

Sommario

RIASSUNTO	3
CAPITOLO 1: INTRODUZIONE	5
EPIDEMIOLOGIA	5
Incidenza	5
Mortalità	12
Sopravvivenza	15
ASPETTI CORRELATI ALLA PREVENZIONE	16
Fattori di protezione	16
Fattori di rischio	17
Prevenzione primaria.....	20
Prevenzione secondaria	21
INQUADRAMENTO DIAGNOSTICO	22
Inquadramento biologico-classificativo	22
Caratteristiche genetico-molecolari.....	31
Diagnosi	42
Stadiazione TNM	54
TERAPIA	57
Strategia generale	57
Trattamento della malattia iniziale	60
Terapia chirurgica.....	61
Radioterapia primaria	68
Terapia adiuvante	69
Trattamento neoadiuvante	72
Follow-up	72
Trattamento della malattia avanzata.....	79
CAPITOLO 2: STUDIO	98
OBIETTIVI DELLO STUDIO	98
PAZIENTI E METODI	99
Criteri di eleggibilità:	99
Criteri di esclusione:.....	99
ANALISI STATISTICA	100
CAPITOLO 3: RISULTATI	101

CAPITOLO 4: DISCUSSIONE	113
CAPITOLO 5: BIBLIOGRAFIA.....	117

RIASSUNTO

L'immunoterapia rappresenta una vera rivoluzione nel paradigma terapeutico dei pazienti affetti da tumore polmonare non a piccole cellule in stadio avanzato, capace di impattare sia sulla qualità di vita che sulla sopravvivenza globale del paziente stesso. Il recente successo degli inibitori del checkpoint immunitario ha rinnovato l'interesse per l'immunoterapia e per la sua combinazione o sequenzialità con la chemioterapia per ottenere un'attività clinica additiva o sinergica. Le strategie di trattamento del cancro si basano sull'integrazione razionale di più modalità di trattamento distinte che insieme raggiungono i più alti tassi di controllo della malattia. Combinare strategicamente l'immunoterapia con altre terapie sistemiche, quali la chemioterapia, per sfruttare le potenziali sinergie è fondamentale per massimizzare la loro attività clinica, ottenendo maggiori benefici per i pazienti. Ad oggi è fondamentale comprendere il rapporto che può intercorrere tra l'immunoterapia e la chemioterapia. Tuttavia, mancano studi di sequenza che ci aiutino ad individuare la migliore strategia terapeutica per ciascun paziente. L'obiettivo del presente studio retrospettivo è quello di indagare il possibile ruolo dell'immunoterapia nella selezione del paziente da sottoporre a ulteriori linee di trattamento chemioterapico. Lo studio ha evidenziato che i pazienti in progressione a seguito di un'immunoterapia in prima linea trattati con chemioterapia in seconda linea avevano una PFS migliore rispetto ai pazienti con control disease alla prima linea e che i pazienti trattati con chemioterapia di terza linea che hanno riposto alla immunoterapia di prima linea con ECOG < 2 avevano un trend di migliore sopravvivenza libera da progressione. Da questo studio emerge, quindi, che i pazienti che hanno eseguito immunoterapia in prima linea (che presentano alla diagnosi un'espressione di PD-L1 $\geq 50\%$) e che hanno riposto a questa potrebbero essere i candidati ideali per gli studi di sequenza con immunoterapia di nuova generazione (es. anti-Indoleammina 2,3-diossigenasi) in quanto non traggono un significativo beneficio nel ricevere chemioterapia nelle linee successive alla prima. Al contrario, i dati sono più incoraggianti per i pazienti che hanno eseguito immunoterapia in una linea successiva alla prima (con espressione alla diagnosi di PD-L1 < 50%), per i quali non è stato evidenziato un beneficio importante nel ricevere la chemioterapia a seguito dell'immunoterapia.

Le terapie di combinazione che integrano immunoterapia, con chemioterapia e terapia a bersaglio biomolecolare sono attualmente oggetto di studio. La comprensione dei meccanismi cellulari e molecolari alla base dell'interazione delle terapie antitumorali tradizionali e delle

loro attività dipendenti dalla dose e dal programma, sarà essenziale in futuro per attuare una selezione dei pazienti sempre più efficace.

CAPITOLO 1: INTRODUZIONE

EPIDEMIOLOGIA

Il tumore del polmone è uno dei tumori più diffusi al mondo e rappresenta ancora oggi la causa più frequente di morte per neoplasia in Italia, seguito dal tumore del colon-retto, della mammella, del pancreas e del fegato.

Incidenza

Nel mondo, secondo i più recenti dati Globocan [1] aggiornati al 2018, risulta il tumore al primo posto per incidenza con oltre due milioni di nuovi casi all'anno, pari all'11,6 % di tutte le nuove diagnosi di cancro (*figura 1*).

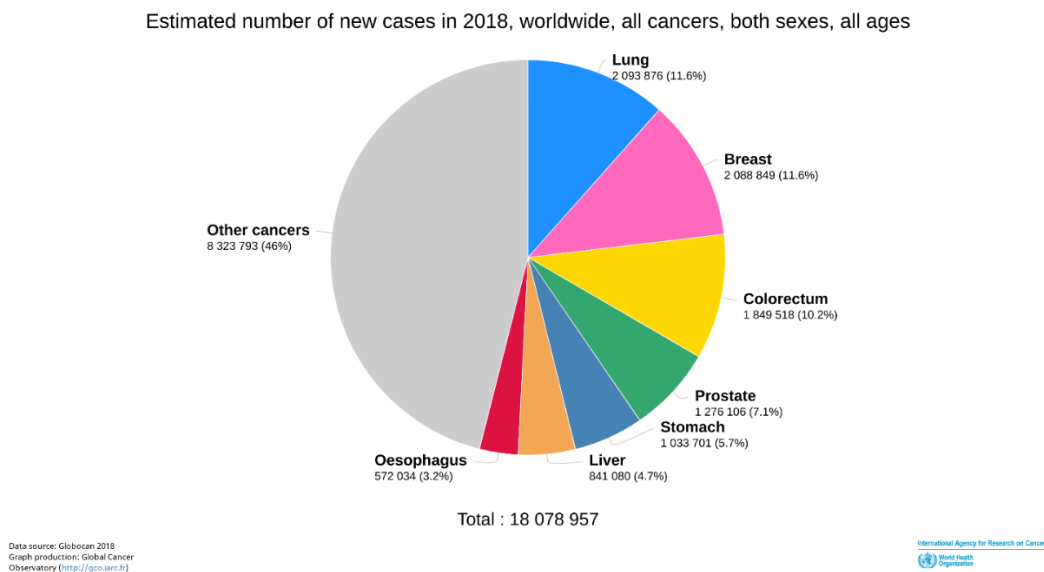


Figura 1: Incidenza patologie neoplastiche nel mondo, dati Globocan 2018.

Esiste, tuttavia una notevole varietà di incidenza legata al sesso. Infatti, secondo quanto riportato dai dati Globocan aggiornati al 2018, negli uomini il tumore del polmone è al primo posto per incidenza con oltre un milione di casi, pari al 14,5% di tutte le nuove diagnosi di cancro (*figura 2*). Nelle femmine, invece, è al terzo posto (dopo tumore della mammella e

tumore del colon retto) per incidenza con circa 700 000 casi, pari all'8,4% di tutte le nuove diagnosi di cancro (figura 3).

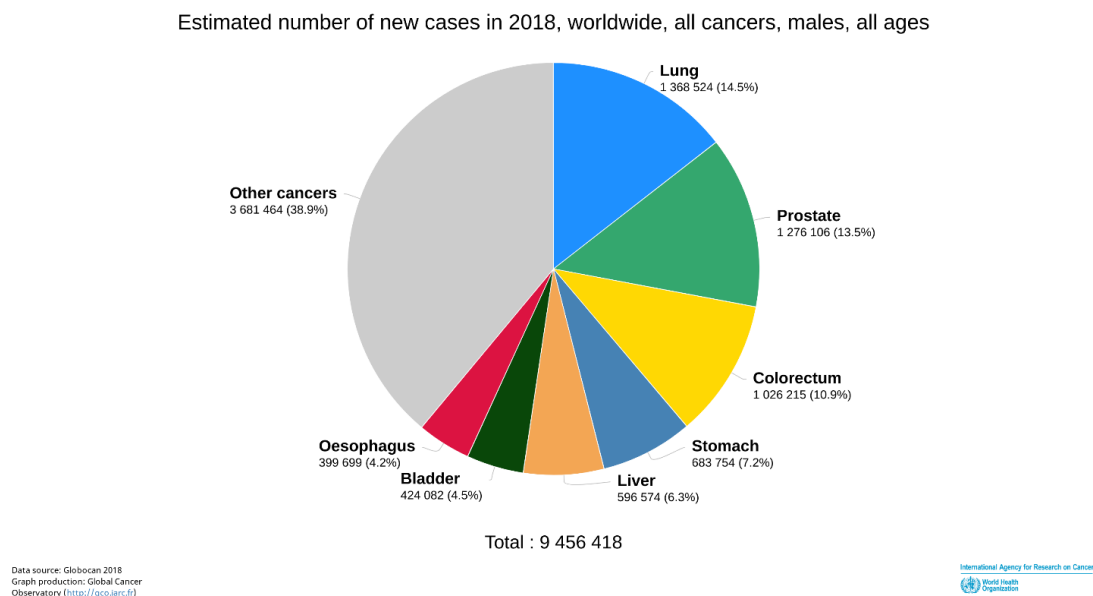


Figura 2: Incidenza patologie neoplastiche maschi, dati Globocan 2018.

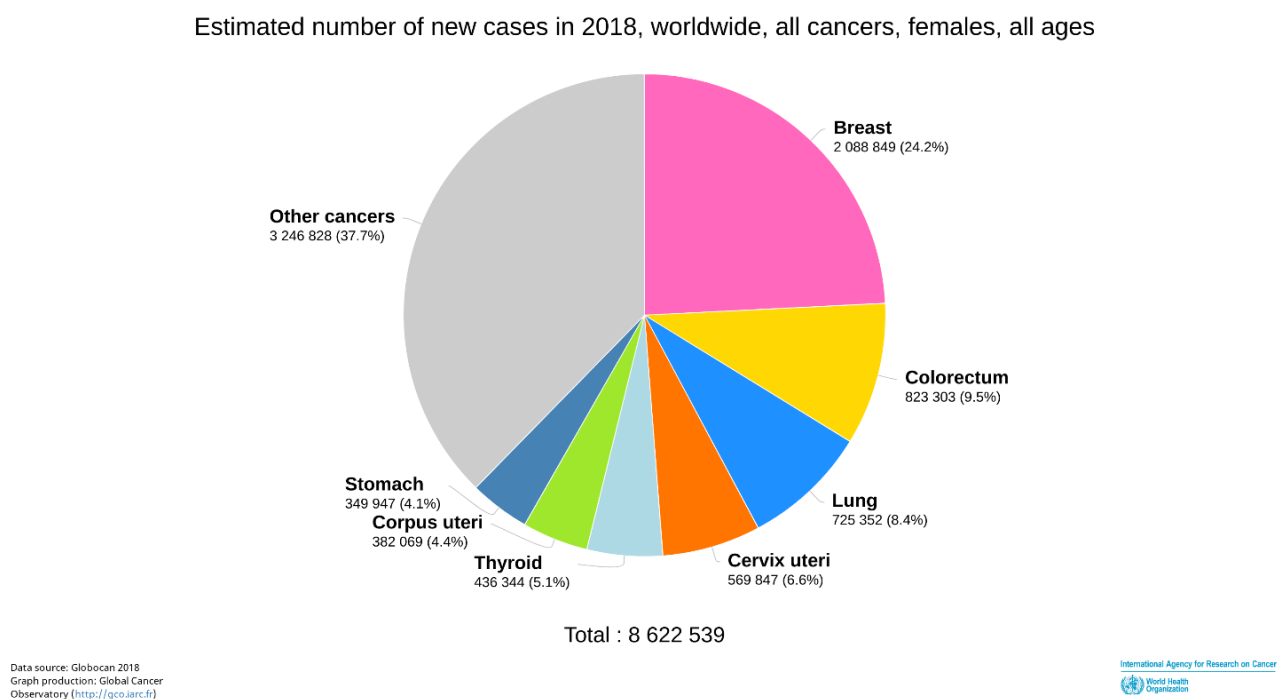


Figura 3: Incidenza patologie neoplastiche femmine, dati Globocan 2018.

Le differenze riscontrate nei due sessi si mantengono tali anche per quanto riguarda la distribuzione geografica dei tassi di incidenza. Nella popolazione maschile i più elevati tassi di incidenza standardizzati per età si riscontrano in Europa (44 per 100.000) e in Asia (32 per 100.000). Bassi tassi di incidenza sono stati, invece, osservati in Africa (8,5 per 100.000), (figura 4).

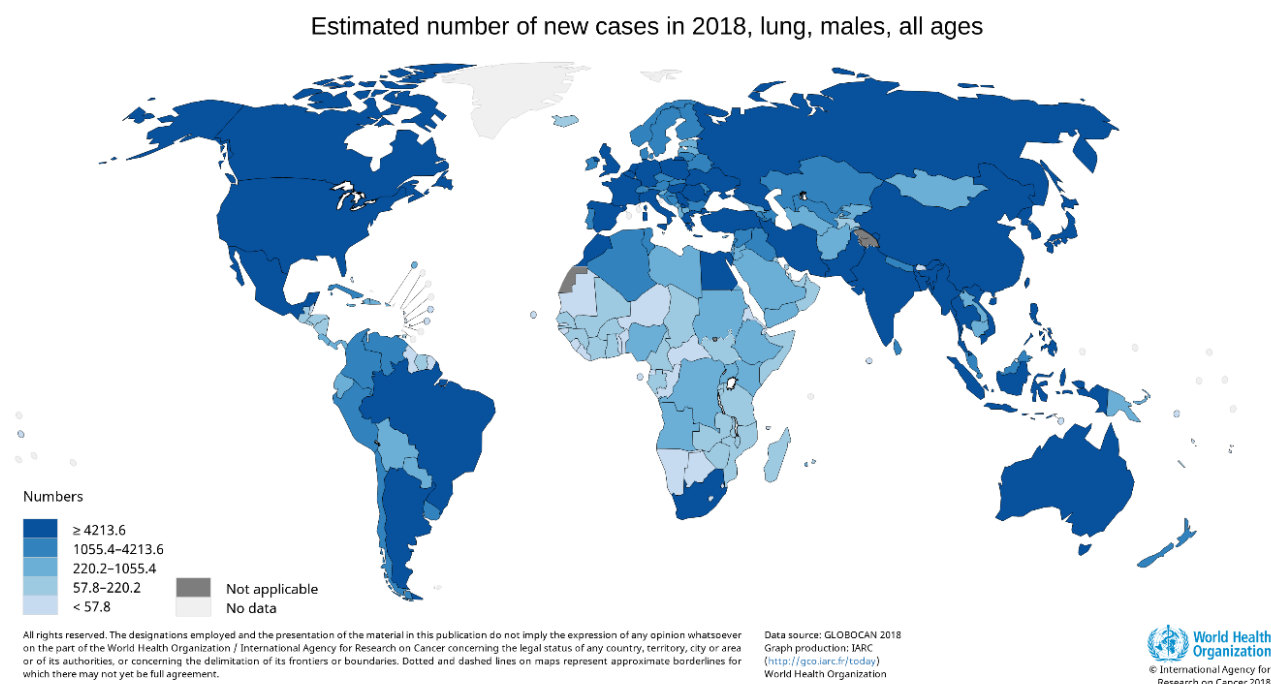


Figura 4: incidenza neoplasia polmonare nella popolazione mondiale maschile, Globocan 2018

Nelle donne, i tassi di incidenza sono generalmente inferiori e il modello geografico è leggermente diverso, riflettendo principalmente la diversa esposizione storica al tabagismo. Pertanto, i tassi più elevati stimati sono in Nord America (30,7 per 100.000), in Oceania (22,2 per 100.000) e in Europa (18,3 per 100.000), (figura 5). Come per la popolazione maschile i tassi più bassi si sono osservati in Africa (2,8 per 100.000) sebbene siano notevolmente aumentati se confrontati con i dati Globocan del 2012 dell'Africa occidentale e centrale (rispettivamente 1,1 e 0,8%).

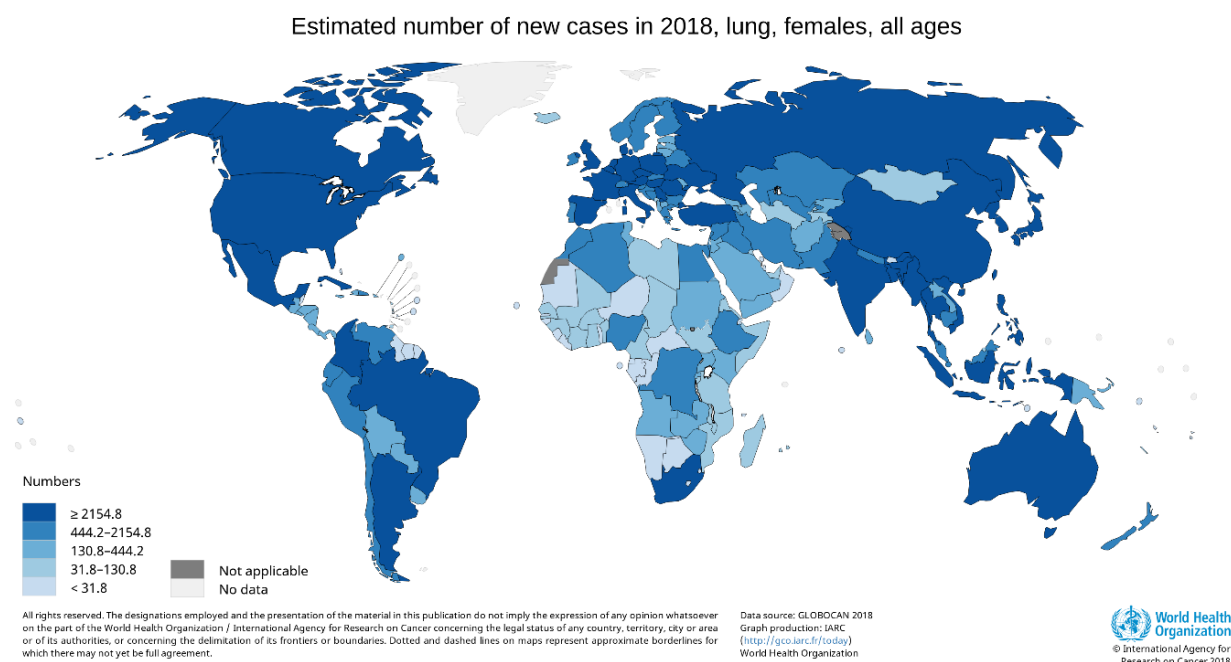


Figura 5: Incidenza neoplasia polmonare nella popolazione mondiale femminile, Globocan 2018

Per quanto riguarda l'Italia, l'Airtum [2] ha stimato che nel 2019 sono attese 42.500 nuove diagnosi di tumore del polmone (29.500 negli uomini e 13.000 nelle donne). In Italia il tumore del polmone è la seconda neoplasia più frequente negli uomini (15%) e la terza nelle donne (12%).

Si osserva un gradiente geografico per l'incidenza tumorale con livelli che si riducono dal Nord al Sud. Infatti, il tasso d'incidenza standardizzato (sulla popolazione europea) per tutti i tumori è tra gli uomini più basso del 4% al Centro e del 14% al Sud/Isole rispetto al Nord e per le donne del 5% e del 17% rispettivamente. Alla base di queste differenze possono esserci fattori protettivi (differenti stili di vita, abitudini alimentari, fattori riproduttivi) che ancora persistono nelle regioni del Centro e Sud/Isole, ma anche una minore esposizione a fattori cancerogeni (abitudine al fumo, inquinamento ambientale, etc.). Per quanto riguarda gli aumenti dei tassi di incidenza dei tumori del polmone riscontrati in tutte le donne (+3,4%) e nelle ultra 50enni (+2,2% medio annuo nella fascia 50-69 e + 2,8% nella fascia 70+) richiedono attenzione ed interventi di prevenzione. L'incremento, più evidente nelle ultra 70enni, è verosimilmente legato all'aumento dell'abitudine tabagica che si è verificato nelle donne in Italia a partire dalla fine degli anni '80. Secondo le nuove linee guida Aiom 2020, negli uomini l'incidenza del tumore del polmone è risultata sovrapponibile nel Nord (105.2

casi/anno/100.000), Centro (102.9) e Sud (102.9) Italia (in media, 104.3 casi/anno/100.000), secondo i dati Airtum raccolti dal 2008-2016. Nelle donne il tumore del polmone mostra un trend in crescita in quasi tutte le regioni italiane con valori significativi per Umbria (+3,2% annuo), Sicilia (+3,1%), Alto Adige (+2,9%), Lombardia (+2,6%), Sardegna (+2,2%) e Piemonte (+1,5%). I tumori del polmone mostrano l'incidenza più elevata negli uomini in Campania (112 casi per 100.000 abitanti), mentre nelle donne è in Lombardia l'incidenza più alta d'Italia (50 casi per 100.000 abitanti), (figura 6).

		Stomaco		Colon-retto		Polmone	
		M	F	M	F	M	F
NORD	Emilia Romagna	30,1	13,8	73,9	49,8	85,6	49,2
	Friuli Venezia Giulia	34,4	18,8	126,6	70,9	82,4	48,4
	Liguria	22,6	10,6	94,6	61,5	106,9	41,8
	Lombardia	28,1	14,2	67,0	43,3	93,7	50,2
	Piemonte	22,3	12,0	82,9	61,5	101,6	38,1
	Trentino Alto Adige	23,3	9,8	82,8	55,2	77,9	28,4
	Valle d'Aosta	19,4	15,5	64,5	46,7	87,5	32,1
	Veneto	20,8	10,3	78,1	53,9	73,7	29,1
CENTRO	Lazio	23,6	13,7	88,5	65,8	90,8	34,2
	Marche	26,4	16,8	87,2	63,5	90,1	34,0
	Toscana	27,9	20,6	86,7	61,4	90,2	34,7
	Umbria	35,6	18,3	82,5	57,1	84,8	29,8
SUD	Abruzzo	17,8	9,9	83,9	55,9	93,7	35,9
	Basilicata	29,6	17,0	80,0	47,7	79,2	15,9
	Calabria	21,1	14,6	79,2	48,5	87,4	15,2
	Campania	22,0	13,0	82,8	50,9	112,3	37,6
	Molise	17,8	9,9	83,9	55,9	93,7	35,9
	Puglia	21,3	12,2	81,0	45,8	76,2	21,8
	Sardegna	20,6	13,4	113,0	36,6	81,0	19,7
	Sicilia	16,3	7,2	84,6	59,5	81,2	34,7

Figura 6: tassi di incidenza standardizzati sulla nuova popolazione Europea (2013) stimati per l'anno 2019 nelle singole Regioni italiane per la neoplasia polmonare e per sesso, Airtum 2018

La diminuzione del tasso di incidenza dei tumori del polmone negli uomini di tutte le età, con un picco di diminuzione pari al -6,2% nella fascia 50-69 anni, è una conseguenza delle campagne contro il fumo di tabacco per la prevenzione dei tumori (e delle altre malattie causate dal fumo). Tali dati devono stimolare l'implementazione di queste campagne di prevenzione anche nelle donne tra le quali l'incidenza del tumore del polmone è ancora in aumento.

Prevalenza

Nonostante il tentativo di introdurre uno screening per i soggetti a rischio e l'introduzione di nuove strategie terapeutiche che hanno portato ad un miglioramento dell'outcome dei pazienti

con tumore polmonare, la diagnosi di tale neoplasia si verifica spesso in stadi avanzati, rappresentando ancora oggi una neoplasia a prognosi particolarmente sfavorevole e, pertanto, poco contribuisce, in percentuale, alla composizione dei casi prevalenti. A livello globale, la WHO ha stimato che la prevalenza (calcolata in 5 anni) dei tumori polmonari nel mondo fosse di più di 2 milioni di casi, con una distribuzione eterogenea nelle diverse regioni geografiche del mondo (*figura 7*).

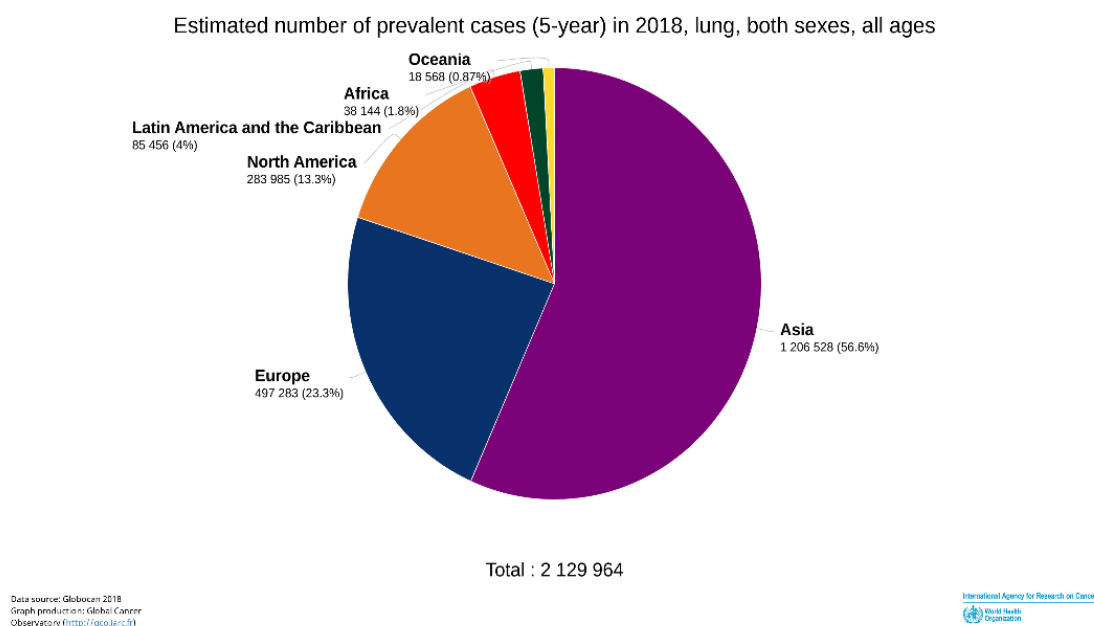


Figura 7: prevalenza patologia neoplastica polmonare nella popolazione mondiale, Globocan 2018

In Asia, infatti, si registra la prevalenza maggiore (1,2 milioni di casi) e la maggior parte di questi si registra nella parte orientale. In Europa, il totale di circa 500.000 casi è distribuito omogeneamente nelle varie regioni d'Europa (*figura 8*).

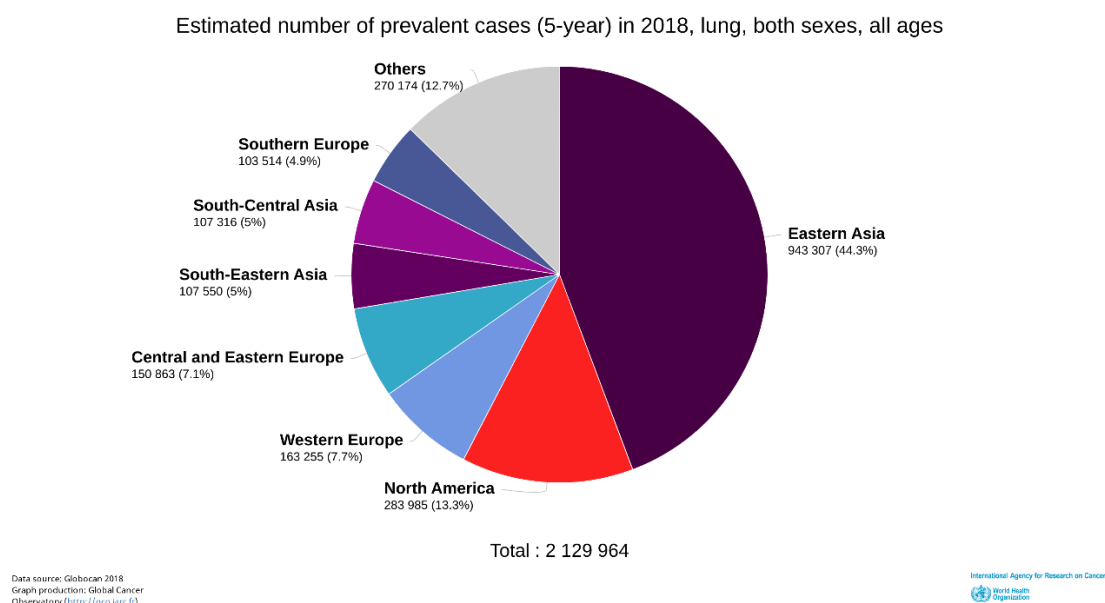


Figura 8: prevalenza del tumore del polmone in diverse aree del mondo, Globocan 2018

In Italia, secondo le linee guida AIOM 2019, sono state stimate oltre 107.000 persone vive (70.000 maschi e 37.000 femmine) con una pregressa diagnosi di tumore al polmone. Di queste il 38% ha sviluppato il tumore da meno di due anni, il 37% da 2-10 anni mentre solo il 24% delle persone vive aveva la malattia da oltre 10 anni. In merito alla questione si è espresso anche l'Airtum nel 2019, i cui dati dimostrano (in accordo con i dati AIOM) che oltre la metà dei pazienti con tumore del polmone ha avuto una diagnosi da meno di 5 anni. Infatti, complessivamente il 38% dei casi prevalenti ha avuto una diagnosi di tumore da meno di 2 anni, il 20% tra 2 e 5 anni, il 17% tra 5 e 10 anni ed il 24% da oltre 10 anni. (figura 9).

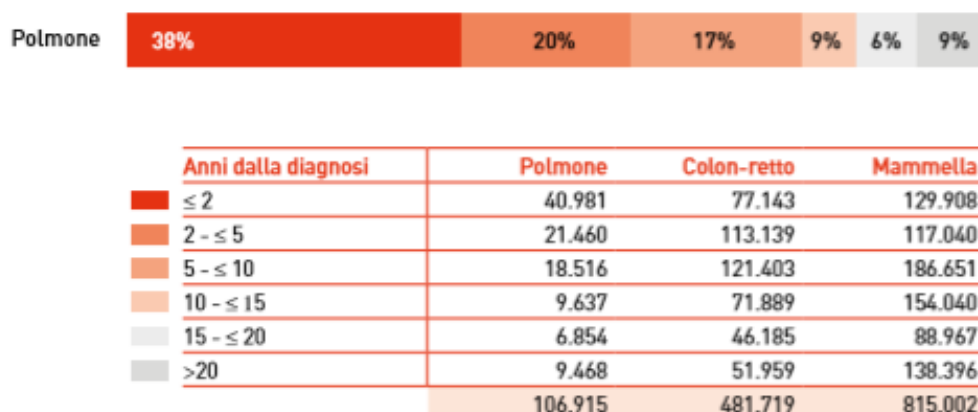


Figura 9: prevalenza patologia neoplastica polmonare italia, Airtum 2019

Mortalità

Il carcinoma polmonare è la causa più comune di morte per cancro in tutto il mondo (18,4%), secondo i dati Globocan 2018. Il tumore del polmone è la prima causa di morte negli uomini e la seconda, dopo il carcinoma della mammella, nelle donne, (*figura 10*).

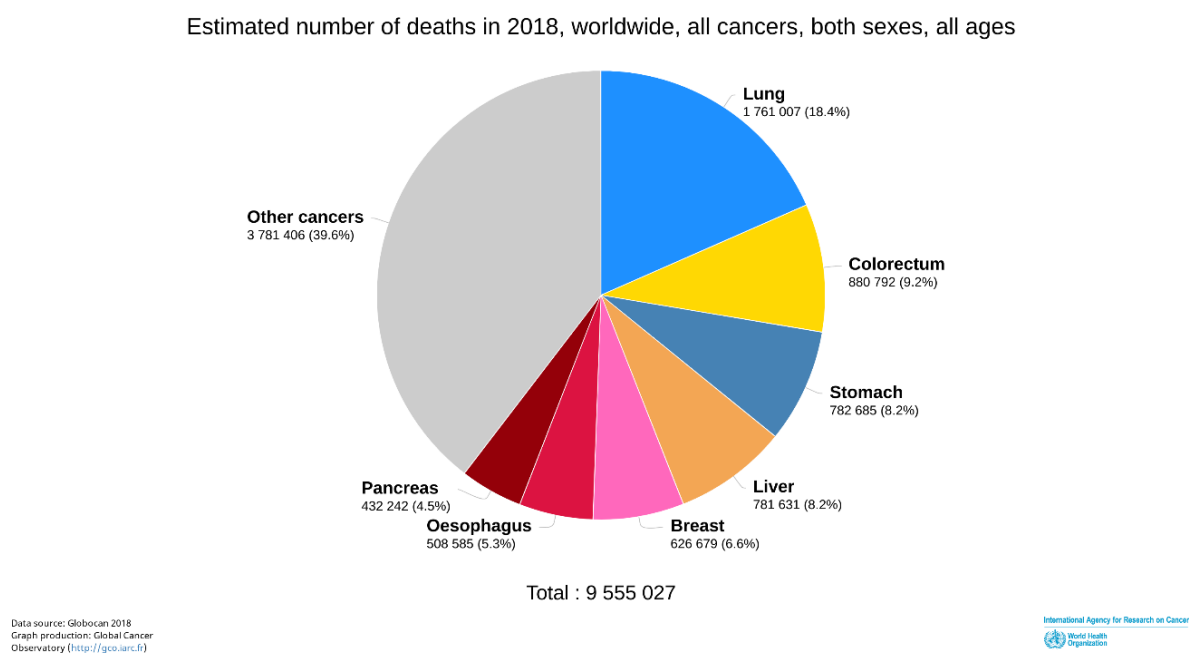


Figura 10: mortalità neoplasia polmonare nel mondo, Globocan 2018

Negli uomini nel mondo rappresenta il primo tumore (22%) per mortalità. Il tasso di mortalità maggiore negli uomini è in Europa, seguono Asia e Nord America (*figura 11*).

Estimated number of deaths in 2018, worldwide, all cancers, males, all ages

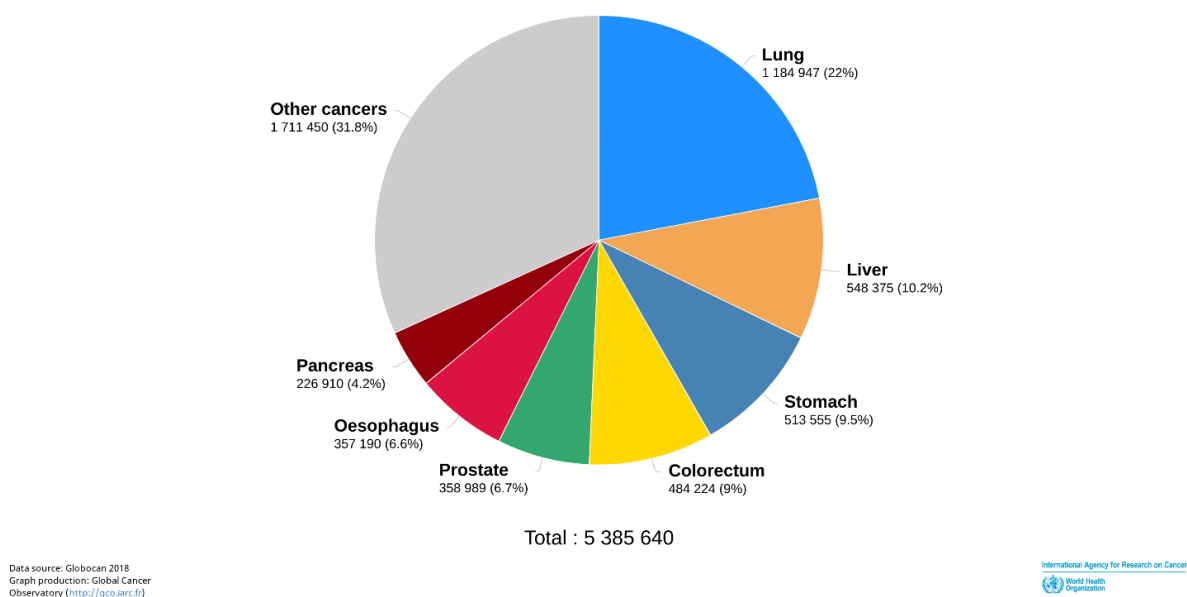


Figura 11: mortalità neoplasia polmonare a livello mondiale nel sesso maschile, Globocan 2018

Nelle donne nel mondo, invece, è il secondo tumore (13,8%) dopo quello della mammella (15%), (figura 12). Il tasso di mortalità maggiore nelle femmine è in Nord America e in Oceania (come per le incidenze).

Estimated number of deaths in 2018, worldwide, all cancers, females, all ages

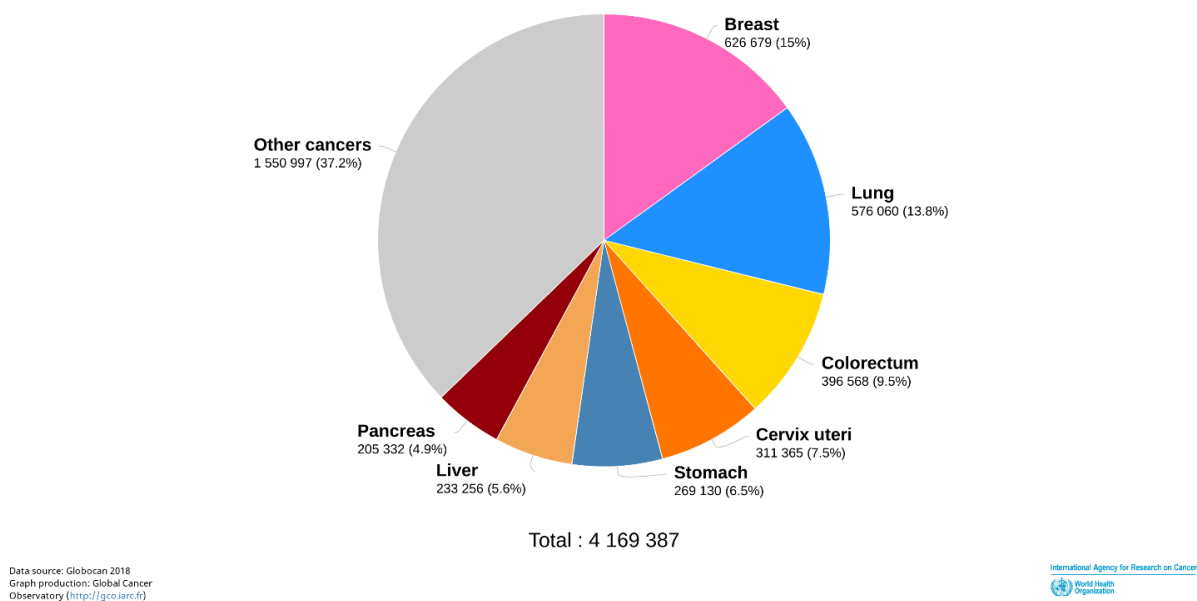


Figura 12: mortalità neoplasia polmonare a livello mondiale nel sesso femminile, Globocan 2018.

Nel 2016, secondo le linee guida Aiom 2019 [3], sono state registrate in Italia 33.838 morti per tumore del polmone. Il tumore del polmone, anche in Italia, rappresenta la prima causa di morte (12%) di tutte le neoplasie nella popolazione maschile e femminile.

Tuttavia, secondo i dati riportati dall'Airtum nel 2019, negli ultimi anni la mortalità per tumore del polmone è diminuita in Italia negli uomini (-1,6%), soprattutto nelle regioni del Centro Nord, ma appare ancora stabile nelle regioni del Sud. Questo trend di riduzione della mortalità potrebbe essere il risultato di più fattori, quali la prevenzione primaria ed in particolare la lotta al tabagismo, la diffusione degli screening su base nazionale, i miglioramenti diagnostici, i progressi terapeutici (chirurgici, farmacologici, radioterapici) e l'applicazione sempre più su larga scala di una gestione multidisciplinare dei pazienti oncologici.

Nelle donne, invece, la mortalità è in aumento (+1%) in tutte le regioni d'Italia, legata al fatto che il numero delle fumatrici negli anni è aumentato e non diminuito come negli uomini.

L'Airtum riporta anche la mortalità in base alle fasce di età. Negli uomini la mortalità è diminuita soprattutto nella fascia di età 50-69 anni. Al contrario, nelle donne è in aumento, soprattutto nelle ultracinquantenni (*figura 13*).

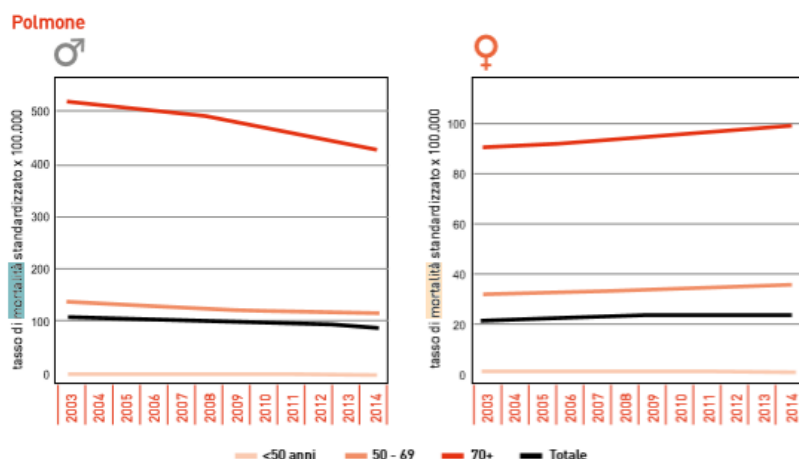


Figura 13: trend temporali di mortalità 2003-2014 neoplasia polmonare, Airtum 2019

Sopravvivenza

La sopravvivenza è il principale outcome in campo oncologico e permette, attraverso la misura del tempo dalla diagnosi, di valutare l'efficacia del sistema sanitario nel suo complesso nei confronti della patologia tumorale. La sopravvivenza, infatti, è condizionata da due aspetti: la fase nella quale viene diagnosticata la malattia e l'efficacia delle terapie intraprese. Sulla sopravvivenza influiscono quindi sia gli interventi di prevenzione secondaria sia la disponibilità e l'accesso a terapie efficaci. Nell'ambito del tumore del polmone, i miglioramenti della sopravvivenza sono stati contenuti negli anni recenti (15% per gli uomini e 19% per le donne).

