



LINEE GUIDA 2023 PER IL TRATTAMENTO DEL TUMORE POLMONARE NON A PICCOLE CELLULE (NSCLC)

9 TRATTAMENTO DEL NSCLC IN STADIO PRECOCE (EARLY STAGE)

9

TRATTAMENTO CHIRURGICO

14

OPZIONI NON CHIRURGICHE PER I PAZIENTI
IN STADIO LIMITATO

16

CHEMIOTERAPIA ADIUVANTE

18

TERAPIE SISTEMICHE NON CHEMIOTERAPICHE
NEL SETTING ADIUVANTE

21

RADIOTERAPIA ADIUVANTE





TRATTAMENTO DEL NSCLC IN STADIO PRECOCE (EARLY STAGE)

I tumori polmonari non a piccole cellule (NSCLC) allo stadio clinico I e II sono considerati delle neoplasie allo stadio precoce e beneficiano di un trattamento chirurgico resettivo. In accordo alla recente ottava edizione della classificazione Tumor Node Metastasis (TNM 8), la sopravvivenza a 5 anni per lo stadio I radicalmente operato varia dal 68% al 92% mentre per lo stadio II dal 53% al 60% [1]. Sfortunatamente, nonostante i progressi nelle procedure diagnostiche, il NSCLC si presenta generalmente in fase avanzata di malattia, e solo circa il 20% può essere considerato in fase precoce ("early stage") al momento della diagnosi e quindi potenzialmente resecabile [2].

TRATTAMENTO CHIRURGICO

La procedura chirurgica standard per il paziente fit è rappresentata dalla *lobectomia polmonare con linfadenectomia radicale*.

Il tradizionale approccio chirurgico della toracotomia con lobectomia polmonare comporta un rischio di complicanze, seppur raramente, quali infezioni della ferita, sanguinamenti, dolore cronico dovuto alla compressione dei nervi intercostali, aritmie cardiache e morte. I tassi di morbidità e di mortalità per la toracotomia variano in base all'età del paziente ed alla presenza di comorbidità. Il tasso di morbidità varia dal 30% al 50% mentre la mortalità varia dal 4% al 12% [3]. Per tali ragioni, negli ultimi anni un approccio miniinvasivo chirurgico, la video-toracosopia (video-assisted thoracic surgery - VATS), è stato ampiamente adottato per l'esecuzione di resezioni parenchimali polmonari anatomiche (segmentectomia o lobectomia) in pazienti con NSCLC allo stadio I [4], con l'obiettivo di ridurre la morbidità postoperatoria raggiungendo un ottimale risultato oncologico. Questa tecnica chirurgica consiste nell'eseguire, in anestesia generale ed attraverso quattro piccoli orifizi cutanei a livello toracico, una resezione anatomica (lobectomia o segmentectomia) associata a linfadenectomia radicale consentendo un trattamento chirurgico radicale del tumore polmonare nello stadio iniziale. Una recente serie [5] ed una revisione sistematica [6] sulle lobectomie in VATS confrontate con le lobectomie in toracotomia hanno dimostrato nel gruppo VATS una riduzione della morbidità ed un incremento della sopravvivenza. La lobectomia toracosopia eseguita mediante VATS offre quindi risultati simili a quelli ottenuti mediante toracotomia e quando eseguita in centri dotati di notevole esperienza tecnica nell'ambito delle procedure mini-invasive, può anche portare ad una riduzione della sintomatologia dolorosa postoperatoria, ad una riduzione della degenza ospedaliera, ad una subitanea ripresa delle normali attività quotidiane ed infine ad un miglioramento del risultato estetico [7]. Altri studi hanno dimostrato simili una globale riduzione del dolore postoperatorio, una riduzione del tempo necessario alla ripresa delle normali attività quotidiane, nessuna significativa differenza nel numero di linfonodi asportati, e nessuna differenza nell'incidenza delle complicanze postoperatorie e della mortalità [8-11].

Il numero di linfonodi asportati e la sopravvivenza a 5 anni si sono dimostrate simile tra i pazienti sottoposti a lobectomia toracotomica con linfadenectomia radicale e quelli sottoposti ad una procedura toracoscopica [8, 10-13].

Nei pazienti affetti da NSCLC la dissezione linfonodale radicale o sistemica indica la dissezione e la rimozione del tessuto mediastinico contenente i linfonodi all'interno di specifici confini anatomici. Almeno tre stazioni linfonodali mediastiniche (sempre i sottocarenali) dovrebbero



essere asportate insieme ai linfonodi ilari ed intrapolmonari [14, 15]. I vari linfonodi così asportati devono essere correttamente indicati e le varie stazioni linfonodali devono essere inviate separatamente per l'esame istologico [14]. La dissezione linfonodale estesa include la dissezione linfonodale mediastinica bilaterale per via sternotomica e cervicotomica. La rimozione di almeno 6 linfonodi dalle stazioni ilari e mediastiniche è raccomandata per definire la stadiazione linfonodale accuratamente e determinare lo status pN0 [14]. La maggior parte degli Autori, tuttavia, raccomanda l'esecuzione di una linfadenectomia radicale in tutti i casi in cui venga eseguita una resezione polmonare [16, 17]. Idealmente, la linfadenectomia dovrebbe essere una resezione "en bloc" dei linfonodi mediastinici superiori a destra (R2 ed R4). Ogni linfonodo visibile anteriormente alla vena cava superiore o posteriormente alla trachea (stazioni 3A e 3P) dovrebbe essere asportato. Inoltre il tessuto adiposo del mediastino inferiore compreso tra il diaframma e lo spazio sottocarenale (stazione 7, 8 e 9) dovrebbe essere asportato "en bloc". In corrispondenza del lato sinistro, la linfadenectomia include l'asportazione dei linfonodi subaortici (stazione 5), para-aortici (stazione 6) e paratracheale inferiore (L4). Per una completa dissezione linfonodale del mediastino superiore sinistro sarebbe opportuno eseguire la sezione del ligamento arterioso per mobilizzare l'arco aortico.

In casi particolari, come per esempio nel caso di una neoplasia squamosa periferica T1, è possibile eseguire una linfadenectomia radicale lobo-specifica considerando il drenaggio linfatico lobo-specifico pubblicato da Naruke [18] e Ichinose [19]. E' stato infatti dimostrato che in questi pazienti la probabilità di localizzazioni linfonodali misconosciute è < 5% [20, 21]. Il Bronchogenic Carcinoma Operative Group della Società Spagnola di Pneumologia e Chirurgia Toracica, basandosi sull'esperienza di Naruke e di Ichinose, raccomanda la dissezione minima di almeno 3 stazioni mediastiniche in rapporto alla localizzazione della neoplasia polmonare primitiva [22]. Ciò implica la dissezione e l'esame istologico dei linfonodi ilari ed interlobari che devono risultare liberi da neoplasia all'esame estemporaneo e la dissezione linfonodale lobospecifica dei seguenti linfonodi: per il lobo superiore e medio destro, le stazioni R2, R4 e 7; per il lobo inferiore destro, le stazioni R4, 7, 8 e 9; per il lobo superiore sinistro, le stazioni 5, 6, e 7; per il lobo inferiore sinistro, le stazioni 7, 8 e 9. In totale, i campioni linfonodali asportati per singola stazione dovrebbero includere almeno sei linfonodi.

In letteratura vi sono dati che chiaramente mostrano che il "sampling" sistematico o la dissezione linfonodale migliorano la stadiazione patologica rispetto al "sampling" linfonodale selettivo, specialmente nel riscontro di una malattia neoplastica linfonodale N2 multilivello [15, 23]. Nonostante alcuni studi che includono la mediastinoscopia mostrino l'assenza di adenopatie nella stadiazione preoperatoria, circa un quarto dei pazienti con NSCLC presentano all'intervento chirurgico resettivo polmonare una malattia metastatica linfonodale N2 [24, 25]. Se alla toracotomia si riscontra una sola stazione linfonodale sede di metastasi e appare tecnicamente possibile asportare tutti i linfonodi e la neoplasia polmonare primitiva, il chirurgo dovrebbe provvedere ad eseguire la prevista resezione parenchimale associata alla linfadenectomia ilare e mediastinica. Nel caso in cui non fosse possibile eseguire una resezione completa della neoplasia primitiva o in presenza di un interessamento di differenti stazioni linfonodali o, ancora, in presenza di una malattia linfonodale "bulky" ed extracapsulare non resecabile, la programmata resezione polmonare non dovrebbe essere eseguita.

Almeno il 27-36% dei pazienti con malattia metastatica alle stazioni linfonodali mediastiniche (N2) non presentano un coinvolgimento linfonodale ilare o lobare [26, 27]. In altre parole, in circa un terzo dei pazienti le cellule tumorali bypassano le stazioni ilari N1 raggiungendo le stazioni



linfonodali mediastiniche (N2). Se la linfadenectomia delle stazioni mediastiniche clinicamente negative non venisse eseguita durante l'intervento di resezione polmonare, è possibile che una malattia linfonodale mediastinica occulta e subclinica possa essere non diagnosticata; in tal modo la stadiazione patologica sarebbe poco accurata potendo alterare il decorso clinico del paziente. Se l'estensione della dissezione linfonodale influenzi la sopravvivenza o il tasso di recidiva di malattia non è stato ancora determinato, essendo contrastanti i risultati riportati [15, 23, 28, 29]. Pochi studi randomizzati hanno riportato dati relativi al "sampling" versus la dissezione linfonodale. In uno studio prospettico randomizzato [15] non è stata riscontrata alcuna differenza in termini di sopravvivenza tra la dissezione linfonodale mediastinica "en bloc" rispetto al "sampling" linfonodale sistematico. Tuttavia, i dati provenienti dal North American Intergroup Trial hanno mostrato una più lunga sopravvivenza rispetto al gruppo sottoposto a "sampling" linfonodale un modesto beneficio per il gruppo di pazienti sottoposto a dissezione linfonodale [23].

Per quanto riguarda l'indicazione alla linfadenectomia in pazienti con neoplasia polmonare allo stadio iniziale, la presenza di metastasi linfonodali è stata riscontrata nel 17% dei linfonodi asportati in neoplasie polmonare di 1.1-2 cm di diametro, mentre in neoplasie subcentimetriche metastasi linfonodali sono state riscontrate in percentuale variabile dallo 0% al 15% in diverse casistiche [30-33]. La presenza di linfonodi metastatici nei tumori polmonari subcentimetrici ha influenzato negativamente la prognosi a 5 anni (87% versus 64%) sebbene la differenza non sia risultata statisticamente significativa ($p = 0.08$) [32]. Sulla base di tali evidenze quindi, sebbene non sia stata chiaramente dimostrata la correlazione tra il tipo di linfadenectomia e la sopravvivenza anche per le neoplasie polmonari allo stadio iniziale, molti autori concordano nell'indicare come necessaria l'esecuzione della linfadenectomia radicale anche per queste neoplasie polmonari limitate.

