isoforme ARAF e CRAF; a seguito dell'interazione con RAS, queste proteine giocano un ruolo essenziale nella crescita e proliferazione cellulare, in particolare attraverso l'attivazione del pathway MAPK-ERK. Le mutazioni dei componenti di questa via di segnalazione risultano nell'attivazione costitutiva di MAPK-ERK e nella trasformazione in senso neoplastico (Dankner et al., 2018).

Si possono considerare almeno tre classi di mutazioni di BRAF a seconda dello stato di dimerizzazione, l'attività chinastica e la dipendenza da RAS per l'attivazione:

- Le mutazioni di **classe I** riguardano la conformazione monomerica di BRAF e sono caratterizzate da elevata attività chinastica ed attivazione indipendente da RAS; a questa classe appartengono le mutazioni del codone 600 sull'esone 15, inclusa la più comune fra tutte, ossia la V600E che si ritrova nel 90% dei tumori BRAF-mutati. Altre mutazioni puntiformi meno frequenti sono le V600D/K/R/M; in generale, le mutazioni del codone 600 rappresentano almeno un terzo dei casi di NSCLC BRAF-mutato (Owsley et al., 2021).
- Le mutazioni di **classe II**, come la K601E/N, L597V/S/R/Q/P/K e la G464V/E sono localizzate sull'esone 11 e 15 e risultano in un'omodimerizzazione RAS-indipendente di BRAF con elevata/intermedia attività chinastica.
- Le mutazioni di **classe III**, come la G466E/V/A, la D594N/G/F e la N581S/T/I risultano in una dimerizzazione RAS-dipendente di BRAF con CRAF o un'altra proteina BRAF wild-type, e sono caratterizzate da bassa o assente attività chinastica.

In **Figura 14** sono illustrate le diverse classi di mutazione del gene BRAF.

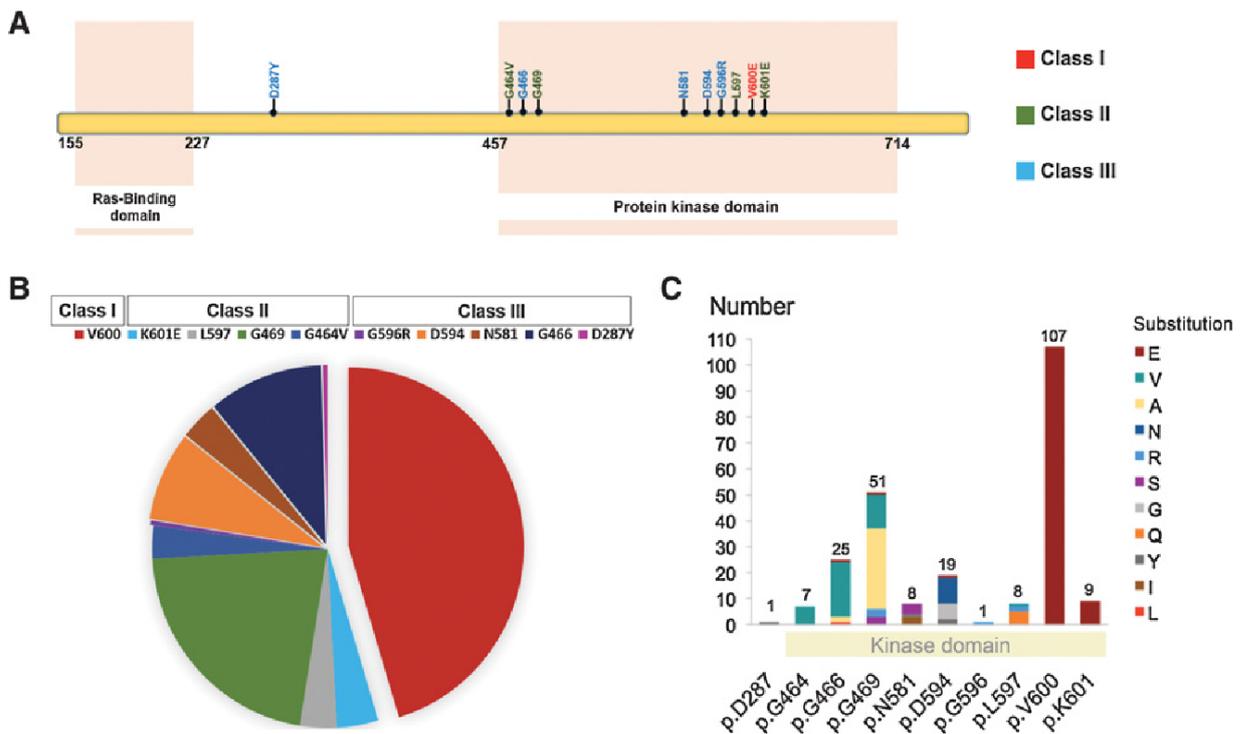


Figura 14. Spettro di distribuzione delle mutazioni di BRAF.

Fonte: (Dagogo-Jack et al., 2018).

Le mutazioni di BRAF riguardano soprattutto pazienti fumatori o ex-fumatori: in particolare, le mutazioni di classe II e III sono più comuni in caso di abitudine tabagica, mentre quelle di classe I come il gruppo V600 sono più comuni nei pazienti non fumatori. Il tipo istologico più frequentemente interessato è l'adenocarcinoma: l'architettura micropapillare, più aggressiva, è stata associata alla mutazione V600E, mentre il pattern di tipo mucinoso è più frequentemente associato alle mutazioni non-V600 (Perrone et al., 2022).

La diffusione metastatica al sistema nervoso centrale sembra essere frequente: in un'analisi retrospettiva di 236 pazienti con NSCLC BRAF-mutato in stadio avanzato, le metastasi cerebrali alla diagnosi sono state rilevate nel 29% dei casi, con un rischio maggiore in caso di mutazioni di classe II e classe III (Dagogo-Jack et al., 2018)

Per quanto riguarda la terapia a bersaglio molecolare, Dabrafenib in monoterapia (inibitore di BRAF, al dosaggio di 150 mg due volte al giorno) e la sua associazione con Trametinib (inibitore di MEK, al dosaggio di 2 mg al giorno) sono stati valutati in uno studio multicentrico di fase II (NCT01336634); l'associazione BRAFi-MEKi è risultata migliore in termini di risposta, rispetto all'utilizzo del solo BRAFi ("Study Details | Study of Selective BRAF Kinase Inhibitor Dabrafenib Monotherapy Twice Daily and in Combination With Dabrafenib Twice Daily and Trametinib Once Daily in Combination Therapy in Subjects With BRAF V600E Mutation Positive Metastatic (Stage IV) Non-small Cell Lung Cancer. | ClinicalTrials.gov," 2020).

La combinazione Dabrafenib + Trametinib è approvata e rimborsata in Italia per il trattamento dei pazienti affetti da NSCLC in stadio avanzato con mutazione V600E di BRAF. I pazienti che, per varie ragioni, non abbiano ricevuto tale combinazione di farmaci come prima linea

di trattamento possono riceverla anche in linee successive, sulla base di evidenze che ne dimostrano l'efficacia anche in caso di pre-trattamento con chemioterapia. Considerando la differente suscettibilità alle terapie a bersaglio molecolare, le mutazioni non-V600 di BRAF potrebbero giovare del trattamento con inibitori di MEK: ciò sottolinea l'importanza della discussione di ogni singolo caso nell'ambito di un gruppo multidisciplinare, valutando anche la possibilità dell'arruolamento in studi clinici dedicati ("LINEE GUIDA NEOPLASIE DEL POLMONE | AIOM," 2021; Planchard et al., 2016).

1.6.1.4.1 ATTIVITÀ INTRACRANICA DEI BRAF-TKIs

BRAF è un oncogene che ha un ruolo importante nell'insorgenza e nella progressione del NSCLC. La terapia di combinazione con **Dabrafenib** + **Trametinib** ha dimostrato una sostanziale attività antitumorale in pazienti precedentemente trattati e non trattati con mutazione BRAF V600E (Planchard et al., 2017b, 2016b).

L'attività intracranica di tale combinazione di farmaci è stata ben documentata nel caso del melanoma, con un tasso di risposta intracranica del 68% ed un tasso di controllo della malattia metastatica extracranica del 74% (Foppen et al., 2018).

Tuttavia, la letteratura a riguardo dell'efficacia intracranica di tali farmaci nel NSCLC risulta ancora insufficiente, ed ulteriori studi sono necessari (Davies et al., 2017).

Uno studio pubblicato da Yamamoto et al. nel 2019 ha analizzato la risposta intracranica al trattamento con la combinazione Dabrafenib + Trametinib in un caso di adenocarcinoma del polmone con mutazione BRAF V600E e lesioni metastatiche cerebrali, a seguito del trattamento radioterapico con tecnica WBRT (whole-brain radiotherapy). Dopo 6 settimane di trattamento, le immagini RMN hanno accertato la scomparsa delle metastasi presenti nel lobo frontale, a fronte di una stabilità della malattia disseminata a livello leptomeningeo (Yamamoto et al., 2019).

Nelle **Figure 15 e 16**, le immagini RMN dell'evoluzione della lesione metastatica a livello del lobo frontale e della disseminazione di malattia a livello leptomeningeo dopo 6 settimane di trattamento con la combinazione Dabrafenib + Trametinib nel caso illustrato da Yamamoto et al.

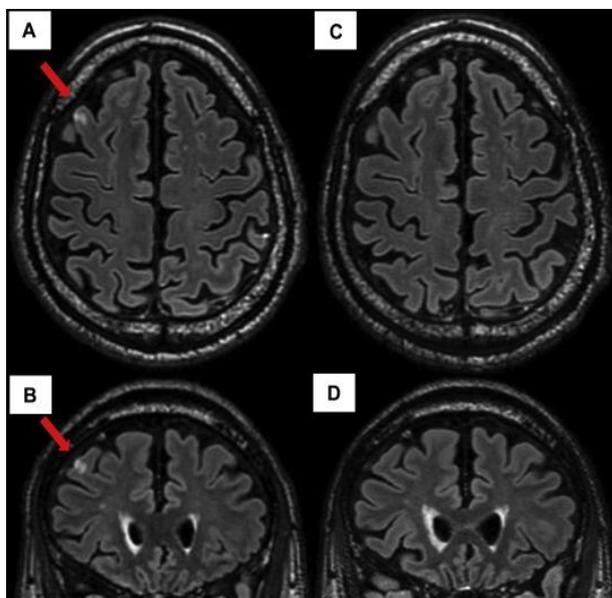


Figura 15. Immagini RMN che mostrano la progressiva scomparsa della lesione metastatica a livello del lobo frontale dopo 6 settimane di trattamento.

Fonte: (Yamamoto et al., 2019).

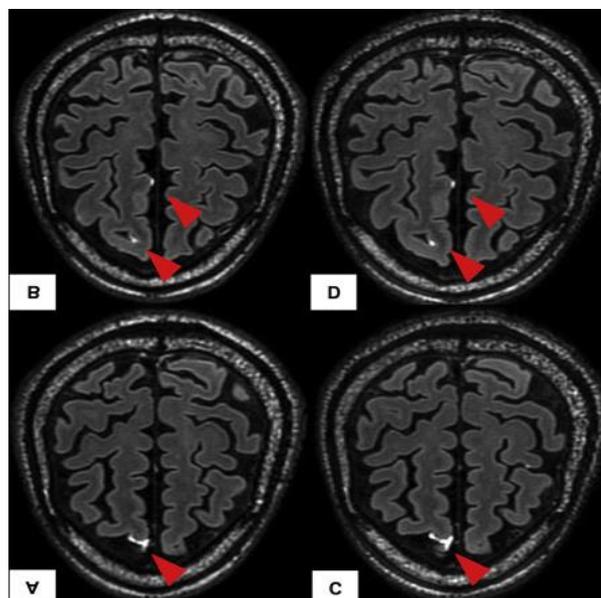


Figura 16. Immagini RMN che mostrano una sostanziale stabilità di malattia a livello leptomeningeo dopo 6 settimane di trattamento.

Fonte: (Yamamoto et al., 2019).

1.6.1.5 TRATTAMENTO DEL NSCLC RET-MUTATO

Il gene RET è localizzato sul cromosoma 10 e codifica per la proteina RET-RTK (RET receptor tyrosine kinase). Diversamente da altri recettori tirosino-chinasici, RET si caratterizza per la presenza di 4 domini caderinici extracellulari e 16 residui di cisteina nella sua sequenza amminoacidica; fisiologicamente, l'attivazione di RET richiede l'interazione tra molti elementi, tra cui il legame tra gli ioni Ca^{++} ed i domini caderinici e quello tra le proteine GFLs (glial-derived neurotrophic factor ligands) e GFRs (glial-derived neurotrophic factor family receptors). A seguito di queste interazioni, il recettore RET-RTK va incontro a dimerizzazione ed autofosforilazione, portando all'attivazione di differenti vie di segnalazione come PI3K/AKT, RAS/RAS/MEK/ERK, JAK2/STAT3 e PLC- γ , che a loro volta attivano i meccanismi di proliferazione, sopravvivenza e differenziazione (Li et al., 2019; Rocco et al., 2023).

Sono stati identificati diversi riarrangiamenti di RET nei tumori solidi, e per la prima volta nel NSCLC nel 2012; i principali partners di fusione di RET sono rappresentati dal gene KIF5B (kinesin family member 5B) in circa il 70% dei casi e dal gene CCDC6 (coiled-coil domain containing 6) in circa il 20% dei casi; le fusioni di RET comportano in genere la perdita dei domini transmembrana, con la formazione di una proteina chimerica caratterizzata da un'attivazione costitutiva e ligando-indipendente del dominio tirosino-chinasico (Drusbosky et al., 2021; Qiu et al., 2020).

In **Figura 17**, le vie di segnalazione che coinvolgono la proteina RET-TRK.

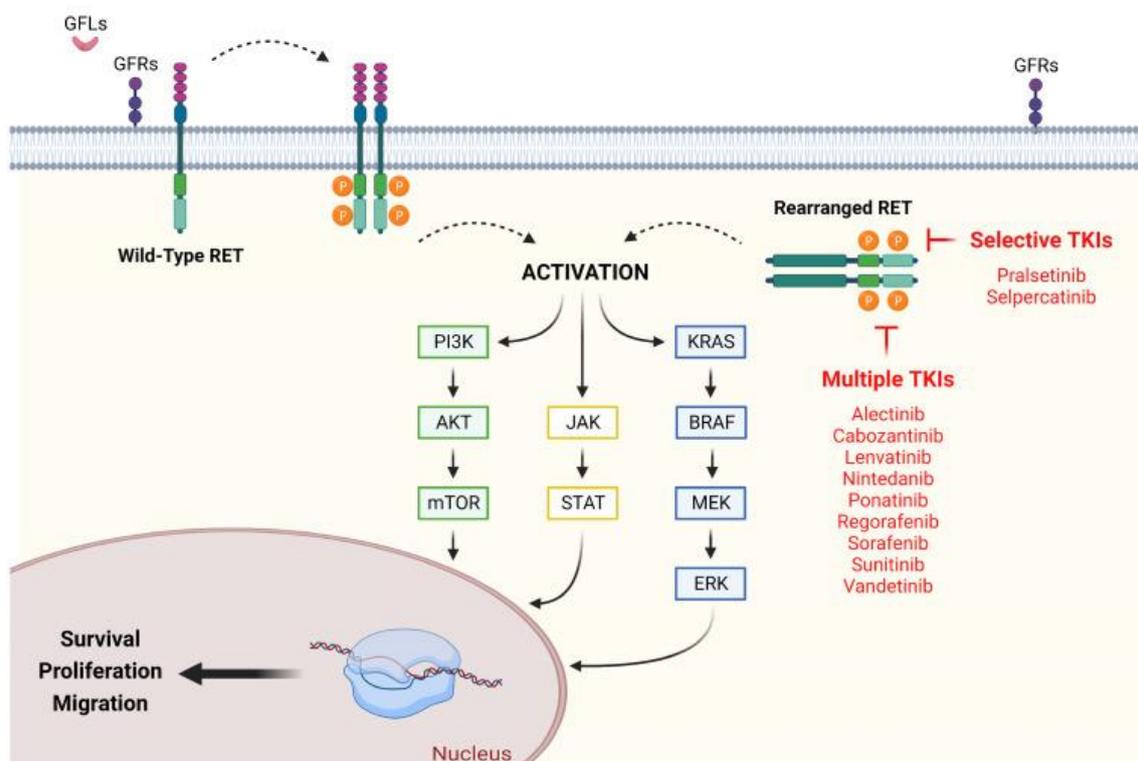


Figura 17. Vie di segnalazione di RET nel NSCLC e strategie terapeutiche esistenti.

Fonte: (Rocco et al., 2023).

Secondo i dati più recenti, i riarrangiamenti di RET si riscontrano in circa l'1-2% dei casi di NSCLC; i pazienti con NSCLC RET-positivo in stadio avanzato sono in genere giovani, non fumatori o fumatori cosiddetti “leggeri” e di sesso femminile, mentre l'istotipo predominante rimane l'adenocarcinoma scarsamente differenziato (Drusbosky et al., 2021).

Inibitori selettivi di RET sono stati sviluppati e testati sia su pazienti pretrattati sia naïve per il trattamento con NSCLC in stadio avanzato, ed alcuni trials clinici hanno restituito risultati soddisfacenti in particolare per Selpercatinib e Pralsetinib: questi farmaci hanno ricevuto l'approvazione dalla FDA e sono raccomandati dalle linee guida ASCO (American Society of Clinical Oncology) per il trattamento di pazienti con NSCLC RET-positivo in stadio avanzato non precedentemente trattati oppure in seconda linea nei pazienti non trattati con un RET-TKI selettivo in prima linea (Michelotti et al., 2022; Singh et al., 2022).

Selpercatinib è un RET-TKI altamente selettivo e dotato anche di attività antitumorale intracranica, approvato in data 08/05/2020 dalla FDA per il trattamento dei NSCLCs e dei tumori tiroidei positivi per mutazioni o fusioni di RET; inoltre, nella versione 2.2021 delle linee guida NCCN (National Comprehensive Cancer Network) Selpercatinib è raccomandato come trattamento di prima linea o successivo per i pazienti con NSCLC metastatico RET-positivo (Ettinger et al., 2021; Subbiah et al., 2018).

In **Figura 18**, si riportano i risultati di uno studio che ha valutato l'efficacia intracranica di Selpercatinib nel NSCLC RET-positivo.

Prior platinum doublet (n = 105)

ORR (%)	68 (95% CI 58–76)
Medium DOR (months)	20.3 (95% CI 13.8–24.0)
Medium PFS (months)	18.4 (95% CI 12.9–24.9)

Treatment naïve (n = 34)

ORR (%)	85 (95% CI 69–95)
Medium DOR (months)	NR
PFS (months)	NR

Patients with measurable CNS metastasis (n = 11)

ORR (%)	91% (95% CI 59–100)
---------	---------------------

Most AEs were low grade. The most common adverse events of grade 3 or higher were hypertension (in 14% of the patients), an increased alanine aminotransferase level (in 12%), an increased aspartate aminotransferase level (in 10%), hyponatremia (in 6%), and lymphopenia (in 6%). Only 2% of patients discontinued selpercatinib due to AEs

NR, Not Reached; ORR, Objective Response Rates; DOR, Duration of Response; PFS, Progression-Free Survival

Figura 18. Efficacia di Selpercatinib nello studio “LIBRETTO-001”.

Fonte: (Drusbosky et al., 2021).

Anche Pralsetinib è un RET-TKI altamente selettivo e dotato di attività antitumorale intracranica, testato nel contesto del trial clinico di fase I/II “ARROW”: in questo studio sono stati arruolati 91 pazienti con NSCLC RET-positivo che avevano precedentemente un trattamento chemioterapico a base di platino, e 29 pazienti con NSCLC RET-positivo non precedentemente trattati. Il più comune partner di fusione di RET era KIF5B (in 79 pazienti, 66% dei casi), seguito da CCDC6 (in 16 pazienti, 13%) (Stinchcombe, 2020). In **Figura 19** si riportano i dati relativi all’efficacia di Pralsetinib dallo studio “ARROW”.

Figura 19. Efficacia di Pralsetinib nello studio “ARROW”.

Fonte: (Drusbosky et al., 2021).

	Overall (n = 116)	Prior platinum treatment (n = 80)	No prior systemic treatment (n = 26)	Measurable Brain Metastases (n = 9)
ORR, %	65 (5% CI 55–73)	61 (95% CI 50–72)	73 (95% CI 52–88)	55
DOR	NR	–	–	–
DCR, %	93 (87–97)	95 (95% CI 88–99)	88 (9% CI 70–98)	–

ORR, Objective Response Rates; DOR, Duration Of Response; DCR, Disease Control Rates. ORR was similar regardless of RET fusion partner, prior therapies, or central nervous system involvement. Overall, there were 7 (6%) completed responses, 4 (5%) in prior platinum patients and 3 (12%) in treatment naïve patients

In data 4/09/2020, FDA ha approvato Pralsetinib per il trattamento del NSCLC RET-positivo in stadio avanzato; nella versione 2.2021 delle linee guida NCCN, tale farmaco è raccomandato come trattamento di prima linea o successivo nei pazienti con NSCLC metastatico e riarrangiamento di RET (Drusbosky et al., 2021; Ettinger et al., 2021).

1.6.1.6 TRATTAMENTO DEL NSCLC NTRK-MUTATO

I geni **NTRK** (neurotrophic tyrosine kinase receptor) codificano per le proteine TRK, le quali sono costituite da un dominio extracellulare, un dominio transmembrana ed un dominio intracellulare dotato di attività tirosino-chinasica. Possiamo considerare tre principali geni appartenenti alla famiglia NTRK:

- Il gene **NTRK1** è localizzato sul cromosoma 1q21-q22 e codifica per la proteina TRKA, la quale, attraverso il legame con NGF (nerve growth factor) attiva il suo dominio tirosino-chinasico intracellulare (Liu et al., 2022).
- Il gene **NTRK2** è localizzato sul cromosoma 9q22.1 e codifica per la proteina TRKB, la quale si lega specificamente al fattore BDNF (brain-derived neurotrophic factor) (Liu et al., 2022).
- Il gene **NTRK3** è localizzato sul cromosoma 15q25 e codifica per la proteina TRKC, il cui ligando è rappresentato dal fattore NT-3 (neurotrophin-3). NT-3 è in grado di legarsi a tutti e tre i principali tipi di recettore TRK, ma il legame con TRKC evoca una risposta biologica più efficiente (Liu et al., 2022)

Il legame tra i recettori RTK ed i rispettivi ligandi causa la loro dimerizzazione e la conseguente attivazione di vie di segnalazione multiple che comprendono PLC- γ (coinvolta nella sopravvivenza, nel metabolismo e nella differenziazione neuronale), PI3-K (coinvolta nei meccanismi anti-apoptotici) e MAPK (coinvolta nella crescita e nella proliferazione cellulare) (Amatu et al., 2016). In **Figura 20**, le vie di segnalazione che coinvolgono la proteina TRK.

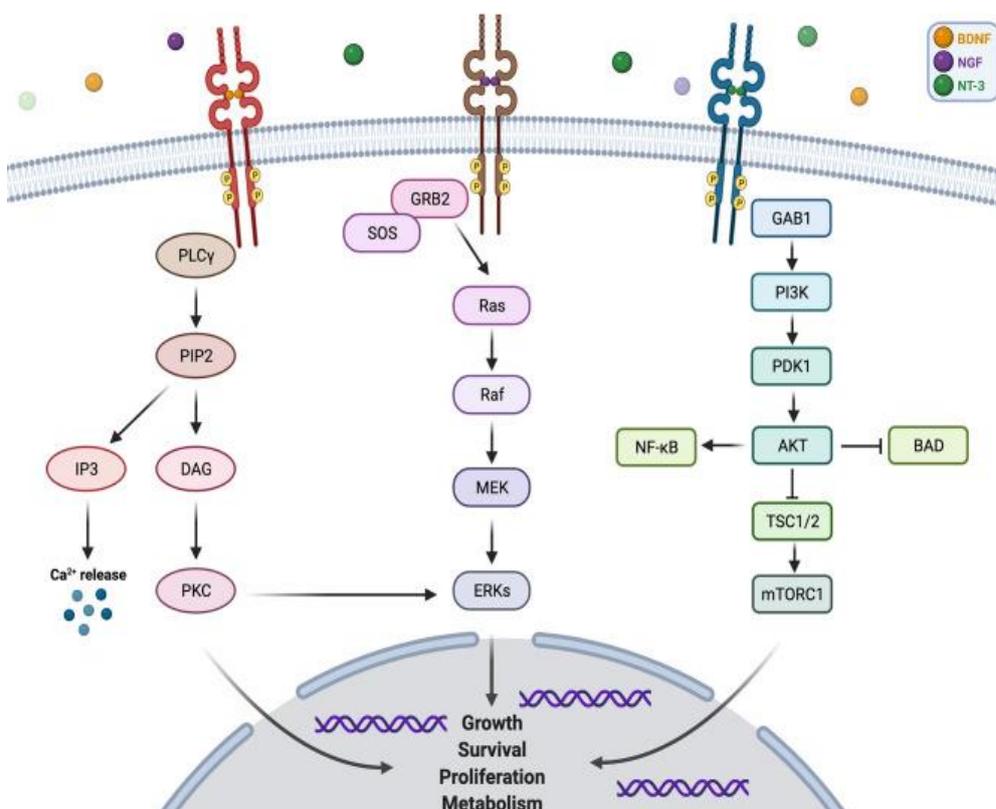


Figura 20. Funzione del gene NTRK e vie di segnalazione coinvolte.

Fonte: (Liu et al., 2022).

Quando NTRK si fonde con geni partner, la proteina chimerica risultante è costitutivamente attiva ed indipendente dall'interazione tra il ligando ed il dominio tirosino-chinasico; l'attivazione costitutiva è il risultato della fusione con l'estremità 5' del gene partner, che in genere contiene sequenze codificanti domini di dimerizzazione (Amatu et al., 2016).

Nei pazienti con NSCLC, la frequenza delle fusioni di NTRK riportata da diversi studi varia tra lo 0,1% ed il 3,3%, ed in generale risulta inferiore rispetto a quella di altri oncogeni driver come ALK1, ROS1 e RET. In particolare, i geni più frequentemente riarrangiati nel NSCLC sono NTRK1 e NTRK3 (Si et al., 2021).

Sebbene le fusioni di NTRK siano riportate soprattutto nei pazienti di mezza età e senza storia di fumo, esse possono essere riscontrate anche in pazienti appartenenti a differenti gruppi di età o fumatori, il che suggerisce che non siano correlate a particolari caratteristiche cliniche dei NSCLCs (Farago et al., 2018).

In generale, fra i 3 geni NTRK, le fusioni più comuni sono quelle di NTRK3, seguite da NTRK1, ed i principali partners di fusione sono il gene ETV6 per NTRK3 e TPM3 per NTRK1 (Gatalica et al., 2019; Zhao et al., 2021).

Dal punto di vista farmacologico, i primi NTRK-TKIs, Larotrectinib ed Entrectinib, sono entrambi raccomandati dalle linee guida NCCN come terapia standard per la prima linea di trattamento di pazienti con NSCLC in stadio avanzato o metastatico positivo per la fusione di NTRK, o anche di pazienti in progressione di malattia e precedentemente trattati con terapie sistemiche. Anche in questo caso, la resistenza primaria o acquisita al farmaco è inevitabile, e comprende meccanismi "on-target" (secondari a mutazioni del dominio chinasico) ed "off-target" (secondari all'attivazione di pathways di segnalazione di bypass) (Cocco et al., 2019; "Combating Acquired TRK Inhibitor Resistance," 2019).