La sopravvivenza a 5 anni dei pazienti con tumore del polmone in Italia, secondo le linee guida Aiom 2019, è pari al 16% ed è condizionata negativamente dall'elevato numero di pazienti che hanno una diagnosi in stadio già avanzato. La sopravvivenza a 10 anni dei pazienti con tumore del polmone in Italia è pari al 12% (11% tra gli uomini e 15% tra le donne), (Figura 14).

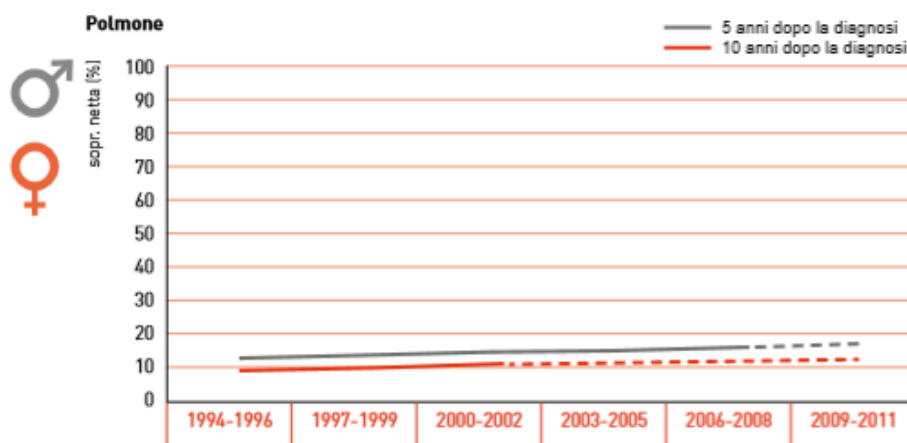


Figura 14: trend di sopravvivenza patologia neoplastica polmonare a 5 e 10 anni dalla diagnosi, Airtum 2019

ASPETTI CORRELATI ALLA PREVENZIONE

Fattori di protezione

Dieta

L'evidenza epidemiologica indica che le diete ricche di verdura e di frutta, abbondanti quindi in carotenoidi, nonché alti livelli sierici di vitamina E (alfa-tocoferolo) e beta-carotene, sono associati a un ridotto rischio di cancro ai polmoni, per le loro attività antiossidanti. Tuttavia, negli anni sono emersi dati contrastanti sia all'interno di singoli studi randomizzati sia in review internazionali. In una valutazione completa delle prove esistenti, il gruppo di esperti del secondo rapporto 2007 del World Cancer Research Fund (WCRF) / AICR aveva evidenziato che il beneficio della suddetta dieta potrebbe non applicarsi a tutti i pazienti e che, nello specifico, alte dosi di integratori di carotene nei fumatori aumentano il rischio di cancro ai polmoni. Inoltre, in una più recente revisione sistematica e meta-analisi di studi prospettici, sempre nell'ambito del progetto di aggiornamento continuo internazionale WCRF, sono emersi dati a conferma di questa criticità emersa. La valutazione della relazione tra frutta e verdura combinate, tra frutta e verdura assunte separatamente e incidenza-mortalità di cancro ai polmoni, includendo non solo studi dal Nord America e dall'Europa ma anche studi asiatici ha dimostrato una riduzione dell'8-18% del rischio di cancro ai polmoni, nei pazienti con un consumo maggiore di frutta e verdura. Tuttavia, quando l'analisi è stata stratificata in base allo stato di fumo, la riduzione del rischio in relazione all'assunzione di frutta e verdura è stata attenuata, con conferma che nei pazienti fumatori potrebbe invece aumentare il rischio. Per

avere una maggiore sicurezza di questi dati dovranno essere risolte le criticità emerse: in primo luogo, pochi studi hanno fornito informazioni dettagliate sul fumo come intensità del fumo, tipi di sigarette, fumo passivo, fumo di pipa e sigari e tempo da quando il paziente ha smesso di fumare; in seconda istanza, la potenziale classificazione errata dell'assunzione di frutta e verdura, in parte dovuta a differenze nei dettagli dei questionari sulla frequenza degli alimenti utilizzati; infine, soltanto un numero limitato di studi ha riportato i risultati stratificati in base al tipo istologico di cancro ai polmoni e pertanto nell'ambito dei singoli tipi istologici i dati sono disponibili solo per frutta e verdura separatamente, non combinate, [4].

Attività fisica

Le evidenze epidemiologiche relative all'associazione protettiva tra attività fisica e rischio di cancro ai polmoni sono ancora controverse, per la disponibilità limitati di dati esaustivi. Ad oggi, quindi, in alcuni studi e metanalisi si suggerisce soltanto che l'aumento dell'attività fisica potrebbe essere associato a un minor rischio di cancro ai polmoni e che tale associazione inversa è stata identificata tra i fumatori piuttosto che i non fumatori. Tuttavia, non ci sono evidenze forti nel raccomandare attività fisica per prevenire neoplasie polmonari. [5]

Fattori di rischio

Fumo

Il fumo di sigaretta è senza dubbio il più rilevante fattore di rischio per l'insorgenza di un carcinoma del polmone. Ad oggi sono stati individuati più di 60 agenti cancerogeni nelle sigarette, di cui alcuni ormai noti e altri solo sospettati, che sono in grado di formare addotti e, quindi, mutazioni del DNA, portando alla perdita dei normali meccanismi di controllo della crescita cellulare. Al fumo, infatti, è attribuibile circa l'85% dei tumori polmonari, con una frazione aggiuntiva causata dall'esposizione al fumo passivo nei non fumatori. Come dimostrato da importanti studi epidemiologici, il rischio aumenta con il numero delle sigarette fumate e con la durata dell'abitudine al fumo. Infatti, poiché il rischio di carcinoma polmonare dipende dalla dose, può essere notevolmente ridotto con la sospensione dell'abitudine tabagica, specialmente se la persona smette di fumare precocemente.

Naturalmente, quanto più precoce è l'interruzione del fumo, tanto più il rischio si abbassa avvicinandosi a quello dei non fumatori, ma occorre sottolineare che non è mai troppo tardi, in quanto anche la sospensione dopo molti anni di fumo comporta un beneficio in termini di riduzione del rischio, [6]. Il rischio relativo dei fumatori rispetto ai non fumatori è aumentato di circa 14 volte e aumenta ulteriormente fino a 20 volte nei forti fumatori (oltre le 20 sigarette al giorno). I non fumatori esposti al fumo passivo (vale a dire l'inalazione involontaria di sostanze provenienti dal fumo di altre persone) presentano un aumento del rischio relativo di ammalare di tumori del polmone nel corso della loro vita.

Le sigarette elettroniche consistono in un dispositivo a batteria che vaporizza una soluzione spesso contenente nicotina. Negli ultimi anni, hanno raggiunto una considerevole diffusione e sono stati, quindi, eseguiti numerosi studi per valutare i rischi ad esse associati. Tuttavia, al momento non ci sono dati definitivi sulla sicurezza delle sigarette elettroniche (per quanto il loro effetto sia ragionevolmente meno dannoso rispetto alle sigarette tradizionali). La loro efficacia come metodo per smettere di fumare, per quanto in uno studio randomizzato sia stata provata superiore rispetto ad altri prodotti sostitutivi della nicotina, rimane largamente subottimale. Va sottolineato, peraltro, che le sigarette elettroniche potrebbero anche rappresentare un possibile strumento di induzione e avvicinamento al fumo di sigaretta per chi non fuma, specialmente tra i giovanissimi.

Amianto

L'esposizione all'amianto o asbesto, composto minerale ampiamente utilizzato in passato nell'industria e oggi riconosciuto come cancerogeno occupazionale, è stata considerata come possibile causa del carcinoma polmonare dagli anni '30 e da allora sono state pubblicate numerose ricerche sugli aspetti epidemiologici, clinici, biologici e medico-legali di questa relazione. Molti studi hanno documentato come l'inalazione delle fibre di asbesto provochi un aumento del rischio di tumore al polmone, con un picco d'incidenza dopo 30-35 anni dalla prima esposizione. Inoltre, è da tenere in considerazione il rischio cumulativo dovuto al sinergismo tra il fumo di tabacco (in particolare la sigaretta) e l'amianto, con un effetto combinato maggiore della somma dei singoli effetti, [7].

Radiazioni

La WHO riconosce il radon come la causa più importante di cancro ai polmoni dopo il fumo. Il radon è un gas radioattivo presente in natura che può essere trovato in ambienti interni come case, scuole e luoghi di lavoro. Il radon è prodotto dal decadimento radioattivo naturale dell'uranio, che si trova in tutte le rocce, nel suolo e anche in acqua; fuoriesce facilmente dal terreno nell'aria, dove decade e produce ulteriori particelle radioattive. Mentre respiriamo, le particelle si depositano sulle cellule che rivestono le vie aeree, dove possono danneggiare il DNA e potenzialmente causare il cancro ai polmoni. All'esterno, il radon si diluisce rapidamente a concentrazioni molto basse e generalmente non è un problema. Tuttavia, negli ambienti chiusi, le concentrazioni di radon sono più elevate, con livelli più alti che si trovano in luoghi come miniere, grotte e impianti di trattamento delle acque. Diversi studi hanno evidenziato la mancanza di consapevolezza della popolazione riguardo al potenziale rischio del radon. Sono una categoria esposta a maggior rischio di sviluppare il tumore polmonare coloro che lavorano nelle miniere di uranio o in altri locali, in particolare i centri termali, a causa degli alti livelli di radon, registrati da molti lavori di ricerca in tutto il mondo. Tali luoghi dovrebbero essere sottoposti a un'indagine speciale, tenendo conto dell'intera mobilità del radon nell'aria ambiente. [8]

Virus

Sono ancora in atto numerosi studi per valutare l'associazione tra i virus e il carcinoma polmonare. Un recente studio ha evidenziato il possibile ruolo del CMV e EBV; infatti, si è osservato un aumento della positività dell'EBV nei pazienti con carcinoma polmonare non a piccole cellule (NSCLC) rispetto ai controlli e del CMV nelle fasi avanzate del carcinoma polmonare. In considerazione del potenziale coinvolgimento di questi virus nel carcinoma polmonare, che è stato confermato in questo studio, sono stati supportati studi futuri in questa direzione, [9].

Prevenzione primaria

La riduzione dell'incidenza e della mortalità per tumore del polmone dell'ultimo decennio è dovuta soprattutto alla diminuzione dell'abitudine tabagica negli uomini, in seguito alla diffusione dei programmi antifumo di prevenzione primaria. Negli anni, si sono osservate numerose iniziative che hanno progressivamente contribuito a diminuire l'abitudine tabagica nella popolazione. L'Italia ha, infatti, adottato nel 2005 le misure "MPOWER" (tra cui divieto di fumare nei luoghi pubblici) promosse dall'Organizzazione Mondiale della Sanità; in seguito, nel 2016 è stata adottata la direttiva 2014/40/UE del Parlamento Europeo, che proponeva nuove misure antifumo tra cui la presenza, su almeno 65% dei pacchetti di sigarette venduti, di immagini shock mostranti gli effetti dannosi del fumo; infine, è stato ed è tuttora fondamentale la gestione delle campagne educazionali da parte dei medici di medicina generale. Nelle scuole il risultato è, ad oggi, ancora controverso e l'obiettivo è stato raggiunto solo da programmi antifumo ben organizzati e tenuti da professionisti preparati per questo compito. Non ci sono, invece, dati in letteratura circa l'efficacia delle campagne sponsorizzate dai mass media, mentre sembra influire negativamente l'abitudine tabagica dei genitori, che infatti aumenta la probabilità che i figli si introducano al fumo. L'assuefazione da nicotina sembra essere il principale fattore di dipendenza dal consumo di sigaretta. Il tentativo di ridurre tale assuefazione con le così dette "sigarette leggere", non ha mostrato effetti. Recentemente sono state introdotte le sigarette elettroniche. Sono dei dispositivi a batteria che vaporizzano soluzioni prive di tabacco e contenenti quantità variabili di nicotina, atti a diminuire l'abitudine tabagica nella popolazione. Essendo questo un fenomeno ancora molto recente, non sono disponibili dati sufficienti che permettano di considerarlo come alternativa sicura alle sigarette tradizionali. Ad oggi tutte le informazioni in merito a questi dispositivi sono contenute in un documento congiunto pubblicato nel 2015 dall'American Association for Cancer Research e dall'american Society of Clinical Oncology dedicato agli ENDS (Electronic Nicotine Delivery Systems) e poi riportato in italiano dall'AIPO, associazione italiana Pneumologi Ospedalieri (<http://www.aiponet.it/images/prodotti-editoriali/documenti-scientifici/allegati/6/1.pdf>).

Prevenzione secondaria

La sopravvivenza globale del tumore polmonare è, oggi, ancora bassa perché il tumore si manifesta, spesso, tardivamente e viene diagnosticato in fase già avanzata, quando la malattia non è più passibile di interventi locali curativi, quali la chirurgia. Una diagnosi in una fase più precoce, nella quale la malattia fosse ancora asintomatica e potenzialmente curabile, è ancora un obiettivo difficile perché attualmente non esistono programmi di screening del carcinoma polmonare nella popolazione. L’RX torace e l’esame citologico dell’escreato, non sono risultati efficaci nell’impattare sulla prognosi di questi pazienti, pertanto non sono indicati come esami di screening. Negli ultimi anni numerosi studi hanno valutato l’utilizzo della TC spirale a basso contenuto di radiazioni, che ha dimostrato la capacità di individuare tumori nei primi stadi dello sviluppo. In particolare, il primo studio in tal senso è stato quello randomizzato statunitense NLST (National Lung Screening Trial). Tra il 2002 e il 2004, lo studio ha arruolato circa 53.000 soggetti ad alto rischio di tumore polmonare (uomini e donne di età compresa tra 55 e 74 anni, con una storia di fumo pari ad almeno 30 pacchetti/anno e, se ex-fumatori, in cui la cessazione tabagica fosse avvenuta entro i 15 anni precedenti dall’ingresso nello studio). I partecipanti allo screening sono stati randomizzati alla esecuzione di una Tomografia Computerizzata (TC) con tecnica spirale a basso dosaggio (LDTC) o di una radiografia standard del torace in proiezione postero-anteriore, esami eseguiti in entrambi i gruppi di studio subito dopo la randomizzazione e poi a cadenza annuale per due anni consecutivi. Per la prima volta nella storia dello screening per il tumore polmonare, l’esecuzione annuale della LDCT ha dimostrato una riduzione relativa della mortalità per causa specifica pari al 20% rispetto alla esecuzione della radiografia del torace. Questo studio ha favorito, quindi, l’introduzione di raccomandazioni per l’implementazione dello screening annuale tramite LDTC da parte della Task Force di prevenzione negli Stati Uniti e del National Comprehensive Cancer Network (NCCN).

In Europa, sono stati svolti e completati o sono tutt’ora in corso numerosi studi: MILD, ITALUNG, DANTE, DLCST, COSMOS, NELSON, LUSI e UKLS. Fra questi, quello randomizzato e con più elevata numerosità campionaria e periodo di follow-up più duraturo è il NELSON, studio clinico condotto in Olanda e Belgio, tra il 2003 e 2006. Una caratteristica estremamente importante dello studio NELSON è che ha considerato non solo la presenza e le dimensioni delle lesioni polmonari sospette per neoplasia, ma anche del loro volume e, per i reperti di dubbia interpretazione radiologica, del tempo crescita (o tempo di raddoppiamento),

proponendo un algoritmo per la gestione dello screening di grande rilevanza a fronte dei risultati ottenuti, [10].

Lo studio MILD, condotto dall'Istituto Nazionale dei Tumori di Milano su circa 4000 forti fumatori dal 2005 ad oggi – con il contributo del Ministero della Salute, di AIRC, Associazione Italiana per la Ricerca sul Cancro e della Fondazione Cariplo – è l'unico programma randomizzato di screening in cui sia stata programmata l'esecuzione della LDTC, con frequenza annuale o biennale, per un periodo totale superiore a 5 anni. I risultati dello studio MILD dimostrano come un programma di diagnosi precoce che prosegua oltre i 5 anni, fino a raggiungere i 10 anni di screening, possa ottenere una riduzione della mortalità per tumore polmonare pari quasi al 40%. Il follow-up a lungo termine del MILD ha infatti dimostrato che la TAC spirale ripetuta dal quinto al decimo anno ha più che dimezzato la mortalità per cancro polmonare durante gli ultimi 5 anni di screening, rispetto al gruppo di controllo osservazionale, [11].

Nonostante il contributo fondamentale degli studi NLST, NELSON e MILD (che dimostrano il ruolo della TC spirale a basso dosaggio come strumento di screening per il tumore polmonare), esistono certamente numerosi dubbi e punti di discussione, tra cui il numero non trascurabile di falsi positivi e l'incerto rapporto costo/benefici. L'affinamento del rischio post-test basato sui risultati LDCT (qualitativi o quantitativi) è in accertamento, [12]. Sulla base dei suddetti studi e di altri studi randomizzati ed osservazionali, esistono ora i presupposti per realizzare a livello europeo lo screening per tumore polmonare in popolazioni selezionate: in tale contesto, la possibilità di abbinare allo screening strumentale l'analisi di biomarcatori (microRNA, DNA tumorale circolante o DNA mitocondriale) nell'ambito di studi clinici controllati, rappresenta un'opportunità di grande interesse scientifico, che potrebbe prospettare nuove strategie efficaci nella prevenzione e nella terapia di questo tumore, [2]. La cessazione del fumo rimane la strategia più appropriata per la riduzione della mortalità e deve quindi rimanere parte integrante di qualsiasi programma di screening del cancro del polmone.

INQUADRAMENTO DIAGNOSTICO

Inquadramento biologico-classificativo

La classificazione istopatologica raccomandata per i tumori polmonari è quella della World Health Organization (WHO) pubblicata nel 2015. Rispetto alla classificazione del 2004, in

questa nuova classificazione (tabella 1) è fondamentale il ruolo dell'immunoistochimica per la diagnosi e quello della biologia molecolare per individuare terapie personalizzate nei pazienti con malattia avanzata; inoltre, l'approccio all'adenocarcinoma è completamente diverso e si osserva sia una riclassificazione del carcinoma squamoso nei sottotipi cheratinizzante, non cheratinizzante e basaloide, sia una riclassificazione dei carcinomi neuroendocrini in un unico gruppo.

CLASSIFICAZIONE DEI TUMORI POLMONARI	
1-Carcinoma squamo-cellulare	
varianti:	
- cheratinizzante - non cheratinizzante - basaloide	
Lesioni preinvasive (C _{IS})	
2-Adenocarcinoma (ADC)	
lesioni preinvasive:	
- iperplasia adenomatosa atipica - carcinoma in situ mucinoso - carcinoma in situ non mucinoso - ADC minimamente invasivo < 3 cm - ADC a crescita lepidica a invasione stromale < 5 mm	
Invasivo:	
-lepidico	grado 1
- acinare	 grado 2
- papillare	
- micropapillare	 3
- solido grado	
varianti più rare:	
- adenocarcinoma mucinoso - colloide - enterico - fetale - misto	
3-Carcinoma a piccole cellule	

4-Carcinoma a grandi cellule (diagnosi solo chirurgica) varianti: - neuroendocrino - basaloide - carcinoma a cellule chiare - simil-linfoepitelioma - rabdoide -carcinoma con traslocazione NUT
5- Carcinoma adenosquamoso
6- Carcinoma sarcomatoide: varianti: - carcinoma pleomorfo - carcinoma a cellule fusate - carcinoma a cellule giganti - carcinosarcoma - blastoma polmonare
7- Tumori Neuroendocrini - carcinoide tipico - carcinoide atipico - carcinomi a grandi cellule o piccole cellule
8- Carcinomi simil ghiandole salivari - Mucoepidermoidi - Adenoidocistico - Epiteliale-mioepiteliale - Lesioni preinvasive
9- Altri tumori o tumori inclassificabili -carcinoma linfoepitelioma-like -carcinoma nut -tumori mesenchimali - linfangiomatosi polmonare diffusa - tumori miofibroblastici peribronchiali congeniti -emangiendoteliomi epitelioidi - amartomi -tumori mioepiteliali - tumori pecomatosi -tumori miofibroblastici infiammatori

Tabella 1: classificazione WHO istopatologica 2015

Oltre il 95% dei carcinomi polmonari è riconducibile a quattro istotipi principali: carcinoma squamocellulare (SCC), adenocarcinoma (ADC), carcinoma a grandi cellule (LCC) che definiscono i carcinomi polmonari non a piccole cellule (NSCLC) e carcinoma a piccole cellule (SCLC). I carcinomi non a piccole cellule costituiscono circa l'80% dei tumori polmonari. Tra questi l'adenocarcinoma rappresenta il più frequente (>50%) e la sua incidenza è in aumento (soprattutto nelle donne giovani); al contrario il carcinoma squamocellulare è in diminuzione.

Nell'ambito dei NSCLC la conoscenza dell'istotipo è, oggi, fondamentale per impostare una terapia antineoplastica personalizzata e specifica per l'istotipo. La diagnosi delle forme tumorali ben differenziate (Grading G₁) può essere fatta semplicemente utilizzando l'ematossilina-eosina, senza la necessità di ricorrere alle tecniche di immunoistochimica (IHC), che invece risulta fondamentale quando la neoplasia è scarsamente differenziata (G₂), indifferenziata (G₃), o non altrimenti specificata (NOS) e quando si sospetta che la lesione polmonare sia una metastasi da primitivo localizzato in altra sede (NSCC). I markers utilizzati per la diagnosi di adenocarcinoma sono il TTF-1 (Thyroid Transcriptor Factor 1), citocheratina 7 e la Napsina. Per lo squamocellulare si utilizzano la p40, la citocheratina 5/6 e la p63. I migliori marcatori per le neoplasie neuroendocrine rimangono la cromogranina, la sinaptofisina e il CD56, (tabella 2).

	<i>Marker diagnostici</i>								
<i>ISTOTIPO</i>	<i>P63</i>	<i>P40</i>	<i>CK 5/6</i>	<i>CK7</i>	<i>TTF- 1</i>	<i>Napsina</i>	<i>cromogranina</i>	<i>Sinaptofisina</i>	<i>CD56</i>
<i>Carcinoma squamoso</i>	+	+	+						
<i>Adenocarcinoma</i>				+	+	+			
<i>Carcinoma a grandi cellule</i>									
<i>Carcinoma a piccole cellule (SCLC)</i>					+		+	+	+

Tabella 2: Immunoistochimica nella diagnosi delle neoplasie polmonari

La diagnosi, nella maggioranza dei casi, è posta su prelievo citologico o su piccoli campioni biotici prelevati con diverse tecniche (broncoscopia, FNA) e non sul pezzo chirurgico. A causa, quindi, della modesta quantità di campione prelevato, è necessario ridurre al minimo la quota utilizzata per l'immunoistochimica, in modo da preservare più tessuto possibile da destinare alle analisi di biologia molecolare. Nella pratica clinica, infatti, non sono usati tutti i marker suddetti ma solo due markers, uno per istotipo (il TTF-1 per l'ADC e la p40 per l'SCC), che in genere sono sufficienti a differenziare le due tipologie e raggiungere la diagnosi. Una criticità odierna riguarda la necessità di standardizzare la terminologia e i criteri utilizzati nelle diagnosi cito-istologiche, in modo tale da permettere anche un confronto di questi criteri con quelli utilizzati nelle biopsie eseguite sul pezzo chirurgico. La classificazione WHO 2015 ha, finalmente, fornito una classificazione basata proprio su prelievi cito-istologici.

Carcinoma squamocellulare

Il carcinoma squamocellulare (SCC) è un tumore epiteliale maligno che nasce dall'epitelio bronchiale. È caratterizzato da aspetti di cheratinizzazione e/o bridge intercellulari. È l'istotipo maggiormente correlato all'abitudine tabagica insieme ai tumori a piccole cellule ed è, infatti, più frequente in uomini di età avanzata (tra i 50 e i 70 anni), con localizzazione prevalentemente nella regione ilare e parailare (sviluppo centrale). Tuttavia, l'incidenza di casi SCC periferici è in aumento, soprattutto in soggetti più anziani. Nel bronco interessato, il carcinoma squamocellulare può assumere uno sviluppo endobronchiale, ostruendone il lume, oppure uno sviluppo peribronchiale sotto forma d'infiltrazione diffusa della parete bronchiale a manicotto. Si possono sviluppare necrosi centrale e cavitazioni quando raggiunge dimensioni importanti. A livello microscopico, le cellule hanno nuclei pleomorfi, ipercromatici, con il citoplasma eosinofilo o chiaro. Le cellule sono collegate tra loro da ponti intercellulari e si aggregano in nidi e lamine solide con un grado variabile di cheratinizzazione e necrosi. La cheratinizzazione e l'atipia cellulare determinano il grado di differenziazione (Grading) del tumore. Nelle forme più differenziate (G₁), la cheratina forma delle perle cornee mentre in quelle meno differenziate (G₂-G₃) provoca picnosi e condensazione citoplasmatica. Un grading elevato e la presenza di necrosi sono fattori prognostici negativi. Inoltre, l'assenza della cheratinizzazione rende più difficoltosa la diagnosi differenziale con l'adenocarcinoma, rendendo indispensabile l'immunoistochimica.

La classificazione WHO 2015 prevede la distinzione di tre sottotipi: la forma cheratinizzante, non cheratinizzante e basaloide (più del 50% del tumore è costituito da cellule con elevato indice mitotico, aree di necrosi e poco differenziazione squamosa).

Adenocarcinoma

L'adenocarcinoma rappresenta attualmente l'istotipo più comune di cancro del polmone nelle donne (fumatrici e non fumatrici) e negli uomini non fumatori. L'adenocarcinoma si presenta generalmente come un singolo nodulo, periferico e ben delimitato, che nel 90% dei casi si localizza perifericamente nel parenchima polmonare, senza apparenti rapporti con l'albero bronchiale, o in sede sub-pleurica. Sebbene cresca più lentamente rispetto agli squamocellulari, tende a metastatizzare diffusamente e precocemente. L'adenocarcinoma (ADC) è una neoplasia maligna di origine epiteliale in cui si osserva una differenziazione ghiandolare, con presenza di strutture acinose o papillari, e produzione di mucina (80% dei casi). Tuttavia, talvolta può risultare difficile la caratterizzazione sia per la varietà di pattern e citotipi spesso combinati sia perché, a seguito della progressiva perdita della differenziazione, il tumore può assumere un aspetto solido, con elementi cellulari atipici e pleomorfi. Nella maggior parte dei casi all'immunoistochimica si caratterizza per l'espressione di marcatori epiteliali e, soprattutto in forme ben differenziate, è positivo al fattore di trascrizione tiroideo 1 (TTF-1) (CK7, EMA, CEA). Inoltre, nei pazienti con ADC l'individuazione di specifiche alterazioni biomolecolari sono necessarie per formulare una corretta strategia terapeutica, con un impatto importante sulla prognosi. Per esempio, circa nel 10-15% dei pazienti di etnia caucasici e nel 40% dei soggetti asiatici con diagnosi di ADC si sono riscontrate mutazioni attivanti di EGFR a carico degli esoni 18,19, 20, 21, la cui presenza rappresenta il fattore predittivo di risposta a specifici inibitori che hanno rivoluzionato la prognosi di tali pazienti. Il 3-7% degli ADC è caratterizzato da un riarrangiamento dell'oncogene ALK con l'oncogene EML4 sul braccio corto del cromosoma 2, che determina l'attivazione di una specifica tirosinchinasi, coinvolta nei processi di proliferazione e sopravvivenza cellulari ed è bersaglio di inibitori specifici. Il riarrangiamento di ROS-1, gene che codifica per un recettore di membrana con attività tirosino-chinasica coinvolto nella proliferazione cellulare, è presente in circa l'1-2% degli ADC e rappresenta un recente target terapeutico.

Carcinoma a grandi cellule

Il carcinoma a grandi cellule è un NSCLC che viene diagnosticato per esclusione, non presentando aspetti citoarchitettureali di tipo neuroendocrino, squamoso o ghiandolare. Rappresenta il 3 % dei tumori polmonari e corrisponde al NSCLC N.A.S. riscontrato su campione operatorio. Si presentano tipicamente con grandi masse periferiche, ma possono anche coinvolgere i grossi bronchi. Spesso invadono il foglietto pleurico viscerale, la parete toracica e le strutture contigue. Le cellule presentano grossi nuclei, nucleoli prominenti, intensamente cromofili, e una quota modesta di citoplasma. Anche nell'ambito delle tecniche di immunoistochimica e di caratterizzazione molecolare la diagnosi è di esclusione e la riduzione dei casi di GSC indifferenziato sembra in diminuzione dopo l'introduzione del TTF1 nella pratica diagnostica: la maggior parte dei LCC è stata riclassificata come adenocarcinoma, alcuni si sono dimostrati dei tumori squamocellulari e solo poche forme sono rimaste inclassificabili. All'interno di questi ultimi vengono inseriti il carcinoma linfoepitelioma-like e il carcinoma con traslocazione NUT.

Tumori neuroendocrini del polmone

Sono tumori rari che originano dal sistema neuroendocrino diffuso. Essi rappresentano il 25% dei tumori polmonari e la localizzazione broncopolmonare rappresenta il secondo sito più colpito dopo quello gastrointestinale. Questa tipologia di tumore include uno spettro di lesioni diverse per morfologia, basi molecolari e comportamento clinico. I quattro tipi principali sono il carcinoma a piccole cellule (SCLC), che rappresenta il 15-20% delle forme ed è il più frequente, il carcinoma neuroendocrino a grandi cellule (LCNEC), che si manifesta nel 3% dei casi, il carcinoide tipico (2%) e il carcinoide atipico (0,2%).

Carcinoma a piccole cellule

Il carcinoma a piccole cellule costituisce circa il 15-20% di tutti i carcinomi del polmone. Solitamente si sviluppa a livello centrale o peri-ilare ed è una lesione ampiamente necrotica; solo raramente è un nodulo periferico. È più frequente nei maschi fumatori con un'età media di 60 anni; è un tumore maligno, particolarmente aggressivo con prognosi spesso infausta

perché in oltre il 70% dei casi viene riscontrata quando è già in fase avanzata, precludendo qualsiasi terapia chirurgica. Le metastasi sono nodali locoregionali e, nei due terzi dei casi, a distanza, soprattutto a encefalo, fegato, surrene e osso. La sopravvivenza media è di 3 mesi nei pazienti non trattati; il 90% dei pazienti trattati sopravvive 16 mesi, solo il 13% sopravvive a 2 anni, mentre meno del 5% dei pazienti sopravvive a 10 anni.

A livello microscopico, è formato da cellule rotondeggianti, di piccole dimensioni, con scarso citoplasma e nuclei con cheratina finemente granulare. La necrosi è in genere massiccia e l'attività mitotica è elevata. I marcatori neuroendocrini che guidano alla diagnosi di SCC sono la cromogranina A e la sinaptofisina, l'espressione delle molecole di adesione delle cellule neurali (NCAM). Un'ulteriore conferma può essere data ricercando il gene anti-apoptotico Bcl-2, iperespresso in oltre il 90% di questi tumori. La classificazione WHO 2015 riconferma la precedente.

Carcinoma neuroendocrino a grandi cellule (LCNEC)

I carcinomi neuroendocrini a grandi cellule costituiscono il 3-5% di tutti i tumori polmonari e il 15 % dei tumori neuroendocrini. Mentre la precedente classificazione dell'Organizzazione mondiale della sanità (OMS) del 2004 classificava la LCNEC come una variante dei carcinomi a grandi cellule, nell'attuale classificazione 2015 dell'OMS, sono stati inclusi nello spettro delle neoplasie neuroendocrine come neoplasie di alto grado insieme a SCLC e sono distinte dalle altre neoplasie neuroendocrine polmonari, tra cui carcinoidi tipici di basso grado (TC) e carcinoidi atipici di grado intermedio (AC). Possono avere una localizzazione centrale o periferica, sono ben delimitati e con superficie di colore bianco-giallo ed estese aree emorragiche e di necrosi. I pazienti con LCNEC hanno una prognosi sfavorevole.

LCNEC può ospitare componenti di adenocarcinoma, carcinoma a cellule squamose, carcinoma a cellule giganti; tali tumori sono chiamati LCNEC combinati. L'adenocarcinoma è il tipo istologico più comune trovato combinato con LCNEC. Quando SCLC è combinato con LCNEC, il tumore è sia clinicamente che morfologicamente visto come un SCLC. [13]

Carcinoidi

I carcinoidi, pur essendo inclusi nel gruppo dei tumori neuroendocrini polmonari, insieme a SCLC e LCNEC, si differenziano sotto il profilo isto-genetico, epidemiologico, clinico, prognostico e terapeutico. I carcinoidi tipici (TC) sono NET di basso grado con meno di 2 mitosi/10HPF ($<2\text{mitosi}/2\text{mm}^2$) e assenza di necrosi. I carcinoidi atipici (AC) sono NET di grado intermedio con 2-10 mitosi/10HPF. Al contrario, nei SCLC e LCNET l'indice mitotico ($>10\text{ mitosi}/10\text{HPF}$, di solito $>50/2\text{mm}^2$) e il numero di mutazioni geniche sono molto più alti e i processi necrotici molto più frequenti. I carcinoidi sono i tumori polmonari più frequenti dell'infanzia e nell'adolescenza tardiva, ma si osservano ad ogni età e senza predilezione di sesso. Sono associati all'abitudine tabagica. La sopravvivenza a 10 anni per i TC è dell'82-95%, per gli AC del 39-59%. I TC si localizzano centralmente (90%) e sono metastatici fino al 15% dei casi, di solito ai linfonodi regionali, con un tempo medio di recidiva di 4 anni; mentre gli AC, meno frequenti, sono metastatici a livello regionale o a distanza (soprattutto epatiche ed ossee) fino al 50% dei casi, con un tempo medio di recidiva di 1,8 anni. Clinicamente, possono essere del tutto silenti ed essere diagnosticati come incidentalomi oppure possono provocare una sintomatologia di tipo ostruttivo; i sintomi respiratori più frequenti sono infezioni ricorrenti, tosse, emottisi, dolore toracico, dispnea e respiro sibilante. In rari casi, l'ipersecrezione ormonale rivela il tumore sottostante. Risultano positivi a tutti i marker neuroendocrini (sinaptofisina, cromogranina A, CD56 e CD57). Nel 20% dei casi sono negativi per citocheratine ed esprimono marcatori differenziativi polmonari come TTF1.

Anche se nella maggior parte dei casi SCLC e carcinoidi possono essere differenziati avendo a disposizione del buon materiale istologico semplicemente fissato con tecnica ematossilina-eosina, l'immunoistochimica risulta estremamente utile. La funzione del Ki-67 è principalmente quella di distinguere i NET ad alto grado dai carcinoidi, soprattutto in piccole biopsie con aree di necrosi tumorale, ma non sembra attendibile nel saper distinguere tra carcinoide tipico e atipico. Al contrario, l'indice mitotico è essenziale sia per discriminare tra forme ad alto e basso grado sia per separare quelle a basso grado tra loro, [14].

Carcinoma adeno-squamoso

La diagnosi è da porre solo in caso di campione operatorio e quando siano presenti due componenti riconoscibili morfologicamente di adenocarcinoma e carcinoma squamocellulare rappresentate per almeno il 10% dell'intera neoplasia.

Carcinomi sarcomatoidi

Esistono cinque varianti: il carcinoma pleomorfo (presenza di una componente convenzionale accanto ad una componente a cellule fusate e/o giganti), il carcinoma a cellule fusate, il carcinoma a cellule giganti, il carcino-sarcoma (presenza di una componente convenzionale accanto ad una popolazione neoplastica di sarcoma con aree eterologhe di osteosarcoma e/o condrosarcoma e/o rhabdomyosarcoma e/o leiomyosarcoma) ed il blastoma polmonare. La diagnosi andrebbe posta solo su campione operatorio, anche se una diagnosi di "possibilità" è permessa quando la biopsia sia sufficientemente grande da permettere di apprezzare una componente sarcomatoide.

Altri tumori primitivi

Tumori benigni (papillomi, adenomi), tumori mesenchimali (amartoma, condroma, tumore miofibroblastico infiammatorio, linfangioleiomiomatosi, emangioendotelio epitelioide ed angiosarcoma, blastoma pleuropolmonare, sarcoma sinoviale, tumore fibroso solitario, sarcoma dell'arteria e della vena polmonare, tumori mioepiteliali), linfomi e tumori di origine ectopica (tumori germinali, timoma intrapolmonare, melanoma, meningioma).

Caratteristiche genetico-molecolari

La carcinogenesi è un processo che consta di numerosi step, attraverso i quali si realizza la graduale trasformazione di un normale epitelio bronchiale in carcinoma polmonare. L'esposizione prolungata ai cancerogeni ambientali suddetti e, in particolare, al fumo di tabacco portano all'accumulo sequenziale di modificazioni genetiche a carico di specifici geni (oncogeni, oncosoppressori e geni del mismatch repair) ed epigenetiche, che nel complesso

innescano un insieme di alterazioni che hanno come risultato finale un'intensa proliferazione dell'epitelio, con aberrazioni dell'architettura del tessuto polmonare, fino alla sviluppo della neoplasia. Da queste considerazioni si deduce che al disordine neoplastico si associano alterazioni microscopiche, macroscopiche e molecolari, che evolvono in coerenza nel tempo e nello spazio. Occorrono, tuttavia, molti anni affinché lo stimolo cancerogeno induca alterazioni tali da innescare lo sviluppo di tumore.

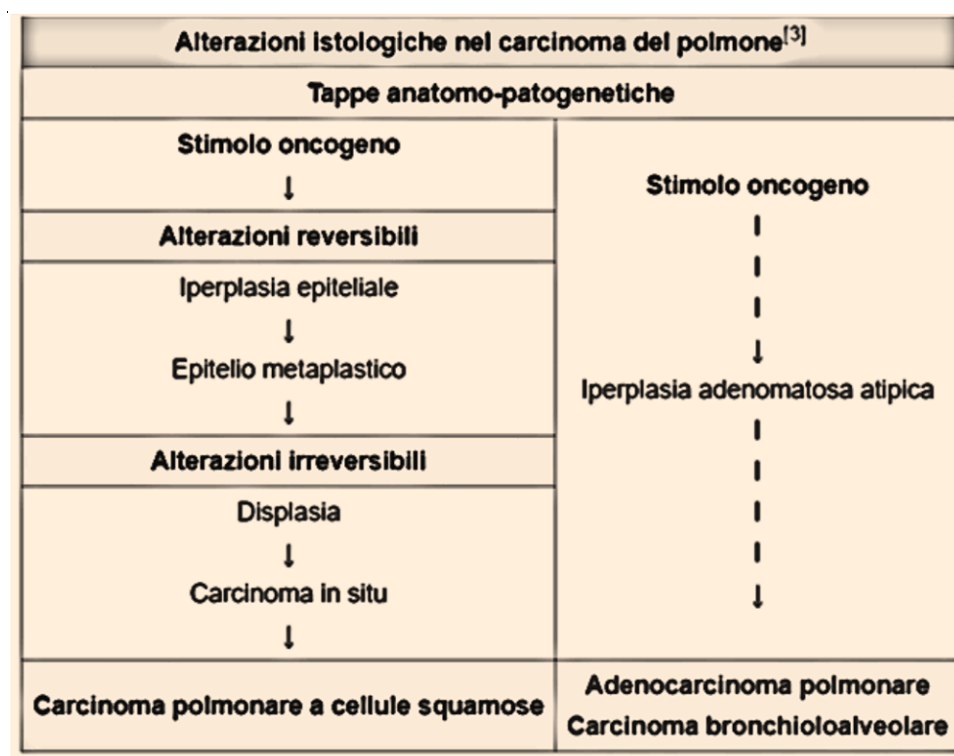


Tabella 3 modello cancerogenesi tumore polmonare

Come illustrato nella *Tabella 3*, nell'epitelio bronchiale l'esposizione ripetitiva allo stimolo oncogeno conduce a un'intensa proliferazione (iperplasia), che tuttavia non possiede ancora le alterazioni genetiche tipiche del tumore (ed è ancora reversibile). Con il tempo e il perdurare dello stimolo, le cellule che costituiscono il tessuto iperplastico possono andare incontro a un processo definito metaplasia, un particolare evento caratterizzato dalla trasformazione di un tipo cellulare in un altro. Nel caso del polmone, le cellule che compongono l'epitelio si trasformano da cilindriche a fusate, assumendo un aspetto pavimentoso stratificato (metaplasia squamosa). Segue la displasia, una condizione nella quale le cellule vanno incontro a una proliferazione non più ordinata in base alla fisiologica anatomia del tessuto. Nel polmone questo è visibile, poiché le cellule pavimentose non si disporranno più verso il

lume del bronco, ma tenderanno ad accumularsi negli strati medi e inferiori della mucosa, testimoniando che le cellule alterate sono svincolate dalla polarizzazione imposta dall'epitelio stesso. La displasia è un processo irreversibile e dal quale si genera il carcinoma in situ, definito come una lesione neoplastica che non ha ancora oltrepassato la membrana basale. Questi eventi descrivono le tappe patogenetiche che caratterizzano la genesi del carcinoma polmonare a cellule squamose; tuttavia è stato messo in evidenza che, a differenza di questo tipo, l'adenocarcinoma polmonare e il carcinoma bronchioloalveolare originano da un'alterazione pre-neoplastica denominata iperplasia adenomatosa atipica, caratterizzata da un'intensa proliferazione di strutture ghiandolari nel contesto del tessuto polmonare.