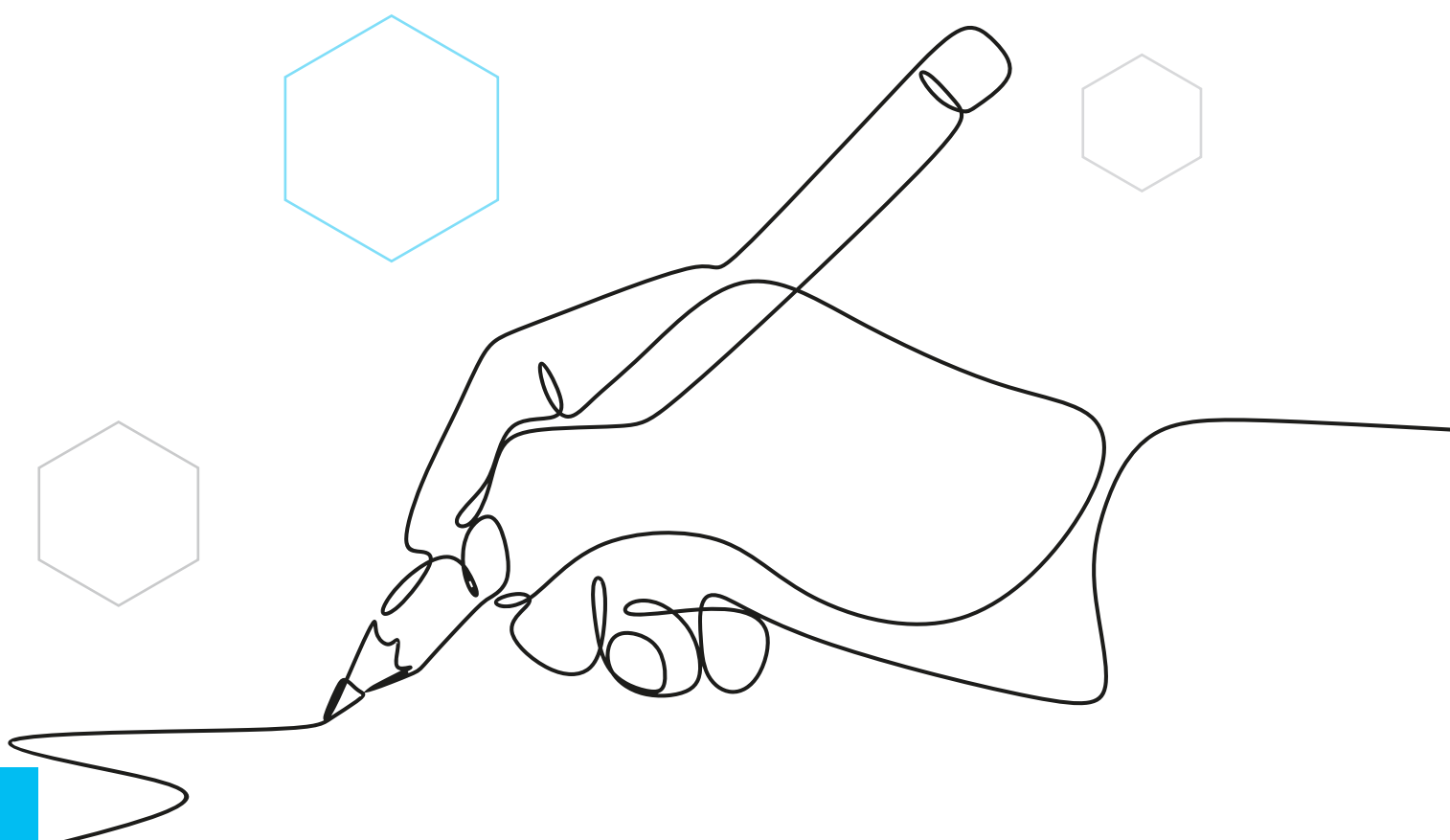
RESEZIONI LIMITATE

Vi è molto dibattito sul rapporto rischio-beneficio tra lobectomia e resezioni minori (segmentectomia o resezione cuneiforme) in gruppi selezionati di pazienti con tumore del polmone allo stadio I, in particolare per i pazienti con ridotta funzionalità polmonare. Il Lung Cancer Study Group ha riportato nel 1995 [34] i risultati di uno studio randomizzato prospettico che comparava la resezione limitata alla lobectomia in pazienti con NSCLC allo stadio I periferico. In questo studio i pazienti con resezione limitata hanno presentato un aumento del tasso di recidiva locale di tre volte, un 75% di aumento del tasso di recidiva locale e a distanza ed un incremento del 50% del tasso di mortalità per neoplasia. Non vi era alcuna differenza nella mortalità operatoria tra i due gruppi sebbene vi fosse un più alto tasso di insufficienza respiratoria richiedente un supporto ventilatorio nel gruppo sottoposto a lobectomia. Linden [35] ha riportato i risultati delle resezioni in 100 pazienti con ridotta funzionalità polmonare (FEV1 preoperatorio < 35% del predetto). Non vi è stata nessuna mortalità operatoria (30 giorni) nei 14 pazienti con NSCLC trattati con lobectomia per via toracotomica ($n = 10$) o per via toracoscopica ($n = 4$). Un piccolo studio caso-controllo eseguito da Martin-Ucar [36] ha comparato pazienti con stadio I NSCLC con un FEV1 postoperatorio predetto < 40% trattati con una resezione segmentaria o con lobectomia anatomica. I risultati di questo studio hanno mostrato una eguale mortalità ospedaliera nei due gruppi (5.9%). Rispetto al Lung Cancer Study Group non vi è stata una significativa differenza nel tasso di recidiva locale o nella sopravvivenza globale comparando le resezioni segmentarie con le lobectomie. Questo studio ha sorprendentemente dimostrato un



incremento della recidiva locale nel gruppo sottoposto a lobectomia e delle recidive a distanza nel gruppo delle resezioni segmentarie. In un'analisi retrospettiva giapponese, Watanabe [37] ha rivisto i dati relativi a 3.270 pazienti senza rilevare differenze statisticamente significative tra il gruppo sottoposto a lobectomia e quello trattato con resezione minore in termini di mortalità postoperatoria. In una revisione retrospettiva di 1.137 pazienti, Jackevicius [38] ha riportato i risultati di 42 pazienti trattati con resezione limitata (segmentectomia o resezione cuneiforme). Il tasso di sopravvivenza globale a 5 anni è stato del 29%. Il miglior tasso di sopravvivenza è stato registrato nel gruppo di pazienti allo stadio T1N0 sottoposti a resezione chirurgica (46%) mentre i pazienti allo stadio I e II sottoposti a radioterapia adiuvante non hanno presentato alcun beneficio in termini di sopravvivenza. Gli Autori hanno concluso affermando che le resezioni limitate dovrebbero essere eseguite solo in caso di NSCLC allo stadio T1-2N0 e non in presenza di malattia N1 o N2. Tsubota [39] ha riportato i risultati preliminari di uno studio prospettico multicentrico di resezione polmonare limitata per noduli periferici < 2 cm escludendo i pazienti con neoplasia N1 e N2 identificati con esame istologico estemporaneo. Non vi è stata alcuna mortalità perioperatoria nei 55 pazienti trattati con segmentectomia e la sopravvivenza a 5 anni è stata dell'85%. Il tasso di recidiva locale è stato del 4%.

Landrenau [40] ha analizzato i risultati di una serie di pazienti con tumore polmonare periferico allo stadio IA (T1N0) trattati con lobectomia toracotomica (n = 117), resezione cuneiforme in toracotomia (n = 42) o resezione cuneiforme in VATS (n = 60). Le complicanze postoperatorie sono state del 16% nel gruppo VATS, del 28% nel gruppo resezione cuneiforme in toracotomia e del 31% nei pazienti trattati con lobectomia. Sebbene non vi fosse alcuna differenza tra i pazienti trattati con VATS ed il gruppo sottoposto a lobectomia, vi è stata una significativa riduzione della sopravvivenza nel gruppo trattato con resezione cuneiforme in toracotomia. La sopravvivenza a 5 anni dei pazienti con resezione cuneiforme (sia "open" che VATS) è stata del 48% versus il 67% nel gruppo di lobectomia in toracotomia.





RACCOMANDAZIONI

- *Per i pazienti affetti da NSCLC allo stadio precoce (stadio I e II) ed in assenza di controindicazioni mediche all'intervento chirurgico si raccomanda la resezione chirurgica associata a dissezione linfonodale sistematica includendo le stazioni linfonodali ilari, interlobari e mediastiniche.*

LIVELLO DI EVIDENZA IA
GRADO DI RACCOMANDAZIONE A

- *In pazienti affetti da NSCLC allo stadio I-II che sono "fit" per una resezione chirurgica convenzionale, si raccomanda una lobectomia o una resezione chirurgica maggiore piuttosto che una resezione sublobare (segmentectomia o resezione cuneiforme).*

LIVELLO DI EVIDENZA IIA
GRADO DI RACCOMANDAZIONE A

- *Per i pazienti affetti da NSCLC allo stadio precoce (stadio I e II) ed in assenza di controindicazioni cliniche si raccomanda la lobectomia polmonare associata a linfadenectomia radicale per via toracoscopica video-assistita come alternativa alla via toracotomica.*

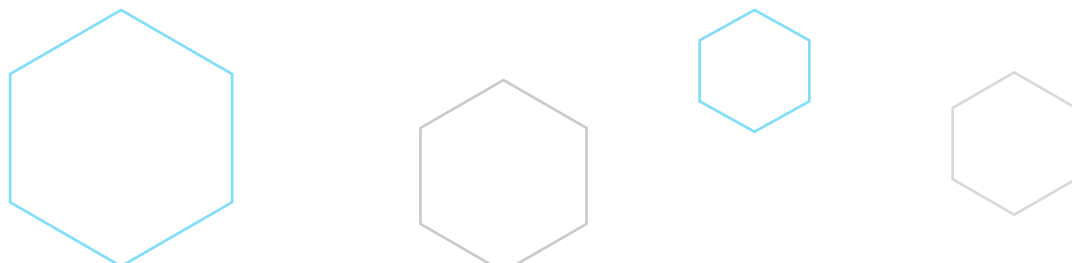
LIVELLO DI EVIDENZA IA
GRADO DI RACCOMANDAZIONE A

- *Per i pazienti affetti da NSCLC che presentano un riscontro incidentale di localizzazione linfonodale N2 (malattia N2 occulta) durante l'intervento chirurgico resettivo polmonare ed in cui la resezione completa del tumore primitivo e dei linfonodi appare tecnicamente possibile, si raccomanda l'esecuzione della resezione polmonare associata a linfadenectomia mediastinica sistemica.*

LIVELLO DI EVIDENZA IIB
GRADO DI RACCOMANDAZIONE C

- *In pazienti affetti da NSCLC allo stadio I-II che non sono "fit" da un punto di vista medico per la presenza di comorbidità cardiologiche o respiratorie e che possono tollerare un intervento chirurgico ma non una resezione chirurgica lobare o maggiore può essere considerata una resezione sublobare.*

LIVELLO DI EVIDENZA IIB
GRADO DI RACCOMANDAZIONE B





OPZIONI NON CHIRURGICHE PER I PAZIENTI IN STADIO LIMITATO (T1-T2N0)

In presenza di pazienti non suscettibili di trattamento chirurgico, la sola osservazione è inappropriata perché la sopravvivenza a 5 anni degli stadi I non trattati è del solo 6-14%, con una mediana di sopravvivenza di circa 1 anno [41, 42]. Pertanto, in pazienti non operabili per comorbidità, i trattamenti a scopo curativo non devono essere ritardati anche perché nuove e sempre più efficaci opzioni terapeutiche si stanno affermando proprio in questo tipo di pazienti. In pazienti anziani, che presentano spesso patologie concomitanti di tipo cardiorespiratorio, la chirurgia potrebbe essere associata a significativa morbilità e mortalità [43]. L'età di per sé è un fattore indipendente di sopravvivenza post-chirurgica nei pazienti con NSCLC [44].

La radioterapia (RT) convenzionale ha costituito fino ad un recente passato la terapia d'elezione in questa tipologia di pazienti, con dosi in frazionamento convenzionale di 1.8 – 2 Gy e dose totale di 70-90 Gy, ma con recidive locali in media del 40% e sopravvivenze complessive e causa-specifiche a 3 anni del 34 e 39%, rispettivamente [45]. In questo ambito si è affermata e considerata come standard per questo subset di pazienti, la radioterapia stereotassica (SBRT, Stereotactic Body Radiation Therapy). La SBRT è una forma di RT ad elevata precisione, caratterizzata da: a) un sistema di immobilizzazione riproducibile di elevata precisione; b) una serie di presidi per tener conto del movimento della neoplasia durante la simulazione ed il trattamento radioterapico; c) tecniche sofisticate di trattamento per ottenere distribuzioni di dose estremamente conformate e precise al target con rapida caduta periferica per presenza di elevati gradienti di dose stessa; d) dosi frazioni estremamente elevate e generalmente in numero complessivo di 3-8 con una durata del trattamento in un massimo di 2 settimane.

I criteri di eleggibilità a SRT possono essere così definiti: a) target di dimensioni contenute, rapportate alle dimensioni di entrambi i polmoni ed alle dosi da somministrare, generalmente non superiore ai 5 cm; b) pazienti collaboranti, con dimensioni della lesione adatti a questi tipi di trattamento; c) conferma da parte della tomografia ad emissione di positroni (PET) di NO o/e MO; d) consigliabile, ma non indispensabile la definizione cito-istologica, in presenza di lesione PET positiva o con aspetti alla tomografia computerizzata (TC) di malignità in crescita durante il follow-up (possibilità di lesione benigna < 2%) [46]; e) quasi nessuna limitazione legata ai test di funzionalità respiratoria [47]; f) qualsiasi sede, seppur nelle neoplasie centrali, cioè ai 2 cm dall'ilo, vanno considerati frazionamenti più lunghi, per la presenza di effetti collaterali gravi [48].

Nei pazienti T1-2, il controllo locale con tale tecnica è di circa il 90% a 2 anni, con una tossicità di grado > 3 intorno al 3%. La sopravvivenza a 5 anni in questo tipo di pazienti può giungere fino all'88%. È stata chiaramente dimostrata una diretta correlazione fra dose somministrata e controllo locale di malattia, laddove quando venivano superati i 100 Gy BED (Biological equivalent dose), la percentuale di recidive locali era dell'8%, ma saliva al 27% a dosi inferiori, mentre la sopravvivenza scendeva dall'88 al 70% [49]. Nel 2019 su Lancet Oncology è stato pubblicato lo studio CHISEL, studio australiano multicentrico randomizzato di fase III che confrontava SBRT vs RT convenzionale con stratificazione 2:1. Sono stati arruolati 101 pazienti; la SBRT ha dimostrato miglior controllo locale, in assenza di aumento della tossicità [50]. Non è possibile confrontare i risultati della sopravvivenza complessiva fra SBRT e chirurgia, perché è chiaro che la maggior parte dei pazienti trattati con SBRT sono pazienti non eleggibili alla chirurgia per motivi medici, per cui viene introdotto un evidente bias di selezione per quanto concerne la sopravvivenza complessiva in questo tipo di paziente. Pur tuttavia, in un gruppo di 100 pazienti che, pur essendo eleggibili alla chirurgia l'avevano rifiutata, le sopravvivenze a 3 e 5 anni sono



state del 72.3% e del 65.9%, rispettivamente. Questi risultati sono equivalenti a quelli riportati per la chirurgia. Recentemente, i risultati e le tossicità del trattamento chirurgico mediante VATS sono stati confrontati, in una revisione retrospettiva, con quelli della SBRT, dimostrando in quest'ultima risultati identici o, talora, migliori nel controllo locale e sopravvivenza ma con minor tossicità. Sia la scarsa tossicità, sia gli ottimi risultati hanno portato gli autori a concludere che la tecnica stereotassica rappresenta una valida alternativa al trattamento chirurgico, soprattutto nei pazienti anziani [51, 52]. Altra opzione terapeutica è la termoablazione a radiofrequenza (RFA), che ha un suo ben definito ruolo nel trattamento delle neoplasie epatiche e, di recente, è stata utilizzata anche nel trattamento di piccole neoplasie polmonari sotto guida TC [53]. Di questa tecnica mancano i controlli a lungo termine, mentre i dati di controllo iniziale sono incoraggianti [54], seppur gravati di una percentuale di tossicità acute come il pneumotorace riportato tra il 10 e 20%, ed una mortalità alquanto elevata nei primi 30 giorni, pari a circa il 4% [55]. Questo dato ha determinato un "warning" da parte della US Food and Drug Administration (FDA) sull'utilizzo di tale metodica al di fuori di studi clinici controllati. Inoltre, la RFA non è indicata nelle lesioni centrali ed in quelle difficilmente accessibili: piccoli tumori apicali, posteroinferiori in prossimità del diaframma ed al di sotto della scapola.

