

L'OPINIONE DELL'ESPERTO

10.04.2017

A cura di Giuliano Pinna e Marco Grandi

Il carcinoma del polmone: up to date

Mario Bavieri* Fausto Barbieri** Margherita Ori***

**Dirigente Medico di Clinica Malattie Apparato Respiratorio AOU Policlinico di Modena. MP Coordinamento Oncologia Toracica bavieri.mario@policlinico.mo.it*

*** Dirigente Medico di Oncologia Medica AOU Policlinico di Modena, MP Oncologia Toracica barbieri.fausto@policlinico.mo.it*

**** Medico in formazione II anno Scuola di specializzazione in Malattie dell' Apparato Respiratorio Università degli Studi Modena e Reggio Emilia margherita.ori@gmail.com*

Epidemiologia

In Italia si contano all'anno circa 40.000 nuovi casi di tumore polmonare, che rappresentano circa l' 11% di tutte le nuove diagnosi di neoplasia nella popolazione generale. Negli ultimi 20 anni il rapporto di incidenza tra maschi e femmine si è ridotto da 5:1 a 2:1. Nei maschi è tuttora la neoplasia più frequentemente diagnosticata al mondo e nelle femmine la 4° dopo il tumore della mammella, del colon-retto e della cervice uterina. L'età media alla diagnosi è attualmente intorno ai 70 anni; l'incidenza pertanto è destinata ad aumentare per il progressivo invecchiamento della popolazione.

Rimane la maggiore causa di morte per neoplasia nei maschi e, nella maggior parte dei paesi sviluppati, anche nelle femmine, essendo globalmente responsabile, annualmente, di più di 1.600.000 decessi su un totale di circa 1.800.000 casi diagnosticati. Il tasso di incidenza tende a diminuire nei maschi e a crescere nelle femmine seguendo quello di mortalità: dati prospettici sulla popolazione europea indicano che la mortalità per carcinoma polmonare negli ultimi 5 anni è in calo nei maschi (-10.7%) e in netto incremento nelle femmine (+5.1%) (Malvezzi et al 2017). Negli ultimi 20 anni la sopravvivenza a 5 anni è moderatamente aumentata, variando, a seconda delle aree geografiche, dal 4 al 18% con vantaggio mediamente del 2-4% a favore delle femmine.

Classificazione istopatologica

Nel 2015 l'Organizzazione Mondiale della Sanità (OMS), nell'ambito della IV edizione di revisione delle neoplasie del torace, ha aggiornato la classificazione istopatologica dei tumori polmonari, in più del 95% costituiti da tumori maligni di origine epiteliale.

Nella pratica clinica i carcinomi polmonari sono ancora distinti in 2 gruppi principali: carcinomi a piccole cellule (SCLC:<15%) e non a piccole cellule (NSCLC:>85%); questi ultimi comprendono 3 principali sottotipi: l'adenocarcinoma, che rappresenta da più di 20 anni quello prevalente (40-50%) in ambedue i sessi, il carcinoma squamoso (20-30%) e il carcinoma a grandi cellule (diagnosi, quest'ultima, di esclusione e comunque tipizzabile solo da campioni chirurgici).

Eziopatogenesi

Il più importante fattore causale è rappresentato dal fumo di tabacco, responsabile dell'85% dei casi osservati. E' tuttavia rilevante e solo parzialmente spiegabile il fatto che nel 15-20% dei casi il carcinoma polmonare insorga in individui che non hanno mai fumato, configurando in tal caso un'entità clinico-patologica quasi a se stante, in ogni caso ad elevata incidenza, riscontrabile soprattutto nelle donne, nell'etnia asiatica, prevalentemente legata all'istotipo adenocarcinoma e frequentemente associato ad alterazioni biomolecolari con significato di driver oncogenici. Tra i possibili fattori chiamati in causa: il fumo passivo, l'inquinamento atmosferico e domestico, il radon e pregresso trattamento radiante.

Oltre al fumo prevalgono comunque fattori di rischio esogeni, legati ad esposizione lavorativa e ambientale, tra cui l'amianto (che può nettamente potenziare l'effetto del fumo di sigaretta), il radon ed il particolato fine da inquinamento atmosferico. Tra i fattori cosiddetti endogeni, dubbia rilevanza è per ora attribuita alla predisposizione genetica, mentre, con talune pneumopatie quali la BPCO, il carcinoma polmonare condivide la frequentissima associazione clinica, taluni aspetti biomolecolari e talune sequenze geniche.

Diagnosi e stadiazione

L'iter diagnostico stadiativo si avvale principalmente della broncoscopia con le sue diverse applicazioni (EBUS,EUS,TBLB EMNB) e delle tecniche di diagnostica per immagini quali la TAC con mdc e la TAC-18Fdg-PET.

Tali indagini devono consentire la tipizzazione istologica e la definizione dello stadio, che esprime l'estensione anatomica di malattia. Quest'ultima viene formulata secondo i criteri del sistema TNM, ove i 3 parametri descrittivi, combinati tra loro, configurano 4 principali stadi clinico-patologici, ciascuno dei quali comprende pazienti con simile aspettativa di sopravvivenza.

La revisione dei criteri stadiativi è stata condotta nell'ambito dell'8° edizione della classificazione TNM (tabella 1), resa definitiva dal gennaio 2017 e basata sull'analisi di un ampio database raccolto dalla IASLC (Rami-Porta-R IALSC Staging Handbook in Thoracic Oncology). Le novità, rispetto alla precedente edizione del 2010, consistono principalmente in distinzioni più analitiche delle componenti T ed M.

La scelta del trattamento è principalmente condizionata dal tipo istologico, dallo stadio di malattia, oltre che dalle condizioni generali e dalle comorbidità. La gestione multidisciplinare è considerata condizione imprescindibile per la diagnosi e la cura del carcinoma polmonare.

T (Tumore primitivo)	
T0	Assenza di tumore primitivo
– Tis	Carcinoma in situ (squamoso o adenocarcinoma)
T1	Tumore ≤ 3 cm
– T1a(mi)	Adenocarcinoma minimamente invasivo
– T1a	Tumore superficiale confinato alla parete della trachea o dei bronchi
– T1a	Tumore ≤ 1 cm
– T1b	Tumore > 1 ma ≤ 2 cm
– T1c	Tumore > 2 ma ≤ 3 cm
T2	Tumore > 3 ma ≤ 5 cm o interessante la pleura viscerale o un bronco principale (ma non la carena) o associato ad atelettasia che si estende alla regione ilare.
– T2a	Tumore > 3 ma ≤ 4 cm
– T2b	Tumore > 4 ma ≤ 5 cm
T3	Tumore > 5 ma ≤ 7 cm o interessante la parete toracica, il pericardio, il nervo frenico o caratterizzato dalla presenza di nodulo/i nello stesso lobo.
T4	Tumore > 7 cm o interessante il mediastino, il diaframma, il cuore, i grandi vasi, il nervo laringeo ricorrente, la carena, la trachea, l'esofago, la colonna vertebrale oppure caratterizzato dalla presenza di nodulo/i in un lobo differente omolaterale.
N (Linfonodi Regionali)	
N0	Assenza di metastasi ai linfonodi regionali
N1	Metastasi ai linfonodi polmonari omolaterali o ilari
N2	Metastasi ai linfonodi mediastinici o sottocarenali omolaterali
N3	Metastasi ai linfonodi mediastinici od ilari controlaterali o ai linfonodi sovraclaveari.
M (Metastasi a distanza)	
M0	Assenza di metastasi a distanza
M1a	Versamento pleurico o pericardico maligno o noduli pleurici o pericardici Noduli polmonari in un lobo controlaterale
M1b	Singola metastasi extratoracica
M1c	Multiple metastasi extratoraciche (≥ 1 organo)

Tabella 1. Definizioni per i parametri descrittivi T, N ed M secondo la VIII edizione della classificazione per stadi del carcinoma polmonare. Da: Detterback et al., Chest 2017; 151 (1): 193 – 203.