Carcinogenesi molecolare

Le alterazioni molecolari che sottendono la neoplasia possono riguardare vie di segnalazione cellulare che garantiscono l'autosufficienza della crescita cellulare (EGFR, Myc, Ras), meccanismi di evasione dall'apoptosi (p53, Bcl2), angiogenesi, insensibilità all'invecchiamento cellulare.

Attualmente solo EGFR, ALK, ROS-1 e BRAF rappresentano bersagli molecolari con terapia specifica disponibile dunque vanno testati, come sopra riportato.

EGFR

Il Recettore per il Fattore di Crescita Epiteliale (EGFR o erb-1) è una proteina transmembrana presente nelle cellule dell'epitelio bronchiale. Le alterazioni dell'EGFR coinvolte nello sviluppo della neoplasia sono tre:

- Iperespressione dei ligandi di EGFR: una continua stimolazione dell'EGFR, benché non sia sufficiente ad innescare il processo di carcinogenesi, porta ad un continuo stimolo proliferativo, che favorisce lo sviluppo di ulteriori mutazioni.
- Amplificazione di EGFR: Se il numero di recettori per unità di superficie cellulare aumenta, aumenta anche la risposta della cellula al ligando esterno. Le cellule neoplastiche che possiedono più copie del gene di EGFR o un gene costitutivamente espresso, hanno maggiore capacità proliferativa. Tale condizione è più frequente nei fumatori e si associa ad una prognosi peggiore.
- Mutazioni attivanti di EGFR: Le mutazioni attivanti del gene di EGFR rendono il recettore costitutivamente attivo anche in assenza di ligando. Tali mutazioni sono

presenti nel 20% dei NSCLC (Non Small Cell Lung Cancer) e nell'80% di NSCLC non responsivi a terapia, con maggiore frequenza nell'adenocarcinoma polmonare, nel sesso femminile, nei non fumatori e nei soggetti asiatici. Tali mutazioni si accompagnano ad una prognosi migliore. L'attivazione di EGFR induce una serie di processi di carcinogenesi in particolare inibizione dei processi apoptotici, stimolazione della proliferazione e della differenziazione cellulare, induzione dei processi angiogenetici e promozione dell'invasione e della migrazione cellulari.

Le tre regioni del gene EGFR più comunemente coinvolte da mutazioni attivanti sono l'esone 18, il 19 e il 21. Le alterazioni più frequenti sono rispettivamente la delezione DEL746-750 sull'esone 19 e la mutazione puntiforme L858R sull'esone 21. Nel NSCLC (in particolare nel 10-15% degli ADC dei pazienti caucasici) sono state identificate mutazioni attivanti a carico degli esoni 18, 19, 20 e 21 di EGFR, che predicono una sensibilità, variabile in relazione al tipo di mutazione, alle terapie a bersaglio molecolare, rappresentate dagli inibitori tirosin-chinasici dell'EGFR, di prima (gefitinib ed erlotinib), seconda (afatinib, dacomitinib) e terza generazione (osimertinib), [15].

Le raccomandazioni elaborate dall'AIOM in collaborazione con la Società Italiana di Anatomia Patologica e Citologia diagnostica (SIAPEC) prevedono che:

- La determinazione dello stato mutazionale di EGFR si rende necessaria per la scelta della migliore strategia terapeutica in pazienti selezionati con NSCLC in stadio avanzato;
- Possono essere sottoposti a esame mutazionale del gene EGFR i pazienti con NSCLC ad istotipo ADC, CGC, NSCLC misto con ADC e NSCLC N.A.S., i quali presentano la più alta probabilità di riscontro di mutazioni; nei casi di carcinoma squamoso "puro" (p40 +/TTF1-), il paziente può non essere testato in quanto sicuramente EGFR non mutato, con l'eccezione dei rari casi di carcinoma squamoso in pazienti giovani o non fumatori, in cui il test va comunque eseguito.
- La determinazione delle mutazioni di EGFR può essere eseguita su pezzo operatorio oppure su prelievo biotico o citologico del tumore primitivo e/o della metastasi;
- Nei pazienti non fumatori, deboli fumatori (<15 pacchetti/anno o ≤ 5 sigarette al giorno) ed ex-fumatori (da ≥ 15 anni) con gli istotipi suddetti, in cui non è disponibile un adeguato materiale, può essere indicato un ulteriore prelievo biotico per permettere la successiva determinazione molecolare qualora

cl clinicamente indicato. Se un campione del tumore non è valutabile o disponibile, allora può essere utilizzato il DNA tumorale circolante (ctDNA) ottenuto da un campione di sangue (plasma).

Oltre alle suddette mutazioni coinvolte nel processo di carcinogenesi, ne esistono altre che possono insorgere successivamente e causare resistenza agli stessi farmaci. I due principali meccanismi di resistenza dovuti a nuove mutazioni sono:

- cambiamento sterico nella tasca di legame per il farmaco;
- maggior affinità per l'ATP piuttosto che per il farmaco della tasca che lega l'ATP, tasca in cui si legano gli inibitori di EGFR.

Le resistenze acquisite compaiono tra i 6 e i 12 mesi dall'inizio della terapia e in molti casi (circa il 50%) è dovuta alla mutazione T790M dell'esone 20.

La T790M è associata ad una riduzione del tempo trascorso tra l'inizio della terapia e la progressione tumorale (PFS: progression-free-survival) e ad un peggioramento della prognosi. Attualmente l'individuazione di tale mutazione di resistenza è necessaria nella pratica clinica per l'introduzione di un TKI di terza generazione in grado di inibire tale mutazione. Molteplici studi e meta-analisi hanno valutato l'accuratezza diagnostica dell'analisi su ctDNA per l'identificazione delle più frequenti mutazioni attivanti del gene EGFR (delezioni esone 19, p.L858R dell'esone 21) in pazienti naive con NSCLC avanzato. Nel complesso questi studi hanno dimostrato una buona specificità del test EGFR su plasma, in genere superiore al 90%. La sensibilità risulta invece essere inferiore, con oscillazioni tra il 50% e l'80%, in funzione della tecnologia impiegata.

Sulla base di tali evidenze la valutazione dello stato mutazionale del gene EGFR su biopsia liquida è attualmente raccomandata come possibile alternativa all'analisi su tessuto tumorale nei pazienti con nuova diagnosi di NSCLC avanzato in cui la quantità e/o qualità del tessuto disponibile non siano sufficienti per effettuare le analisi molecolari previste. In caso di risultato negativo (assenza di mutazioni a carico degli esoni analizzati di EGFR), è indicato un ulteriore prelievo biotico per permettere la determinazione molecolare qualora clinicamente indicato, [3].

EML4-ALK

Il gene c-ALK codifica per un recettore tirosinchinasico normalmente assente nel polmone.

Nel 3-7% degli ADC si può osservare attivazione costitutiva del gene a causa del riarrangiamento di ALK con il gene EML4 (di solito avviene sul braccio corto del cromosoma 2, più raramente con altri geni di fusione). Infatti, il riarrangiamento produce una specifica proteina ad attività tirosino-chinasica coinvolta nei processi di proliferazione e sopravvivenza cellulare. Si riscontra più frequentemente nelle forme mucinose, in soggetti giovani-adulti e non fumatori. La determinazione del riarrangiamento del gene ALK è necessaria per selezionare i pazienti da sottoporre a trattamento con inibitori tirosino-chinasici specifici di ALK, di prima (crizotinib), seconda (alectinib, ceritinib), e nuova generazione (lorlatinib, brigatinib), [16].

L'AIOM ha elaborato delle raccomandazioni anche in merito alla determinazione del riarrangiamento di ALK:

- l'esame di ALK trova indicazione nei pazienti con NSCLC con istotipo adenocarcinoma, carcinoma a grandi cellule, NSCLC misto con adenocarcinoma, o NSCLC N.A.S., che presentano la più alta probabilità di riscontro di riarrangiamenti del gene;
- in base alle conoscenze attuali, la determinazione delle alterazioni di ALK può essere eseguita su pezzo operatorio, oppure su prelievo biotico o citologico del tumore primitivo e/o della metastasi;
- nei pazienti a più alta probabilità in assoluto di alterazioni di ALK, ovvero non fumatori, deboli fumatori (< 15 pacchetti/anno o ≤ 5 sigarette al giorno) ed ex-fumatori (da ≥ 15 anni) con gli istotipi suddetti, per i quali non sia disponibile un adeguato materiale, può essere indicato un ulteriore prelievo biotico per permettere la successiva determinazione molecolare quando clinicamente indicato.

Inizialmente, l'indagine diagnostica di riferimento per la determinazione di ALK era la FISH (Fluorescence In Situ Hybridization). Negli ultimi anni, le evidenze a supporto dell'impiego dell'immunoistochimica (IHC) sono notevolmente aumentate. La norma dell'autorizzazione della rimborsabilità di crizotinib da parte di AIFA (aprile 2015) specifica che i test utilizzabili per l'identificazione dei pazienti con riarrangiamento di ALK, eleggibili per il trattamento con crizotinib, sono sia l'IHC che la FISH. Per il test FISH è previsto un cut-off del 15% di cellule neoplastiche riarrangiate per esprimere la positività. In IHC è possibile utilizzare diversi anticorpi anti-ALK. In seguito all'approvazione di alectinib come

prima linea di trattamento per i pazienti con NSCLC ALK-riarrangiati, e date le più recenti evidenze della letteratura scientifica, è possibile oggi analizzare i riarrangiamenti di ALK anche mediante specifici pannelli, validati per uso diagnostico in vitro dalla comunità europea, in Sequenziamento Genico di Nuova Generazione (NGS).

ROS-1

ROS1 è un recettore tirosin-chinasico, simile come struttura alla proteina ALK. Il riarrangiamento di ROS1 è un'anomalia cromosomica che è descritta in numerose cellule tumorali tra cui quelle del polmone. Il gene ROS1 codifica per una proteina che è coinvolta nella normale crescita e divisione cellulare. Nelle cellule neoplastiche quando il gene viene riarrangiato, la proteina anormale può quindi determinare una crescita e una divisione anomale della cellula. Nei pazienti con NSCLC, circa il 1-2% è positivo per un riarrangiamento del gene ROS1, ed è mutuamente esclusivo al riarrangiamento di ALK. I pazienti positivi per il riarrangiamento di ROS1 tendono ad essere più giovani, con un'età media di circa 50 anni e sono non fumatori, con una diagnosi di adenocarcinoma.

Nonostante si tratti di una alterazione rara, è di fondamentale importanza che venga testata congiuntamente alle altre alterazioni molecolari, poichè rappresenta un importante fattore predittivo di risposta ad alcuni farmaci inibitori tirosino-chinasici, attualmente disponibili nella pratica clinica, come il crizotinib, [17].

Nello specifico, le linee guida Aiom 2019 hanno espresso le seguenti considerazioni riguardo alla determinazione dei riarrangiamenti di ROS1:

- L'analisi dei riarrangiamenti di ROS1 trova indicazione nei pazienti con NSCLC con istotipo ADC, CGC, NSCLC misto con ADC e NSCLC N.A.S., che presentano la più alta probabilità di riscontro di riarrangiamenti del gene.
- La determinazione dei riarrangiamenti di ROS1 può essere eseguita su pezzo operatorio, oppure su prelievo biotico o citologico del tumore primitivo e/o della metastasi.
- Nei pazienti a più alta probabilità dei riarrangiamenti di ROS1, ovvero non fumatori, deboli fumatori (<15 pacchetti/anno o ≤ 5 sigarette al giorno) ed ex-fumatori (da ≥ 15 anni) con gli istotipi suddetti, per i quali non sia disponibile un adeguato materiale,

può essere indicato un ulteriore prelievo biotico per permettere la successiva determinazione molecolare qualora clinicamente indicato.

Inizialmente, l'indagine diagnostica di riferimento per la determinazione dei riarrangamenti di ROS1 era la FISH. Negli ultimi anni, le evidenze a sostegno della tecnica IHC sono aumentate, supportando tale tecnica come sola modalità di screening. Ad oggi comunque, qualora un campione risultasse positivo in IHC, il dato richiede ancora una conferma in FISH. Per la FISH è previsto un cut-off del 15% di cellule neoplastiche riarrangiate per considerare il tumore positivo. Anche nel caso della rilevazione dei riarrangamenti di ROS1, date le più recenti evidenze della letteratura è possibile effettuare analisi mediante specifici pannelli, validati per uso diagnostico in vitro dalla comunità europea (CE - IVD), in Sequenziamento Genico di Nuova Generazione (NGS).

BRAF e HER 2

B-RAF è una serina-treonina chinasi che collega GTPasi RAS ad attivatori della famiglia MAPK. Mutazioni di B-RAF si osservano nell'1,3% di NSCLC, prevalentemente adenocarcinomi. Nell'ambito delle neoplasie polmonari sono coinvolte la mutazione puntiforme c.1799T>A a carico dell'esone 15 del gene BRAF (responsabile della variazione amminoacidica p.V600E) e le mutazioni attivanti a carico della regione del gene HER2, che codifica per il dominio tirosino - chinasi della relativa proteina. La Food and Drug Administration, a giugno 2017, ha ampliato le indicazioni per dabrafenib e trametinib per includere il trattamento di pazienti con carcinoma polmonare metastatico non a piccole cellule (NSCLC) con mutazioni BRAF V600E, [18]. Studi clinici prospettici randomizzati hanno dimostrato che i pazienti con mutazione p.V600E a carico dell'esone 15 del gene BRAF ricevono un beneficio dal trattamento con la combinazione di questi due inibitori tirosin-chinasici, dabrafenib e trametinib.

HER-2 o ERBB-2 fa parte della stessa famiglia di EGFR. È iperespresso nel 20% dei NSCLC e in più dell'80% dei casi si tratta di inserzioni nell'esone 20. Nel 2-4% dei casi si tratta di ADC e si presenta prevalentemente in donne non fumatrici. I pazienti con mutazioni attivanti a carico della regione del gene HER2 che codifica per il dominio tirosino - chinasi della relativa proteina risultavano piuttosto sensibili alla terapia con Afatinib. Pertanto, sono da incoraggiare ulteriori studi per gli adenocarcinomi nella speranza di trovare terapie maggiormente efficaci, [19].

RET, MET, KRAS

Altre alterazioni molecolari recentemente riscontrate nell'ADC, ma per le quali non vi sono ancora farmaci approvati in pratica clinica in Italia, ma per cui esistono studi clinici attivi, includono i riarrangiamenti dei geni RET ed NTRK 1-3, le mutazioni che causano una maturazione aberrante del trascritto a livello dell'esone 14 di MET e la mutazione G12C dell'esone 2 del gene KRAS, [20].

K-RAS

K-RAS è una GTP-asi di basso peso molecolare. La proteina Ras rappresenta un secondo messaggero coinvolto nel processo di proliferazione e differenziazione cellulare e in particolare, è implicato nella via trasduzionale di EGFR. Molto spesso si tratta di mutazioni puntiformi responsabili di sostituzioni aminoacidiche nella glicina ai codoni 12 e 13 dell'esone 2 che provocano una attivazione costitutiva della via di segnale RAS/MAP-chinasi indipendente dall'attivazione di EGFR. Questo induce una proliferazione cellulare incontrollata, in assenza di stimolo esterno. Le mutazioni si osservano in circa il 30% degli adenocarcinomi, in particolare nella popolazione caucasica fumatrice ed in forme mucinose (20-30%). Inoltre, negli adenocarcinomi si osservano spesso mutazioni mutualmente esclusive dei geni KRAS ed EGFR. Mutazioni attivanti del gene K-Ras si associano all'abitudine al fumo di sigaretta e alla resistenza insorta durante il trattamento chemioterapico. La mutazione di K-RAS ha un ruolo prognostico negativo, ma per ora la sua determinazione contemporaneamente ad EGFR e ALK rimane opzionale. [21]

MET

Il gene MET codifica per un recettore tirosin-kinasi transmembrana che funziona come un recettore HGF (fattore di crescita per gli epatociti) ed è coinvolto nell'invasione, nella metastatizzazione e nell'angiogenesi tumorale. MET ha come unico trasduttore Gab-1, che attiva sia il pathway di Erk sia quello di PI3K i quali regolano rispettivamente la proliferazione e la sopravvivenza cellulare attraverso il pathway di Akt/PKB. Entrambe i pathways mediano l'adesione, la motilità e l'invasione cellulare. Le molecole a valle coinvolte nella regolazione della motilità e della migrazione indotta da MET includono caderine, integrine, kinasi di focale adesione, e paxillina. La paxillina può essere

somaticamente mutata nei tumori polmonari ed è un importante target a valle di MET. Inoltre, il segnale di MET è coinvolto nella regolazione dell'angiogenesi tumorale.

L'amplificazione di MET si osserva nell'1-7% di NSCLC, sia ADC sia SCC, e correla con una prognosi sfavorevole. Le evidenze precliniche e cliniche suggeriscono un ruolo dell'attivazione di MET sia come driver oncogenico primario in sottoinsiemi di carcinoma polmonare, sia come driver secondario della resistenza acquisita alla terapia mirata in altri sottogruppi genomici. Attualmente sono in corso numerosi studi con farmaci target diretti verso MET e continuano i tentativi di definire i criteri per l'uso ottimale di una combinazione di inibitori del MET e dell'EGFR in cui il MET agisce da copilota bersaglio, in particolare nei pazienti con mutazione dell'EGFR, [22].

RET

Circa l'1,3% dei tumori polmonari valutati hanno cambiamenti cromosomici che portano a geni di fusione RET. Questi riarrangiamenti genetici sembrano verificarsi quasi interamente in adenocarcinomi. I tre geni di fusione riportati sono CCDC6-RET, KIF5B-RET e TRIM33-RET. Non esiste attualmente un test standard per l'identificazione delle fusioni RET nei campioni dei pazienti, ma l'ibridazione in situ a fluorescenza (FISH) o il sequenziamento mirato / sequenziamento di prossima generazione sono potenziali metodi. Mentre le conseguenze funzionali delle proteine di fusione RET nell'adenocarcinoma polmonare non sono completamente comprese, le fusioni RET sono oncogeniche in vitro e in vivo. In modelli in vitro, i prodotti di fusione RET possono essere sensibili agli inibitori della chinasi multi-target come vandetanib, sorafenib e sunitinib. Attualmente, un inibitore specifico solo per RET non è disponibile, ma studi con inibitori di RET sono stati condotti in NSCLC. Cabozantinib, vandetanib, sunitinib, lenvatinib e nintedanib hanno ottenuto risposte tumorali in circa il 30% di questi pazienti in studi retrospettivi. Gli studi prospettici di fase II hanno studiato l'attività e la tossicità di cabozantinib, vandetanib, sorafenib e lenvatinib e non hanno raggiunto tassi di risposta significativamente più elevati. Tuttavia, usando inibitori della multichinasi per colpire la RET, si è rilevata la criticità delle tossicità fuori bersaglio, derivante dalle conseguenti concomitanti inibizioni di VEGFR ed EGFR. Di conseguenza, questi inibitori della multichinasi non possono essere erogati alla dose necessaria per l'inibizione della RET. Oggi incoraggianti prospettive derivano dallo sviluppo di inibitori selettivi della RET con elevata potenza, ma senza tossicità off-target. Sono, inoltre,

disponibili solo informazioni limitate sull'esecuzione di queste terapie in pazienti i cui tumori possiedono fusioni RET, [23].

PDL1

Programmed death-ligand 1 (PD-L1) è una proteina transmembrana che svolge un ruolo importante nella soppressione del sistema immunitario durante particolari eventi come gravidanza, allotrapianti tissutali, malattie autoimmuni e altri stati patologici come l'epatite. Normalmente il sistema immunitario reagisce agli antigeni estranei associati a segnali di pericolo esogeni o endogeni, che innescano una proliferazione di cellule T CD8 + antigene-specifiche e / o cellule helper CD4 +. Il legame di PD-L1 a PD-1 trasmette un segnale inibitorio che riduce la proliferazione delle cellule T antigene-specifiche nei linfonodi, riducendo contemporaneamente l'apoptosi nelle cellule T regolatorie (cellule T anti-infiammatorie e soppressive) - ulteriormente mediato da una regolazione inferiore del gene Bcl-2. PD-L1 è stato recentemente dimostrato svolgere un ruolo fondamentale nel tumor immune escape, essendo espresso in molte cellule tumorali tra cui quelle del tumore polmonare. Attualmente numerosi farmaci anti PD-1 (nivolumab e pembrolizumab) e anti PD-L1 (atezolizumab e durvalumab) sono stati approvati nel trattamento del tumore polmonare e l'espressione di tale marcatore attraverso immunostochimica è attualmente fondamentale per impostare l'iter terapeutico dei pazienti in stadio avanzato. Infatti, possono accedere a tale trattamento soltanto quei pazienti il cui campione tissutale, sia istologico che citologico, fissato in formalina, incluso in paraffina, e testato con cloni anticorpali validati, mostri una positività di espressione per PD-L1 in un numero uguale o maggiore al 50% delle cellule neoplastiche valutate secondo Tumor Proportional Score (TPS), su almeno 100 cellule neoplastiche. Per l'eleggibilità alla seconda linea di trattamento col pembrolizumab, il livello di espressione di PD - L1 deve invece essere maggiore o uguale all'1%, [24].

Secondo le linee guida Aiom 2019:

- La valutazione dell'espressione di PD - L1 trova indicazione nei pazienti con NSCLC con istotipo ADC, CS, CGC, NSCLC misto con ADC e NSCLC N.A.S.
- L'analisi dell'espressione di PD - L1 può essere eseguita su pezzo operatorio, oppure su prelievo biotico o citologico del tumore primitivo e/o della metastasi; il prelievo citologico deve essere fissato in formalina ed incluso in paraffina (cell - block).

- Nei pazienti che presentino negatività per le mutazioni di EGFR, riarrangiamenti di ALK e ROS1, per i quali non sia disponibile adeguato materiale, può essere indicato un ulteriore prelievo biotico per permettere la successiva valutazione qualora clinicamente indicato.

Diagnosi

La diagnosi avviene più frequentemente in fase avanzata con paziente che si presenti con sintomi aspecifici sistemici o a seguito dell'esecuzione di un esame radiografico toracico o TC eseguito per un altro motivo.

Presentazione clinica

La sintomatologia può essere correlata a quattro quadri clinici:

1. Tumore localizzato (crescita locale del tumore) e invasione o ostruzione delle strutture adiacenti
2. Sindromi da diffusione toracica (S. di Claude Bernard Horner, S. di Pancoast);
3. Metastasi a distanza (Sistema nervoso centrale, ossa, fegato, linfonodi, surrene) ma anche allo stesso polmone, ai reni e al pericardio;
4. Produzione di ormoni che inducono sindromi paraneoplastiche (SIADH)

1. Sintomi locali

- Tumore in sede centrale:
 - Tosse secca e stizzosa, tipica dei tumori localizzati alla biforcazione tracheale o a livello dei primi bronchi, ricchi di recettori irritativi;
 - Dispnea
 - Emofte e/o emottisi;
 - Dolore toracico;
 - Polmonite ricorrente (il ristagno di muco favorisce la sovrainfezione batterica);
 - Atelettasia del parenchima a valle, per completa ostruzione bronchiale (all'auscultazione si esprime con ronchi, sibili e ottusità);
- Tumore periferico:
 - Tosse non sempre presente (tosse produttiva nell'adenocarcinoma variante mucinosa);

- dolore toracico, per invasione della pleura. Può associarsi a dispnea o per un importante versamento pleurico a carattere essudativo ed emorragico, o per insufficienza restrittiva.

L'invasione mediastinica può comportare la compressione di strutture nervose (nervo frenico, nervo laringeo ricorrente, fibre simpatiche), vascolari venose (edema a mantellina, turgore vene del collo e dell'arto superiore, formazione di circoli collaterali), dell'esofago (rigurgito, disfagia e scialorrea), del foglietto pericardico (versamento pericardico e segni di tamponamento cardiaco come polso paradossale, tachicardia, sfregamento pericardico, toni parafronici, turgore delle giugulari).

2. Sindromi da diffusione toracica

- Sindrome di Claude Bernard Horner: I sintomi principali, dovuti all'infiltrazione del ganglio stellato (ganglio cervicale inferiore della catena simpatica), sono miosi, enoftalmo e ptosi palpebrale.
- Sindrome di Pancoast: si manifesta con dolore a collo, spalla e braccio omolaterale perchè è causata da tumori che nascono all'apice polmonare per compressione o invasione delle radici nervose cervicali (plesso brachiale).

3. Sintomi da metastasi

- SNC: cefalea mattutina, vertigini, vomito a getto, letargia, segni focali (epilessia, emiparesi, ...), atassia, turbe della memoria
- Ossa: dolore, fratture patologiche, ipercalcemia
- Fegato: anoressia, dolore epigastrico, ittero, epatomegalia (con aumento degli indici epatici di laboratorio)
- Linfonodi: linfadenopatie laterocervicali e/o sovraclavari;
- Surrene: solo in fase avanzata, sindrome di Addison.

4. Sindromi paraneoplastiche

Sono delle manifestazioni cliniche legate alla presenza del tumore, ma che si manifestano a distanza. Le sindromi paraneoplastiche più comuni sono la sindrome di Lambert-Eaton (disordine autoimmune, con produzione di autoanticorpi diretti verso i canali per il calcio voltaggio dipendenti, che si manifesta con affaticabilità muscolare), l'ipercalcemia (per produzione di una sostanza PTH-simile) e la SIADH (sindrome da inappropriata secrezione di ADH), [25].

Altri sintomi sistemici che si correlano ad una peggiore prognosi sono: artralgie, febbre, anoressia, cachessia, astenia ed insonnia.

In seguito alla prima formulazione di un sospetto diagnostico di tumore polmonare è indispensabile un'anamnesi completa del paziente, ricostruendo accuratamente la storia clinica (comprese abitudine tabagica, comorbidità, perdita di peso, performance status, familiarità per neoplasie), ed eseguire un esame obiettivo approfondito del paziente.

Markers tumorali

I marcatori tumorali sono delle sostanze (proteine, enzimi, ormoni, antigeni), circolanti nel sangue, la cui presenza può aumentare significativamente in corso di neoplasie maligne. Questo aspetto li rende utili soprattutto come indicatori indiretti dello stato della malattia e, nel follow-up e durante la terapia, possono porre il sospetto di eventuale progressione del tumore. Inoltre, nella fase diagnostica possono, talvolta, indirizzare o confermare una diagnosi, ma da soli non sono sufficienti a stabilire la diagnosi di certezza. Infatti, essendo possibile un rialzo di questi marker anche in altre condizioni infiammatorie non sono abbastanza specifici ed è necessario integrare i valori dei marker con altri esami di laboratorio e strumentali. I marcatori più utilizzati per la neoplasia polmonare sono CEA, CYFRA21.1, NSE, TPA. Numerosi studi evidenziano l'ausilio che l'utilizzo di questi marker offre alla diagnosi, osservando valori più bassi nei casi in cui il tumore fosse in stadio più precoce e valori più alti negli stadi più avanzati. Inoltre, sono ancora oggetto di studio sia il ruolo prognostico di questi marker sia il loro potenziale utilizzo per arricchire la valutazione del rischio di cancro ai polmoni e migliorare sostanzialmente gli attuali criteri per lo screening LDCT, [26].

Imaging

La radiografia del torace e la tomografia computerizzata sono i principali esami per la diagnosi del tumore polmonare. Possono essere eseguiti a seguito di una sintomatologia clinica che ponga il sospetto per ricercare la lesione o si può rilevare il tumore in corso di indagini strumentali per altra patologia (incidentaloma). La positività di tali esami impone, poi, il prelievo di campioni citologici e/o istologici che servono a fare diagnosi di malattia

neoplastica e a caratterizzarla. Se il sospetto di neoplasia è stato posto sulla base di una radiografia del torace, l'approfondimento successivo con metodiche di imaging deve prevedere l'esecuzione di una TC del torace e dell'addome superiore, così da verificare nella stessa seduta l'eventuale interessamento di altri organi, quali fegato e surreni. Più discussa è l'opportunità di includere fin dall'inizio dell'iter diagnostico l'esame TC dell'encefalo nei pazienti clinicamente asintomatici (l'esame è comunque consigliato, secondo la pratica corrente nel nostro paese, nelle istologie non-squamose, e/o nei casi in cui la stadiazione non evidenzia una malattia al primo stadio), [27]. Nei casi in cui la TC non evidenzia la presenza di metastasi a distanza, la stadiazione con metodiche di imaging deve essere completata con un esame PET-TC e si prosegue con la TC del torace con mezzo di contrasto.

Occorre, inoltre, verificare l'operabilità del paziente in rapporto alle sue condizioni mediche, in particolare alla funzionalità respiratoria, cardiovascolare e metabolica (*figura 16*).

	Obbligatorio	Opzionale
Generale	Anamnesi medica ^a	
	Esame fisico ^a	
	Valutazione della comorbidità	
	PS	
Imaging	Torace a raggi X.	
	CT torace ^a	
	Torace PET-CT ^a	Scintigrafia ossea
	Cervello MRI ^b	Contrasto potenziato - cervello CT
Laboratorio	Conta delle cellule del sangue	
	Funzione renale	
	Enzimi epatici	
	Parametri ossei	
Funzione cardio-polmonare	FVC, FEV1, DLCO	
	ECG	
	Se indicato: CPET	Frazione di espulsione, CAG
Approvvigionamento di tessuti	La broncoscopia ^{b, c}	
	Nodi mediastinici EBUS / EUS ^a	mediastinoscopy
	Biopsia guidata da CT	

[Visualizza tabella in HTML](#)

CAG, angiografia coronarica; CPET, test di esercizio cardio-polmonare; TC, tomografia computerizzata; DLCO, capacità di diffusione dei polmoni per il monossido di carbonio; EBUS, ecografia bronchiale endoscopica; ECG, elettrocardiogramma; EUS, ultrasuoni endoscopici; FEV1, volume espiratorio forzato in 1 secondo; FVC, capacità vitale espiratoria forzata; RM, risonanza magnetica; PET-CT, tomografia computerizzata tomografia ad emissione di positroni; PS, stato delle prestazioni.

^a Test necessari per la stadiazione clinica.

^b Vedi testo.

^c A seconda del sito e delle dimensioni del tumore con biopsia / aspirazione / spazzola / lavaggio.

Figura 16: check-up completo necessario per diagnosi e stadiazione (Clinical Practical Guidelines ESMO)

Per quanto riguarda le informazioni fornite dai suddetti esami, la radiografia individua la presenza della massa, le metastasi linfonodali ilari e/o mediastiniche, la presenza di una polmonite ostruttiva o di atelettasia e/o di versamento pleurico; tuttavia, è la TC con mezzo di contrasto è l'esame di scelta per la stadiazione, poiché rispetto ad altri esami radiologici è in grado di fornire informazioni adeguate per la definizione iniziale dei parametri T, N e, per alcune sedi, M.

CARATTERISTICHE TC DEL NODULO

Le caratteristiche TC del nodulo, insieme all'anamnesi¹, determinano la classe di appartenenza del paziente nelle tre categorie di basso, medio od alto rischio:

- **Diametro:** la probabilità che un nodulo solitario polmonare sia di natura maligna aumenta in modo proporzionale al diametro della lesione, variando da < 1% per le lesioni inferiori a 5 mm fino a > 50% per quelle superiori ai 2 cm. Tuttavia, le dimensioni ridotte non escludono con certezza un potenziale di malignità, poiché il 15% delle lesioni maligne risultano di diametro inferiore a 10 mm.
- **Margini:** vengono classificati come lisci, lobulati, irregolari o spiculati. Sebbene la maggior parte dei noduli polmonari solitari con margini lisci e regolari possa essere definita benigna, è necessario ricordare che tale aspetto è presente anche in circa il 20% delle lesioni maligne; i contorni lobulati, con zone a maggior tasso di crescita ed altre nelle quali la proliferazione è minore, sono spesso associati alla natura maligna del nodulo, ma è altrettanto vero che il 25% dei NPS benigni ha aspetto lobulato. Al contrario, è quasi certamente maligno un NPS con margini spiculati o irregolari, che assuma l'aspetto radiologico "a corona radiata" per la distorsione dei tessuti adiacenti.
- **Calcificazioni:** La presenza di calcificazioni è più frequente in caso di lesioni benigne rispetto a lesioni maligne. Esistono diversi patterns di calcificazioni. I Pattern laminari e concentriche, con nido denso centrale, diffuse solide e a popcorn sono tipiche delle lesioni benigne. Le calcificazioni maligne sono invece puntiformi, spesso eccentriche, più comuni nei tumori voluminosi e nelle lesioni insorte su cicatrice, nei carcinoidi tipici ed atipici, negli adenocarcinomi a variante mucinosa, nei microcitomi, nei carcinomi neuroendocrini a grandi cellule e nelle metastasi da tumori a matrice osteogenica (osteosarcomi, sinovial-sarcoma, tumore gigantomucinoso) o a partenza da colon, ovaio, mammella e tiroide.

¹ Nell'anamnesi valuto: fumo (paziente è fumatore – quante sigarette fuma -, ex fumatore, no fumatore) ed età del paziente (<45 anni, 45-60 anni, >60 anni)

- Densità: il riconoscimento di tessuto adiposo (valori di attenuazione compresi tra -40 e -120 UH) è indicativo di amartoma polmonare, dal momento che più del 50% di tali lesioni contiene tessuto adiposo identificabile nelle immagini TC. In generale se il valore è <15 UH il rischio è basso; se >15 UH il rischio è medio-alto.

La risonanza magnetica nucleare (MRI) fornisce informazioni sovrapponibili alla TC con il vantaggio di evitare al paziente l'esposizione a radiazioni ionizzanti. Rispetto alla TC è in grado di valutare gli ili polmonari e l'encefalo con una maggiore specificità. Rappresenta l'indagine di scelta per determinare l'infiltrazione del plesso brachiale e del canale vertebrale, che rappresentano dei criteri di esclusione dalla terapia chirurgica, l'infiltrazione della vena cava superiore, del cuore, delle vene polmonari e della parete toracica.

La tomografia ad emissione di positroni con 18-fluoro-desossiglucosio (18FDG) associata alla TC (PET-TC), ha assunto un ruolo significativo sia nell'iter diagnostico del nodulo polmonare solitario, che nella stadiazione pre-operatoria e post-trattamento del carcinoma polmonare. Questo esame è in grado di differenziare i noduli benigni da quelli maligni con una sensibilità del 90-100% e una specificità del 69-95%, anche se la SE si riduce, come è ovvio, nelle lesioni con ridotta attività metabolica glucidica (carcinoide tipico). La PET-TC si è dimostrata utile nella caratterizzazione del nodulo polmonare solitario, in particolare per il suo elevato valore predittivo negativo, con l'eccezione di noduli di piccole dimensioni (< 1 cm), considerando che la risoluzione delle apparecchiature PET attualmente disponibili è, infatti intorno ai 5-7 mm.

Inoltre, la PET con 18FDG è di particolare utilità nella individuazione delle metastasi linfonodali. Studi di metanalisi su un elevato numero di pazienti hanno evidenziato una accuratezza diagnostica della PET nettamente superiore rispetto alla TC, soprattutto perché in quest'ultima i criteri morfologici utilizzati per definire un'adenopatia come patologica (dimensioni, aspetti strutturali) hanno un'affidabilità limitata, sebbene risulti meno attendibile nella valutazione del parametro N in presenza di neoplasie ascessualizzate o di concomitante polmonite ostruttiva, per elevati falsi positivi.

La PET total body è considerato un esame integrante nella stadiazione delle neoplasie polmonari. Migliora la definizione del coinvolgimento linfonodale, consentendo di stadare correttamente anche linfonodi più piccoli di 1,5 cm, ma non inferiori al limite di risoluzione della PET. Ha una elevatissima sensibilità (93-100%) per l'identificazione di metastasi surrenaliche e una specificità e una sensibilità maggiori della scintigrafia ossea per la diagnosi

di metastasi ossee. Non è assolutamente attendibile né per lo studio delle metastasi cerebrali dato che l'accumulo fisiologico di ^{18}F FDG a livello del tessuto encefalico può ostacolare la visualizzazione delle metastasi, né per quello delle metastasi renali, a causa della fisiologica escrezione del radiotracciante attraverso l'emuntorio renale. Ad oggi, il limite più importante della PET consiste nella mancanza di specificità nella differenziazione di lesioni benigne infiammatorie da lesioni maligne. Pertanto, la biopsia di lesioni critiche ai fini della stadiazione resta tuttora obbligatoria.

La tecnica integrata PET/TC è ideale per la determinazione del parametro M anche se la TC e la RM con mezzo di contrasto sembrano essere più accurate della sola PET/TC per lo studio di metastasi cerebrali ed epatiche. Diversi studi hanno dimostrato la capacità della PET di identificare metastasi a distanza con elevata specificità, superiore a quanto ottenibile con imaging convenzionale, [28].

La scintigrafia con ^{67}Ga è particolarmente utile nei SCLC e nei carcinoidi per identificare la lesione primitiva ed eventuali metastasi linfonodali. La scintigrafia ossea con ^{99}Tc può essere utilizzata per la valutazione di metastasi ossee.

Inoltre, una stadiazione mediastinica con metodiche invasive (ecoendoscopia e, se negativa, mediastinoscopia) viene consigliata dalle linee guida ACCP ed ESTS/ERS, anche in caso di linfonodi mediastinici negativi alle valutazioni TC e PET-TC, in presenza di alcuni requisiti specifici (dimensioni del tumore primitivo > 3 cm, tumore centrale, tumore con metastasi linfonodali ilari omolaterali). In questo sottogruppo di pazienti, infatti, è stato riscontrato un elevato rischio (fino al 25% dei casi) di metastasi occulte, che interessano i linfonodi del mediastino. Due studi molto recenti evidenziano tuttavia come la percentuale di metastasi mediastiniche occulte nei pazienti con tumore primitivo centrale sia meno elevata (circa 8%) di quanto ipotizzato, pertanto è possibile che nel prossimo futuro questo setting di pazienti possa essere escluso dalla necessità di una stadiazione mediastinica con metodiche invasive in caso di reperto TC e PET-TC negativo.

Indagini diagnostiche invasive

La scelta della procedura invasiva più appropriata per la tipizzazione istologica della malattia dipende dalla sede (centrale o periferica) del tumore primitivo, dal pattern di crescita

rispetto alle vie aeree (endobronchiale o peribronchiale) e dalla eventuale presenza di metastasi linfonodali mediastiniche e/o a distanza.

I tumori centrali, visibili endoscopicamente o localizzati nel terzo interno del polmone, vengono tipizzati nella maggioranza dei casi per via broncoscopica. [29]

Se la lesione ha estensione endotracheale/bronchiale, la biopsia viene eseguita mediante pinze flessibili standard o, in caso di superficie con aspetto estesamente necrotico, con aghi transbronchiali (TBNA), che consentano di prelevare materiale in profondità dalla lesione. Se, invece, sono localizzati in prossimità di una via aerea di calibro medio-grande (peribronchiali) o dell'esofago, si esegue una biopsia tramite ecoendoscopica transbronchiale (EBUS, endobronchial ultrasound) o trans-esofagea (EUS, endoscopic ultrasound).

I tumori periferici si trovano nel terzo esterno del polmone e non sono visibili alla broncoscopia standard. La gestione diagnostica delle lesioni periferiche, non visibili endoscopicamente per definizione, è sicuramente più complessa e variabile, nonostante la disponibilità attuale di metodiche molto sofisticate (ecografia radiale, navigazione elettromagnetica, navigazione broncoscopica virtuale, core beam CT) di guida al prelievo broncoscopico. Diversi fattori, quali le dimensioni della lesione e i rapporti della stessa con l'albero bronchiale, costituiscono un elemento di variabilità della sensibilità diagnostica della broncoscopia. In questo contesto, è raccomandato l'utilizzo routinario dell'agoaspirato TBNA, in quanto offre la migliore resa diagnostica rispetto alle pinze e al brushing. L'impiego dell'agoaspirato TBNA in associazione alla biopsia offre una resa diagnostica media per le lesioni periferiche superiori ai 2 cm del 78%.

Per le lesioni periferiche ma con diametro < 2 cm il gold standard diagnostico è rappresentato dall'agoaspirato transtoracico (TTNA). Si utilizza nel campionamento di lesioni polmonari, del mediastino e della parete toracica tramite l'inserimento di un ago sottile attraverso la parete toracica sotto guida radiologica (in genere TC). Questa metodica ha una bassa sensibilità nel caso di lesioni benigne e, seppur rare può essere gravate da complicanze quali pneumotorace e sanguinamento.

Esistono, infine, anche metodiche più complesse e di utilizzo specialistico, quali la mediastinoscopia con prelievo istologico e chirurgia toracoscopica videoassistita (VATS).

La prima è una procedura chirurgica altamente specialistica, una metodica diagnostico-stadiativa che viene utilizzata per la valutazione del mediastino superiore e medio. In particolare, consente di ricercare e biopsiare diverse stazioni linfonodali mediastinici. Dato

che nella stadiazione mediastinica la PET possiede un valore predittivo negativo fino al 95% nei pazienti con NSCLC, la mediastinoscopia non è in generale indicata in caso di assenza di coinvolgimento linfonodale mediastinico alla PET. Trova le maggiori indicazioni nella stadiazione di pazienti candidabili ad intervento chirurgico, quando si deve escludere un coinvolgimento linfonodale, dopo una TC o PET/TC positiva o dubbia.