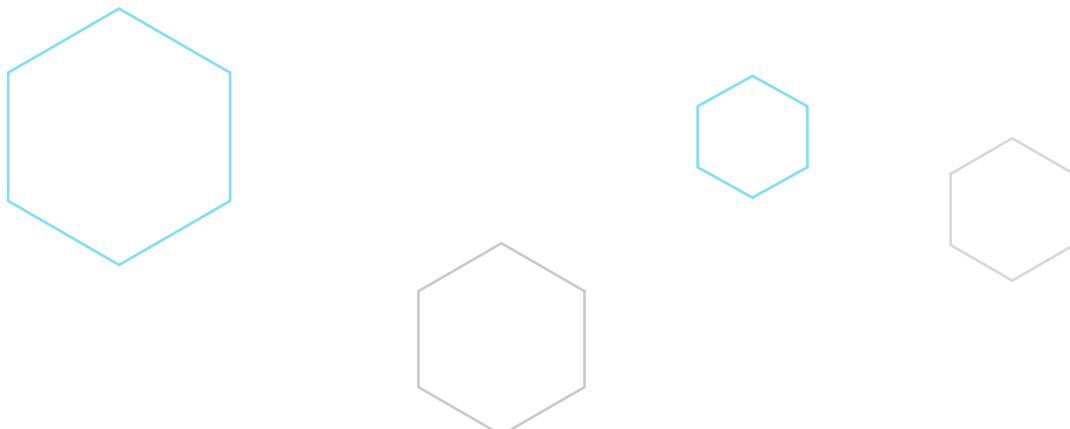
RACCOMANDAZIONI

- *Per i pazienti affetti da NSCLC T1-2N0M0, non suscettibili di trattamento chirurgico per motivi di ordine medico o per rifiuto, una valida alternativa terapeutica è rappresentata dalla radioterapia frazionata o stereotassica con una dose complessiva superiore a 100 Gy BED.*

LIVELLO DI EVIDENZA IIA
GRADO DI RACCOMANDAZIONE A

- *Per i pazienti affetti da NSCLC T1-2N0M0, non suscettibili di trattamento chirurgico per motivi di ordine medico o per rifiuto, la termoablazione a radiofrequenza o altre tecniche locali non sono raccomandate al di fuori di studi clinici.*

LIVELLO DI EVIDENZA III
GRADO DI RACCOMANDAZIONE C





CHEMIOTERAPIA ADIUVANTE

La metanalisi del NSCLC Collaborative Group pubblicata nel 1995 aveva dimostrato, analizzando i risultati di studi condotti fra il 1965 ed il 1991, che la chemioterapia adiuvante con regimi contenenti cisplatino era in grado di determinare una riduzione del 13% del rischio di morte e un beneficio in sopravvivenza rispetto alla sola chirurgia del 5% a 5 anni, anche se statisticamente non significativo ($p = 0.08$) [56]. Una nuova metanalisi definita LACE (Lung Adjuvant Cisplatin Evaluation) ha valutato i dati individuali di 4.584 pazienti [57]. Con un follow-up mediano di 5.2 anni, l'hazard ratio (HR) è stato di 0.89 ($p = 0.005$), che corrisponde ad un beneficio assoluto in sopravvivenza a 5 anni del 5.4% a favore della chemioterapia adiuvante. Il beneficio varia con lo stadio di malattia alla diagnosi: HR di 1.40 per lo stadio IA, HR di 0.93 per lo stadio IB, HR di 0.83 sia per lo stadio II che III. L'effetto della chemioterapia non varia significativamente (test di interazione, $p = 0.11$) in base al farmaco somministrato in combinazione con il cisplatino. L'efficacia della chemioterapia è stato più evidente nei pazienti con un buon performance status (PS) [57]. Tra le varie combinazioni a base di cisplatino usate negli studi precedentemente riportati, l'associazione di cisplatino + vinorelbina con la schedula impiegata nello studio JBR.10 (cisplatino 50 mg/m² al giorno 1 e 8 ogni 4 settimane e vinorelbina 25 mg/m² a settimana per 16 settimane) è quella maggiormente raccomandata. Tuttavia, se motivi correlati al paziente o alla struttura precludono l'uso di questa combinazione, qualsiasi regime a base di cisplatino con cui l'investigatore ha familiarità al fine di garantire la sicurezza del paziente è raccomandato. È sconsigliato l'uso di combinazioni a base di carboplatino [58]. I risultati di sopravvivenza dello studio IALT (International Adjuvant Lung Cancer Trial) dopo un follow-up mediano di 8 anni, nonostante un vantaggio in sopravvivenza libera da malattia a favore della chemioterapia (HR 0.88; $p = 0.02$), non hanno evidenziato alcun vantaggio in termini di sopravvivenza (HR 0.91; $p = 0.10$). Inoltre, la percentuale di pazienti deceduti per motivi non correlati al cancro del polmone nel braccio chemioterapia è stata superiore a quella riportata nel braccio di controllo (HR 1.34; $p = 0.06$). Tutto ciò potrebbe essere spiegato con il fatto che oltre il 50% dei pazienti trattati ha ricevuto la combinazione di cisplatino + etoposide ed è proprio l'etoposide con la sua tossicità ad essere indicato come potenziale responsabile dei risultati negativi riportati [59]. Infatti, nello studio ANITA, in cui la chemioterapia adiuvante prevede la somministrazione di cisplatino e vinorelbina, sono stati riportati i risultati con un follow-up mediano di 76 mesi, e la chemioterapia ha migliorato, rispetto al braccio di sola osservazione, la sopravvivenza dell'8.6% a 5 anni e dell'8.4% a 7 anni [60]. Analogamente, anche nello studio JBR.10, in cui cisplatino+vinorelbina era lo schema adiuvante somministrato, dopo un follow-up mediano di 9.3 anni, si è confermato il vantaggio in sopravvivenza a favore della chemioterapia (HR 0.78, 95% CI 0.61-0.99; $p = 0.04$) [61]. La più ampia ed aggiornata metanalisi per dati individuali da 26 studi clinici randomizzati per un totale di 8447 pazienti ha confermato un vantaggio in sopravvivenza a 5 anni del 4% (HR 0.86, $p < 0.0001$) a favore della chemioterapia adiuvante a prescindere se i pazienti abbiano ricevuto o meno anche la radioterapia post-operatoria [62]. Se nello stadio IA la chemioterapia adiuvante non va somministrata senza alcun dubbio, così non sembrerebbe per lo stadio IB secondo TNM VII. In particolare, i dati riportati nello studio CALGB 9633 [63], nonostante siano complessivamente negativi, sottolineano come ci sia un vantaggio a favore della chemioterapia adiuvante in pazienti con il tumore (T) > 4 cm (HR 0.69, intervallo di confidenza al 95% 0.49-0.99; $p = 0.043$). Analogamente, anche nello studio JBR.10 è stato riportato un vantaggio in sopravvivenza per la chemioterapia adiuvante nello stadio IB con T > 4 cm [13]. Da tenere in considerazione che, secondo il nuovo TNM adottato (8° edizione) un T > 4 configura non più uno stadio IB ma uno stadio II.



A tutt'oggi è possibile affermare che la chemioterapia adiuvante impatta sulla storia naturale del NSCLC ma, per la tossicità ad essa correlata, non tutti i pazienti operati sono in grado di completare il numero di cicli previsto o ricevere un'adeguata intensità di dose, per cui non tutti i pazienti ne possono beneficiare. Per ottimizzare i risultati ottenuti dal trattamento, un'attenta selezione dei fattori clinici quali l'età, il performance status, la tipologia dell'intervento chirurgico ricevuto e la presenza di comorbidità, è assolutamente necessaria in attesa di poter selezionare al trattamento i pazienti secondo fattori biomolecolari. Si è cercato di individuare potenziali fattori biomolecolari che potessero indirizzare il trattamento chemioterapico adiuvante. Ad oggi, l'unico fattore prognostico disponibile validato prospetticamente, e che può essere usato per guidare la scelta terapeutica, è lo stadio patologico di malattia. La disponibilità di tessuto neoplastico archiviato da tutti i più recenti studi randomizzati ha consentito di valutare numerosi target molecolari come potenziali fattori prognostici e/o predittivi che potrebbero aiutare nella decisione terapeutica (Kras, p53, p27kip-1, ERCC1). In particolare, l'ERCC1 (Excision Repair Cross-Complementation Group 1) è un enzima di riparazione degli addotti che il cisplatino forma con il DNA. Pertanto, in presenza di una iperespressione di ERCC1 la possibilità che una chemioterapia a base di cisplatino sortisca il proprio effetto è inferiore. Nello studio IALT, il beneficio della chemioterapia adiuvante a base di cisplatino è stato correlato con l'assenza di espressione di ERCC1 (test per l'interazione, $p = 0.009$). Infatti, la chemioterapia migliora statisticamente la sopravvivenza, rispetto all'osservazione, nei pazienti con ERCC1-negativo (HR di 0.65; $p = 0.002$) ma non nei pazienti con ERCC1-positivo (HR di 1.14; $p = 0.40$). Tra i pazienti nel braccio di controllo, quelli con ERCC1-positivo avevano una sopravvivenza superiore rispetto a quelli con ERCC1-negativo (HR di 0.66; $p = 0.009$) [64]. Il vantaggio in sopravvivenza correlato all'espressione di ERCC1 è stato confermato anche nel follow-up a 8 anni con un HR di 0.76 nei pazienti con ERCC1-negativo a favore della chemioterapia e un HR di 1.20 negli ERCC1-positivi (test per l'interazione, $p=0.02$) [59]. Purtroppo, è da sottolineare che tutti questi dati derivano da analisi retrospettive che sono utili nel generare delle ipotesi che dovrebbero però essere verificate nell'ambito di studi prospettici al fine di potere essere validate.





TERAPIE SISTEMICHE NON CHEMIOTERAPICHE NEL SETTING ADIUVANTE

Uno studio di fase III ha randomizzato 222 pazienti affetti da NSCLC e radicalmente operati allo stadio II-IIIa (N1-2) con presenza di mutazione attivante comune (delezione dell'esone 19 o mutazione puntiforme Leu858Arg dell'esone 21) di EGFR (epidermal growth factor receptor) gefitinib, una piccola molecola anti-EGFR assunta per via orale, per 2 anni versus 4 cicli di chemioterapia con cisplatino+vinorelbina. La sopravvivenza libera da malattia, l'obiettivo primario, è stata di 28.7 e 18 mesi, rispettivamente (HR 0.6; $p = 0.0054$) [65]. Tuttavia, questo non si è tradotto in un vantaggio in sopravvivenza globale [66]. Studi analoghi con EGFR inibitori di prima e seconda generazione nel setting adjuvante hanno dimostrato un vantaggio in DFS, ma nessun vantaggio in OS è stato ad oggi dimostrato [67-69].

In questo scenario, sono stati pubblicati i risultati dello studio di fase III ADAURA, che confronta osimertinib verso placebo nel setting adjuvante in pazienti con mutazione di EGFR stadio IB-IIIa (secondo TNM 7), dopo chemioterapia standard quando indicata [70]. L'obiettivo primario dello studio, DFS per stadio II-IIIa, è stato raggiunto (HR 0.23, 95% CI 0.18-0.30), così come la DFS nel totale dei pazienti arruolati (HR 0.27, 95% CI 0.21-0.34), oltre ad una riduzione del rischio di recidive cerebrali (HR 0.24, 95% CI 0.14-0.42). [71]. Inoltre, questo vantaggio si è tradotto in un vantaggio in OS in tutta la popolazione inclusa (HR 0.49, 95% CI 0.34-0.70) [72]. Questo risultato assume netta rilevanza clinica, ed ha condotto rapidamente alla approvazione FDA, EMA, e alla rimborsabilità da parte di AIFA in Italia. La **Tabella 1** riassume i risultati dei principali studi con EGFR inibitori nel setting adjuvante.

Per quanto riguarda l'immunoterapia, due sono gli studi nel setting adjuvante di cui sono stati presentati i dati. Lo studio IMpower010 ha arruolato più di 1000 pazienti con NSCLC operato in stadio IB-III (secondo TNM 7), al termine della prevista chemioterapia adjuvante a base di cisplatino, che sono stati randomizzati a ricevere atezolizumab al dosaggio di 1200 mg o placebo ogni 21 giorni per 16 cicli (un anno). L'endpoint primario dello studio era la DFS nei pazienti in stadio II-IIIa con PD-L1 $\geq 1\%$. Il disegno dello studio prevedeva una analisi gerarchica degli endpoints, testando quindi a seguire la DFS in tutti i pazienti in stadio II-IIIa e, a seguire, nella intention to treat population. Nei pazienti in stadio II-IIIa, si è dimostrato un vantaggio in termini di DFS (DFS a 24 mesi 74.6% vs 61%), DFS mediana non raggiunta vs 35.3 mesi nei pazienti con espressione di PD-L1 $\geq 1\%$ (HR 0.66, 95%CI 0.50-0.88), 42.3 vs 35.3 mesi in tutti i pazienti in stadio II-IIIa (HR 0.79, 95%CI 0.64-0.96), mentre la differenza in DFS non è risultata statisticamente significativa nella popolazione totale [73] (**Tabella 2**).

Nel sottogruppo di pazienti in stadio II-IIIa con PD-L1 $\geq 50\%$, il vantaggio in DFS è stato ancor più consistente (HR 0.43, 95% CI 0.26-0.71), il che ha condotto ad una registrazione EMA limitata a questa indicazione, in assenza di alterazioni di EGFR/ALK. Attualmente in Italia atezolizumab è in attesa di rimborsabilità AIFA ma utilizzabile nella stessa indicazione mediante EAP.