Screening

Nessuno studio che abbia utilizzato il radiogramma toracico e/o la citologia dell'espettorato in un programma di screening ha dimostrato beneficio in termini di riduzione di mortalità per carcinoma polmonare.

I dati più recenti (studio NLST) hanno dimostrato per la prima volta la possibilità di ottenere una riduzione del 20% di mortalità per carcinoma polmonare con l'ausilio della TAC a bassa dose di

esposizione (LDTC) rispetto alla Radiografia standard del torace in una popolazione di individui a rischio (tra i 55 e 74 anni, forti fumatori o ex fumatori con dismissione tabagica da <15 anni).

In USA (unico paese al mondo) lo screening con TAC a bassa dose di esposizione è consigliato e rimborsabile in individui ad elevato rischio per carcinoma del polmone.

I dati riportati dallo studio statunitense (NLST) sono incoraggianti ma non ancora sufficienti per raccomandare la TAC spirale come procedura di screening di routine. In attesa degli studi clinici randomizzati in corso in Europa (es NELSON, DANTE), lo screening radiologico nel carcinoma polmonare non è ancora considerato pratica clinica corrente su larga scala e non dovrebbe essere raccomandato come misura di sanità pubblica (Linee guida AIOM 2016).

Tra le prospettive attuali e future come test di screening si segnala il possibile utilizzo di biomarcatori, quali micro-RNA plasmatico, risultato correlato statisticamente con la diagnosi di carcinoma polmonare, l'estensione di malattia, e la sopravvivenza a 3 anni in pazienti inseriti in uno studio italiano di screening con LDTC (MILD)

Carcinoma non a piccole cellule (NSCLC)

Trattamento degli stadi iniziali (I-II)

La chirurgia rappresenta il trattamento elettivo per i pazienti con stadio I, II e IIIA con minimo interessamento linfonodale.

I candidati all'intervento di exeresi devono essere esaminati dal punto di vista funzionale per valutare la riserva cardiopolmonare in relazione all'intervento programmato ed escludere i pazienti con elevato rischio operatorio.

La lobectomia associata a linfadenectomia ilo-mediastinica rappresenta l'opzione preferibile rispetto alle resezioni sublobari. Ampie metanalisi hanno dimostrato che le tecniche basate sulla videotoracosopia (VATS) conferiscono una migliore qualità di vita (minore toracoalgia postoperatoria, tempi di degenza più brevi) rispetto alla lobectomia con tecnica toracotomica, soprattutto nei primissimi stadi. Sono state recentemente sviluppate tecniche robotiche che saranno comparate con la VATS. Nell'ambito della chirurgia radicale viene raccomandata l'esecuzione consensuale della linfadenectomia sistematica comprendente le stazioni ilari, interlobari e mediastiniche. La sopravvivenza a 5 anni dei pazienti radicalmente operati varia in base allo stadio clinico dal 77-92% per l'IA al 55% per il IIB.

A causa dell'elevato numero di recidive a distanza, nello scorso decennio sono stati condotti numerosi studi sul ruolo del trattamento chemioterapico adiuvante postoperatorio con regimi comprendenti platino; 2 recenti metanalisi condotte su dati individuali (LACE-JCO 2008), hanno confermato il vantaggio in sopravvivenza media del 4% per pazienti selezionati radicalmente operati con stadio dal pIB (T>4 cm) al pIIIA, con buon decorso postoperatorio, buon Performance Status e assenza di gravi comorbidità.

La radioterapia postoperatoria (PORT) è sconsigliata negli stadi I e II; 2 metanalisi hanno peraltro dimostrato un vantaggio della radioterapia in termini di sopravvivenza a 5 anni (8-13%) per pazienti operati con stadio patologico IIIA per interessamento linfonodale mediastinico. E' tuttora in corso uno studio multicentrico europeo di fase III (LungART), rivolto a valutare il ruolo della PORT in pazienti radicalmente operati con interessamento linfonodale mediastinico e trattati con moderne tecniche di terapia radiante.

Il ruolo delle terapie biologiche in tale contesto non è ancora stato ben definito. I risultati di ampi studi randomizzati, anche se non rivolti a pazienti selezionati, non hanno mostrato un vantaggio derivante dall'utilizzo di Gefitinib (BR.19) Erlotinib (RADIANT) o Bevacizumab (E1505) come terapia adiuvante. Lo studio di fase II SELECT ha dimostrato vantaggio in termini di sopravvivenza per pazienti selezionati con mutazione attivante di EGFR trattati con Erlotinib per 2 anni. Sono in corso

studi prospettici che valuteranno l'eventuale beneficio in pazienti operati e selezionati in base all'assetto mutazionale (Alchemist trial).

Uno studio di fase III (MAGRIT) non ha mostrato beneficio in termini di sopravvivenza con l'utilizzo del vaccino MAGE-A3 nei pazienti selezionati in base all'espressione del gene omonimo. Attualmente sono in corso diversi studi volti ad esplorare il ruolo degli inibitori di immune-check point come trattamento adiuvante.

Tra i potenziali fattori biomolecolari prognostico e/o predittivi in grado di influenzare la scelta del trattamento chemioterapico adiuvante, la maggiore espressione dell'enzima ERCC1 (Excision Repair Cross Complementing group 1), coinvolto nella riparazione dei danni citotossici da Platino, sembrerebbe associato a ad una minore sopravvivenza nei pazienti trattati con chemioterapia adiuvante comprendente cisplatino, anche se tale tendenza dovrà essere confermata da studi prospettici tuttora in corso (ITACA).

Per i pazienti di stadio I e sede periferica non eleggibili per la soluzione chirurgica per controindicazioni derivanti da gravi comorbidità, deficit funzionale respiratorio o rifiuto al trattamento chirurgico, è proponibile il trattamento radiante esclusivo ad alte dosi ipofrazionate con tecnica stereotassica (SBRT), in grado di assicurare un efficace controllo locale (90% a 2 anni) con tossicità contenuta e sopravvivenza a 5 anni superiore all'80%. E' tuttora materia di discussione se la SBRT in questi casi sia da considerare equivalente alla chirurgia e se possa essere utilizzata per le lesioni centrali in assenza di importante tossicità.

Trattamento degli stadi localmente avanzati (IIIA-B)

Lo stadio IIIA rappresenta un gruppo assai disomogeneo, comprendente quadri clinici diversi tra loro principalmente in relazione al grado di interessamento linfonodale mediastinico (N2), decisivo ai fini di una potenziale operabilità. Per tale motivo è richiesta un'accurata stadiazione clinica con l'ausilio delle tecniche endoscopiche invasive quali l'agoaspirato transbronchiale.

La chemioterapia neoadiuvante o di induzione utilizzando regimi comprendenti platino, in pazienti selezionati potenzialmente operabili con stadio localmente avanzato con limitato interessamento linfonodale, è considerato trattamento non standardizzato ma ormai in uso nella pratica clinica corrente: ha la finalità di eradicare la presenza di micrometastasi, di ridurre l'estensione del tumore e di facilitare la reseccabilità, assicurando un beneficio in termini di sopravvivenza a 5 anni di circa il 5%, analogo a quello del trattamento adiuvante postoperatorio.

In tal caso il trattamento chirurgico dovrebbe prevedere preferibilmente la lobectomia e dovrebbe essere deciso nell'ambito di un team multidisciplinare di oncologia toracica.

Per i pazienti di stadio IIIA e IIIB non operabili, con buon performance status e assenza di comorbidità importanti, è indicato il trattamento combinato chemio-radioterapico concomitante in cui il trattamento sistemico è rappresentato da un regime a 2 farmaci comprendente platino associato a un farmaco di III generazione. Solo quando non tecnicamente fattibile e in caso di pazienti anziani o rilevanti comorbidità, il trattamento concomitante può essere sostituito dalla modalità sequenziale. A tutt'oggi nessun trattamento biologico si è dimostrato in grado di offrire un vantaggio se associato al trattamento chemio-radioterapico.