La seconda è una procedura che consente di eseguire biopsie delle stazioni linfonodali monolaterali non accessibili con le altre metodiche come ad esempio i linfonodi della finestra aorto-polmonare o subaortici (stazione 5) e para-aortici (stazione 6), da preferire alla mediastinoscopia anteriore. Consente, inoltre, di studiare il tumore primitivo e di valutare se c'è contatto con la pleura parietale o se addirittura è presente l'infiltrazione della parete toracica.

Biopsia liquida

La biopsia liquida consiste in un semplice prelievo di liquidi biologici, in particolare il sangue, sui quali possono essere eseguite analisi molecolari. Esistono numerosi elementi biologici che possono essere isolati dal sangue periferico oltre alle proteine e al ctDNA. La definizione di biopsia liquida comprende, infatti, anche CTC (cellule tumorali circolanti), esosomi circolanti, RNA piastrinico e ctRNA. Sebbene ciascuna di queste modalità abbia il potenziale per fornire nuove informazioni diagnostiche e il loro studio sia fortemente incoraggiato, il ctDNA rappresenta certamente l'esempio più consolidato dell'indagine sulla biopsia liquida nella pratica clinica per i pazienti con carcinoma polmonare. Il rilascio di cfDNA avviene attraverso una combinazione di apoptosi, necrosi e secrezione (*figura 17*).

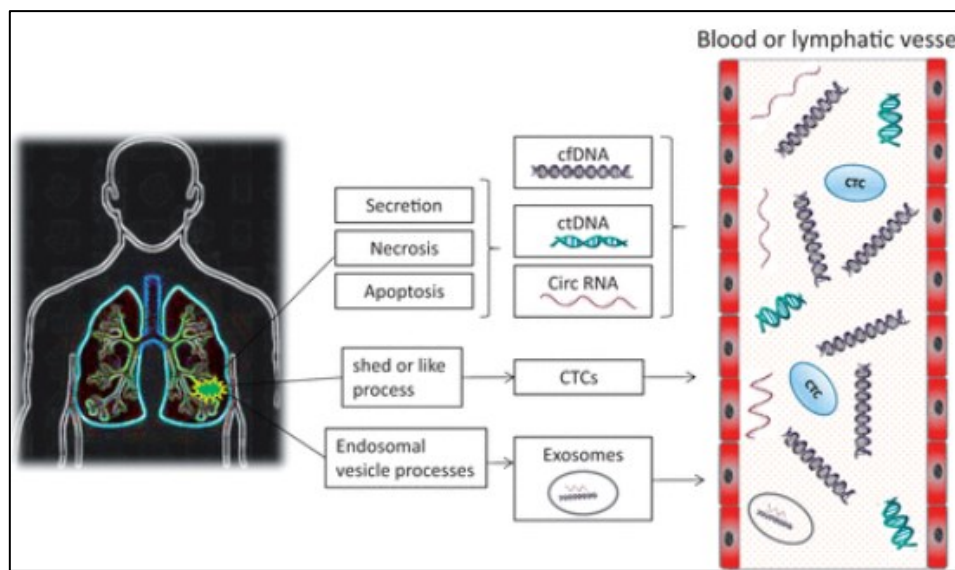


Figura 17: Origine cfDNA (cell free DNA)

Rappresenta uno strumento con un notevole potenziale per migliorare i risultati clinici su più tipi di cancro, incluso il NSCLC. È stato recentemente sviluppato un numero crescente di piattaforme innovative che migliorano non solo la fedeltà dell'analisi molecolare, ma anche il numero di test eseguiti su un singolo campione. Saggi circolanti di DNA tumorale per la rilevazione di mutazioni sensibilizzanti e di resistenza EGFR sono già entrati nella pratica clinica e molti altri test molecolari probabilmente verranno sviluppati nel prossimo futuro. Attualmente, ci sono due importanti scenari in cui la biopsia liquida potrebbe conferire un vantaggio ai pazienti con NSCLC avanzato: diagnosi molecolare iniziale (*figura 18*) e progressione durante la terapia mirata (*figura 19*).

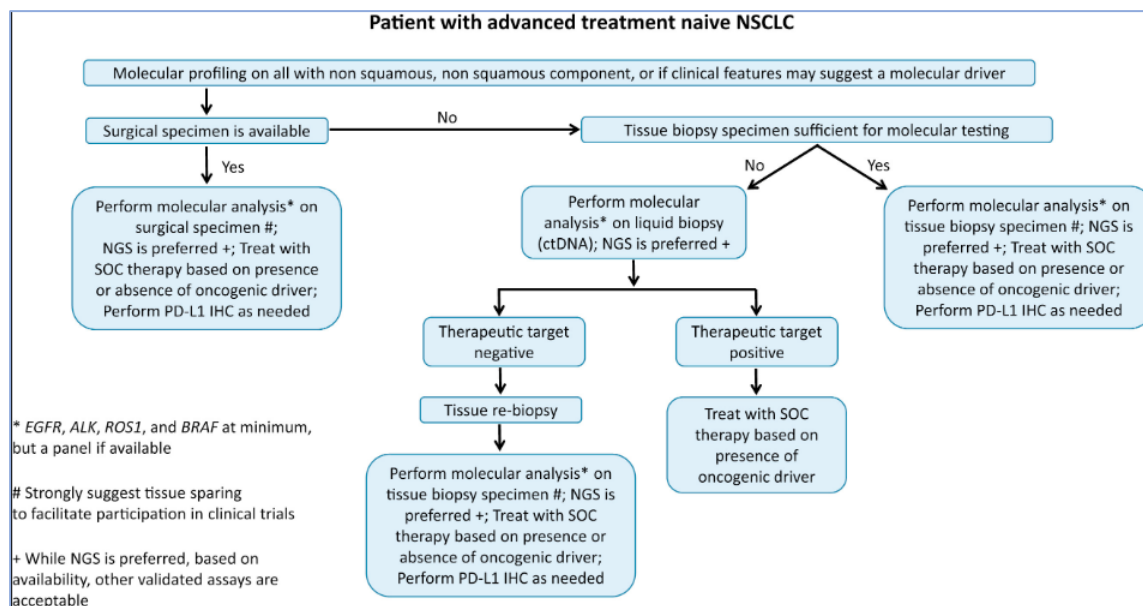


Figura 18: Flow chart che illustra l'impiego della biospia liquida nei pazienti con carcinoma NSCLC avanzato naive

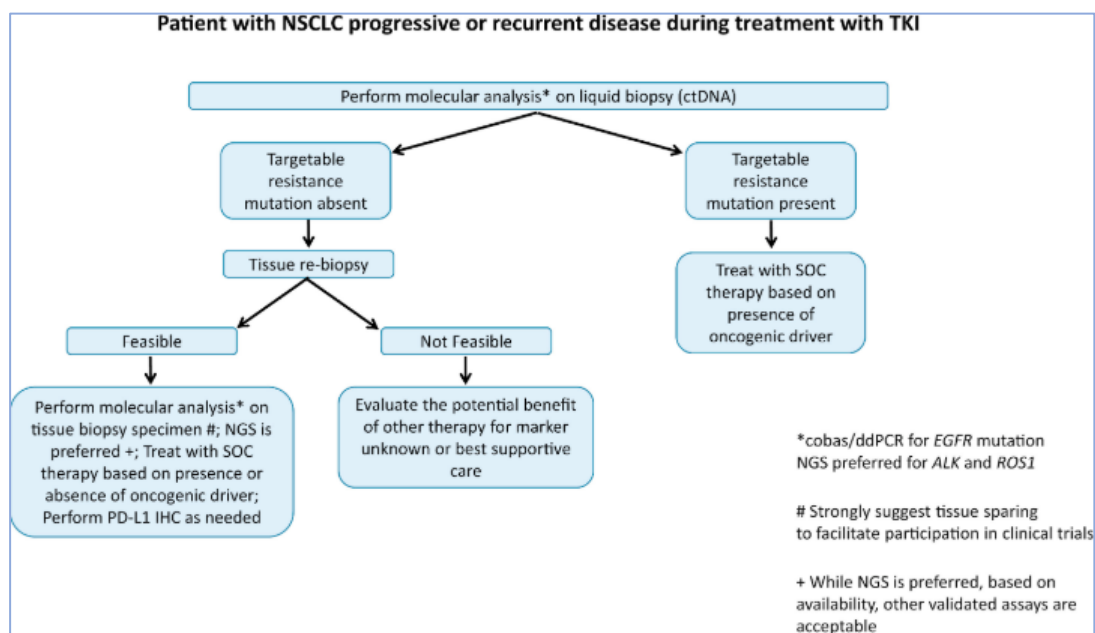


Figura 19: Flow chart del paziente con malattia progressiva o ricorrente in NSCLC durante il trattamento con TKI (TKI, inibitore della tirosina chinasi; ctDNA, DNA tumorale circolante; NGS, sequenziamento di prossima generazione; SOC, standard di cura; PD-L1, ligando di morte programmato 1; ddPCR, reazione a catena della polimerasi delle goccioline digitali; ALK, tirosina chinasi del recettore ALK).

Uno dei tratti distintivi di NSCLC è rappresentato dalla gamma crescente di efficaci terapie mirate con attività in specifici sottogruppi molecolari di questa malattia. Poiché la resistenza acquisita agli inibitori mirati è quasi universale, lo sviluppo di agenti di nuova generazione in grado di superare i meccanismi di resistenza comuni è un obiettivo fondamentale della ricerca sperimentale terapeutica. Di conseguenza, l'identificazione accurata delle alterazioni genetiche predittive - sia al basale che alla progressione - è cruciale non solo per la gestione del paziente ma anche nel follow up, consentendo di comprendere l'evoluzione del tumore indotta dal trattamento. La biopsia liquida è abbastanza affidabile da essere considerata un surrogato accettabile della biopsia del tessuto tumorale ogni volta che quest'ultima, per qualsiasi motivo, non può essere ottenuta, in particolare per il rilevamento della mutazione T790M. A tal fine, è stata sviluppata una varietà di piattaforme per biopsia liquida che possono servire da complemento alla diagnostica di routine basata sui tessuti e per identificare i meccanismi di resistenza acquisiti. Sebbene non sia raccomandato in sostituzione di una biopsia del tessuto diagnostico, si raccomanda la biopsia liquida nei casi con campioni di tessuto tumorale insufficienti o nei casi in cui non è possibile ottenere campioni di tessuto. Infatti, è vantaggioso l'uso della biopsia liquida in varie condizioni:

- alcuni pazienti non possono essere sottoposti a biopsia o ad una seconda biopsia a causa delle loro condizioni cliniche non ottimali o di un sito tumorale sfavorevole come osso o sistema nervoso centrale oppure se hanno noduli polmonari di dimensioni tali che non sono suscettibili di biopsia o in cui è improbabile che venga raccolta una quantità di tessuto adeguato per test molecolari;
- la biopsia liquida può risparmiare al paziente una procedura invasiva con i rischi incombenti di gravi complicanze, osservati nel 5% delle biopsie polmonari transtoraciche guidate dalla tomografia computerizzata.
- la scarsità di tessuto tumorale ottenuto dalla biopsia del tumore può impedire al patologo di eseguire tutte le analisi richieste, rendendo quindi necessario ottenere nuovo tessuto per ulteriori test.
- L'esecuzione di una biopsia tissutale è più costosa e ha un tempo di consegna più lungo di un prelievo di sangue, suggerendo la biopsia liquida come alternativa economica per i pazienti sottoposti a follow-up o progredire in una terapia mirata.
- i marcatori circolanti hanno teoricamente maggiori probabilità di riflettere il carico tumorale sistemico perché la qualità e la quantità di DNA tumorale nel sangue, influenzate

dallo stadio e dal grading della patologia neoplastica, saranno tanto maggiori quanto più la malattia è avanzata.

Nonostante questi vantaggi, ci sono una serie di domande riguardanti la sensibilità e l'utilità clinica della biopsia liquida e il suo ruolo nella pratica clinica che richiedono ulteriori chiarimenti. Ad oggi, la biopsia liquida è ancora lontana dalla sostituzione della biopsia tumorale; tuttavia è lecito supporre che con la crescente rilevanza dei test molecolari in ogni campo dell'oncologia, le tecnologie della biopsia liquida possano trovare in futuro una sempre maggior applicazione, [30].

Stadiazione TNM

Una volta diagnosticato il tumore, si passa alla stadiazione, cioè allo studio dell'estensione del primitivo, del coinvolgimento linfonodale e alla ricerca di metastasi. La stadiazione è infatti indispensabile per impostare la terapia e per la valutazione prognostica. La TC e la PET sono strumenti fondamentali per la stadiazione del tumore. La TC con mezzo di contrasto permette di definire i parametri T, N e, per alcune sedi, M.

Tale sistema classificativo (vedi tabelle successive, 4 e 5) è solitamente applicato nella pratica clinica ed è stato aggiornato a partire dal 2017 (VIII edizione). Rispetto alla precedente edizione, le principali modifiche dell'VIII edizione per quanto riguarda il parametro T sono: sottoclassificare T1 in T1a (≤ 1 cm), T1b (> 1 a ≤ 2 cm), e T1c (> 2 a ≤ 3 cm); sottoclassificare T2 in T2a (> 3 a ≤ 4 cm) e T2b (> 4 a ≤ 5 cm); riclassificare le neoplasie ≥ 5 cm e quelle ≤ 7 cm come T3; riclassificare le neoplasie > 7 cm come T4; raggruppare il coinvolgimento del bronco principale come T2 a prescindere dalla distanza dalla carena; raggruppare le atelettasie/polmoniti parziali e totali come T2; riclassificare l'invasione diaframmatica come T4; e cancellare l'invasione della pleura mediastinica come descrittore del T. Le principali modifiche del parametro M sono che le singole lesioni metastatiche a organi distanti unici (oligometastasi) devono essere classificate nella nuova categoria M1b. Le lesioni multiple a singoli organi o le lesioni multiple a organi multipli devono essere riclassificate come categoria M1c, (tabella 4 e 5).

PARAMETRO T: ESTENSIONE DEL TUMORE PRIMITIVO

TX	Il tumore primitivo non può essere definito, oppure ne è provata l'esistenza per la presenza di cellule tumorali nell'escreato o nel liquido di lavaggio bronchiale, ma non è visualizzato con le tecniche per immagini o con la broncoscopia
T0	Assenza di evidenza del tumore primitivo
Tis	Carcinoma in situ
T1	Tumore di 3 cm o meno nella sua dimensione massima, circondato da polmone o da pleura viscerale, e alla broncoscopia non si rilevano segni di invasione più prossimale del bronco lobare (bronco principale non interessato da malattia)
T1a(mi)	Adenocarcinoma minimamente invasivo
T1a	Tumore non superiore a 1 cm nella dimensione maggiore
T1b	Tumore superiore a 1 cm ma non superiore a 2 cm nella dimensione maggiore
T1c	Tumore superiore a 2 cm ma non superiore a 3 cm nella dimensione maggiore
T2	Tumore superiore a 3 centimetri ma non superiore a 5 cm, o tumore con una qualunque delle seguenti caratteristiche:
	Interessamento del bronco principale indipendentemente dalla distanza dalla carena ma senza coinvolgimento della carena
	Invasione della pleura viscerale
	Associazione ad atelettasia o polmonite ostruttiva che si estende alla regione ilare, che coinvolge in parte o tutto il polmone
T2a	Tumore superiore a 3 cm ma non superiore a 4 cm nel diametro maggiore
T2b	Tumore superiore a 4 cm ma non superiore a 5 cm nel diametro maggiore
T3	Tumore superiore a 5 cm ma non superiore a 7 cm nel diametro maggiore o associato a nodulo(i) neoplastici separati nello stesso lobo del tumore primitivo o che invade direttamente una delle seguenti strutture: parete toracica (inclusa la pleura parietale ed i tumori del solco superiore), nervo frenico, pericardio parietale
T4	Tumore superiore a 7 cm nel diametro maggiore o associato a nodulo(i) separato(i) in un lobo ipsilaterale ma differente rispetto al lobo del tumore primitivo o che invade direttamente una delle seguenti strutture: diaframma, mediastino, cuore, grandi vasi, trachea, nervo laringeo ricorrente, esofago, corpo vertebrale, carena

PARAMETRO N: INFILTRAZIONE LINFONODI LOCOREGIONALI	
NX	I linfonodi regionali non possono essere valutati
N0	Assenza di metastasi nei linfonodi regionali
N1	Metastasi nei linfonodi peribronchiali e/o ilari ipsilaterali e intrapolmonari, incluso il coinvolgimento per estensione diretta
N2	Metastasi nei linfonodi mediastinici e/o sottocarenali ipsilaterali
N3	Metastasi nei linfonodi mediastinici controlaterali, ilari controlaterali, scaleni ipsi- o contro-laterali, sovraclaveari
PARAMETRO M: METASTASI A DISTANZA	
M0	Assenza di metastasi a distanza
M1a	Noduli tumorali in un lobo controlaterale rispetto al tumore primitivo; tumore con noduli pleurici o versamento neoplastico pleurico o pericardico
M1b	Singola metastasi extratoracica
M1c	Multiple metastasi extratoraciche in uno o più organi

Tabella 4: Stadiazione TNM, VIII edizione

RAGGRUPPAMENTO IN STADI			
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			
Stadio IIA	T2b	N0	M0
Stadio IIB	T1a, b, c	N1	M0
	T2a, b	N1	M0
	T2b	N1	M0
	T3	N0	M0
Stadio IIIA	T1a, b, c	N2	M0
	T2a, b	N2	M0
	T3	N1	M0
	T4	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

Tabella 5: Raggruppamento in stadi

TERAPIA

Strategia generale

La scelta terapeutica dipende sia da fattori correlati al paziente (età, stato generale di salute, anamnesi del paziente, volontà del paziente) sia da fattori correlati al tumore. Il trattamento,

infatti, è condizionato, in parte, dal tipo di cancro polmonare di cui il paziente è affetto/a (risultati dell'esame istologico o citopatologico) ma, soprattutto, la strategia terapeutica delle neoplasie polmonari non a piccole cellule è strettamente legata allo stadio di malattia e per la sua complessità richiede una stretta collaborazione tra diverse figure multidisciplinari.

Nel NSCLC in stadio iniziale, che risultano localizzati al torace, con o senza metastasi linfonodali regionali (stadio I-II), la terapia chirurgica radicale rimane il trattamento di scelta. Per NSCLC in stadio localizzato con coinvolgimento dei linfonodi regionali (stadio II-IIIa con N+), avendo elevato rischio di recidiva locale e di metastasi a distanza, in associazione al trattamento locoregionale, è raccomandata una terapia sistemica chemioterapica complementare, somministrata prima del trattamento chirurgico (*neoadiuvante*) o dopo la chirurgia (*adiuvante*). In casi selezionati il trattamento radioterapico adiuvante può essere preso in discussione. la terapia multimodale viene solitamente utilizzata per contribuire a ridurre il tumore o, in alcuni casi, eliminarlo completamente. Per i tumori localmente avanzati con esteso interessamento del mediastino, è indicato un trattamento integrato chemio-radioterapico che, sebbene in una percentuale molto limitata di pazienti, ha ancora la potenzialità di determinare guarigione di malattia. Per il NSCLC in stadi avanzati (IIIB-IV), in cui i trattamenti locoregionali non sono più percorribili, il trattamento sistemico esclusivo a finalità palliative, determinato in base all'istotipo e al profilo molecolare della neoplasia e a performance status, età e comorbidità del paziente, è il trattamento di scelta. Fanno eccezione alcuni rari casi di metastasi sincrone o metacrone singole in sedi particolari, come encefalo, surrene o polmone controlaterale, in cui la terapia chirurgica in aggiunta a quella sistemica è ancora compatibile con la guarigione definitiva, nel tentativo di rallentare la crescita del tumore e di migliorare i sintomi e la qualità di vita. In sintesi, quindi, i principali tipi di trattamento sono tre:

1. La **chirurgia** è il trattamento elettivo dei NSCLC in stadio I, II, e casi selezionati in stadio IIIa; invece, negli stadi IIIa, IIIB e IV sono nella maggior parte dei casi oncologicamente non operabili e/o la loro resezione non comporta alcun beneficio per il paziente. Un' eccezione potrebbe essere rappresentata da malattia oligometastatica (non linfonodale) e resecabile.
2. **Radioterapia**: consiste nell'uso di radiazioni ad alta energia per danneggiare il DNA delle cellule tumorali. Per ridurre la dose erogata alle strutture sane, sono stati introdotti dei sistemi di controllo del movimento respiratorio (radioterapia 4D) che permettono di emettere il fascio di radiazioni in base alla posizione del bersaglio e tramite la sincronizzazione della macchina in fase col ciclo respiratorio. Solitamente

le radiazioni sono erogate dall'esterno da un'apposito macchinario. In particolare, la radioterapia stereotassica (SBRT, Stereotactic Body Radiation Therapy, o SABR, Stereotactic Ablative Radiotherapy) consente di ottenere risultati migliori rispetto alla radioterapia convenzionale. La SBRT si caratterizza per la somministrazione di dosi biologicamente molto elevate in una o poche frazioni, mediante tecniche ad alto gradiente di dose ed è in grado di ottenere percentuali di controllo di malattia elevate, in assenza di tossicità importanti. Gli obiettivi del trattamento radiante sono:

- curativo: nei NSCLC è utilizzato solo in caso di controindicazione chirurgica e concomitante a chemioterapia negli stadi localmente avanzati;
- neoadiuvante: utilizzato in associazione alla chemioterapia, nella malattia in stadio III. Consente il downstaging della massa tumorale, per eseguire eventualmente, in seguito, un intervento chirurgico curativo altrimenti non possibile;
- adiuvante o complementare: eseguito successivamente alla resezione chirurgica in caso di margini di resezione positivi o in caso di evidenza istologica di interessamento linfonodale N2;
- palliativo sintomatico: in generale, rappresenta più del 30% delle indicazioni alla radioterapia. Alcuni studi hanno dimostrato che una frazione di 7-8 cGy è in grado di eliminare il dolore morfina-resistente fino a 6 mesi, evitare gli effetti collaterali della morfina nel 50% dei casi e ridurli nel 30%. Nel tumore polmonare NSCLC è indicato in caso di lesioni ostruttive, compressive o sintomatiche a livello toracico, per secondarismi ossei ed encefalici, per compressioni midollari.

3. **Terapia medica:** comprende la terapia attiva e la terapia di supporto. La terapia attiva può avere quattro diverse finalità:

- neoadiuvante: prima della chirurgia per ridurre il volume della neoplasia e rendere il tumore operabile; può essere associata o meno alla radioterapia. Inoltre, riduce il rischio di recidive ed elimina eventuali foci micrometastatici;
- adiuvante: soprattutto negli stadi II e IIIa a seguito della chirurgia per eliminare eventuali residui di malattia e ridurre l'elevata percentuale di recidiva, 20-30% locoregionale e 60-70% a distanza;
- curativa: associata alla radioterapia in maniera concomitante o sequenziale nella malattia localmente avanzata inoperabile;

- palliativa: allo scopo di ridurre i sintomi e migliorare la qualità della vita del paziente;

Diversi sono i possibili farmaci da utilizzare:

- Chemioterapia: il platino ha rappresentato il cardine della terapia del tumore polmonare, associato a molti altri farmaci come i taxani, pemetrexed, gemcitabina e vinorelbina, che sono utilizzati nella pratica clinica anche in linee successive.
- antiangiogenetici: Bevacizumab e nintedanib in combinazione alla chemioterapia trovano indicazione in casi selezionati di pazienti ad istologia non squamosa.
- TKI anti-EGFR: Gefitinib, Erlotinib, Afatinib, Osimertinib. Trovano indicazione in pazienti che presentano mutazione attivante di EGFR.
- inibitori della EML4-ALK: crizotinib, alectinib, ceritinib, lorlatinib. Utilizzato nei pazienti portatori di riarrangiamento di ALK e traslocazione di ROS-1.
- Inibitori BRAF e MEK: dabrafenib e trametinib in combinazione sono la terapia di elezione nei pazienti con mutazione di BRAF
- Immunoterapia: nivolumab, pembrolizumab (attualmente nei pazienti PD-L1 positivi), atezolizumab attualmente trovano indicazione nella malattia avanzata in monoterapia. Il durvalumab a mantenimento dopo chemioradioterapia concomitante nei pazienti in stadio III che rispondono al trattamento.

La terapia di supporto prevede un approccio multidisciplinare che si pone l'obiettivo di migliorare la qualità della vita dei pazienti e delle loro famiglie attraverso l'identificazione, la valutazione standardizzata e il trattamento del dolore e delle problematiche psico-sociali correlate alla malattia e prevede una serie di procedure utili per alleviare i sintomi del paziente, considerando sia approcci farmacologici sia terapie più invasive endoscopiche e non.

Trattamento della malattia iniziale

Il trattamento della malattia iniziale (stadi I-II-III) richiede una gestione multidisciplinare, che coinvolge chirurgo, radioterapista, oncologo (*Figura 20*).

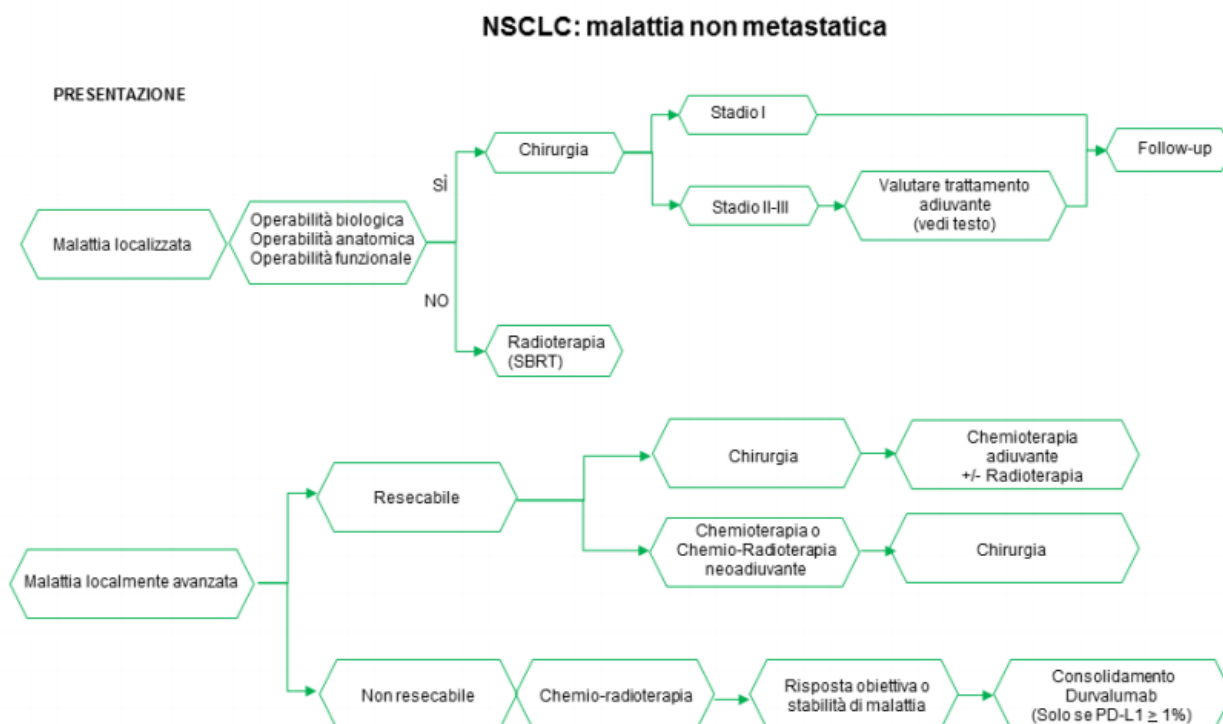


Figura 20: flow-chart terapia tumore del polmone NSCLC non metastatico

Terapia chirurgica

La chirurgia con intento radicale è il trattamento di elezione nei pazienti con malattia in stadio I, II e casi selezionati di IIIa, poiché permette di ottenere una guarigione completa o di migliorare significativamente la prognosi dei pazienti. Negli stadi IIIa, IIIb (T1-T3, N2 singola stazione, non bulky, valutati nell'ambito di gruppi multidisciplinari) e IV il tumore risulta nella maggior parte dei casi non operabile e anche nel caso di operabilità i vantaggi della chirurgia in aggiunta alle altre terapie non sembrano di grande rilevanza ai fini di un miglioramento della prognosi.

L'intervento chirurgico dovrebbe essere eseguito in centri di chirurgia toracica con elevata esperienza e con ampi volumi (numero di procedure chirurgiche superiore a 150 ± 50 interventi/anni) poiché è stato dimostrato in letteratura come i volumi di attività chirurgica siano significativamente correlati con una riduzione della mortalità ospedaliera e della mortalità post-chirurgica. Inoltre, anche la sopravvivenza a 5 anni dei pazienti trattati in centri

con attività chirurgica elevata risulta essere superiore di quella dei pazienti trattati in centri a bassa attività chirurgica [31].

I criteri di operabilità comprendono:

1. Operabilità biologica (prospettiva di radicalità in relazione allo stadio);
2. Operabilità anatomica (il minor volume di resezione possibile, atto ad ottenere la radicalità);
3. Operabilità funzionale (capacità respiratoria predetta dopo intervento radicale, che garantisca una sufficiente funzionalità respiratoria).

Viene pertanto definito:

1. Operabile: un individuo affetto da una malattia resecabile e presumibilmente in grado di tollerare il trauma chirurgico necessario;
2. Resecabile: una malattia che può essere completamente asportata mediante un intervento chirurgico;
3. Curativo: un intervento potenzialmente in grado di guarire la malattia.

Nei tumori polmonari sono indicati solo gli interventi resettivi con intento curativo, in cui si realizzi un'exeresi del tumore con margine di tessuto sano circostante, accertato istologicamente; l'assenza di residui neoplastici sulla rima di sezione; l'asportazione delle stazioni linfatiche loco-regionali; l'assenza di metastasi linfonodali in fase extracapsulare.

La chirurgia non è proponibile a pazienti che, pur con una lesione polmonare limitata, presentino segni di malattia avanzata quali, ad esempio, versamento pleurico citologicamente positivo, presenza di sindrome della vena cava superiore, coinvolgimento dei linfonodi mediastinici e/o ilari controlaterali, sovraclaveari, scalenici, coinvolgimento linfonodale mediastinico omolaterale esteso a più stazioni e/o con lesioni bulky, estesa invasione tracheale, paralisi del nervo ricorrente. In alcuni di questi casi molto selezionati (IIIA N2), solo il down-staging linfonodale ottenuto con terapie di induzione e documentato con esame cito-istologico può consentire una indicazione chirurgica.

La mortalità post-operatoria è del 2-5% per la lobectomia ed è in rapporto con l'entità della resezione, le condizioni cardio-respiratorie del paziente e l'eventuale trattamento di

chemioterapico di induzione. La mortalità è del 5-10% per la pneumonectomia (la pneumonectomia destra ha mortalità e morbidità precoce e tardiva superiore alla sinistra).

L'età del paziente non incide significativamente sulla mortalità, ma solo sulla morbidità. Le più frequenti complicazioni sono: fibrillazione atriale e altre aritmie, atelettasia, infezioni polmonari, perdite aeree prolungate, ARDS, insufficienza respiratoria, insufficienza cardiaca, emotorace, fistola bronchiale, empiema, embolia polmonare, ritenzione idrica, infezione della breccia chirurgica.

Operabilità funzionale

I pazienti candidati ad interventi di exeresi polmonare devono essere sempre valutati dal punto di vista cardiorespiratorio, per escludere coloro che presentino un rischio operatorio eccessivo, o che prevedibilmente non saranno autonomi dal punto di vista respiratorio nel periodo postoperatorio. In particolare, deve essere valutata la funzionalità respiratoria residua in relazione all'intervento programmato ed anche a resezioni più estese del previsto. Per valutare la funzionalità polmonare si possono eseguire spirometria, test di diffusione del CO, emogasanalisi, test ergometrici, scintigrafia polmonare di perfusione in relazione a specifici algoritmi (figura 21 e 22). In aggiunta si esegue la visita cardiologica.

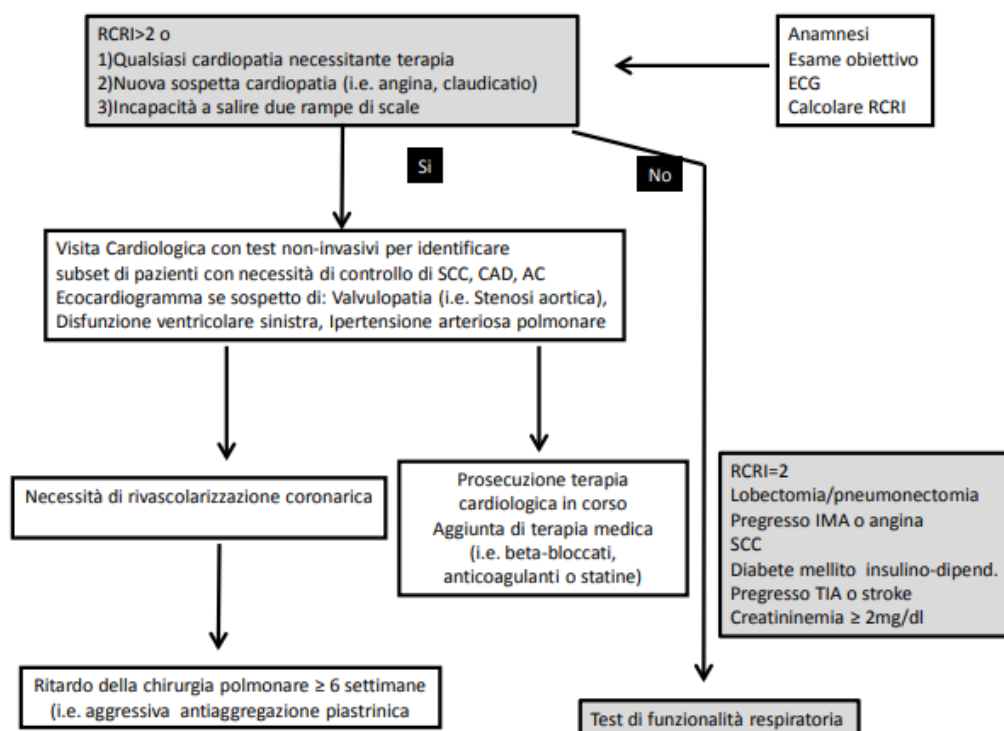


Figura 21: Algoritmo per la valutazione della riserva cardiopolmonare in pazienti candidati a resezione polmonare per tumore del polmone. Modificato da: Brunelli A, Kim AW, Berger KI, et al *Physiologic evaluation of the patient with lung cancer being considered for resectional surgery: diagnosis and management of lung cancer, 3rd ed: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines Chest. 2013;143: e166S-e190S.*

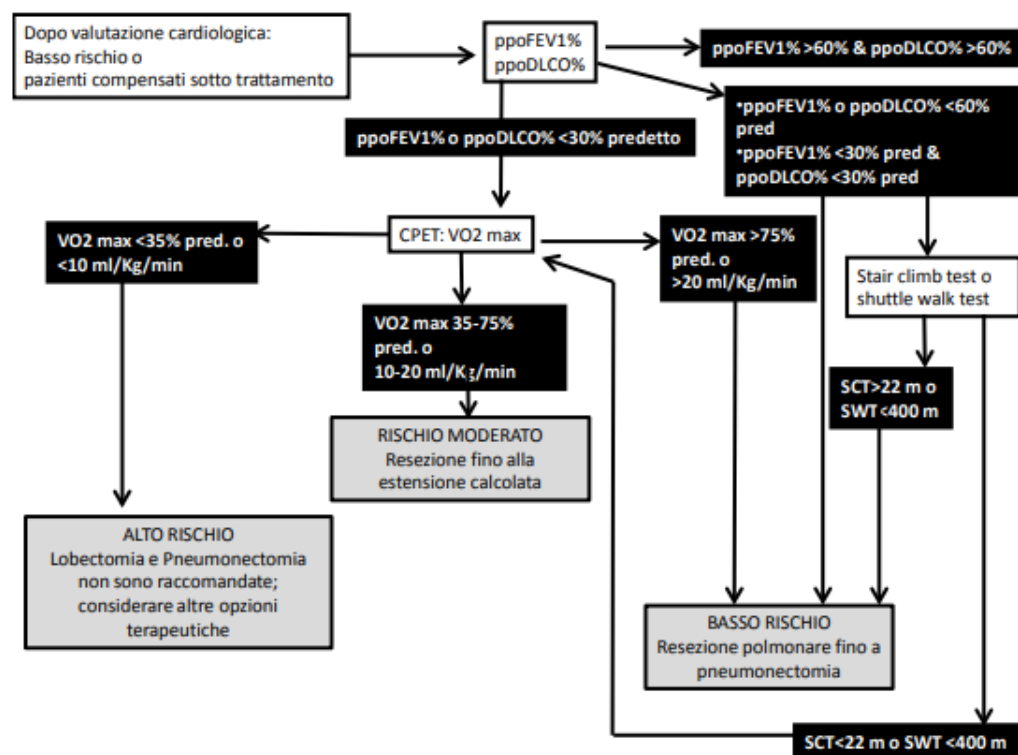


Figura 22: Algoritmo per la valutazione della riserva cardiopolmonare in pazienti candidati a resezione polmonare per tumore del polmone.

Modificato da: Brunelli A, Kim AW, Berger KI, et al *Physiologic evaluation of the patient with lung cancer being considered for resectional surgery: diagnosis and management of lung cancer, 3rd ed: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines Chest. 2013;143: e166S-e190S.*

Le principali tipologie di intervento chirurgico sono la wedge resection, la lobectomia, la segmentectomia, e la pneumectomia (figura 22) la sleeve resection (figura 23) ; si associano solitamente a linfadenectomia radicale o all'asportazione di uno o più linfonodi rappresentativi in base alle caratteristiche pre- o intra- operatorie (sampling sistematico).

Questi interventi chirurgici possono essere eseguiti attraverso toracotomia laterale (tecnica open) o con tecnica video-assistita (VATS). La VATS rappresenta un approccio minimamente invasivo rispetto alla toracotomia tradizionale, con il vantaggio di associarsi a riduzione del dolore post-operatorio, minore degenza ospedaliera, ridotta morbidità perioperatoria e ridotta mortalità postoperatoria. Inoltre, la VATS consente di operare pazienti che a causa di problematiche della ventilazione, non possono avvalersi della toracotomia.

Wedge resection

Consiste nella rimozione cuneiforme del tessuto neoplastico e di una piccola parte del parenchima polmonare sano che lo circonda. Questa tecnica può sostituire la lobectomia solo quando c'è il rischio di compromettere irreversibilmente la funzionalità respiratoria del paziente con la lobectomia.

Segmentectomia

Questa procedura permette di rimuovere una porzione più ampia rispetto a quella asportata nella wedge resection, ma più piccola di un intero lobo. La segmentectomia anatomica è accettabile unicamente per pazienti con lesioni non solide a “vetro smerigliato” o per stadi molto precoci (Tis o T1a). Infatti, le lesioni che si presentano alla TAC come “vetro smerigliato” spesso configurano la presenza di un adenocarcinoma in situ o minimamente invasivo.

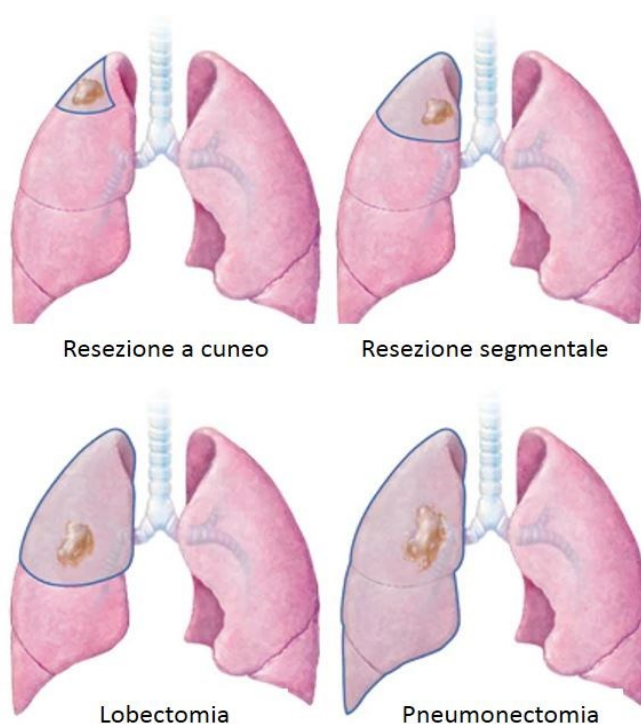


Figura 23: tipologie di interventi chirurgici polmonari

Lobectomia

La lobectomia associata a linfadenectomia ilo-mediastinica rappresenta l'approccio chirurgico standard nel tumore del polmone, in pazienti con una buona funzionalità cardiorespiratoria. Consiste nell'asportazione del solo lobo contenente il tumore. Rispetto alle resezioni polmonari precedentemente descritte garantisce una migliore radicalità oncologica ed una maggiore sopravvivenza a lungo termine. È preferibile nei tumori periferici quando la lesione neoplastica interessa un solo lobo e non coinvolge il bronco prossimale, in assenza di metastasi linfonodale a distanza. L'intervento consiste nell'asportazione del solo lobo con il bronco tale da garantire un margine libero di almeno 1 cm. È possibile eseguire cinque tipi di lobectomia:

1. lobectomia superiore destra;
2. lobectomia del lobo medio;
3. lobectomia inferiore destra;
4. lobectomia superiore sinistra;
5. lobectomia inferiore sinistra.