Lo studio PEARLS ha invece valutato la terapia adjuvante con pembrolizumab o placebo per un anno (18 somministrazioni), nei pazienti con NSCLC operato in stadio IB-IIIa (TNM 7). In questo studio, l'utilizzo della chemioterapia adjuvante non era mandatorio. La DFS nella popolazione totale è stata positiva (HR 0.76, 95% CI 0.63-0.91), mentre l'endpoint coprimario, DFS nei pazienti con PD-L1 $\geq 50\%$, non è stato raggiunto (HR 0.82, 95% CI 0.57-1.18), generando molte incertezze che potranno essere chiarite solo con un successivo aggiornamento dei dati [74]. Al momento, pembrolizumab ha ricevuto l'approvazione FDA nel setting adjuvante nei pazienti in stadio IB-IIIa operato, indipendentemente dal valore di PD-L1 e dallo status molecolare.


TABELLA 1. Principali studi con inibitori di EGFR nel setting adiuvante NSCLC

| Studio | fase | setting | Trattamento | durata EGFR TKI | N | DFS HR (95% CI) | DFS mediana | DFS rate | OS HR |
|-----------------------------------|------|----------------------|-------------------------------------|-----------------|-----|---|-----------------------|--|-------------------------|
| P-C-G ⁶⁹ | 2 | IIIA-N2 | Gefitinib + CP vs CP | 6 mesi | 60 | 0.37 (0.16-0.85) | 39.8 vs 27 m | 2-yr DFS 78.9% vs 54.2% | 0.37 (0.12-1.11) |
| ADJUVANT-CTONG 1104 ⁶⁶ | 3 | II-IIIa ^a | Gefitinib vs Cisplatino-vinorelbina | 2 anni | 222 | 0.60 (0.42-0.87) | 28.7 vs 18 m | 3-yr DFS 40.3% vs 33.2% | 0.92 (0.62-1.36) |
| EVAN ⁶⁷ | 2 | IIIa ^a | Gefitinib vs Cisplatino-vinorelbina | 2 anni | 102 | 0.268 (0.42-0.87) | 42.4 vs 21 m | 2-yr DFS 81.4% vs 44.6% | 0.32 (0.15-0.67) |
| SELECT ⁶⁸ | 2 | IA-IIIa | Erlotinib * | 2 anni | 100 | - | Non raggiunta | 2-yr DFS 88% | - |
| ADAURA ⁷⁰ | 3 | IB-IIIa | Osimertinib vs placebo * | 3 anni | 682 | 0.23 (0.18-0.30) stadio II-IIIa 0.27 (0.21-0.34) stadio IB-IIIa | 65.8 vs 21.9 m | 4-yr DFS 70% vs 29% stadio II-IIIa 73% vs 38% stadio IB-IIIa | 0.49 (0.33-0.73) |

^a solo asiatici

* consentito trattamento standard adiuvante

CP= carboplatin + pemetrexed

TABELLA 2. Studi di fase 3 nel setting di immunoterapia adiuvante

| Studio | Setting | N | Trattamento | Endpoint primario | DFS (HR, 95%CI) | OS |
|-------------------|-------------------------|------|--|--|--|--|
| IMpower010 | IB (≥4cm)-IIIa AJCC7 | 1280 | Atezolizumab 1200 mg ev ogni 21 giorni per 16 cicli o 1 anno vs BSC (dopo chemioterapia adiuvante) | DFS con test gerarchico: - stadio II-IIIa PD L1≥1% - stadio II-IIIa - stadio IB-IIIa | Stadio II-IIIa PD-L1≥1% mediana NR vs 35.3 mesi HR 0.66 (0.50-0.88) p=0.0039 | Stadio II-IIIa PD-L1≥1% HR 0.71 5y OS 76.8% vs 67.5% Stadio II-IIIa PD-L1≥50%: HR 0.43 5y OS 84.8% vs 67.5% |
| PEARLS | IB (≥4cm)-IIIa AJCC7 | 1177 | Pembrolizumab vs placebo 200 mg ev ogni 21 giorni per 18 cicli (chemioterapia adiuvante opzionale) | DFS -nella popolazione totale (ITT) -nella popolazione con PD-L1≥50% | ITT: 53.6 vs 42 mesi mesi HR 0.76 (0.63-0.91) p=0.00014 PD-L1≥50% mediana NR vs NR HR 0.82 (0.57-1.18) p=0.14 | Mediana NR HR 0.87 (0.67-1.15) |



RACCOMANDAZIONI

- Per i pazienti affetti da NSCLC allo stadio IA-B (secondo TNM 8) radicalmente operato, la chemioterapia adiuvante non è raccomandata.

LIVELLO DI EVIDENZA IA

GRADO DI RACCOMANDAZIONE A

- Per i pazienti affetti da NSCLC allo stadio III radicalmente operato e con un buon performance status, la chemioterapia adiuvante con regimi a base di cisplatino è raccomandata.

LIVELLO DI EVIDENZA IA

GRADO DI RACCOMANDAZIONE A

- Nei pazienti con NSCLC radicalmente operato in stadio IB-IIIa che presentano delezione esone 19 o mutazione puntiforme L858R esone 21 di EGFR, la terapia adiuvante con osimertinib per 3 anni è raccomandata, da sola o dopo chemioterapia adiuvante in base ad indicazione clinica.

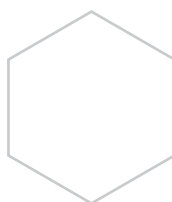
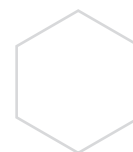
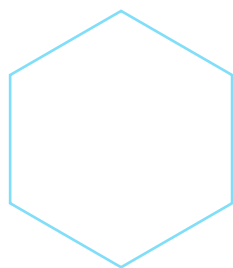
LIVELLO DI EVIDENZA IB

GRADO DI RACCOMANDAZIONE A

- Nei pazienti con NSCLC radicalmente operato in stadio II-IIIa, che presentano espressione di PD-L1 $\geq 50\%$, in assenza di alterazioni di EGFR/ALK, un trattamento adiuvante con atezolizumab per un anno è raccomandato, dopo chemioterapia adiuvante.

LIVELLO DI EVIDENZA IB

GRADO DI RACCOMANDAZIONE A





RADIOTERAPIA ADIUVANTE

Per i pazienti affetti da carcinoma del polmone non a piccole cellule (NSCLC) allo stadio I e II, la radioterapia (RT) post-operatoria non è raccomandata dopo resezione completa, nonostante il numero di recidive locali nelle varie casistiche chirurgiche vari dall'8 al 40% nei primi 2 anni [75,76]. La metanalisi PORT (Post-Operative Radio-Therapy) pubblicata nel 1998 [77] ha dimostrato un significativo effetto detrimentalmente per la radioterapia adjuvante toracica sulla sopravvivenza negli stadi I e II. Tale risultato è stato confermato anche da uno studio europeo [78] condotto in pazienti NSCLC radicalmente operati allo stadio I-III in cui venivano randomizzati fra chirurgia e chirurgia con radioterapia adjuvante. La sopravvivenza a 5 anni è stata del 43% e 30%, rispettivamente (lo studio stesso era compreso nella metanalisi fornendone oltre il 30% dei pazienti complessivi). In effetti, numerose critiche dal mondo radioterapico sono state mosse sia alla metanalisi che allo studio randomizzato. Infatti, nella PORT sono stati esaminati tutti e nove gli studi randomizzati pubblicati fino al 1998 (circa 2000 pazienti), di cui alcuni iniziati anche nel 1965 e 4 mai pubblicati. Le critiche si concentrano su: a) Selezione dei pazienti: 4 trial includono pazienti N0 (almeno 25% dei pazienti analizzati) mentre meno del 50% sono N2; b) Tecnologia: in 7 trial su 9 si poteva utilizzare telecobaltoterapia (analisi per sottogruppi dimostra che in paziente trattati con cobaltoterapia la sopravvivenza a 5 anni è 8% verso 30% se trattati con acceleratori lineari); c) Tecnica: la gran parte dei trial prevedevano tecniche vetuste come blocchi posteriori sul midollo o campi laterali; d) Dose e frazionamento: 5 studi consigliavano una dose di 60 Gy e altri 2 studi dosi/frazione > a 2,5 Gy, entrambe eccessive e legate a incremento della tossicità tardiva, mentre lo studio LCSG 773 aveva dimostrato che 50 Gy sono sufficienti per ridurre le recidive locali. Lo studio prima riportato [78] concentra tutti questi problemi con una percentuale di morti "intercorrenti" (legate verosimilmente al trattamento) a 5 anni del 31% nei pazienti PORT rispetto all'8% della sola chirurgia. In effetti, nessuno degli studi inseriti nella metanalisi sarebbe considerato accettabile nel contesto di una moderna radioterapia.

Nello studio ANITA (Adjuvant Navelbine International Trialist Association), che utilizzava come CT adjuvante la combinazione di cisplatino e vinorelbina, sono stati riportati anche dati relativi alla radioterapia adjuvante, seppure non fosse obbligatoria ma consigliata in presenza di linfonodi positivi (N+), ed ha dimostrato un effetto negativo complessivo sulla sopravvivenza in tutti gli stadi, specialmente nello stadio N1 [60]. Infine, in un'analisi retrospettiva [79] del database del SEER (Surveillance, Epidemiology and End Results), su 7465 pazienti radicalmente operati, la PORT dimostrava un effetto negativo sulla sopravvivenza negli stadi N0 ed N1 ([HR 1.1176 e 1.097, rispettivamente]). Quindi, la PORT ha dimostrato l'incremento del controllo locale di malattia per riduzione delle recidive locali di malattia, che, però, non si traduce in aumento della sopravvivenza a causa della tossicità radioindotta specie cardiaca o polmonare, presumibilmente legata alle tecniche non ottimali e alle dosi di terapia somministrate, ovviamente più dannosa negli stadi precoci, ove la percentuale relativa di recidive è inferiore.

Uno studio randomizzato di fase III condotto su 104 pazienti affetti da NSCLC allo stadio clinico patologico I e radicalmente operati, ha trattato 51 pazienti con PORT con un'evidente riduzione, nel braccio sperimentale delle recidive locali ad 1 (2.2%) versus 12 (23%) casi evidenziati nel gruppo senza RT adjuvante, con una sopravvivenza a 5 anni, statisticamente significativo, del 67 versus il 58%, con una buona tollerabilità [80]. Il volume bersaglio comprendeva esclusivamente l'ilo polmonare e la trancia bronchiale e la dose era solo 50.4 Gy in 28 frazioni con tecnica 3D, pertanto una radioterapia moderna con campi di dimensioni limitate e dosi non elevate. In virtù di questo studio e di un ulteriore studio randomizzato [81] la meta-analisi PORT è stata



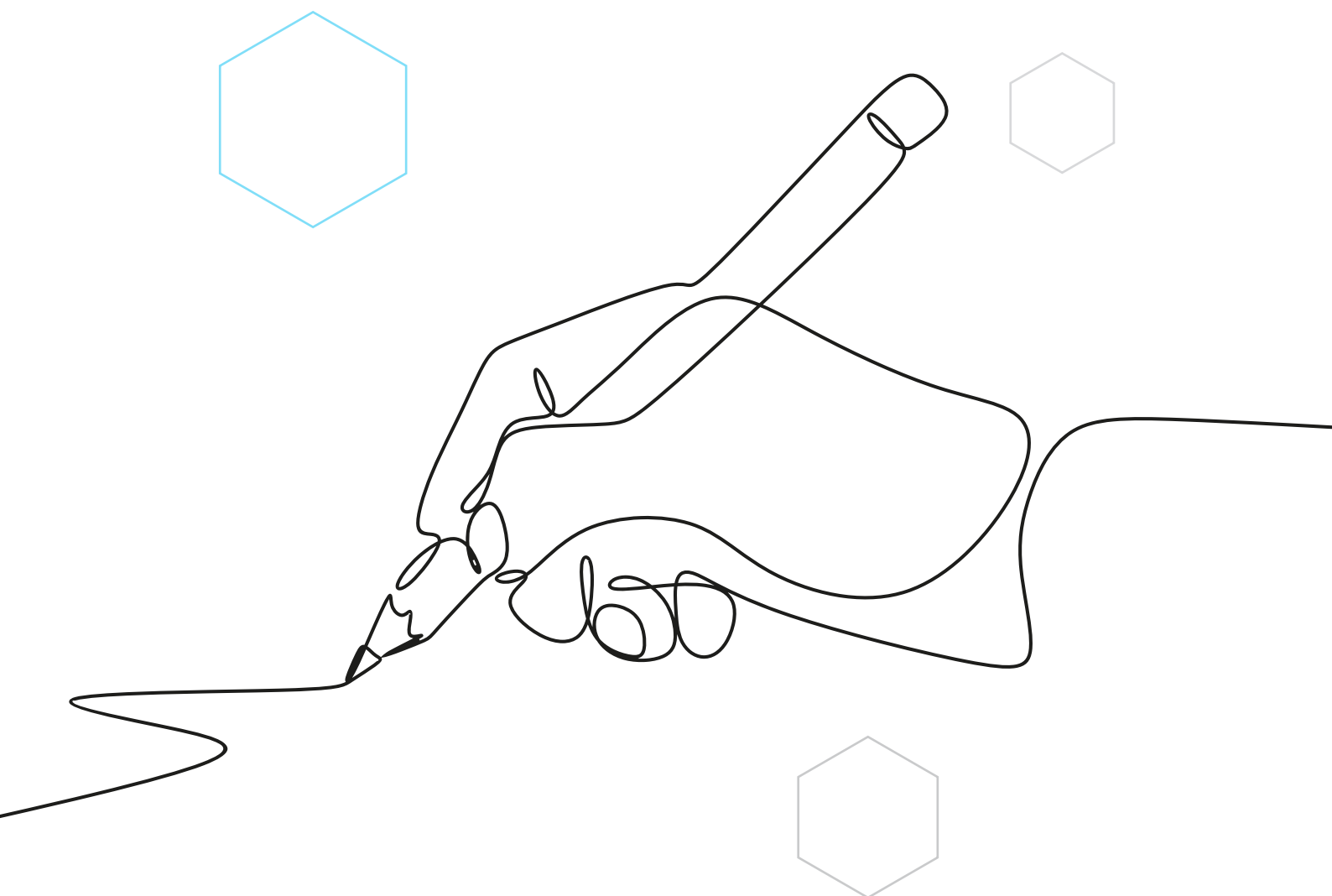
aggiornata [82] e attualmente comprende 11 studi con 2.343 pazienti di cui 1.511 morti (777 PORT, 734 sola chirurgia). I risultati complessivi mostrano ancora un effetto negativo significativo della PORT sulla sopravvivenza ($p = 0.001$), con un HR di 1.18, che si traduce in una riduzione della sopravvivenza a 2 anni dal 58 al 53% cioè del 5%.