Trattamento degli stadi avanzati (IIIB-IV)

Negli ultimi 15 anni la conoscenza del genoma e la ricerca clinica ha permesso di comprendere meglio la patogenesi molecolare del carcinoma polmonare, consentendo un nuovo criterio classificativo basato non solo su criteri istopatologici ma anche sulla identificazione di specifiche alterazioni a carico di geni critici per la sopravvivenza e la proliferazione tumorale. In base alla presenza di esclusivi "drivers oncogenici" sono state elaborate terapie geniche mirate che hanno consentito di personalizzare il trattamento in base a criteri biomolecolari. Le alterazioni geniche

caratterizzanti le diverse popolazioni di pazienti affetti da carcinoma polmonare riguardano quasi esclusivamente i carcinomi non a piccole cellule e in particolare gli adenocarcinomi, ove attualmente si hanno maggiori campi applicativi terapeutici (tabella 2).

Oncoproteine target	Farmaci disponibili
EGFR	Gefitinib*
	Erlotinib*
	Afatinib*
	Osimertinib°
	Necitumumab°
ALK	Crizotinib*
	Alectinib°
	Ceritinib°
	Lorlatinib [^]
	Brigatinib [^]
MET	Crizotinib [^]
	Cabozantinib [^]
	Capmatinib [^]
HER2	Trastuzumab emtansine [^]
	Afatinib [^]
	Dacomitinib [^]
ROS1	Crizotinib°
	Cabozantinib [^]
	Ceritinib [^]
	Lorlatinib [^]
BRAF	Vemurafenib [^]
	Dabrafenib [^]
RET	Cabozantinib [^]
	Alectinib [^]
	Apatinib [^]
	Vandetanib [^]
	Ponatinib [^]
	Lenvatinib [^]
	Nintedanib [^]
NTRK1	Encretinib [^]
	LOXO – 101 [^]
	Cabozantinib [^]
MEK1	Trametinib [^]
	Selumetinib [§]
* Farmaci rimborsabili in Italia ° Farmaci approvati dall'FDA ^ Disponibili studi di fase II § Disponibili studi di fase III	

Tabella 2. Bersagli molecolari e farmaci specifici negli adenocarcinomi polmonari. Da: Hirsh et al., The Lancet vol. 389 (Jan 21 2017); 299 – 311.

A tutt'oggi non si conoscono drivers oncogenici suscettibili di trattamento mirato nel carcinoma squamocellulare .

In ogni caso solo il 20% circa dei pazienti con adenocarcinoma avanzato/metastatico presenta un target molecolare specifico potenzialmente associabile a trattamento mirato.

Per il restante 80% dei casi la terapia medica è rappresentata da combinazioni chemioterapiche contenenti platino.

Allo stato attuale, quindi, la scelta del trattamento è pertanto condizionata oltre che dalle condizioni generali del paziente (Performance status), dall'estensione di malattia e dall'istotipo, anche dagli aspetti biologici della malattia.

Carcinomi polmonari senza caratterizzazione biomolecolare (Wild Type)

Una metanalisi del 2008 (NSCLC Collaborative Group) ha definitivamente dimostrato che, rispetto alla sola terapia di supporto, la chemioterapia può migliorare la sopravvivenza media di circa 2 mesi passando dal 20 al 30% di pazienti vivi ad 1 anno, con una riduzione statisticamente significativa del rischio di morte del 27% rispetto ai pazienti non trattati

Il trattamento di prima linea, in presenza di buone condizioni generali (PS 0,1) ed età <70 anni, è rappresentato dalla chemioterapia con regime a 2 farmaci comprendente cisplatino (quando possibile preferibile a carboplatino) e un farmaco di 3° generazione che può variare a seconda dell'istotipo (es pemetrexed solo negli istotipi non squamosi). Nei pazienti con istotipo non squamoso e con anamnesi negativa per manifestazioni emorragiche o trombotiche è anche possibile associare chemioterapia a 2 farmaci a bevacizumab (anticorpo ricombinante anti VEGF) sulla scorta di 2 studi randomizzati che hanno dimostrato un vantaggio in PFS (AVAiL) e sopravvivenza (ECOG 4599) rispetto alla sola chemioterapia.

Paclitaxel coniugato con albumina (non rimborsabile in Italia) associato a carboplatino, ha ottenuto da FDA l'approvazione per l'utilizzo nei pazienti con carcinoma non a piccole cellule avanzato/metastatico.

Il trattamento chemioterapico dovrebbe essere interrotto dopo 4 cicli nei pazienti che non ottengono risposta obiettiva. In caso di risposta clinica o stabilizzazione una valida alternativa alla prosecuzione della combinazione può essere rappresentata dal mantenimento con uno dei farmaci utilizzati in prima battuta (pemetrexed, bevacizumab).

Oltre il 50% dei pazienti con NSCLC avanzato, al momento della progressione di malattia dopo trattamento di I linea, se in buone condizioni generali, sono potenzialmente eleggibili per ulteriore trattamento attivo di II linea: a tale proposito sono disponibili, oltre alla tradizionale opzione chemioterapica (docetaxel, pemetrexed a seconda dell'istotipo), diverse nuove opportunità (in particolare immunoterapiche quali nivolumab o pembrolizumab) che offrono vantaggi in termini di risposta clinica, sopravvivenza globale e tollerabilità (vedi oltre: immunoterapia)

Recentemente la combinazione di docetaxel con ramucirumab (anticorpo monoclonale anti VEGFR2) o con Nintedanib (micromolecola orale multitarget con attività anti-VEGFR) limitatamente all'istotipo non squamoso, ha dimostrato vantaggi rispetto al solo docetaxel (rispettivamente studio REVEL e LUME-Lung 1) in pazienti in progressione dopo la prima linea. Ramucirumab e nintedanib non sono tuttavia rimborsabili in Italia in questa indicazione.

Inoltre, Erlotinib, inibitore TK di EGFR di I generazione, mantiene l'indicazione in II linea nei pazienti con carcinoma WT; a questo proposito il test VeriStrat, basato su tecnica proteomica, è utile nell'identificare la minoranza dei pazienti nei quali Erlotinib risulta essere meno efficace della chemioterapia come seconda linea sistemica (studio PROSE). Per quanto riguarda la III linea (alla quale giunge circa un quarto dei pazienti) sono in corso diversi studi; erlotinib è attualmente l'unico farmaco registrato in Italia per la III linea nel NSCLC.

Carcinomi polmonari con caratterizzazione biomolecolare.

Mutazioni attivanti di EGFR

Il recettore per il fattore di crescita epidermoidale (EGFR) è una proteina di transmembrana appartenente alla famiglia dei recettori di superficie ad attività tirosino-chinasica (TK) ERBB, la cui attivazione consiste inizialmente in un legame tra la porzione extracellulare e un ligando circolante (es. EGF, TGF, neuroreguline) cui segue la omo/etero-dimerizzazione del recettore con altri membri della stessa famiglia e infine la fosforilazione da una molecola di ATP del substrato tirosinico del recettore intracellulare dotato di attività enzimatica. L'attivazione del recettore TK intracellulare consente l'invio di segnali al nucleo per la regolazione dell'apoptosi e della proliferazione cellulare attraverso le 2 principali vie di trasduzione (RAS/RAF/MEK/ERK e PI3K/AKT/mTOR). L'alterata regolazione di EGFR può comportare un incremento di attività di trasduzione intracellulare e, direttamente o indirettamente, incremento della proliferazione cellulare, della neo-angiogenesi e della conseguente capacità invasiva e metastatizzante.

Nei carcinomi non a piccole cellule l'iperespressione recettoriale di EGFR è segnalata nel 60% dei casi, in prevalenza nell'istotipo squamocellulare.

Tuttavia ciò che è considerato ben più rilevante sul piano clinico, rispetto all'iperespressione del recettore, è la presenza di mutazioni del gene EGFR. Il gene che codifica per il dominio TK, situato nel cromosoma 7, può andare incontro a mutazioni che avviano un'attivazione incontrollata e permanente del dominio TK intracellulare. La presenza di mutazioni attivanti a carico degli esoni 18,19 e 21 del dominio TK di EGFR, determinando un'alterazione conformazionale del sito di legame tra il dominio TK intracellulare e l'ATP, conferisce elevata sensibilità a farmaci inibitori del dominio TK mediante un legame competitivo reversibile (Gefitinib, Erlotinib) o irreversibile (Afatinib, Neratinib, Dacomitinib); la sospensione dei segnali di trasduzione al nucleo interrompe lo sviluppo incontrollato della proliferazione cellulare neoplastica.