Larotrectinib è un inibitore selettivo di tutte e tre le proteine RTK; negli adulti, la dose raccomandata è di 100 mg due volte al giorno, con o senza cibo, ed è disponibile sia in compresse sia in formulazione orale (Federman and McDermott, 2019).

L'attività antitumorale di Larotrectinib è stata inizialmente indagata in diversi studi clinici di fase I/II sui tumori solidi positivi per la fusione di NTRK (NCT02122913, NCT02637687, NCT02576431) pubblicati nel 2018, secondo i quali l'ORR (overall response rate) è stata dell'80% (95% CI 67 -90) (Drilon et al., 2018).

Entrectinib è un inibitore selettivo per il dominio tirosino-chinasico di tutte e tre le proteine RTK, ROS1 e ALK. Negli adulti, il farmaco viene somministrato oralmente alla dose di 600 mg/die. I dati sull'efficacia ed il profilo di sicurezza di Entrectinib sono stati ottenuti attraverso un'analisi integrata di quattro trials clinici di fase I/II (STARTRK-NG, ALKA-372-001, STARTRK-1 e STARTRK-2, secondo la quale l'ORR è stata del 63,5% (95% CI 51,5 – 74,4) (Dziadziuszko et al., 2020; Italiano et al., 2020).

Per quanto riguarda il NSCLC, i risultati di un'analisi separata su pazienti trattati con RTK-TKIs di prima generazione (Larotrectinib ed Entrectinib) sono illustrati in **Figura 21** e in **Figura 22** (Doebele et al., 2020; Dziadziuszko et al., 2020; Lin et al., 2021).

TABLE 1.

Clinicopathologic features of *NTRK* fusion-positive lung cancers treated on registrational trials.

The clinicopathologic features of patients with advanced *NTRK* fusion-positive lung cancers who were treated in the regulatory data sets of the larotrectinib and entrectinib programs are summarized. These features are comparable to previously published data in descriptive cohorts of *NTRK* fusion-positive lung cancers.

	Larotrectinib (n=20) [24]	Entrectinib (n=13) [27, 32]
Age, median (range)	48.5 (25-76) years	60 (46-77) years
CNS metastases at baseline, n (%)		
No	10 (50)	5 (38)
Yes	10 (50)	8* (62)
Previously treated with radiotherapy	2 (10)	5 (38)
<i>NTRK</i> fusion, n (%)		
<i>NTRK1</i>	16 (80)	8 (61)
<i>NTRK2</i>	0	1 (8)
<i>NTRK3</i>	4 (20)	4 (31)
Tumor histology, n (%)		
Adenocarcinoma	19 (95)	9 (69)
Squamous Cell carcinoma	0	2 (16)
Neuroendocrine carcinoma	1 (5)	0
NSCLC - NOS	0	2 (16)

Figura 21. Caratteristiche clinico-patologiche dei tumori polmonari positivi per la fusione di NTRK trattati nel contesto di studi registrativi.

NSCLC, non-small cell lung cancer; NOS, not otherwise specified.

TABLE 2.**Activity of first-generation TRK inhibitors in *NTRK* fusion-positive lung cancers.**

The clinical activity of *NTRK* fusion-positive lung cancers who were treated in the regulatory data sets of the larotrectinib and entrectinib programs are summarized

	Larotrectinib (n=20) [24]	Entrectinib (n=13) [27]
ORR (95% CI)	73% (45-92%)	69% (39-91%)
-CR/PR rate	7%/67%	8%/61%
Median DoR, months (95% CI)	33.9 (5.6-33.9)	NE (5.6-NE)*
Median PFS, months (95% CI)	35.4 (5.3-35.4)	14.9 (4.7-NE)
Median OS, months (95% CI)	40.7 (17.2-NE)	14.9 (5.9-NE)

Figura 22. Attività dei TRK-TKIs di prima generazione dei tumori polmonari positivi per la fusione di *NTRK*.

*n=9

ORR, objective response rate; OS, overall survival; PFS, progression-free survival; PR, partial response; CI, confidence interval; CR, complete response; DoR, duration of response; NE, not estimable.

*Assessed by blinded independent central review

Sia Larotrectinib sia Entrectinib sono in grado di attraversare la barriera emato-encefalica; Entrectinib, a fronte di una buona capacità di penetrazione a livello cerebrale, si lega solo debolmente alle P-gp, mentre Larotrectinib rappresenta un ottimo substrato per tale proteina (Fischer et al., 2020).

1.7 TRATTAMENTO LOCALE: UTILIZZO DELLA RADIOTERAPIA NELLA GESTIONE DELLE METASTASI CEREBRALI NEL NSCLC

Le metastasi cerebrali rappresentano le più comuni neoplasie intracraniche. L'incidenza stimata di metastasi cerebrali nei tumori del polmone è del 15-30%, in aumento anche a causa del prolungamento della sopravvivenza con l'utilizzo delle terapie a bersaglio molecolare. Le metastasi cerebrali sono più frequenti nel NSCLC con mutazioni negli oncogeni driver come EGFR o ALK, con una frequenza che va dal 25% alla diagnosi fino al 45% a tre anni dalla diagnosi (Cagney et al., 2017; Rangachari et al., 2015).

Nel contesto del NSCLC, circa il 57% dei pazienti si presenta alla diagnosi con malattia metastatica, e circa il 20% con metastasi cerebrali; in corso di malattia, una quota compresa tra il 25% ed il 50% dei pazienti sviluppa metastasi cerebrali (Siegel et al., 2019). Le sedi più frequenti di metastatizzazione a livello del sistema nervoso centrale sono rappresentate dal telencefalo (80%), il cervelletto (15%) ed il tronco encefalico (5%) (Nishino et al., 2019)

I pazienti con NSCLC e metastasi cerebrali sono molto eterogenei: la selezione del trattamento locale più adeguato si basa generalmente sul numero, le dimensioni e la localizzazione delle metastasi cerebrali, la sintomatologia a livello centrale o da malattia periferica, la presenza o assenza di mutazioni suscettibili di terapia a bersaglio molecolare e le preferenze del paziente e del medico (Houdu et al., 2019).

Possiamo considerare diversi tipi di approcci locali alle metastasi cerebrali da NSCLC:

- La **resezione neurochirurgica** rappresenta spesso la terapia di scelta in caso di metastasi singole o comunque sintomatiche dal momento che è in grado di ridurre rapidamente l'effetto massa, promuovendo allo stesso tempo l'indipendenza funzionale e la sopravvivenza; viene utilizzata nei pazienti con malattia extra-cranica controllata e buon performance status e porta ad un importante sollievo dai sintomi nel 60-90% dei pazienti, migliorando il controllo locale.
- La radioterapia con tecnica **WBRT** (whole-brain radiotherapy) è stata tradizionalmente impiegata per il trattamento delle metastasi cerebrali solitarie dopo la resezione chirurgica. Diversi studi hanno dimostrato che, quando la resezione chirurgica è seguita dalla WBRT, il controllo intracranico del tumore migliora ed il tasso di mortalità neurologica si riduce; in particolare, un trial randomizzato controllato pazienti sottoposti a trattamento con WBRT oppure a sola osservazione dopo resezione chirurgica iniziale o trattamento con SRS (stereotactic radiosurgery): sebbene non sia stato riscontrato un aumento della sopravvivenza globale con l'impiego della WBRT adiuvante, è stata comunque dimostrata con essa una riduzione del tasso di recidiva a due anni. Nello specifico, il trattamento con WBRT adiuvante ha ridotto il tasso di recidiva a due anni dal 59% al 27% dopo la chirurgia, e dal 31% al 19% dopo la SRS (Lamba et al., 2017).

La WBRT viene spesso impiegata in caso di importante coinvolgimento cerebrale (> 10 metastasi cerebrali e/o malattia leptomeningea) (Tsui et al., 2022). Tuttavia, la WBRT si associa a complicazioni neurologiche a breve e lungo termine come l'edema radioindotto, la leucoencefalopatia e deficit cognitivi. Considerando il fatto che le terapie extracraniche oggi disponibili hanno prolungato significativamente la

sopravvivenza dei pazienti oncologici, gli effetti neurotossici radioindotti spingono a ricercare strategie terapeutiche alternative alla WBRT (Lamba et al., 2017).

- La tecnica **SRS** (stereotactic radiosurgery) è preferita alla WBRT per il trattamento di un numero limitato di metastasi cerebrali, per il suo minore impatto a livello cognitivo e la migliore qualità di vita, e per i valori sovrapponibili di sopravvivenza globale. Considerando questo approccio per un numero di metastasi cerebrali compreso fra 1 e 10, uno studio prospettico a braccio singolo ha riportato simili sopravvivenza globale e controllo di malattia intracranica sia per un numero di metastasi cerebrali compreso tra 2 e 4 sia per un numero compreso tra 5 e 10 (Yamamoto et al., 2014).

Secondo le linee guida ASCO-SNO-ASTRO (American Society of Clinical Oncology – Society for Neuro-Oncology – American Society for Therapeutic Radiology and Oncology), aggiornate nel 2022, il trattamento con **SRS**, da solo o in combinazione con WBRT, dovrebbe essere impiegato nei pazienti con un numero di metastasi cerebrali compreso tra 1 e 4 (Raccomandazione 3.2); la SRS dovrebbe essere impiegata in pazienti con 1 o 2 metastasi cerebrali dopo la resezione chirurgica, se la cavità chirurgica può essere trattata in condizioni di sicurezza e dopo aver considerato l'estensione della malattia intracranica residua (Raccomandazione 3.3); SRS, WBRT oppure la combinazione di SRS e WBRT rappresentano opzioni terapeutiche ragionevoli per i pazienti con più di 4 metastasi cerebrali che non sono andati incontro a resezione chirurgica, oppure per i pazienti con più di 2 metastasi cerebrali che sono stati sottoposti al trattamento chirurgico ma che hanno un miglior performance status (ad esempio, KPS – Karnofsky performance status scale ≥ 70). In questo ultimo setting il trattamento con sola SRS può essere utilizzato in maniera preferenziale se è disponibile una terapia sistemica con nota attività intracranica (Raccomandazione 3.4). L'associazione tra SRS e WBRT viene impiegata per ridurre la possibilità di recidiva di malattia intracranica in tempi successivi, a fronte di un maggior rischio di decadimento cognitivo e riduzione della qualità di vita (Vogelbaum et al., 2022).

Con l'aggiornamento delle linee guida ASTRO (The American Society for Radiation Oncology) del 2022, forti raccomandazioni al trattamento con SRS sono state date per i pazienti con un numero limitato di metastasi cerebrali ed Eastern Cooperative Oncology Group performance status da 0 a 2, oppure per i pazienti sottoposti a resezione chirurgica delle metastasi cerebrali, per migliorare il controllo locale della malattia (Gondi et al., 2022).

In relazione al trattamento con SRS, raccomandazioni condizionali (secondo la quale gli effetti desiderabili dall'aderenza al trattamento superano quelli non desiderabili ed i motivi per non seguire la raccomandazione includono l'assenza di evidenza scientifica di elevata qualità) vengono poste nei seguenti casi:

- Per la discussione multidisciplinare con la neurochirurgia per tutte le metastasi causanti effetto massa o aventi dimensioni > 4 cm (Gondi et al., 2022).
- Per i pazienti con metastasi cerebrali asintomatiche eleggibili ad un trattamento sistemico attivo a livello intracranico, al fine di determinare se la terapia può essere somministrata in condizioni di sicurezza (Gondi et al., 2022).

Nelle **Figure 23** e **24**, il confronto tra gli algoritmi gestionali per l'impiego della radioterapia cerebrale in caso di malattia localizzata ed avanzata, rispettivamente.

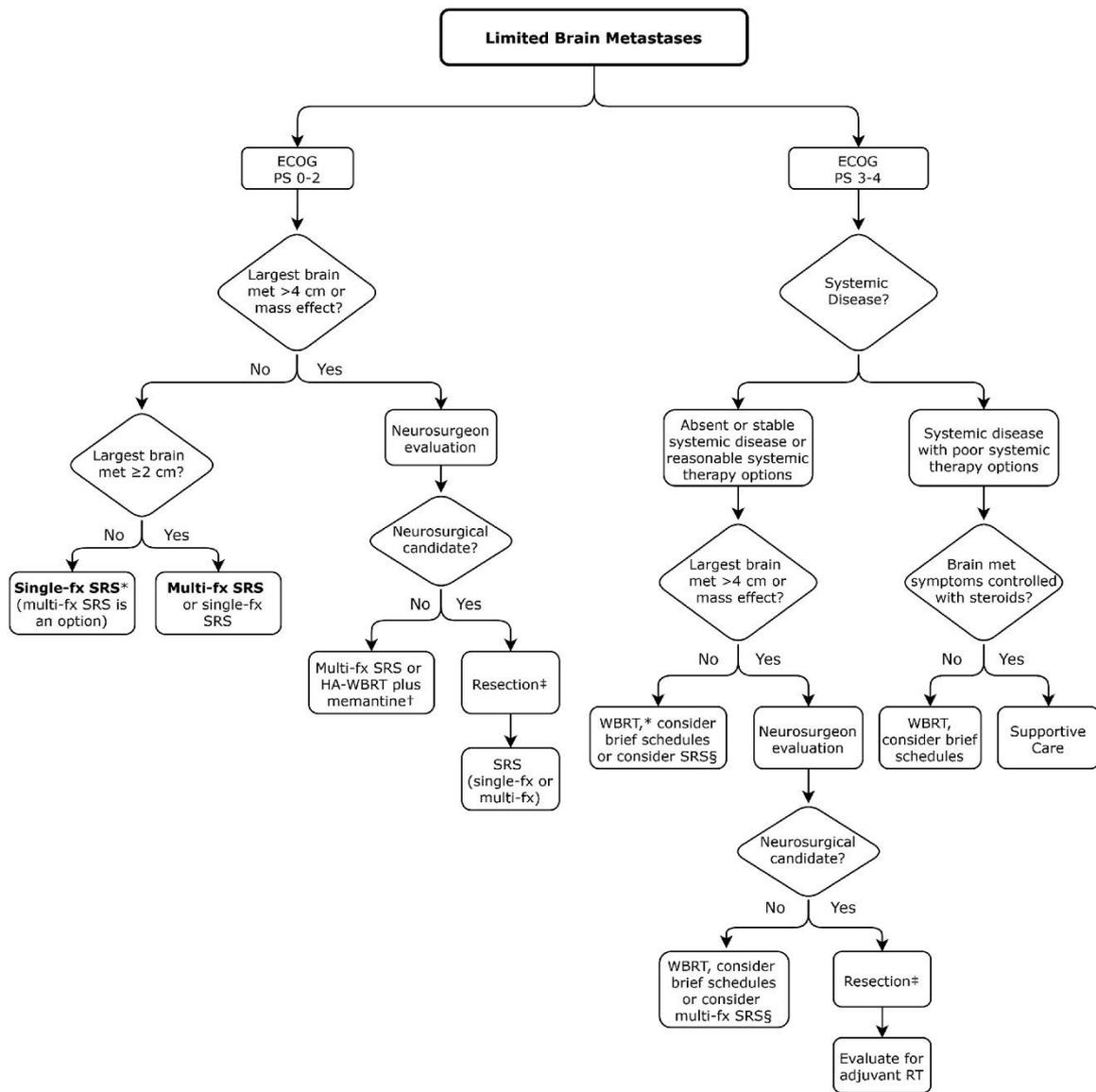


Figura 23. Algoritmo gestionale per l'impiego della radioterapia in caso di coinvolgimento cerebrale localizzato, secondo le linee guida ASTRO aggiornate al 2022.

Fonte: (Gondi et al., 2022).

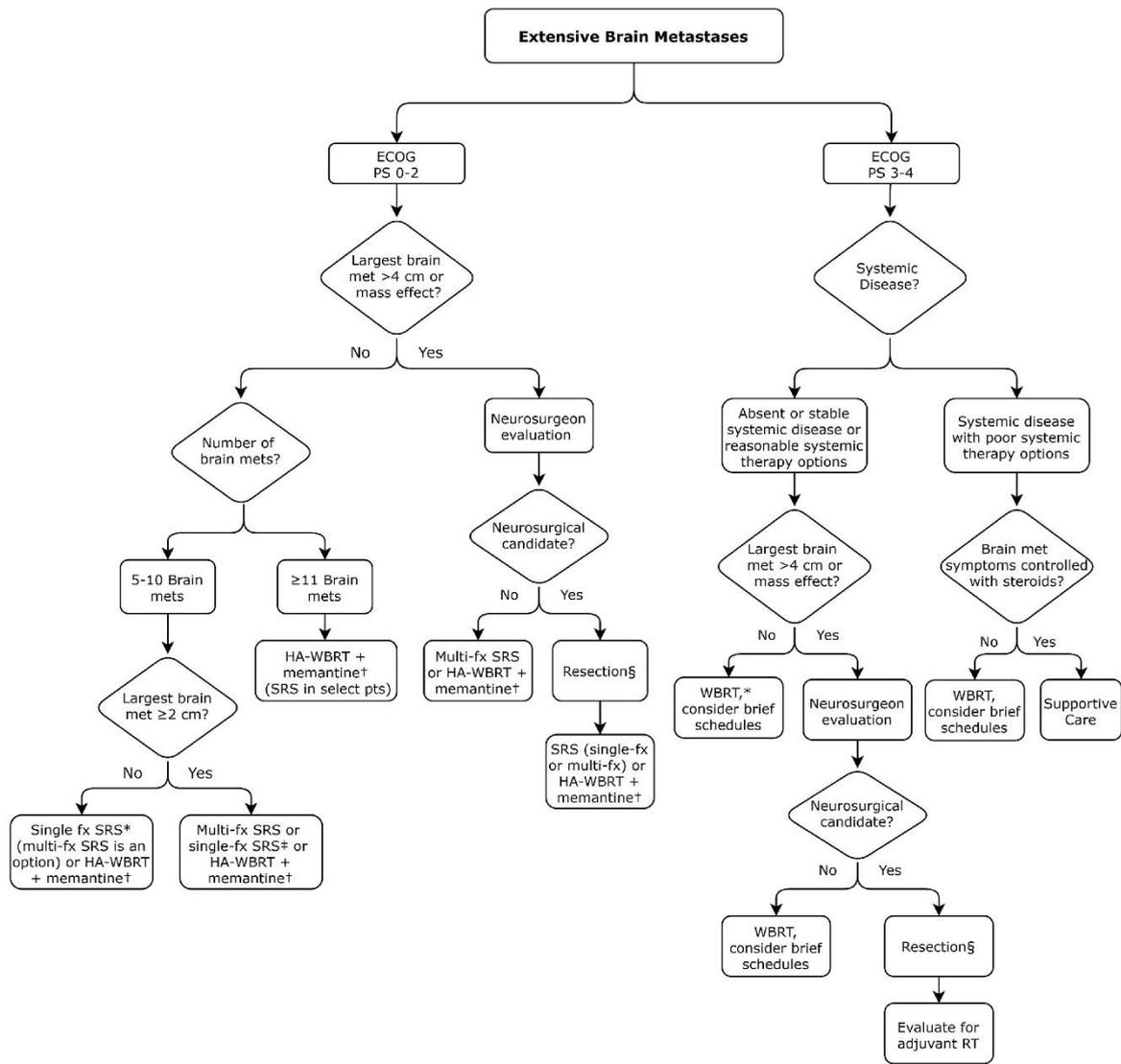


Figura 24. Algoritmo gestionale per l'impiego della radioterapia in caso di coinvolgimento cerebrale esteso, secondo le linee guida ASTRO aggiornate al 2022.

Fonte: (Gondi et al., 2022).

2. MATERIALI E METODI

È stato condotto uno studio retrospettivo-prospettico monocentrico presso l'ambulatorio di oncologia dell'AOU Maggiore della Carità di Novara, in accordo alle linee guida di buona pratica clinica (GCP, Good Clinical Practice).

I dati dei pazienti arruolati nello studio sono stati raccolti a partire dalla data della prima visita oncologica presso il nostro centro, fino alla data dell'ultimo follow-up. Tutti i pazienti arruolati erano affetti da tumore polmonare avanzato "oncogene-addicted" e dunque suscettibile di trattamento con farmaci a bersaglio molecolare.

2.1 PAZIENTI

Sono stati inclusi nello studio 44 pazienti con diagnosi di NSCLC in stadio avanzato, afferenti alla SCU Oncologia dell'AOU Maggiore della Carità di Novara tra il 27/03/2013 ed il 12/10/2023 e sottoposti ad almeno una linea di terapia a bersaglio molecolare, fino ad un massimo di tre linee di trattamento.

Criteri di inclusione:

- Diagnosi istologica di neoplasia polmonare → NSCLC;
- Caratterizzazione molecolare della malattia con individuazione di una mutazione oncogenica driver;
- Somministrazione di almeno una linea di terapia a bersaglio molecolare;
- Presenza di lesioni misurabili sistemiche o intracraniche analizzabili secondo i criteri RECIST 1.1;
- Età superiore ad anni 18;
- Sottoscrizione di consenso informato.

Criteri di esclusione:

- Ingresso nel percorso diagnostico-terapeutico assistenziale da un periodo di tempo troppo breve perché i criteri di valutazione dei reperti di imaging potessero essere applicati;
- Assenza di lesioni misurabili;
- Altre gravi malattie o condizioni mediche che potrebbero interferire con lo studio.

Il sesso del paziente non è stato preso in considerazione all'interno dei criteri di inclusione ed esclusione.

2.2 OBIETTIVO DELLO STUDIO

L'obiettivo primario dello studio è la valutazione della risposta intracranica in corso di terapia a bersaglio molecolare in pazienti con NSCLC, selezionati sulla base della mutazione oncogenica driver: tale valutazione è stata effettuata in accordo alla versione 1.1 dei criteri RECIST (Response Evaluation Criteria in Solid Tumors) (Eisenhauer et al., 2009).

Gli obiettivi secondari includono:

- La valutazione della migliore risposta intracranica e sistemica alla terapia a bersaglio molecolare secondo i criteri RECIST 1.1;
- La valutazione della durata della risposta intracranica, secondo i criteri RECIST 1.1, durante la I linea di trattamento con i farmaci a bersaglio molecolare, prima dell'eventuale passaggio a linee successive di trattamento.

2.3 METODI

I pazienti arruolati sono stati sottoposti a imaging con TC total body + encefalo al baseline, durante il trattamento ogni 3-4 mesi o secondo pratica clinica, e al momento della progressione di malattia. In alcuni casi sono stati eseguiti anche RM encefalo e/o PET con 18-FDG al basale come indagine di secondo livello.

Gli esami TC/RMN al baseline sono stati visionati per valutare la presenza o l'assenza di metastasi cerebrali prima dell'inizio della terapia a bersaglio molecolare; le successive rivalutazioni TC/RMN/PET sono state confrontate per valutare la risposta intracranica e sistemica durante il periodo di utilizzo della terapia a bersaglio molecolare, secondo i criteri RECIST 1.1.

In accordo alla versione 1.1 dei criteri RECIST, è stato valutato un numero massimo di 5 lesioni. Per quanto riguarda la valutazione dei linfonodi patologici, quelli con asse corto ≥ 15 mm sono stati considerati valutabili in quanto lesioni target; i linfonodi il cui asse corto risulta < 10 mm sono stati considerati normali.

Nelle **Figure 1 e 2** possiamo osservare i criteri che definiscono le lesioni target e non target per la determinazione della risposta tumorale.

Tumors

Choose preferably large well-described lesions to measure with a maximum of two per organ and a maximum of five for the whole study.

Lymph nodes

Lymph nodes can be used as target lesions provided that the maximum short axis diameter exceeds 15 mm.

Nodes <10 mm are regarded as normal, while nodes 10-15mm are regarded as pathologic, but not suited for target lesions. They can be used as non-target lesions.

Not target lesions

- Non-measurable lesions like leptomeningeal disease, ascites, effusions, inflammatory breast disease, and lymphangitic involvement of skin or lung.
- Lesions located in an area, that has been subjected to loco-regional therapy.
- Tumors that have other criteria for follow up like Lymphoma or GIST tumors during Glives therapy, HCC, malignant brain tumors.
- Bone lesions without soft tissue component.

Figura 1. Caratteristiche delle lesioni target e non-target secondo i criteri RECIST 1.1

Fonte: ("The Radiology Assistant: RECIST 1.1 - and more," 2020)

Criteria for target lesions

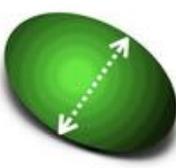
Tumours	Malignant lymph nodes
CT scan: long axis \geq 10mm Chest X-ray: long axis \geq 20mm	Short axis diameter \geq 15mm
	
<h3>Selection of lesions</h3> <p>Choose 1 to 5 target lesions, equally distributed over affected organs (with a maximum of 2 per organ)</p> <p>Preferably choose largest lesions</p> <p>Preferably choose well-described lesions that are easy to measure</p>	

Figura 2. Criteri per la selezione delle lesioni target.

Fonte: ("The Radiology Assistant: RECIST 1.1 - and more," 2020)

Una volta determinate le lesioni target e non-target, sono state valutate le categorie di risposta alla terapia a bersaglio molecolare secondo i criteri RECIST 1.1, così come schematizzato nelle **Figure 3 e 4** (Eisenhauer et al., 2009; “The Radiology Assistant: RECIST 1.1 - and more,” 2020).

Progressive Disease (PD)

- $\geq 20\%$ increase in the sum of diameters of target lesions, taking as reference the smallest sum on the study. This is called the Nadir. This includes the baseline sum if that is the smallest on the study.
- In addition to the relative increase of 20%, the sum must also demonstrate an absolute increase of at least 5 mm.
- The appearance of one or more new lesions is always considered progression.
- Unequivocal progression of non-target lesions is also considered progression

Stable Disease (SD)

- Neither sufficient shrinkage to qualify for partial response nor sufficient increase to qualify for progressive disease, taking as reference the smallest sum of length diameters (SLD) while on the study.

Partial Response (PR)

- At least a 30% decrease in the sum of length diameters (SLD) of target lesions, as compared to baseline sum diameters.

Complete Response (CR)

- Disappearance of all target and non-target lesions.
- Any pathological lymph nodes must have reduction in short axis to <10 mm.

Response	Target lesions	Non-target	New lesions
CR	Disappearance of all target lesions	Disappearance of all non-target lesions	No
	Lymph node axis < 10 mm	Normalization of tumor marker levels	Partial Response
PR	$30\% \geq$ decrease in SLD from baseline (≥ 4 weeks)	No progression	No
PD	$\geq 20\%$ increase in SLD from Nadir with an absolute SoD increase ≥ 5 mm	Unequivocally progression in lesion size	Yes, appearance of new unequivocally metastatic lesions
SD	Neither PR nor PD with the Nadir as reference point	Persistence of one or more non-target lesions and/or tumor markers $>$ normal	No

* per “nadir” si intende il più piccolo valore della somma dei diametri massimi misurati a livello delle lesioni tumorali durante il trattamento.

Figure 3 e 4. Categorie di risposta secondo i criteri RECIST 1.1 nella valutazione simultanea di lesioni target, non-target e nuove lesioni.

Fonte: (“The Radiology Assistant: RECIST 1.1 - and more,” 2020).

2.4 ANALISI STATISTICA

I dati raccolti sono stati espressi come numero assoluto o percentuale, oppure come dati categoriali. Le variabili continue sono riportate come media e deviazione standard o mediana e scarto interquartile se non distribuite normalmente. Le variabili categoriche sono riportate come frequenze assolute e percentuali.