RACCOMANDAZIONI

- *Nei pazienti affetti da NSCLC allo stadio I-II radicalmente operati la radioterapia post-operatoria non è raccomandata.*

LIVELLO DI EVIDENZA IA

GRADO DI RACCOMANDAZIONE A



**NSCLC EARLY STAGE | RIEPILOGO RACCOMANDAZIONI**

- *Per i pazienti affetti da NSCLC allo stadio precoce (stadio I e II) ed in assenza di controindicazioni mediche all'intervento chirurgico si raccomanda la resezione chirurgica associata a dissezione linfonodale sistematica includendo le stazioni linfonodali ilari, interlobari e mediastiniche.*

LIVELLO DI EVIDENZA IA
GRADO DI RACCOMANDAZIONE A

- *In pazienti affetti da NSCLC allo stadio I-II che sono "fit" per una resezione chirurgica convenzionale, si raccomanda una lobectomia o una resezione chirurgica maggiore piuttosto che una resezione sublobare (segmentectomia o resezione cuneiforme).*

LIVELLO DI EVIDENZA IIA
GRADO DI RACCOMANDAZIONE A

- *Per i pazienti affetti da NSCLC allo stadio precoce (stadio I e II) ed in assenza di controindicazioni cliniche si raccomanda la lobectomia polmonare associata a linfadenectomia radicale per via toracoscopica video-assistita come alternativa alla via toracotomica.*

LIVELLO DI EVIDENZA IA
GRADO DI RACCOMANDAZIONE A

- *Per i pazienti affetti da NSCLC che presentano un riscontro incidentale di localizzazione linfonodale N2 (malattia N2 occulta) durante l'intervento chirurgico resettivo polmonare ed in cui la resezione completa del tumore primitivo e dei linfonodi appare tecnicamente possibile, si raccomanda l'esecuzione della resezione polmonare associata a linfadenectomia mediastinica sistemica.*

LIVELLO DI EVIDENZA IIB
GRADO DI RACCOMANDAZIONE C

- *In pazienti affetti da NSCLC allo stadio I-II che non sono "fit" da un punto di vista medico per la presenza di comorbidità cardiologiche o respiratorie e che possono tollerare un intervento chirurgico ma non una resezione chirurgica lobare o maggiore può essere considerata una resezione sublobare.*

LIVELLO DI EVIDENZA IIB
GRADO DI RACCOMANDAZIONE B

- *Per i pazienti affetti da NSCLC T1-2N0M0, non suscettibili di trattamento chirurgico per motivi di ordine medico o per rifiuto, una valida alternativa terapeutica è rappresentata dalla radioterapia frazionata o stereotassica con una dose complessiva superiore a 100 Gy BED.*

LIVELLO DI EVIDENZA IIA
GRADO DI RACCOMANDAZIONE A



**NSCLC EARLY STAGE | RIEPILOGO RACCOMANDAZIONI**

- Per i pazienti affetti da NSCLC T1-2N0M0, non suscettibili di trattamento chirurgico per motivi di ordine medico o per rifiuto, la termoablazione a radiofrequenza o altre tecniche locali non sono raccomandate al di fuori di studi clinici.

LIVELLO DI EVIDENZA III
GRADO DI RACCOMANDAZIONE C

- Per i pazienti affetti da NSCLC allo stadio IA-B (secondo TNM 8) radicalmente operato, la chemioterapia adiuvante non è raccomandata.

LIVELLO DI EVIDENZA IA
GRADO DI RACCOMANDAZIONE A

- Per i pazienti affetti da NSCLC allo stadio II radicalmente operato e con un buon performance status, la chemioterapia adiuvante con regimi a base di cisplatino è raccomandata.

LIVELLO DI EVIDENZA IA
GRADO DI RACCOMANDAZIONE A

- Nei pazienti affetti da NSCLC allo stadio I-II radicalmente operati la radioterapia post-operatoria non è raccomandata.

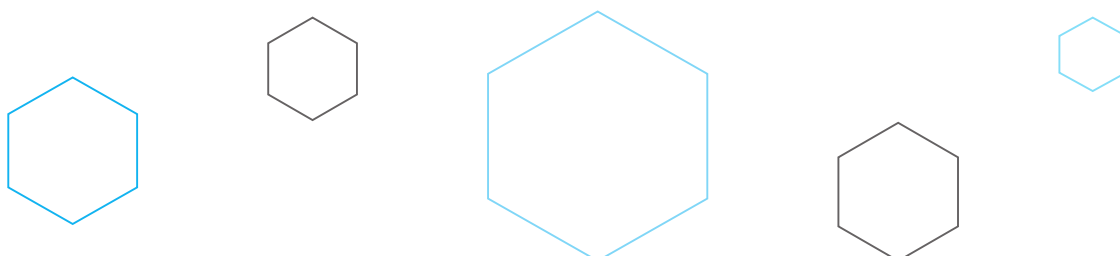
LIVELLO DI EVIDENZA IA
GRADO DI RACCOMANDAZIONE A

- Nei pazienti con NSCLC radicalmente operato in stadio IB-IIIa che presentano delezione esone 19 o mutazione puntiforme L858R esone 21 di EGFR, la terapia adiuvante con osimertinib per 3 anni è raccomandata, da sola o dopo chemioterapia adiuvante in base ad indicazione clinica.

LIVELLO DI EVIDENZA IB
GRADO DI RACCOMANDAZIONE A

- Nei pazienti con NSCLC radicalmente operato in stadio II-IIIa, che presentano espressione di PD-L1 $\geq 50\%$, in assenza di alterazioni di EGFR/ALK, un trattamento adiuvante con atezolizumab per un anno è raccomandato, dopo chemioterapia adiuvante.

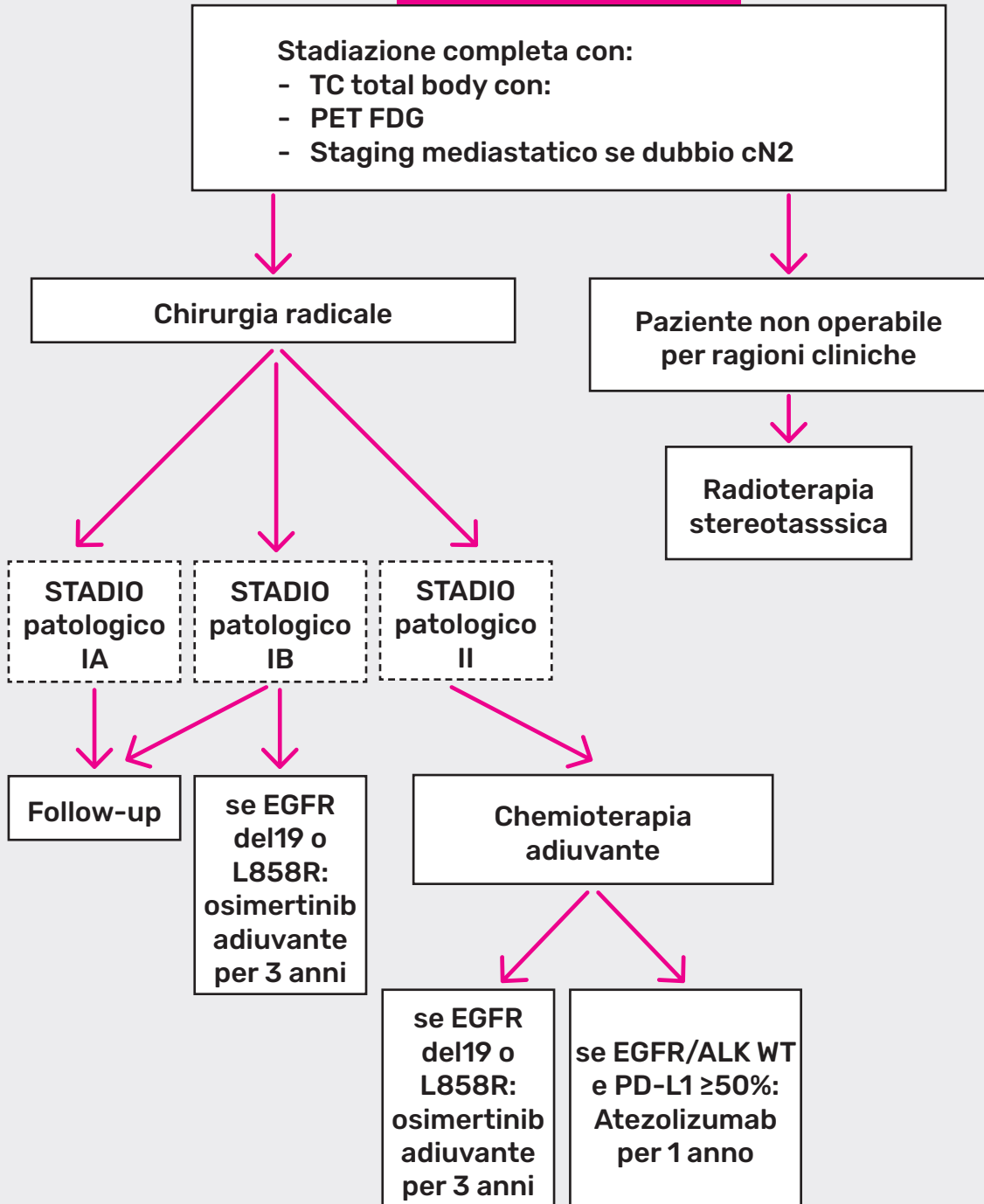
LIVELLO DI EVIDENZA IB
GRADO DI RACCOMANDAZIONE A





ALGORITMO DI TRATTAMENTO STADI PRECOCI

NSCLC - stadio I/II





LINEE GUIDA 2023 PER IL TRATTAMENTO DEL TUMORE POLMONARE NON A PICCOLE CELLULE (NSCLC)

27

TRATTAMENTO DEL NSCLC LOCALMENTE AVANZATO

27

STADIAZIONE MEDIASTINICA

31

TRATTAMENTO MULTIMODALE NELLA
MALATTIA OPERABILE

32

CHEMIO-RADIOTERAPIA DEFINITIVA NELLA
MALATTIA NON OPERABILE

36

IMMUNOTERAPIA DI CONSOLIDAMENTO





TRATTAMENTO DEL NSCLC LOCALMENTE AVANZATO

La definizione di neoplasia polmonare non a piccole cellule (NSCLC) allo stadio III prevede una tipizzazione cito-istologica della malattia ed una stadiazione completa. Il tumore polmonare in questo sottogruppo di pazienti è eterogeneo nella sua presentazione sia per l'estensione della malattia (T) sia per il coinvolgimento di grossi vasi ed estensione e invasione di strutture mediastiniche (T3-4) sia per il coinvolgimento linfonodale (N1-3) in assenza di metastasi a distanza (M0). I pazienti quindi che hanno un tumore polmonare allo stadio III hanno malattie differenti, con prognosi differenti e modalità di trattamento differenti a secondo del sottostadio. Quindi la accuratezza nella stadiazione iniziale è essenziale perché questa avrà poi una ricaduta sulla scelta terapeutica e un errore in questa fase porterebbe a un errore terapeutico con ricadute sull' outcome. La stadiazione deve prevedere una tomografia computerizzata (TC) body (encefalo, collo, torace, addome, pelvi) con mezzo di contrasto, una tomografia ad emissione di positroni (PET) FDG e una broncoscopia EBUS/TBNA o mediastinoscopia per definire in maniera precisa la diffusione della malattia toracica che permetta di stabilire poi un programma terapeutico che potrebbe avvalersi della chirurgia, chemioterapia, radioterapia, immunoterapia. Questi tipi di trattamento potranno anche integrarsi fra loro. Il giudizio di operabilità è affidato in ogni caso al chirurgo toracico, nell'ambito di una valutazione multidisciplinare da parte di tutte le figure specialistiche coinvolte.

STADIAZIONE MEDIASTINICA

La maggior parte dei pazienti con NSCLC allo stadio clinico IIIA presenta un interessamento linfonodale mediastinico (N2) che si evidenzia alla TC del torace con un aumento del diametro dell'asse minore ≥ 1 cm o alla PET con l'accumulo del radiocomposto in tali sedi. Le sedi linfonodali mediastiniche potenzialmente interessate da localizzazione neoplastica da NSCLC sono le stazioni linfonodali paratracheali superiori (R2 ed L2), paratracheali inferiori (R4 ed L4), pretracheali (stazione 3), sottocarenali (stazione 7), para-aortiche (stazione 6), della finestra aortopolmonare (stazione 5), para-esofagei (stazione 8) e del ligamento polmonare inferiore (stazione 9) [83]. In caso di sospetta localizzazione neoplastica in una o più di queste sedi è indispensabile accertarne il coinvolgimento mediante una procedura chirurgica per poter valutare la prognosi e meglio pianificare la strategia terapeutica successiva (chirurgia, in caso di assenza di metastasi o terapia neoadiuvante in caso di localizzazione neoplastica linfonodale non "bulky"). La mediastinoscopia è una procedura chirurgica mininvasiva che viene eseguita in anestesia generale e pertanto necessita di una breve ospedalizzazione. Essa consente di raggiungere le stazioni linfonodali paratracheali superiori ed inferiori, sottocarenali e pretracheali. La procedura consiste in una piccola incisione cutanea a livello del giugulo con esposizione del piano tracheale. I tassi di morbilità e mortalità di questa procedura sono bassi (2% e 0.08%, rispettivamente) [84]. La disponibilità di un video-mediastinoscopio consente una miglior visualizzazione di tutte le stazioni linfonodali e delle strutture anatomiche adiacenti e la possibilità di eseguire prelievi bioptici più estesi e talvolta anche dissezioni linfonodali complete [85, 86]. Nella **Tabella 1** sono riportati i dati relativi alla performance delle procedure (sensibilità, specificità, valore predittivo negativo e valore predittivo positivo) di stadiazione mediastinica invasive e non [87, 88].