La mutazione inserzionale a carico dell'esone 20 è associata a sensibilità variabile e generalmente ridotta agli inibitori TK di EGFR.

La presenza delle mutazioni attivanti di EGFR è riscontrabile soprattutto negli adenocarcinomi, in pazienti di sesso femminile e non fumatori o ex blandi fumatori, maggiormente nella popolazione asiatica (40%) rispetto a quella caucasica (10-20%). Si identifica in tal modo una popolazione di pazienti affetti da carcinoma polmonare cosiddetta "oncogene-addicted".

Al momento della diagnosi l'analisi mutazionale di EGFR è pertanto indicata nei pazienti con carcinoma avanzato selezionati in base a talune caratteristiche cliniche e/o patologiche associate a maggiore probabilità di mutazione (istotipo non squamoso, non fumatore).

9 studi randomizzati di fase III (tabella 3) hanno dimostrato la superiorità degli inibitori di EGFR gefitinib, erlotinib, afatinib utilizzati in prima linea in pazienti con carcinoma avanzato associato a mutazione di EGFR in termini di sopravvivenza libera da progressione (PFS), tasso di risposte e qualità di vita rispetto alla chemioterapia, mentre non è emersa superiorità in termini di sopravvivenza a causa della diffusa opzione del crossover che consentiva l'utilizzo del farmaco biologico nei pazienti del braccio di controllo che andavano in progressione. Nei carcinomi polmonari in stadio avanzato con mutazioni di EGFR il trattamento raccomandato di prima linea è pertanto rappresentato da gefitinib, erlotinib o afatinib.

A tutt'oggi non si dimostrano differenze tra i 2 farmaci di prima generazione (gefitinib, erlotinib) e di seconda generazione (afatinib) in termini di efficacia; Le diversità emergono invece relativamente al profilo di tossicità (rash cutaneo, diarrea, epatocitolisi).

Lo studio di fase II di prima linea BEVERLY (Clin Lung Cancer 2016) ha recentemente dimostrato, in termini di PFS, un netto vantaggio (16 mesi vs 9.6) dall'associazione di Erlotinib e Bevacizumab rispetto al solo Erlotinib nei pazienti senza controindicazioni all'uso di antiangiogenetici con

adenocarcinoma polmonare associato a mutazione di EGFR (FDA ed EMA hanno approvato l'utilizzo in questa popolazione di pazienti). A conferma di questo dato sono in corso altri studi di fase III con più ampia casistica.

Studio	Farmaco	Tasso di risposta (ORR)	PFS (mesi)	OS mediana (mesi)
IPASS	Gefitinib	71.2 v 47.3	9.8 v 6.4	21.6 v 21.9
First – SIGNAL	Gefitinib	84.6 v 37.5	8.4 v 6.7	27.2 v 21.9
WJTOG 3405	Gefitinib	62.1 v 32.3	9.2 v 6.3	35.5 v 38.8
NEJGSG002	Gefitinib	73.7 v 30.7	10.8 v 5.4	30.0 v 23.6
NEJGSG002	Gefitinib	73.7 v 30.7	10.8 v 5.4	30.0 v 23.6
OPTIMAL	Erlotinib	83 v 36	13.1 v 4.6	22.6 v 28.8
EURTAC	Erlotinib	54.5 v 10.5	9.2 v 5.4	19.3 v 19.5
LUX – Lung 3	Afatinib	56 v 23	13.6 v 6.9	31.6 v 28.2
LUX – Lung 6	Afatinib	67 v 23	11.0 v 5.6	23.6 v 23.5

TKIs: inibitori tirosin-chinasi; ORR: tasso di risposta obiettiva; PFS: sopravvivenza libera da malattia; OS: sopravvivenza complessiva.

Tabella 3. Risultati degli studi randomizzati di fase III che confrontano, in prima linea, gli inibitori TK di EGFR con la chemioterapia a due farmaci. Da: Bunn P.A., Journal of Clinical Oncology vol. 35 (2), 2017; 243-252.

Resistenza acquisita ai farmaci anti EGFR

Nella maggioranza dei casi, in media dopo 10-12 mesi di trattamento con inibitori TK di I o II generazione, si manifestano segni radiologici di progressione di malattia.

In circa il 60% dei casi la progressione è associata a comparsa (o selezione) della mutazione di EGFR “gate keeper” T790M (che consiste nella sostituzione di treonina con metionina in posizione 790 della sequenza genica): ciò comporta un’alterazione conformazionale che consente il ripristino di affinità tra il recettore TK e la molecola di ATP e l’allontanamento sterico del farmaco dal recettore.

Altri meccanismi meno frequenti sono l’amplificazione di MET (5%), la comparsa o la selezione di cloni preesistenti con diverse mutazioni driver (KRAS, T790M ex novo), il cambio di istotipo (SCLC), la transizione epitelio-mesenchimale (EMT) e la delezione di BIM, che sono espressione della eterogeneità biomolecolare del tessuto neoplastico. Dati recenti dimostrano che la prognosi risulta inversamente proporzionale al numero di meccanismi di resistenza.

La progressione può essere locale e/o asintomatica e in questi casi è indicata la prosecuzione del trattamento di prima linea associato, quando indicato, a trattamento locale (es RT encefalica, SBRT). In caso di evidente progressione sistemica/sintomatica può trovare indicazione la re-biopsia per chiarire l’eventuale meccanismo biomolecolare responsabile della progressione, in particolare la presenza di mutazione T790M. Grande interesse è stato maturato recentemente per la cosiddetta “biopsia liquida”, in grado di identificare nelle cellule tumorali circolanti nel sangue (CTC) e su DNA circolante (ctDNA) nel plasma la presenza di alterazioni molecolari, in particolare T790M. Tale metodica (COBAS, Droplet digital PCR) ha il vantaggio, rispetto alla biopsia tissutale, di essere più facilmente eseguibile, di potere utilizzare DNA fresco, di non essere condizionata dalla eterogeneità del tessuto tumorale e di ottenere un monitoraggio dinamico della malattia. Essa ha mostrato alta specificità (90-100%) e sensibilità (85-90%), soprattutto nei pazienti con

metastasi multiple, per le mutazioni a carico degli esoni 19 e 21, mentre la sensibilità si riduce al 65% circa per la T790M.

L'inibitore irreversibile TK di EGFR di III generazione osimertinib che ha come target solo le mutazioni di EGFR, compresa T790M, ha dimostrato in fase I e II risposta clinica superiore al 60%, sopravvivenza libera da malattia di 9.5 mesi (studi AURA di fase I e II) e netto vantaggio in termini di risposta clinica e sopravvivenza libera da progressione rispetto alla chemioterapia a base di platino (10,1 mesi vs 4,4) in pazienti con mutazione T790M pretrattati in progressione (AURA-3), e in pazienti portatori di metastasi encefaliche e leptomeningee (studio BLOOM). FDA ed EMA ne hanno approvato l'utilizzo come terapia di 2° linea come standard di trattamento nei pazienti pretrattati con EGFR TKi e con mutazione T790M. In Italia osimertinib è appena stato approvato da AIFA per questa indicazione.

Tra gli altri farmaci di 3° generazione rociletinib, in fase I e II (studi TIGER) ha dimostrato analoga efficacia ma maggiore tossicità e per tale motivo FDA non ha concesso la registrazione del farmaco il che ha condotto al blocco del programma di sviluppo del farmaco.

Analogamente a quanto rilevato per Gefitinib, Erlotinib ed Afatinib sono state già descritte mutazioni di resistenza anche agli inibitori di EGFR di III generazione (ad es C797S,L7981).