L'analisi di sopravvivenza non è stata effettuata tenendo in considerazione la scarsa numerosità del campione (44) ed il ridotto numero dei decessi (2).

Le analisi statistiche all'interno dello studio hanno previsto l'utilizzo del programma STATA v.18.

3. RISULTATI

3.1 POPOLAZIONE GENERALE AL BASELINE

Sono stati valutati inizialmente 48 pazienti, 4 dei quali non presentavano dati sufficienti per l'analisi; di conseguenza, 44 pazienti su 48 sono stati inseriti nello studio. Le caratteristiche della popolazione sono illustrate in Tabella 1.

Caratteristiche della popolazione		Pazienti (n = 44)	
		N	%
Genere	Maschi	15	34,1
	Femmine	29	65,9
Età media (range)	65 (46 – 86)	-	-
Fumo	Sì	3	6,8
	No	28	63,6
	Ex	13	29,5
Diagnosi	NSCLC	44	100
Istotipo tumorale	Adenocarcinoma	38	86,4
	Poorly differentiated adenocarcinoma	1	2,3
	Pleomorphic sarcomatoid lung carcinoma	1	2,3
	Adenosquamous cell lung cancer	1	2,3
	Squamous cell lung cancer	3	6,8
Metastasi cerebrali alla diagnosi	Sì	10	22,7
	No	34	77,3
Mutazione oncogenica driver	ALK translocation	9	20,5
	BRAF V600E mutation	3	6,8
	EGFR ex19 deletion	18	40,9
	EGFR L858R mutation	7	15,9
	IRF2BP2-NTRK1 translocation	1	2,3
	RET translocation	1	2,3
	ROS1 translocation	5	11,4
Sedi di malattia metastatica sistemica	Adrenal	2	2,9
	Bone	15	22,1
	Liver	6	8,8
	Lung	12	17,6
	Lymph	29	42,6
	Pleural	3	4,4
	Pancreatic	1	1,5
Numero delle sedi di malattia metastatica sistemica coinvolte	Nessuna sede	5	11,4
	1	19	43,2
	2	13	29,5
	3	5	11,4
	4	2	4,5

Tabella 1. Caratteristiche della popolazione oggetto dello studio al baseline.

In **Figura 1**, vediamo un grafico a torta che schematizza le categorie dei pazienti in base all'abitudine tabagica.

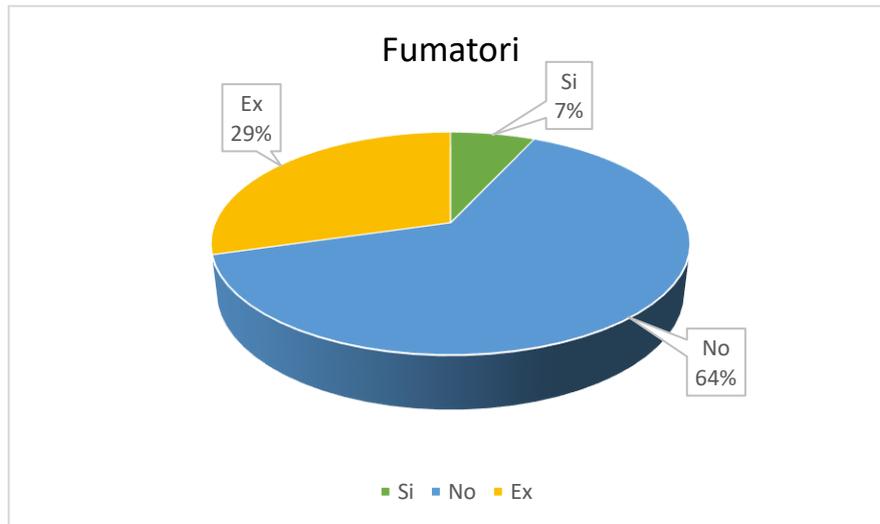


Figura 1. Frequenza dei pazienti fumatori, non fumatori o ex fumatori nella popolazione oggetto dello studio.

Tutti i pazienti hanno ricevuto diagnosi di NSCLC, l'istotipo più frequente è risultato essere l'adenocarcinoma (86,4% dei casi), mentre i meno frequenti sono risultati essere il carcinoma adenosquamoso, squamocellulare e pleomorfo sarcomatoide, ognuno dei quali rappresenta il 2,3% dei casi diagnosticati. In **Figura 2**, un grafico a torta che riporta le frequenze dei diversi tipi istologici di NSCLC nei pazienti oggetto dello studio.

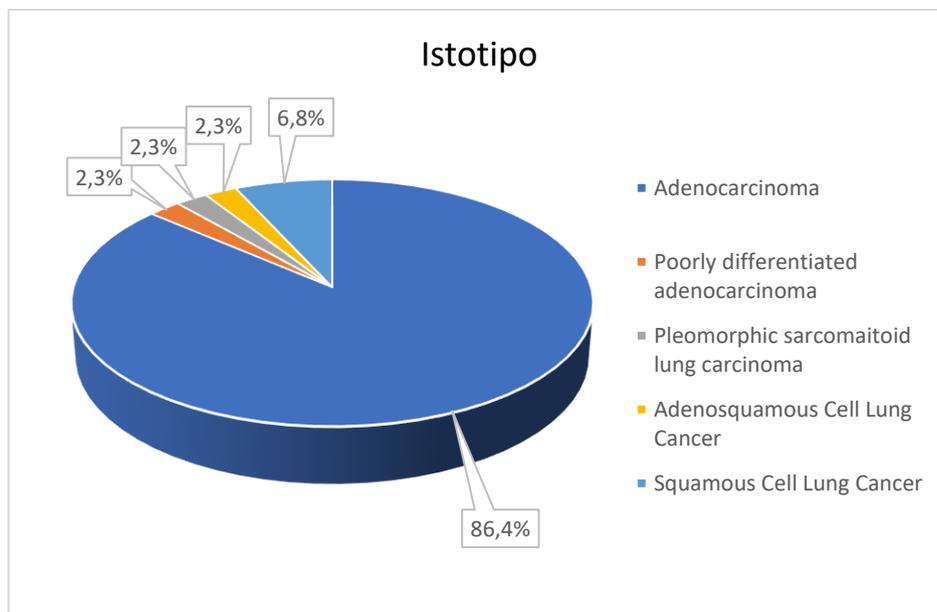


Figura 2. Frequenza degli istotipi di NSCLC nella popolazione oggetto dello studio.

Come possiamo osservare in **Figura 3**, un totale di 10 pazienti su 44 (22,7%) aveva metastasi cerebrali alla diagnosi

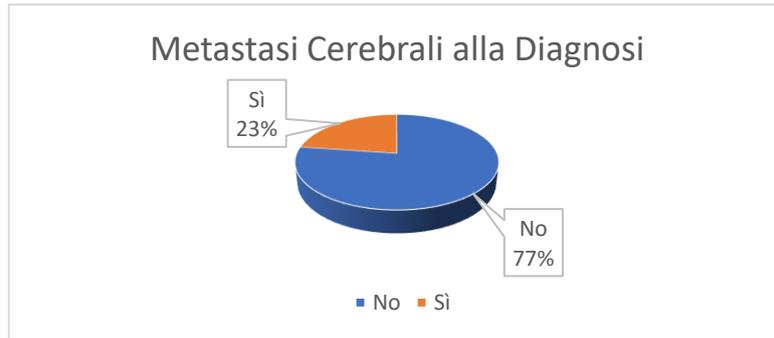


Figura 3. Frequenza delle metastasi cerebrali alla diagnosi nella popolazione oggetto dello studio.

I pazienti sono stati suddivisi in sottopopolazioni sulla base della mutazione oncogenica driver: la mutazione più frequente è risultata essere quella di EGFR. Nel caso della mutazione di EGFR, i pazienti sono stati ulteriormente suddivisi in due sottocategorie in base alla presenza della delezione dell'esone 19 o della mutazione L858R: in particolare, 18 pazienti sono risultati positivi alla delezione dell'esone 19 (40,9%) e 7 alla mutazione L858R (15,9%). 9 pazienti (20,5%) sono risultati positivi alla traslocazione di ALK, 3 pazienti (6,8%) sono risultati positivi alla mutazione V600E di BRAF e 5 pazienti (11,4%) sono risultati positivi alla traslocazione di ROS1. Le mutazioni meno frequenti sono risultate essere la traslocazione di RET, positiva in un solo caso (2,3%) e la traslocazione IRF2BP2-NTRK1, anch'essa presente in un solo caso (2,3%). In **Figura 4**, vediamo la stratificazione dei pazienti sulla base della mutazione oncogenica driver.

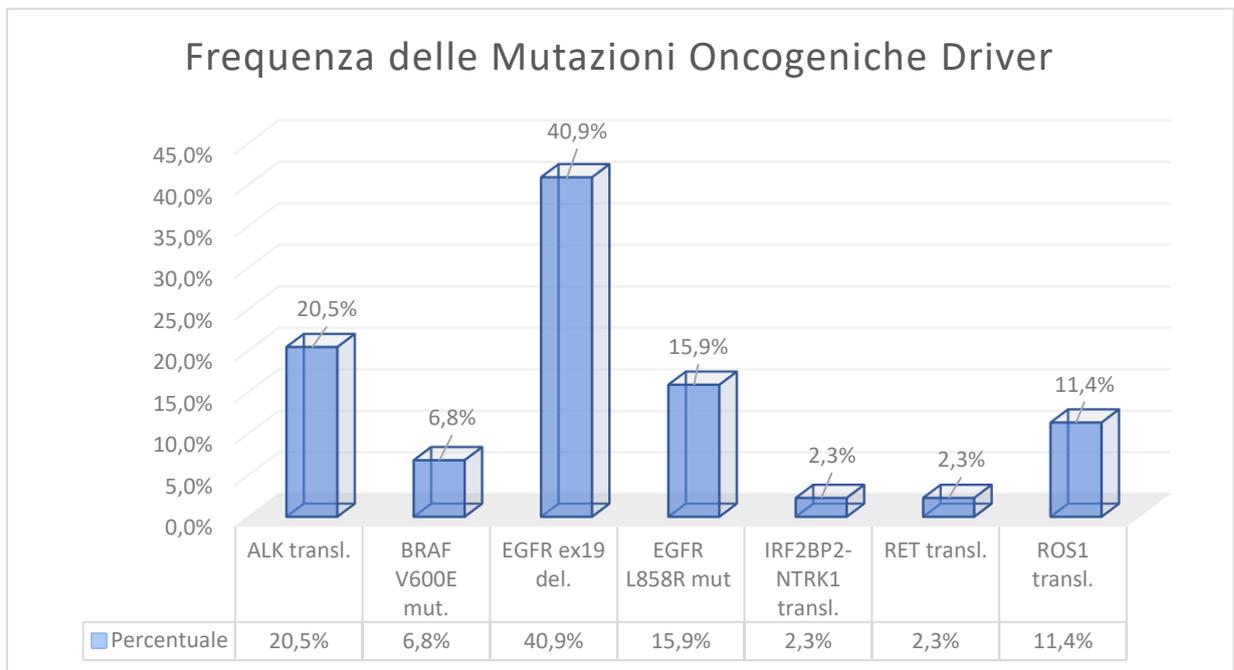


Figura 4. Frequenza delle mutazioni oncogeniche driver nella popolazione oggetto dello studio.

I pazienti sono stati anche suddivisi sulla base della localizzazione della malattia metastatica in altre sedi oltre quella cerebrale e del numero di sedi coinvolte. In particolare, la localizzazione più frequente è risultata quella linfonodale (42,6% dei casi), seguita da quella ossea (22,1% dei casi), polmonare (17,6 % dei casi), epatica (8,8%), pleurica (4,4%), surrenalica (2,9%) e pancreaticata, la sede meno frequente (1,5% dei casi). In **Figura 5** e **6** possiamo osservare la frequenza delle diverse sedi di malattia metastatica sistemica e la suddivisione in base al numero di sedi extracraniche coinvolte nella popolazione oggetto dello studio.

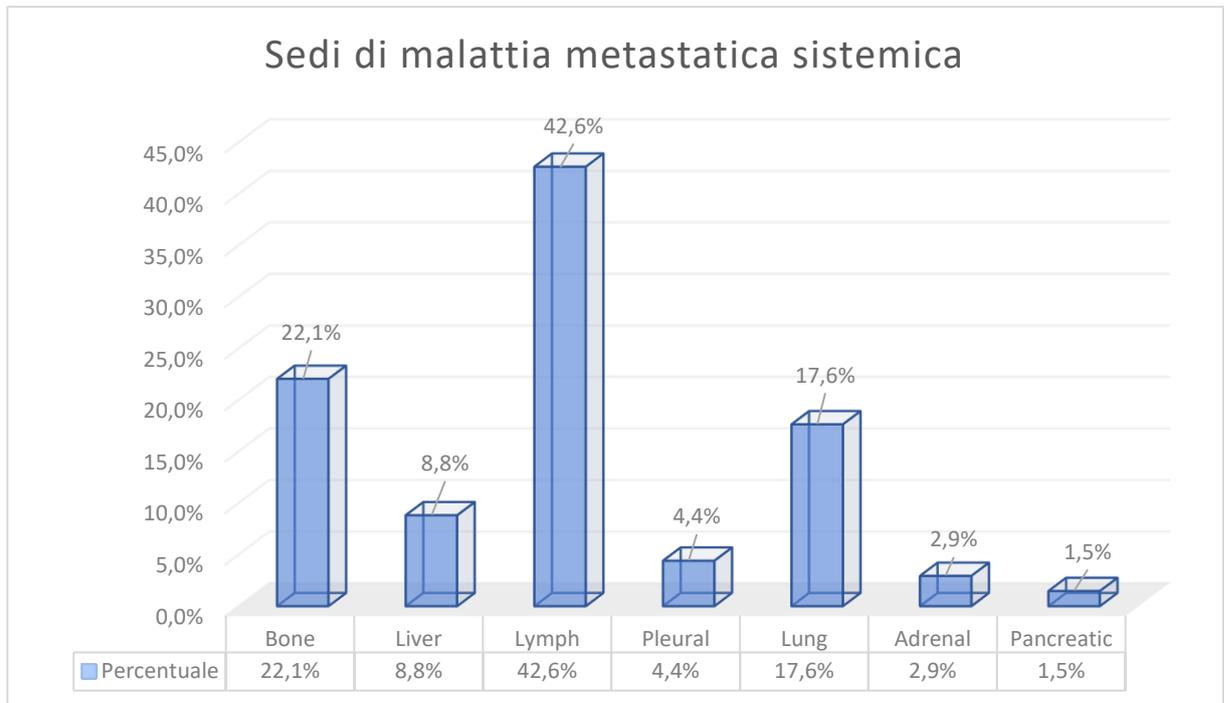


Figura 5. Frequenza delle sedi di malattia metastatica extracranica nella popolazione oggetto dello studio.

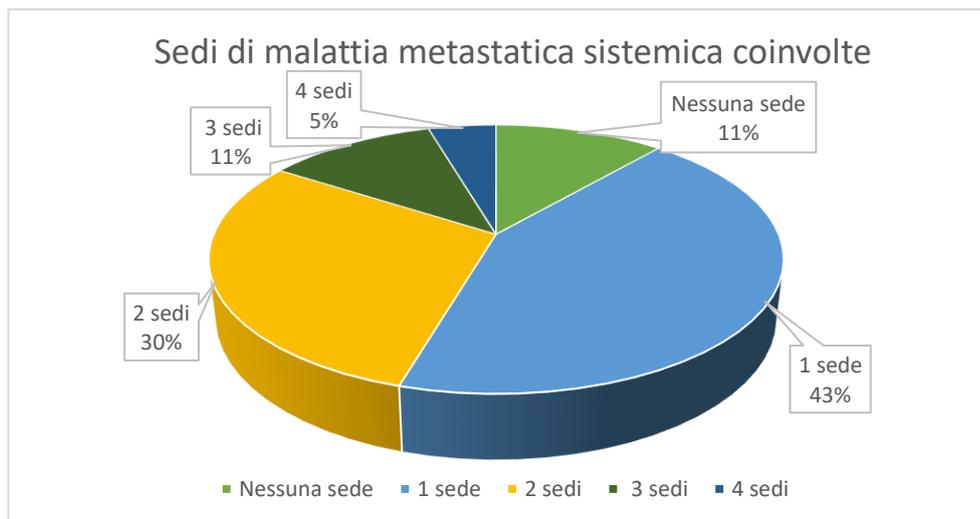


Figura 6. Numero delle sedi di malattia extracranica coinvolte nella popolazione oggetto dello studio.

3.2 ANALISI ESPLORATIVA DEI DATI

Tutti i pazienti sono stati sottoposti ad almeno una linea di trattamento con farmaci a bersaglio molecolare. Dei 44 pazienti oggetto dello studio, 12 hanno avuto necessità di passare ad una seconda linea di trattamento, e solo 2 ad una terza. I farmaci presi in considerazione nello studio e per i quali è stata valutata la durata della risposta intracranica, prima della necessità del passaggio ad una linea successiva di terapia, sono illustrati nelle **Table 2, 3 e 4**.

FARMACO TKI DI I LINEA	FREQUENZA	PERCENTUALE
Afatinib	2	4,55 %
Alectinib	6	13,64 %
Erlotinib	1	2,27 %
COMBO	3	6,82 %
Ceritinib	2	4,55 %
Crizotinib	3	6,82 %
Dacomitinib	2	4,55 %
Entrectinib	3	6,82 %
Gefitinib	2	4,55 %
Osimertinib	18	40,91 %
Pralsetinib	1	2,27 %
Selpercatinib	1	2,27 %

Tabella 2. Farmaci TKI impiegati in prima linea di trattamento nei pazienti oggetto dello studio.

In merito a quanto illustrato in Tabella 2, il paziente in trattamento con Erlotinib aveva seguito inizialmente il protocollo BEVERLY, che prevedeva il seguente schema terapeutico: Bevacizumab 15 mg/kg gg 1 q21 + Erlotinib 150 mg 1 cp/die. A causa di tossicità inaccettabili per l'utilizzo di Bevacizumab, il paziente ha seguito unicamente il trattamento con Erlotinib a partire dal 13/01/2021. La denominazione "COMBO" indica l'associazione tra i farmaci Dabrafenib al dosaggio di 150 mg/die e Trametinib al dosaggio di 2 mg/die.

FARMACO TKI DI II LINEA	FREQUENZA	PERCENTUALE
Brigatinib	1	8,33 %
Erlotinib	1	8,33 %
Gefitinib	1	8,33 %
Lorlatinib	3	25,00 %
Osimertinib	5	41,67 %
Selpercatinib	1	8,33 %

Tabella 3. Farmaci TKI impiegati in seconda linea di trattamento in alcuni pazienti oggetto dello studio.

FARMACI TKI DI III LINEA	FREQUENZA	PERCENTUALE
Lorlatinib	1	50,00 %
Osimertinib	1	50,00 %

Tabella 4. Farmaci TKI impiegati in terza linea di trattamento in due pazienti oggetto dello studio.

Successivamente, come illustrato in **Tabella 5**, i pazienti sono stati divisi in sottogruppi sulla base della mutazione oncogenica driver e della presenza o assenza di metastasi cerebrali alla diagnosi, per verificare il riscontro di un'eventuale progressione di malattia a livello intracranico o sistemico, durante le prime due linee di trattamento con farmaci a bersaglio molecolare. La terza linea di trattamento non è stata presa in considerazione, dal momento che il periodo di osservazione fino all'ultimo follow-up sarebbe stato troppo breve ai fini della nostra analisi.

MUTAZIONE ONCOGENICA DRIVER	METASTASI CEREBRALI ALLA DIAGNOSI	PROGRESSIONE INTRACRANICA IN I LINEA	PROGRESSIONE INTRACRANICA IN II LINEA	PROGRESSIONE SISTEMICA IN I LINEA	PROGRESSIONE SISTEMICA IN II LINEA
ALK translocation	No	Sì	Sì	No	Sì
ALK translocation	No	Sì	No	No	No
ALK translocation	No	Sì	No	No	No
ALK translocation	No	No	No	Sì	No
EGFR ex19 deletion	No	No	Sì	No	No
EGFR ex19 deletion	No	No	No	Sì	Sì
EGFR ex19 deletion	Sì	Sì	No	No	No
EGFR ex19 deletion	Sì	No	No	Sì	No
EGFR L858R mutation	Sì	No	No	Sì	No
ROS1 translocation	Sì	No	No	Sì	No

Tabella 5. Suddivisione dei pazienti sulla base della progressione di malattia, intracranica o sistemica, durante le prime due linee di trattamento con farmaci a bersaglio molecolare.

In **Tabella 6** osserviamo il totale dei pazienti che sono andati incontro a progressione di malattia intracranica o sistemica durante le prime due linee di trattamento con farmaci a bersaglio molecolare. I pazienti sono stati suddivisi in sottogruppi sulla base della mutazione oncogenica driver. Il totale dei pazienti andati incontro a progressione viene riportato in numero assoluto e in percentuale.

MUTAZIONE DRIVER	PROGRESSIONE DI MALATTIA INTRACRANICA O SISTEMICA IN I O II LINEA		TOTALE
	NO	SÌ	
ALK translocation	5 (55,56 %)	4 (44,44 %)	9
BRAF V600E mutation	3 (100%)	0	3
EGFR L858R mutation	6 (85,71 %)	1 (14,29 %)	7
EGFR ex19 deletion	14 (77,78 %)	4 (22,22 %)	18
IRF2BP2-NTRK1 translocation	1 (100 %)	0	1
RET translocation	1 (100 %)	0	1
ROS1 translocation	4 (80 %)	1 (20 %)	5
TOTALE	34 (77,27 %)	10 (22,23 %)	44

Tabella 6. Totale dei pazienti andati incontro a progressione di malattia durante le prime due linee di terapia a bersaglio molecolare, espresso in numero assoluto e percentuale.

Come si evince dalle **Table 5 e 6**, su 44 pazienti arruolati nello studio 10 (22,23 %) sono andati incontro a progressione di malattia.

Dei 9 pazienti con mutazione di ALK, 4 (il 44,44% dei casi) sono andati incontro a progressione di malattia; in particolare, solo uno dei pazienti con traslocazione di ALK aveva metastasi cerebrali alla diagnosi; dei pazienti andati incontro a progressione, uno ha avuto progressione intracranica durante la I e la II linea di trattamento, e progressione sistemica durante la II linea; due pazienti hanno avuto progressione di malattia intracranica durante la I linea di trattamento; un paziente ha avuto progressione sistemica durante la I linea di trattamento.

Nessun paziente con la mutazione V600E di BRAF è andato incontro a progressione di malattia.

Per quanto riguarda i pazienti con mutazione di EGFR, dei 7 con la mutazione L858R solo uno è andato in progressione sistemica durante la I linea di trattamento (14,29 %); dei 18 pazienti positivi alla delezione dell'esone 19, 4 (22,22 %) sono andati incontro a progressione; due di questi pazienti non avevano metastasi cerebrali alla diagnosi: uno è andato incontro a progressione intracranica durante la II linea di trattamento; un altro è andato incontro a progressione sistemica durante la I e la II linea di trattamento; i restanti due pazienti andati incontro a progressione di malattia avevano metastasi cerebrali alla diagnosi: uno ha avuto progressione di malattia intracranica durante la I linea di trattamento, e uno ha avuto progressione sistemica durante la I linea di trattamento.

Un solo paziente era positivo per la traslocazione IRF2BP2-NTRK1 e uno per la traslocazione di RET: entrambi non sono andati incontro a progressione di malattia, né intracranica né sistemica.

Dei 5 pazienti con traslocazione di ROS1, uno solo (20 %) è andato in progressione di malattia: in particolare, tale paziente era interessato da metastasi cerebrali alla diagnosi ed è andato incontro a progressione sistemica di malattia (ma non encefalica) durante la I linea di trattamento con farmaci a bersaglio molecolare.

In **Tabella 7** osserviamo una distribuzione dei pazienti oggetto dello studio sulla base delle diverse linee di terapia a bersaglio molecolare. Sono indicati i principi attivi dei farmaci impiegati, ed i 10 pazienti che sono andati incontro a progressione di malattia sono evidenziati in grassetto.

N	TERAPIA I LINEA	TERAPIA II LINEA	TERAPIA III LINEA	PROGRESSIONE INTRACRANICA O SISTEMICA	MUTAZIONE DRIVER
1	Alectinib	No	No	No	ALK transl.
2	Ceritinib	Lorlatinib	No	I linea, intracranica	ALK transl.
3	Gefitinib	Osimertinib	No	II linea, intracranica	EGFR ex19 deletion
4	Osimertinib	No	No	No	EGFR ex19 deletion
5	Osimertinib	No	No	No	EGFR ex19 deletion
6	Alectinib	No	No	No	ALK transl.
7	Osimertinib	No	No	No	EGFR ex19 deletion
8	Crizotinib	No	No	No	ROS1 transl.
9	Dacomitinib	Osimertinib	No	I linea, sistemica	EGFR ex19 deletion
10	Selpercatinib	No	No	No	RET transl.
11	Entrectinib	No	No	No	ROS1 transl.
12	Pralsetinib	Selpercatinib	No	No	ROS1 transl.
13	COMBO	No	No	No	BRAF V600E mutation
14	Osimertinib	No	No	No	EGFR L858R mutation
15	Ceritinib	Lorlatinib	No	I linea, intracranica	ALK transl.
16	Osimertinib	No	No	No	EGFR ex19 deletion
17	Osimertinib	No	No	No	EGFR ex19 deletion
18	Osimertinib	No	No	No	EGFR ex19 deletion
19	Osimertinib	No	No	No	EGFR ex19 deletion

20	Entrectinib	No	No	I linea, sistemica	ROS1 transl.
21	Osimertinib	No	No	No	EGFR L858R mutation
22	Alectinib	Lorlatinib	No	I linea, sistemica	ALK transl.
23	Dacomitinib	Osimertinib	No	I linea, sistemica II linea, sistemica	EGFR ex19 deletion
24	Osimertinib	Erlotinib	No	I linea, sistemica	EGFR L858R mutation
25	Osimertinib	No	No	No	EGFR ex 19 deletion
26	Afatinib	Gefitinib	Osimertinib	No	EGFR ex19 deletion
27	Osimertinib	No	No	No	EGFR ex19 deletion
28	Osimertinib	No	No	No	EGFR L858R mutation
29	Osimertinib	No	No	No	EGFR L858R mutation
30	Osimertinib	No	No	No	EGFR L858R mutation
31	Osimertinib	No	No	No	EGFR ex19 deletion
32	Alectinib	No	No	No	ALK transl.
33	Crizotinib	Brigatinib	Lorlatinib	I linea, intracranica II linea, intracranica e sistemica	ALK transl.
34	Crizotinib	No	No	No	ROS1 transl.
35	Gefitinib	No	No	No	EGFR ex19 deletion
36	Alectinib	No	No	No	ALK transl.
37	COMBO	No	No	No	BRAF V600E mutation
38	Bevacizumab, Erlotinib	Osimertinib	No	No	EGFR ex19 deletion
39	Osimertinib	No	No	No	EGFR L858R mutation
40	Entrectinib	No	No	No	IRF2BP2-NTRK1 transl.
41	Osimertinib	No	No	No	EGFR ex19 deletion
42	Alectinib	No	No	No	ALK transl.
43	COMBO	No	No	No	BRAF V600E mutation
44	Afatinib	Osimertinib	No	I linea, intracranica	EGFR ex19 deletion

Tabella 7. Distribuzione dei pazienti oggetto dello studio sulla base delle diverse linee di terapia con farmaci a bersaglio molecolare. I pazienti andati in progressione di malattia, intracranica o sistemica, sono evidenziati in grassetto.