**TABELLA 1. Performance delle diverse tecniche di stadiazione mediastinica**

| | Sensibilità % | Specificità % | VPN % | VPP % |
|-------------------------|----------------------|----------------------|--------------|--------------|
| TC | 86 | 79 | 82 | 84 |
| PET | 95 | 90 | 94 | 92 |
| TBNA | 78 | 99 | 100* | 28° |
| EUS-FNA | 84 | 99 | 70* | 19° |
| Mediastinoscopia | 78 (90)^ | 100 | 0* | 11° |

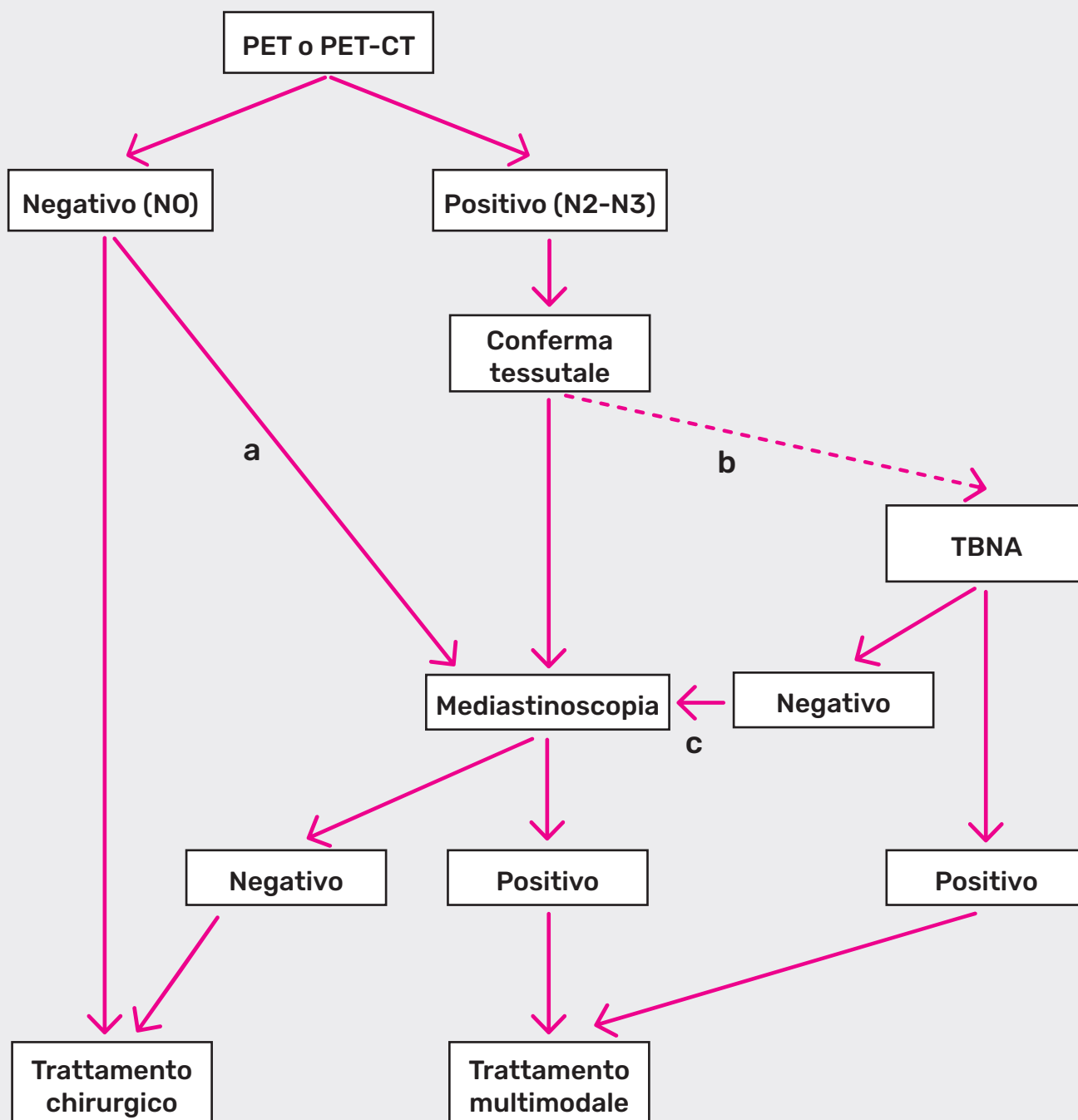
* Falso Positivo; °Falso Negativo; ^Video-mediastinoscopia; VPN: valore predittivo negativo; VPP: valore predittivo positivo

Non esistono raccomandazioni accettate internazionalmente su quante stazioni linfonodali dovrebbero essere esaminate con la mediastinoscopia cervicale. Le opinioni in merito sono variabili: l'American Thoracic Society afferma che dovrebbero essere esplorate tutte le stazioni linfonodali raggiungibili. Per Detterbech [88], sono cinque le stazioni linfonodali (R2, R4, 7, L4 ed L2) da esplorare routinariamente con la mediastinoscopia con almeno un prelievo bioptico da ciascuna stazione. Smulders [89] suggerisce che un'esplorazione mediastinoscopica accettabile deve includere almeno le biopsie delle stazioni paratracheali basse bilateralmente e della stazione sottocarenale. Il gruppo di lavoro della European Society of Thoracic Surgeons [90] raccomanda di esplorare sistematicamente e di biopsizzare sempre i linfonodi paratracheali inferiori (di destra e di sinistra) e della stazione 7. In aggiunta, se presenti, si dovrebbero esplorare e biopsizzare i linfonodi paratracheali superiori. Tale società ha inoltre proposto un algoritmo per la stadiazione mediastinica (**Figura 1**).

La procedura mediastinoscopica, seppure abbia una elevata sensibilità e accuratezza, è ad oggi sostituita, laddove fattibile, da ecografia endobronchiale con aspirazione tramite ago per via transbronchiale in tempo reale (EBUS-TBNA). Tale procedura è oggi divenuta uno standard diagnostico di prima scelta. Mantiene infatti una elevata accuratezza diagnostica nella stadiazione dei linfonodi mediastinici (N2, N3) e ilari, con minore invasività e rischio di complicanze rispetto alla mediastinoscopia; permette inoltre di ottenere una quantità di tessuto abitualmente sufficiente per eseguire sia una tipizzazione di malattia sia le analisi molecolari necessarie [88, 91]. La mediastinoscopia mantiene un ruolo diagnostico primario nella tipizzazione delle linfoadenopatie non raggiungibili con EBUS-TBNA. Va inoltre utilizzata in quei casi in cui un forte sospetto clinico di linfoadenopatia patologica non sia stato confermato da EBUS-TBNA. Ad una metanalisi condotta su quasi 2000 pazienti, la mediastinoscopia ha infatti ottenuto una percentuale inferiore di falsi negativi rispetto ad EBUS-TBNA, seppure gravata da più complicanze procedurali [92]. In conclusione, la conferma tissutale di linfoadenopatia N2, N3 va eseguita con EBUS-TBNA laddove fattibile, con mediastinoscopia nelle sedi non accessibili ad EBUS o allorché esista un forte sospetto di falso negativo alla EBUS-TBNA



FIGURA 1. ALGORITMO PER LA STADIAZIONE MEDIASTINICA [89]



a) nei tumori centrali, nei tumori con bassa definizione FDG, nei tumori con LNs $\geq 1,6$ cm e/o PET N1 di malattia lo staging invasivo resta indicato

b) le tecniche endoscopiche sono minimalmente invasive e possono essere la prima scelta

c) a causa del suo più elevato NPV la mediastinoscopia resta indicata



precedentemente eseguita. EBUS-TBNA può essere eseguita in una sala appositamente allestita in presenza di un anatomo-patologo che confermi dell'immediato, durante la procedura stessa, la adeguatezza del prelievo (tecnica ROSE: Rapid onsite cytology evaluation). Questa tecnica permette di evitare procedure non diagnostiche per inadeguatezza del materiale prelevato, riducendo conseguentemente il rischio di dover ripetere la procedura, evitando una dilazione della diagnosi e conseguente trattamento.

Studi suggeriscono che i pazienti con iniziale stadio IIIA e downstaging mediastinico dopo trattamento neoadiuvante ottengono un beneficio, in termini di sopravvivenza, dal trattamento chirurgico [93-95]. Tuttavia, la morbidità e la mortalità possono essere più elevate dopo resezione successiva a trattamento neoadiuvante rispetto alla resezione senza trattamento neoadiuvante. Pertanto, la re-stadiazione mediastinica dopo terapia di induzione sarebbe necessaria per selezionare correttamente i pazienti che possono realmente beneficiare del trattamento chirurgico ma nella pratica clinica per la sua difficoltà di esecuzione e le comorbidità viene generalmente non eseguita. Solo pochi centri hanno riportato la propria esperienza con la re-mediastinoscopia evidenziando una sensibilità variabile dal 29% al 78% ed un valore predittivo negativo dal 52% all'86% [90].

RACCOMANDAZIONI

- *In pazienti affetti da NSCLC IIIA e incremento dimensionale dei linfonodi mediastinici (cN2) è raccomandata la conferma citoistologica della stadiazione radiologica (con TC) anche in assenza di positività alla PET del tessuto linfonodale mediastinico (non è raccomandata in casi di assenza di incremento dimensionale dei linfonodi mediastinici alla TC, con PET negativa sul mediastino).*

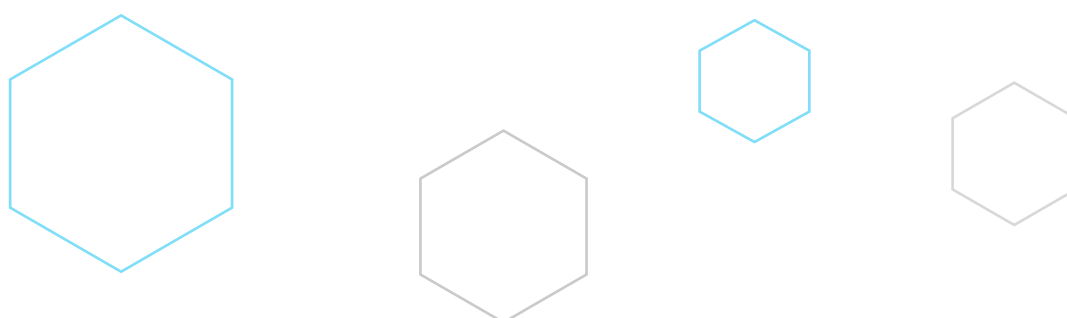
LIVELLO DI EVIDENZA IA

GRADO DI RACCOMANDAZIONE A

- *In pazienti affetti da NSCLC ed incremento dimensionale dei linfonodi mediastinici si suggeriscono varie tecniche invasive come approcci ragionevoli per la conferma dello status linfonodale N2 o N3 (mediastinoscopia, biopsia trans-bronchiale, biopsia transesofagea) in base all'esperienza ed alla disponibilità tecnica.*

LIVELLO DI EVIDENZA IA

GRADO DI RACCOMANDAZIONE A





TRATTAMENTO MULTIMODALE NELLA MALATTIA OPERABILE

CHEMIOTERAPIA ADIUVANTE E NEOADIUVANTE

La terapia di prima istanza nei pazienti in stadio IIIA N0-1 è quella chirurgica [95, 96], per la cui trattazione si rimanda alle Linee guida del trattamento del NSCLC in stadio precoce. Sulla scorta della metanalisi del 1995 [56] e del vantaggio del 5% a 5 anni dimostrato dall'aggiunta di una chemioterapia contenente cisplatino alla chirurgia, nell'ottica di ridurre la presenza di micrometastasi e quindi la possibilità di eventuali recidive, con l'utilizzo di una chemioterapia più moderna, numerosi studi prospettici di fase III hanno indagato il ruolo della chemioterapia adiuvante. Per la trattazione completa dei trattamenti adiuvanti sistemici si rimanda alle **Linee guida del trattamento del NSCLC in stadio precoce**.

La prognosi dei pazienti affetti da carcinoma del NSCLC allo stadio III varia in base all'interessamento linfonodale. All'interno dello stesso stadio con N2 alcuni pazienti sono considerati potenzialmente operabili, mentre quelli con un esteso coinvolgimento dei linfonodi mediastinici (N2 multistazionale e/o bulky), non sono candidabili a chirurgia e la finalità di una eventuale chemioterapia neoadiuvante diventa quella di un down-staging della malattia.

Lo scopo della chemioterapia neoadiuvante nei pazienti candidabili ad una chirurgia di prima istanza, è simile a quello della terapia adiuvante, cioè di controllare eventuali micrometastasi presenti e di conseguenza ridurre il rischio di recidive locali e a distanza ma in un paziente migliore dal punto di vista della compliance. Somministrare la chemioterapia come primo approccio terapeutico determina un trattamento precoce della malattia e permette di valutare immediatamente la responsività ai farmaci chemioterapici [98].