Altre molecole di 3° generazione, ancora in fase del tutto sperimentale, sono rappresentate da olmutinib (studi ELUXA1-4), associato ad elevata risposta per localizzazioni encefaliche e avitinib (studi di fase I/II).

Nei pazienti in progressione T790M negativi, nell'impossibilità di inserirsi in studi clinici per l'utilizzo di altri farmaci innovativi (es. antiMET) il trattamento di seconda linea elettivo è rappresentato dalla chemioterapia. Non vi sono vantaggi dalla prosecuzione dell'inibitore in associazione a chemioterapia come dimostrato dallo studio IMPRESS (Lancet Onc.2015).

L'utilizzo di anticorpi anti-recettore extramembrana EGFR rappresenta un modo per interrompere l'attivazione recettoriale, soprattutto nell' istotipo squamocellulare, ove è più frequente l'iper-espressione di EGFR. Nello studio randomizzato di fase III SQUIRE necitumumab ha dimostrato, in associazione ad un regime chemioterapico con cisplatino e gemcitabina in prima linea un vantaggio in termini di sopravvivenza rispetto alla sola chemioterapia e per tale motivo è stato registrato da FDA ed EMA per il trattamento di prima linea nei pazienti affetti da NSCLC di istotipo squamoso con espressione immunohistochimica di EGFR.

Riarrangiamento del gene ALK

Nel 2007, nelle cellule di un paziente affetto da adenocarcinoma polmonare operato è stato individuato un oncogene risultante dalla traslocazione/inversione intracromosomica e fusione aberrante di 2 frammenti provenienti da geni ambedue situati nel braccio corto del cromosoma 2: l'esone 20 del gene ALK (Anaplastic Lymphoma Kinase), e regioni variabili di un gene partner (prevalentemente EML4: Echinoderm microtubule associated like protein). L'oncogene di fusione (di cui, in base al partner di ALK, si conoscono 27 varianti) a sua volta codifica una potente oncoproteina chimerica citoplasmatica con attività TK in grado di inibire l'apoptosi e promuovere la proliferazione cellulare.

Il riarrangiamento genico di ALK definisce, in modo esclusivo rispetto agli altri drivers oncogenici, una sottopopolazione equivalente al 2-7% di carcinomi non a piccole cellule con distinti aspetti clinico patologici: istotipo adenocarcinoma (soprattutto variante "ring-cell"), età media alla diagnosi di circa 50 anni, in maggioranza non fumatori di sesso maschile (50-60%). Le tecniche diagnostiche sono rappresentate da FISH, rt-PCR ed immunohistochimica.

I pazienti con neoplasia ALK+ traggono beneficio da trattamenti in grado di inibirne selettivamente il meccanismo patogenetico. Gli studi PROFILE di fase I e II hanno confermato

l'efficacia di crizotinib, inibitore competitivo della fosforilazione del dominio TK di ALK (ma anche di ROS1 e MET) rispetto alla chemioterapia. I successivi studi fase III (PROFILE 1007 e 1014) hanno dimostrato la superiorità di crizotinib rispetto alla chemioterapia in termini di sopravvivenza libera da progressione (PFS), sia in prima che seconda linea, pur non evidenziando differenze statisticamente significative per quanto riguarda la sopravvivenza a causa dell'elevato indice di cross-over dei pazienti nel braccio di chemioterapia. In Italia crizotinib è stato registrato in II linea dopo trattamento chemioterapico comprendente platino o derivati. L'AIFA ha recentemente autorizzato la rimborsabilità anche per il trattamento in prima linea nei pazienti adulti con carcinoma polmonare in stadio avanzato associato a riarrangiamento genico di ALK.

Resistenza acquisita a crizotinib e altri farmaci anti ALK

Analogamente a quanto riscontrabile nei pazienti con mutazione di EGFR, dopo 8-10 mesi di trattamento con crizotinib si instaura una resistenza, che riconosce diversi meccanismi, in primis la comparsa di mutazioni di ALK, l'incremento dell'amplificazione genica (CNG), la comparsa o la selezione di altri drivers oncogenici (es mutazione di EGFR/ Kras).

La sede più frequente di recidiva o progressione è quella encefalica (>40%), verosimilmente legata alla scarsa penetrabilità di crizotinib attraverso la barriera emato-liquorale.

Nuovi farmaci di seconda generazione inibitori TK di ALK, dotati di maggiore potere inibitore recettoriale, maggiore affinità per le proteine mutate e maggiore penetrabilità nel SNC sono stati approvati dalle principali autorità regolatorie per i pazienti ALK positivi in progressione dopo crizotinib.

Ceritinib (studi ASCEND) e alectinib (studi ALEX) rappresentano vantaggiose alternative alla chemioterapia quando crizotinib non mostra più efficacia nei pazienti con riarrangiamento genico di ALK, con percentuali di risposta clinica superiori al 50% e, in particolare, nei pazienti con metastasi cerebrali (40-60%), nei quali si ottengono lunghi periodi di controllo clinico.

In prima linea alectinib ha dimostrato superiorità in termini di RR% e PFS rispetto a crizotinib nello studio J-ALEX su pazienti asiatici e si attendono i risultati sulla popolazione caucasica. Lo studio ASCEND IV (Lancet 2017) ha recentemente dimostrato in prima linea un significativo vantaggio di Ceritinib rispetto alla chemioterapia con Platino in termini di intervallo libero da malattia (16,6 mesi vs 8,1)

Tra le nuove molecole in fase di sviluppo lorlatinib in studio di fase I in pazienti pretrattati con crizotinib (ASCO meeting 2016) si caratterizza per l'elevata penetrabilità ematoliquorale, con risposte >45 %, risultando efficace nei confronti della maggior parte delle mutazioni di ALK, in particolare G1202R, che rende ceritinib inattivo.

Di brigatinib, uno studio di fase II (ALTA) ha dimostrato alti tassi di risposta in pazienti pretrattati con crizotinib (70%) e capacità di inibire la maggior parte delle mutazioni note, ma anche maggiore tossicità polmonare precoce. È in corso studio di fase III di confronto con crizotinib in prima linea.

In Italia, al momento della presente stesura nessuno dei farmaci di 2° generazione anti ALK ha ricevuto la rimborsabilità dall'ente regolatore, anche se per ceritinib è prevista per i prossimi mesi.

Altri geni di fusione come drivers oncogenici

Dal riarrangiamento cromosomico (6-q22) del gene ROS1, osservabile nell'1-2% circa dei carcinomi non squamosi, deriva un gene di fusione (di cui si riconoscono fino a 9 varianti) che codifica per un'oncoproteina recettoriale aberrante ad attività TK, che presenta molte analogie con il recettore insulinico. I pazienti con neoplasia ROS1 positiva presentano aspetti clinico patologici simili a quelli con ALK positività, ovvero istotipo adenocarcinoma, età media alla diagnosi di circa 50 anni, in maggioranza non fumatori. La metodica d'indagine elettiva è la FISH.

Gli studi PROFILE hanno da tempo riconosciuto in crizotinib una marcata attività anti ROS1 con risposte superiori al 70% e intervallo libero da progressione di quasi 20 mesi. Per tale motivo l'FDA ne ha approvato l'utilizzo per questa popolazione di pazienti dal marzo 2016. Sono stati identificati, anche in questi pazienti, dei meccanismi di resistenza a crizotinib, quali mutazioni del dominio TK (CD74-ROS1 G2032R) o comparsa di attività fuorviante sostenuta da c-KIT o KRAS. Varie altre molecole quali ceritinib, lorlatinib, cabozantinib, entrectinib hanno, in varia misura, attività anti ROS1.