Se si considerano le diverse linee di terapia a cui i pazienti sono stati sottoposti, possiamo notare che dei 4 pazienti positivi per la traslocazione di ALK andati incontro a progressione di malattia, due hanno avuto una progressione intracranica durante la I linea di trattamento con Ceritinib; un paziente ha avuto una progressione sistemica durante la I linea di trattamento con Alectinib; un altro paziente è andato invece incontro a progressione di malattia intracranica durante la I linea di trattamento con Crizotinib, e progressione intracranica e sistemica durante la II linea di trattamento con Brigatinib.

Per quanto riguarda i pazienti positivi per la mutazione di EGFR, l'unico paziente con la mutazione L858R andato in progressione ha avuto un interessamento sistemico di malattia durante la I linea di trattamento con Osimertinib. Tra i pazienti positivi per la delezione dell'esone 19, uno è andato incontro a progressione di malattia intracranica durante la II linea di trattamento con Osimertinib; un paziente è andato incontro a progressione sistemica di malattia durante la I linea di trattamento con Dacomitinib; un paziente è andato incontro a progressione sistemica durante la I linea di trattamento con Dacomitinib e durante la II linea di trattamento con Osimertinib; un altro paziente ha avuto invece una progressione di malattia intracranica durante la I linea di trattamento con Afatinib.

L'unico paziente positivo per la traslocazione di ROS1 andato incontro a progressione di malattia ha avuto un interessamento sistemico durante la I linea di trattamento con Entrectinib.

Nelle **Tabelle 8-19** sono riportati i dati relativi alla durata della risposta intracranica al trattamento di I linea con farmaci a bersaglio molecolare, suddivisi in percentili, con media e deviazione standard quando $n > 1$. Nei casi in cui i pazienti sottoposti ad un determinato trattamento sono meno di 5, sono stati riportati in tabella soltanto i valori del 1°, 50° e 99° percentile.

TERAPIA I LINEA – AFATINIB (n = 2)			
Percentile	Durata (mesi)	Media	Dev. Standard
1%	67,09	81,89	20,93
50%	81,89		
99%	96,69		

Tabella 8.

TERAPIA I LINEA – ALECTINIB (n = 6)			
Percentile	Durata (mesi)	Media	Dev. Standard
1 %	9,46	34,95	23,24
5 %	9,46		
10 %	9,46		
25 %	18,53		
50 %	28,46		
75 %	57,10		
90 %	67,65		
95 %	67,65		
99 %	67,65		

Tabella 9.

TERAPIA I LINEA – BEVACIZUMAB, ERLOTINIB (n = 1)			
Percentile	Durata (mesi)	Media	Dev. Standard
50 %	80,26	80,26	-

Tabella 10.

TERAPIA I LINEA – COMBO (DABRAFENIB + TRAMETINIB, n = 3)			
Percentile	Durata (mesi)	Media	Dev. Standard
1 %	6,44	22,56	13,97
50 %	30,03		
99 %	31,20		

Tabella 11.

TERAPIA I LINEA – CERITINIB (n = 2)			
Percentile	Durata (mesi)	Media	Dev. Standard
1 %	27,43	40,97	19,14
50 %	40,97		
99 %	54,50		

Tabella 12.

TERAPIA I LINEA – CRIZOTINIB (n = 3)			
Percentile	Durata (mesi)	Media	Dev. Standard
1 %	13,80	37,91	21,14
50 %	46,69		
99 %	53,26		

Tabella 13.

TERAPIA I LINEA – DACOMITINIB (n = 2)			
Percentile	Durata (mesi)	Media	Dev. Standard
1 %	9,72	11,22	2,11
50 %	11,22		
99 %	12,71		

Tabella 14.

TERAPIA DI I LINEA – ENTRECTINIB (n = 3)			
Percentile	Durata (mesi)	Media	Dev. Standard
1 %	2,53	5,03	2,64
50 %	4,76		
99 %	7,79		

Tabella 15.

TERAPIA DI I LINEA – GEFITINIB (n = 2)			
Percentile	Durata (mesi)	Media	Dev. Standard
1 %	71,95	97,00	35,43
50 %	97,00		
99 %	122,05		

Tabella 16.

TERAPIA DI I LINEA – OSIMERTINIB (n = 18)			
Percentile	Durata (mesi)	Media	Dev. Standard
1 %	2,56	16,70	16,91
5 %	2,56		
10 %	2,76		
25 %	4,63		
50 %	10,13		
75 %	20,04		
90 %	50,76		
95 %	51,06		
99 %	51,06		

Tabella 17.

TERAPIA DI I LINEA – PRALSETINIB (n = 1)			
Percentile	Durata (mesi)	Media	Dev. Standard
50 %	33,12	33,12	-

Tabella 18.

TERAPIA DI I LINEA – SELPERCATINIB (n = 1)			
Percentile	Durata (mesi)	Media	Dev. Standard
50 %	3,9	3,9	-

Tabella 19.

Nelle **Tabelle 20, 21 e 22** si riportano i dati relativi alla migliore risposta intracranica e sistemica ottenuta durante le diverse linee di trattamento con farmaci a bersaglio molecolare, assegnate secondo i criteri RECIST 1.1 (I, II e III linea rispettivamente). A sinistra sono illustrati i dati relativi alla migliore risposta intracranica, a destra quelli relativi alla migliore risposta sistemica. Se un dato è mancante o non disponibile, viene riportato con il valore 0. Potrei cancellare questo e mettere la tabellina sulle MET CER.

TERAPIA I LINEA – MIGLIOR RISPOSTA INTRACRANICA	TERAPIA I LINEA – MIGLIOR RISPOSTA SISTEMICA				
	0 (dato non disponibile)	CR	PR	SD	TOTALE
CR	0	1	8	0	9
PR	1	0	1	0	2
SD	1	4	25	3	33
TOTALE	2	5	34	3	44

Tabella 20.

TERAPIA II LINEA – MIGLIORE RISPOSTA INTRACRANICA	TERAPIA II LINEA – MIGLIORE RISPOSTA SISTEMICA				
	0 (dato non disponibile)	CR	PR	SD	TOTALE
0 (dato non disponibile)	1	0	0	0	1
CR	0	2	1	0	3
PR	0	0	2	0	2
SD	0	1	3	2	6
TOTALE	1	3	6	2	12

Tabella 21.

TERAPIA III LINEA – MIGLIORE RISPOSTA INTRACRANICA	TERAPIA III LINEA – MIGLIORE RISPOSTA SISTEMICA	
	PR	TOTALE
CR	2	2
TOTALE	2	2

Tabella 22.

In **Figura 7** si riportano i grafici a barra sulla durata media della risposta intracranica, espressa in mesi, durante la I linea di trattamento con farmaci a bersaglio molecolare nei pazienti oggetto dello studio. In ogni grafico viene messo in evidenza il 50° percentile.

In **Tabella 23**, invece, si riportano i dati relativi alle migliori risposte intracranica e sistemica, valutate secondo i criteri RECIST 1.1, durante la I linea di trattamento con farmaci a bersaglio molecolare nei pazienti oggetto dello studio.

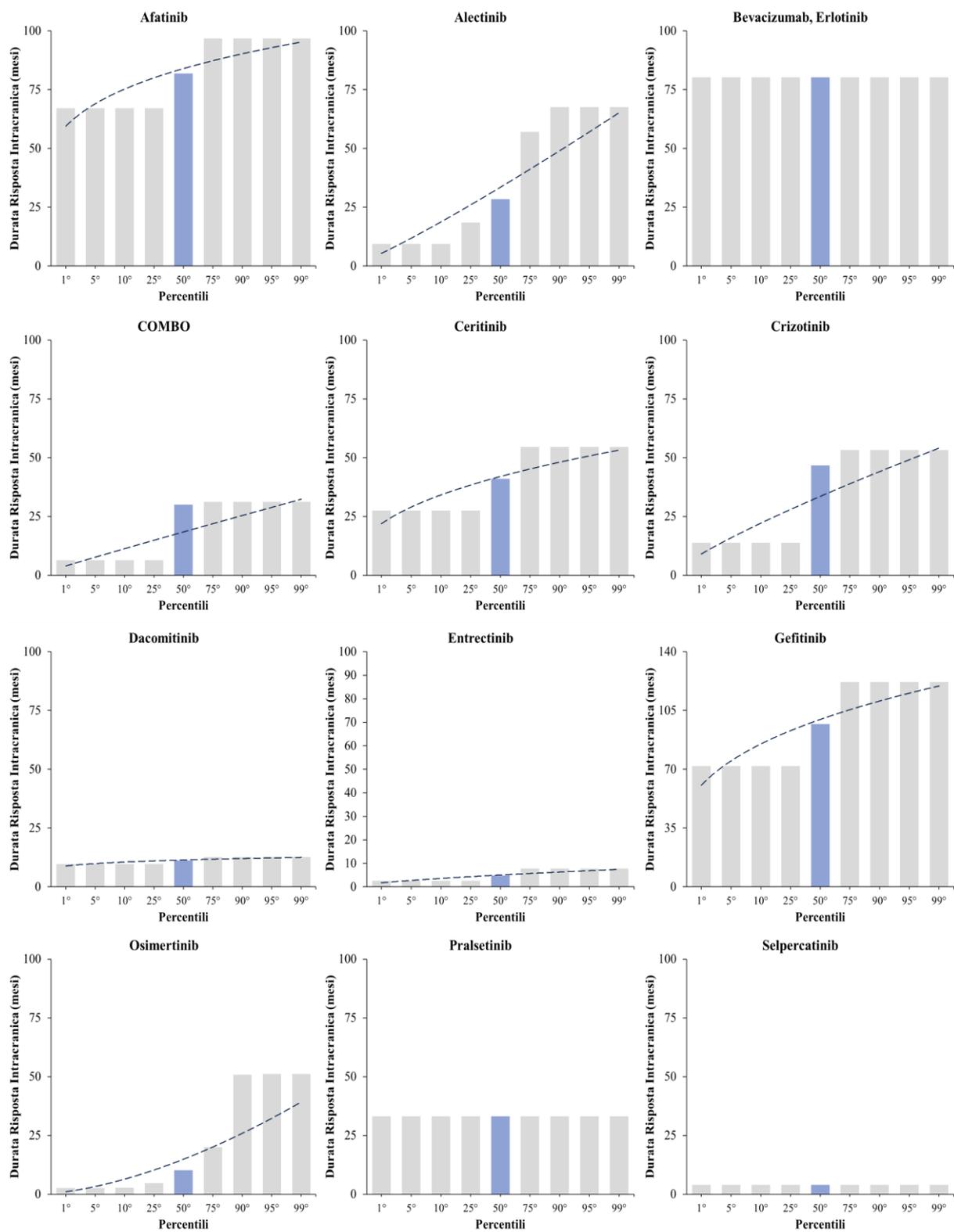


Figura 7. Durata della risposta intracranica, espressa in mesi, ai farmaci a bersaglio molecolare utilizzati durante la I linea di trattamento nei pazienti oggetto dello studio. In evidenza la barra relativa al 50° percentile.

MIGLIOR RISPOSTA RECIST IN TERAPIA DI I LINEA - AFATINIB			
N	MUTAZIONE	INTRACRANICA	SISTEMICA
1	EGFR EX 19 del.	SD	PR
1		CR	CR
MIGLIOR RISPOSTA RECIST IN TERAPIA DI I LINEA - ALECTINIB			
N	MUTAZIONE	INTRACRANICA	SISTEMICA
4	ALK transl.	SD	PR
2		CR	PR
MIGLIOR RISPOSTA RECIST IN TERAPIA DI I LINEA – BEVACIZUMAB, ERLOTINIB			
N	MUTAZIONE	INTRACRANICA	SISTEMICA
1		SD	PR
MIGLIOR RISPOSTA RECIST IN TERAPIA DI I LINEA – COMBO (DABRAFENIB + TRAMETINIB)			
N	MUTAZIONE	INTRACRANICA	SISTEMICA
2	BRAF V600E mut.	SD	PR
1		SD	CR
MIGLIOR RISPOSTA RECIST IN TERAPIA DI I LINEA – CERITINIB			
N	MUTAZIONE	INTRACRANICA	SISTEMICA
2	ALK transl.	SD	PR
MIGLIOR RISPOSTA RECIST IN TERAPIA DI I LINEA – CRIZOTINIB			
N	MUTAZIONE	INTRACRANICA	SISTEMICA
1	ALK transl.	SD	PR
1	ROS1	SD	PR
1		SD	CR
MIGLIOR RISPOSTA RECIST IN TERAPIA DI I LINEA – DACOMITINIB			
N	MUTAZIONE	INTRACRANICA	SISTEMICA
1	EGFR EX 19 del.	CR	PR
1		SD	SD
MIGLIOR RISPOSTA RECIST IN TERAPIA DI I LINEA – ENTRECTINIB			
N	MUTAZIONE	INTRACRANICA	SISTEMICA
1	ROS1 transl.	CR	PR
1	IRF2BP2-NTRK1 transl.	SD	PR
1		SD	0
MIGLIOR RISPOSTA RECIST IN TERAPIA DI I LINEA – GEFITINIB			
N	MUTAZIONE	INTRACRANICA	SISTEMICA
1	EGFR EX 19 del.	SD	PR
1		SD	SD
MIGLIOR RISPOSTA RECIST IN TERAPIA DI I LINEA - OSIMERTINIB			
N	MUTAZIONE	INTRACRANICA	SISTEMICA
1	EGFR EX 19 del.	SD	SD
3	EGFR L858R mut.	SD	PR
7	EGFR EX 19 del.	SD	PR
2	EGFR EX 19 del.	SD	CR
3	L858R mut.	CR	PR
1	EGFR EX 19 del.	CR	PR

1	EGFR L858R mut.	SD	0
MIGLIORE RISPOSTA RECIST IN TERAPIA DI I LINEA - PRALSETINIB			
N	MUTAZIONE	INTRACRANICA	SISTEMICA
1	ROS1 transl.	PR	PR
MIGLIORE RISPOSTA RECIST IN TERAPIA DI I LINEA - SELPERCATINIB			
N	MUTAZIONE	INTRACRANICA	SISTEMICA
1	RET transl.	SD	PR

Tabella 23.

Nei 2 pazienti sottoposti a trattamento di I linea con Afatinib, inibitore EGFR di II generazione, questa è stata di 81,89 mesi. Entrambi i pazienti erano positivi per la delezione dell'esone 19 di EGFR. La data più recente di inizio della terapia risale al 13/06/2018; in questo caso la migliore risposta RECIST ottenuta a livello intracranico è stata una SD e a livello sistemico una PR. La data meno recente di inizio della terapia risale invece al 05/06/2015 ed in questo caso il paziente, che presentava metastasi cerebrali alla diagnosi, ha ottenuto come migliore risposta RECIST una CR sia a livello intracranico che sistemico.

6 pazienti sono stati sottoposti al trattamento di I linea con Alectinib: in questo caso la durata media della risposta intracranica è stata di 34,95 mesi. La data più recente di inizio della terapia risale al 06/04/2023, mentre quella meno recente al 22/03/2018. Tra i 6 pazienti trattati con Alectinib, positivi per la traslocazione di ALK, solo 1 presentava metastasi cerebrali alla diagnosi. Le migliori risposte RECIST intracranica/sistemica sono state rispettivamente SD/PR in 4 casi, e CR/PR nei restanti due casi.

In un unico caso il farmaco impiegato nel trattamento di I linea è stato Erlotinib, in associazione a Bevacizumab secondo il protocollo BEVERLY, che prevedeva l'associazione di Bevacizumab 15 mg/kg gg 1 q 21 + Erlotinib 150 mg 1 cp/die. Bevacizumab è stato sospeso per tossicità ed il paziente ha continuato il trattamento con Erlotinib fino al passaggio al trattamento di II linea con Osimertinib. Il paziente, positivo per la delezione dell'esone 19 di EGFR non presentava metastasi cerebrali alla diagnosi. La durata media della risposta intracranica è stata di 80,26 mesi, mentre le migliori risposte RECIST intracranica/sistemica sono state rispettivamente SD/PR.

Nei 3 pazienti sottoposti al trattamento di I linea con la combinazione Dabrafenib + Trametinib la durata media della risposta intracranica è stata di 22,56 mesi, un riscontro positivo se si considera che la data più recente di inizio della terapia risale al 22/06/2023 e quella meno recente al 25/06/2021. Nessuno dei 3 pazienti era interessato da metastasi cerebrali alla diagnosi. Le migliori risposte RECIST intracranica/sistemica sono state rispettivamente SD/PR in due casi, e SD/CR in un caso.

Nei 2 pazienti che hanno utilizzato Ceritinib come trattamento di I linea, la durata media della risposta intracranica è stata di 40,97 mesi. Il periodo di inizio del trattamento è sovrapponibile nei due pazienti, considerando che la data più recente di inizio risale al 23/05/2016 e quella meno recente al 15/04/2016. Entrambi i pazienti, positivi per la traslocazione di ALK, non erano interessati dalla presenza di metastasi cerebrali alla diagnosi: le migliori risposte RECIST intracranica/sistemica sono state in entrambi i casi SD/PR.

Nei 3 pazienti sottoposti a trattamento di I linea con Crizotinib, la durata media della risposta intracranica al farmaco è stata di 37,91 mesi. In questo caso la data più recente di inizio della terapia risale al 14/02/2020, quella meno recente al 03/02/2014. Le migliori risposte RECIST intracranica/sistemica sono state rispettivamente SD/PR nel paziente con traslocazione di ALK; nei due pazienti con traslocazione di ROS1 le risposte sono state SD/PR, in un caso, e SD/CR, nel secondo caso.

Nei 2 pazienti sottoposti a terapia di I linea con Dacomitinib, la durata media della risposta intracranica al farmaco è stata di 11,22 mesi. La data più recente di inizio della terapia risale al 25/07/2022, quella meno recente al 24/11/2020. Le migliori risposte RECIST intracranica/sistemica sono state rispettivamente CR/PR, in un caso, e SD/SD nell'altro caso. Entrambi i pazienti erano positivi per la delezione dell'esone 19 di EGFR.

Nei 3 pazienti sottoposti al trattamento di I linea con Entrectinib, la durata media della risposta intracranica è stata di 5,03 mesi. La data più recente di inizio della terapia risale al 03/11/2023, quella meno recente al 17/03/2023. Le migliori risposte RECIST intracranica/sistemica sono state rispettivamente CR/PR in un caso positivo alla traslocazione di ROS1: il paziente presentava metastasi cerebrali alla diagnosi. In un altro caso, positivo alla traslocazione IRF2BP2-NTRK1, le migliori risposte intracranica e sistemica sono state SD/PR. Un altro paziente, anch'esso positivo alla traslocazione IRF2BP2-NTRK1, ha avuto come migliore risposta intracranica una SD ma non è stato possibile giudicare la migliore risposta sistemica a causa dell'impossibilità nel reperimento di esami di imaging.

Nei 2 pazienti sottoposti a trattamento di I linea con Gefitinib, la durata media della risposta intracranica è stata di 97,00 mesi. La data più recente di inizio della terapia risale al 17/01/2018, quella meno recente al 13/11/2013. Nessuno dei due pazienti era interessato da metastasi cerebrali alla diagnosi. Le migliori risposte RECIST intracranica/sistemica sono state rispettivamente SD/PR in un caso e SD/SD nell'altro caso; entrambi i pazienti erano positivi per la delezione dell'esone 19 di EGFR.

18 pazienti sono stati sottoposti ad un trattamento di I linea con Osimertinib. La durata media della risposta intracranica in questi pazienti è stata di 16,70 mesi. La data più recente di inizio della terapia risale al 09/10/2023, quella meno recente al 11/10/2019. Le migliori risposte RECIST intracranica/sistemica sono state rispettivamente SD/SD in un caso positivo alla delezione dell'esone 19 di EGFR; SD/PR in 10 casi (3 positivi alla mutazione L858R di EGFR e 7 alla delezione dell'esone 19); SD/CR in 2 casi, entrambi positivi per la delezione dell'esone 19 di EGFR; CR/PR in 4 casi (1 positivo per la delezione dell'esone 19 di EGFR e 3 per la mutazione L858R di EGFR); nell'ultimo caso la migliore risposta RECIST è stata una SD a livello intracranico, ma non è stato possibile valutarla a livello sistemico a causa della mancanza di esami di imaging da sottoporre a valutazione.

Un solo paziente, positivo per la traslocazione di ROS1, è stato sottoposto a trattamento di I linea con Pralsetinib. La durata media della risposta intracranica è stata di 33,12 mesi e le migliori risposte RECIST intracranica/sistemica sono state rispettivamente PR/PR. Il paziente era interessato da metastasi cerebrali alla diagnosi.

Infine, l'unico paziente sottoposto al trattamento di I linea con Selpercatinib, positivo per la traslocazione di RET, ha mostrato una durata media della risposta intracranica a tale farmaco di 3,91 mesi. Il paziente non aveva metastasi cerebrali alla diagnosi e le migliori risposte RECIST intracranica/sistemica sono state rispettivamente SD/PR. La data di inizio della terapia risale al 25/08/2023.

In **Tabella 24** si riportano i dati relativi alla migliore risposta intracranica ottenuta durante la I linea di terapia con farmaci a bersaglio molecolare, nei pazienti che presentavano metastasi cerebrali alla diagnosi.

N	METASTASI CEREBRALI ALLA DIAGNOSI	MUTAZIONE ONCOGENICA DRIVER	TERAPIA DI I LINEA	TERAPIA DI II LINEA	MIGLIORE RISPOSTA RECIST INTRACRANICA	PAZIENTE IN VITA
1	Sì	EGFR EX19 del.	Afatinib	Osimertinib	CR	Sì
2	Sì	EGFR EX19 del.	Dacomitinib	Osimertinib	CR	Sì
3	Sì	EGFR EX19 del.	Osimertinib	No	CR	Sì
4	Sì	EGFR L858R	Osimertinib	No	CR	Sì
5	Sì	EGFR L858R	Osimertinib	No	CR	Sì
6	Sì	EGFR L858R	Osimertinib	Erlotinib	CR	No – PD sistemica
7	Sì	EGFR L858R	Osimertinib	No	SD	Sì
8	Sì	ALK transl.	Alectinib	No	CR	Sì
9	Sì	ROS1 transl.	Pralsetinib	Selpercatinib	PR	Sì
10	Sì	ROS1 transl.	Entrectinib	No	CR	No – PD sistemica

Tabella 24.

Come si evince dalla **Tabella 24**, 10 pazienti presentavano metastasi cerebrali alla diagnosi. In questi pazienti è stata presa in considerazione la migliore risposta intracranica, secondo i criteri RECIST 1.1, ottenuta durante la I linea di trattamento con farmaci a bersaglio molecolare. Un totale di 3 pazienti era positivo per la delezione dell'esone 19 di EGFR: uno ha ricevuto come trattamento di I linea Afatinib, uno ha ricevuto Dacomitinib e uno Osimertinib; in tutti i casi la migliore risposta intracranica ottenuta è stata una risposta completa. Un totale di 4 pazienti era positivo per la mutazione L858R di EGFR, e tutti sono stati sottoposti ad un trattamento di I linea con Osimertinib; in 3 pazienti è stata ottenuta una risposta intracranica completa, ma uno di questi è deceduto successivamente per progressione sistemica di malattia; in un caso è stata mantenuta la stabilità di malattia (SD, secondo i criteri RECIST 1.1). L'unico paziente positivo per la traslocazione di ALK che presentava metastasi cerebrali alla diagnosi è stato sottoposto a trattamento di I linea con Alectinib, ottenendo una risposta intracranica completa. Dei 2 pazienti positivi per la traslocazione di ROS1, uno è stato sottoposto al trattamento di I linea con Pralsetinib, ottenendo una risposta intracranica parziale (PR, secondo i criteri RECIST 1.1) e l'altro è stato sottoposto al trattamento di I linea con Entrectinib, ottenendo una risposta intracranica completa; il paziente è successivamente deceduto per progressione sistemica di malattia. Il maggior numero di CR come migliore risposta intracranica è stato ottenuto nei pazienti sottoposti a trattamento di I linea con Osimertinib (4/5, 80 %).

4. DISCUSSIONE

Nel nostro studio sono stati analizzati casi di NSCLC positivi per mutazioni a carico di EGFR, ALK, ROS1, NTRK, RET e BRAF. Dal 13 al 44% dei pazienti con tumore del polmone sviluppa metastasi cerebrali durante il corso di malattia; sebbene l'incidenza cumulativa di metastasi cerebrali risulti più elevata nel SCLC rispetto al NSCLC, la maggior parte degli studi si focalizza sul trattamento delle metastasi da NSCLC, dal momento che tale categoria rappresenta la maggior parte dei casi di tumore del polmone (80 - 85 %) (Di Lorenzo and Ahluwalia, 2017).

Le mutazioni di EGFR si riscontrano nel 10 – 35% dei casi di NSCLC rappresentando un target molto importante per la terapia a bersaglio molecolare. Nel nostro studio abbiamo osservato che sui 7 pazienti con mutazione L858R di EGFR, solo 1 (14,29 %) è andato incontro a progressione sistemica di malattia durante la I linea di trattamento con Osimertinib, mostrando però una CR intracranica persistente durante il trattamento. Tra i 18 pazienti EGFR-positivi con delezione dell'esone 19, 4 sono andati in progressione (22,22%), di cui solo 1 a livello intracranico. Interessante notare come nessuno dei pazienti arruolati in trial clinico con Dacomitinib vs Osimertinib abbia avuto una PD intracranica, confermando l'elevata efficacia di questi farmaci a livello intracranico, anche dopo PD sistemica. Nella nostra casistica abbiamo avuto anche evidenza di efficacia intracranica di Afatinib, i cui dati di efficacia intracranica sono comunque inferiori rispetto agli inibitori di III generazione.

Per quanto riguarda i pazienti ALK traslocati, ricordando l'elevata predilezione di metastatizzazione intracranica in questo setting di pazienti, che nella letteratura si attesta intorno al 24%, il 44% della nostra popolazione è andato incontro in PD cerebrale durante il trattamento, dato più elevato rispetto alle casistiche dei principali trials clinici. In particolare, dai dati di letteratura, gli inibitori di II e III generazione di ALK hanno mostrato una maggiore efficacia intracranica rispetto a Crizotinib e Ceritinib. Nella nostra casistica, tuttavia, non abbiamo riscontrato importanti differenze nell'efficacia intracranica tra gli inibitori di I, II e III generazione, ma dobbiamo tener conto della piccola casistica sulla quale stiamo analizzando i dati: parliamo infatti di 4 PD intracraniche su 9 pazienti totali, per cui il dato può non essere rappresentativo.

Dei 4 pazienti risultati positivi alla traslocazione di ROS1, uno ha avuto una progressione di malattia a livello sistemico durante il trattamento di I linea con Entrectinib. In questo caso la migliore risposta intracranica secondo i criteri RECIST 1.1 è stata una CR, a fronte di una PR a livello sistemico; il paziente aveva metastasi cerebrali alla diagnosi. Entrectinib presenta una significativa attività intracranica, con un'ORR del 55% secondo diversi studi, e rappresenta il farmaco di scelta come I linea di trattamento nel NSCLC con riarrangiamento di ROS1 e presenza di metastasi cerebrali (Drilon et al., 2020). Nel nostro studio abbiamo inoltre riscontrato che tra i pazienti ROS1-positivi che non sono andati incontro a progressione di malattia, uno ha effettuato il trattamento di I linea con Crizotinib ed in questo caso la migliore risposta RECIST è stata una SD a livello intracranico e una CR a livello sistemico; ciò sembra confermare i dati secondo i quali nella malattia ROS-1 mutata Crizotinib risulti avere una più duratura PFS rispetto alla malattia ALK-mutata, sebbene non sussistano differenze in termini di sopravvivenza globale (Gainor et al., 2017). Il limite di questo riscontro è dato dalla scarsa numerosità del campione analizzato.