Nel 2006 Burdett [99] pubblicò una revisione della letteratura con una metanalisi degli studi clinici randomizzati sull'efficacia della chemioterapia preoperatoria nel NSCLC. I dati di OS furono analizzati in 12 studi, per un totale di 988 pazienti. L'analisi dei dati dimostra un significativo incremento in sopravvivenza associato all'utilizzo della chemioterapia neoadiuvante ($p = 0.02$). Il valore di HR era 0.82 (95%CI 0.69-0.97) indica un 18% di riduzione relativa del rischio di morte con la chemioterapia neoadiuvante. Questo dato corrisponde ad un miglioramento assoluto del 6% in 5 anni, ed un aumento della OS dal 14% al 20%. Nel 2007 van Meerbeeck et al.[95] hanno pubblicato i risultati di uno studio in cui 332 pazienti allo stadio IIIA N2 (TNM7) non resecabile sono stati trattati con chemioterapia neoadiuvante a base di platino e successivamente randomizzati a ricevere chirurgia o radioterapia. Non sono state dimostrate differenze significative in sopravvivenza tra i due bracci. I pazienti sottoposti a pneumonectomia hanno avuto, però, una prognosi peggiore rispetto a chi ha ricevuto una chirurgia minore (lobectomia) con una sopravvivenza a 5 anni del 12% versus 27% ($p = 0.009$). Uno studio intergruppo americano [94] ha randomizzato 492 pazienti allo stadio III N2 resecabile, a ricevere dopo chemio-radioterapia neoadiuvante un complemento di radioterapia od intervento chirurgico. La sopravvivenza mediana non sembra essere differente nei due bracci (OS 23.6 versus 22.2 mesi), ma anche in questo caso la prognosi dei pazienti sottoposti a pneumonectomia è risultata peggiore di quella dei pazienti con lobectomia. Attualmente l'impiego della chemioterapia neoadiuvante nello stadio IIIA N2 è largamente utilizzato nella pratica clinica, con l'intento di migliorare la prognosi di questi pazienti.

Lo standard della chemioterapia neoadiuvante è rappresentato da regimi a due farmaci a base di platino: cisplatino-gemcitabina, cisplatino-docetaxel e carboplatino-paclitaxel con



tassi di risposta media tra il 70.2% ed il 63% [100-102]. L'ipotesi di utilizzo di combinazioni a tre farmaci è stata posta dapprima nella malattia avanzata del NSCLC con un confronto fra regimi a tre farmaci e le convenzionali doppiette terapeutiche formate dal platino e da un farmaco di seconda o terza generazione, nel tentativo di migliorare i risultati. Nel 2004 una metanalisi ha valutato i regimi di monochemioterapia confrontati con le combinazioni a due farmaci e queste ultime con le triplette terapeutiche nel NSCLC avanzato [103]. I risultati hanno confermato il vantaggio di due farmaci verso uno mentre le triplette hanno dimostrato un netto vantaggio in termini di risposta verso le doppiette, senza però alcun impatto sulla sopravvivenza ma gravate da una importante tossicità. Considerando che la prognosi dei pazienti in stadio III dipende dalla diffusione dell'interessamento linfonodale, si pensò di trasferire il vantaggio in attività delle triplette dalla malattia avanzata alla fase neoadiuvante, per arrivare ad incrementare il "downstaging" della malattia ai fini chirurgici. De Marinis ha arruolato 49 pazienti allo stadio IIIA N2 trattati con la tripla a base di cisplatino, gemcitabina e paclitaxel [104]. Il tasso di risposte è stato del 73.5% con il 16% di risposta patologica completa con una tossicità ematologica di grado 3-4 del 33%. Questi risultati sono stati confermati da Cappuzzo [105] che con la stessa tripla nel 2003 ha pubblicato i dati di uno studio multicentrico su pazienti allo stadio IIIA N2-III B in cui ha ottenuto un tasso di risposte del 71%. Nel 2007 Garrido [106] ha arruolato 124 pazienti allo stadio IIIA N2-III B utilizzando un regime a 3 farmaci con cisplatino-gemcitabina-docetaxel con un tasso di risposte del 56% a fronte di una tossicità di grado 3-4 del 65.5%. I dati fino ad oggi a disposizione indicano che l'utilizzo delle triplette è possibile in pazienti selezionati allo stadio III N2 con un vantaggio in termine di risposte anche se mancano studi di confronto con lo standard rappresentato dalle doppiette. Attualmente l'utilizzo di due farmaci basati sul platino nella terapia neoadiuvante rimane l'opzione standard.

Nel 2009 Lim et al. [107] hanno pubblicato una metanalisi di 32 studi randomizzati confrontando la chemioterapia adiuvante con la neoadiuvante per tutti gli stadi operabili. Per quanto riguarda la sopravvivenza (OS), l'hazard ratio è stato di 0.80 (95%CI 0.74-0.87; $p = 0.001$) nel gruppo della chemioterapia postoperatoria e di 0.81 (95%CI 0.68-0.97; $p=0.024$) nel gruppo della chemioterapia preoperatoria. Per la sopravvivenza libera da malattia (DFS) l'HR è stato di 0.76 (95%CI 0.67-0.86; $p<0.001$) per la chemioterapia adiuvante e di 0.79 (intervallo di confidenza al 95% 0.63-1.00; $p=0.050$) per la chemioterapia neoadiuvante [107]. Gli autori concludono dicendo di non riscontrare nessuna differenza sia nella OS che nella DFS fra i pazienti sottoposti a chemioterapia neoadiuvante o adiuvante. Un'altra metanalisi pubblicata nel 2014 [107], ha raccolto i dati individuali di 15 studi randomizzati per un totale di 2385 pazienti allo stadio I-III A. La OS è risultata statisticamente migliore nel gruppo di pazienti trattato con la chemioterapia neoadiuvante con HR 0.87 che corrisponde ad un miglioramento della sopravvivenza a 5 anni del 5% che corrisponde allo stesso vantaggio riportato dalla chemioterapia adiuvante [108].

TRATTAMENTI SISTEMICI NEOADIUVANTI NON CHEMIOTERAPICI

Ad oggi, in Italia la chemioterapia è l'unico trattamento standard riconosciuto nel setting neoadiuvante dei tumori polmonari non a piccole cellule. Tuttavia, sempre maggiori evidenze suggeriscono la possibilità di una personalizzazione del trattamento neoadiuvante con nuove strategie terapeutiche sulla base di una adeguata selezione del paziente, con l'obiettivo di aumentare il tasso di down-staging mediastinico nonché di risposta patologica completa. Dati preliminari sono disponibili nel setting di pazienti con mutazioni driver. In uno studio di fase II, la terapia neoadiuvante con erlotinib è stata valutata in sessanta pazienti con NSCLC EGFR



mutato: alla valutazione anatomopatologica della chirurgia, nel 23% dei casi si è osservato un tasso di necrosi tumorale superiore al 50%; nel 5% di questi casi, il tasso di necrosi tumorale è stato superiore al 95% [109]. Un buon profilo di sicurezza, elevata compliance, e un buon tasso di risposta sono stati ottenuti in un ulteriore studio di fase II con gefitinib in pazienti con NSCLC allo stadio I [110]. Per quanto riguarda la malattia ALK riarrangiata, dati preliminari sull'utilizzo di crizotinib neoadiuvante in 11 pazienti hanno mostrato un buon tasso di risposta [111].

IMMUNOTERAPIA PERIOPERATORIA

Grande attenzione è posta sul potenziale utilizzo dell'immunoterapia nel setting perioperatorio. Uno studio pilota con nivolumab (anti-PD1) ha dimostrato un tasso di risposta patologica maggiore (MPR) del 45% in pazienti con NSCLC operabile [112]. Risultati simili sono stati ottenuti con atezolizumab nello stesso setting, con un buon profilo di tollerabilità [113] e sono stati confermati nello studio di fase II NEOSTAR che prevedeva nivolumab da solo o in combinazione con ipilimumab (anticytotoxic T-lymphocyte antigen 4, CTLA-4) [114]. La chemio-immunoterapia neoadiuvante è stata valutata in uno studio di fase II con atezolizumab in associazione a chemioterapia a base di platino: il tasso di MPR è stato del 50% [115], paragonabile al risultato dello studio di fase II NADIM con la combinazione di nivolumab e chemioterapia nei pazienti in stadio IIIA con N2 [116]. Lo studio Checkmate 816 è stato il primo studio di fase III a confrontare l'efficacia della combinazione di nivolumab e chemioterapia con doppietta di sale di platino, rispetto alla sola chemioterapia, come trattamento neoadiuvante nei pazienti con NSCLC in stadio IB-III A (TNM 7) resecabile, senza alterazioni note di EGFR e ALK [117]. L'obiettivo primario dello studio, la risposta patologica completa (pCR), è stato raggiunto, con un 24% nel braccio sperimentale verso 2.2% nel braccio standard [117]. La MPR è stata del 36.9% vs 8.9% rispettivamente, ed un vantaggio in termini di Event Free Survival (EFS) del 37% (HR 0.63; 95% CI, 0.43 to 0.91). Altri studi sono in corso, che valutano l'utilizzo di combinazioni di chemio e immunoterapia neoadiuvante, seguita da immunoterapia adiuvante per un anno dopo chirurgia radicale. Ad oggi, sono stati presentati i risultati dello studio AEGEAN, con durvalumab e chemioterapia seguito da durvalumab di mantenimento per un anno in pazienti in stadio II-III B N2 secondo TNM 8, positivi nei due endpoint primari: pCR 17.2% vs 4.3%, EFS HR 0.68 (95% CI 0.53-0.88) [118]. Presentato anche lo studio analogo con pembrolizumab, KEYNOTE-671, anch'esso positivo in termini di EFS [119].

Ad oggi, la combinazione di chemioterapia con doppietta di sale di platino in associazione a nivolumab per 3 cicli nel setting neoadiuvante è approvata da FDA e da EMA, quest'ultima con la limitazione dell'utilizzo solo nei pazienti con PD-L1 positivo. [117] **(Tabella 2)**.

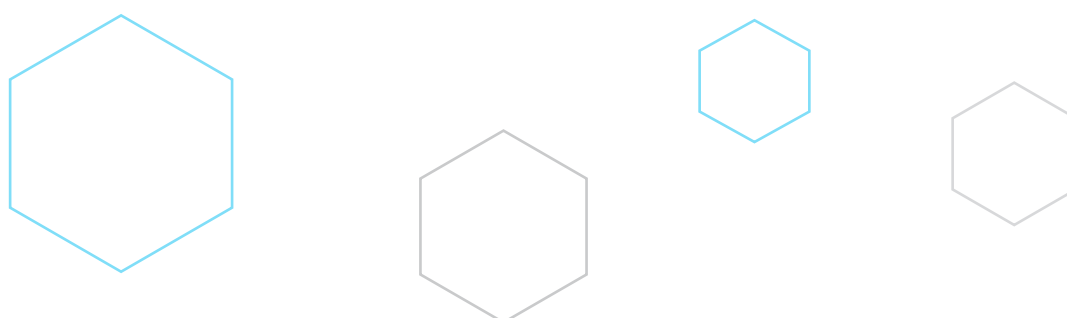
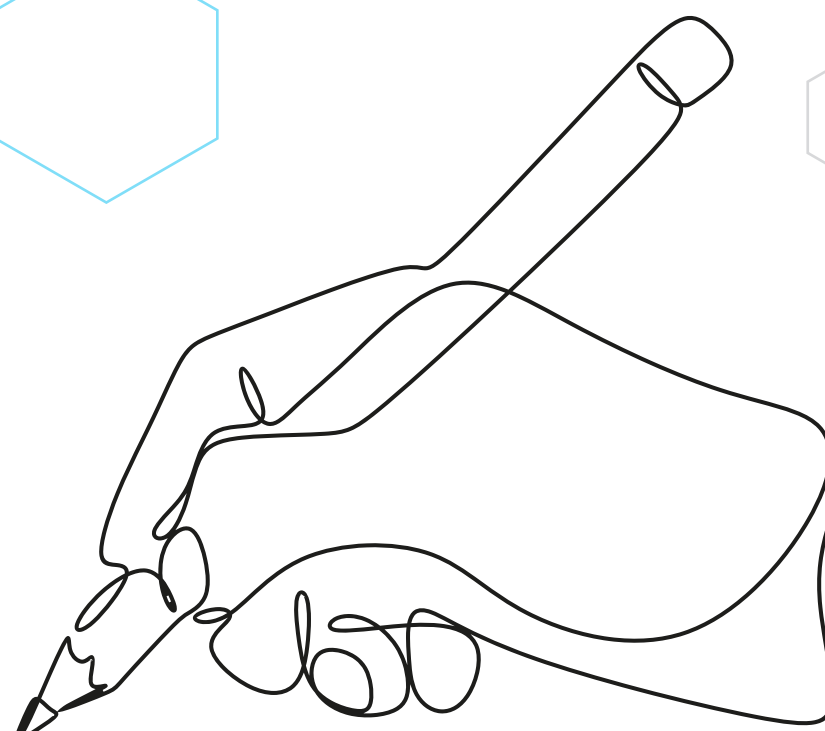
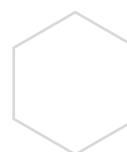
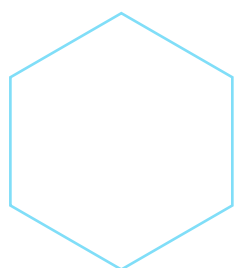