Il proto-oncogene di RET (REarranged-during-Transfection) codifica per un'oncoproteina recettoriale il cui dominio intracellulare ad attività TK, se fosforilato, è in grado di stimolare la proliferazione cellulare incontrollata. Il gene di fusione coinvolgente RET sul cromosoma 10 (ove il partner genico più frequente, tra i 4 attualmente noti, risulta KIF-B5) identifica in modo esclusivo una popolazione corrispondente al 2% circa di pazienti affetti da carcinoma non a piccole cellule, in prevalenza con istotipo adenocarcinoma di variante solida o adenosquamoso, generalmente giovani e con scarsa o assente abitudine tabagica. Incoraggianti i dati relativi a cabozantinib (LC-SCRUM) e vandetanib (3 studi di fase II; LURET), con risposte oscillanti tra 18 e il 40% oltre che ad altre molecole in fase di sviluppo quali sunitinib, sorafenib, alectinib, apatinib, panatinib.

Le proteine recettoriali ad attività tirosino-kinasica TrK (Tropomyosin-related Kinase) A-B-C, deputate al controllo del normale sviluppo neuronale, sono codificate rispettivamente dai geni NTRK (Neurotrophic Tyrosine Kinase) 1-2-3. Il riarrangiamento cromosomico di NTRK1 e relativa espressione di una proteina di fusione TrKA è riscontrabile come driver oncogenico esclusivo con metodica FISH in un ristretto gruppo di carcinomi polmonari non a piccole cellule (circa 3%), in prevalenza adenocarcinomi. Entrectinib, micromolecola orale inibitrice anche di ROS1 e ALK, risulta efficace nell'inibire l'attività delle proteine TrK derivanti dal riarrangiamento genico di NTRK; a tale proposito è in corso uno studio di fase 2 a conferma dei dati disponibili per ora da studi preclinici e case-reports.

Amplificazione e mutazioni di MET

Il protooncogene MET, situato nel cromosoma 7q21-q31, codifica per una glicoproteina che ha funzioni di recettore di membrana ad attività TK. La sua attivazione avviene quando il ligando HGF (Hepatocyte Growth Factor), a sua volta secreto da diversi tipi cellulari di origine mesenchimale (es. fibroblasti) si lega al suo dominio extracellulare: ciò induce una omodimerizzazione e conseguente fosforilazione dei residui tirosinici intracellulari.

L'alterata attivazione costitutiva del recettore di MET è riscontrabile in un sottogruppo di carcinomi polmonari, in cui sostiene un'incontrollata proliferazione cellulare e la diffusione metastatica come fattore angiogenetico indipendente. Essa può realizzarsi attraverso diversi meccanismi: L'iperespressione recettoriale, l'amplificazione genica (riscontrabile con metodica FISH raramente "de novo" ma in almeno il 5% circa dei casi come alterazione genica acquisita responsabile della resistenza ai farmaci EGFR TKi) e le mutazioni attivanti: tra queste ultime la mutazione dell'esone 14 di MET, responsabile di una ridotta degradazione della proteina recettoriale e quindi di una incrementata attività oncogenetica, è riscontrabile in modo esclusivo rispetto ad altri drivers oncogenici nel 3-4% degli adenocarcinomi, prevalentemente in individui anziani non necessariamente non fumatori e in percentuale significativa nel 20-30% dei carcinomi sarcomatoidi. La rilevanza clinica di tale mutazione (METex14) consiste nel fatto di conferire alla neoplasia una significativa responsività a farmaci multi-target quali crizotinib (RR>40%), cabozantinib e capmatinib.

Sono stati riportati risultati negativi per beneficio in termini di OS e PFS da parte di studi di fase II e III in cui erlotinib è stato somministrato in pazienti pretrattati in combinazione con anticorpi anti

dominio extracellulare quali onartuzumab (MetMab) o con micromolecole inibenti la fosforilazione del dominio TK intracellulare quali tivantinib (RQ197, MARQUEE, ATTENTION)

Risultati più incoraggianti derivano da studi (INC280), in cui capmatinib, un potente e selettivo inibitore del dominio TK di MET, è stato utilizzato in associazione con gefitinib, con risposte riscontrabili fino al 50% in presenza di intensa amplificazione genica (Copy-Number-Gain>5); simili risultati si segnalano da dati parziali derivanti da associazione di gefitinib con l' inibitore TK Tepotinib. Sono in corso studi di combinazione tra inibitori di EGFR TKi (osimertinib, rocelitinib) con inibitori di MET (capmatinib, savolitinib): ciò ha come razionale la possibilità di inibire i 2 principali meccanismi di resistenza acquisita nei pazienti con mutazione attivante di EGFR.

Mutazione di KRAS

Il gene KRAS è omologo di un oncogene associato al Sarcoma del virus Kirsten Rous del ratto. Codifica per una proteina intracitoplasmatica mediatrice di segnali che si attiva passando dalla forma legata a GDP (inattiva) a quella legata a GTP (attiva). La mutazione del gene determina un aumento della forma attiva della proteina legata a GTP per riduzione dell' attività catalitica e insensibilità al fisiologico processo di inattivazione. La forma attiva si lega a più di 20 proteine citoplasmatiche dando luogo ad una cascata di segnali intracellulari deputati alla proliferazione cellulare (RAS-RAF-MEK-ERK) e ad un incremento di segnali di trasduzione al nucleo. Le mutazioni di KRAS (codon 12-13-61) sono le più frequentemente riscontrabili tra i carcinomi non a piccole cellule (25-30% circa) e identificano un sottogruppo clinico-patologico costituito da pazienti prevalentemente caucasici, fumatori, con adenocarcinoma (in prevalenza mucinosi o solidi). La sua presenza, esclusiva rispetto agli altri drivers oncogenici, non riveste un sicuro significato prognostico negativo, bensì rappresenta un fattore predittivo negativo e una sorta di resistenza "primaria" per gli inibitori TK di EGFR.

A tutt'oggi non si conoscono farmaci target anti-KRAS. Gli inibitori di MEK 1/2, trametinib e selumetinib, hanno dimostrato incerta efficacia se associati a docetaxel in II linea.

Mutazione di BRAF

Il gene BRAF codifica per una proteina ad attività serino-treonina chinasi situata a valle della cascata intracellulare che da RAS conduce, per progressiva attivazione delle protein-chinasi intracellulari, fino alla trascrizione nucleare dei segnali per la proliferazione cellulare.

La mutazione genica, solitamente esclusiva rispetto alle altre mutazioni driver, è riscontrabile nel 3-5% dei pazienti con carcinoma polmonare, in prevalenza fumatori e con istotipo adenocarcinoma (variante prevalente micropapillare).

La variante mutazionale V600E, riscontrabile nell' 80% circa dei melanomi BRAF mutati, è presente in circa il 50% degli adenocarcinomi associati a mutazione di BRAF e configura la possibilità di trattamento con farmaci target solitamente utilizzati nei pazienti con melanoma, quali dabrafenib e vemurafenib.

In uno studio di fase II, condotto su pazienti con carcinoma polmonare metastatico con mutazione di BRAF-V600E chemioterzati, dabrafenib ha determinato risposte apprezzabili superiori al 35% con una durata di risposta di circa 11 mesi; analoghi risultati sono stati segnalati in uno studio retrospettivo europeo (EURAF) che ha preso in esame un gruppo di adenocarcinomi polmonari chemioterzati (di cui >80% con mutazione V600E) e successivamente trattati con farmaci anti BRAF (vemurafenib, dabrafenib e sorafenib).

Migliori risultati (>60% di risposte) sono stati di recente riportati in uno studio che prevedeva l' associazione di dabrafenib con trametinib (anti-MEK), analogamente a quanto già riportato nel melanoma. Tale combinazione ha ottenuto in marzo 2017 la registrazione da parte di EMA.

Immunoterapia nel carcinoma polmonare: realtà e speranze

L'immunoterapia applicata alla medicina oncologica consiste in qualsiasi intervento di cura del tumore attraverso la correzione della disfunzione del sistema immunitario e dalla evasione della risposta immune, indotta dal microambiente tumorale attraverso diverse strategie.