A destra, l'asportazione del lobo medio, talvolta si associa all'asportazione di uno dei due lobi contigui, il lobo superiore o il lobo inferiore. Si esegue quindi una bilobectomia:

1. bilobectomia superiore (lobo superiore + lobo medio);
2. bilobectomia inferiore (lobo inferiore + lobo medio).

Sleeve resection

La resezione a manicotto o sleeve resection è una procedura che, insieme al lobo, consente di effettuare la resezione segmentaria di un bronco principale con la successiva ricostruzione della continuità tracheobronchiale. È indicata qualora ci sia un interessamento del bronco principale e permette di evitare la pneumonectomia. Se anche l'arteria polmonare è coinvolta, è possibile eseguire la stessa procedura a carico del vaso, (*figura 24*).

Pneumonectomia

Intervento chirurgico di asportazione dell'intero polmone. Viene eseguita nei pazienti con lesione centrale non suscettibili di lobectomia e sleeve resection o in pazienti con importante sconfinamento trans-scissurale della neoplasia, ma che abbiano una buona riserva funzionale. Prima dell'introduzione della lobectomia era una tecnica più utilizzata; al contrario, oggi, a causa delle numerose complicanze e dell'indice di mortalità elevato è poco utilizzata.

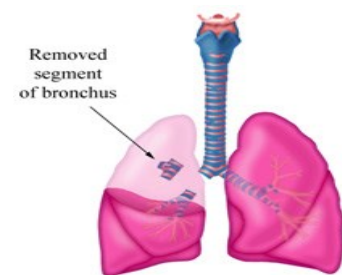


Figura 24: sleeve resection

La sopravvivenza globale a 5 anni dei tumori operati in modo radicale dipende dallo stadio, con valori di circa il 75% per lo stadio IA e di circa il 57% per lo stadio IB, mentre è del 35-40% nello stadio II. Tra i fattori prognostici positivi in termini di sopravvivenza vi sono le ridotte dimensioni della neoplasia (< 3 cm), una maggiore differenziazione tumorale, l'assenza di invasione vascolare.

Radioterapia primaria

Nei pazienti non operabili per la presenza di comorbidità clinicamente significative, controindicazioni mediche, o che rifiutano la chirurgia, e in particolare nei pazienti anziani, una valida alternativa alla chirurgia è rappresentata dalla radioterapia. In particolare, la radioterapia stereotassica (SBRT, Stereotactic Body Radiation Therapy, o SABR, Stereotactic Ablative Radiotherapy) consente di ottenere risultati migliori rispetto alla radioterapia convenzionale. La SBRT si caratterizza per la somministrazione di dosi biologicamente molto elevate in una o poche frazioni, mediante tecniche ad alto gradiente di dose ed è in grado di ottenere tassi di controllo locale del 90% a 5 anni, in assenza di tossicità importanti. L'attuale pratica SABR utilizza generalmente piccoli margini di pianificazione basati su TC quadridimensionale (4DCT), radiazioni multiple raggi o archi, che riducono il rischio di normale tossicità d'organo.

Nei pazienti anziani, l'introduzione del SABR ha portato a un miglioramento della sopravvivenza e alla riduzione del numero di pazienti non trattati [32]. Quando SABR non è disponibile, RT radicale l'utilizzo di programmi ipofrazionati è preferito all'uso di RT frazionato convenzionalmente. La recente pubblicazione del CHISEL study che ha comparato la SBRT alla radioterapia convenzionale in uno studio di fase III randomizzato, ha riportato riduzione della progressione locale della malattia (14% vs 33%) a vantaggio del trattamento stereotassico ed un profilo di tossicità favorevole [33].

Nonostante i dati disponibili sugli esiti positivi di SABR in pazienti con tumori periferici in stadio I idonei a essere sottoposti a intervento chirurgico, non ci sono attualmente prove per raccomandare di routine SABR per i pazienti che sono a basso rischio di complicanze chirurgiche, per il quali ancora non si può considerare il suo impiego raccomandabile al di fuori di uno studio clinico, non essendo stato ancora raggiunto il potere statistico necessario per un confronto diretto tra le due modalità terapeutiche.

Terapia adiuvante

Chemioterapia adiuvante

La prognosi degli stadi iniziali del NSCLC, dopo resezione chirurgica radicale, è da correlarsi con la stadiazione patologica di malattia essendo le dimensioni del tumore ed il coinvolgimento dei linfonodi regionali ilari e mediastinici le variabili prognostiche più significative. Infatti, secondo l'ottava edizione del sistema di stadiazione TNM, la probabilità di sopravvivenza a 5 anni passa dal 90% circa per i pazienti in stadio patologico IA a circa il 60% per quelli in stadio II [34]. La diffusione metastatica a distanza rappresenta la principale causa di morte in questi pazienti, mentre la probabilità di recidiva locale interessa circa 1/3 dei pazienti radicalmente operati. Il trattamento chemioterapico adiuvante nei pazienti in stadio II e IIIA resecati radicalmente trova il suo razionale nell'alta incidenza di riprese a distanza della malattia (60-70%).

Pignon et al. nel 2008 pubblicavano la meta-analisi LACE (Lung Adjuvant Cisplatin Evaluation), che includeva i dati individuali di 5 studi di fase III, che hanno randomizzato pazienti con NSCLC in stadio I-IIIa radicalmente operati a ricevere chemioterapia a base di cisplatino versus sola osservazione [35]. In tale metanalisi, venivano impiegate combinazioni chemioterapiche a base di cisplatino, per un totale di 4 cicli ed alcuni studi consentivano anche l'uso sequenziale della radioterapia adiuvante. In totale sono stati valutati 4.584 pazienti, con un follow-up mediano di 5.2 anni, essendo la sopravvivenza globale l'obiettivo primario. Questa metanalisi ha dimostrato un beneficio assoluto in termini di sopravvivenza a 5 anni del 5.4%, in favore della chemioterapia adiuvante. Il beneficio varia in relazione allo stadio di malattia alla diagnosi, essendo superiore per lo stadio IA, seguito dallo stadio IB e infine dagli stadi II e III. Anche in termini di sopravvivenza libera da malattia, la chemioterapia adiuvante è risultata superiore alla sola chirurgia.

Burdett et al. nel 2015 hanno pubblicato un'altra metanalisi condotta su dati individuali di 8.447 pazienti, inclusi in 26 studi randomizzati. Questa metanalisi ha ulteriormente confermato il vantaggio in sopravvivenza globale in favore della chemioterapia adiuvante rispetto alla sola chirurgia, con un HR di 0.86 (IC 95% 0.81-0.92, $P < 0.0001$), che si traduce in un incremento assoluto del tasso di sopravvivenza a 5 anni del 4% (incremento dal 60% al 64%) [36].

Sebbene nella maggior parte degli studi l'intervallo tra l'intervento chirurgico e l'inizio della chemioterapia adiuvante fosse limitato a 6 settimane, uno studio osservazionale retrospettivo del National Cancer Database su 12.473 pazienti con NSCLC in stadio I-IIIa radicalmente operati ha mostrato un risultato comparabile in pazienti trattati dopo un intervallo post-resezione più lungo, fino a 18 settimane dall'intervento. Gli autori concludono che per i pazienti il cui recupero dall'intervento sia particolarmente lento, ritardare la somministrazione della chemioterapia adiuvante fino a 4 mesi dopo la chirurgia non ne inficia il potenziale vantaggio [37].

La chemioterapia adiuvante si basa sulla somministrazione di doppiette a base di cisplatino, in tre o quattro cicli. Per quanto riguarda il farmaco di accompagnamento la maggior parte dei dati disponibili si basa sull'efficacia della vinorelbina ed è, ormai, riconosciuta l'importanza anche di agenti più recenti come docetaxel, gemcitabina o pemetrexed. Le combinazioni più frequentemente impiegate come terapia adiuvante negli studi inclusi nelle metanalisi comprendono doppiette a base di cisplatino + vinorelbina, o vindesina, o vinblastina, o etoposide, oppure triplette con cisplatino + mitomicina + vindesina, o vinblastina e ifosfamide. Analizzando le varie combinazioni, l'effetto della chemioterapia adiuvante sulla sopravvivenza globale non varia significativamente (test di interazione, $P = 0.11$) in base al farmaco somministrato in combinazione con il cisplatino [38].

All'American Society of Clinical Oncology Annual meeting 2019, sono stati presentati i risultati dello studio JIPANG, studio di fase III, multicentrico, condotto in Giappone, in cui 784 pazienti affetti da NSCLC (istologia non-squamosa) radicalmente operato (stadio II-III, VII edizione TNM) sono stati randomizzati a ricevere cisplatino + pemetrexed versus cisplatino + vinorelbina per una durata massima di 4 cicli. Lo studio non ha dimostrato un incremento significativo della sopravvivenza libera da recidiva e della sopravvivenza globale in favore di cisplatino-pemetrexed. In assenza, quindi, di sufficienti dati in termini di efficacia clinica, la combinazione cisplatino-pemetrexed non è al momento raccomandata né rimborsata in Italia nel setting adiuvante.

Alla luce di quanto riportato finora, le principali linee guida internazionali suggeriscono che una chemioterapia a base di cisplatino per 4 cicli di trattamento debba essere proposta a pazienti con NSCLC radicalmente operato, in stadio II-III, con performance status di 0-1, senza significative comorbidità, e che abbiano avuto una buona ripresa fisica dopo l'intervento chirurgico.

Diversi studi hanno valutato la possibilità di utilizzare farmaci biologici come terapia adiuvante. In due studi di fase III erlotinib per 2 anni [39] o gefitinib per 1 anno [40] non hanno dimostrato alcun beneficio in termini di sopravvivenza libera da malattia o sopravvivenza globale rispetto al placebo in pazienti affetti da NSCLC radicalmente operati (stadio IB-IIIa) non selezionati per mutazioni attivanti di EGFR. Complessivamente, i risultati degli studi compiuti finora suggeriscono che, anche negli stadi precoci, il trattamento adiuvante con farmaci inibitori tirosino-chinasici di EGFR potrebbe essere efficace esclusivamente in quei pazienti il cui tumore esprime una mutazione attivante il gene EGFR. Lo studio ADAURA ha dimostrato che osimertinib in terapia adiuvante per 3 anni dopo chemioterapia nei pazienti con mutazione EGFR ha ridotto significativamente il rischio di recidiva e morte (ASCO 2020). Tuttavia, in mancanza di ulteriori dati di efficacia in termini di sopravvivenza globale, allo stato attuale, i farmaci a bersaglio molecolare non possono essere raccomandati nel trattamento adiuvante del NSCLC al di fuori degli studi clinici.

Infine, studi di immunoterapia adiuvante che utilizzano anti-PD-1 e anti-Inibitori del checkpoint PD-L1 nel setting adiuvante di stadio I-III sono in corso. Recentemente è stato avviato anche uno studio neoadiuvante che utilizza anti-CTLA4 e anti-PD-1 in un contesto neoadiuvante di stadio I-III, [41].

Radioterapia adiuvante

I dati ad oggi disponibili per valutare il ruolo della radioterapia adiuvante negli stadi I-II radicalmente operati provengono da metanalisi costantemente aggiornate, i cui risultati suggeriscono che la PORT (radioterapia post-operatoria) in pazienti con NSCLC in stadio I-II radicalmente operato è sconsigliata; in stadio III non è possibile formulare una raccomandazione specifica, anche se nella pratica clinica routinaria è frequentemente ritenuta indicata l'irradiazione post-operatoria dei pazienti pN2, pur non essendo disponibili evidenze prospettiche in tal senso. Attualmente si è in attesa dei risultati di uno studio europeo prospettico volto a valutare l'utilità della radioterapia adiuvante condotta con tecniche moderne e su volumi ottimali nel gruppo dei pazienti pN2 (LungART). La PORT inoltre dovrebbe essere indicata in caso di margini di resezione positivi (R1) o residuo macroscopico di malattia non suscettibile di re-intervento o in casi selezionati con esteso coinvolgimento a livello linfonodale mediastinico. Il target è rappresentato dalla sede di persistenza/residuo di malattia e dall'area corrispondente alle stazioni linfonodali ilo-mediastiniche interessate. Le dosi erogate sono di 50 Gy in caso di R0, 54-60 Gy in caso di R1 e interessamento linfonodale e 60-70 Gy in caso di resezione R2.

Trattamento neoadiuvante

La chemioterapia neoadiuvante non rappresenta attualmente la strategia di prima scelta nei pazienti con NSCLC resecabile in stadio I-IIIa (N1), rimane invece un'opzione terapeutica valida nei pazienti con malattia in stadio IIIa-IIIb (cN2), e deve essere sempre valutata nell'ambito di strategie di trattamento multimodali da parte di un gruppo multidisciplinare.

L'approccio chemio-radioterapico neoadiuvante è funzionale, soprattutto, al downstaging clinico pre-chirurgico e all'incremento della risposta patologica, intesa sia come clearance linfonodale, che come risposta patologica completa. In questo ambito uno degli studi di riferimento è quello dell'Intergroup Trial 0139, di fase III randomizzato di confronto tra la chemio-radioterapia concomitante definitiva versus chemio-radioterapia d'induzione, seguita da chirurgia [42].

Nei pazienti con malattia in stadio IIIa-IIIb (cN2), un trattamento combinato di chemio-radioterapia d'induzione a dosi radicali seguito da chirurgia rappresenta un'opzione terapeutica valida e deve essere sempre valutata nell'ambito di un gruppo multidisciplinare.

Follow-up

I pazienti con NSCLC trattati con intento radicale sono a rischio di sviluppare nuovi problemi legati al cancro, con conseguenze potenzialmente notevoli e dinamiche differenti nel tempo:

- complicazioni correlate al trattamento (insufficienza respiratoria, polmonite, pneumotorace e complicanze cardiache), alle comorbidità esistenti e ai fattori legati al paziente (età, CRT di induzione precedente e comorbidità preoperatorie quali insufficienza cardiaca e BPCO);
- rilevamento di ricadute curabili;
- rilevamento delle metastasi a distanza.

La sopravvivenza globale a 5 anni dopo chirurgia radicale nello stadio I patologico è del 60 - 80%, nello stadio II del 40-60%, mentre nello stadio III è del 20-40% [43]. Sebbene si stimi un rischio di ricaduta tra 6% e 10% per persona/anno nei primi 4 anni dopo chirurgia e 2% dopo il 4 anno [44], alcuni dati suggeriscono che il rischio di ricaduta dopo il quinto anno persiste ed è stimabile tra il 3,5% e il 15%. Il pattern di ricaduta si diversifica a seconda del tempo, con ricadute locali nei primi due anni e con un tasso di ricadute a distanza che aumenta dopo il terzo anno dalla fine del trattamento primario. La durata del periodo di follow-up specialistico può essere variabile a seconda delle condizioni del paziente e,

solitamente, è limitato ai primi cinque anni successivi al trattamento primario. La sorveglianza con imaging dopo trattamento curativo è utile solo se l'individuazione di una recidiva locale o metastatica o di un tumore primitivo metacrono sia suscettibile di trattamento attivo. I dati disponibili a favore dell'imaging TC periodico sono non conclusivi ma si può considerare l'esecuzione periodica di una TC torace con mdc nei pazienti potenzialmente suscettibili di un successivo trattamento attivo. Il grado di raccomandazione è basso e, in caso di controindicazioni o nei pazienti unfit/anziani o comunque non suscettibili a successivi trattamenti attivi, tale esame può essere sostituito con una TC torace senza mdc o con una semplice radiografia del torace. La frequenza suggerita dell'imaging è semestrale nei primi due anni e annuale successivamente. Dopo i primi due anni la TC può essere eseguita senza mezzo di contrasto. La sorveglianza broncoscopica potrebbe essere utile in pazienti con neoplasie centrali, visibili alla broncoscopia diagnostica, in pazienti con alto rischio di recidiva del moncone (margini chirurgici < 1 cm) e in pazienti con sedi bronchiali di displasia o carcinoma in situ. Sebbene non siano disponibili dati relativi al vantaggio in sopravvivenza, l'esecuzione di una broncoscopia ad un anno dall'intervento in questo gruppo di pazienti può essere consigliata.

Al congresso ESMO (European Society of Medical Oncology) del 2017 sono stati presentati i risultati di uno studio randomizzato di fase 3 (IFCT-0302) che confrontava 2 diverse modalità di follow-up in pazienti radicalmente operati per NSCLC stadio IIIA (IV edizione TNM) [45]. I pazienti venivano randomizzati ad un follow-up definito "minimale", che consisteva in visite cliniche e radiografie del torace semestrali per i primi 2 anni ed in seguito annualmente, fino al quinto anno dalla chirurgia, ed un follow-up "massimale", che prevedeva visite cliniche e TC torace/addome con mdc anche in questo caso semestrali per i primi 2 anni ed in seguito annuali fino al quinto anno. In caso di carcinomi squamosi o a grandi cellule, il follow-up "massimale" prevedeva anche l'esecuzione di un esame broncoscopico insieme alla TC. L'obiettivo primario dello studio era quello di dimostrare un aumento significativo nella sopravvivenza in presenza di follow-up "massimale", mentre la sopravvivenza libera da malattia era tra gli obiettivi secondari. Tra gennaio 2005 e novembre 2012, 1775 pazienti sono stati randomizzati ad un follow-up "massimale" (N = 887) o "minimale" (N = 888). La maggior parte dei pazienti arruolati aveva uno stadio clinico I-II (82% in ciascun braccio). I risultati non hanno dimostrato nessuna differenza in sopravvivenza mediana tra il follow-up "massimale" e quello "minimale" (123.6 mesi versus 99.7 mesi), mentre vi era un trend verso una sopravvivenza libera da malattia significativamente peggiore per il braccio "massimale" rispetto a quello "minimale".

Attualmente, in assenza di dati definitivi con un più lungo follow-up, e in accordo con altre linee guida internazionali [27], un follow-up con TC dopo trattamento primario rimane l'opzione raccomandata. Non vi sono dati relativi all'efficacia della prosecuzione della sorveglianza TC oltre il 5° anno dal trattamento primario. Si ritiene quindi di suggerire l'interruzione del follow-up radiologico al quinto anno. Qualora, nel singolo centro o per pazienti a rischio si decida di proseguire il follow-up con la TC, si consiglia l'utilizzo della TC a bassa dose senza mdc.

Trattamento della malattia localmente avanzata

Nella valutazione accurata del paziente con neoplasia in stadio localmente avanzato in un contesto di multidisciplinarietà vanno compresi: valutazione delle condizioni cliniche generali, dell'estensione della malattia (IIIA versus IIIB o IIIC), della presenza di alterazioni molecolari target (stadio IIIB, N3 o IIIC), della funzionalità respiratoria, dei parametri dosimetrici radioterapici in termini di predizione di tossicità polmonare ed esofagea. Va inoltre fornita al paziente una esauriente informazione in merito ai benefici e al profilo di tollerabilità delle diverse opzioni terapeutiche.

Le forme neoplastiche localmente avanzate possono essere classificate in:

- operabili (tumori infiltranti la parete toracica, tumore di Pancoast, tumori infiltranti i bronchi principali e i vasi polmonari);
- inoperabili.

Operabili

Le possibilità della terapia chirurgica nella malattia localmente avanzata dipendono dall'entità di estensione del tumore primario, dal livello di interessamento linfonodale e dal grado di risposta ad eventuali terapie di induzione. Gli stadi IIIA-IIIB rappresentano un gruppo eterogeneo, poiché comprendono scenari clinici profondamente diversi tra loro sia in termini prognostici che terapeutici: IIIA (T3-T4, N1; T1-T2, N2); IIIB (T3-T4, N2; T1-T2, N3). Infatti, se il trattamento della maggioranza di pazienti con malattia N1 può essere assimilato a quello degli stadi precoci, e il trattamento della maggioranza dei pazienti con malattia N3 può essere assimilato a quello dello stadio IIIC, la gestione della malattia N2 risulta certamente

più complessa e variegata. In questo caso infatti, la prognosi è diversa se la colonizzazione linfonodale interessa un solo linfonodo in una singola stazione “favorevole” (R4,5), se sono interessate più stazioni o se la diffusione linfonodale è extranodale o “bulky”.

In particolare, i pazienti con malattia cN2 resecabile sono quelli con T1-T3 e un interessamento metastatico di una singola stazione mediastinica in sede favorevole, non “bulky”. Per definire questa condizione è necessaria una conferma patologica invasiva preoperatoria e uno staging patologico negativo sulle altre stazioni del mediastino. In queste condizioni sono ammesse diverse opzioni:

- Chirurgia seguita da chemioterapia adiuvante;
- Chemioterapia neoadiuvante seguita da chirurgia;
- Chemio-radioterapia neoadiuvante seguita da chirurgia.

Le diverse opzioni terapeutiche devono sempre essere valutate nell’ambito di un gruppo multidisciplinare esperto, con l’obiettivo di individuare la strategia più adeguata per ciascun paziente.

Nei pazienti con malattia cN2 non resecabile per interessamento di multiple stazioni linfonodali, è indicato in prima istanza un trattamento combinato di chemio-radioterapia a dosi radicali, condiviso in un ambito multidisciplinare. In casi molto selezionati, il downstaging clinico radiologico ottenuto con le terapie di induzione (chemioterapia o chemio-radioterapia) e documentato con esame cito-istologico può consentire un’indicazione chirurgica, che tuttavia va sempre condivisa in ambito multidisciplinare.

La chemioterapia neoadiuvante non rappresenta attualmente la strategia di prima scelta nei pazienti con NSCLC resecabile in stadio I-IIIa (N1), rimane invece un’opzione terapeutica valida nei pazienti con malattia in stadio IIIa-IIIb (cN2), e deve essere sempre valutata nell’ambito di strategie di trattamento multimodali da parte di un gruppo multidisciplinare.

L’approccio chemio-radioterapico neoadiuvante trova le sue ragioni in particolare nella ricerca del downstaging clinico pre-chirurgico e soprattutto con l’intento di incrementare la risposta patologica, intesa sia come clearance linfonodale, che come risposta patologica completa. Nei pazienti con malattia in stadio IIIa-IIIb (cN2), un trattamento combinato di chemio-radioterapia d’induzione a dosi radicali seguito da chirurgia rappresenta un’opzione terapeutica valida e deve essere sempre valutata nell’ambito di un gruppo multidisciplinare.

L'utilizzo della radioterapia adiuvante deve essere accuratamente valutato nei pazienti in cui la diagnosi del coinvolgimento neoplastico dei linfonodi mediastinici emerge in fase post-operatoria (stadio III pN2), in attesa dei risultati dello studio europeo prospettico randomizzato volto a valutare l'utilità della radioterapia adiuvante condotta con tecniche moderne e su volumi ottimali (LungART trial NCT00410683).

Tumori infiltranti la parete toracica

Il coinvolgimento diretto della parete toracica da parte di un tumore polmonare si verifica in circa il 5% dei casi, con un'estensione variabile dalla pleura parietale alle coste e ai muscoli. In questi pazienti l'intervento chirurgico non può essere raccomandato in tutti i casi, ma deve essere valutato ad personam nell'ambito di un gruppo multidisciplinare. In casi selezionati, l'intervento da eseguire è la resezione polmonare anatomica associata a resezione in blocco della parete toracica (fino a raggiungere margini sicuramente sani) associata ad una linfadenectomia radicale sistematica.

Tumore di Pancoast

Sono i tumori che interessano l'apice polmonare e le ultime radici del plesso brachiale. Clinicamente si manifestano con algie alla spalla e al braccio (lato ulnare), con parestesie e possibile sindrome di "Claude Bernard Horner" (miosi, enoftalmo, ptosi palpebrale). Sono caratterizzati da una tendenza precoce all'invasione locale e, solo tardivamente, alla diffusione linfatica ed ematica. Dopo un'accurata stadiazione (TC, RM, PET), con eventuale ricorso a mediastinoscopia/tomia e/o eventuali approcci stadiativi mini-invasivi (EBUS; EUS), se l'interessamento linfonodale è assente o limitato (N0-N1), il trattamento indicato è quello combinato chemio-radio-chirurgico e lo schema chemioterapico da utilizzare è la combinazione di cisplatino ed etoposide.

Il contributo della radioterapia è spesso comunque giustificato anche da esigenze cliniche di natura antalgica. La resezione del tumore dovrebbe consistere in una lobectomia superiore unitamente all'asportazione in blocco delle strutture della parete toracica interessate dal

tumore. Se il coinvolgimento linfonodale è maggiore (N2), si tende a limitare il trattamento all'associazione chemio-radioterapica.

Tumori infiltranti i bronchi principali e i vasi polmonari

Si tratta di tumori che interessano il bronco principale a meno di due centimetri dalla carena e/o l'arteria polmonare. Per questi tumori l'intervento chirurgico non può essere raccomandato in tutti i pazienti, ma va valutato ad personam in ambito di un gruppo multidisciplinare.

In casi selezionati, se le condizioni funzionali respiratorie lo consentono, l'intervento chirurgico, è praticabile a prezzo di una pneumonectomia allargata, che comporta complesse ricostruzioni della via aerea principale e/o dei vasi.

Non operabili

In tutti i pazienti con NSCLC in stadio IIIA/IIIB non resecabile o IIIC, è indicato un trattamento multimodale, che deve essere sempre valutato e condiviso in ambito multidisciplinare. Vengono definiti non operabili perché, dopo la terapia di induzione, non sarebbe possibile una resezione completa (R0), sulla base della valutazione di un team multidisciplinare. La chemio-radioterapia sequenziale (ChT di induzione seguita da RT), solitamente somministrata a una dose di 60-66 Gy in 30-33 frazioni nell'arco di 6-7 settimane, è stata confrontata con la CRT concomitante a dosi comparabili in diversi studi di fase III e in una meta-analisi [46]. La CRT concomitante nei pazienti con NSCLC in stadio IIIA/IIIB non resecabile, o IIIC è considerata il trattamento preferito per i pazienti idonei, in quanto porta a tassi di sopravvivenza a 5 anni più elevati, anche se a costo di un più alto tasso di esofagite reversibile. Tuttavia, risulta fondamentale un'adeguata selezione clinica dei pazienti candidabili, poiché negli studi analizzati dalle metanalisi i pazienti presentavano un ECOG PS prevalentemente pari a 0-1.

A sottolineare l'ampia variabilità di trattamenti da considerare nell'ambito di una valutazione multidisciplinare, dalle linee guida AIOM 2019, inoltre, emerge che:

- Nei pazienti con NSCLC in stadio IIIA/IIIB non resecabile, o IIIC, una chemioterapia a base di cisplatino con un farmaco di terza generazione dovrebbe essere presa in considerazione come opzione terapeutica di prima scelta in associazione al trattamento radioterapico.
- Nei pazienti con NSCLC in stadio IIIB (N3) o IIIC è raccomandato procedere in prima istanza con la caratterizzazione molecolare del tumore che prevede, analogamente allo stadio IV, la ricerca di mutazioni di EGFR, riarrangiamenti di ALK e ROS1, per valutare la possibilità di prescrivere trattamenti a bersaglio molecolare in popolazioni selezionate per la presenza o l'espressione di tali marcatori.
- Nei pazienti con NSCLC in stadio III non resecabile, in risposta o stabilità di malattia dopo trattamento chemio-radioterapico a dosi radicali, e con espressione di PD-L1 sulle cellule tumorali superiore o uguale a 1%, una terapia di consolidamento con durvalumab della durata di 12 mesi dovrebbe essere presa in considerazione come opzione terapeutica di prima scelta. L'Agenzia europea per i medicinali (EMA) ha approvato durvalumab per il trattamento di pazienti con carcinoma polmonare non a piccole cellule (NSCLC) in stadio III localmente avanzato e non resecabile che non sono progrediti a seguito di chemioradioterapia i cui tumori esprimono morte programmata ligando1 (PD-L1) su $\geq 1\%$ delle cellule tumorali, sebbene quest'ultima fosse un'analisi di sottogruppo post hoc. La raccomandazione si basa sullo studio di fase III PACIFIC, in cui l'inibitore PD-L1 durvalumab iniziato 1-42 giorni dopo la chemioradioterapia ha migliorato la sopravvivenza libera da progressione e la sopravvivenza globale in 473 pazienti rispetto a 236 pazienti randomizzati al placebo [47], [48]. Il tasso di PFS a 12 mesi è stato del 55,9% contro il 35,3% e il tasso di PFS a 18 mesi è stato del 44,2% contro il 27,0%, ancora una volta a favore del braccio durvalumab. In sintesi, la somministrazione dell'inibitore del checkpoint immunitario durvalumab da 1 a 42 giorni dopo la fine della chemioradioterapia ha dimostrato un beneficio di sopravvivenza nel NSCLC in stadio III non resecabile ed è raccomandata nei pazienti i cui tumori esprimono PD-L1 su $\geq 1\%$ delle cellule tumorali e la cui malattia non ha progredito dopo la chemioradioterapia a base di platino.

Trattamento della malattia avanzata

Attualmente la scelta del trattamento per i pazienti con NSCLC in stadio avanzato (stadio IIIB/IIIC non suscettibile di trattamenti loco regionali, e stadio IV) si basa sulla valutazione integrata dei seguenti parametri:

- Istologia (squamosa versus non-squamosa)
- Presenza di alterazioni molecolari driver (mutazioni sensibilizzanti di EGFR e riarrangiamenti di ALK o ROS1)
- Livello di espressione di PD-L1
- Caratteristiche cliniche del paziente: età, performance status (PS), comorbidità

La presenza o meno di alterazioni molecolari driver consente di distinguere la malattia oncogene addicted dalla malattia non oncogene-addicted, che presentano approcci terapeutici differenti. Le decisioni terapeutiche dovrebbero idealmente essere discusse all'interno di un comitato multidisciplinare per i tumori che può valutare e modificare i piani di gestione, inclusa la raccomandazione di ulteriori indagini e cambiamenti nella modalità di trattamento.

Malattia oncogene-addicted

Sono ormai note numerose alterazioni molecolari del NSCLC che condizionano la biologia del tumore, alcune delle quali sono già un target terapeutico, mentre altre potrebbero rappresentarlo in futuro. Le alterazioni molecolari più frequenti sono le mutazioni del gene KRAS (20-30%), EGFR (10-15% dei pazienti caucasici e fino al 40% dei pazienti asiatici), i riarrangiamenti di ALK (3-7%), ROS1 (1-2%), RET (1-2%), NTRK (0.5-1%), le mutazioni del gene BRAF (2-4%), HER2 (1-2%) e le amplificazioni o mutazioni del gene MET (2-4% complessivamente).

In Italia sono ad oggi approvati e rimborsati farmaci inibitori tirosino-chinasici di EGFR, ALK, ROS1 e BRAF. 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 fatta su piccole biopsie, dovrebbero essere sottoposti ad analisi molecolare per i geni EGFR, ALK, ROS1 e BRAF. Quando possibile, una caratterizzazione 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 di accesso allargato.

Prima linea di trattamento nei pazienti EGFR mutati

Gli inibitori tirosino-chinasici di EGFR rappresentano il trattamento di I linea raccomandato nei pazienti con NSCLC avanzato e mutazioni classiche (Ex19dels e L858R) [49], [50], [51]. Le più frequenti mutazioni sensibilizzanti di EGFR sono le delezioni dell'esone 19 (Ex19dels) e la mutazione puntiforme L858R dell'esone 21, che insieme rappresentano circa il 90% dei casi, definiti come mutazioni comuni o "classiche". Il restante 10% delle mutazioni di EGFR è rappresentato da un gruppo eterogeneo di alterazioni molecolari, definite come non comuni o rare, che includono mutazioni puntiformi (singole o complesse) a carico di svariati residui amminoacidici negli esoni 18, 19, 20 e 21, oppure inserzioni amminoacidiche a carico esclusivamente dell'esone 20. Il riscontro di alterazioni molecolari aggiuntive, rispetto a quelle precedentemente riportate, andrebbe discusso nell'ambito di gruppi multidisciplinari prima di procedere alla scelta della terapia di prima linea.

Nei pazienti affetti da NSCLC in stadio localmente avanzato o metastatico, con mutazioni attivanti classiche del gene EGFR (Ex19dels, L858R), il trattamento di prima linea con inibitore tirosino-chinasico di EGFR gefitinib, erlotinib o afatinib è oggi raccomandato. Infatti, numerosi studi di fase 3 randomizzati hanno dimostrato, in pazienti affetti da NSCLC avanzato con mutazioni di EGFR, la superiorità di un trattamento orale con un inibitore tirosino-chinasico di EGFR come gefitinib (250 mg/die), erlotinib (150 mg/die) o afatinib (40 mg/die) nella prima linea di trattamento rispetto alla chemioterapia standard a base di platino, in termini sia di RR che di PFS [51], [52]. Le mediane di PFS in questi studi sono risultate comprese tra 8.4 e 13.1 mesi per gli inibitori di EGFR, e tra 4.6 e 6.9 mesi per la chemioterapia (*Tabella 6*).

Studio	(EGFRmut) N	EGFR-TKI	RR (%)	mPFS (mesi)	PFS (HR)
IPASS [261]	261	Gefitinib	71.2 versus 47.3	9.8 versus 6.4	0.48
First-SIGNAL [262]	42	Gefitinib	84.6 versus 37.5	8.4 versus 6.7	0.54
WJTOG 3405 [263]	177	Gefitinib	62.1 versus 32.2	9.2 versus 6.3	0.49
NEJGSG002 [264]	228	Gefitinib	73.7 versus 30.7	10.8 versus 5.4	0.30
OPTIMAL [265]	154	Erlotinib	83.0 versus 36.0	13.1 versus 4.6	0.16
EURTAC [266]	175	Erlotinib	54.5 versus 10.5	9.7 versus 5.2	0.37
LUX-Lung 3 [267]	345	Afatinib	56 versus 23	11.1 versus 6.9	0.58
LUX-Lung 6 [268]	364	Afatinib	66.9 versus 23	11.0 versus 5.6	0.28

Tabella 6: Studi in cui è stata dimostrata una superiorità dell'inibitore tirosinchinasico di EGFR rispetto alla chemioterapia standard a base di platino

Sono stati condotti alcuni studi di confronto tra inibitori tirosino-chinasici di prima (gefitinib, erlotinib) e seconda (afatinib, dacomitinib) generazione nel trattamento dei pazienti con mutazione di EGFR e NSCLC in stadio avanzato. Lo studio cinese di fase 3 “CTONG 009” ha confrontato erlotinib con gefitinib, avendo PFS come endpoint primario [53]. In questo studio 256 pazienti venivano randomizzati (1:1) a ricevere gefitinib o erlotinib come prima (65%) o seconda linea (35%) di trattamento. Non sono state descritte differenze significative tra i due bracci in termini di RR, PFS e OS, né nella popolazione complessiva dello studio, né nel sottogruppo dei pazienti naïve. Tra gli inibitori tirosino-chinasici di EGFR approvati e rimborsati ad oggi in Italia per la prima linea, in base alle evidenze finora disponibili, non è possibile stabilire la superiorità di un farmaco rispetto agli altri.

Lo studio di fase 3 ARCHER 1050 è l'unico trial ad avere dimostrato un vantaggio in OS di un inibitore di EGFR di seconda generazione (dacomitinib, 45 mg/die) rispetto a gefitinib (250 mg/die) (mediana: 34.1 versus 26.8 mesi; HR 0.760; IC 95% 0.582-0.993; P = 0.0438) [54]- [55], risultando positivo anche l'endpoint primario (PFS mediana: 14.7 versus 9.2 mesi, HR 0.59, IC 95% 0.47-0.74; P < 0.0001). Tra i limiti dello studio da segnalare l'esclusione di pazienti con metastasi cerebrali e di mutazioni non classiche di EGFR.). Al momento della

stesura di queste linee guida (ottobre 2019) dacomitinib non è approvato né rimborsato in Italia per il trattamento dei pazienti affetti da NSCLC con mutazioni di EGFR. L'unica evidenza prospettica concernente attività ed efficacia degli inibitori di EGFR in presenza di specifiche mutazioni non comuni di EGFR deriva da studi clinici con afatinib. Una analisi post-hoc ha infatti combinato dati provenienti dagli studi LUX-Lung 2 (studio di fase 2 a singolo braccio), LUX-Lung 3 (studio di fase 3 randomizzato di confronto tra afatinib e cisplatino/pemetrexed) e LUX-Lung 6 (studio di fase 3 randomizzato di confronto tra afatinib e cisplatino/gemcitabina) per verificare l'attività di afatinib nei pazienti con mutazioni non comuni di EGFR [57]. Dei 600 pazienti trattati con afatinib in questi tre trials, 75 (pari al 12%) avevano mutazioni rare di EGFR. In questa analisi, le mutazioni non comuni sono state divise in 3 gruppi: mutazioni puntiformi o duplicazioni degli esoni 18-21, da sole o in combinazione tra loro (gruppo 1); mutazione T790M dell'esone 20, da sola in combinazione con altre mutazioni (gruppo 2); inserzioni dell'esone 20 (gruppo 3). L'attività di afatinib è risultata essere elevata nei pazienti del gruppo 1, mentre appariva nettamente inferiore nei pazienti del gruppo 2 e in quelli del gruppo 3.

Considerata la molteplicità dei report esistenti, sembra opportuno riferirsi alla letteratura specifica per ogni singola precisa alterazione molecolare e discutere la decisione riguardo il trattamento delle mutazioni rare in ambito multidisciplinare.

Lo studio di fase III FLAURA, randomizzato (1:1) in doppio-cieco, internazionale, multicentrico, ha confrontato l'inibitore di terza generazione osimertinib (80 mg/die) con gli inibitori di prima generazione (erlotinib 150 mg/die o gefitinib 250 mg/die) come trattamento di prima linea in 556 pazienti con NSCLC e mutazioni classiche di EGFR (Ex19dels, L858R) [55]. La PFS valutata dagli sperimentatori, che costituiva l'endpoint primario dello studio, è risultata superiore per i pazienti trattati con osimertinib rispetto al braccio di controllo (mediana: 18.9 versus 10.2 mesi, HR 0.46, IC 95% 0.37-0.57; $P < 0.001$). Il vantaggio in PFS è stato osservato in tutti i sottogruppi predefiniti, incluso quello dei pazienti con metastasi cerebrali ($n = 116$; HR 0.47; IC 95% 0.30-0.74). Lo studio FLAURA consentiva l'arruolamento di pazienti con metastasi cerebrali asintomatiche o stabili dal punto di vista clinico. Nel braccio di trattamento con osimertinib e in quello di controllo, 61 e 67 pazienti, rispettivamente, avevano metastasi cerebrali al momento della randomizzazione. La revisione centralizzata indipendente dell'imaging cerebrale ha evidenziato una PFS cerebrale (obiettivo primario dell'analisi di sottogruppo pre-pianificata) superiore nel braccio osimertinib. Dal 2019 osimertinib è approvato e rimborsato in Italia per la prima linea di trattamento della malattia EGFR-mutata.

Trattamento di seconda linea e linee successive nei pazienti EGFR-mutati

I pazienti con NSCLC e mutazione di EGFR trattati in prima linea con inibitore tirosino-chinasico di EGFR di prima o seconda generazione, dopo un periodo variabile (circa 9-13 mesi), sviluppano una progressione clinico-radiologica di malattia. In circa il 60% dei pazienti la progressione si associa all'emergenza della mutazione di resistenza T790M nell'esone 20 di EGFR; altri meccanismi di resistenza sono le amplificazioni di MET e di HER2, le alternanze PIK3CA, la mutazione BRAF, la mutazione KRAS e la trasformazione dell'istotipo in microcitoma polmonare. Il successivo trattamento anti-tumorale andrebbe modulato sulla base del meccanismo biologico responsabile dello sviluppo della resistenza, consapevoli che alcune opzioni di trattamento sono percorribili solo nell'ambito di studi clinici.

Osimertinib, inibitore tirosino-chinasico di EGFR di terza generazione, si è dimostrato attivo in studi di fase 1 e 2 nei pazienti con la mutazione EGFR T790M [56] [57]. Lo studio AURA3, pubblicato da Mok et al. nel 2017, è uno studio di fase 3 randomizzato in aperto, multicentrico, condotto su 419 pazienti con NSCLC avanzato, positivo per mutazione T790M, in progressione dopo una prima linea di terapia con inibitore tirosino-chinasico di EGFR di prima o seconda generazione. I pazienti inclusi nello studio sono stati randomizzati (2:1) a ricevere osimertinib (80 mg/die) in maniera continuativa o chemioterapia con pemetrexed (500 mg/mq e.v. g.1) associato a cisplatino (75 mg/mq e.v. g.1) o carboplatino (AUC5 e.v. g.1) ogni tre settimane, fino a un massimo di 6 cicli, seguiti da pemetrexed di mantenimento [58]. Dopo un follow-up mediano di 8.3 mesi, la PFS valutata dagli sperimentatori (endpoint primario) è risultata significativamente migliore nel braccio di osimertinib, rispetto a quello della chemioterapia e tale vantaggio è stato confermato anche da una revisione centrale indipendente in cieco. Il RR era significativamente maggiore per osimertinib (71% versus 31%), mentre al momento dell'analisi della PFS, i dati di OS non erano ancora maturi. La successiva analisi dedicata ai pazienti affetti da metastasi cerebrali (n = 116) [59] ha documentato la superiorità di osimertinib rispetto alla chemioterapia in termini di RR cerebrale (nei pazienti con malattia cerebrale misurabile: 70% versus 31%). Parallelamente, la PFS cerebrale era a favore di osimertinib.

