



TERAPIA DEL CARCINOMA POLMONARE NON A PICCOLE CELLULE (NSCLC)

Il trattamento del NSCLC è notevolmente migliorato nel corso degli ultimi decenni grazie a identificazione e introduzione nella pratica clinica di nuovi farmaci attivi e alla combinazione delle varie modalità terapeutiche. In particolare l'integrazione di chirurgia, radioterapia, chemioterapia, l'introduzione delle terapie a bersaglio molecolare e il più recente avvento dell'immunoterapia hanno radicalmente modificato l'algoritmo terapeutico.

1) Strategia terapeutica

L'approccio terapeutico e la finalità sono fortemente condizionati dall'estensione e, quindi, dallo stadio di malattia.

Stadio I-II: circa il 20% dei pazienti affetti da NSCLC presenta una malattia in stadio iniziale (I-II) alla diagnosi, in questi casi la terapia chirurgica è certamente la terapia di scelta. L'obiettivo è la guarigione. L'intervento prevede l'asportazione della neoplasia e del lobo in cui è localizzata + la linfadenectomia mediastinica, ovvero l'asportazione di una serie di linfoghiandole situate nello spazio tra i due polmoni, chiamato mediastino, o un campionamento delle stazioni linfatiche che drenano la neoplasia. Sarà compito del medico valutare, in base alle condizioni generali del paziente e, soprattutto, al risultato dell'esame istologico relativo al tumore primitivo e ai linfonodi, l'opportunità di far seguire alla chirurgia un trattamento chemioterapico (chemioterapia adiuvante). I pazienti con NSCLC in stadio precoce non suscettibili di intervento chirurgico per la presenza di patologie concomitanti o che rifiutino l'intervento, potranno essere sottoposti ad un trattamento radiante con finalità curativa. In questi casi la radioterapia (o radiochirurgia) stereotassica dovrebbe essere presa in considerazione come opzione terapeutica di prima scelta.

Stadio IIIA: nei pazienti in stadio IIIA con coinvolgimento linfonodale mediastinico omolaterale (N2) è controindicata l'esecuzione di una chirurgia iniziale, anche se tecnicamente fattibile. I casi giudicati inizialmente operabili e candidati ad una chirurgia radicale, devono prima ricevere una chemioterapia preoperatoria o di induzione (neoadiuvante). E' stata, infatti, dimostrata una migliore sopravvivenza per i pazienti trattati con chemioterapia neoadiuvante e chirurgia rispetto a quelli trattati con la sola chirurgia. Nei casi con stadio IIIAN2 giudicati inizialmente inoperabili, si potrà avviare comunque un trattamento chemioterapico di induzione; in circa il 50% dei casi, infatti, grazie alla risposta di malattia al trattamento chemioterapico, sarà possibile accedere alla chirurgia. Molti centri in questi casi adottano un trattamento integrato di chemio e radioterapia, valutandone successivamente il risultato ai fini di una possibilità chirurgica.

Ove non sia stata effettuata una chemioterapia di induzione preoperatoria, in pazienti operati in stadio IIIA, l'utilizzo della chemioterapia post-chirurgica (adiuvante) è indicato per ridurre la possibilità di ricomparsa della malattia. La sua indicazione va tuttavia riservata a pazienti in buone condizioni cliniche generali, non anziani, senza importanti co-patologie associate, con una buona funzionalità respiratoria e che abbiano superato senza complicanze, anche respiratorie, l'intervento chirurgico. Allo stesso modo, in tutti i pazienti N2, se non praticata prima

dell'intervento, la radioterapia è indicata in fase post-operatoria (adiuvante) con l'obiettivo di ridurre il rischio di recidive locali di malattia.