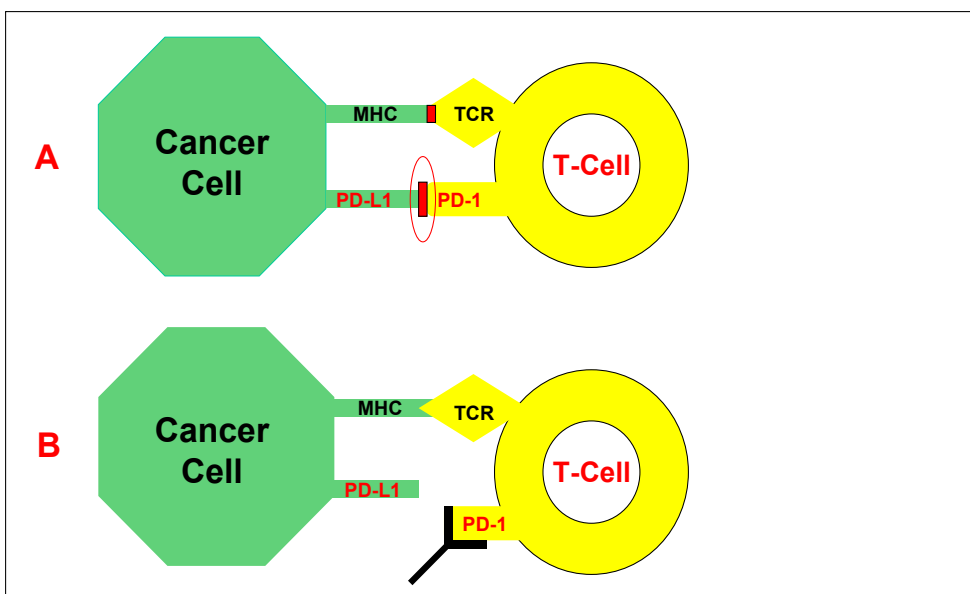
Nel caso del carcinoma polmonare, l'approccio basato sull'immunoterapia antigene-specifica con vaccini non ha dimostrato una convincente efficacia clinica (MAGRIT, TIME - Lancet 2016) anche se sono tuttora in corso studi clinici randomizzati di fase III con vaccini antigenici peptidici (L-BLP25/START, INSPIRE Trial), gangliosidici (Racotumomab/NCT01460472 Trial) e con cellule allogeniche derivate da linee cellulari tumorali esprimenti TGF-Beta (Belagenpumatucel-L/STOP Trial).

Ben più significativi risultati sono stati ottenuti con farmaci in grado di ripristinare la risposta immune antitumorale, quali anticorpi monoclonali che hanno come bersaglio i cosiddetti "immune-check-points", meccanismi deputati alla fisiologica regolazione della risposta immunitaria attraverso la inibizione dell'attività citocida dei linfociti T; essi risultano coinvolti nello sviluppo di numerose neoplasie, in quanto disregolati e iperfunzionanti, attraverso la repressione della risposta immunitaria.

Nel caso del carcinoma polmonare i più noti immune-check points, in quanto considerati target recettoriali di immunoterapia antitumorale, sono quelli derivanti dal legame tra recettori linfocitari di superficie quali CTLA-4 (Cytotoxic T-lymphocyte antigen-4) e PD1 (Programmed death cell 1, coi ligandi specifici, rispettivamente CD 80-86 (espressi sulle cellule dendritiche) per il CTLA-4, PD-L1 e PD-L2 (espressi sulla superficie delle cellule tumorali) per PD-1. Attraverso tale legame viene inibita l'attivazione e le funzioni effettrici delle T-cells in diverse fasi della risposta immune. (figura 1)

Figura 1

Inibitori degli "immune check point" : Meccanismo d'azione anti PD-1



A. Il legame tra proteine recettoriali "immune check point" PD-L1 (Programmed Death ligand-1) e PD-1 (Programmed Death-1) reprime l'attivazione del linfocita T avvenuta con l'interazione tra MHC (antigene maggiore di istocompatibilità) e TCR (T-cell Receptor). **B.** L'Anticorpo monoclonale anti PD-1 consente l'attivazione della T Cell e del sistema immunitario nei confronti della neoplasia.

Gli studi di fase III CheckMate 017 e Check Mate 057 (NEJM 2015) di confronto in seconda linea con docetaxel, condotti rispettivamente su carcinomi di istotipo squamoso e non squamoso, hanno evidenziato risultati nettamente a favore di Nivolumab (Anticorpo monoclonale umano IgG4 anti-PD-1) in termini di sopravvivenza globale (OS), risposte obiettivamente (RR) e sopravvivenza media libera da progressione (mPFS), con migliore profilo di tossicità. Nello studio riguardante i carcinomi non squamosi, a differenza degli squamosi, l'espressione di PD-L1 è risultata predittiva di risposta al trattamento, anche se un certo numero di risposte è stata rilevata anche nei pazienti le cui cellule neoplastiche non esprimevano PD-L1. Un analogo studio di fase III (Keynote-010) di confronto in seconda linea con docetaxel in carcinomi con espressione di PD-L1 >1%, ha mostrato risultati di sopravvivenza a favore di Pembrolizumab (anticorpo umanizzato IgG4 anti PD-1), più evidenti in caso di espressione di PD-L1 superiore al 50% indipendentemente dal tipo istologico. Nivolumab e pembrolizumab rappresentano attualmente farmaci di scelta per il trattamento del NSCLC avanzato in seconda linea, per la quale hanno ottenuto registrazione dalle principali autorità regolatorie internazionali.

Lo studio Keynote 024 (NEJM 2016) di confronto in I linea tra pembrolizumab e chemioterapia tradizionale a due farmaci, ha evidenziato risultati a favore del farmaco biologico in termini di risposta clinica (44,8% vs 27,8), mPFS (10,3 mesi vs 6), OS a 6 mesi (80,2% vs 72,4), con minore incidenza di eventi avversi gravi correlati (26,6 vs 53,3) in carcinomi con espressione >50% di PD-L1. La Commissione Europea ha approvato l'impiego di Pembrolizumab per il trattamento di prima linea dei pazienti con NSCLC in stadio metastatico le cui cellule esprimano >50% di PD-L1 e che non abbiano mutazioni EGFR o ALK. Uno studio con lo stesso disegno condotto con Nivolumab (Checkmate 026) è risultato negativo, verosimilmente a causa della mancata selezione dei pazienti. Nello studio di fase II Keynote 021 pembrolizumab in prima linea associato a chemioterapia tradizionale a 2 farmaci ha mostrato maggiori risposte cliniche (55% vs 29%) nei confronti della sola chemioterapia.

Studi di fase II e III in gran parte in corso riguardano anticorpi anti PD-L1 comparati con chemioterapia nelle diverse linee di trattamento: atezolizumab (POPLAR, OAK, BIRCH trials), avelumab (JAVELIN, PEARLS Trials), durvalumab.

L'utilizzo dei farmaci inibitori degli "immuno-check points" ha recentemente inaugurato la nuova frontiera della cura dei carcinomi polmonari avanzati non a piccole cellule, prefigurando nel prossimo futuro una modificazione sostanziale degli algoritmi di trattamento sistemico. Vi è la tendenza a ritenere che tali farmaci abbiano maggiore efficacia in pazienti fumatori, in presenza di tessuto tumorale con espressione di PD-L1, intenso infiltrato flogistico linfocitario, assenza di espressione di mutazioni driver e maggiore numero di neoantigeni derivanti da mutazioni epigenetiche aspecifiche. I dati finora disponibili propongono come unico fattore predittivo biomolecolare l'espressione di PD-L1, di cui andrà definita la metodica immunoistochimica da impiegare ed il cut-off più opportuno. A tale proposito, nell'ambito del progetto "Blueprint" alcune società scientifiche internazionali (AACR, ASCO, IASLC) in collaborazione con EMA, FDA e aziende produttrici dei tests diagnostici, stanno valutando le metodiche disponibili.

Carcinoma a piccole cellule

Il carcinoma a piccole cellule rappresenta meno del 15% delle neoplasie polmonari. Nella classificazione OMS più recente è stato incluso nel gruppo dei tumori polmonari neuroendocrini, insieme con il carcinoma neuroendocrino a grandi cellule, il carcinoide tipico ed il carcinoide atipico. Rappresenta una malattia molto aggressiva per la rapida crescita, la precoce metastatizzazione e la transitoria sensibilità al trattamento chemio-radioterapico.