Nessuno dei 3 pazienti con mutazione V600E di BRAF è andato incontro a progressione di malattia o presentava metastasi cerebrali alla diagnosi: tutti i pazienti sono in corso di trattamento di I linea con la combinazione Dabrafenib + Trametinib.

Nel nostro campione abbiamo riscontrato un unico caso di traslocazione IRF2BP2-NTRK1; il paziente ha avviato la terapia di I linea con Entrectinib con SD intracranica, confermando la buona attività del farmaco a livello del SNC rispetto agli altri competitors. Il paziente è tuttora in trattamento con una durata media della risposta intracranica di 5,01 mesi, ma questo dato deve essere interpretato tenendo conto del breve periodo di osservazione.

Infine, un solo paziente è risultato positivo alla traslocazione di RET ed è tuttora in corso di trattamento con Selpercatinib; la migliore risposta RECIST a livello intracranico è stata una SD, mentre a livello sistemico una PR. La durata media della risposta intracranica è ad oggi di 3,91 mesi, ma la data di inizio della terapia risale al 25/08/2023 ed il dato deve essere considerato alla luce di questa limitazione.

Nella nostra casistica abbiamo confermato la lunga durata della risposta intracranica nei pazienti trattati con Erlotinib o Gefinitib prima della necessità del passaggio alla II linea di trattamento con Osimertinib. Per quanto riguarda la combinazione Dabrafenib + Trametinib, l'effetto protettivo della COMBO può essere considerata positivamente alla luce del fatto che nessuno dei 3 pazienti sottoposti al trattamento ha sviluppato metastasi cerebrali. Un periodo di osservazione più lungo sarebbe utile per confermare questo aspetto, dal momento che i dati relativi all'efficacia intracranica di tale categoria di farmaci nel NSCLC risultano ancora insufficienti. Con il limite della bassa numerosità del campione dei nostri pazienti ALK traslocati, la lunga durata di risposta intracranica nella nostra casistica appare in linea coi dati di letteratura. Nel caso di Crizotinib, una CR sistemica è stata ottenuta soltanto nel contesto della malattia ROS1-mutata, dove Crizotinib risulta essere più efficace rispetto alla malattia ALK-mutata (Gainor et al., 2017).

5. CONCLUSIONI

In conclusione, il nostro studio ha messo in luce l'importanza dell'utilizzo di una terapia sempre più personalizzata nel contesto del NSCLC in stadio avanzato. I farmaci a bersaglio molecolare rappresentano una strategia terapeutica vincente nella malattia oncogene-addicted, se affiancata ad una diagnosi precoce ed alla collaborazione all'interno di un gruppo multidisciplinare. Nel nostro studio non è stato possibile effettuare un'analisi di sopravvivenza, considerando la scarsa numerosità del campione e, per alcuni pazienti, un periodo di osservazione troppo breve ai fini di un'analisi di questo tipo. È stato comunque possibile confermare diversi dati presenti in letteratura: i pazienti con NSCLC ALK-mutato hanno riportato la percentuale più alta di progressione di malattia a livello intracranico; nel contesto della malattia EGFR-mutata, invece, Osimertinib conferma di avere la più elevata capacità di penetrazione della barriera emato-encefalica, considerando che con questo farmaco si è ottenuto il numero più significativo di risposte complete a livello intracranico, secondo i criteri RECIST 1.1. Nei due casi di decesso riscontrati a causa di progressione di malattia sistemica, durante il trattamento di I linea con farmaci a bersaglio molecolare è stata ottenuta una risposta intracranica completa con Osimertinib, in un caso, ed Entrectinib nell'altro caso: i due farmaci, nel nostro studio, hanno dimostrato di avere una buona efficacia intracranica in un contesto di malattia progressiva sistemica. Anche nel caso delle mutazioni driver di più difficile riscontro, come nel caso di RET, ROS1 e NTRK1 la nostra casistica sembra confermare i dati presenti in letteratura sull'efficacia intracranica dei farmaci a bersaglio molecolare utilizzati in tali contesti, quali Crizotinib, Entrectinib, Pralsetinib e Selpercatinib. Tuttavia, considerata la rarità di queste mutazioni e la scarsa rappresentatività numerica dei pazienti interessati nel nostro studio, saranno necessari periodi di osservazione più lunghi per ottenere conclusioni valide relativamente al nostro campione di popolazione.

6. BIBLIOGRAFIA E SITOGRAFIA

- Alberg, A., Brock, M., Ford, J., Samet, J., Chest, S.S.-, 2013, undefined, n.d. Epidemiology of lung cancer: Diagnosis and management of lung cancer: American College of Chest Physicians evidence-based clinical practice guidelines. Elsevier.
- Alduais, Y., Zhang, H., Fan, F., Chen, J., Chen, B., 2023. Non-small cell lung cancer (NSCLC): A review of risk factors, diagnosis, and treatment. *Medicine* 102, E32899. <https://doi.org/10.1097/MD.00000000000032899>
- Almeida, F.A., Salam, S., Mehta, A.C., Yuhico, L., Sarda, Y., Choi, H., Cicienia, J.C., Gildea, T., Machuzak, M., Mazzone, P., Oliveira, E., Sethi, S., Wang, X.F., Reynolds, J.P., 2018. Sampling Utility of the Convex Probe Endobronchial Ultrasound Visible Intrapulmonary Lesion. *J Bronchology Interv Pulmonol* 25, 290–299. <https://doi.org/10.1097/LBR.0000000000000509>
- Almquist, D., Ernani, V., 2021. The Road Less Traveled: A Guide to Metastatic ROS1 - Rearranged Non–Small-Cell Lung Cancer . *JCO Oncol Pract* 17, 7–14. <https://doi.org/10.1200/OP.20.00819/ASSET/IMAGES/LARGE/OP.20.00819F1.JPEG>
- Amatu, A., Sartore-Bianchi, A., Siena, S., 2016. NTRK gene fusions as novel targets of cancer therapy across multiple tumour types. *ESMO Open* 1. <https://doi.org/10.1136/ESMOOPEN-2015-000023>
- Aredo, J. V., Luo, S.J., Gardner, R.M., Sanyal, N., Choi, E., Hickey, T.P., Riley, T.L., Huang, W.Y., Kurian, A.W., Leung, A.N., Wilkens, L.R., Robbins, H.A., Riboli, E., Kaaks, R., Tjønneland, A., Vermeulen, R.C.H., Panico, S., Le Marchand, L., Amos, C.I., Hung, R.J., Freedman, N.D., Johansson, M., Cheng, I., Wakelee, H.A., Han, S.S., 2021. Tobacco Smoking and Risk of Second Primary Lung Cancer. *J Thorac Oncol* 16, 968–979. <https://doi.org/10.1016/J.JTHO.2021.02.024>
- Asamura, H., Chansky, K., Crowley, J., Goldstraw, P., Rusch, V.W., Vansteenkiste, J.F., Watanabe, H., Wu, Y.L., Zielinski, M., Ball, D., Rami-Porta, R., 2015. The International Association for the Study of Lung Cancer Lung Cancer Staging Project: Proposals for the Revision of the N Descriptors in the Forthcoming 8th Edition of the TNM Classification for Lung Cancer. *J Thorac Oncol* 10, 1675–1684. <https://doi.org/10.1097/JTO.0000000000000678>
- Bae, J., health, E.K.-E. and, 2015, undefined, n.d. Human papillomavirus infection and risk of lung cancer in never-smokers and women: an 'adaptive' meta-analysis. [ncbi.nlm.nih.gov](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25711111/) JM Bae, EH Kim *Epidemiology and health*, 2015 • [ncbi.nlm.nih.gov](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25711111/).
- Ballard, P., Yates, J.W.T., Yang, Z., Kim, D.W., Yang, J.C.H., Cantarini, M., Pickup, K., Jordan, A., Hickey, M., Grist, M., Box, M., Johnström, P., Varnäs, K., Malmquist, J., Thress, K.S., Jänne, P.A., Cross, D., 2016. Preclinical Comparison of Osimertinib with Other EGFR-TKIs in EGFR-Mutant NSCLC Brain Metastases Models, and Early Evidence of Clinical Brain Metastases Activity. *Clin Cancer Res* 22, 5130–5140. <https://doi.org/10.1158/1078-0432.CCR-16-0399>
- Cagney, D.N., Martin, A.M., Catalano, P.J., Redig, A.J., Lin, N.U., Lee, E.Q., Wen, P.Y., Dunn, I.F., Bi, W.L., Weiss, S.E., Haas-Kogan, D.A., Alexander, B.M., Aizer, A.A., 2017. Incidence and prognosis of patients with brain metastases at diagnosis of systemic

malignancy: a population-based study. *Neuro Oncol* 19, 1511–1521.
<https://doi.org/10.1093/NEUONC/NOX077>

- Chang, J.C., Offin, M., Falcon, C., Brown, D., Houck-Loomis, B.R., Meng, F., Rudneva, V.A., Won, H.H., Amir, S., Montecalvo, J., Desmeules, P., Kadota, K., Adusumilli, P.S., Rusch, V.W., Teed, S., Sabari, J.K., Benayed, R., Nafa, K., Borsu, L., Li, B.T., Schram, A.M., Arcila, M.E., Travis, W.D., Ladanyi, M., Drilon, A., Rekhtman, N., 2021. Comprehensive Molecular and Clinicopathologic Analysis of 200 Pulmonary Invasive Mucinous Adenocarcinomas Identifies Distinct Characteristics of Molecular Subtypes. *Clin Cancer Res* 27, 4066–4076. <https://doi.org/10.1158/1078-0432.CCR-21-0423>
- Chansky, K., Detterbeck, F.C., Nicholson, A.G., Rusch, V.W., Vallières, E., Groome, P., Kennedy, Catherine, Krasnik, M., Peake, M., Shemanski, L., Bolejack, V., Crowley, J.J., Asamura, H., Rami-Porta, R., Goldstraw, P., Rami-Porta, R., Asamura, H., Ball, David, Beer, D.G., Beyruti, R., Bolejack, V., Crowley, J., Detterbeck, F., Erich Eberhardt, W.E., Edwards, J., Galateau-Sallé, F., Giroux, D., Gleeson, F., Groome, P., Huang, J., Kennedy, Catherine, Kim, J., Kim, Y.T., Kingsbury, L., Kondo, H., Krasnik, M., Kubota, K., Lerut, A., Lyons, Gustavo, Marino, M., Marom, E.M., van Meerbeek, J., Mitchell, A., Nakano, T., Nicholson, A.G., Nowak, A., Peake, M., Rice, T., Rosenzweig, K., Ruffini, E., Saijo, N., Van Schil, P., Sculier, J.P., Shemanski, L., Stratton, K., Suzuki, K., Tachimori, Y., Thomas, C.F., Travis, W., Tsao, M.S., Turrisi, A., Vansteenkiste, J., Watanabe, H., Wu, Yi Long, Baas, P., Erasmus, J., Hasegawa, S., Inai, K., Kernstine, K., Kindler, H., Krug, L., Nackaerts, K., Pass, H., Rice, D., Falkson, C., Filosso, P.L., Giaccone, G., Kondo, K., Lucchi, M., Okumura, M., Blackstone, E., Cavaco, F.A., Barrera, E.A., Arca, J.A., Lamelas, I.P., Obrer, A.A., Jorge, R.G., Ball, D., Bascom, G.K., Orozco, A.I.B., Castro, M.A.G., Blum, M.G., Chimondeguy, D., Cvijanovic, V., Defranchi, S., de Olaiz Navarro, B., Campuzano, I.E., Vidueira, I.M., Araujo, E.F., García, F.A., Fong, K.M., Corral, G.F., González, S.C., Gilart, J.F., Arangüena, L.G., Barajas, S.G., Girard, P., Goksel, T., Budiño, M.T.G., Casaurrán, G.G., Blanco, J.A.G., Hernández, J.H., Rodríguez, H.H., Collantes, J.H., Heras, M.I., Elena, J.M.I., Jakobsen, E., Kostas, S., Atance, P.L., Ares, A.N., Liao, M., Losanovscky, M., Lyons, G., Magaroles, R., De Esteban Júlvez, L., Gorospe, M.M., McCaughan, B., Kennedy, C., Íñiguez, R.M., Sorribes, L.M., Gozalo, S.N., Álvarez de Arriba, C., Delgado, M.N., Alarcón, J.P., Cuesta, J.C.P., Park, J.S., Fernández, M.J.P., Rosenberg, M., Sánchez de Cos Escuín, J., Vinuesa, A.S., Mitjans, M.S., Strand, T.E., Subotic, D., Swisher, S., Terra, R., Thomas, C., Tournoy, K., Velasquez, M., Wu, Y. L., Yokoi, K., 2017. The IASLC Lung Cancer Staging Project: External Validation of the Revision of the TNM Stage Groupings in the Eighth Edition of the TNM Classification of Lung Cancer. *J Thorac Oncol* 12, 1109–1121.
<https://doi.org/10.1016/J.JTHO.2017.04.011>
- Chiari, R., Ricciuti, B., Landi, L., Morelli, A.M., Delmonte, A., Spitaleri, G., Cortinovis, D.L., Lamberti, G., Facchinetti, F., Pilotto, S., Verusio, C., Chella, A., Bonanno, L., Galetta, D., Cappuzzo, F., 2020. ROS1-rearranged Non-small-cell Lung Cancer is Associated With a High Rate of Venous Thromboembolism: Analysis From a Phase II, Prospective, Multicenter, Two-arms Trial (METROS). *Clin Lung Cancer* 21, 15–20.
<https://doi.org/10.1016/J.CLLC.2019.06.012>
- Chmielecki, J., Mok, T., Wu, Y.L., Han, J.Y., Ahn, M.J., Ramalingam, S.S., John, T., Okamoto, I., Yang, J.C.H., Shepherd, F.A., Bulusu, K.C., Laus, G., Collins, B., Barrett, J.C., Hartmaier, R.J., Papadimitrakopoulou, V., 2023. Analysis of acquired resistance

- mechanisms to osimertinib in patients with EGFR-mutated advanced non-small cell lung cancer from the AURA3 trial. *Nat Commun* 14. <https://doi.org/10.1038/S41467-023-35962-X>
- Cho, B.C., Drilon, A.E., Doebele, R.C., Kim, D.-W., Lin, J.J., Lee, J., Ahn, M.-J., Zhu, V.W., Ejadi, S., Camidge, D.R., Liu, Y.J., Stopatschinskaja, S., Cui, J.J., Hyman, D.M., Ou, S.-H.I., Shaw, A.T., 2019. Safety and preliminary clinical activity of repotrectinib in patients with advanced ROS1 fusion-positive non-small cell lung cancer (TRIDENT-1 study). https://doi.org/10.1200/JCO.2019.37.15_suppl.9011 37, 9011–9011. https://doi.org/10.1200/JCO.2019.37.15_SUPPL.9011
- Cho, B.C., Lim, S.M., Kim, H.R., Lee, J.S., Lee, K.H., Lee, Y.G., Min, Y.J., Cho, E.K., Lee, S.S., Kim, B.S., Choi, M.Y., Shim, H.S., Chung, J.H., Choi, Y. La, Lee, M.J., Kim, M., Kim, J.H., Ali, S.M., Ahn, M.J., 2017a. Open-Label, Multicenter, Phase II Study of Ceritinib in Patients With Non-Small-Cell Lung Cancer Harboring ROS1 Rearrangement. *J Clin Oncol* 35, 2613–2618. <https://doi.org/10.1200/JCO.2016.71.3701>
- Cho, B.C., Lim, S.M., Kim, H.R., Lee, J.S., Lee, K.H., Lee, Y.G., Min, Y.J., Cho, E.K., Lee, S.S., Kim, B.S., Choi, M.Y., Shim, H.S., Chung, J.H., Choi, Y. La, Lee, M.J., Kim, M., Kim, J.H., Ali, S.M., Ahn, M.J., 2017b. Open-Label, Multicenter, Phase II Study of Ceritinib in Patients With Non-Small-Cell Lung Cancer Harboring ROS1 Rearrangement. *J Clin Oncol* 35, 2613–2618. <https://doi.org/10.1200/JCO.2016.71.3701>
- Cocco, E., Schram, A.M., Kulick, A., Misale, S., Won, H.H., Yaeger, R., Razavi, P., Ptashkin, R., Hechtman, J.F., Toska, E., Cownie, J., Somwar, R., Shifman, S., Mattar, M., Selçuklu, S.D., Samoila, A., Guzman, S., Tuch, B.B., Ebata, K., de Stanchina, E., Nagy, R.J., Lanman, R.B., Houck-Loomis, B., Patel, J.A., Berger, M.F., Ladanyi, M., Hyman, D.M., Drilon, A., Scaltriti, M., 2019. Resistance to TRK inhibition mediated by convergent MAPK pathway activation. *Nat Med* 25, 1422–1427. <https://doi.org/10.1038/S41591-019-0542-Z>
- Combating Acquired TRK Inhibitor Resistance, 2019. . *Cancer Discov* 9, 684–685. <https://doi.org/10.1158/2159-8290.CD-NB2019-047>
- Conde, E., Hernandez, S., Martinez, R., Angulo, B., De Castro, J., Collazo-Lorduy, A., Jimenez, B., Muriel, A., Mate, J.L., Moran, T., Aranda, I., Massuti, B., Rojo, F., Domine, M., Sansano, I., Garcia, F., Felip, E., Mancheño, N., Juan, O., Sanz, J., Gonzalez-Larriba, J.L., Atienza-Cuevas, L., Arriola-Arellano, E., Abdulkader, I., Garcia-Gonzalez, J., Camacho, C., Rodriguez-Abreu, D., Teixido, C., Reguart, N., Gonzalez-Piñeiro, A., Lazaro-Quintela, M., Lozano, M.D., Gurrpide, A., Gomez-Roman, J., Lopez-Brea, M., Pijuan, L., Salido, M., Arriola, E., Company, A., Insa, A., Esteban-Rodriguez, I., Saiz, M., Azkona, E., Alvarez, R., Artal, A., Plaza, M.L., Aguiar, D., Enguita, A.B., Benito, A., Paz-Ares, L., Garrido, P., Lopez-Rios, F., 2019. Assessment of a New ROS1 Immunohistochemistry Clone (SP384) for the Identification of ROS1 Rearrangements in Patients with Non-Small Cell Lung Carcinoma: the ROSING Study. *J Thorac Oncol* 14, 2120–2132. <https://doi.org/10.1016/J.JTHO.2019.07.005>
- Cooper, A.J., Sequist, L. V., Lin, J.J., 2022a. Third-generation EGFR and ALK inhibitors: mechanisms of resistance and management. *Nat Rev Clin Oncol* 19, 499. <https://doi.org/10.1038/S41571-022-00639-9>

- Cooper, A.J., Sequist, L. V., Lin, J.J., 2022b. Third-generation EGFR and ALK inhibitors: mechanisms of resistance and management. *Nat Rev Clin Oncol* 19, 499. <https://doi.org/10.1038/S41571-022-00639-9>
- Cooper, A.J., Sequist, L. V., Lin, J.J., 2022c. Third-generation EGFR and ALK inhibitors: mechanisms of resistance and management. *Nat Rev Clin Oncol* 19, 499. <https://doi.org/10.1038/S41571-022-00639-9>
- Corrales, L., Rosell, R., Cardona, A.F., Martín, C., Zatarain-Barrón, Z.L., Arrieta, O., 2020a. Lung cancer in never smokers: The role of different risk factors other than tobacco smoking. *Crit Rev Oncol Hematol* 148, 102895. <https://doi.org/10.1016/J.CRITREVONC.2020.102895>
- Corrales, L., Rosell, R., Cardona, A.F., Martín, C., Zatarain-Barrón, Z.L., Arrieta, O., 2020b. Lung cancer in never smokers: The role of different risk factors other than tobacco smoking. *Crit Rev Oncol Hematol* 148. <https://doi.org/10.1016/J.CRITREVONC.2020.102895>
- Dagogo-Jack, I., Martinez, P., Yeap, B.Y., Ambrogio, C., Ferris, L.A., Lydon, C., Nguyen, T., Jessop, N.A., John Iafrate, A., Johnson, B.E., Lennerz, J.K., Shaw, A.T., Awad, M.M., 2018. Impact of BRAF Mutation Class on Disease Characteristics and Clinical Outcomes in BRAF-mutant Lung Cancer. *Clinical Cancer Research* 25, 158–165. <https://doi.org/10.1158/1078-0432.CCR-18-2062>
- D'Angelo, A., Sobhani, N., Chapman, R., Bagby, S., Bortoletti, C., Traversini, M., Ferrari, K., Voltolini, L., Darlow, J., Roviello, G., 2020. Focus on ROS1-Positive Non-Small Cell Lung Cancer (NSCLC): Crizotinib, Resistance Mechanisms and the Newer Generation of Targeted Therapies. *Cancers (Basel)* 12, 1–18. <https://doi.org/10.3390/CANCERS12113293>
- Dankner, M., Rose, A.A.N., Rajkumar, S., Siegel, P.M., Watson, I.R., 2018. Classifying BRAF alterations in cancer: new rational therapeutic strategies for actionable mutations. *Oncogene* 37, 3183–3199. <https://doi.org/10.1038/S41388-018-0171-X>
- Davies, M.A., Saiag, P., Robert, C., Grob, J.J., Flaherty, K.T., Arance, A., Chiarion-Sileni, V., Thomas, L., Lesimple, T., Mortier, L., Moschos, S.J., Hogg, D., Márquez-Rodas, I., Del Vecchio, M., Lebbé, C., Meyer, N., Zhang, Y., Huang, Y., Mookerjee, B., Long, G. V., 2017. Dabrafenib plus trametinib in patients with BRAFV600-mutant melanoma brain metastases (COMBI-MB): a multicentre, multicohort, open-label, phase 2 trial. *Lancet Oncol* 18, 863–873. [https://doi.org/10.1016/S1470-2045\(17\)30429-1](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(17)30429-1)
- Definizioni di fumatore [WWW Document], 2010. URL <https://www.epicentro.iss.it/passi/rapporto2010/R2010schedeIndicatoreFumo> (accessed 1.8.24).
- Dhooria, S., Aggarwal, A.N., Gupta, D., Behera, D., Agarwal, R., 2015. Utility and Safety of Endoscopic Ultrasound With Bronchoscope-Guided Fine-Needle Aspiration in Mediastinal Lymph Node Sampling: Systematic Review and Meta-Analysis. *Respir Care* 60, 1040–1050. <https://doi.org/10.4187/RESPCARE.03779>
- Di Lorenzo, R., Ahluwalia, M.S., 2017. Targeted therapy of brain metastases: latest evidence and clinical implications. *Ther Adv Med Oncol* 9, 781. <https://doi.org/10.1177/1758834017736252>

- Doebele, R.C., Drilon, A., Paz-Ares, L., Siena, S., Shaw, A.T., Farago, A.F., Blakely, C.M., Seto, T., Cho, B.C., Tosi, D., Besse, B., Chawla, S.P., Bazhenova, L., Krauss, J.C., Chae, Y.K., Barve, M., Garrido-Laguna, I., Liu, S. V., Conkling, P., John, T., Fakih, M., Sigal, D., Loong, H.H., Buchsacher, G.L., Garrido, P., Nieva, J., Steuer, C., Overbeck, T.R., Bowles, D.W., Fox, E., Riehl, T., Chow-Maneval, E., Simmons, B., Cui, N., Johnson, A., Eng, S., Wilson, T.R., Demetri, G.D., 2020. Entrectinib in patients with advanced or metastatic NTRK fusion-positive solid tumours: integrated analysis of three phase 1-2 trials. *Lancet Oncol* 21, 271–282. [https://doi.org/10.1016/S1470-2045\(19\)30691-6](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(19)30691-6)
- Drilon, A., Jenkins, C., Iyer, S., Schoenfeld, A., Keddy, C., Davare, M.A., 2021. ROS1-dependent cancers - biology, diagnostics and therapeutics. *Nat Rev Clin Oncol* 18, 35–55. <https://doi.org/10.1038/S41571-020-0408-9>
- Drilon, A., Laetsch, T.W., Kummar, S., DuBois, S.G., Lassen, U.N., Demetri, G.D., Nathanson, M., Doebele, R.C., Farago, A.F., Pappo, A.S., Turpin, B., Dowlati, A., Brose, M.S., Mascarenhas, L., Federman, N., Berlin, J., El-Deiry, W.S., Baik, C., Deeken, J., Boni, V., Nagasubramanian, R., Taylor, M., Rudzinski, E.R., Meric-Bernstam, F., Sohal, D.P.S., Ma, P.C., Raez, L.E., Hechtman, J.F., Benayed, R., Ladanyi, M., Tuch, B.B., Ebata, K., Cruickshank, S., Ku, N.C., Cox, M.C., Hawkins, D.S., Hong, D.S., Hyman, D.M., 2018. Efficacy of Larotrectinib in TRK Fusion-Positive Cancers in Adults and Children. *N Engl J Med* 378, 731–739. <https://doi.org/10.1056/NEJMOA1714448>
- Drilon, A., Oxnard, G.R., Tan, D.S.W., Loong, H.H.F., Johnson, M., Gainor, J., McCoach, C.E., Gautschi, O., Besse, B., Cho, B.C., Peled, N., Weiss, J., Kim, Y.-J., Ohe, Y., Nishio, M., Park, K., Patel, J., Seto, T., Sakamoto, T., Rosen, E., Shah, M.H., Barlesi, F., Cassier, P.A., Bazhenova, L., De Braud, F., Garralda, E., Velcheti, V., Satouchi, M., Ohashi, K., Pennell, N.A., Reckamp, K.L., Dy, G.K., Wolf, J., Solomon, B., Falchook, G., Ebata, K., Nguyen, M., Nair, B., Zhu, E.Y., Yang, L., Huang, X., Olek, E., Rothenberg, S.M., Goto, K., Subbiah, V., 2020a. Efficacy of Selpercatinib in RET Fusion-Positive Non-Small-Cell Lung Cancer. *N Engl J Med* 383, 813–824. <https://doi.org/10.1056/NEJMOA2005653>
- Drilon, A., Siena, S., Dziadziuszko, R., Barlesi, F., Krebs, M.G., Shaw, A.T., de Braud, F., Rolfo, C., Ahn, M.J., Wolf, J., Seto, T., Cho, B.C., Patel, M.R., Chiu, C.H., John, T., Goto, K., Karapetis, C.S., Arkenau, H.T., Kim, S.W., Ohe, Y., Li, Y.C., Chae, Y.K., Chung, C.H., Otterson, G.A., Murakami, H., Lin, C.C., Tan, D.S.W., Prenen, H., Riehl, T., Chow-Maneval, E., Simmons, B., Cui, N., Johnson, A., Eng, S., Wilson, T.R., Doebele, R.C., 2020b. Entrectinib in ROS1 fusion-positive non-small-cell lung cancer: integrated analysis of three phase 1-2 trials. *Lancet Oncol* 21, 261–270. [https://doi.org/10.1016/S1470-2045\(19\)30690-4](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(19)30690-4)
- Drilon, A., Siena, S., Dziadziuszko, R., Barlesi, F., Krebs, M.G., Shaw, A.T., de Braud, F., Rolfo, C., Ahn, M.J., Wolf, J., Seto, T., Cho, B.C., Patel, M.R., Chiu, C.H., John, T., Goto, K., Karapetis, C.S., Arkenau, H.T., Kim, S.W., Ohe, Y., Li, Y.C., Chae, Y.K., Chung, C.H., Otterson, G.A., Murakami, H., Lin, C.C., Tan, D.S.W., Prenen, H., Riehl, T., Chow-Maneval, E., Simmons, B., Cui, N., Johnson, A., Eng, S., Wilson, T.R., Doebele, R.C., 2020c. Entrectinib in ROS1 fusion-positive non-small-cell lung cancer: integrated analysis of three phase 1-2 trials. *Lancet Oncol* 21, 261–270. [https://doi.org/10.1016/S1470-2045\(19\)30690-4](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(19)30690-4)