Stadio IIIB-IIIC: si tratta di tumori caratterizzati dal coinvolgimento linfonodale controlaterale (N3) ma pur sempre confinati a livello toracico. Il trattamento di scelta è rappresentato dalla chemio-radioterapia concomitante definitiva. Tale regime, seppur gravato da maggiori effetti collaterali, si è, infatti, dimostrato superiore in termini di efficacia. In alternativa può essere effettuato un trattamento in sequenza, chemioterapia prima e radioterapia successivamente. Sarà il medico di riferimento, solitamente insieme ad un team multidisciplinare, a definire la strategia più indicata alla luce delle condizioni cliniche generali del paziente e delle eventuali comorbidità. Da segnalare che per questi pazienti sottoposti a trattamento chemio-radioterapico definitivo, sulla base degli importanti risultati ottenuti in un recente studio, dovrebbe a breve essere disponibile nella pratica clinica, un farmaco immunoterapico, il durvalumab da utilizzare come terapia di mantenimento

Stadio IV: in questo stadio la malattia non è più localizzata, né confinata a livello toracico, ma sono presenti metastasi a distanza. Né un approccio loco-regionale con finalità radicale né la guarigione sono ipotizzabili. Gli obiettivi del trattamento sono la cronicizzazione della malattia e il miglioramento della qualità di vita del paziente, da ottenere mediante il controllo della neoplasia e dei sintomi ad essa correlati.

Attualmente la scelta del trattamento medico dei pazienti in stadio avanzato si basa su diversi fattori:

- istologia (squamoso vs non squamoso)
- presenza di alterazioni biomolecolari (in particolare mutazione di EGFR o riarrangiamento di ALK)
- livello di espressione di PD-L1
- caratteristiche cliniche del paziente

Le opzioni terapeutiche disponibili in stadio avanzato sono:

Terapia biologica: si tratta di terapie a bersaglio molecolare dirette contro particolari biomarcatori. In tutti i pazienti affetti da NSCLC in stadio avanzato è raccomandata la valutazione dello stato mutazionale di EGFR e del riarrangiamento di ALK prima dell'avvio di qualsiasi tipo di trattamento. Nei pazienti affetti da malattia EGFR mutata l'utilizzo degli inibitori tirosinici, erlotinib, gefitinib o afatinib rappresenta la terapia di scelta. Il trattamento (sotto forma di compresse che il paziente dovrà assumere giornalmente presso il proprio domicilio) dovrà essere effettuato, in maniera continuativa, fino a progressione di malattia o tossicità inaccettabile. Nel 60% dei casi la progressione di malattia è associata alla comparsa di una nuova mutazione di EGFR (T790M). Se presente tale mutazione, sarà possibile iniziare un trattamento con un nuovo inibitore di EGFR, Osimertinib. In caso di ulteriore progressione o di assenza della nuova mutazione i pazienti potranno ricevere un trattamento chemioterapico standard. Anche per i pazienti ALK riarrangiati la terapia biologica rappresenta la prima scelta terapeutica. Crizotinib, ceritinib e alectinib sono farmaci attualmente approvati. In particolare, Crizotinib rappresenta il trattamento standard di I linea, in caso di progressione il paziente potrà essere candidato ad un secondo inibitore di ALK quale ceritinib, alectinib ma anche brigatinib o lorlatinib (nell'ambito di studi clinici o accessi allargati). Non essendo disponibili confronti diretti tra i farmaci sarà il medico oncologo a scegliere il trattamento più indicato in relazione alle caratteristiche del paziente e al profilo di sicurezza del singolo farmaco. Anche nel sottogruppo dei pazienti ALK riarrangiati, nel caso di ulteriore progressione di malattia i pazienti potranno essere candidati a trattamento chemioterapico, se condizioni cliniche permissive.

Il ruolo della immunoterapia in questi pazienti caratterizzati dalla presenza di alterazioni "driver" è discutibile, per cui dovrà essere valutato insieme all'oncologo di riferimento.

È importante sottolineare che, nell'ottica della cronicizzazione di malattia, nel caso di progressioni limitate, il medico oncologo potrà decidere di proseguire con il medesimo trattamento, andando eventualmente a trattare con approcci locali (radioterapia, chirurgia...) le sedi in progressione.