Tutti i pazienti con adenocarcinoma polmonare EGFR mutato in progressione in corso di o dopo terapia di prima linea con inibitore tirosino-chinasico di EGFR di prima o seconda generazione, dovrebbero essere pertanto sottoposti ad analisi mutazionale per la ricerca della mutazione di resistenza T790M. Considerata l'elevata accuratezza diagnostica dell'analisi condotta su ctDNA (rispetto all'analisi su tessuto), è ragionevole effettuare in prima battuta la

ricerca della mutazione T790M su biopsia liquida. Tuttavia, dato l'elevato tasso di falsi negativi, in caso di esito negativo su DNA tumorale circolante, è sempre necessario procedere al test su tessuto tumorale prelevato mediante nuova biopsia, ove questo sia tecnicamente possibile e accettato dal paziente [60].

Prolungare il più possibile il beneficio ottenibile con un trattamento a bersaglio molecolare rappresenta un elemento di chiaro interesse nell'ambito della gestione globale della malattia EGFR-mutata e, in generale, dei tumori polmonari oncogene-addicted. In tale ottica si colloca l'utilizzo di strategie di trattamento "beyond progression" (mantenimento dell'inibitore a fronte di una progressione esclusivamente radiologica di lieve entità e di lenta cinetica, in assenza di sintomatologia clinica legata alla malattia stessa) e di terapie locali a fronte di malattia oligoprogressiva. Sebbene in assenza di dati sufficienti a riguardo, il mantenimento dell'inibitore di prima/seconda generazione beyond progression, largamente in uso in era pre-osimertinib, potrebbe essere anche ora considerato, in particolar modo in assenza della documentata presenza della mutazione T790M di EGFR che permetta il passaggio all'inibitore di terza generazione. Inoltre, l'aggiunta all'inibitore di terapie locali (radioterapia, chirurgia, tecniche di radiologia interventistica) è raccomandato in presenza di oligoprogressione. Entrambi gli scenari, quello di terapia "beyond progression" e quello di terapie locali in caso di oligoprogressione, devono sempre essere discussi in ambito multidisciplinare, con l'intento di delineare il miglior trattamento per ciascun paziente. Infine, entrambe le strategie terapeutiche si applicano anche nello scenario di progressione ad osimertinib. Una volta esaurite le possibilità di trattamento molecolare, i pazienti i cui tumori presentano una mutazione di EGFR sono candidati a chemioterapia, secondo gli schemi utilizzati nell'istologia non-squamosa di prima linea (doppietta contenente un derivato del platino associato ad un agente di terza generazione tra vinorelbina, gemcitabina o taxano). Gli agenti immunoterapici anti-PD-1/PD-L1 non si sono ad oggi dimostrati una valida opzione in monoterapia in questo sottogruppo di pazienti, [61]. L'associazione di carboplatino, paclitaxel, bevacizumab e atezolizumab sembra invece essere una valida opzione di trattamento nella popolazione dei pazienti con mutazione di EGFR dopo l'esaurimento delle terapie a bersaglio molecolare, come emerso dall'analisi di sottogruppo dello studio Impower 150, dedicata appunto ai pazienti EGFR-mutati. [62] [63] ma al momento tale regime di combinazione è stato approvato solo a livello europeo dall'EMA, non in Italia, dove è disponibile tuttavia nell'ambito di un Expanded Access Program.

Prima linea di trattamento nei pazienti ALK-traslocati

I riarrangiamenti di ALK (presenti nel 3-7% delle neoplasie polmonari non a piccole cellule) si ritrovano maggiormente in adenocarcinomi che insorgano in soggetti giovani, con assente o ridotta abitudine tabagica [64]. La terapia di scelta nel trattamento di I linea di questi pazienti è un inibitore tirosino-chinasico di ALK. Nei pazienti affetti da NSCLC in stadio localmente avanzato o metastatico con riarrangiamenti di ALK, un trattamento di prima linea con crizotinib è raccomandato rispetto alla chemioterapia. Lo studio “PROFILE 1014”, pubblicato da Solomon et al nel 2014, è un trial di fase 3 randomizzato in aperto, multicentrico, condotto su 343 pazienti affetti da NSCLC ad istologia non-squamosa, localmente avanzato, recidivante o metastatico e con performance status di 0-2, positivo per il riarrangiamento di ALK, non trattati precedentemente [65]. In questo studio i pazienti sono stati randomizzati (1:1) a ricevere l’inibitore di ALK crizotinib (250 mg b.i.d.) o chemioterapia contenente cisplatino (75 mg/mq e.v. g.1) o carboplatino (AUC 5-6 e.v. g.1) in associazione a pemetrexed (500 mg/mq g.1) ogni tre settimane per 4-6 cicli. L’endpoint primario era la PFS, valutata da un comitato di revisori indipendenti, in cieco rispetto al trattamento. Endpoint secondari erano la RR, la OS e il profilo di sicurezza. Il trattamento con crizotinib si è dimostrato superiore alla chemioterapia in termini di RR e di PFS. I migliori outcomes in termini di OS sono stati inoltre raggiunti nei pazienti in cui la terapia con crizotinib è stata seguita da ulteriori farmaci a bersaglio molecolare.

Lo studio PROFILE 1029 (fase 3 randomizzato, in aperto, multicentrico, condotto in Cina, Tailandia e Malesia) ha arruolato 207 pazienti ALK-positivi, che rispettavano i medesimi criteri di inclusione riportati per PROFILE 1014, così come simile era il disegno del trial. Risultati sovrapponibili tra PROFILE 1029 e 1014 sono stati osservati in termini di PFS e RR, con un beneficio significativo in favore dell’inibitore tirosin-chinasico [66].

In Italia, inoltre, nel 2019 ceritinib è stato approvato (alla dose di 450 mg/die), ma non è attualmente rimborsato, come terapia di prima linea della malattia ALK-riarrangiata. Ceritinib è stato confrontato con la chemioterapia a base di platino come trattamento di prima linea per i pazienti con NSCLC avanzato e riarrangiamento di ALK nello studio “ASCEND-4”, pubblicato da Soria et al nel 2017; è uno studio randomizzato di fase 3 in aperto, multicentrico, su 376 pazienti con NSCLC in stadio IIIB/IV, con performance status di 0-2 e riarrangiamento di ALK [67]. I pazienti sono stati randomizzati 1:1 a ricevere ceritinib (750 mg/die a digiuno) o chemioterapia a base di platino e pemetrexed (quest’ultimo anche come

terapia di mantenimento). L'endpoint primario era la PFS valutata da un comitato di revisione indipendente, in cieco rispetto al trattamento. In questo studio, ceritinib si è dimostrato superiore alla chemioterapia in termini di RR e di PFS, con un miglioramento della qualità di vita generale.

Alectinib, inibitore di ALK di seconda generazione, è stato confrontato con crizotinib in tre studi randomizzati di fase 3: "J-ALEX", "ALEX" e "ALESIA" [68] [69]. Lo studio "J-ALEX", pubblicato da Hida et al. nel 2017, è uno studio di fase 3 randomizzato in aperto, multicentrico, condotto in Giappone su 207 pazienti con NSCLC avanzato, con performance status di 0-2, ALK-riarrangiato, non pretrattati con chemioterapia (64%) o che avevano ricevuto un precedente regime chemioterapico (36%) [68]. I pazienti sono stati randomizzati (1:1) a ricevere alectinib o crizotinib. L'endpoint primario era la PFS valutata da un comitato di revisori indipendenti. Lo studio è stato interrotto alla seconda analisi ad interim pre-pianificata per dimostrazione di una significativa superiorità di alectinib in termini di PFS. Una analisi esploratoria pre-pianificata ha mostrato che alectinib ha ridotto il rischio di progressione rispetto a crizotinib, sia a livello extracranico che cerebrale. Anche il RR è stato maggiore nel braccio di alectinib (92% versus 79%), mentre i dati di OS non erano ancora maturi al momento dell'analisi. Lo studio ALEX, pubblicato da Peters et al nel 2017, è uno studio di fase 3 randomizzato in aperto, multicentrico, internazionale, condotto su 303 pazienti con NSCLC avanzato ALK-riarrangiato, non pretrattati, e con performance status di 0-2 [70]. I pazienti sono stati randomizzati (1:1) a ricevere alectinib o crizotinib. La PFS valutata da un comitato di revisori indipendenti, che costituiva l'endpoint primario dello studio, è risultata significativamente superiore nel braccio di alectinib [71]. Lo studio prevedeva la valutazione della presenza di malattia cerebrale al basale e ogni otto settimane. Alectinib è risultato significativamente superiore al crizotinib in termini di tempo alla progressione cerebrale [72].

Infine, anche lo studio ALESIA, pubblicato da Zhou et al nel 2019, ha dimostrato la superiorità di alectinib rispetto a crizotinib in termini di PFS, [69].

Più recentemente, brigatinib (inibitore tirosin-chinasico di seconda generazione) è stato confrontato con crizotinib nella prima linea di trattamento di pazienti con NSCLC avanzato e riarrangiamento di ALK inclusi nello studio randomizzato di fase 3 ALTA 1-L [73]. Attività sistemica (RR 71% versus 60%) e intracranica (RR 78% versus 29%, nei pazienti con metastasi cerebrali misurabili) erano maggiori con brigatinib rispetto a crizotinib,

rispettivamente, così come la PFS (endpoint primario). L'utilizzo di brigatinib in questo setting non è ancora approvato e rimborsato in Italia al momento.

Seconda linea di trattamento e linee successive nei pazienti ALK-traslocati

Gli studi condotti evidenziano come la maggior parte dei pazienti trattati con crizotinib presenti una progressione di malattia entro 12 mesi dall'inizio del trattamento, dovuta allo sviluppo dei meccanismi di resistenza acquisita al farmaco, i quali possono essere distinti in: meccanismi molecolari ALK-dipendenti (principalmente mutazioni puntiformi nel dominio tirosino-chinasico di ALK) e meccanismi ALK-indipendenti (up-regolazione di altri oncogeni o attivazione di altre vie di trasduzione del segnale intracellulare) [73]. A questi si aggiunge la frequente progressione a carico del sistema nervoso centrale, dovuta sia al tropismo encefalico della malattia ALK-riarrangiata, che alla sub-ottimale diffusione di crizotinib attraverso la barriera emato-encefalica [70]. Lo studio "ASCEND-5", pubblicato da Shaw et al. nel 2017, è un trial randomizzato di fase 3 in aperto, su 231 pazienti affetti da NSCLC in stadio IIIB/IV con performance status di 0-2 e con riarrangiamento di ALK., che erano stati precedentemente trattati con chemioterapia (una o due linee di terapia, di cui una contenente un derivato del platino) e che avevano avuto una progressione di malattia al crizotinib [74]. In questo studio i pazienti sono stati randomizzati 1:1 a ricevere ceritinib (750 mg/die) o chemioterapia (pemetrexed 500 mg/mq e.v. g.1 o docetaxel 75 mg/mq e.v. g.1 ogni tre settimane, a scelta dello sperimentatore). Ai pazienti inclusi nel braccio della chemioterapia era consentito il cross-over a ceritinib in caso di progressione. In questo studio ceritinib si è dimostrato superiore alla chemioterapia.

Lo studio "ALUR" ha valutato 107 pazienti con NSCLC avanzato o metastatico con riarrangiamento di ALK e con performance status di 0-2, che erano stati trattati precedentemente con una linea di chemioterapia contenente un derivato del platino e con crizotinib [75]. In questo studio i pazienti sono stati randomizzati (2:1) a ricevere alectinib (600 mg/die b.i.d.) o chemioterapia (pemetrexed o docetaxel) e alectinib si è dimostrato superiore alla chemioterapia in termini di PFS e RR. . Sebbene derivanti da studi più precoci a singolo braccio, evidenze prospettiche suggeriscono il potenziale ruolo di brigatinib nel setting post-crizotinib anche in questo caso con risultati promettenti in termini di attività ed efficacia a livello cerebrale (RR 67% e PFS intracranica mediana per i pazienti già affetti da metastasi cerebrali: 18.4 mesi) [76], [77]. Come detto per crizotinib, anche per quanto concerne gli inibitori di seconda generazione di ALK, la resistenza acquisita si manifesta in

termini di progressione clinico-radiologica di malattia. I meccanismi molecolari alla base della resistenza sono analoghi a quelli riportati con crizotinib,

Dati recenti, emergenti da uno studio prospettico di fase 1/2, supportano l'utilizzo di lorlatinib (inibitore di terza generazione) dopo progressione a inibitori di seconda generazione, alla luce dello spettro d'azione contro tutte le mutazioni singole di resistenza emergenti in ALK e della sua spiccata attività cerebrale [78] [79]. Tuttavia, in considerazione dell'attuale mancanza di approvazione e rimborso in Italia, la somministrazione di lorlatinib è consentita esclusivamente all'interno di protocolli di studio o di programmi ad utilizzo nominale del farmaco.

Come visto per la malattia EGFR-mutata, è possibile la strategia menzionata in precedenza di terapia "beyond progression" e di trattamenti locali in caso di oligoprogressione, supportata da evidenze esclusivamente retrospettive. In questo caso, inoltre, le strategie "beyond progression" e di terapia locale della malattia oligoprogressiva potrebbero applicarsi anche nel setting post-crizotinib, pur essendo disponibili ulteriori terapie a bersaglio molecolare, sempre da valutarsi fra le opzioni terapeutiche, soprattutto nel caso di progressione cerebrale.

Per quei pazienti, infine, che sviluppano una progressione sistemica e per i quali risulti indicata una successiva linea di trattamento, la chemioterapia a base di platino rimane l'opzione raccomandata, con particolare riferimento alle combinazioni con pemetrexed. Sulla base dei risultati che emergono da un'analisi di sottogruppo dello studio Impower150 [62] la combinazione a base di carboplatino, paclitaxel, bevacizumab e atezolizumab ha ricevuto la recente approvazione da parte dell'EMA anche per i pazienti ALK-positivi in progressione dopo terapia a bersaglio molecolare. Tuttavia, nel 2019, il suddetto regime di combinazione non era ancora stato approvato e rimborsato in Italia, ma solo nell'ambito di un Expanded Access Program.

Trattamento della malattia ROS-1 riarrangiata

Sebbene sia un recettore tirosino-chinasico distinto da ALK, ROS1 e ALK hanno una struttura molto simile, condividono una maggiore incidenza in soggetti giovani, con assente o scarsa abitudine tabagica, e nell'istotipo adenocarcinoma [80]. ROS1 è l'oncogene driver in 1-2% dei NSCLC; l'unico farmaco attualmente approvato e rimborsato in Italia per il trattamento del NSCLC avanzato con riarrangiamento di ROS1 è crizotinib.

Crizotinib si è dimostrato particolarmente attivo in pazienti con NSCLC in stadio avanzato con riarrangiamento di ROS1. Un esempio si ha nello studio di fase 1 di crizotinib, PROFILE 1001, nel quale sono stati arruolati 50 pazienti con NSCLC in stadio avanzato con riarrangiamento di ROS1 [81] [82]. In questo studio, pubblicato nel 2014 da Shaw et al. e aggiornato con follow-up a 62.6 mesi nel 2019, la maggior parte dei pazienti aveva precedentemente ricevuto una o due linee di terapia (rispettivamente nel 42% e nel 44% dei casi) ed era stata prevalentemente esposta ad un derivato del platino.

La prima ampia raccolta dati retrospettiva su pazienti con diagnosi di NSCLC ROS1-positivi, EUROS1, ha coinvolto 32 pazienti confermando la prevalenza nei pazienti giovani (età mediana 50.5 anni), sesso femminile (64.5%) e non fumatori (67.7%). Il tasso di risposte obiettive è risultato dell'80%, con una PFS mediana 9.1 mesi [83].

Non vi sono studi di confronto diretto tra crizotinib e chemioterapia nei pazienti con NSCLC avanzato e riarrangiamento di ROS1, sebbene alcune evidenze suggeriscano una particolare attività della chemioterapia con pemetrexed. I dati attualmente disponibili derivano prevalentemente da pazienti pretrattati con chemioterapia, ma l'elevata attività ed efficacia dimostrata da crizotinib, insieme al favorevole profilo di tossicità, costituiscono elementi a sostegno dell'impiego di crizotinib in prima linea nel sottogruppo di pazienti con riarrangiamento di ROS1.

Altri inibitori di ROS1, oggetto di studio, ma non ancora approvati includono: ceritinib, entrectinib, lorlatinib, repotrectinib. Tra questi, vanno sicuramente sottolineati lorlatinib e repotrectinib, alla luce della loro attività sistemica e cerebrale dopo progressione a crizotinib.

Al momento della progressione clinico-radiologica a crizotinib, i pazienti ROS1-positivi possono pertanto beneficiare di ulteriori terapie a bersaglio molecolare all'interno di studi clinici o programmi di accesso allargato. Analogamente a quanto riportato per la malattia EGFR-mutata e ALK-riarrangiata, le strategie di trattamento “beyond progression” e della malattia oligoprogressiva possono rappresentare opzioni valide anche nei pazienti con riarrangiamento di ROS1, pur in assenza di evidenze dedicate [84].

Trattamento delle malattie con altri driver molecolari

Sebbene non siano al momento approvati in Italia farmaci a bersaglio molecolare diversi dagli inibitori tirosin-chinasici di EGFR, ALK e ROS1, dati preliminari che emergono da recenti

studi di fase 1-2, evidenziano profili di attività e tollerabilità promettenti in favore di alcune molecole di nuova generazione rivolte verso alterazioni molecolari “rare”, sostenendo la ricerca di drivers aggiuntivi mediante metodiche di sequenziamento di nuova generazione. Il riscontro di tali alterazioni molecolari permetterebbe infatti l’accesso a studi clinici o programmi di accesso allargato, che offrono la possibilità di ricevere una terapia targeted. In particolare, la combinazione di dabrafenib (inibitore di BRAF) e trametinib (inibitore di MEK), recentemente approvata in Italia, ha ricevuto approvazione a livello europeo dall’EMA per i pazienti con NSCLC avanzato e mutazione V600E del gene BRAF.

Prima linea di trattamento nei pazienti non oncogene-addicted

Nei pazienti con NSCLC avanzato senza mutazione di EGFR o riarrangiamento di ALK, la scelta del trattamento si basa principalmente sul livello di espressione di PD-L1, sull’istologia e sulle condizioni generali del paziente. La valutazione dell’espressione di PD-L1 deve essere eseguita mediante applicazione del Tumor Proportional Score, come da studio registrativo, sia su campioni fissati in formalina che inclusi in paraffina, sia su campioni recenti che su tessuto d’archivio, su tutti i pazienti con carcinoma polmonare avanzato, indipendentemente dall’istotipo.

Lo studio KEYNOTE-024 è un trial di fase 3 randomizzato in aperto, multicentrico, condotto su 305 pazienti affetti da NSCLC metastatico, senza mutazione di EGFR o riarrangiamento di ALK, con espressione di PD-L1 $\geq 50\%$, e con performance status di 0-1 [85]. I pazienti inclusi nello studio sono stati randomizzati (1:1) a ricevere un trattamento di prima linea con pembrolizumab (200 mg ev ogni tre settimane, fino ad un massimo di 35 cicli) o con un regime chemioterapico standard (cisplatino o carboplatino più gemcitabina, carboplatino più paclitaxel e, soltanto per i tumori ad istologia non-squamosa, cisplatino o carboplatino più pemetrexed per 4-6 cicli, con la possibilità di proseguire pemetrexed come terapia di mantenimento). La terapia con pembrolizumab ha dimostrato un incremento significativo della PFS e delle risposte obiettive (44.8% versus 27.8%) [85]. Un’analisi aggiornata della OS e del profilo di sicurezza è stata recentemente presentata alla conferenza mondiale sul tumore polmonare 2019. Ad un follow-up mediano di 44.4 mesi, la mediana di OS era 26.3 mesi con pembrolizumab e 14.2 mesi con la chemioterapia [86].

Lo studio randomizzato di fase 3 “KEYNOTE-042” ha valutato l’efficacia della mono-immunoterapia con pembrolizumab rispetto alla chemioterapia standard di I linea in pazienti

affetti da NSCLC avanzato di qualsiasi istologia, con espressione di PD-L1 $\geq 1\%$ [87]. Lo studio ha dimostrato un vantaggio statisticamente significativo in termini di OS (endpoint primario) in favore di pembrolizumab in tutti i sottogruppi, un profilo di tossicità migliore rispetto alla chemioterapia in termini di incidenza di eventi avversi correlati al trattamento, ad eccezione degli eventi avversi immuno-correlati che, come atteso, sono stati più frequenti nel braccio del pembrolizumab. Inoltre, è risultato che il beneficio osservato con pembrolizumab nell'intera popolazione in studio sia determinato nei pazienti con espressione di PD-L1 $\geq 50\%$. In modo analogo, lo studio randomizzato di fase 3 "IMpower110", ha confrontato atezolizumab versus chemioterapia standard nella prima linea di trattamento di pazienti affetti da NSCLC avanzato di qualsiasi istologia, con espressione di PD-L1 $\geq 1\%$. I risultati dello studio, recentemente presentati all' European Society for Medical Oncology Congress (ESMO) del 2019, hanno dimostrato un vantaggio statisticamente significativo e clinicamente rilevante in termini di OS (endpoint primario) in favore di atezolizumab nel sottogruppo di pazienti con espressione di PD-L1 $\geq 50\%$ [88]. I benefici di pembrolizumab rispetto al carboplatino sono stati confermati anche dallo studio KEYNOTE-189 condotto in doppio cieco su 616 pazienti con NSCLC metastatico ad istologia non-squamosa, senza mutazioni di EGFR o riarrangiamento di ALK e con qualsiasi livello di espressione di PD-L1, con performance status di 0-1, in prima linea di trattamento [89].

In una popolazione analoga di pazienti affetti da NSCLC metastatico ad istologia non-squamosa senza mutazioni di EGFR o riarrangiamento di ALK e non selezionati per livelli di espressione di PD-L1, i risultati dello studio "IMpower132" presentati all'ESMO del 2018 hanno mostrato un beneficio significativo in termini di PFS, con un incremento numerico in OS dall'aggiunta di atezolizumab a una chemioterapia a base di platino e pemetrexed rispetto alla sola chemioterapia [90]. Due studi hanno valutato la strategia di combinazione nei pazienti affetti da NSCLC metastatico ad istologia non-squamosa, includendo anche pazienti con alterazioni di EGFR o ALK, a condizione che avessero ricevuto almeno una precedente linea di trattamento con inibitore tirosino-chinasico. Nello studio "IMpower150" l'aggiunta di atezolizumab a carboplatino, paclitaxel e bevacizumab ha determinato un incremento significativo della PFS e dell'OS rispetto alla sola chemioterapia con bevacizumab:) [91] [92]. Nella medesima popolazione, lo studio "IMpower130" ha dimostrato un incremento significativo della PFS e dell'OS dall'aggiunta di atezolizumab a carboplatino e nab paclitaxel rispetto alla sola chemioterapia [93].

In conclusione, nei pazienti affetti da NSCLC metastatico, con espressione di PDL1 $\geq 50\%$, senza mutazioni attivanti il gene di EGFR o riarrangiamenti di ALK, e con buon performance status (0-1), è raccomandato un trattamento di prima linea con pembrolizumab rispetto alla chemioterapia. Invece, nei pazienti con buon performance status (0-1) senza alterazioni molecolari drivers e con livello di espressione di PD-L1 $< 50\%$ ad istologia squamosa, l'unico trattamento possibile ad oggi in Italia è la doppietta di chemioterapici, di cui un sale di platino in combinazione con un agente chemioterapico di terza generazione (gemcitabina, taxani, vinorelbina,); mentre la combinazione chemio-immuno rappresenta la scelta nei pz ad istologia non squamosa.

Chemioterapia: trattamento di prima linea

In pazienti non selezionati per caratteristiche molecolari o per livello di espressione di PD-L1 (PD-L1 $<50\%$), la chemioterapia (nella maggior parte dei casi con schemi a base di cisplatino) si è dimostrata efficace nel prolungare la OS rispetto alla best supportive care (BSC) [94], [95]. Nei pazienti candidati a chemioterapia, il trattamento standard è rappresentato da una doppietta contenente un derivato del platino associato ad un agente di terza generazione (vinorelbina, gemcitabina o taxano), per 4-6 cicli. Il beneficio in termini di sopravvivenza dei regimi di chemioterapia a due agenti rispetto a un agente è stato riportato in una meta-analisi nel 2004; non è stato osservato alcun beneficio in termini di sopravvivenza per regimi a tre agenti rispetto a quelli a due agenti [96]. Le doppiette con derivato del platino associato ai farmaci di terza generazione (vinorelbina, gemcitabina o taxani) sono in grado di determinare tassi di sopravvivenza a un anno di circa il 30-40% (verso 20-25% con le doppiette più antiche, ad es. cisplatino ed etoposide). Tuttavia, nessuno degli studi randomizzati che hanno confrontato le diverse doppiette con derivato del platino e farmaco di terza generazione ha stabilito con certezza la superiorità di un regime rispetto agli altri, per cui tutti i regimi di terza generazione possono essere considerati sostanzialmente equivalenti in termini di efficacia, con differenti profili di tossicità.

Per quanto riguarda il sale di platino da utilizzare nella doppietta (cisplatino vs carboplatino), una metanalisi ha mostrato un vantaggio in termini di RR in favore del cisplatino, [97]. Il carboplatino rappresenta una valida alternativa in presenza di controindicazioni all'impiego del cisplatino. Per quanto riguarda il farmaco da associare al cisplatino, molti studi si sono dati come obiettivo quello di confrontare le diverse doppiette. I risultati ottenuti sono

abbastanza omogenei tra loro e le varie combinazioni hanno mostrato una sostanziale equivalenza in termini di attività, efficacia e tollerabilità [98]. L'unica reale discriminante nella scelta del farmaco da associare al sale di platino rappresenta l'istotipo. Dallo studio di fase 3 JMDB, che prevedeva la randomizzazione (1:1) di pazienti naive con NSCLC avanzato a ricevere cisplatino/gemcitabina o cisplatino/pemetrexed è emerso che nella popolazione generale, il trattamento con cisplatino/pemetrexed non ha riscontrato una OS e PFS inferiore a cisplatino/gemcitabina. Tuttavia, da un'analisi di sottogruppo per istotipo lo studio ha mostrato una maggiore efficacia in termini di OS per cisplatino/pemetrexed rispetto a cisplatino/gemcitabina nell'istologia non-squamosa ed una minore efficacia nell'istologia squamosa, [99].

Il ruolo del Bevacizumab nei pazienti non oncogene-addicted

Il ruolo dell'aggiunta dell'anticorpo anti-VEGF bevacizumab alla chemioterapia di prima linea del NSCLC avanzato è stato indagato in studi di fase 3 esclusivamente nella istologia non-squamosa, in quanto in uno studio di fase 2 era stato osservato un eccesso di tossicità in termini di emorragia polmonare nei pazienti con NSCLC ad istologia squamosa [100]. Nello studio E4599, pubblicato da Sandler e condotto su 878 pazienti con performance status di 0-1 affetti da NSCLC localmente avanzato o metastatico (stadio IIIB o IV) ad istologia non-squamosa [101] è stato dimostrato che l'aggiunta del bevacizumab alla terapia con carboplatino/paclitaxel ha determinato un vantaggio in termini di OS, di PFS e RR. Solo un incremento di RR è stato dimostrato, invece, nello studio AVAiL, un trial di fase 3 randomizzato in doppio cieco, multicentrico, condotto su 1043 pazienti con performance status di 0-1, affetti da NSCLC localmente avanzato o metastatico (stadio IIIB o IV), in cui i pazienti sono stati randomizzati (1:1:1) a ricevere cisplatino/gemcitabina fino ad un massimo di 6 cicli, associati a bevacizumab a basse dosi (7.5 mg/mq) o bevacizumab ad alte dosi (15 mg/mq) o placebo ogni tre settimane fino a progressione di malattia o tossicità inaccettabile, [102].

Terapia di mantenimento

Numerosi studi di terapia di mantenimento sono stati condotti per valutare l'utilità di una terapia di mantenimento nei pazienti in risposta o in stabilità di malattia dopo 4-6 cicli di terapia di icon platino. Due sono state le strategie condotte:

- continuation maintenance che prevedeva di proseguire con uno dei due farmaci utilizzati nella terapia di induzione con la doppietta a base di platino
- switch mainenance che prevedeva invece l'utilizzo di un farmaco diverso da quelli impegnati nella terapia in prima linea

Ad oggi gli unici due farmaci approvati in Italia per la terapia di mantenimento nei pazienti con NSCLC ad istologia non-squamosa in risposta o stabilità di malattia dopo trattamento di prima linea contenente un derivato del platino sono il pemetrexed o il bevacizumab come continuation maintenance. Tale indicazione nasce dallo studio PARAMOUNT, studio di fase III, che prevedeva la randomizzazione di pazienti in risposta dopo una terapia di induzione con platino e pemetrexed a ricevere pemetrexed in monoterapia o placebo. La PFS è risultata essere significativamente migliore per il braccio del pemetrexed rispetto al placebo e le analisi hanno anche mostrato un vantaggio in termini di OS per il braccio con pemetrexed rispetto a placebo, sia per i pazienti che con la terapia di induzione avevano ottenuto una risposta completa o parziale che per quelli che avevano ottenuto una stabilità di malattia, [103]. Sulla base di tali dati, pemetrexed è approvato e rimborsato come terapia di mantenimento in caso di malattia ad istologia non-squamosa in stabilità o risposta dopo combinazione di chemioterapia base di platino, ed è un'opzione che può essere discussa con il paziente. Dallo studio keynote 089, il mantenimento dei pazienti che ricevono chemioimmuno è l'associazione di pemetrexed e pembrolizumab,

Seconda linea di trattamento

Un crescente numero di pazienti con NSCLC in progressione dopo una terapia di prima linea presenta ancora buone condizioni generali ed è in grado di ricevere un ulteriore trattamento. Gli obiettivi della terapia di seconda linea sono la palliazione dei sintomi e, eventualmente, il miglioramento della sopravvivenza.

Il docetaxel è stato il primo farmaco ad essere approvato, avendo dimostrato, in due diversi trial clinici, un beneficio in sopravvivenza sia rispetto alla BSC (bestsupportive care) sia ad un trattamento con vinorelbina o ifosfamide in monoterapia nella seconda linea di trattamento del NSCLC avanzato [104].

Sebbene pemetrexed non si sia dimostrato inferiore a docetaxel in uno studio randomizzato di fase 3, il frequente utilizzo di pemetrexed nella prima linea o nella terapia di mantenimento del NSCLC ad istologia non-squamosa ne limita il ruolo in seconda linea [105]. Nel confronto tra erlotinib e docetaxel in seconda linea in pazienti wild-type per EGFR, lo studio italiano

“TAILOR” e lo studio giapponese “DELTA”, nonché una recente meta-analisi basata su dati estratti dalla letteratura, hanno dimostrato la superiorità di docetaxel rispetto a erlotinib in termini di PFS e di OS [106], [107], [108]. Sulla base di questi dati Docetaxel è stato pertanto considerato a lungo uno standard nella seconda linea di trattamento dei pazienti con NSCLC.

Nintedanib e Ramucirumab sono altri due farmaci antiangiogenetici già approvati dall’EMA e dall’FDA per la seconda linea terapeutica. Il nintedanib è un inibitore di tirosinchinasi coinvolte nella neoangiogenesi, che è stato approvato, in combinazione con il docetaxel, nei casi di adenocarcinoma polmonare avanzato. Il ramucirumab è un anticorpo monoclonale diretto contro il VEGFR 2 ed approvato, sempre in associazione con il docetaxel, come seconda linea terapeutica. Di questi solo Nintedanib è approvato in Italia nei pz con adenocarcinoma in base ai risultati dello studio LUME LUNG-1 che prevedeva la randomizzazione di pazienti in progressione ad una prima linea a base di platino a ricevere taxotere più nintedanib o placebo. Era previsto il mantenimento con placebo. La OS è risultata in maniera statisticamente significativa più lunga nel braccio con nintedanib rispetto al braccio con placebo per i pazienti con adenocarcinoma progrediti entro i 9 mesi dall’inizio della terapia di prima linea e per tutti i pazienti con adenocarcinoma, [109]. Quando lo studio LUME-Lung 1 è stato disegnato il docetaxel rappresentava il trattamento standard di seconda linea, mentre attualmente una possibile opzione di trattamento approvata e rimborsata in Italia in questo setting è rappresentata dall’immunoterapia con nivolumab e atezolizumab (indipendentemente dall’espressione di PD-L1) o pembrolizumab (per i tumori con PD-L1 $\geq$ 1%), avendo questi 3 farmaci dimostrato, in studi randomizzati di fase 3, una superiorità a docetaxel in termini di OS e con un profilo di tossicità favorevole rispetto al docetaxel da solo. Non esistono tuttavia confronti diretti tra docetaxel/nintedanib verso nivolumab, atezolizumab o pembrolizumab nella seconda linea di trattamento di pazienti con istologia adenocarcinoma.

I farmaci che attualmente hanno cambiato la prognosi dei pazienti con neoplasie polmonari sono i farmaci immunoterapici. Diversi studi randomizzati di fase 3 hanno confrontato l’immunoterapia con la chemioterapia nel trattamento di seconda linea. Il ruolo di nivolumab (anti-PD-L1) è stato valutato negli studi “CheckMate 017” (istologia squamosa, indipendentemente da PD-L1) e “Checkmate 057” (istologia non-squamosa, indipendentemente da PD-L1); il ruolo di pembrolizumab (anti-PD-1) è stato valutato nello studio “KEYNOTE-010”(indipendentemente dal tipo istologico, con positività per PD-

L1), mentre il ruolo di atezolizumab (anti-PD-L1) è stato valutato nello studio “OAK” (indipendentemente dal tipo istologico e da PD-L1).

Lo studio “Checkmate 017”, condotto su 272 pazienti con performance status di 0-1, affetti da NSCLC ad istologia squamosa, in stadio IIIB o IV, in progressione di malattia dopo una prima linea di chemioterapia basata su derivato del platino ha dimostrato che i pazienti a ricevere nivolumab hanno ottenuto un vantaggio in termini di OS e PFS rispetto a quelli che hanno ricevuto docetaxel, [110].

Lo studio “Checkmate 057”, pubblicato da Borghaei et al. nel 2015, è un trial di fase 3 randomizzato in aperto, multicentrico, condotto su 582 pazienti con Performance Status di 0-1, affetti da NSCLC ad istologia non-squamosa in stadio IIIB, IV o ricaduti dopo radioterapia o chirurgia, in progressione di malattia durante o dopo almeno una precedente linea di doppietta chemioterapica basata su platino; erano consentite inoltre precedenti terapie di mantenimento con pemetrexed, bevacizumab o erlotinib, e precedenti terapie con inibitori tirosino-chinasici in caso di mutazione EGFR o riarrangiamenti di ALK [111]. Nivolumab si è dimostrato superiore a docetaxel in termini di OS, anche ad un follow-up più avanzato. Il RR è stato superiore nel braccio di nivolumab rispetto al braccio di docetaxel ed è stata evidenziata una forte associazione tra espressione di PD-L1 e gli endpoints di efficacia. I risultati di una analisi post-hoc suggeriscono inoltre che il maggior beneficio del nivolumab è per i pazienti con espressione di PD-L1 $\geq 50\%$. Recentemente, è stata presentata una pooled analysis a cinque anni degli studi Checkmate 017 e 057 che ha confermato la superiorità di nivolumab rispetto a docetaxel nella popolazione congiunta, [112].

Lo studio “KEYNOTE-010”, pubblicato da Herbst et al. nel 2016, è un trial di fase 2/3 randomizzato in aperto, multicentrico, condotto su 1034 pazienti con performance status di 0-1, affetti da NSCLC avanzato con espressione di PD-L1 $\geq 1\%$ (valutata centralmente mediante immunoistochimica con anticorpo 22C3), ed in progressione di malattia dopo almeno una prima linea di trattamento con doppietta di chemioterapia a base di platino (inclusa un'appropriata terapia con inibitore tirosino-chinasico per i pazienti con mutazione di EGFR o riarrangiamento di ALK) [113]. Il 30% circa dei pazienti incluso nello studio aveva ricevuto due o più linee precedenti di trattamento. I pazienti sono stati randomizzati (1:1:1) a ricevere pembrolizumab 2 mg/kg ogni tre settimane, pembrolizumab 10 mg/kg ogni tre settimane, o docetaxel 75 mg/mq ogni tre settimane. Gli endpoint co-primari dello studio erano la OS e la PFS, sia nella popolazione generale che nel gruppo con espressione tumorale di PD-L1 $\geq 50\%$. La OS mediana è stata significativamente superiore per pembrolizumab

rispetto a docetaxel, sia nella popolazione generale che nella popolazione di pazienti con PD-L1 $\geq 50\%$ mentre non sono state osservate differenze significative tra i due bracci di pazienti trattati con pembrolizumab. Una analisi di sottogruppo esploratoria post-hoc ha evidenziato un vantaggio significativo nei pazienti con istologia non-squamosa., [114]. La PFS mediana è stata significativamente maggiore per pembrolizumab rispetto a docetaxel nella popolazione di pazienti con PD-L1 $\geq 50\%$. In termini di RR, pembrolizumab si è dimostrato superiore a docetaxel sia nella popolazione generale che nella popolazione con PD-L1 $\geq 50\%$.

Lo studio OAK condotto su 1225 pazienti affetti da NSCLC, in stadio IIIB o IV, precedentemente trattati con una o due linee di chemioterapia (di cui una o più terapie basate su derivato del platino, e terapia con inibitore tirosino-chinasico per i pazienti con mutazione di EGFR o riarrangiamento di ALK) e con performance status di 0-1 ha confrontato Atezolizumab e docetaxel, con OS mediana superiore nei pazienti trattati con atezolizumab, vantaggio maggiormente evidente nei pazienti con PD-L1 $\geq 50\%$ [115], [116].

Sulla base di questi dati, in Italia nivolumab (alla dose flat di 240 mg e.v. ogni due settimane) è approvato per il trattamento del NSCLC avanzato dopo una precedente chemioterapia, indipendentemente dall'espressione di PD-L1; pembrolizumab (alla dose di 2 mg/kg ev ogni tre settimane) è approvato per il trattamento del NSCLC avanzato con espressione di PD-L1 $\geq 1\%$ dopo almeno una precedente chemioterapia (i pazienti positivi per EGFR o ALK devono aver ricevuto anche una terapia a bersaglio molecolare prima di ricevere pembrolizumab); atezolizumab (alla dose flat di 1200 mg ev ogni tre settimane) è approvato per il trattamento del NSCLC avanzato dopo una precedente chemioterapia, indipendentemente dall'espressione di PD-L1 (i pazienti positivi per EGFR o ALK devono aver ricevuto anche una terapia a bersaglio molecolare prima di ricevere atezolizumab).

In conclusione, sulla base degli studi riportati finora si può affermare che per quanto riguarda le terapie di terza linea nei pazienti con tumore metastatico in progressione ancora non ci sono un numero di studi sufficienti a stabilire con fermezza quali siano le migliori opzioni terapeutiche. Non vi sono, per questo motivo, ancora delle linee guida a cui fare riferimento nella scelta, per esempio di chemioterapia o immunoterapia in un tumore metastatico in progressione da una precedente linea di immunoterapia. In ragione del fatto che negli ultimi anni l'immunoterapia ha rappresentato una grande rivoluzione in termini di sopravvivenza e qualità di vita per i pazienti con carcinoma metastatico, nuovi studi sono da incoraggiare non solo nell'ambito di una valutazione della stessa nelle linee successive alla prima e alla seconda, ma in rapporto anche alla chemioterapia e ad una possibile sinergia tra le due terapie.

CAPITOLO 2: STUDIO

OBIETTIVI DELLO STUDIO

L'introduzione dell'immunoterapia nel paradigma terapeutico del tumore polmonare non a piccole cellule ha portato a un netto miglioramento della prognosi dei pazienti con tumore in stadio avanzato. L'utilizzo di farmaci immunoterapici in prima o seconda linea in pazienti con PD-L1 positivo ha permesso di aumentare la sopravvivenza di molti pazienti. In particolare, come dimostrato negli studi riportati, nei pazienti affetti da NSCLC metastatico, con espressione di PD-L1 $\geq 50\%$, senza mutazioni attivanti il gene di EGFR o riarrangiamenti di ALK, e con buon performance status (0-1), è raccomandato un trattamento di prima linea con pembrolizumab rispetto alla chemioterapia. Inoltre, anche nella seconda linea di trattamento il beneficio di nivolumab, pembrolizumab e atezolizumab rispetto alla chemioterapia è stato ampiamente dimostrato nei pazienti in progressione dopo una prima linea a base di platino. Tuttavia, ancora molti sono gli interrogativi sul ruolo dell'immunoterapia nei confronti di una successiva linea di chemioterapia sia in seconda che in terza linea a seguito dell'immunoterapia. Questa incognita si correla con il fatto che non si hanno studi di sequenza di terapia a seguito dell'immunoterapia né ci sono fattori predittivi per orientarci sulla scelta terapeutica né criteri definitivi per selezionare i pazienti.

Questo studio monocentrico e retrospettivo ha previsto la raccolta di dati riguardanti complessivamente 103 pazienti con diagnosi citologica e/o istologica di carcinoma polmonare non a piccole cellule, afferiti presso la Clinica Oncologica dell'A.O.U. Ospedali Riuniti di Ancona – Università Politecnica delle Marche, e trattati con immunoterapia con il principale obiettivo di indagare il possibile ruolo dell'immunoterapia nella selezione del paziente da sottoporre a ulteriori linee di trattamento.