- Drilon, A., Siena, S., Ou, S.H.I., Patel, M., Ahn, M.J., Lee, J., Bauer, T.M., Farago, A.F., Wheler, J.J., Liu, S. V., Doebele, R., Giannetta, L., Cerea, G., Marrapese, G., Schirru, M., Amatu, A., Bencardino, K., Palmeri, L., Sartore-Bianchi, A., Vanzulli, A., Cresta, S., Damian, S., Duca, M., Ardini, E., Li, G., Christiansen, J., Kowalski, K., Johnson, A.D., Patel, R., Luo, D., Chow-Maneval, E., Hornby, Z., Multani, P.S., Shaw, A.T., De Braud, F.G., 2017. Safety and Antitumor Activity of the Multitargeted Pan-TRK, ROS1, and ALK Inhibitor Entrectinib: Combined Results from Two Phase I Trials (ALKA-372-001 and STARTRK-1). *Cancer Discov* 7, 400–409. <https://doi.org/10.1158/2159-8290.CD-16-1237>
- Drusbosky, L.M., Rodriguez, E., Dawar, R., Ikpeazu, C. V., 2021. Therapeutic strategies in RET gene rearranged non-small cell lung cancer. *J Hematol Oncol* 14. <https://doi.org/10.1186/S13045-021-01063-9>
- Dubin, S., Griffin, D., 2020. Lung Cancer in Non-Smokers. *Mo Med* 117, 375–379.
- Dziadziusko, R., Siena, S., Tan, D.S.W., Cho, B.C., Ahn, M.-J., Goto, K., Garrido-Lopez, P., Farago, A.F., Loong, H.H.F., Tosi, D., John, T., Wolf, J., Chiu, C.-H., Liu, S. V., Patel, M.R., Drilon, A., Pitcher, B., Simmons, B., Doebele, R.C., 2020. 1288P Efficacy of entrectinib in patients with NTRK or ROS1 fusion-positive NSCLC with CNS metastases at baseline. *annalsofoncology.org* 31, S833–S834. <https://doi.org/10.1016/j.annonc.2020.08.1601>
- Eisenhauer, E.A., Therasse, P., Bogaerts, J., Schwartz, L.H., Sargent, D., Ford, R., Dancey, J., Arbuck, S., Gwyther, S., Mooney, M., Rubinstein, L., Shankar, L., Dodd, L., Kaplan, R., Lacombe, D., Verweij, J., 2009. New response evaluation criteria in solid tumours: revised RECIST guideline (version 1.1). *Eur J Cancer* 45, 228–247. <https://doi.org/10.1016/J.EJCA.2008.10.026>
- El-Feky, M., Gaillard, F., 2013. Squamous cell carcinoma of the lung. *Radiopaedia.org*. <https://doi.org/10.53347/RID-22404>
- Ettinger, D.S., Wood, D.E., Aisner, D.L., Akerley, W., Bauman, J.R., Bharat, A., Bruno, D.S., Chang, J.Y., Chirieac, L.R., D'Amico, T.A., Dilling, T.J., Dowell, J., Gettinger, S., Gubens, M.A., Hegde, A., Hennon, M., Lackner, R.P., Lanuti, M., Leal, T.A., Lin, J., Loo, B.W., Lovly, C.M., Martins, R.G., Massarelli, E., Morgensztern, D., Ng, T., Otterson, G.A., Patel, S.P., Riely, G.J., Schild, S.E., Shapiro, T.A., Singh, A.P., Stevenson, J., Tam, A., Yanagawa, J., Yang, S.C., Gregory, K.M., Hughes, M., 2021. NCCN Guidelines Insights: Non-Small Cell Lung Cancer, Version 2.2021. *J Natl Compr Canc Netw* 19, 254–266. <https://doi.org/10.6004/JNCCN.2021.0013>
- Farago, A.F., Taylor, M.S., Doebele, R.C., Zhu, V.W., Kummar, S., Spira, A.I., Boyle, T.A., Haura, E.B., Arcila, M.E., Benayed, R., Aisner, D.L., Horick, N.K., Lennerz, J.K., Le, L.P., Iafrate, A.J., Ou, S.-H.I., Shaw, A.T., Mino-Kenudson, M., Drilon, A., 2018. Clinicopathologic Features of Non-Small-Cell Lung Cancer Harboring an NTRK Gene Fusion. *JCO Precis Oncol* 2018, 1–12. <https://doi.org/10.1200/PO.18.00037>
- Federman, N., McDermott, R., 2019. Larotrectinib, a highly selective tropomyosin receptor kinase (TRK) inhibitor for the treatment of TRK fusion cancer. *Expert Rev Clin Pharmacol* 12, 931–939. <https://doi.org/10.1080/17512433.2019.1661775>
- Felip, E., Bauer, T., Solomon, B., Besse, B., James, L., Clancy, J., Klamerus, K., Martini, J.-F., Abbattista, A., Shaw, A., 2017. MA07.11 Safety and Efficacy of Lorlatinib (PF-

- 06463922) in Patients with Advanced ALK+ or ROS1+ Non-Small-Cell Lung Cancer (NSCLC). *Journal of Thoracic Oncology* 12, S383–S384.
<https://doi.org/10.1016/j.jtho.2016.11.433>
- Feng, S.H., Yang, S.T., 2019. The new 8th TNM staging system of lung cancer and its potential imaging interpretation pitfalls and limitations with CT image demonstrations. *Diagnostic and Interventional Radiology* 25, 270.
<https://doi.org/10.5152/DIR.2019.18458>
- Fischer, H., Ullah, M., De La Cruz, C.C., Hunsaker, T., Senn, C., Wirz, T., Wagner, B., Draganov, D., Vazvaei, F., Donzelli, M., Paehler, A., Merchant, M., Yu, L., 2020. Entrectinib, a TRK/ROS1 inhibitor with anti-CNS tumor activity: differentiation from other inhibitors in its class due to weak interaction with P-glycoprotein. *Neuro Oncol* 22, 819–829. <https://doi.org/10.1093/NEUONC/NOAA052>
- Foppen, M.H.G., Boogerd, W., Blank, C.U., al., et, 2018. Clinical and radiological response of BRAF inhibition and MEK inhibition in patients with brain metastases from BRAF-mutated melanoma. *Melanoma Res* 28, 126–133.
- Fu, K., Xie, F., Wang, F., Fu, L., 2022. Therapeutic strategies for EGFR-mutated non-small cell lung cancer patients with osimertinib resistance. *J Hematol Oncol* 15.
<https://doi.org/10.1186/s13045-022-01391-4>
- Gadgeel, S., Peters, S., Mok, T., Shaw, A.T., Kim, D.W., Ou, S.I., Pérol, M., Wrona, A., Novello, S., Rosell, R., Zeaiter, A., Liu, T., Nüesch, E., Balas, B., Camidge, D.R., 2018. Alectinib versus crizotinib in treatment-naïve anaplastic lymphoma kinase-positive (ALK+) non-small-cell lung cancer: CNS efficacy results from the ALEX study. *Ann Oncol* 29, 2214–2222. <https://doi.org/10.1093/ANNONC/MDY405>
- Gadgeel, S.M., Shaw, A.T., Govindan, R., Gandhi, L., Socinski, M.A., Camidge, D.R., De Petris, L., Kim, D.W., Chiappori, A., Moro-Sibilot, D.L., Duruisseaux, M., Crino, L., De Pas, T., Dansin, E., Tessmer, A., Yang, J.C.H., Han, J.Y., Bordogna, W., Golding, S., Zeaiter, A., Ou, S.H.I., 2016. Pooled Analysis of CNS Response to Alectinib in Two Studies of Pretreated Patients With ALK-Positive Non-Small-Cell Lung Cancer. *J Clin Oncol* 34, 4079–4085. <https://doi.org/10.1200/JCO.2016.68.4639>
- Gainor, J.F., Curigliano, G., Kim, D.W., Lee, D.H., Besse, B., Baik, C.S., Doebele, R.C., Cassier, P.A., Lopes, G., Tan, D.S.W., Garralda, E., Paz-Ares, L.G., Cho, B.C., Gadgeel, S.M., Thomas, M., Liu, S. V., Taylor, M.H., Mansfield, A.S., Zhu, V.W., Clifford, C., Zhang, H., Palmer, M., Green, J., Turner, C.D., Subbiah, V., 2021. Pralsetinib for RET fusion-positive non-small-cell lung cancer (ARROW): a multi-cohort, open-label, phase 1/2 study. *Lancet Oncol* 22, 959–969. [https://doi.org/10.1016/S1470-2045\(21\)00247-3](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(21)00247-3)
- Gainor, J.F., Dardaei, L., Yoda, S., Friboulet, L., Leshchiner, I., Katayama, R., Dagogo-Jack, I., Gadgeel, S., Schultz, K., Singh, M., Chin, E., Parks, M., Lee, D., DiCecca, R.H., Lockerman, E., Huynh, T., Logan, J., Ritterhouse, L.L., Le, L.P., Muniappan, A., Digumarthy, S., Channick, C., Keyes, C., Getz, G., Dias-Santagata, D., Heist, R.S., Lennerz, J., Sequist, L. V., Benes, C.H., Iafrate, A.J., Mino-Kenudson, M., Engelman, J.A., Shaw, A.T., 2016a. Molecular Mechanisms of Resistance to First- and Second-Generation ALK Inhibitors in ALK-Rearranged Lung Cancer. *Cancer Discov* 6, 1118–1133. <https://doi.org/10.1158/2159-8290.CD-16-0596>

- Gainor, J.F., Dardaei, L., Yoda, S., Friboulet, L., Leshchiner, I., Katayama, R., Dagogo-Jack, I., Gadgeel, S., Schultz, K., Singh, M., Chin, E., Parks, M., Lee, D., DiCecca, R.H., Lockerman, E., Huynh, T., Logan, J., Ritterhouse, L.L., Le, L.P., Muniappan, A., Digumarthy, S., Channick, C., Keyes, C., Getz, G., Dias-Santagata, D., Heist, R.S., Lennerz, J., Sequist, L. V., Benes, C.H., Iafrate, A.J., Mino-Kenudson, M., Engelman, J.A., Shaw, A.T., 2016b. Molecular Mechanisms of Resistance to First- and Second-Generation ALK Inhibitors in ALK-Rearranged Lung Cancer. *Cancer Discov* 6, 1118–1133. <https://doi.org/10.1158/2159-8290.CD-16-0596>
- Gainor, J.F., Tseng, D., Yoda, S., Dagogo-Jack, I., Friboulet, L., Lin, J.J., Hubbeling, H.G., Dardaei, L., Farago, A.F., Schultz, K.R., Ferris, L.A., Piotrowska, Z., Hardwick, J., Huang, D., Mino-Kenudson, M., Iafrate, A.J., Hata, A.N., Yeap, B.Y., Shaw, A.T., 2017a. Patterns of Metastatic Spread and Mechanisms of Resistance to Crizotinib in ROS1-Positive Non-Small-Cell Lung Cancer. *JCO Precis Oncol* 2017, 1–13. <https://doi.org/10.1200/PO.17.00063>
- Gainor, J.F., Tseng, D., Yoda, S., Dagogo-Jack, I., Friboulet, L., Lin, J.J., Hubbeling, H.G., Dardaei, L., Farago, A.F., Schultz, K.R., Ferris, L.A., Piotrowska, Z., Hardwick, J., Huang, D., Mino-Kenudson, M., Iafrate, A.J., Hata, A.N., Yeap, B.Y., Shaw, A.T., 2017b. Patterns of Metastatic Spread and Mechanisms of Resistance to Crizotinib in ROS1-Positive Non-Small-Cell Lung Cancer. *JCO Precis Oncol* 2017, 1–13. <https://doi.org/10.1200/PO.17.00063>
- Garinet, S., Wang, P., Mansuet-Lupo, A., Fournel, L., Wislez, M., Blons, H., 2022. Updated Prognostic Factors in Localized NSCLC. *Cancers (Basel)* 14. <https://doi.org/10.3390/cancers14061400>
- Gatalica, Z., Xiu, J., Swensen, J., Vranic, S., 2019. Molecular characterization of cancers with NTRK gene fusions. *Mod Pathol* 32, 147–153. <https://doi.org/10.1038/S41379-018-0118-3>
- Gerber, N.K., Yamada, Y., Rimner, A., Shi, W., Riely, G.J., Beal, K., Yu, H.A., Chan, T.A., Zhang, Z., Wu, A.J., 2014. Erlotinib versus radiation therapy for brain metastases in patients with EGFR-mutant lung adenocarcinoma. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 89, 322–329. <https://doi.org/10.1016/J.IJROBP.2014.02.022>
- Gil, M., Knetki-Wróblewska, M., Niziński, P., Strzemski, M., Krawczyk, P., 2023. Effectiveness of ALK inhibitors in treatment of CNS metastases in NSCLC patients. *Ann Med* 55, 1018. <https://doi.org/10.1080/07853890.2023.2187077>
- Global Cancer Observatory [WWW Document], 2023 URL <https://gco.iarc.fr/> (accessed 12.29.23).
- Goldstraw, P., Chansky, K., Crowley, J., Rami-Porta, R., Asamura, H., Eberhardt, W.E.E., Nicholson, A.G., Groome, P., Mitchell, A., Bolejack, V., Ball, D., Beer, D.G., Beyruti, R., Detterbeck, F., Edwards, J., Galateau-Sallé, F., Giroux, D., Gleeson, F., Huang, J., Kennedy, C., Kim, J., Kim, Y.T., Kingsbury, L., Kondo, H., Krasnik, M., Kubota, K., Lerut, A., Lyons, G., Marino, M., Marom, E.M., Van Meerbeeck, J., Nakano, T., Nowak, A., Peake, M., Rice, T., Rosenzweig, K., Ruffini, E., Rusch, V., Saijo, N., Van Schil, P., Sculier, J.P., Shemanski, L., Stratton, K., Suzuki, K., Tachimori, Y., Thomas, C.F., Travis, W., Tsao, M.S., Turrisi, A., Vansteenkiste, J., Watanabe, H., Wu, Yi Long, Baas, P., Erasmus, J., Hasegawa, S., Inai, K., Kernstine, K., Kindler, H., Krug, L., Nackaerts, K.,

Pass, H., Rice, D., Falkson, C., Filosso, P.L., Giaccone, G., Kondo, K., Lucchi, M., Okumura, M., Blackstone, E., Abad Cavaco, F., Ansótegui Barrera, E., Abal Arca, J., Parente Lamelas, I., Arnau Obrer, A., Guijarro Jorge, R., Bascom, G.K., Blanco Orozco, A.I., González Castro, M., Blum, M.G., Chimondeguy, D., Cvijanovic, V., Defranchi, S., De Olaiz Navarro, B., Escobar Campuzano, I., Macía Vidueira, I., Fernández Araujo, E., Andreo García, F., Fong, K.M., Francisco Corral, G., Cerezo González, S., Freixinet Gilart, J., García Arangüena, L., García Barajas, S., Girard, P., Goksel, T., González Budiño, M.T., González Casaurrán, G., Gullón Blanco, J.A., Hernández Hernández, J., Hernández Rodríguez, H., Herrero Collantes, J., Iglesias Heras, M., Izquierdo Elena, J.M., Jakobsen, E., Kostas, S., León Atance, P., Núñez Ares, A., Liao, M., Losanovscky, M., Magaroles, R., De Esteban Júlvez, L., Mariñán Gorospe, M., McCaughan, B., Melchor Íñiguez, R., Miravet Sorribes, L., Naranjo Gozalo, S., Álvarez De Arriba, C., Núñez Delgado, M., Padilla Alarcón, J., Peñalver Cuesta, J.C., Park, J.S., Pavón Fernández, M.J., Rosenberg, M., Sánchez De Cos Escuin, J.S., Saura Vinuesa, A., Strand, T.E., Serra Mitjans, M., Subotic, D., Swisher, S., Terra, R., Thomas, C., Tournoy, K., Velasquez, M., Wu, Y. L., Yokoi, K., 2016a. The IASLC lung cancer staging project: Proposals for revision of the TNM stage groupings in the forthcoming (eighth) edition of the TNM Classification for lung cancer. *Journal of Thoracic Oncology* 11, 39–51. <https://doi.org/10.1016/j.jtho.2015.09.009>

Goldstraw, P., Chansky, K., Crowley, J., Rami-Porta, R., Asamura, H., Eberhardt, W.E.E., Nicholson, A.G., Groome, P., Mitchell, A., Bolejack, V., Ball, D., Beer, D.G., Beyruti, R., Detterbeck, F., Edwards, J., Galateau-Sallé, F., Giroux, D., Gleeson, F., Huang, J., Kennedy, C., Kim, J., Kim, Y.T., Kingsbury, L., Kondo, H., Krasnik, M., Kubota, K., Lerut, A., Lyons, G., Marino, M., Marom, E.M., Van Meerbeeck, J., Nakano, T., Nowak, A., Peake, M., Rice, T., Rosenzweig, K., Ruffini, E., Rusch, V., Saijo, N., Van Schil, P., Sculier, J.P., Shemanski, L., Stratton, K., Suzuki, K., Tachimori, Y., Thomas, C.F., Travis, W., Tsao, M.S., Turrisi, A., Vansteenkiste, J., Watanabe, H., Wu, Yi Long, Baas, P., Erasmus, J., Hasegawa, S., Inai, K., Kernstine, K., Kindler, H., Krug, L., Nackaerts, K., Pass, H., Rice, D., Falkson, C., Filosso, P.L., Giaccone, G., Kondo, K., Lucchi, M., Okumura, M., Blackstone, E., Abad Cavaco, F., Ansótegui Barrera, E., Abal Arca, J., Parente Lamelas, I., Arnau Obrer, A., Guijarro Jorge, R., Bascom, G.K., Blanco Orozco, A.I., González Castro, M., Blum, M.G., Chimondeguy, D., Cvijanovic, V., Defranchi, S., De Olaiz Navarro, B., Escobar Campuzano, I., Macía Vidueira, I., Fernández Araujo, E., Andreo García, F., Fong, K.M., Francisco Corral, G., Cerezo González, S., Freixinet Gilart, J., García Arangüena, L., García Barajas, S., Girard, P., Goksel, T., González Budiño, M.T., González Casaurrán, G., Gullón Blanco, J.A., Hernández Hernández, J., Hernández Rodríguez, H., Herrero Collantes, J., Iglesias Heras, M., Izquierdo Elena, J.M., Jakobsen, E., Kostas, S., León Atance, P., Núñez Ares, A., Liao, M., Losanovscky, M., Magaroles, R., De Esteban Júlvez, L., Mariñán Gorospe, M., McCaughan, B., Melchor Íñiguez, R., Miravet Sorribes, L., Naranjo Gozalo, S., Álvarez De Arriba, C., Núñez Delgado, M., Padilla Alarcón, J., Peñalver Cuesta, J.C., Park, J.S., Pavón Fernández, M.J., Rosenberg, M., Sánchez De Cos Escuin, J.S., Saura Vinuesa, A., Strand, T.E., Serra Mitjans, M., Subotic, D., Swisher, S., Terra, R., Thomas, C., Tournoy, K., Velasquez, M., Wu, Y. L., Yokoi, K., 2016b. The IASLC Lung Cancer Staging Project: Proposals for Revision of the TNM Stage Groupings in the Forthcoming (Eighth) Edition of the TNM Classification for Lung Cancer. *J Thorac Oncol* 11, 39–51. <https://doi.org/10.1016/J.JTHO.2015.09.009>

- Gondi, V., Bauman, G., Bradfield, L., Burri, S.H., Cabrera, A.R., Cunningham, D.A., Eaton, B.R., Hattangadi-Gluth, J.A., Kim, M.M., Kotecha, R., Kraemer, L., Li, J., Nagpal, S., Rusthoven, C.G., Suh, J.H., Tomé, W.A., Wang, T.J.C., Zimmer, A.S., Ziu, M., Brown, P.D., 2022. Radiation Therapy for Brain Metastases: An ASTRO Clinical Practice Guideline. *Pract Radiat Oncol* 12, 265–282.
<https://doi.org/10.1016/J.PRRO.2022.02.003/ATTACHMENT/E57185FC-6944-48BB-9A1E-1420DCAB4EF9/MMC3.XLSX>
- González, I., Araya, P., Cancer, A.R.-C.J. of L., 2018, undefined, n.d. Helicobacter pylori infection and lung cancer: New insights and future challenges. *ncbi.nlm.nih.gov*
 González, P Araya, A Rojas Chinese Journal of Lung Cancer, 2018•*ncbi.nlm.nih.gov*.
- Greig, S.L., 2016. Osimertinib: First Global Approval. *Drugs* 76, 263–273.
<https://doi.org/10.1007/S40265-015-0533-4>
- Griesinger, F., Curigliano, G., Thomas, M., Subbiah, V., Baik, C.S., Tan, D.S.W., Lee, D.H., Misch, D., Garralda, E., Kim, D.W., van der Wekken, A.J., Gainor, J.F., Paz-Ares, L., Liu, S. V., Kalemkerian, G.P., Houvras, Y., Bowles, D.W., Mansfield, A.S., Lin, J.J., Smoljanovic, V., Rahman, A., Kong, S., Zalutskaya, A., Louie-Gao, M., Boral, A.L., Mazières, J., 2022a. Safety and efficacy of pralsetinib in RET fusion–positive non-small-cell lung cancer including as first-line therapy: update from the ARROW trial. *Annals of Oncology* 33, 1168–1178. <https://doi.org/10.1016/J.ANNONC.2022.08.002>
- Griesinger, F., Curigliano, G., Thomas, M., Subbiah, V., Baik, C.S., Tan, D.S.W., Lee, D.H., Misch, D., Garralda, E., Kim, D.W., van der Wekken, A.J., Gainor, J.F., Paz-Ares, L., Liu, S. V., Kalemkerian, G.P., Houvras, Y., Bowles, D.W., Mansfield, A.S., Lin, J.J., Smoljanovic, V., Rahman, A., Kong, S., Zalutskaya, A., Louie-Gao, M., Boral, A.L., Mazières, J., 2022b. Safety and efficacy of pralsetinib in RET fusion–positive non-small-cell lung cancer including as first-line therapy: update from the ARROW trial. *Annals of Oncology* 33, 1168–1178. <https://doi.org/10.1016/j.annonc.2022.08.002>
- Guaitoli, G., Zullo, L., Tiseo, M., Dankner, M., Rose, A.A.N., Facchinetti, F., 2023. Non-small-cell lung cancer: how to manage BRAF-mutated disease. *Drugs Context* 12.
<https://doi.org/10.7573/DIC.2022-11-3>
- Harrington, C.T., Lin, E.I., Olson, M.T., Eshleman, J.R., 2013. Fundamentals of pyrosequencing. *Arch Pathol Lab Med* 137, 1296–1303.
<https://doi.org/10.5858/ARPA.2012-0463-RA>
- Heather, J.M., Chain, B., 2016. The sequence of sequencers: The history of sequencing DNA. *Genomics* 107, 1. <https://doi.org/10.1016/J.YGENO.2015.11.003>
- Hofman, V., Rouquette, I., Long-Mira, E., Piton, N., Chamorey, E., Heeke, S., Vignaud, J.M., Yguel, C., Mazières, J., Lepage, A.L., Bibeau, F., Begueret, H., Lassalle, S., Lalvée, S., Zahaf, K., Benzaquen, J., Poudenx, M., Marquette, C.H., Sabourin, J.C., Ilié, M., Hofman, P., 2019. Multicenter Evaluation of a Novel ROS1 Immunohistochemistry Assay (SP384) for Detection of ROS1 Rearrangements in a Large Cohort of Lung Adenocarcinoma Patients. *J Thorac Oncol* 14, 1204–1212.
<https://doi.org/10.1016/J.JTHO.2019.03.024>
- Houdu, M.C., Besse, B., Le Pechoux, C., Le Chevalier, T., 2019. Management of Brain Metastases in Non–Small-Cell Lung Cancer. *J Oncol Pract* 15, 563.
<https://doi.org/10.1200/JOP.19.00357>

- Hsu, W.H., Yang, J.C.H., Mok, T.S., Loong, H.H., 2018. Overview of current systemic management of EGFR-mutant NSCLC. *Ann Oncol* 29, i3–i9. <https://doi.org/10.1093/ANNONC/MDX702>
- Huang, R.S.P., Smith, D., Le, C.H., Liu, W.W., Ordinario, E., Manohar, C., Lee, M., Rajamani, J., Truong, H., Li, Jing, Choi, C., Li, Jingchuan, Pati, A., Bubendorf, L., Buettner, R., Kerr, K.M., Lopez-Rios, F., Marchetti, A., Marondel, I., Nicholson, A.G., Oz, A.B., Pauwels, P., Penault-Llorca, F., Rossi, G., Thunnissen, E., Newell, A.H., Pate, G., Menzl, I., 2020. Correlation of ROS1 Immunohistochemistry With ROS1 Fusion Status Determined by Fluorescence In Situ Hybridization. *Arch Pathol Lab Med* 144, 735–741. <https://doi.org/10.5858/ARPA.2019-0085-OA>
- I numeri del cancro 2023 | Associazione Italiana Registri Tumori [WWW Document], n.d. URL <https://www.registri-tumori.it/cms/notizie/i-numeri-del-cancro-2023> (accessed 12.28.23).
- Imyanitov, E.N., Iyevleva, A.G., Levchenko, E.N., 2021. Molecular testing and targeted therapy for non-small cell lung cancer: Current status and perspectives. *Crit Rev Oncol Hematol* 157, 103194. <https://doi.org/10.1016/J.CRITREVONC.2020.103194>
- Italiano, A., Hong, D.S., Briggs, A., Garcia-Foncillas, J., Lassen, U.N., Vassal, G., Kummar, S., van Tilburg, C.M., Keating, K., Reeves, J.A., Fellous, M., Nogai, H., Laetsch, T.W., Drilon, A., 2020. 542P Growth modulation index (GMI) of larotrectinib versus prior systemic treatments for TRK fusion cancer patients. *Annals of Oncology* 31, S473–S474. <https://doi.org/10.1016/j.annonc.2020.08.656>
- Kalemkerian, G.P., Narula, N., Kennedy, E.B., Biermann, W.A., Donington, J., Leighl, N.B., Lew, M., Pantelas, J., Ramalingam, S.S., Reck, M., Saqi, A., Simoff, M., Singh, N., Sundaram, B., 2018a. Molecular Testing Guideline for the Selection of Patients With Lung Cancer for Treatment With Targeted 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 Clinical Practice Guideline Update. *J Clin Oncol* 36, 911–919. <https://doi.org/10.1200/JCO.2017.76.7293>
- Kalemkerian, G.P., Narula, N., Kennedy, E.B., Biermann, W.A., Donington, J., Leighl, N.B., Lew, M., Pantelas, J., Ramalingam, S.S., Reck, M., Saqi, A., Simoff, M., Singh, N., Sundaram, B., 2018b. Molecular Testing Guideline for the Selection of Patients With Lung Cancer for Treatment With Targeted 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 Clinical Practice Guideline Update. *J Clin Oncol* 36, 911–919. <https://doi.org/10.1200/JCO.2017.76.7293>
- Katayama, R., Gong, B., Togashi, N., Miyamoto, M., Kiga, M., Iwasaki, S., Kamai, Y., Tominaga, Y., Takeda, Y., Kagoshima, Y., Shimizu, Y., Seto, Y., Oh-hara, T., Koike, S., Nakao, N., Hanzawa, H., Watanabe, K., Yoda, S., Yanagitani, N., Hata, A.N., Shaw, A.T., Nishio, M., Fujita, N., Isoyama, T., 2019. The new-generation selective ROS1/NTRK inhibitor DS-6051b overcomes crizotinib resistant ROS1-G2032R mutation in preclinical models. *Nature Communications* 2019 10:1 10, 1–12. <https://doi.org/10.1038/s41467-019-11496-z>