Immunoterapia: pazienti caratterizzati da una iperespressione di PD-L1 (>50), in assenza di mutazioni di EGFR o riarrangiamento di ALK, sono candidati ad un approccio immunoterapico fin dalla prima linea di trattamento. In questi pazienti, infatti, Pembrolizumab, un anti PD1, si è dimostrato superiore in termini di efficacia e meglio tollerato rispetto alla chemioterapia standard. Ove non indicata come I linea di trattamento l'immunoterapia trova spazio nell'ambito della seconda linea dove sono oggi disponibili tre differenti farmaci: nivolumab, atezolizumab e pembrolizumab. I primi due possono essere somministrati a tutti i pazienti indipendentemente dai livelli di espressione di PD-L1, il pembrolizumab, invece, è indicato solo in pazienti positivi per l'espressione del PD-L1. Tutti e tre i farmaci hanno dimostrato un vantaggio in termini di efficacia e una migliore tollerabilità rispetto alla chemioterapia (docetaxel). Non esistono ad oggi confronti diretti per definire la superiorità di un farmaco rispetto agli altri. A guidare la scelta dell'oncologo medico saranno le caratteristiche del paziente e i profili di tossicità correlati a ciascuno dei 3 immunoterapici. Pazienti affetti da patologie autoimmuni o che necessitano di terapia steroidea continuativa non rappresentano i candidati ideali per il trattamento immunoterapico. In questi casi sarà quindi l'oncologo a valutarne l'indicazione.

Chemioterapia: pazienti in stadio avanzato caratterizzati da un tumore che non presenta particolari targets su cui indirizzare una terapia biologica mirata né una iperespressione del PDL1, saranno candidati ad trattamento chemioterapico di prima linea. Lo standard è rappresentato dalla combinazione di due farmaci in quanto gli schemi a tre farmaci non hanno dimostrato alcun vantaggio ma sono risultati più tossici. Le combinazioni maggiormente efficaci, comunemente utilizzate, come prima linea di terapia sono:

- Cisplatino/gemcitabina
- Cisplatino/vinorelbina
- Cisplatino/docetaxel
- Carboplatino/paclitaxel+/- bevacizumab
- Cisplatino/pemetrexed (solo negli istotipi non-squamosi)

Tali combinazioni sono tutte sovrapponibili in termini di efficacia ma differiscono come spettro di tossicità. Sarà quindi il medico a decidere il tipo di trattamento, le dosi e la cadenza, in relazione alle caratteristiche istologiche della malattia, alle comorbidità e alle condizioni generali del paziente. In caso di pazienti più fragili, anziani, in condizioni generali non ottimali o gravati da altre copatologie il medico potrà decidere di effettuare una monochemioterapia (gemcitabina, vinorelbina) o, in alternativa, degli schemi senza platino o con dosi ridotte. Modifiche di dose potranno essere effettuate anche nel corso del trattamento per la gestione di eventuali tossicità. Il trattamento verrà continuato fino ad un massimo di 6 cicli in relazione alla risposta di malattia e alla tollerabilità del paziente. In caso di progressione il paziente potrà essere candidato all'immunoterapia o, ove non indicata, ad una ulteriore linea di chemioterapia

Solitamente l'approccio chemioterapico per linee successive alla prima prevede l'utilizzo di monochemioterapie quali docetaxel, pemetrexed, gemcitabina, vinorelbina. Del resto, nessuna combinazione di chemioterapici ha finora dimostrato di essere più vantaggiosa rispetto all'uso della monochemioterapia in seconda linea. La sola combinazione a dimostrare un vantaggio rispetto alla monochemioterapia è l'associazione del docetaxel ad un farmaco antiangiogenico (nintedanib). Tuttavia tale combinazione si associa ad un incremento della tossicità per cui potrà essere proposta solo in casi selezionati. Sarà l'oncologo medico a valutarne l'indicazione.

Radioterapia palliativa: nell'ottica del mantenimento di una buona qualità di vita per il paziente, un trattamento radiante a scopo palliativo può sempre essere associato alla terapia medica. Lo

scopo è il controllo de i sintomi collegati o alla neoplasia primitiva (es. emottisi, dolore toracico) o alle metastasi (es. osso, encefalo).

In conclusione, il più adeguato algoritmo terapeutico verrà di volta in volta definito dal medico oncologo sulla base delle caratteristiche istologiche e biomolecolari della malattia, delle condizioni cliniche del paziente, delle comorbidità e dei profili di tossicità dei farmaci utilizzati.