PAZIENTI E METODI

Nel presente studio clinico monocentrico, sono stati presi in esame retrospettivamente i dati dei pazienti affetti da tumore polmonare non a piccole cellule in cura presso la Clinica Oncologica dell'Azienda Ospedali Riuniti "Umberto I – G.M. Lancisi – G. Salesi" di Ancona – Università Politecnica delle Marche da gennaio 2013 a settembre 2020. Tra i 103 pazienti selezionati 27 possedevano i seguenti criteri:

Criteri di eleggibilità:

I criteri di eleggibilità per l'inserimento nello studio sono stati i seguenti:

- Età maggiore di 18 anni;
- Diagnosi citologica o istologica di carcinoma del polmone non a piccole cellule;
- Pazienti sottoposti a trattamento con immunoterapia in prima o seconda linea di trattamento (Nivolumab o Pembrolizumab o Atezolizumab) seguita da trattamento chemioterapico.

Criteri di esclusione:

- Pazienti non sottoposti a immunoterapia
- Pazienti che hanno eseguito solo immunoterapia
- Pazienti che non hanno eseguito una prima rivalutazione dall'inizio del trattamento
- Pazienti che non hanno eseguito ulteriori linee di trattamento dopo immunoterapia

Nel complesso i dati raccolti di ogni paziente sono stati:

- Dati anagrafici e dati relativi all'abitudine tabagica
- Comorbidità
- Tipo di trattamento adiuvante (se eseguito)
- Istotipo e grading della neoplasia
- Marcatori cito-istologici e lung status (se eseguito) ed espressione PD-L1
- Stadiazione clinica e/o patologica
- Sede delle metastasi
- Numero di sedi metastatiche
- Dati relativi agli eventuali trattamenti chemioterapici di mantenimento, se eseguiti

- Parametri clinici (ECOG) al momento della diagnosi e all'inizio di ogni linea terapeutica
- Parametri laboratoristici all'inizio, alla prima rivalutazione e al termine di prima, seconda e terza linea e in particolare in relazione al trattamento:
 - Neutrofili assoluti (neutrofilia se $> 6500/\text{mmc}$)
 - Linfociti assoluti (linfopenia se $< 1000/\text{mmc}$)
 - Natriemia (iposodiemia intesa come $\text{Na} < 135 \text{ mEq/L}$)
- Risposta strumentale e clinical benefit ai trattamenti di prima, seconda e terza linea.
- Dati relativi alla Radioterapia (se eseguita)
- Dati relativi all'ultimo follow-up del paziente o all'eventuale decesso

ANALISI STATISTICA

La sopravvivenza globale (overall survival, OS) è stata calcolata a partire dall'inizio del trattamento fino alla data di decesso o, per i pazienti ancora in vivo, alla data di ultimo follow up.

La sopravvivenza libera da progressione (progression free survival, PFS) è stata calcolata a partire dall'inizio di ogni trattamento fino alla data di progressione di malattia o di decesso. La distribuzione della sopravvivenza è stata stimata mediante le curve di Kaplan-Meier, mentre le differenze di sopravvivenza sono state valutate mediante il log-rank test assumendo un livello di significatività α pari a 0,05. L'associazione tra le variabili categoriche è stata stimata mediante il test del chi-quadro. È stata condotta un'analisi multivariata mediante la regressione multipla di Cox per valutare il ruolo prognostico delle variabili esaminate in relazione al tempo a progressione e alla sopravvivenza globale. L'analisi statistica è stata condotta utilizzando il software MedCalc versione 9.2.0.1 per Windows.

CAPITOLO 3: RISULTATI

Dei 103 pazienti trattati con immunoterapia 79 erano uomini e 24 donne; l'età media dei pazienti alla diagnosi è di 68,9 anni (range 24-91 anni). La maggior parte dei pazienti è fumatore o ex-fumatore (92.1%) e solo il 7.9% ha dichiarato di non aver mai fumato. Alla diagnosi, la maggior parte dei pazienti si presentava in buone condizioni cliniche generali (ECOG 0 = 68.7% e ECOG 1 = 29.3%). Le comorbidità dei pazienti includevano comorbidità cardiovascolare, renale, respiratorie, pregressi tumori, malattie infettive, gastrointestinali, disturbi metabolici, patologie tiroidee, interventi ortopedici e neoplasie benigne. I dati relativi ai fattori clinici presi in considerazione sono riassunti nella tabella 7.

Parametro	Valori	N° Pazienti	Percentuale (%)
Sesso	Uomini	79	76.7
	Donne	24	23.3
Età (anni) <i>Media = 68.9</i> <i>Range = 24.0 - 91.0</i>	<65	29	28.2
	65-75	43	41.7
	≥75	31	30.1
Fumatore	Fumatore / Ex-Fumatore	93	92.1
	Non Fumatore	8	7.9
Performance status alla diagnosi	ECOG 0	68	68.7
	ECOG 1	29	29.3
	ECOG 2	2	2.0
Comorbidità	Cardiovascolare	58	56.9
	Renale	9	8.9
	Pregressi tumori	22	21,8
	Respiratorie	19	18,8
	Malattie infettive	11	10,9
	Gastrointestinali	20	20
	Disturbi dismetabolici	37	36,6
	Patologie tiroidee	8	7,9
	Interventi ortopedici	14	13,9
	Neoplasie benigne	25	24,8

Tabella 7: fattori clinici

Nell'ambito dei parametri di laboratorio sono stati raccolti i valori di neutrofili, linfociti e sodiemia all'inizio della prima, seconda e terza linea. Nei 90 pazienti in cui è stato possibile determinare i neutrofili all'inizio della prima linea, 36 hanno un valore superiore a 7500 (40%) e 54 pazienti hanno un valore inferiore a 7500 (60%). All'inizio della prima linea, 69 pazienti (77.5%) avevano un valore normale di linfociti (>1000), mentre 20 pazienti (22.5%) avevano un valore alterato (<1000). All'inizio della prima linea, 14 pazienti (16.3%) presentavano iposodiemia e 72 (83.7%) pazienti non presentavano iposodiemia (tabella 8).

Parametro	Valori	N° Pazienti	Percentuale (%)
Neutrofili – I Linea	>7500 (altered)	36	40.0
	<7500 (normal)	54	60.0
Linfociti – I Linea	<1000 (altered)	20	22.5
	>1000 (normal)	69	77.5
Iposodiemia – I Linea	Sì	14	16.3
	No	72	83.7

Tabella 8: laboratorio

Per quanto riguarda lo stadio del tumore alla diagnosi il 73.3% corrispondente a 74 pazienti, si presentava già in stadio IV di malattia all'inizio del trattamento immunoterapico e il 15.8% in stadio IIIB. Il 31.3% dei pazienti aveva un carcinoma squamocellulare e il 65.7% un adenocarcinoma. Le sedi di malattia metastatica più frequenti erano linfonodi, osso e polmone e 27 pazienti presentavano almeno 4 sedi metastatiche.

L'espressione di PD-L1 è stata valutata nel 78,8% dei casi e di questi 46 erano strong positive ($\text{PD-L1} \geq 50\%$). I dati relativi al tumore e i fattori considerati sono riassunti nella tabella 9.

Parametro	Valori	N° Pazienti	Percentuale (%)
Stadio diagnosi	I	3	3.0
	II	1	1.0
	IIIB	16	15.8
	IIIA	4	3.9
	IIA	1	1.0
	IV	74	73.3
	IIIC	2	2.0

Istotipo	Squamo cellulare	31	31.3
	Adenocarcinoma	65	65.7
	Indifferenziato	1	1.0
	Adenosquamoso	1	1.0
	NAS	1	1.0
Numero sedi metastasi	<4	63	70.0
	≥4	27	30.0
Metastasi e sedi	Polmone	53	58.9
	Osso	42	46.7
	Linfonodi	76	84.4
	SNC	19	21.1
	Pleura	26	28.9
	Surrenalica	27	30.0
	Fegato	17	18.9

Parametro	Valori	N° Pazienti	Percentuale (%)
PD-L1 valutato	Sì	78	78.8
	No	21	21.2
PD-L1 espressione	<1%	19	24.3
	1% - 50%	13	16.7
	>50%	46	59.0
Profilo molecolare	Mutazione K-RAS	34	48.6

Tabella 9: Dati relativi al tumore (stadio alla diagnosi, istotipo, sedi e numero delle metastasi e profilo molecolare)

11 pazienti sono ricaduti dopo intervento chirurgico radicale e 51 pazienti hanno ricevuto radioterapia prima o durante il trattamento immunitario. 54 pazienti (76.1%, valore calcolato sul totale di 71 pazienti che hanno eseguito la seconda linea) hanno eseguito immunoterapia in seconda linea e 43 pazienti in prima linea (41.7%, calcolato sul totale dei 103 pazienti che hanno eseguito la prima linea). I pazienti che hanno ricevuto Pembrolizumab in totale erano 55, i pazienti che hanno ricevuto Nivolumab erano 35 e infine i pazienti che hanno ricevuto Atezolizumab erano 12. In media sono stati eseguiti 13,6 cicli di immunoterapia. I pazienti che hanno ricevuto chemioterapia a seguito di una linea di immunoterapia erano 27.

Sul totale dei 102 pazienti che hanno eseguito immunoterapia in prima, seconda o terza linea, alla prima rivalutazione di malattia dopo la rispettiva linea di terapia, 54 pazienti (52.9%) presentavano un controllo di malattia (RC+RP+SD) mentre 38 pazienti (37.3%) un quadro di progressione (PR). Inoltre i 10 valori di NR (non rivalutati) rappresentano pazienti dei quali non è stato possibile eseguire una rivalutazione a causa del decesso, a causa di una repentina progressione clinica e conseguente necessità di terapia di supporto a casa o, infine, in pazienti che sono stati trasferiti altrove.

11 pazienti hanno riscontrato tossicità (cutanea, ematologica, endocrinologica, urologica, cardiaca, gastrointestinale) dopo pembrolizumab in prima linea e due pazienti hanno interrotto la terapia rispettivamente per sospetta tossicità urologica e miocardite. 6 pazienti che eseguivano Nivolumab in seconda linea hanno riscontrato tossicità e 3 di questi pazienti hanno interrotto la terapia; 2 pazienti che eseguivano pembrolizumab in seconda linea hanno riportato anemia e tossicità cutanea, quest'ultima con interruzione della terapia; 1 paziente ha riportato tossicità (polmonare) per atezolizumab in seconda linea. In terza linea nessuna tossicità riscontrata. Tutti i fattori legati al trattamento nei pazienti trattati con immunoterapia si trovano nella tabella 10.

Parametro	Valori	N° Pazienti	Percentuale (%)
Pregresso intervento	Sì	11	10.9
	No	90	89.1
Radioterapia	Sì	51	54.8
	No	42	45.2
Linea immunoterapia	1	43	41.7
	2	54	76.1
	3	5	23.8
Farmaci immunoterapici	PEMBROLIZUMAB	55	53.4
	NIVOLUMAB	35	34.0
	ATEZOLIZUMAB	12	11.7

Parametro	Valori
N. Cicli Media	13,6
Range	1-84

Parametro	Valori	N° Pazienti	Percentuale (%)
Risposta al trattamento immunitario <i>1 = RC</i> <i>2 = RP</i> <i>3 = SD</i> <i>4 = P</i>	RC	5	4.9
	RP	41	40.2
	SD	8	7.8
	PD	38	37.3
	NR (*)	10	9.8
Pazienti trattati con chemioterapia dopo precedente linea di immunoterapia	-	27	26.2
Tossicità	Sì	20	19.6
	No	82	80.4
	Sospensione TP per tossicità	6	5.8

Tabella 10: dati relativi al trattamento

POPOLAZIONE GLOBALE

OS

I pazienti con NSCLC hanno mostrato una mOS complessiva di 22,6 mesi.

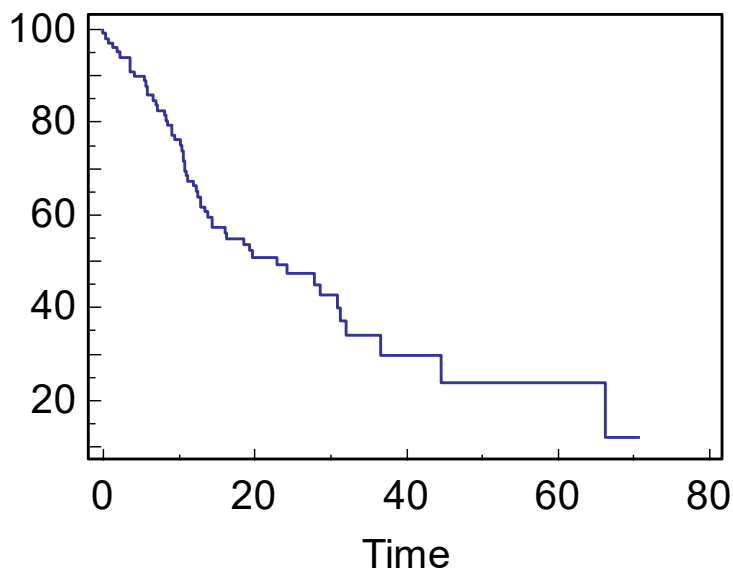


Figura 24: sopravvivenza della popolazione globale in relazione all'età

I pazienti con età superiore a 70 avevano una sopravvivenza inferiore rispetto a pazienti di età inferiore (15,2 mesi vs 28,0 mesi) $p=0.4570$; sebbene tale differenza non è risultata statisticamente significativa (figura 24).

Non si sono osservate differenze di OS in base al sesso, abitudine tabagica, presenza di comorbidità, gastrointestinali, renali, pregresse neoplasie e farmaci concomitanti.

Un trend di minore OS è stata evidenziata per i pz con $ECOG \geq 2$ (2,3 mesi vs 25,1 mesi) tuttavia limitatamente al basso numero dei pazienti tale differenza non è risultata statisticamente significativa.

Pazienti esorditi con calo ponderale alla diagnosi hanno una prognosi peggiore con mOS di 9,1 vs 32,04 mesi, $p=0.0141$ (figura 25).

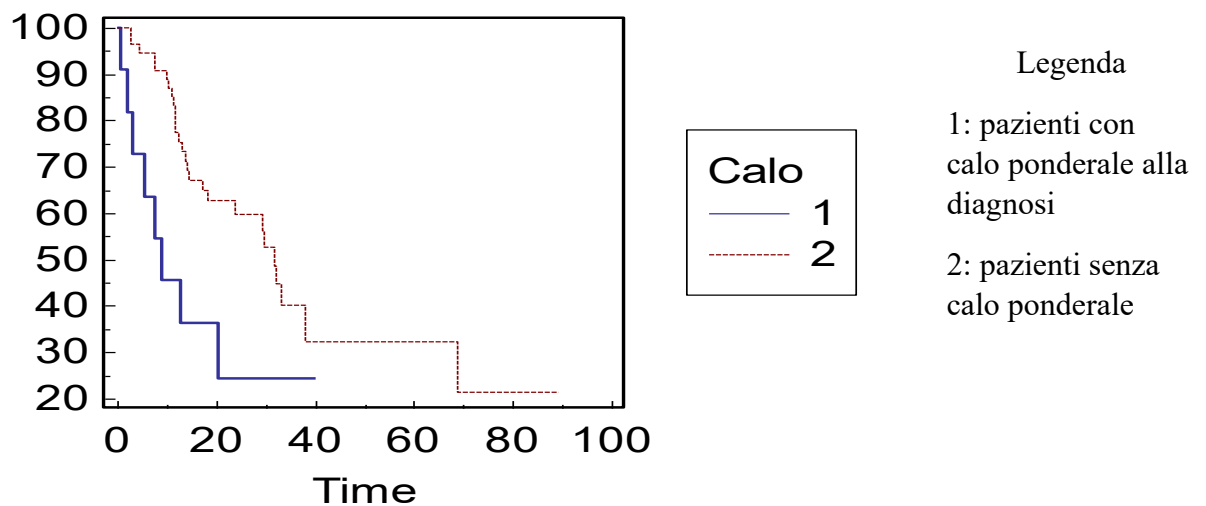


Figura 25: Sopravvivenza dei pazienti con calo ponderale alla diagnosi e dei pazienti senza calo ponderale

Non sono state evidenziate differenze statisticamente significative in base alla presenza di neutrofilia, linfopenia o iponatremia.

Sono stati analizzati due gruppi di popolazioni ben selezionate, il Gruppo A che raccoglieva i pazienti con PD-L1 superiore o pari al 50% che hanno ricevuto pembrolizumab in prima linea e il Gruppo B includeva pazienti con PD-L1 < 50% o ignoto che hanno ricevuto immunoterapia in seconda linea. Premettiamo che il 90% dei pz in PD alla prima linea con pembrolizumab hanno ricevuto una chemioterapia a base di platino, il 10% TXT + nintedanib.

GRUPPO A

OS

I pazienti che hanno raggiunto control disease alla prima linea con immunoterapia hanno avuto un vantaggio in Overall survival (mOS not reached vs 6,6 mesi, $p=0.0006$), (figura 26).

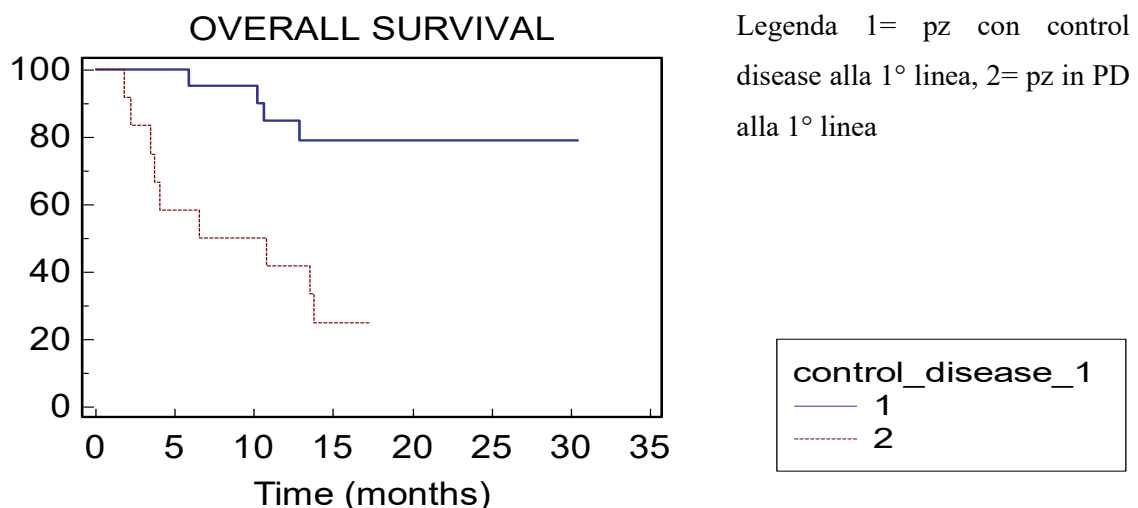


Figura 26: overall survival nei pazienti del gruppo A

La durata della risposta alla prima linea (long responder inteso come cut-off 12 mesi di PFS sulla base dei valori ottenuti negli studi clinici, Keynote 024) risulta prolungare la sopravvivenza globale (not reached vs 12,9 mesi, $p < 0.0001$), (figura 27).

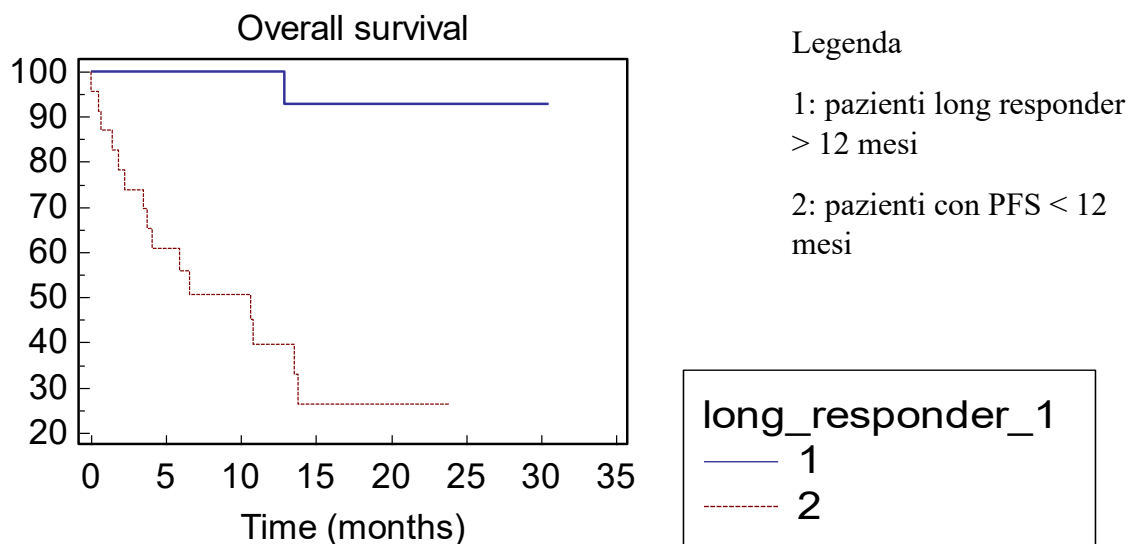


Figura 27: sopravvivenza nei pazienti del gruppo A in relazione alla durata della risposta alla prima linea

L'ECOG ≥ 2 all'inizio della prima linea risulta essere un fattore prognostico negativo (mOS 0,24 mesi vs not reached, $p < 0.0001$), (figura 28).

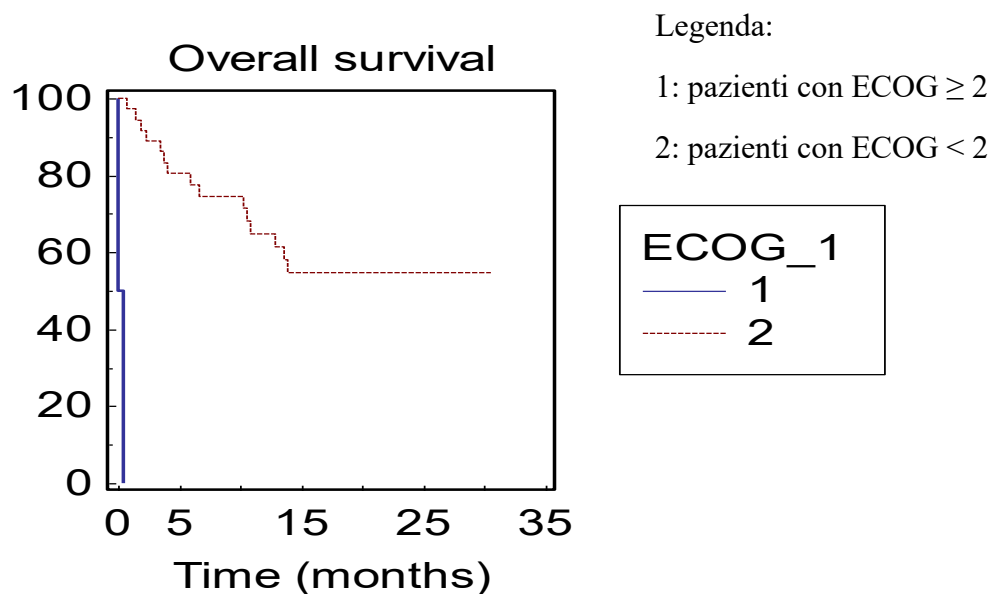


Figura 28: sopravvivenza nei pazienti del gruppo A in relazione all'ECOG

Nessuna differenza statisticamente significativa è stata evidenziata in base a:

- caratteristiche del paziente, relativamente all'età (con cut off 65, 70 e 75 anni), all'abitudine tabagica, al sesso, alle comorbidità e alle terapie concomitanti;
- caratteristiche della malattia (istologia, localizzazione ossea, polmonare, linfonodale, epatica, cerebrale di malattia)
- laboratoristiche (neutrofilia, linfopenia, N/L, iponatremia, ipoalbuminemia).

Tale dato si è confermato all'analisi multivariata.

PFS

Analizzando i potenziali fattori predittivi di risposta siamo andati a vedere i seguenti fattori:

- 1- Ruolo del controllo di malattia alla prima linea con immunoterapia di prima linea: limitatamente alla scarsa numerosità del campioni, abbiamo osservato come i pazienti che hanno ottenuto un controllo di malattia (RC, RP, SD) dalla prima linea con pembrolizumab avevano una minore PFS rispetto ai pazienti che registravano una progressione (PD) di malattia (3,17 mesi vs non raggiunta; $p=0.0082$), (figura 29).

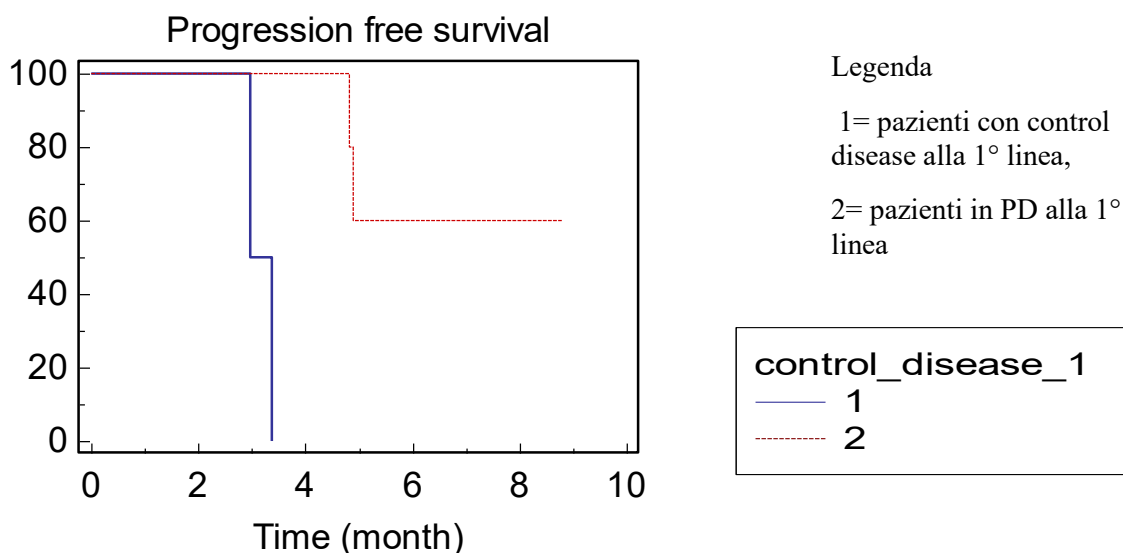


Figura 29: sopravvivenza libera da malattia nei pazienti del gruppo A in relazione al controllo di malattia

Tuttavia, la durata della risposta alla prima linea immunoterapica non ha influenzato la risposta alla seconda linea chemioterapica.

Nessuna differenza statisticamente significativa è stata evidenziata in base a:

- caratteristiche del paziente, relativamente al performance status sec. ECOG (≥ 2 vs <2), età (con cut off pari a 65, 70 e 75 anni), abitudine tabagica, sesso, comorbidità e terapie concomitanti;
- caratteristiche della malattia (istologia, localizzazione, ossea, polmonare, linfonodale, epatica, cerebrale di malattia)
- laboratoristiche (neutrofilia, linfopenia, N/L, iponatremia, ipoalbuminemia).

Tale dato si è confermato all'analisi multivariata.

GRUPPO B

OS

I pazienti che hanno raggiunto un controllo di malattia alla seconda linea con immunoterapia hanno avuto un vantaggio in sopravvivenza globale (mOS 44,5 mesi vs 12,3 mesi, $p < 0.0001$), (figura 30).

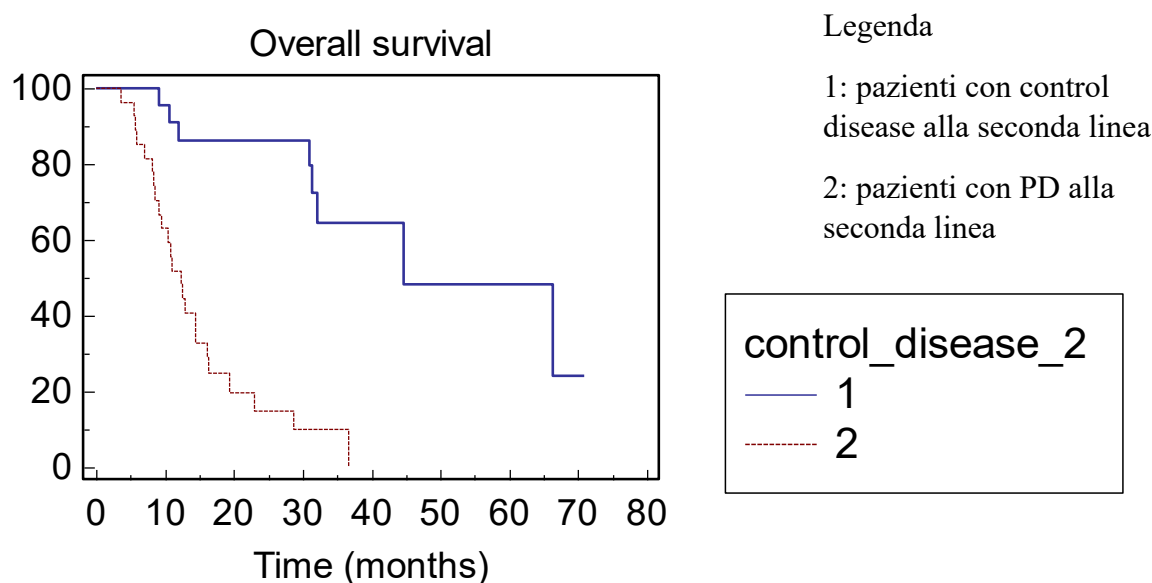


Figura 30: Sopravvivenza dei pazienti del Gruppo B in relazione al controllo di malattia alla seconda linea di immunoterapia

La durata della risposta alla prima linea (long responder inteso come cut-off 10 mesi di PFS sulla base dei valori ottenuti negli studi clinici, Checkmate 017-057, Keynote 010, AOK) risulta prolungare la sopravvivenza globale (non raggiunta vs 10,6 mesi, $p = 0.0001$, figura 31).

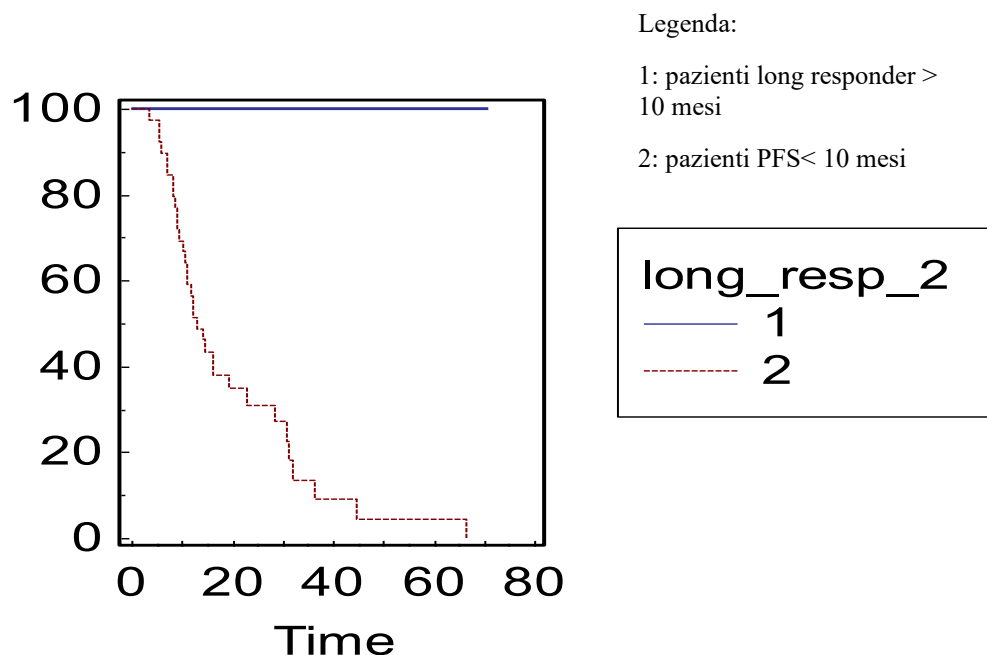


Figura 31: sopravvivenza globale dei pazienti in relazione alla durata della risposta alla prima linea

Nessuna differenza statisticamente significativa è stata evidenziata in base a:

- caratteristiche del paziente relativamente all'età (con cut off 65, 70 e 75 anni), abitudine tabagica, sesso, comorbidità e terapie concomitanti;
- caratteristiche della malattia (istologia, localizzazione, ossea, polmonare, linfonodale, epatica, cerebrale di malattia)
- laboratoristiche (neutrofilia, linfopenia, N/L, iponatremia, ipoalbuminemia).

PFS

C'è un trend di migliore PFS nei pazienti trattati con chemioterapia di terza linea che hanno risposto alla immunoterapia di prima linea (12.6 mesi vs 2,3 mesi, $p=0.0668$) e che presentano un ECOG < 2 (5.7 mesi vs 1,9 mesi, $p=0.0668$) ma tale differenza non è risultata statisticamente significativa (figura 32).

Nessuna differenza statisticamente significativa è stata evidenziata in base a:

- caratteristiche del paziente relativamente al performance status sec.ECOG (≥ 2 vs <2), all'età (con cut off pari a 65, 70 e 75 anni), all'abitudine tabagica, al sesso, alle comorbidità e alle terapie concomitanti;
- caratteristiche della malattia (istologia, localizzazione, ossea, polmonare, linfonodale, epatica, cerebrale di malattia)
- laboratoristiche (neutrofilia, linfopenia, N/L, iponatremia, ipoalbuminemia).

Tale dato si è confermato all'analisi multivariata.

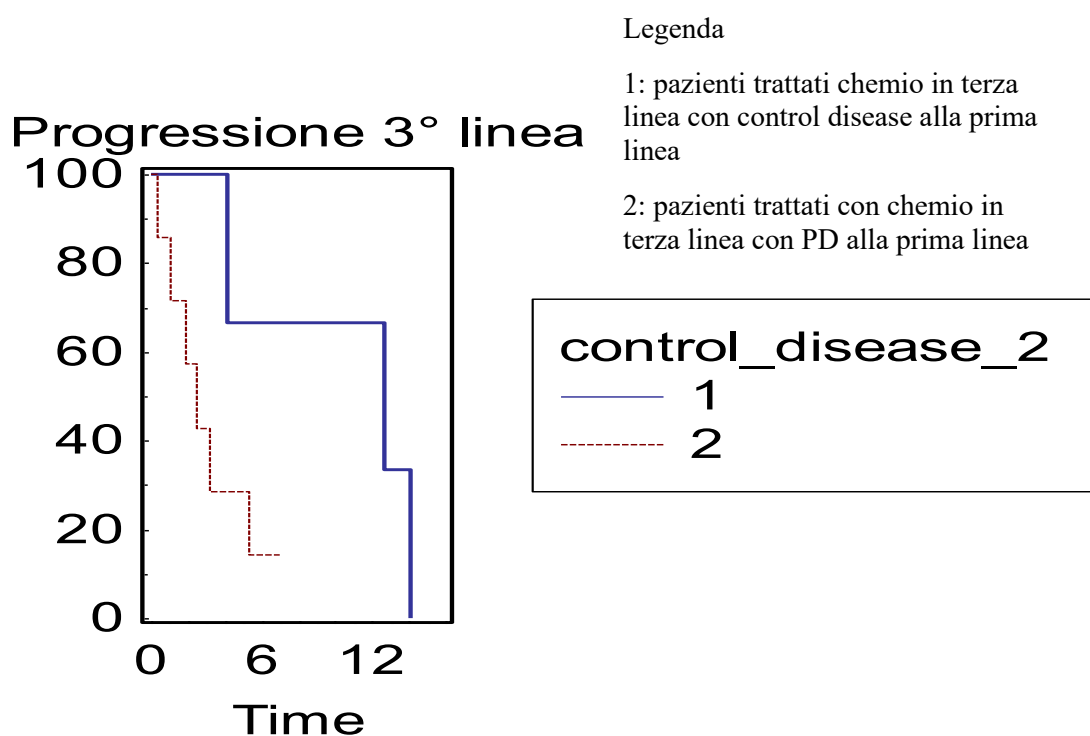


Figura 32: sopravvivenza libera da malattia nei pazienti trattati con chemioterapia di terza linea che hanno risposto alla prima linea e con ECOG < 2.

Nessuna differenza statisticamente significativa è stata evidenziata in base a:

- caratteristiche del paziente relativamente al performance status sec.ECOG (≥ 2 vs <2), all'età (con cut off pari a 65, 70 e 75 anni), all'abitudine tabagica, al sesso, alle comorbidità e alle terapie concomitanti;
- caratteristiche della malattia (istologia, localizzazione, ossea, polmonare, linfonodale, epatica, cerebrale di malattia)
- laboratoristiche (neutrofilia, linfopenia, N/L, iponatremia, ipoalbuminemia)
- lunga durata di risposta all'immunoterapia, schema di terapia (Vinorelbina, gemcitabina o taxano).

CAPITOLO 4: DISCUSSIONE

L'immunoterapia rappresenta una vera rivoluzione nel paradigma terapeutico dei pazienti affetti da tumore polmonare non a piccole cellule avanzato, capace di impattare sia sulla qualità di vita che sulla sopravvivenza globale del paziente stesso. Il recente successo degli inibitori del checkpoint immunitario ha rinnovato l'interesse per le immunoterapie e per la loro combinazione o sequenzialità con la chemioterapia per ottenere un'attività clinica additiva o sinergica. Le strategie di trattamento del cancro si basano sull'integrazione razionale di più modalità di trattamento distinte che insieme raggiungono i più alti tassi di controllo della malattia. Le combinazioni razionali di queste terapie sistemiche sono tipicamente progettate per interferire su elementi distinti della biologia del tumore per ottenere effetti antitumorali additivi o sinergici. L'immunoterapia è la classe più recente e rivoluzionaria di terapie sistemiche del tumore del polmone e il suo obiettivo finale è stabilire una popolazione durevole di cellule T tumore-specifiche altamente attive in grado di lisare le cellule tumorali ed eradicare i tumori. Combinare strategicamente l'immunoterapia con altre terapie sistemiche, quali la chemioterapia, per sfruttare le potenziali sinergie è fondamentale per massimizzare la loro attività clinica, ottenendo maggiori benefici per i pazienti. Ad oggi è fondamentale comprendere il rapporto che può intercorrere tra l'immunoterapia e la chemioterapia. Tuttavia, mancano studi di sequenza che ci aiutino ad individuare la migliore sequenza terapeutica per ciascun paziente. Un'analisi approfondita della questione consentirà di tradurre tali informazioni per la selezione della migliore sequenza terapeutica nella pratica clinica, tale da migliorare la sopravvivenza dei pazienti unitamente alla qualità di vita. L'obiettivo di questo studio retrospettivo è, proprio quello di indagare il possibile ruolo dell'immunoterapia nella selezione del paziente da sottoporre a ulteriori linee di trattamento chemioterapico.

Iniziando a valutare i fattori clinici dei pazienti trattati con immunoterapia, non si sono osservate differenze di OS in base al sesso, abitudine tabagica, presenza di comorbidità (gastrointestinali, renali, pregresse neoplasie...). Una metanalisi che ha raccolto i dati di 20 trial clinici randomizzati con un totale di 11.351 pazienti (prevalentemente affetti da melanoma e NSCLC) reclutati e randomizzati a ricevere immunoterapia o chemioterapia, ha mostrato che gli uomini trattati con immunoterapici avevano una riduzione del rischio di morte di circa il 30%, mentre le donne di circa il 15% e la differenza di sesso a sfavore delle donne è risultata statisticamente significativa ($p=0,0019$), [117]. Questi risultati suggeriscono

che i fattori ormonali potrebbero influire sull'attività del sistema immunitario e di conseguenza sulla probabilità di beneficiare di un trattamento immunoterapico e questo dato va considerato nella pratica clinica nella decisione terapeutica.

I pazienti con età superiore a 70 avevano una sopravvivenza inferiore rispetto a pazienti di età inferiore (15,2 vs 28,0 mesi) $p=0.4570$; questo dato appare in contrasto con quello di uno studio del Massachusetts General Hospital che ha valutato retrospettivamente 245 pazienti, 64 (26,1%) avevano meno di 60 anni, 77 (31,4%) avevano un'età compresa tra 60 e 69 anni, 76 (31,0%) avevano un'età compresa tra 70 e 79 anni e 28 (11,4%) avevano un'età 80 anni o più vecchio. Si è osservata una tendenza verso una PFS numericamente più lunga con l'avanzare dell'età dei pazienti, con un picco di PFS nella fascia di età compresa tra 70 e 79 anni, [118]. Una potenziale spiegazione di tali differenze potrebbe risiedere non solo nella limitata numerosità del campione ma anche per la complessa interazione tra lo stato patologico sottostante, le caratteristiche del tumore e fattori dell'ospite (per esempio la disregolazione immunitaria correlata all'età progressiva).

Nel gruppo A del nostro studio i pazienti che hanno raggiunto un controllo di malattia alla prima linea con immunoterapia hanno avuto un vantaggio in sopravvivenza globale (mOS non raggiunta vs 6,6 mesi, $p=0.0006$). Inoltre, è stato osservato come l'ECOG > 2 all'inizio della prima linea risulta essere un fattore prognostico negativo (mOS 0,24 mesi vs non raggiunta, $p < 0.0001$). Tale dato è in linea con lo studio di Alessi et al. che ha analizzato 234 pazienti, l'83,3% ($n = 195$) aveva un PS ECOG di 0 o 1 e il 16,7% ($n = 39$) aveva un PS ECOG di 2. Rispetto ai pazienti con un PS ECOG di 0 o 1, i pazienti con un PS ECOG di 2 hanno avuto un tasso di risposta obiettiva significativamente inferiore (ORR 43,1% vs 25,6%; $p = 0,04$), e l'OS stimata a 1 anno era del 73,0% (95% CI da 66,7% a 79,8%) vs 40,6% (95% CI da 27,2% a 60,8%) nei pazienti con un ECOG PS di 0-1 vs 2. Sulla progressione della malattia, i pazienti con un PS ECOG di 2 avevano una probabilità significativamente inferiore di ricevere una terapia sistemica di seconda linea rispetto ai pazienti con un PS ECOG di 0-1 (65% vs 22,2%, $p = 0,001$), [119].