- Kim, D.W., Tiseo, M., Ahn, M.J., Reckamp, K.L., Hansen, K.H., Kim, S.W., Huber, R.M., West, H.L., Groen, H.J.M., Hochmair, M.J., Leighl, N.B., Gettinger, S.N., Langer, C.J., Rodríguez, L.G.P.A., Smit, E.F., Kim, E.S., Reichmann, W., Haluska, F.G., Kerstein, D., Camidge, D.R., 2017. Brigatinib in Patients With Crizotinib-Refractory Anaplastic Lymphoma Kinase-Positive Non-Small-Cell Lung Cancer: A Randomized, Multicenter Phase II Trial. *J Clin Oncol* 35, 2490–2498. <https://doi.org/10.1200/JCO.2016.71.5904>
- Kim, M., Suh, C.H., Lee, S.M., Kim, H.C., Aizer, A.A., Yanagihara, T.K., Bai, H.X., Guenette, J.P., Huang, R.Y., Kim, H.S., 2020. Diagnostic Yield of Staging Brain MRI in Patients with Newly Diagnosed Non-Small Cell Lung Cancer. *Radiology* 297, 419–427. <https://doi.org/10.1148/RADIOL.2020201194>
- Kobayashi, Y., Mitsudomi, T., 2016. Not all epidermal growth factor receptor mutations in lung cancer are created equal: Perspectives for individualized treatment strategy. *Cancer Sci* 107, 1179–1186. <https://doi.org/10.1111/CAS.12996>
- Kuijvenhoven, J.C., Livi, V., Morandi, L., Cancellieri, A., Annema, J.T., Trisolini, R., 2019. The expanding role of endobronchial ultrasound in patients with centrally located intrapulmonary tumors. *Lung Cancer* 134, 194–201. <https://doi.org/10.1016/J.LUNGCAN.2019.06.006>
- Lamba, N., Muskens, I.S., DiRisio, A.C., Meijer, L., Briceno, V., Edrees, H., Aslam, B., Minhas, S., Verhoeff, J.J.C., Kleynen, C.E., Smith, T.R., Mekary, R.A., Broekman, M.L., 2017. Stereotactic radiosurgery versus whole-brain radiotherapy after intracranial metastasis resection: a systematic review and meta-analysis. *Radiat Oncol* 12. <https://doi.org/10.1186/S13014-017-0840-X>
- Leiter, A., Veluswamy, R.R., Wisnivesky, J.P., 2023. The global burden of lung cancer: current status and future trends. *Nat Rev Clin Oncol* 20, 624–639. <https://doi.org/10.1038/S41571-023-00798-3>
- Leonetti, A., Sharma, S., Minari, R., Perego, P., Giovannetti, E., Tiseo, M., 2019. Resistance mechanisms to osimertinib in EGFR-mutated non-small cell lung cancer. *Br J Cancer* 121, 725–737. <https://doi.org/10.1038/S41416-019-0573-8>
- Leuraud, K., Schnelzer, M., Tomasek, L., Hunter, N., Timarche, M., Grosche, B., Kreuzer, M., Laurier, D., 2011. Radon, smoking and lung cancer risk: results of a joint analysis of three European case-control studies among uranium miners. *Radiat Res* 176, 375–387. <https://doi.org/10.1667/RR2377.1>
- Li, J., Shang, G., Chen, Y.-J., Brautigam, C.A., Liou, J., Zhang, X., Bai, X., 2019. Cryo-EM analyses reveal the common mechanism and diversification in the activation of RET by different ligands. *Elife* 8. <https://doi.org/10.7554/ELIFE.47650>
- Lim, S.M., Choi, J.W., Hong, M.H., Jung, D., Lee, C.Y., Park, S.Y., Shim, H.S., Sheen, S., Kwak, K.I., Kang, D.R., Cho, B.C., Kim, H.R., 2019. Indoor radon exposure increases tumor mutation burden in never-smoker patients with lung adenocarcinoma. *Lung Cancer* 131, 139–146. <https://doi.org/10.1016/J.LUNGCAN.2019.04.002>
- Lim, S.M., Syn, N.L., Cho, B.C., Soo, R.A., 2018. Acquired resistance to EGFR targeted therapy in non-small cell lung cancer: Mechanisms and therapeutic strategies. *Cancer Treat Rev* 65, 1–10. <https://doi.org/10.1016/J.CTRV.2018.02.006>

- Lin, J.J., Johnson, T., Lennerz, J.K., Lee, C., Hubbeling, H.G., Yeap, B.Y., Dagogo-Jack, I., Gainor, J.F., Shaw, A.T., 2020. Resistance to lorlatinib in ROS1 fusion-positive non-small cell lung cancer. *Journal of Clinical Oncology* 38, 9611–9611. https://doi.org/10.1200/JCO.2020.38.15_SUPPL.9611
- Lin, J.J., Kummar, S., Tan, D.S.-W., Lassen, U.N., Leyvraz, S., Liu, Y., Moreno, V., Patel, J.D., Rosen, L.S., Solomon, B.M., Norenberg, R., Dima, L., Brega, N., Shen, L., Drilon, A.E., 2021. Long-term efficacy and safety of larotrectinib in patients with TRK fusion-positive lung cancer. https://doi.org/10.1200/JCO.2021.39.15_suppl.9109 39, 9109–9109. https://doi.org/10.1200/JCO.2021.39.15_SUPPL.9109
- Lin, J.J., Shaw, A.T., 2017. Recent Advances in Targeting ROS1 in Lung Cancer. *J Thorac Oncol* 12, 1611–1625. <https://doi.org/10.1016/J.JTHO.2017.08.002>
- Lindeman, N.I., Cagle, P.T., Aisner, D.L., Arcila, M.E., Beasley, M.B., Bernicker, E.H., Colasacco, C., Dacic, S., Hirsch, F.R., Kerr, K., Kwiatkowski, D.J., Ladanyi, M., Nowak, J.A., Sholl, L., Temple-Smolkin, R., Solomon, B., Souter, L.H., Thunnissen, E., Tsao, M.S., Ventura, C.B., Wynes, M.W., Yatabe, Y., 2018a. Updated Molecular Testing Guideline for the Selection of Lung Cancer Patients for Treatment With Targeted Tyrosine Kinase Inhibitors: Guideline From the College of American Pathologists, the International Association for the Study of Lung Cancer, and the Association for Molecular Pathology. *Arch Pathol Lab Med* 142, 321–346. <https://doi.org/10.5858/ARPA.2017-0388-CP>
- Lindeman, N.I., Cagle, P.T., Aisner, D.L., Arcila, M.E., Beasley, M.B., Bernicker, E.H., Colasacco, C., Dacic, S., Hirsch, F.R., Kerr, K., Kwiatkowski, D.J., Ladanyi, M., Nowak, J.A., Sholl, L., Temple-Smolkin, R., Solomon, B., Souter, L.H., Thunnissen, E., Tsao, M.S., Ventura, C.B., Wynes, M.W., Yatabe, Y., 2018b. Updated Molecular Testing Guideline for the Selection of Lung Cancer Patients for Treatment With Targeted Tyrosine Kinase Inhibitors: Guideline From the College of American Pathologists, the International Association for the Study of Lung Cancer, and the Association for Molecular Pathology. *Arch Pathol Lab Med* 142, 321–346. <https://doi.org/10.5858/ARPA.2017-0388-CP>
- LINEE GUIDA NEOPLASIE DEL POLMONE | AIOM [WWW Document], 2021. URL <https://www.aiom.it/linee-guida-aiom-2021-neoplasie-del-polmone/> (accessed 1.3.24).
- LINEE GUIDA NEOPLASIE DEL POLMONE | AIOM [WWW Document], n.d. URL <https://www.aiom.it/linee-guida-aiom-2021-neoplasie-del-polmone/> (accessed 1.4.24).
- Liu, F., Wei, Y., Zhang, H., Jiang, J., Zhang, P., Chu, Q., 2022. NTRK Fusion in Non-Small Cell Lung Cancer: Diagnosis, Therapy, and TRK Inhibitor Resistance. *Front Oncol* 12. <https://doi.org/10.3389/FONC.2022.864666>
- Livi, V., Paioli, D., Cancellieri, A., Betti, S., Natali, F., Ferrari, M., Fiorentino, M., Trisolini, R., 2021. Diagnosis and Molecular Profiling of Lung Cancer by Percutaneous Ultrasound-Guided Biopsy of Superficial Metastatic Sites Is Safe and Highly Effective. *Respiration* 100, 515–522. <https://doi.org/10.1159/000514316>
- Marijon, H., Bouyon, A., Vignot, S., Besse, B., 2009. [Prognostic and predictive factors in lung cancer]. *Bull Cancer* 96, 391–404. <https://doi.org/10.1684/BDC.2009.0779>

- Markham, A., 2017. Brigatinib: First Global Approval. *Drugs* 77, 1131–1135.
<https://doi.org/10.1007/S40265-017-0776-3>
- Mascarello, J.T., Hirsch, B., Kearney, H.M., Ketterling, R.P., Olson, S.B., Quigley, D.I., Rao, K.W., Tepperberg, J.H., Tsuchiya, K.D., Wiktor, A.E., 2011. Section E9 of the American College of Medical Genetics technical standards and guidelines: fluorescence in situ hybridization. *Genet Med* 13, 667–675.
<https://doi.org/10.1097/GIM.0B013E3182227295>
- Mederos, N., Friedlaender, A., Peters, S., Addeo, A., 2020. Gender-specific aspects of epidemiology, molecular genetics and outcome: lung cancer. *ESMO Open* 5.
<https://doi.org/10.1136/ESMOOPEN-2020-000796>
- Michelotti, A., de Scordilli, M., Bertoli, E., De Carlo, E., Del Conte, A., Bearz, A., 2022. NSCLC as the Paradigm of Precision Medicine at Its Finest: The Rise of New Druggable Molecular Targets for Advanced Disease. *Int J Mol Sci* 23.
<https://doi.org/10.3390/IJMS23126748>
- Mok, T.S., Cheng, Y., Zhou, X., Lee, K.H., Nakagawa, K., Niho, S., Lee, M., Linke, R., Rosell, R., Corral, J., Migliorino, M.R., Pluzanski, A., Sbar, E.I., Wang, T., White, J.L., Wu, Y.L., 2018. Improvement in Overall Survival in a Randomized Study That Compared Dacomitinib With Gefitinib in Patients With Advanced Non-Small-Cell Lung Cancer and EGFR-Activating Mutations. *J Clin Oncol* 36, 2244–2250.
<https://doi.org/10.1200/JCO.2018.78.7994>
- Mok, T.S., Wu, Y.-L., Ahn, M.-J., Garassino, M.C., Kim, H.R., Ramalingam, S.S., Shepherd, F.A., He, Y., Akamatsu, H., Theelen, W.S.M.E., Lee, C.K., Sebastian, M., Templeton, A., Mann, H., Marotti, M., Ghiorghiu, S., Papadimitrakopoulou, V.A., 2017. Osimertinib or Platinum-Pemetrexed in EGFR T790M-Positive Lung Cancer. *N Engl J Med* 376, 629–640. <https://doi.org/10.1056/NEJMOA1612674>
- Molina-Romero, C., Arrieta, O., Hernández-Pando, R., 2019. Tuberculosis and lung cancer. *Salud Publica Mex* 61, 286–291. <https://doi.org/10.21149/10090>
- Nicholson, A.G., Tsao, M.S., Beasley, M.B., Borczuk, A.C., Brambilla, E., Cooper, W.A., Dacic, S., Jain, D., Kerr, K.M., Lantuejoul, S., Noguchi, M., Papotti, M., Rekhman, N., Scagliotti, G., van Schil, P., Sholl, L., Yatabe, Y., Yoshida, A., Travis, W.D., 2022a. The 2021 WHO Classification of Lung Tumors: Impact of Advances Since 2015. *Journal of Thoracic Oncology* 17, 362–387.
<https://doi.org/10.1016/J.JTHO.2021.11.003/ATTACHMENT/4766B675-4B9A-480B-8751-F5E206D6E384/MMC1.DOCX>
- Nicholson, A.G., Tsao, M.S., Beasley, M.B., Borczuk, A.C., Brambilla, E., Cooper, W.A., Dacic, S., Jain, D., Kerr, K.M., Lantuejoul, S., Noguchi, M., Papotti, M., Rekhman, N., Scagliotti, G., van Schil, P., Sholl, L., Yatabe, Y., Yoshida, A., Travis, W.D., 2022b. The 2021 WHO Classification of Lung Tumors: Impact of Advances Since 2015. *J Thorac Oncol* 17, 362–387. <https://doi.org/10.1016/J.JTHO.2021.11.003>
- Nishino, M., Soejima, K., Mitsudomi, T., 2019. Brain metastases in oncogene-driven non-small cell lung cancer. *Transl Lung Cancer Res* 8, S298.
<https://doi.org/10.21037/TLCR.2019.05.15>

- Overview | Lung cancer: diagnosis and management | Guidance | NICE [WWW Document], n.d. URL <https://www.nice.org.uk/guidance/ng122> (accessed 1.22.24).
- Owsley, J., Stein, M.K., Porter, J., In, G.K., Salem, M., O'Day, S., Elliott, A., Poorman, K., Gibney, G., VanderWalde, A., 2021. Prevalence of class I-III BRAF mutations among 114,662 cancer patients in a large genomic database. *Exp Biol Med (Maywood)* 246, 31–39. <https://doi.org/10.1177/1535370220959657>
- Paesmans, M., 2012. Prognostic and predictive factors for lung cancer. *Breathe* 9, 112–121. <https://doi.org/10.1183/20734735.006911>
- Panunzio, A., Sartori, P., 2020. Lung Cancer and Radiological Imaging. *Curr Radiopharm* 13, 238. <https://doi.org/10.2174/1874471013666200523161849>
- Park, S., Lee, M.H., Seong, M., Kim, S.T., Kang, J.H., Cho, B.C., Lee, K.H., Cho, E.K., Sun, J.M., Lee, S.H., Ahn, J.S., Park, K., Ahn, M.J., 2020. A phase II, multicenter, two cohort study of 160 mg osimertinib in EGFR T790M-positive non-small-cell lung cancer patients with brain metastases or leptomeningeal disease who progressed on prior EGFR TKI therapy. *Ann Oncol* 31, 1397–1404. <https://doi.org/10.1016/J.ANNONC.2020.06.017>
- Passaro, A., Jänne, P.A., Mok, T., Peters, S., 2021. Overcoming therapy resistance in EGFR-mutant lung cancer. *Nat Cancer* 2, 377–391. <https://doi.org/10.1038/S43018-021-00195-8>
- Pathology Outlines - ALK [WWW Document], n.d. URL <https://www.pathologyoutlines.com/topic/stainsalk.html> (accessed 2.21.24).
- Pathology Outlines - Large cell [WWW Document], 2023. URL <https://www.pathologyoutlines.com/topic/lungtumorlargecell.html> (accessed 2.6.24).
- Patil, T., Smith, D.E., Bunn, P.A., Aisner, D.L., Le, A.T., Hancock, M., Purcell, W.T., Bowles, D.W., Camidge, D.R., Doebele, R.C., 2018a. The Incidence of Brain Metastases in Stage IV ROS1-Rearranged Non-Small Cell Lung Cancer and Rate of Central Nervous System Progression on Crizotinib. *J Thorac Oncol* 13, 1717–1726. <https://doi.org/10.1016/J.JTHO.2018.07.001>
- Patil, T., Smith, D.E., Bunn, P.A., Aisner, D.L., Le, A.T., Hancock, M., Purcell, W.T., Bowles, D.W., Camidge, D.R., Doebele, R.C., 2018b. The Incidence of Brain Metastases in Stage IV ROS1-Rearranged Non-Small Cell Lung Cancer and Rate of Central Nervous System Progression on Crizotinib. *J Thorac Oncol* 13, 1717–1726. <https://doi.org/10.1016/J.JTHO.2018.07.001>
- Perrone, F., Mazzaschi, G., Minari, R., Verzè, M., Azzoni, C., Bottarelli, L., Nizzoli, R., Pluchino, M., Altimari, A., Gruppioni, E., Sperandi, F., Andriani, E., Guaitoli, G., Bertolini, F., Barbieri, F., Bettelli, S., Longo, L., Pagano, M., Bonelli, C., Tagliavini, E., Nicoli, D., Ubiali, A., Zangrandi, A., Trubini, S., Proietto, M., Gnetti, L., Tiseo, M., 2022. Multicenter Observational Study on Metastatic Non-Small Cell Lung Cancer Harboring BRAF Mutations: Focus on Clinical Characteristics and Treatment Outcome of V600E and Non-V600E Subgroups. *Cancers (Basel)* 14. <https://doi.org/10.3390/CANCERS14082019>

- Peters, S., Bexelius, C., Munk, V., Leighl, N., 2016. The impact of brain metastasis on quality of life, resource utilization and survival in patients with non-small-cell lung cancer. *Cancer Treat Rev* 45, 139–162. <https://doi.org/10.1016/J.CTRV.2016.03.009>
- Peters, S., Camidge, D.R., Shaw, A.T., Gadgeel, S., Ahn, J.S., Kim, D.-W., Ou, S.-H.I., Pérol, M., Dziadziuszko, R., Rosell, R., Zeaiter, A., Mitry, E., Golding, S., Balas, B., Noe, J., Morcos, P.N., Mok, T., 2017. Alectinib versus Crizotinib in Untreated ALK-Positive Non-Small-Cell Lung Cancer. *N Engl J Med* 377, 829–838. <https://doi.org/10.1056/NEJMOA1704795>
- Petrelli, F., Lazzari, C., Ardito, R., Borgonovo, K., Bulotta, A., Conti, B., Cabiddu, M., Capitanio, J.F., Brighenti, M., Ghilardi, M., Gianni, L., Barni, S., Gregorc, V., 2018. Efficacy of ALK inhibitors on NSCLC brain metastases: A systematic review and pooled analysis of 21 studies. *PLoS One* 13. <https://doi.org/10.1371/JOURNAL.PONE.0201425>
- Planchard, D., Besse, B., Groen, H.J.M., Souquet, P.J., Quoix, E., Baik, C.S., Barlesi, F., Kim, T.M., Mazieres, J., Novello, S., Rigas, J.R., Upalawanna, A., D'Amelio, A.M., Zhang, P., Mookerjee, B., Johnson, B.E., 2016a. Dabrafenib plus trametinib in patients with previously treated BRAF(V600E)-mutant metastatic non-small cell lung cancer: an open-label, multicentre phase 2 trial. *Lancet Oncol* 17, 984–993. [https://doi.org/10.1016/S1470-2045\(16\)30146-2](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(16)30146-2)
- Planchard, D., Besse, B., Groen, H.J.M., Souquet, P.J., Quoix, E., Baik, C.S., Barlesi, F., Kim, T.M., Mazieres, J., Novello, S., Rigas, J.R., Upalawanna, A., D'Amelio, A.M., Zhang, P., Mookerjee, B., Johnson, B.E., 2016b. Dabrafenib plus trametinib in patients with previously treated BRAFV600E-mutant metastatic non-small cell lung cancer: an open-label, multicentre phase 2 trial. *Lancet Oncol* 17, 984–993. [https://doi.org/10.1016/S1470-2045\(16\)30146-2](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(16)30146-2)
- Planchard, D., Smit, E.F., Groen, H.J.M., Mazieres, J., Besse, B., Helland, Å., Giannone, V., D'Amelio, A.M., Zhang, P., Mookerjee, B., Johnson, B.E., 2017a. Dabrafenib plus trametinib in patients with previously untreated BRAFV600E-mutant metastatic non-small-cell lung cancer: an open-label, phase 2 trial. *Lancet Oncol* 18, 1307–1316. [https://doi.org/10.1016/S1470-2045\(17\)30679-4](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(17)30679-4)
- Planchard, D., Smit, E.F., Groen, H.J.M., Mazieres, J., Besse, B., Helland, Å., Giannone, V., D'Amelio, A.M., Zhang, P., Mookerjee, B., Johnson, B.E., 2017b. Dabrafenib plus trametinib in patients with previously untreated BRAFV600E-mutant metastatic non-small-cell lung cancer: an open-label, phase 2 trial. *Lancet Oncol* 18, 1307–1316. [https://doi.org/10.1016/S1470-2045\(17\)30679-4](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(17)30679-4)
- Postmus, P.E., Kerr, K.M., Oudkerk, M., Senan, S., Waller, D.A., Vansteenkiste, J., Escriu, C., Peters, S., 2017. Early and locally advanced non-small-cell lung cancer (NSCLC): ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol* 28, iv1–iv21. <https://doi.org/10.1093/ANNONC/MDX222>
- Prabhash, K., Noronha, V., Joshi, A., Desai, S., Sahu, A., 2013. Crizotinib: A comprehensive review. *South Asian J Cancer* 2, 91. <https://doi.org/10.4103/2278-330X.110506>
- Qiu, Z., Ye, B., Wang, K., Zhou, P., Zhao, S., Li, W., Tian, P., 2020. Unique Genetic Characteristics and Clinical Prognosis of Female Patients with Lung Cancer Harboring RET Fusion Gene. *Sci Rep* 10. <https://doi.org/10.1038/S41598-020-66883-0>

- Qu, Y.L., Liu, J., Zhang, L.X., Wu, C.M., Chu, A.J., Wen, B.L., Ma, C., Yan, X. yan, Zhang, X., Wang, D.M., Lv, X., Hou, S.J., 2017. Asthma and the risk of lung cancer: A meta-analysis. *Oncotarget* 8, 11614–11620. <https://doi.org/10.18632/ONCOTARGET.14595>
- Ramalingam, S.S., Vansteenkiste, J., Planchard, D., Cho, B.C., Gray, J.E., Ohe, Y., Zhou, C., Reungwetwattana, T., Cheng, Y., Chewaskulyong, B., Shah, R., Cobo, M., Lee, K.H., Cheema, P., Tiseo, M., John, T., Lin, M.-C., Imamura, F., Kurata, T., Todd, A., Hodge, R., Saggese, M., Rukazenzov, Y., Soria, J.-C., 2020. Overall Survival with Osimertinib in Untreated, EGFR-Mutated Advanced NSCLC. *N Engl J Med* 382, 41–50. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1913662>
- Rami-Porta, R., Asamura, H., Travis, W.D., Rusch, V.W., 2017. Lung cancer - major changes in the American Joint Committee on Cancer eighth edition cancer staging manual. *CA Cancer J Clin* 67, 138–155. <https://doi.org/10.3322/CAAC.21390>
- Rangachari, D., Yamaguchi, N., VanderLaan, P.A., Folch, E., Mahadevan, A., Floyd, S.R., Uhlmann, E.J., Wong, E.T., Dahlberg, S.E., Huberman, M.S., Costa, D.B., 2015a. Brain metastases in patients with EGFR-mutated or ALK-rearranged non-small-cell lung cancers. *Lung Cancer* 88, 108–111. <https://doi.org/10.1016/j.lungcan.2015.01.020>
- Rangachari, D., Yamaguchi, N., VanderLaan, P.A., Folch, E., Mahadevan, A., Floyd, S.R., Uhlmann, E.J., Wong, E.T., Dahlberg, S.E., Huberman, M.S., Costa, D.B., 2015b. Brain metastases in patients with EGFR-mutated or ALK-rearranged non-small-cell lung cancers. *Lung Cancer* 88, 108–111. <https://doi.org/10.1016/j.lungcan.2015.01.020>
- Ratan, Z.A., Zaman, S. Bin, Mehta, V., Haidere, M.F., Runa, N.J., Akter, N., 2017. Application of Fluorescence In Situ Hybridization (FISH) Technique for the Detection of Genetic Aberration in Medical Science. *Cureus* 9. <https://doi.org/10.7759/CUREUS.1325>
- Ricordel, C., Friboulet, L., Facchinetti, F., Soria, J.C., 2018. Molecular mechanisms of acquired resistance to third-generation EGFR-TKIs in EGFR T790M-mutant lung cancer. *Ann Oncol* 29, i28–i37. <https://doi.org/10.1093/annonc/mdx705>
- Ríos-Hoyo, A., Moliner, L., Arriola, E., 2022. Acquired Mechanisms of Resistance to Osimertinib—The Next Challenge. *Cancers (Basel)* 14. <https://doi.org/10.3390/cancers14081931>
- Rocco, D., Sapio, L., Della Gravara, L., Naviglio, S., Gridelli, C., 2023. Treatment of Advanced Non-Small Cell Lung Cancer with RET Fusions: Reality and Hopes. *Int J Mol Sci* 24. <https://doi.org/10.3390/ijms24032433>
- Roskoski, R., 2017. ROS1 protein-tyrosine kinase inhibitors in the treatment of ROS1 fusion protein-driven non-small cell lung cancers. *Pharmacol Res* 121, 202–212. <https://doi.org/10.1016/j.phrs.2017.04.022>
- Ross Camidge, D., Kim, D.W., Tiseo, M., Langer, C.J., Ahn, M.J., Shaw, A.T., Huber, R.M., Hochmair, M.J., Lee, D.H., Bazhenova, L.A., Gold, K.A., Ou, S.H.I., West, H.L., Reichmann, W., Haney, J., Clackson, T., Kerstein, D., Gettinger, S.N., 2018. Exploratory Analysis of Brigatinib Activity in Patients With Anaplastic Lymphoma Kinase-Positive Non-Small-Cell Lung Cancer and Brain Metastases in Two Clinical Trials. *J Clin Oncol* 36, 2693–2701. <https://doi.org/10.1200/JCO.2017.77.5841>
- Ruilong, Z., Daohai, X., Li, G., Xiaohong, W., Chunjie, W., Lei, T., 2017. Diagnostic value of 18F-FDG-PET/CT for the evaluation of solitary pulmonary nodules: a systematic review