La chemioterapia è considerata la base del trattamento sia della forma limitata (ovvero confinata ad un emitorace, compreso il mediastino e i linfonodi sovraclaveari: 25%) sia di quella estesa (ovvero metastatica:75%).

Nei rari casi di neoplasia in stadio precoce operabili (<5%), la chirurgia deve essere comunque seguita da chemioterapia adiuvante.

Il regime chemioterapico di elezione (lo stesso da più di 20 anni) è costituito da cisplatino (o carboplatino) ed etoposide (o irinotecan in Giappone).

Vantaggi scarsamente significativi si sono osservati in uno studio italiano associando chemioterapia tradizionale con anti-angiogenetici quali bevacizumab.

La radioterapia toracica concomitante alla chemioterapia, iniziata precocemente (dal 2° ciclo), iperfrazionata (possibilmente bi-giornaliera) e alla dose di 45Gy in 4 settimane è trattamento standard nella malattia limitata, ove è possibile ottenere un effetto curativo nel 15-20% dei casi.

Il trattamento radiante prolungato (6 settimane) con seduta giornaliera e dose totale più elevata, di 66 Gy, (Convert study/ASCO 2016) non ha determinato vantaggi in termini di sopravvivenza. Nella malattia estesa la radioterapia toracica va considerata in casi selezionati che abbiano conseguito risposta completa/parziale intratoracica e completa extratoracica dopo 3 cicli chemioterapici.

La radioterapia profilattica del cranio (PCI) è comunque indicata in tutti i pazienti con risposta al trattamento chemioterapico, in quanto riduce l'incidenza di metastasi cerebrali sintomatiche.

Topotecan è l'unico farmaco registrato in Italia per il trattamento di II linea dei pazienti resistenti o refrattari al trattamento sistemico iniziale.

Il panorama biologico del SCLC è molto ampio, ma ancora in gran parte povero di significati clinici, pur registrandosi un certo numero di alterazioni geniche specifiche, quali la delezione 3p (100%), la mutazione e inattivazione di geni onco-soppressori quali p53 ed RB oltre ad un elevato numero (>23-000) di mutazioni somatiche legate all'effetto dei carcinogeni sul DNA (smoking signature)

Nuovi promettenti bersagli biomolecolari di trattamento sono rappresentati da sistemi regolatori iperespressi o disfunzionanti quali Notch (coinvolto nella differenziazione neuroendocrina), PARP (coinvolto nella riparazione del DNA), Hedgehog (condizionante la differenziazione cellulare durante l'embriogenesi).

Rovalpituzumab tesirine, anticorpo umanizzato coniugato con una tossina farmacologica mediante catepsina B, ha come target una proteina-ligando di Notch "delta-like protein-3 (DLL-3)" ed ha dimostrato in un recente trial di II linea una risposta del 18% e superiore al 40% in caso di espressione recettoriale superiore al 50%, con sopravvivenza ad un anno del 32%. DLL-3 rappresenta probabilmente il primo biomarcatore predittivo associato ad efficacia farmacologica nel SCLC. Altra area di interesse è rappresentata dalle molecole anti PARP1 in prima linea associati a chemioterapia (veliparib) o in linee successive di trattamento (talazoparib, olaparib)

Il ruolo dell'immunoterapia con l'ausilio degli inibitori degli immunocheckpoint è stata valutata anche per il trattamento del SCLC, con dati sufficientemente interessanti (nivolumab+Ipilimumab Checkmate 032, Pembrolizumab KEYNOTE-028).

Conclusioni

Il carcinoma del polmone rappresenta un rilevante problema di sanità pubblica che rimarrà tale per molto tempo nonostante si sia affermata una coscienza collettiva circa i danni indotti dal fumo di tabacco, considerato il principale agente eziologico in quanto responsabile di almeno l'85% dei casi.

Nella maggior parte dei casi la malattia viene diagnosticata in fase avanzata e richiede trattamenti sistemici di efficacia complessivamente moderata. Nell'ultimo decennio sono stati compiuti molti progressi nella diagnosi e nella ricerca delle basi biomolecolari della medicina personalizzata tali

da ridurre significativamente il nichilistico pessimismo che circondava la malattia circa le prospettive di vita dei pazienti con malattia avanzata.

La gestione multidisciplinare è imprescindibile per condurre al meglio l'iter diagnostico-stadiativo ed i trattamenti, che tenderanno ad essere sempre più integrati e personalizzati, offrendo le migliori garanzie scientifiche ed assistenziali ai pazienti affetti da questa severa patologia.

Bibliografia essenziale

Gruppo di lavoro AIOM/AIRTUM: I numeri del cancro in Italia 2016; Il polmone: 90-95 .
Il Pensiero Scientifico Editore

Ferlay J et al Cancer Incidence and mortality world wide: sources, methods and major patterns in GLOBOCAN 2012.
Int J Cancer 2015; 136: E359-86

Malvezzi M et al European cancer mortality predictions for the year 2017, with focus on lung cancer
Annals of Oncology 2017;0: 1-7.doi:10.1093/annonc/mdx033.

Travis WD, Brambilla E, Burke AP, Marx A, Nicholson AG. The Classification of Lung Tumors : Impact of genetic, clinical and radiologic advances since the 2004 classification.
J Thorac Oncol 2015 10:1243-1260.

Detterbeck FC, Boffa DJ, Kim AW, Tanoue LT.The Eighth Edition Lung Cancer Stage Classification
Chest 2017; 151(1):193-203

Aberle DR et al; National Lung Screening Trial Research Team;
Reduced lung cancer mortality with low dose computed tomographic screening
N Engl J Med 2011 365: 395-409

Vansteenkiste J et al. Consensus Conference on Lung Cancer: Early Stage Non-Small Cell Lung Cancer consensus on diagnosis, treatment and follow up.
Annals of Oncology 2014; 25:1462-74

Burdett S et al. Adjuvant chemotherapy for resected early stage Non Small Cell Lung Cancer.
Cochrane Database Systemic Rev 2015; Mar 2 ; 3CD011430.doi:10.1002/ 14651858.CD011430

Eberhardt WEE et al ESMO Consensus Guidelines: Locally advanced stage III Non-Small Cell Lung Cancer.
Annals of Oncology 2015; 26(8): 1573-1588

Yoon SM et al. Therapeutic management options for stage III non-small cell lung cancer.
World Journal of Clinical Oncology 2017 (feb) 10; 8(1): 1-20

National Comprehensive Cancer Network Clinical Practice Guidelines In Oncology (NCCN Guidelines): Non Small Cell Lung Cancer Version 4.2017 (Jan 18,2017)

Novello S et al. Metastatic non–small-cell-lung cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow up.
Annals of Oncology 2016; 27 (suppl 5): v1-v27

Crinò L et al. Linee Guida Associazione Italiana di Oncologia medica (AIOM) Neoplasie del Polmone 2016

De Marinis F e Gridelli C : Linee Guida Associazione Italiana di Oncologia Toracica per la gestione integrata del paziente con tumore polmonare. Edizione 2016

Masters GA et al. Systemic Therapy for stage IV NSCLC: ASCO Clinical Practice Guideline Update.
J Clin Oncol 2015; 33:3488-3515.

Fruh M et al; Small Cell Lung Cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines.
Annals of Oncology 2013; 24 (suppl 6): v199-v1105.

National Comprehensive Cancer Network Clinical Practice Guidelines In Oncology (NCCN Guidelines): Small Cell Lung Cancer Version 4.2017 (Feb 23,2017)

Hirsch F et al. Lung cancer: current therapies and new targeted treatments;
The Lancet 2017;(389)21:299-311

Bunn P A. Karnofsky Award 2016: A Lung Cancer Journey,1973 to 2016;
J Clin Oncol 2017;35 (2):243-252

Burnstein H et al. Clinical Cancer Advances 2017: Annual Report on Progress against cancer from the American Society of Clinical Oncology.
J Clin Oncol 2017 (feb) 35 :1-27