Analizzando il ruolo del controllo di malattia alla prima linea con immunoterapia di prima linea, limitatamente alla scarsa numerosità del campione, è possibile notare come i pazienti che hanno ottenuto un controllo di malattia (RC, RP, SD) dalla prima linea con pembrolizumab avevano una minore PFS alla seconda linea chemioterapica rispetto ai pz che registravano una PD di malattia (3,17 mesi vs non raggiunta; $p= 0.0082$). In relazione a tale dato ha indagato in letteratura soltanto un altro studio retrospettivo multicentrico che non ha

però riscontrato alcuna differenza in termini di PFS dei pazienti in relazione al controllo o alla progressione di malattia dopo la prima linea di immunoterapia. Sono stati selezionati 60 pazienti, trattati con pembrolizumab di prima linea con PD-L1 $\geq 50\%$, dei quali 42 hanno ricevuto chemioterapia di salvataggio in seconda linea e 18 hanno continuato pembrolizumab oltre la progressione. Dei 42 pazienti, 31 sono stati rivalutati dopo la seconda linea con chemioterapia (doppiette a base di platino o gemcitabina/docetaxel in monoterapia). Nel complesso, è stato osservato un tasso di risposta nel 41,9% dei pazienti, con un tasso di controllo della malattia del 54,8%, la PFS mediana era di 4,5 mesi, non influenzata dal controllo di malattia o dalla progressione a seguito della prima linea di immunoterapia. [120].

Dal nostro studio emerge che esiste un trend di migliore PFS nei pazienti trattati con chemioterapia di terza linea che hanno riposto alla immunoterapia di prima linea (12,6 mesi vs 2,3 mesi, $p = 0.0668$) e che presentano un ECOG < 2 (5,7 mesi vs 1,9 mesi, $p = 0.0668$) ma tale differenza non è risultata statisticamente significativa. Non esiste, ad oggi, un numero sufficiente di studi di sequenza per comprendere quali siano i migliori regimi chemioterapici da applicare dopo il fallimento di una linea di immunoterapia. Tuttavia, come il nostro studio anche altri hanno sperimentato e analizzato la somministrazione di chemioterapia a seguito di immunoterapia con risultati paragonabili e interessanti. Nello studio di Corral et al. 52 pazienti con NSCLC sono stati trattati con nivolumab e sottoposti a chemioterapia citotossica dopo il fallimento di nivolumab: tra i farmaci utilizzati otto pazienti hanno ricevuto chemioterapia con docetaxel in monoterapia, sedici pazienti sono stati trattati con ramucirumab più docetaxel, a sette pazienti sono stati somministrati regimi contenenti taxani e 13 regimi che includevano pemetrexed come chemioterapia a base di platino. Tra i 20 pazienti, 12 hanno raggiunto PR (ORR 60,0%, intervallo di confidenza 95% 38,5-81,4%), 6 hanno raggiunto SD e 2 hanno raggiunto PD. Il tasso di controllo della malattia (DCR) è stato del 90% (intervallo di confidenza al 95% 76,9-103%), [121]. Anche dallo studio di Park et al. emerge che i farmaci immunoterapici potrebbero migliorare l'ORR della chemioterapia di salvataggio somministrata dopo l'immunoterapia in pazienti con NSCLC e 39 (53,4%) di 73 pazienti hanno raggiunto una risposta. I gruppi di pazienti che hanno ricevuto la chemioterapia di salvataggio a seguito dell'immunoterapia sono stati ulteriormente stratificati in base a terapia con doppietta di platino e monoterapia con platino. In tutto, 34 pazienti hanno ricevuto nivolumab, 30 hanno ricevuto pembrolizumab, 4 hanno ricevuto durvalumab, 3 hanno ricevuto avelumab, 1 ha ricevuto durvalumab più tremelimumab e 1 ha ricevuto atezolizumab. La chemioterapia di salvataggio è stata somministrata come terapia di seconda linea ($n = 10$), terapia di terza linea ($n = 38$), terapia di quarta linea ($n = 10$), terapia di quinta

linea (n = 8) e terapia di sesta linea (n = 7), contando l'immunoterapia nella linea di terapia. La sopravvivenza globale mediana, l'intervallo dall'inizio della chemioterapia al decesso, è stata di 8,1 mesi, e i tempi di sopravvivenza globale mediana per il doppio platino e il solo platino sono stati rispettivamente di 10,9 mesi e 6,5 mesi ($p = 0,27$). Questi fenomeni suggeriscono un possibile effetto di chemio-sensibilizzazione indotto dall'immunoterapia, sebbene il meccanismo dettagliato resti ancora sconosciuto [122].

Da questo studio emerge, quindi, che i pazienti che hanno eseguito immunoterapia in prima linea (che presentano alla diagnosi un'espressione di PD-L1 $\geq 50\%$) e che hanno riposto a questa potrebbero essere i candidati ideali per gli studi di sequenza con immunoterapia di nuova generazione (e con anti-IDO), in quanto non traggono un significativo beneficio nel ricevere chemioterapia nelle linee successive alla prima. Al contrario, i dati sono più incoraggianti per i pazienti che hanno eseguito immunoterapia in una linea successiva alla prima (con espressione alla diagnosi di PD-L1 $< 50\%$), per i quali non è stato evidenziato un beneficio importante nel ricevere la chemioterapia a seguito dell'immunoterapia.

Le terapie di combinazione che integrano immunoterapia, con chemioterapia e terapia molecolare mirata sono attualmente oggetto di indagine attiva. La comprensione dei meccanismi cellulari e molecolari alla base dell'interazione delle terapie antitumorali tradizionali e delle loro attività dipendenti dalla dose e dal programma, sarà essenziale per una traduzione efficace in clinica. Saranno essenziali nuovi progetti di sperimentazione che derivano e si basano su dati preclinici clinicamente rilevanti per studiare la dose e lo schema terapeutico e attuare una selezione dei pazienti sempre più efficace.

Questo studio presenta alcune limitazioni, in primis la numerosità del campione e la varietà dei trattamenti chemioterapici eseguiti, ma ha posto l'attenzione su una tematica estremamente attuale ed innovativa e sull'importanza di identificare la migliore strategia nel paziente affetto da neoplasie polmonare.

CAPITOLO 5: BIBLIOGRAFIA

- [1] WHO, «Cancer today,» 26 febbraio 2019. [Online]. Available: <https://gco.iarc.fr/>.
- [2] «I numeri del cancro in Italia 2019,» 2019. [Online]. Available: <https://www.registri-tumori.it/cms/pubblicazioni/i-numeri-del-cancro-italia-2019>.
- [3] «Linee guida Neoplasie del polmone,» 25 ottobre 2019. [Online]. Available: <https://www.aiom.it/linee-guida-aiom-neoplasie-del-polmone-2019/>.
- [4] Vieira AR, Abar L., Vingeliene S., Chan DS., Aune D., Navarro-Rosenblatt D., Stevens C., Greenwood D. , Norat T, «Fruits, vegetables and lung cancer risk: a systematic review and meta-analysis,» *Annals of oncology*, pp. 81-96, 27 Gennaio 2016.
- [5] Yang Liu, Yue Li, Yun-Peng Bai and Xiao-Xi Fan, «Association Between Physical Activity and Lower Risk of Lung Cancer: A Meta-Analysis of Cohort Studies,» *Frontiers in oncology*, pp. 5-9, 22 gennaio 2019.
- [6] Cummings, Graham W. Warren and K. Michael, «Tobacco and Lung Cancer: Risks, Trends, and Outcomes in Patients with Cancer,» *American society of clinical oncology, educational book*, p. 6, 2013.
- [7] Sonja Klebe, James Leigh, Douglas W. Henderson, Markku Nurminen, «Asbestos, Smoking and Lung Cancer: An Update,» *International Journal of Environmental Research and Public Health*, 30 dicembre 2019.
- [8] Nikolopoulos, Efstratios G. Vogiannis and Dimitrios, «Radon Sources and Associated Risk in Terms of Exposure and Dose,» *Frontiers in public health*, 2014.
- [9] Giovanna E. Carpagnano, Donato Lacedonia, Maria Iole Natalicchio, Grazia Cotugno, Luigi Zoppo, Domenico Martinelli, Raffaele Antonetti et al., «Viral colonization in exhaled breath condensate of lung cancer patients: Possible role of EBV and CMV,» *The Clinical respiratory journal*, 2016.
- [10] Joan E. Waltera, Marjolein A. Heuvelmansa,b, Geertruida H. de Bockc, Uraujh Yousaf-Khand, Harry J.M. Groene, Carlijn M. van der Aalstd, Kristiaan Nackaertsf, Peter M.A. van Ooijena, Harry J. de Koningd, Rozemarijn Vliegentharta, Matthijs Oudkerk,

- «Relationship between the number of new nodules and lung cancer probability in incidence screening rounds of CT lung cancer screening: The NELSON study,» *Lung Cancer Journal*, 14 maggio 2018.
- [11] U. Pastorino, M Silva, S Sestini, F Sabia, M Boeri, A Cantarutti, N Sverzellati, G Sozzi, G Corrao and A Marchianò, «Prolonged lung cancer screening reduced 10-year mortality in the MILD trial: new confirmation of lung cancer screening efficacy,» *Annals of oncology*, pp. 1162-1169, 1 luglio 2019.
- [12] Mario Silva, Gianluca Milanese, Ugo Pastorino, Nicola Sverzellati, «Lung cancer screening: tell me more about post-test risk,» *Journal of thoracic disease*, 11 settembre 2019.
- [13] Jarushka Naidoo, Maria L. Santos-Zabala, Tunc Iyriboz, Kaitlin M. Woo, Camelia S. Sima, John J. Fiore et al., «Large Cell Neuroendocrine Carcinoma of the Lung: Clinico-Pathologic Features, Treatment, and Outcomes,» *Clinical Lung Cancer*, 21 gennaio 2016.
- [14] M.E. Caplin, E. Baudin, P. Ferolla, P. Filosso, M. Garcia-Yuste, E. Lim, K. Oberg, G. Pelosi et al., «Pulmonary neuroendocrine (carcinoid) tumors: European Neuroendocrine Tumor Society expert consensus and recommendations for best practice for typical and atypical pulmonary carcinoids,» *Annals of oncology*, pp. 1604-1620, agosto 2015.
- [15] Hongtao Zhang, Alan Berezov, Qiang Wang, Geng Zhang, Jeffrey Drebin, Ramachandran Murali and Mark I. Greene, «ErbB receptors: from oncogenes to targeted cancer therapies,» *The Journal of Clinical Investigation*, pp. 2051-2058, 1 agosto 2007.
- [16] Takaaki Sasaki, Scott J. Rodig, Lucian R. Chirieac and Pasi A. Jänne, «The Biology and Treatment of EML4-ALK Non-Small Cell Lung Cancer,» *European journal of Cancer*, pp. 1773-1780, luglio 2010.
- [17] Shaw AT. Riely GJ. Bang YJ. Kim DW. Camidge DR., Solomon BJ., Varella-Garcia M. et al., «Crizotinib in ROS1-rearranged advanced non-small-cell lung cancer (NSCLC): updated results, including overall survival, from PROFILE 1001.,» *Annals Of Oncology*, pp. 1121-1126, luglio 2019.

- [18] Lauretta Odogwu, Luckson Mathieu, Gideon Blumenthal, Erin Larkins, Kirsten B. Goldberg, Norma Griffin et. Al «FDA Approval Summary: Dabrafenib and Trametinib for the Treatment of Metastatic Non-Small Cell Lung Cancers Harboring BRAF V600E Mutations,» *The Oncologist*, pp. 740-745, 2018.
- [19] W. Victoria Lai, Louisiane Lebas, Tristan A. Barnes, Julie Milia, Ai Ni, Oliver Gautschi, Solange Peters, Roberto Ferrara, Andrew J. Plodkowski, John Kavanagh, Joshua K. Sabari, Stephen J. Clarke, Nick Pavlakis, Alexander Drilon et al., «Afatinib in patients with metastatic or recurrent HER2-mutant lung cancers: a retrospective international multicenter study,» *European Journal of Cancer*, pp. 28-35, 2019.
- [20] Azzoli, Anna F. Farago and Christopher G., «Beyond ALK and ROS1: RET, NTRK, EGFR and BRAF gene rearrangements in non-small cell lung cancer,» *Translational Lung Cancer Research*, p. 550–559, 2017.
- [21] Pascale Tomasini, Preet Walia, Catherine Labbe, Kevin Jao, and Natasha B. Leighl, «Targeting the KRAS Pathway in Non-Small Cell Lung Cancer,» *The Oncologist*, p. 1450–1460, dicembre 2016.
- [22] Drilon A., Cappuzzo F., Ou SI., Camidge DR., «Targeting MET in Lung Cancer: Will Expectations Finally Be MET?,» *Journal of thoracic oncology*, pp. 15-26, 2017.
- [23] Ferrara R., Auger N., Auclin E., Besse B.«Clinical and Translational Implications of RET Rearrangements in Non-Small Cell Lung Cancer,» *Journal of Thoracic oncology*, pp. 27-45, gennaio 2018.
- [24] Olivier Bylicki, Nicolas Paleiron, Gaëlle Rousseau-Bussac and Christos Chouaïd, «New PDL1 inhibitors for non-small cell lung cancer: focus on pembrolizumab,» *Onco targets and theraphy (Dove press)*, p. 4051–4064, 2018.
- [25] David E. Ost, Sai-Ching Jim Yeung, Sai-Ching Jim Yeung, Michael K. Gould, «Clinical and Organizational Factors in the Initial Evaluation of Patients With Lung Cancer,» *Chest Journal*, pp. 121-141, 2013.
- [26] Florence Guida, Nan Sun, Leonidas E. Bantis, David C. Muller, Peng Li, Ayumu Taguchi, Dilsher Dhillon, Deepali L. Kundnani, Nikul J. Patel, Qingxiang Yan et al., «Assessment of Lung Cancer Risk on the Basis of a Biomarker Panel of Circulating

Proteins,» *Jama Oncology*, 2018.

- [27] P.E. Postmus, K.M. Kerr, M. Oudkerk, S. Senan, D.A. Waller, J. Vansteenkiste, C. Escriu, S. Peters on behalf of the ESMO Guidelines Committee, «Early and locally advanced non-small-cell lung cancer (NSCLC): ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up,» *Annals of oncology*, luglio 2017.
- [28] Groheux D., Quere G., Blanc E., Lemarignier C., Vercellino L., de Margerie-Mellon C., Merlet P., Querellou S., «FDG PET-CT for solitary pulmonary nodule and lung cancer: Literature review,» in *Diagnostic and Interventional Imaging*, Elsevier, 2016, pp. 1003-1117.
- [29] Rocco Trisolini, Filippo Natali, Alessandro Fois, «Up-to date role of interventional pulmonology in the diagnosis and staging of non-small-cell lung cancer,» *The official Journal of Shanghai Chest Hospital*, 2017.
- [30] Rolfo C., Mack PC., Scagliotti GV., Baas P., Barlesi F., Bivona TG., Herbst RS., Mok TS., Peled N. et al.«Liquid Biopsy for Advanced Non-Small Cell Lung Cancer (NSCLC): A Statement Paper from the IASLC,» *Journal of Thoracic Oncology*, pp. 1248-1268, 2018.
- [31] Farhood Farjah, David R Flum, Thomas K Varghese Jr, Rebecca Gaston Symons, Douglas E Wood, «Surgeon specialty and long-term survival after pulmonary resection for lung cancer,» *The annals of Thoracic surgery* , vol. 86, pp. 995-1006, aprile 2009.
- [32] C. J. A. Haasbeek, D. Palma, O. Visser, F. J. Lagerwaard, B. Slotman, S. Senan, «Early-stage lung cancer in elderly patients: a population-based study of changes in treatment patterns and survival in the Netherlands,» *Annals of oncology*, pp. 2743-2747, ottobre 2012.
- [33] David Ball, G Tao Mai, Shalini Vinod, Scott Babington, Jeremy Ruben, Tomas Kron, Brent Chesson, Alan Herschtal, Marijana Vanevski, Angela Rezo, Christine Elder, Marketa Skala, Andrew Wirth, Greg Wheeler, Adeline Lim, «Stereotactic ablative radiotherapy versus standard radiotherapy in stage 1 non-small-cell lung cancer (TROG 09.02 CHISEL): a phase 3, open-label, randomised controlled trial,» *The Lancet Oncology*, vol. 20, pp. 494-503, aprile 2019.

- [34] Kari Chansky, Frank C Detterbeck, Andrew G Nicholson, Valerie W Rusch et al., «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,» *Journal of thoracic oncology*, pp. 1109-1121, luglio 2017.
- [35] Jean-Pierre Pignon, Hélène Tribodet, Giorgio V Scagliotti, Jean-Yves Douillard et al., «Lung adjuvant cisplatin evaluation: a pooled analysis by the LACE Collaborative Group,» *Journal of Clinical Oncology*, pp. 3552-9, 2008.
- [36] Sarah Burdett, Jean Pierre Pignon, Jayne Tierney, Helene Tribodet et al., «Adjuvant chemotherapy for resected early-stage non-small cell lung cancer,» *Cochrane database of systematic reviews*, 2015.
- [37] Michelle C Salazar, Joshua E Rosen, Zuoheng Wang et al., «Association of Delayed Adjuvant Chemotherapy With Survival After Lung Cancer Surgery,» *Jama Oncology*, pp. 610-619, 2017.
- [38] Jean-Pierre Pignon, Hélène Tribodet, Giorgio V Scagliotti et al., «Lung adjuvant cisplatin evaluation: a pooled analysis by the LACE Collaborative Group,» *Journal of Clinical Oncology* , pp. 3552-9, 2008.
- [39] Karen Kelly, Nasser K Altorki et al., «Adjuvant Erlotinib Versus Placebo in Patients With Stage IB-III A Non-Small-Cell Lung Cancer (RADIANT): A Randomized, Double-Blind, Phase III Trial,» *Journal of clinical Oncology*, pp. 4007-14, 2015.
- [40] Glenwood D. Goss, Chris O'Callaghan, Ian Lorimer et al., «Gefitinib versus placebo in completely resected non-small-cell lung cancer: results of the NCIC CTG BR19 study,» *Journal of Clinical Oncology*, pp. 3320-6, 2013.
- [41] P. E. Postmus, K. M. Kerr et al., «Early and locally advanced non-small-cell lung cancer (NSCLC): ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up,» *Annals of oncology*, 2017.
- [42] Albain KS, Swann RS, Rusch VW, et al., «Radiotherapy plus chemotherapy with or without surgical resection for stage III non-small cell lung cancer: a phase III randomized controlled trial,» *The Lancet Oncology*, pp. 379-386, 2009.

- [43] M. L. G. Janssen-Heijnen, F. N. van Erning et al., «Variation in causes of death in patients with non-small cell lung cancer according to stage and time since diagnosis,» *Annals of oncology*, pp. 902-7, 2015.
- [44] Feiran Lou, James Huang et al., «Patterns of recurrence and second primary lung cancer in early-stage lung cancer survivors followed with routine computed tomography surveillance,» *The Journal of thoracic and cardiovascular surgery*, pp. 75-81; discussion 81-2, 2013.
- [45] Westeel V, Barlesi F, Foucher P, et al., «Results of the phase III IFCT-0302 trial assessing minimal versus CT-scan-based follow-up for completely resected non-small cell lung cancer (NSCLC),» *Annals of Oncology*, p. 1773(abstract), 2017.
- [46] Aupe'rin A, Le Pe'choux C, Rolland E et al., « Meta-analysis of concomitant versus sequential radiochemotherapy in locally advanced non–smallcell lung cancer.,» *Journal of Clinical Oncology*, p. 2181–2190, 2010.
- [47] Antonia SJ, Villegas A, Daniel D, et al., «Antonia SJ, VilleDurvalumab after chemoradiotherapy in stage III non–small-cell lung cancer,» *New England Journal of medecine*, p. 1919–1929, 2017.
- [48] Antonia SJ, Villegas A, Daniel D, et al., «Overall survival with durvalumab after chemoradiotherapy in stage III NSCLC,» *new England Journal of medecine*, p. 2342–2350, 2018.
- [49] Mok TS, Wu YL, Thongprasert S, Yang CH, et al., «Mok TS, Wu YL, Thongprasert S, Yang CH, et al. Gefitinib or carboplatin-paclitaxel in pulmonary adenocarcinoma.,» *New England Journal of Medecine*, pp. 947-957, 2009.
- [50] Mitsudomi T, Morita S, Yatabe Y, et al., «Gefitinib versus cisplatin plus docetaxel in patients with non-small-cell lung cancer harbouring mutations of the epidermal growth factor receptor (WJTOG3405): an open label, randomised phase 3 trial.,» *The Lancet Oncology*, pp. 121-8, 2010.
- [51] Wu YL, Zhou C, Hu CP, et al., «Afatinib versus cisplatin plus gemcitabine for first-line treatment of Asian patients,» *The Lancet Oncology*, pp. 213-222, Febbraio 2014.

- [52] Yang JC, Wu YL, Schuler M, et al., «Afatinib versus cisplatin-based chemotherapy for EGFR mutation-positive lung adenocarcinoma (LUX-Lung 3 and LUX-Lung 6): analysis of overall survival data from two randomised, phase 3,» *The Lancet Oncology*, pp. 141-151, 2015.
- [53] Yang JJ, Zhou Q, Yan HH, et al., «A phase III randomised controlled trial of erlotinib vs gefitinib in advanced non-,» *British Journal of cancer*, pp. 568-574, 2017.
- [54] Wu YL, Cheng Y, Zhou X, et al., «Dacomitinib versus gefitinib as first-line treatment for patients with EGFR-mutation-positive non-small-cell lung cancer (ARCHER 1050): a randomised, open-label, phase 3 trial,» *The Lancet Oncology*, pp. 1454-1466, 2017.
- [55] Mok TS, Cheng Y, Zhou X, et al., «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,» *Journal of Clinical oncology*, pp. 2244-2250, 2018.
- [56] Jänne PA, Yang JC, Kim DW, et al., «AZD9291 in EGFR inhibitor-resistant non-small-cell lung cancer.,» *N Engl J Med.*, vol. 372, pp. 1689-1699, 2015.
- [57] Goss G., Tsai C.M., Shepherd F.A., et al., «Osimertinib for pretreated EGFR Thr790Met-positive advanced non-small-cell lung cancer (AURA2): a multicentre, open-label, single-arm, phase 2 study.,» *Lancet Oncol.*, vol. 17, pp. 1643-1652, 2016.
- [58] Mok TS, Wu Y-L, Ahn M-J, et al., «Osimertinib or Platinum-Pemetrexed in EGFR T790M-Positive Lung Cancer.,» *N Engl J Med.*, vol. 376, pp. 629-640, 2017.
- [59] Wu YL, Ahn MJ, Garassino MC, et al., «CNS Efficacy of Osimertinib in Patients With T790M-Positive Advanced Non-Small-Cell Lung Cancer: Data From a Randomized Phase III Trial (AURA3).,» *J Clin Oncol.*, vol. 36(26), pp. 2702-2709, 2018.
- [60] Oxnard GR, Thress KS, Alden RS, et al., «Association Between Plasma Genotyping and Outcomes of Treatment With Osimertinib (AZD9291) in Advanced Non-Small-Cell Lung Cancer.,» *J Clin Oncol.*, vol. 34(28), pp. 3375-3382, 2016.
- [61] Cavanna L., Citterio C., Orlandi E., «Immune checkpoint inhibitors in EGFR-mutation positive TKI-treated patients with advanced non-small-cell lung cancer network meta-

- analysis.,» *Oncotarget*, vol. 10(2), pp. 209-215, 2019.
- [62] Socinski MA, Jotte RM, Cappuzzo F, et al., «Atezolizumab for First-Line Treatment of Metastatic Nonsquamous NSCLC.,» *N Engl J Med.*, vol. 378(24), pp. 2288-2301, 2018.
- [63] Reck M, Mok TSK, Nishio M, et al., «Atezolizumab plus bevacizumab and chemotherapy in non-small-cell lung cancer (IMpower150): key subgroup analyses of patients with EGFR mutations or baseline liver metastases in a randomised, open-label phase 3 trial.,» *Lancet Respir Med.*, vol. 7(5), pp. 387-401, 2019.
- [64] Shaw AT, Yeap BY, Mino-Kenudson M, et al., «Clinical features and outcome of patients with non-small-cell lung cancer who harbor EML4-ALK.,» *J Clin Oncol.*, vol. 27(26), pp. 4247-4253, 2009.
- [65] Solomon BJ, Mok T, Kim DW, et al., «First-line crizotinib versus chemotherapy in ALK-positive lung cancer.,» *N Engl J Med.*, vol. 371, pp. 2167-2177, 2014.
- [66] Wu YL, Lu S, Lu Y, et al., «Results of PROFILE 1029, a Phase III Comparison of First-Line Crizotinib versus Chemotherapy in East Asian Patients with ALK-Positive Advanced Non-Small Cell Lung Cancer.,» *J Thorac Oncol.*, vol. 13(10), pp. 1539-1548, 2018.
- [67] Soria JC, Tan DS, Chiari R, et al., «First-line ceritinib versus platinum-based chemotherapy in advanced ALK-rearranged non-small-cell lung cancer (ASCEND-4): a randomised, open-label, phase 3 study.,» *Lancet.*, vol. 389, pp. 917-929, 2017.
- [68] Hida T, Nokihara H, Kondo M, et al., «Alectinib versus crizotinib in patients with ALK-positive non-small-cell lung cancer (J-ALEX): an open-label, randomised phase 3 trial.,» *Lancet.*, vol. 390, pp. 29-39, 2017.
- [69] Zhou C, Kim SW, Reungwetwattana T, et al., «Alectinib versus crizotinib in untreated Asian patients with anaplastic lymphoma kinase-positive non-small-cell lung cancer (ALESIA): a randomised phase 3 study.,» *Lancet Respir Med.*, vol. 7(5), pp. 437-446, 2019.
- [70] Peters S., Camidge D.R., Shaw A.T, et al., «Alectinib versus Crizotinib in Untreated ALK-Positive Non-Small-Cell Lung Cancer.,» *N Engl J Med.*, vol. 377, pp. 829-838,

2017.

- [71] Camidge DR, Dziadziuszko R, Peters S, et al., «Updated Efficacy and Safety Data and Impact of the EML4-ALK Fusion Variant on the Efficacy of Alectinib in Untreated ALK-Positive Advanced Non-Small Cell Lung Cancer in the Global Phase III ALEX Study.,» *J Thorac Oncol.*, vol. 4(7), pp. 1233-1243, 2019.
- [72] Gadgeel S, Peters S, Mok T, et al., «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.*, vol. 29(11), pp. 2214-2222, 2018.
- [73] Camidge DR, Kim HR, Ahn MJ, et al., «Brigatinib versus Crizotinib in ALK-Positive Non-Small-Cell Lung Cancer.,» *N Engl J Med.*, vol. 379(21), pp. 2027-2039, 2018.
- [74] Shaw AT, Kim TM, Crinò L, et al., «Ceritinib versus chemotherapy in patients with ALK-rearranged non-small-cell lung cancer previously given chemotherapy and crizotinib (ASCEND-5): a randomised, controlled, open-label, phase 3 trial.,» *Lancet Oncol.*, vol. 18, pp. 874-886, 2017.
- [75] Novello S, Mazières J, Oh IJ, et al., «Alectinib versus chemotherapy in crizotinib-pretreated anaplastic lymphoma kinase (ALK)-positive non-small-cell lung cancer: results from the phase III ALUR study.,» *Ann Oncol.*, vol. 29(6), pp. 1409-1416, 2018.
- [76] Gettinger SN, Bazhenova LA, Langer CJ, et al., «Activity and safety of brigatinib in ALK-rearranged non-small-cell lung cancer and other malignancies: a single-arm, open-label, phase 1/2 trial.,» *Lancet Oncol.*, vol. 17(12), pp. 1683-1696, 2016.
- [77] Camidge DR, Kim DW, Tiseo M, et al., «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.*, vol. 36(26), pp. 2693-2701, 2018.
- [78] Shaw AT, Felip E, Bauer TM, et al., «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.*, vol. 18(12), pp. 1590-1599, 2017.
- [79] Solomon BJ, Besse B, Bauer TM, et al., «Lorlatinib in patients with ALK-positive non-small-cell lung cancer: results from a global phase 2 study.,» *Lancet Oncol.*, vol.

- 19(12), pp. 1654-1667, 2018.
- [80] Bergheton K, Shaw AT, Ou SH, et al., «ROS1 rearrangements define a unique molecular class of lung cancers.,» *JCO*, vol. 30(8), pp. 863-870, 2012.
 - [81] Shaw AT, Ou SH, Bang YJ, et al., «Crizotinib in ROS1-rearranged non-small-cell lung cancer.,» *N Engl J Med.*, vol. 371(21), pp. 1963-1971, 2014.
 - [82] Shaw AT, Riely GJ, Bang JL, et al., «Crizotinib in ROS1-rearranged advanced non-small-cell lung cancer (NSCLC): updated results, including overall survival, from PROFILE 1001.,» *Annals of Oncology*, pp. 1-6, 2019.
 - [83] Mazieres J, Zalcman G, Crinò L, et al., «Crizotinib therapy for advanced lung adenocarcinoma and a ROS1 rearrangement: results from the EUROS1 cohort.,» *J Clin Oncol*, vol. 33(9), pp. 992-999, 2015.
 - [84] Liu J, Cui S, Pan F, et al., «Feasibility of continuing crizotinib therapy after RECIST-PD in advanced non-small cell lung cancer patients with ALK/ROS-1 mutations.,» *J Cancer.*, vol. 9(10), pp. 1863-1869, 2018.
 - [85] Reck M, Rodríguez-Abreu D, Robinson AG, et al., «Pembrolizumab versus Chemotherapy for PD-L1-Positive Non-Small-Cell Lung Cancer.,» *N Engl J Med.*, vol. 375, pp. 1823-1833, 2016.
 - [86] Reck M, Rodríguez-Abreu D, Robinson AG, et al., «OA14.01 KEYNOTE-024 3-Year Survival Update: Pembrolizumab Vs Platinum-Based Chemotherapy For Advanced Non-Small-Cell Lung Cancer.,» *Presented At World Conference On Lung Cancer*, 2019.
 - [87] Mok TSK, Wu YL, Kudaba I, et al., «Pembrolizumab versus chemotherapy for previously untreated, PD-L1-expressing, locally advanced or metastatic non-small-cell lung cancer (KEYNOTE-042): a randomised, open-label, controlled, phase 3 trial.,» *Lancet.*, vol. 393(10183), pp. 1819-1830, 2019.
 - [88] Spigel D, De Marinis F, Giaccone G, et al., «IMpower110: Interim overall survival (OS) analysis of a phase III study of atezolizumab (atezo) vs platinum-based chemotherapy (chemo) as first-line treatment in PD-L1-selected-NSCLC.,» *Annals of*

Oncology, vol. 30 (suppl_5), pp. v851-v934, 2019.

- [89] Gandhi L, Rodríguez-Abreu D, Gadgeel S, et al., «KEYNOTE-189 Investigators. Pembrolizumab plus Chemotherapy in Metastatic Non-Small-Cell Lung Cancer.,» *N Engl J Med.*, vol. 378(22), pp. 2078-2092, 2018.
- [90] Barlesi F, Nishio M, Cobo M et al., «LBA54IMpower132: Efficacy of atezolizumab (atezo) + carboplatin (carbo)/cisplatin (cis) + pemetrexed (pem) as 1L treatment in key subgroups with stage IV non-squamous non-small cell lung cancer (NSCLC).,» *Annals of Oncology*, vol. 29(suppl_8), 2018.
- [91] Socinski MA, Jotte RM, Cappuzzo F, et al., «Atezolizumab for First-Line Treatment of Metastatic Nonsquamous NSCLC.,» *N Engl J Med.*, vol. 378(24), pp. 2288-2301, 2018.
- [92] Reck M., Mok TSK, Nishio M., et al., «Atezolizumab plus bevacizumab and chemotherapy in non-small-cell lung cancer (IMpower150): key subgroup analyses of patients with EGFR mutations or baseline liver metastases in a randomised, open-label phase 3 trial.,» *Lancet Respir Med.*, vol. 7(5), pp. 387-401, 2019.
- [93] West H, McCleod M, Hussein M, et al., «Atezolizumab in combination with carboplatin plus nab-paclitaxel chemotherapy compared with chemotherapy alone as first-line treatment for metastatic non-squamous non-small-cell lung cancer (IMpower130): a multicentre, randomised, open-label, phase 3 trial.,» *Lancet Oncol*, vol. 20(7), pp. 924-937, 2019.
- [94] Group, Non-small Cell Lung Cancer Collaborative, «Chemotherapy in non-small cell lung cancer: a meta-analysis using updated data on individual patients from 52 randomised clinical trials.,» *BMJ*, p. 899–909, 1995.
- [95] Group, Non-Small Cell Lung Cancer Collaborative, «Chemotherapy and supportive care versus supportive care alone for advanced non-smallcell lung cancer.,» *Cochrane Database Syst Rev*, 2010.
- [96] Delbaldo C, Michiels S, Syz N et al., «Benefits of adding a drug to a single-agent or a 2-agent chemotherapy regimen in advanced nonsmall-cell lung cancer: a meta-analysis.,» *JAMA*, p. 2470–484, 2004.

- [97] Ardizzoni A, Boni L, Tiseo M, et al., «isplatin- versus carboplatin-based chemotherapy in first-line treatment of advanced non-small-cell lung cancer: an individual patient data meta-analysis,» *Journal of the National Cancer Institute*, pp. 847- 857, 2007.
- [98] Scagliotti GV, De Marinis F, Rinaldi M, et al., «Phase III randomized trial comparing three platinum-based doublets in advanced non-small-cell lung cancer,» *Journal of clinical oncology*, pp. 4285-4291, 2002.
- [99] Scagliotti GV, Parikh P, von Pawel J, et al., « Phase III study comparing cisplatin plus gemcitabine with cisplatin plus pemetrexed in chemotherapy-naïve patients with advanced-stage non-small-cell lung cancer.,» *Journal of clinical oncology*, vol. 26, pp. 3543-3551, 2008.
- [100] Johnson DH, Fehrenbacher L, Novotny WF, et al., «Randomized phase II trial comparing bevacizumab plus carboplatin and paclitaxel with carboplatin and paclitaxel alone in previously untreated locally advanced or metastatic non-small-cell lung cancer,» *Journal of clinical oncology*, pp. 2184-2191, 2004.
- [101] Sandler A, Gray R, Perry MC, et al., «Paclitaxel-carboplatin alone or with bevacizumab for non-small-cell lung cancer,» *New England Journal of medicine*, pp. 2542-2550, 2006.
- [102] Reck M, von Pawel J, Zatloukal P, et al., «Overall survival with cisplatin-gemcitabine and bevacizumab or placebo as first-line therapy for nonsquamous non-small-cell lung cancer: results from a randomised phase III trial (AVAiL),» *Annals of oncology*, pp. 1804-1809, 2010.
- [103] Paz-Ares L, de Marinis F, Dediu M, et al., «Maintenance therapy with pemetrexed plus best supportive care versus placebo plus best supportive care after induction therapy with pemetrexed plus cisplatin for advanced non- squamous non-small-cell lung cancer (PARAMOUNT),» *The Lancet Oncology*, vol. 13, pp. 247-255, 2012.
- [104] Fossella FV, De Vore R, Kerr RN, et al., «Randomized phase III trial of docetaxel versus vinorelbine or ifosfamide in patients with advanced non-small-cell lung cancer previously treated with platinum-containing chemotherapy regimens,» *Journal of clinical oncology*, pp. 2354-2362, 2000.

- [105] Hanna N, Shepherd FA, Fossella FV, et al., «Randomized phase III trial of pemetrexed versus docetaxel in patients with non-small-cell lung cancer previously treated with chemotherapy,» *Journal of clinical oncology*, vol. 22, pp. 1589-1597, 2004.
- [106] Garassino MC, Martelli O, Brogini M, et al., «Erlotinib versus docetaxel as second-line treatment of patients with advanced non-small-cell lung cancer and wild-type EGFR tumours (TAILOR): a randomised controlled trial,» *The Lancet oncology*, pp. 981-988, 2013.
- [107] Zhao N, Zhang XC, Yan HH, et al., «Efficacy of epidermal growth factor receptor inhibitors versus chemotherapy as second-line treatment in advanced non-small-cell lung cancer with wild-type EGFR: A metaanalysis of randomized controlled clinical trials,» *Lung Cancer*, vol. 85, pp. 66-73, 2014.
- [108] Armoiry X, Tsertsvadze A, Connock M, et al., «Comparative efficacy and safety of licensed treatments for previously treated non-small cell lung cancer: A systematic review and network meta-analysis,» *pLos one*, 2018.
- [109] Reck M, Kaiser R, Mellemaard A, et al., «Docetaxel plus nintedanib versus docetaxel plus placebo in patients with previously treated non-small-cell lung cancer (LUME-Lung 1): a phase 3, double-blind, randomized controlled trial,» *The Lancet oncology*, pp. 143-155, 2014.
- [110] Brahmer J, Reckamp KL, Baas P, et al., «Nivolumab versus Docetaxel in Advanced Squamous-Cell Non-Small-Cell Lung Cancer,» *New Englan Journal of medecine*, pp. 123-35, 2015.
- [111] Borghaei H, Paz-Ares L, Horn L, et al., «Nivolumab versus Docetaxel in Advanced Nonsquamous Non-Small-Cell Lung Cancer,» *New England Journal of medecine*, pp. 1627-1639, 2015.
- [112] Gettinger S, Borghaei H, Brahmer JR, et al., «Five-Year Outcomes From the Randomized, Phase 3 Trials CheckMate 017/057: Nivolumab vs Docetaxel in Previously Treated NSCLC,» in *ASLC 2019 World Conference on Lung Cancer*, Barcelona, 2019.
- [113] Herbst RS, Baas P, Kim DW, et al., «Pembrolizumab versus docetaxel for previously

- treated, PD-L1-positive, advanced non-small-cell lung cancer (KEYNOTE-010): a randomised controlled trial,» *The Lancet Oncology*, pp. 1540- 1550, 2016.
- [114] Herbst RS, Garon EB, Kim DW, et al., «Long-term follow-up in the KEYNOTE-010 study of pembrolizumab for advanced NSCLC, including in patients who completed 2 years of pembro and patients who received a second course of pembro,» *Annals of Oncology*, vol. 29, 2019.
- [115] Rittmeyer A, Barlesi F, Waterkamp D, et al., «Atezolizumab versus docetaxel in patients with previously treated non-small-cell lung cancer (OAK): a phase 3, open-label, multicentre randomised controlled trial.,» *Lancet.*, vol. 389, pp. 255-265, 2017.
- [116] Von Pawel J, Bordoni R, Satouchi M, et al., «Long-term survival in patients with advanced non-small-cell lung cancer treated with atezolizumab versus docetaxel: Results from the randomised phase III OAK study.,» *Eur J Cancer.*, vol. 107, pp. 124-132, 2019.
- [117] Conforti F, Pala L, Bagnardi V, De Pas T, Martinetti M, Viale G, Gelber RD, Goldhirsch A. Cancer immunotherapy efficacy and patients' sex: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Oncol.* 2018 Jun;19(6):737-746. doi: 10.1016/S1470-2045(18)30261-4. Epub 2018 May 16.
- [118] Morgan R.L.Lichtenstein, Ryan D.Nipp, Alona Muzikansky, KellyGoodwin, DanyonAnderson, Richard A. Newcomb, Justin F.Gainor. Impact of Age on Outcomes with Immunotherapy in Patients with Non–Small Cell Lung Cancer, *Journal of Thoracic Oncology* Volume 14, Issue 3, March 2019, Pages 547-552.
- [119] Alessi JV, Ricciuti B, Jiménez-Aguilar E, et al. Outcomes to first-line pembrolizumab in patients with PD-L1-high ($\geq 50\%$) non–small cell lung cancer and a poor performance status. *Journal for ImmunoTherapy of Cancer.* 2020; 8:e001007. doi: 10.1136/jitc-2020-001007
- [120] Giulio Metro,corresponding author1 Alfredo Addeo, Diego Signorelli, Alessio Gili, Panagiota Economopoulou et al. Outcomes from salvage chemotherapy or pembrolizumab beyond progression with or without local ablative therapies for advanced non-small cell lung cancers with PD-L1 $\geq 50\%$ who progress on first-line immunotherapy: real-world data from a European cohort; *Journal of Thorac Disease.*

Dicembre 2019; 11(12): 4972–4981. doi: 10.21037/jtd.2019.12.23

- [121] J. Corral, M. Majem, D. Rodríguez-Abreu, E. Carcereny, Á. A. Cortes, M. Llorente, J. M. López Picazo, Y. García, M. Domine & M P. López Criado. Efficacy of nintedanib and docetaxel in patients with advanced lung adenocarcinoma treated with first-line chemotherapy and second-line immunotherapy in the nintedanib NPU program. *Clinical and Translational Oncology* volume 21, pages1270–1279(2019)
- [122] Song Ee Park, Se Hoon Lee, Jin Seok Ahn, Myung-Ju Ahn, Keunchil Park, Jong-Mu Sun Increased Response Rates to Salvage Chemotherapy Administered after PD-1/PD-L1 Inhibitors in Patients with Non–Small Cell Lung Cancer, *Journal of Thoracic Oncology*| VOLUME 13, ISSUE 1, P106-111, JANUARY 01, 2018.
DOI:<https://doi.org/10.1016/j.jtho.2017.10.011>