- and meta-analysis. *Nucl Med Commun* 38, 67–75.
<https://doi.org/10.1097/MNM.0000000000000605>
- Ruiz-Garcia, E., Astudillo-de la Vega, H. (Eds.), 2019. *Translational Research and Onco-Omics Applications in the Era of Cancer Personal Genomics. Advances in Experimental Medicine and Biology* 1168. <https://doi.org/10.1007/978-3-030-24100-1>
- Sachs, E., Sartipy, U., Jackson, V., 2021. Sex and Survival After Surgery for Lung Cancer: A Swedish Nationwide Cohort. *Chest* 159, 2029–2039.
<https://doi.org/10.1016/J.CHEST.2020.11.010>
- Sanger Sequencing: Introduction, Principle, and Protocol | CD Genomics Blog [WWW Document], n.d. URL <https://www.cd-genomics.com/blog/sanger-sequencing-introduction-principle-and-protocol/> (accessed 2.22.24).
- Santos, R. dos, Journal, J.F.-A.M., 2017, undefined, n.d. Lung cancer screening and prevention in a still endemic region for granulomatous disease: Brazil. amj.amegroups.org RS dos Santos, JP Franceschini *AME Medical Journal*, 2017 • amj.amegroups.org.
- Savic, S., Bubendorf, L., 2016. Common Fluorescence In Situ Hybridization Applications in Cytology. *Arch Pathol Lab Med* 140, 1323–1330. <https://doi.org/10.5858/ARPA.2016-0202-RA>
- Schoenfeld, A.J., Yu, H.A., 2020. The Evolving Landscape of Resistance to Osimertinib. *J Thorac Oncol* 15, 18–21. <https://doi.org/10.1016/J.JTHO.2019.11.005>
- Seo, S., Ha, W.H., Kang, J.K., Lee, D., Park, S., Kwon, T.E., Jin, Y.W., 2019. Health effects of exposure to radon: Implications of the radon bed mattress incident in Korea. *Epidemiol Health* 41. <https://doi.org/10.4178/EPIH.E2019004>
- Sequist, L. V., Yang, J.C.H., Yamamoto, N., O’Byrne, K., Hirsh, V., Mok, T., Geater, S.L., Orlov, S., Tsai, C.M., Boyer, M., Su, W.C., Bannouna, J., Kato, T., Gorbunova, V., Lee, K.H., Shah, R., Massey, D., Zazulina, V., Shahidi, M., Schuler, M., 2013. Phase III study of afatinib or cisplatin plus pemetrexed in patients with metastatic lung adenocarcinoma with EGFR mutations. *J Clin Oncol* 31, 3327–3334.
<https://doi.org/10.1200/JCO.2012.44.2806>
- Shankar, A., Dubey, A., Saini, D., Singh, M., Prasad, C.P., Roy, S., Bharati, S.J., Rinki, M., Singh, N., Seth, T., Khanna, M., Sethi, N., Kumar, S., Sirohi, B., Mohan, A., Guleria, R., Rath, G.K., 2019. Environmental and occupational determinants of lung cancer. *Transl Lung Cancer Res* 8, S31–S49. <https://doi.org/10.21037/TLCR.2019.03.05>
- Shaw, A.T., Bauer, T.M., de Marinis, F., Felip, E., Goto, Y., Liu, G., Mazieres, J., Kim, D.-W., Mok, T., Polli, A., Thurm, H., Calella, A.M., Peltz, G., Solomon, B.J., 2020. First-Line Lorlatinib or Crizotinib in Advanced ALK-Positive Lung Cancer. *N Engl J Med* 383, 2018–2029. <https://doi.org/10.1056/NEJMOA2027187>
- Shaw, A.T., Felip, E., Bauer, T.M., Besse, B., Navarro, A., Postel-Vinay, S., Gainor, J.F., Johnson, M., Dietrich, J., James, L.P., Clancy, J.S., Chen, J., Martini, J.F., Abbattista, A., Solomon, B.J., 2017. Lorlatinib in non-small-cell lung cancer with ALK or ROS1 rearrangement: an international, multicentre, open-label, single-arm first-in-man phase 1 trial. *Lancet Oncol* 18, 1590–1599. [https://doi.org/10.1016/S1470-2045\(17\)30680-0](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(17)30680-0)

- Shaw, A.T., Ou, S.-H.I., Bang, Y.-J., Camidge, D.R., Solomon, B.J., Salgia, R., Riely, G.J., Varella-Garcia, M., Shapiro, G.I., Costa, D.B., Doebele, R.C., Le, L.P., Zheng, Z., Tan, W., Stephenson, P., Shreeve, S.M., Tye, L.M., Christensen, J.G., Wilner, K.D., Clark, J.W., Iafrate, A.J., 2014a. Crizotinib in ROS1-rearranged non-small-cell lung cancer. *N Engl J Med* 371, 1963–1971. <https://doi.org/10.1056/NEJMOA1406766>
- Shaw, A.T., Ou, S.-H.I., Bang, Y.-J., Camidge, D.R., Solomon, B.J., Salgia, R., Riely, G.J., Varella-Garcia, M., Shapiro, G.I., Costa, D.B., Doebele, R.C., Le, L.P., Zheng, Z., Tan, W., Stephenson, P., Shreeve, S.M., Tye, L.M., Christensen, J.G., Wilner, K.D., Clark, J.W., Iafrate, A.J., 2014b. Crizotinib in ROS1-rearranged non-small-cell lung cancer. *N Engl J Med* 371, 1963–1971. <https://doi.org/10.1056/NEJMOA1406766>
- Shaw, A.T., Ou, S.-H.I., Bang, Y.-J., Camidge, D.R., Solomon, B.J., Salgia, R., Riely, G.J., Varella-Garcia, M., Shapiro, G.I., Costa, D.B., Doebele, R.C., Le, L.P., Zheng, Z., Tan, W., Stephenson, P., Shreeve, S.M., Tye, L.M., Christensen, J.G., Wilner, K.D., Clark, J.W., Iafrate, A.J., 2014c. Crizotinib in ROS1-rearranged non-small-cell lung cancer. *N Engl J Med* 371, 1963–1971. <https://doi.org/10.1056/NEJMOA1406766>
- Shaw, A.T., Solomon, B.J., Chiari, R., Riely, G.J., Besse, B., Soo, R.A., Kao, S., Lin, C.C., Bauer, T.M., Clancy, J.S., Thurm, H., Martini, J.F., Peltz, G., Abbattista, A., Li, S., Ou, S.H.I., 2019a. Lorlatinib in advanced ROS1-positive non-small-cell lung cancer: a multicentre, open-label, single-arm, phase 1-2 trial. *Lancet Oncol* 20, 1691–1701. [https://doi.org/10.1016/S1470-2045\(19\)30655-2](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(19)30655-2)
- Shaw, A.T., Solomon, B.J., Chiari, R., Riely, G.J., Besse, B., Soo, R.A., Kao, S., Lin, C.C., Bauer, T.M., Clancy, J.S., Thurm, H., Martini, J.F., Peltz, G., Abbattista, A., Li, S., Ou, S.H.I., 2019b. Lorlatinib in advanced ROS1-positive non-small-cell lung cancer: a multicentre, open-label, single-arm, phase 1-2 trial. *Lancet Oncol* 20, 1691–1701. [https://doi.org/10.1016/S1470-2045\(19\)30655-2](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(19)30655-2)
- Shiba-Ishii, A., Johnson, T.W., Dagogo-Jack, I., Mino-Kenudson, M., Johnson, T.R., Wei, P., Weinrich, S.L., McTigue, M.A., Walcott, M.A., Nguyen-Phuong, L., Dionne, K., Acker, A., Kiedrowski, L.A., Do, A., Peterson, J.L., Barth, J.L., Yeap, B.Y., Gainor, J.F., Lin, J.J., Yoda, S., Hata, A.N., 2022. Analysis of lorlatinib analogs reveals a roadmap for targeting diverse compound resistance mutations in ALK-positive lung cancer. *Nat Cancer* 3, 710–722. <https://doi.org/10.1038/S43018-022-00399-6>
- Si, X., Pan, R., Ma, S., Li, L., Liang, L., Zhang, P., Chu, Y., Wang, H., Wang, M., Zhang, X., Zhang, L., 2021. Genomic characteristics of driver genes in Chinese patients with non-small cell lung cancer. *Thorac Cancer* 12, 357–363. <https://doi.org/10.1111/1759-7714.13757>
- Siegel Mph, R.L., Miller, K.D., Sandeep, N., Mbbs, W., Ahmedin, |, Dvm, J., Siegel, R.L., 2023. Cancer statistics, 2023. <https://doi.org/10.3322/caac.21763>
- Siegel, R.L., Miller, K.D., Jemal, A., 2019. Cancer statistics, 2019. *CA Cancer J Clin* 69, 7–34. <https://doi.org/10.3322/CAAC.21551>
- Silvestri, G.A., Gonzalez, A. V., Jantz, M.A., Margolis, M.L., Gould, M.K., Tanoue, L.T., Harris, L.J., Detterbeck, F.C., 2013. Methods for staging non-small cell lung cancer: Diagnosis and management of lung cancer, 3rd ed: American College of Chest Physicians evidence-based clinical practice guidelines. *Chest* 143. <https://doi.org/10.1378/CHEST.12-2355>

- Singh, N., Temin, S., Baker, S., Blanchard, E., Brahmer, J.R., Celano, P., Duma, N., Ellis, P.M., Elkins, I.B., Haddad, R.Y., Hesketh, P.J., Jain, D., Johnson, D.H., Leighl, N.B., Mamdani, H., Masters, G., Moffitt, P.R., Phillips, T., Riely, G.J., Robinson, A.G., Rosell, R., Schiller, J.H., Schneider, B.J., Spigel, D.R., Jaiyesimi, I.A., 2022. Therapy for Stage IV Non-Small-Cell Lung Cancer With Driver Alterations: ASCO Living Guideline. *J Clin Oncol* 40, 3310–3322. <https://doi.org/10.1200/JCO.22.00824>
- Solomon, B.J., Besse, B., Bauer, T.M., Felip, E., Soo, R.A., Camidge, D.R., Chiari, R., Bearz, A., Lin, C.C., Gadgeel, S.M., Riely, G.J., Tan, E.H., Seto, T., James, L.P., Clancy, J.S., Abbattista, A., Martini, J.F., Chen, J., Peltz, G., Thurm, H., Ignatius Ou, S.H., Shaw, A.T., 2018. Lorlatinib in patients with ALK-positive non-small-cell lung cancer: results from a global phase 2 study. *Lancet Oncol* 19, 1654–1667. [https://doi.org/10.1016/S1470-2045\(18\)30649-1](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(18)30649-1)
- Soomro, Z., Youssef, M., Yust-Katz, S., Jalali, A., Patel, A.J., Mandel, J., 2020. Paraneoplastic syndromes in small cell lung cancer. *J Thorac Dis* 12, 6253. <https://doi.org/10.21037/JTD.2020.03.88>
- Soria, J.C., Tan, D.S.W., Chiari, R., Wu, Y.L., Paz-Ares, L., Wolf, J., Geater, S.L., Orlov, S., Cortinovis, D., Yu, C.J., Hochmair, M., Cortot, A.B., Tsai, C.M., Moro-Sibilot, D., Campelo, R.G., McCulloch, T., Sen, P., Dugan, M., Pantano, S., Branle, F., Massacesi, C., de Castro, G., 2017a. 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* 389, 917–929. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(17\)30123-X](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(17)30123-X)
- Soria, J.C., Tan, D.S.W., Chiari, R., Wu, Y.L., Paz-Ares, L., Wolf, J., Geater, S.L., Orlov, S., Cortinovis, D., Yu, C.J., Hochmair, M., Cortot, A.B., Tsai, C.M., Moro-Sibilot, D., Campelo, R.G., McCulloch, T., Sen, P., Dugan, M., Pantano, S., Branle, F., Massacesi, C., de Castro, G., 2017b. 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* 389, 917–929. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(17\)30123-X](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(17)30123-X)
- Stinchcombe, T.E., 2020. Current management of RET rearranged non-small cell lung cancer. *Ther Adv Med Oncol* 12. <https://doi.org/10.1177/1758835920928634>
- Study Details | Study of Selective BRAF Kinase Inhibitor Dabrafenib Monotherapy Twice Daily and in Combination With Dabrafenib Twice Daily and Trametinib Once Daily in Combination Therapy in Subjects With BRAF V600E Mutation Positive Metastatic (Stage IV) Non-small Cell Lung Cancer. | ClinicalTrials.gov [WWW Document], n.d. URL <https://clinicaltrials.gov/study/NCT01336634> (accessed 1.18.24).
- Subbiah, V., Gainor, J.F., Oxnard, G.R., Tan, D.S.W., Owen, D.H., Cho, B.C., Loong, H.H., McCoach, C.E., Weiss, J., Kim, Y.J., Bazhenova, L., Park, K., Daga, H., Besse, B., Gautschi, O., Rolfo, C., Zhu, E.Y., Kherani, J.F., Huang, X., Kang, S., Drilon, A., 2021. Intracranial Efficacy of Selpercatinib in RET Fusion-Positive Non-Small Cell Lung Cancers on the LIBRETTO-001 Trial. *Clinical Cancer Research* 27, 4160. <https://doi.org/10.1158/1078-0432.CCR-21-0800>
- Subbiah, V., Velcheti, V., Tuch, B.B., Ebata, K., Busaidy, N.L., Cabanillas, M.E., Wirth, L.J., Stock, S., Smith, S., Lauriault, V., Corsi-Travali, S., Henry, D., Burkard, M., Hamor, R.,

- Bouhana, K., Winski, S., Wallace, R.D., Hartley, D., Rhodes, S., Reddy, M., Brandhuber, B.J., Andrews, S., Rothenberg, S.M., Drilon, A., 2018. Selective RET kinase inhibition for patients with RET-altered cancers. *Ann Oncol* 29, 1869–1876. <https://doi.org/10.1093/ANNONC/MDY137>
- Sukswai, N., Khoury, J.D., 2019. Immunohistochemistry Innovations for Diagnosis and Tissue-Based Biomarker Detection. *Curr Hematol Malig Rep* 14, 368–375. <https://doi.org/10.1007/S11899-019-00533-9>
- Sullivan, I., Planchard, D., 2016. ALK inhibitors in non-small cell lung cancer: the latest evidence and developments. *Ther Adv Med Oncol* 8, 32. <https://doi.org/10.1177/1758834015617355>
- Takeshita, J., Masago, K., Kato, R., Hata, A., Kaji, R., Fujita, S., Katakami, N., 2015. CT-guided fine-needle aspiration and core needle biopsies of pulmonary lesions: a single-center experience with 750 biopsies in Japan. *AJR Am J Roentgenol* 204, 29–34. <https://doi.org/10.2214/AJR.14.13151>
- Tan, A.C., Tan, D.S.W., 2022. Targeted Therapies for Lung Cancer Patients With Oncogenic Driver Molecular Alterations. *J Clin Oncol* 40, 611–625. <https://doi.org/10.1200/JCO.21.01626>
- Thai, A.A., Solomon, B.J., Sequist, L. V., Gainor, J.F., Heist, R.S., 2021. Lung cancer. *The Lancet* 398, 535–554. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(21\)00312-3](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(21)00312-3)
- Thandra, K.C., Barsouk, Adam, Saginala, K., Aluru, J.S., Barsouk, Alexander, 2021. Epidemiology of lung cancer. *Contemp Oncol* 25, 45. <https://doi.org/10.5114/WO.2021.103829>
- The Radiology Assistant : RECIST 1.1 - and more [WWW Document], 2020. URL <https://radiologyassistant.nl/more/recist-1-1/recist-1-1> (accessed 2.5.24).
- Togashi, Y., Masago, K., Masuda, S., Mizuno, T., Fukudo, M., Ikemi, Y., Sakamori, Y., Nagai, H., Kim, Y.H., Katsura, T., Mishima, M., 2012. Cerebrospinal fluid concentration of gefitinib and erlotinib in patients with non-small cell lung cancer. *Cancer Chemother Pharmacol* 70, 399–405. <https://doi.org/10.1007/S00280-012-1929-4>
- Travis, W.D., Brambilla, E., Noguchi, M., Nicholson, A.G., Geisinger, K.R., Yatabe, Y., Beer, D.G., Powell, C.A., Riely, G.J., Van Schil, P.E., Garg, K., Austin, J.H.M., Asamura, H., Rusch, V.W., Hirsch, F.R., Scagliotti, G., Mitsudomi, T., Huber, R.M., Ishikawa, Y., Jett, J., Sanchez-Cespedes, M., Sculier, J.P., Takahashi, T., Tsuboi, M., Vansteenkiste, J., Wistuba, I., Yang, P.C., Aberle, D., Brambilla, C., Flieder, D., Franklin, W., Gazdar, A., Gould, M., Hasleton, P., Henderson, D., Johnson, B., Johnson, D., Kerr, K., Kuriyama, K., Lee, J.S., Miller, V.A., Petersen, I., Roggli, V., Rosell, R., Saijo, N., Thunnissen, E., Tsao, M., Yankelewitz, D., 2011. International association for the study of lung cancer/american thoracic society/european respiratory society international multidisciplinary classification of lung adenocarcinoma. *J Thorac Oncol* 6, 244–285. <https://doi.org/10.1097/JTO.0B013E318206A221>
- Trisolini, R., Natali, F., Fois, A., 2017. Up-to date role of interventional pulmonology in the diagnosis and staging of non-small-cell lung cancer. *Shanghai Chest* 1. <https://doi.org/10.21037/SHC.2017.10.06>

- Tsoulos, N., Papadopoulou, E., Metaxa-Mariatou, V., Tsaousis, G., Efstathiadou, C., Tounta, G., Scapeti, A., Bourkoula, E., Zarogoulidis, P., Pentheroudakis, G., Kakolyris, S., Boukovinas, I., Papakotoulas, P., Athanasiadis, E., Floros, T., Koumarianou, A., Barbounis, V., Dinischiotu, A., Nasioulas, G., 2017. Tumor molecular profiling of NSCLC patients using next generation sequencing. *Oncol Rep* 38, 3419–3429. <https://doi.org/10.3892/OR.2017.6051>
- Tsui, D.C.C., Camidge, D.R., Rusthoven, C.G., 2022. Managing Central Nervous System Spread of Lung Cancer: The State of the Art. *J Clin Oncol* 40, 642–660. <https://doi.org/10.1200/JCO.21.01715>
- Types of Lung Cancer | American Lung Association [WWW Document], n.d. URL <https://www.lung.org/lung-health-diseases/lung-disease-lookup/lung-cancer/basics/lung-cancer-types> (accessed 1.4.24).
- Valasek, M.A., Repa, J.J., 2005. The power of real-time PCR. *Adv Physiol Educ* 29, 151–159. <https://doi.org/10.1152/ADVAN.00019.2005>
- Van Der Heijden, E.H.F.M., Casal, R.F., Trisolini, R., Steinfors, D.P., Hwangbo, B., Nakajima, T., Guldhammer-Skov, B., Rossi, G., Ferretti, M., Herth, F.F.J., Yung, R., Krasnik, M., 2014. Guideline for the acquisition and preparation of conventional and endobronchial ultrasound-guided transbronchial needle aspiration specimens for the diagnosis and molecular testing of patients with known or suspected lung cancer. *Respiration* 88, 500–517. <https://doi.org/10.1159/000368857>
- Vinay, K.A.K.A., 2015. Carcinomi polmonari, in: Edra S.p.A (Ed.), *Le Basi Patologiche Delle Malattie*. Milano, pp. 691–699.
- Vogelbaum, M.A., Brown, P.D., Messersmith, H., Brastianos, P.K., Burri, S., Cahill, D., Dunn, I.F., Gaspar, L.E., Gatson, N.T.N., Gondi, V., Jordan, J.T., Lassman, A.B., Maues, J., Mohile, N., Redjal, N., Stevens, G., Sulman, E., van den Bent, M., Wallace, H.J., Weinberg, J.S., Zadeh, G., Schiff, D., 2022. Treatment for Brain Metastases: ASCO-SNO-ASTRO Guideline. *Journal of Clinical Oncology* 40, 492–516. <https://doi.org/10.1200/JCO.21.02314/ASSET/IMAGES/LARGE/JCO.21.02314TA2.JPEG>
- Westover, D., Zugazagoitia, J., Cho, B.C., Lovly, C.M., Paz-Ares, L., 2018. Mechanisms of acquired resistance to first- and second-generation EGFR tyrosine kinase inhibitors. *Ann Oncol* 29, i10–i19. <https://doi.org/10.1093/ANNONC/MDX703>
- Wolf, J., Seto, T., Han, J.-Y., Reguart, N., Garon, E.B., Groen, H.J.M., Tan, D.S.W., Hida, T., de Jonge, M., Orlov, S. V., Smit, E.F., Souquet, P.-J., Vansteenkiste, J., Hochmair, M., Felip, E., Nishio, M., Thomas, M., Ohashi, K., Toyozawa, R., Overbeck, T.R., de Marinis, F., Kim, T.-M., Laack, E., Robeva, A., Le Mouhaer, S., Waldron-Lynch, M., Sankaran, B., Balbin, O.A., Cui, X., Giovannini, M., Akimov, M., Heist, R.S., 2020. Capmatinib in MET Exon 14-Mutated or MET-Amplified Non-Small-Cell Lung Cancer. *N Engl J Med* 383, 944–957. <https://doi.org/10.1056/NEJMOA2002787>
- Wu, J., Savooji, J., Liu, D., 2016. Second- and third-generation ALK inhibitors for non-small cell lung cancer. *J Hematol Oncol* 9. <https://doi.org/10.1186/S13045-016-0251-8>

- Wu, S.G., Shih, J.Y., 2018. Management of acquired resistance to EGFR TKI-targeted therapy in advanced non-small cell lung cancer. *Mol Cancer* 17. <https://doi.org/10.1186/S12943-018-0777-1>
- Wu, Y.L., Yang, J.C.H., Kim, D.W., Lu, S., Zhou, J., Seto, T., Yang, J.J., Yamamoto, N., Ahn, M.J., Takahashi, T., Yamanaka, T., Kemner, A., Roychowdhury, D., Paolini, J., Usari, T., Wilner, K.D., Goto, K., 2018. Phase II Study of Crizotinib in East Asian Patients With ROS1-Positive Advanced Non-Small-Cell Lung Cancer. *J Clin Oncol* 36, 1405–1411. <https://doi.org/10.1200/JCO.2017.75.5587>
- Yamamoto, G., Sakakibara-Konishi, J., Ikari, T., Kitai, H., Mizugaki, H., Asahina, H., Kikuchi, E., Shinagawa, N., 2019. Response of BRAFV600E-Mutant Lung Adenocarcinoma With Brain Metastasis and Leptomeningeal Dissemination to Dabrafenib Plus Trametinib Treatment. *J Thorac Oncol* 14, e97–e99. <https://doi.org/10.1016/J.JTHO.2018.12.027>
- Yamamoto, M., Serizawa, T., Shuto, T., Akabane, A., Higuchi, Y., Kawagishi, J., Yamanaka, K., Sato, Y., Jokura, H., Yomo, S., Nagano, O., Kenai, H., Moriki, A., Suzuki, S., Kida, Y., Iwai, Y., Hayashi, M., Onishi, H., Gondo, M., Sato, M., Akimitsu, T., Kubo, K., Kikuchi, Y., Shibasaki, T., Goto, T., Takanashi, M., Mori, Y., Takakura, K., Saeki, N., Kunieda, E., Aoyama, H., Momoshima, S., Tsuchiya, K., 2014. Stereotactic radiosurgery for patients with multiple brain metastases (JLKG0901): a multi-institutional prospective observational study. *Lancet Oncol* 15, 387–395. [https://doi.org/10.1016/S1470-2045\(14\)70061-0](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(14)70061-0)
- Yano, T., Miura, N., Takenaka, T., Haro, A., Okazaki, H., Ohba, T., Kouso, H., Kometani, T., Shoji, F., Maehara, Y., 2008. Never-smoking nonsmall cell lung cancer as a separate entity: clinicopathologic features and survival. *Cancer* 113, 1012–1018. <https://doi.org/10.1002/CNCR.23679>
- Yatabe, Y., Dacic, S., Boreczuk, A.C., Warth, A., Russell, P.A., Lantuejoul, S., Beasley, M.B., Thunnissen, E., Pelosi, G., Rekhman, N., Bubendorf, L., Mino-Kenudson, M., Yoshida, A., Geisinger, K.R., Noguchi, M., Chirieac, L.R., Bolting, J., Chung, J.H., Chou, T.Y., Chen, G., Poleri, C., Lopez-Rios, F., Papotti, M., Sholl, L.M., Roden, A.C., Travis, W.D., Hirsch, F.R., Kerr, K.M., Tsao, M.S., Nicholson, A.G., Wistuba, I., Moreira, A.L., 2019. Best Practices Recommendations for Diagnostic Immunohistochemistry in Lung Cancer. *J Thorac Oncol* 14, 377–407. <https://doi.org/10.1016/J.JTHO.2018.12.005>
- Yoneda, K., Tanaka, F., 2018. Molecular Diagnosis and Targeting for Lung Cancer 1–32. https://doi.org/10.1007/978-981-10-6469-2_1
- Yu, H.A., Arcila, M.E., Rekhman, N., Sima, C.S., Zakowski, M.F., Pao, W., Kris, M.G., Miller, V.A., Ladanyi, M., Riely, G.J., 2013. Analysis of tumor specimens at the time of acquired resistance to EGFR-TKI therapy in 155 patients with EGFR-mutant lung cancers. *Clin Cancer Res* 19, 2240–2247. <https://doi.org/10.1158/1078-0432.CCR-12-2246>
- Zhang, S.S., Nagasaka, M., Zhu, V.W., Ou, S.H.I., 2021. Going beneath the tip of the iceberg. Identifying and understanding EML4-ALK variants and TP53 mutations to optimize treatment of ALK fusion positive (ALK+) NSCLC. *Lung Cancer* 158, 126–136. <https://doi.org/10.1016/J.LUNGCAN.2021.06.012>

- Zhang, X., Liu, Y., Shao, H., Zheng, X., 2017. Obesity Paradox in Lung Cancer Prognosis: Evolving Biological Insights and Clinical Implications. *J Thorac Oncol* 12, 1478–1488. <https://doi.org/10.1016/J.JTHO.2017.07.022>
- Zhao, X., Kotch, C., Fox, E., Surrey, L.F., Wertheim, G.B., Baloch, Z.W., Lin, F., Pillai, V., Luo, M., Kreiger, P.A., Pogoriler, J.E., Linn, R.L., Russo, P.A., Santi, M., Resnick, A.C., Storm, P.B., Hunger, S.P., Bauer, A.J., Li, M.M., 2021. NTRK Fusions Identified in Pediatric Tumors: The Frequency, Fusion Partners, and Clinical Outcome. *JCO Precis Oncol* 1, 204–214. <https://doi.org/10.1200/PO.20.00250>
- Zheng, M., 2016. Classification and Pathology of Lung Cancer. *Surg Oncol Clin N Am* 25, 447–468. <https://doi.org/10.1016/J.SOC.2016.02.003>
- Zheng, S., Shu, J., Xue, J., Ying, C., 2022. CT Signs and Differential Diagnosis of Peripheral Lung Cancer and Inflammatory Pseudotumor: A Meta-Analysis. *J Healthc Eng* 2022. <https://doi.org/10.1155/2022/3547070>
- Zhou, Y., Jiang, W., Zeng, L., Mi, J., Song, L., Lizaso, A., Mao, X., Yang, N., Zhang, Y., 2020. A novel ROS1 G2032 K missense mutation mediates lorlatinib resistance in a patient with ROS1-rearranged lung adenocarcinoma but responds to nab-paclitaxel plus pembrolizumab. *Lung Cancer* 143, 55–59. <https://doi.org/10.1016/J.LUNGCAN.2020.03.019>
- Zhu, Q., Zhan, P., Zhang, X., Lv, T., Song, Y., 2015. Clinicopathologic characteristics of patients with ROS1 fusion gene in non-small cell lung cancer: a meta-analysis. *Transl Lung Cancer Res* 4, 300–309. <https://doi.org/10.3978/J.ISSN.2218-6751.2015.05.01>
- Zinser-Sierra, J.W., 2019. [Tobacco use and lung cancer]. *Salud Publica Mex* 61, 303–307. <https://doi.org/10.21149/10088>