TABELLA 2. Principali studi clinici di fase 3 di chemio-immunoterapia nel setting perioperatorio

| Trial | N | Stadio | Trattamenti | MPR | pCR | EFS | Surgery rate | RO |
|---------------|-----|-----------------------|--|----------------------|---------------------|---|----------------------|----------------------|
| CheckMate 816 | 358 | IB-III A AJCC7 | Nivolumab + CT x 3 cicli vs CT x 3 cicli | 36.9% vs 8.9% | 24% vs 2.2% | 3y-EFS 57% vs 43% mediana NR vs 21.1 mesi HR 0.68 (0.49-0.93) | 83.2% vs 75.4% | 83% vs 77.8% |
| AEGEAN | 740 | II-III B(N2) AJCC8 | Durvalumab/placebo + CT x 4 cicli -> durvalumab/placebo | 33.3% vs 12.3% | 17.2% vs 4.3% | 2y-EFS 63.3% vs 52.4% mediana NR vs 25.9 mesi HR 0.68 (0.53-0.88) | 77.6% vs 76.7% | 94.7% vs 91% |
| KEYNOTE-671 | 797 | II-III B(N2) AJCC8 | Pembrolizumab/placebo + CT x 4 cicli -> durvalumab/placebo per 13 cicli | 33.3% vs 11% | 17.2% vs 4% | 2y-EFS 62.4% vs 40.6% mediana NR vs 25.9 mesi HR 0.58 (0.46-0.72) | 77.6% vs 79.4% | 94.7% vs 84.2% |





RACCOMANDAZIONI

- *Nei pazienti affetti da NSCLC, allo stadio III, sottoposti ad intervento chirurgico, è raccomandata la chemioterapia adiuvante con regimi a due farmaci contenenti cisplatino. In caso di del19 o L858R è inoltre indicata terapia con osimertinib per 3 anni. In caso di PD-L1 \geq 50% e assenti alterazioni EGFR/ALK, è indicato atezolizumab per un anno al termine della chemioterapia adiuvante.*

LIVELLO DI EVIDENZA IA
GRADO DI RACCOMANDAZIONE A

- *In pazienti affetti da NSCLC N2 identificati preoperativamente dal punto di vista clinico-patologico, una valutazione oncologica multidisciplinare è raccomandata prima di iniziare un trattamento.*

LIVELLO DI EVIDENZA IIB
GRADO DI RACCOMANDAZIONE A

- *Nei pazienti affetti da NSCLC allo stadio III N2 identificati preoperativamente, un trattamento chemioterapico di induzione con regimi a base di platino seguito da chirurgia è fortemente raccomandato.*

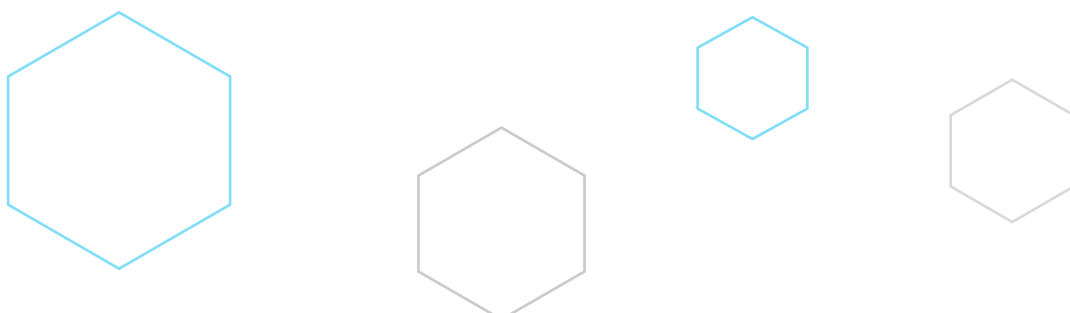
LIVELLO DI EVIDENZA IA
GRADO DI RACCOMANDAZIONE A

- *In pazienti affetti da NSCLC N2 sottoposti ad un trattamento di induzione e candidati ad intervento chirurgico resettivo si raccomanda una completa valutazione preoperatoria della funzionalità respiratoria e cardiovascolare allo scopo di valutarne i rischi postoperatori e prevenirne le complicanze correlate mediante una attenta gestione del paziente nel periodo postoperatorio.*

LIVELLO DI EVIDENZA III
GRADO DI RACCOMANDAZIONE B

- *In pazienti affetti da NSCLC N2 sottoposti ad un trattamento di induzione e ad intervento chirurgico resettivo si raccomanda di mettere in atto intraoperatoriamente le dovute precauzioni e tecniche chirurgiche per evitare le complicanze postoperatorie (perdita aerea prolungata, emorragie, fistole bronco-pleuriche ed empiema).*

LIVELLO DI EVIDENZA III
GRADO DI RACCOMANDAZIONE B





RADIOTERAPIA

Nel tentativo di aumentare il non eccezionale controllo locale e la sopravvivenza, vi sono stati numerosi tentativi di incrementare le possibilità di resezione chirurgica, utilizzando prevalentemente trattamenti di chemioterapia neoadiuvante, o, a volte, associazioni CT-RT per tentare di riportare nei limiti della reseccabilità neoplasie anche avanzate e non operabili alla diagnosi. Lo studio SWOG 8805 [120] ha impiegato la combinazione di etoposide e cisplatino concomitante a RT (45 Gy) seguito da chirurgia. I risultati sono stati incoraggianti in termini di sopravvivenza con la dimostrazione che la negativizzazione patologica dei linfonodi mediastinici dopo terapia neoadiuvante, era un importante fattore prognostico, a differenza della risposta riscontrabile dalle immagini radiologiche, che, al contrario, non correlava con la sopravvivenza. Lo studio INT 0139 [94] ha arruolato circa 400 pazienti affetti da NSCLC allo stadio T1-3N2 potenzialmente operabili a CT-RT concomitante (cisplatino/etoposide e 45 Gy) e, se non in progressione, randomizzati a chirurgia con successivi 2 cicli di CT di consolidamento o a RT curativa (fino a 61 Gy) anch'essa seguita da CT di consolidamento. I due bracci non differivano nella sopravvivenza complessiva, sebbene la PFS fosse a favore del braccio chirurgico, 12.8 mesi versus 10.5 rispettivamente. Una maggior percentuale di pazienti era viva in assenza di malattia, ma più frequenti le morti legate al trattamento (16, di cui 10 nel mese dopo la chirurgia, 9 di queste in pazienti pneumonectomizzati), con sopravvivenza mediana peggiore nei pazienti sottoposti a pneumonectomia rispetto a quella del gruppo che riceveva CT-RT esclusiva, seppur non in maniera statisticamente significativa. Al contrario nei pazienti sottoposti a lobectomia la sopravvivenza mediana era di 33.6 mesi versus i soli 21.7 del gruppo trattato con CT-RT ($p < 0.002$): il confronto, però, non è bilanciato anche perché non eseguito con i pazienti del gruppo CT-RT con le neoplasie di dimensioni inferiori o con i miglior "responders". Una caratteristica importante del trattamento trimodale era la netta riduzione delle recidive locali rispetto al bimodale [93]. La quasi totalità degli altri studi di CT-RT di induzione riportati sono prevalentemente di fase II o analisi retrospettive. Alcuni di essi riportano sopravvivenze interessanti (30% a 5 anni), ma frequentemente gravati da un incremento della tossicità del trattamento neoadiuvante (specie esofagea rispetto alla sola CT) e delle possibili complicanze chirurgiche. Nel 2004, è stato pubblicato un trial tedesco di CT-RT preoperatoria versus CT neoadiuvante ed RT postoperatoria [121] su 524 pazienti, senza significative differenze nei risultati sia per la sopravvivenza complessiva che libera da malattia e con modesto incremento della tossicità acuta e della mortalità postoperatoria del braccio con RT. Infine, un'analisi retrospettiva condotta su oltre 100 pazienti trattati con la sola CT o con la CT-RT di induzione, ha riportato che l'aggiunta della RT incrementava le risposte complete patologiche in maniera significativa, e pertanto anche la sopravvivenza libera da malattia ed il controllo locale ma purtroppo non impattava sulla sopravvivenza complessiva [119]. Nel 2015 sono stati presentati i risultati di uno studio di fase che ha randomizzato 219 pazienti allo stadio IIIA N2 a ricevere tre cicli di cisplatino e docetaxel seguiti da chirurgia versus radioterapia (44 Gy in 22 frazioni) e poi chirurgia. La sopravvivenza libera da malattia, obiettivo primario è stata simile con 11.8 e 12.8 mesi, rispettivamente [123]. Per quanto concerne i volumi della radioterapia neoadiuvante, è ormai pratica clinica consueta irradiare lì dove c'è evidenza di malattia alla TC, PET, mediastinoscopica o broncoscopia, senza irradiazione elettiva delle stazioni linfonodali del mediastino non interessate da malattia [124]. Le dosi consigliate sono non superiori ai 45-50 Gy con limiti di dose agli organi critici simili a quelli della RT radicale, in particolare $V_{20} < 31\%$, $V_{30} < 20\%$ Gy (Mean Lung Dose = parametro dosimetrico indicativo della dose media al polmone sano), cui vanno aggiunti come ulteriori limiti il V_{20} ipsilaterale $< 52\%$ ed il V_{30} ipsi $< 39\%$ [125].

In conclusione, per quanto riguarda la radioterapia toracica nel setting neoadiuvante, non vi



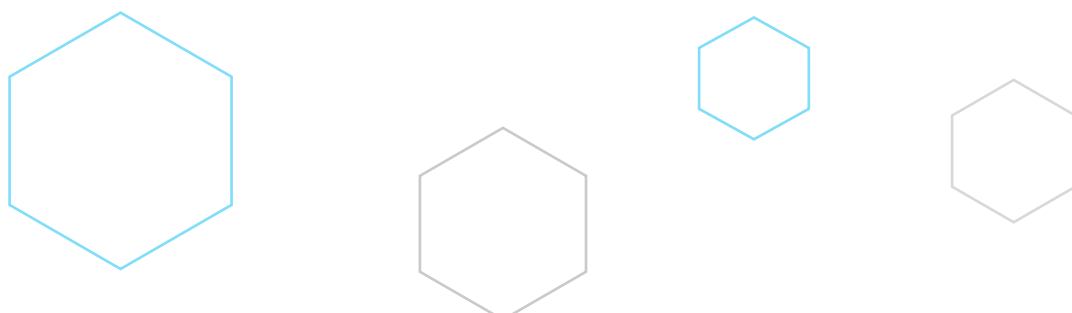
è un ruolo ben definito, in quanto, nella maggior parte degli studi viene evidenziato come la somministrazione di una dose totale di radiazioni maggiore di 45 Gy costituisca un fattore di rischio elevato per lo sviluppo di complicanze postoperatorie [121, 126-129].

Per quanto riguarda la trattazione della radioterapia nel setting adiuvante in stadi pN0-1, si rimanda alle **Linee guida del trattamento del NSCLC in stadio precoce**.

L'utilizzo della PORT nei pazienti con interessamento linfonodale mediastinico (pN2) è rimasto un argomento dibattuto per molti anni. Recentemente, in seguito a miglioramento della selezione dei pazienti, dell'impiego di trattamenti neoadiuvanti e adiuvanti nello stadio III resecato, alcuni dati sembravano essere in favore dell'utilizzo della PORT in questo setting specifico [130]. Nel 2022 è stato finalmente pubblicato lo studio LUNGART, i cui risultati erano stati anticipati all'ESMO 2020. È uno studio randomizzato di fase III, prospettico e multicentrico (64 ospedali in 5 paesi), che ha avuto un accrual molto lungo (dal 2007 al 2018) e che randomizzava pazienti, dopo chirurgia comprensiva di linfadenectomia radicale completa, a radioterapia postoperatoria vs follow up. Sia la chemioterapia neoadiuvante che la adiuvante erano consentite: 501 pazienti sono stati randomizzati, 232 nel braccio PORT e 224 nel braccio di controllo. La OS e la DFS a 3 anni sono risultate equivalenti nei due bracci (OS 69% vs 67%; DFS 44% vs 47%, mentre l'incidenza di recidiva mediastinica di malattia è stata nettamente più bassa nel braccio PORT (25% vs 46%). Le morti per complicanze cardiopolmonari sono state il 16% nel braccio PORT vs il 2% nel braccio di controllo. Va sottolineato che 89% dei pazienti all'interno del protocollo è stato trattato con radioterapia 3D conformazionale e solo l'11% con IMRT. Tra i fattori prognostici risultati significativi il numero di linfonodi positivi e la radicalità della resezione. Va sottolineato che l'estensione extracapsulare è stata considerata nello studio come R1 [131].

Nello stesso anno è stato pubblicato anche il PORT C su Jama Oncology; uno studio molto simile nella sua struttura al LUNGART, che ha arruolato 384 pazienti in circa 10 anni: 202 randomizzati nel braccio PORT e 192 nel braccio di controllo. Anche in questo caso non si sono osservate differenze in termini di DFS né di OS tra i due gruppi, mentre le recidive locoregionali sono state molto inferiori nei pazienti trattati con radioterapia. La tossicità è stata trascurabile in entrambi i bracci; va sottolineato che in completa contrapposizione al LUNGART i pazienti sono stati trattati nel 89% dei casi con IMRT e nel 11% con 3DCRT [132].

Sebbene l'atteggiamento dei radioterapisti sia modificato dopo la pubblicazione di questi studi, è probabile che comunque un sottogruppo di pazienti possa beneficiare di un trattamento radioterapico adiuvante mediastinico: ad esempio pazienti con alto LNR (lymphnode ratio: rapporto tra numero di linfonodi positivi e numero di linfonodi asportati), pazienti con metastasi linfonodali con estensione extracapsulare, pazienti con positività pluristazione dopo chemioterapia neoadiuvante [133].





RACCOMANDAZIONI

- *Nei pazienti affetti da NSCLC allo stadio IIIA non operabile "ab initio", il trattamento neoadiuvante è una opzione terapeutica da considerare in casi selezionati. In tal caso la radioterapia, se associata alla chemioterapia, deve essere a dose non superiore ai 45 Gy con frazionamento da 1.8-2 Gy e nel rispetto dei limiti di dose.*

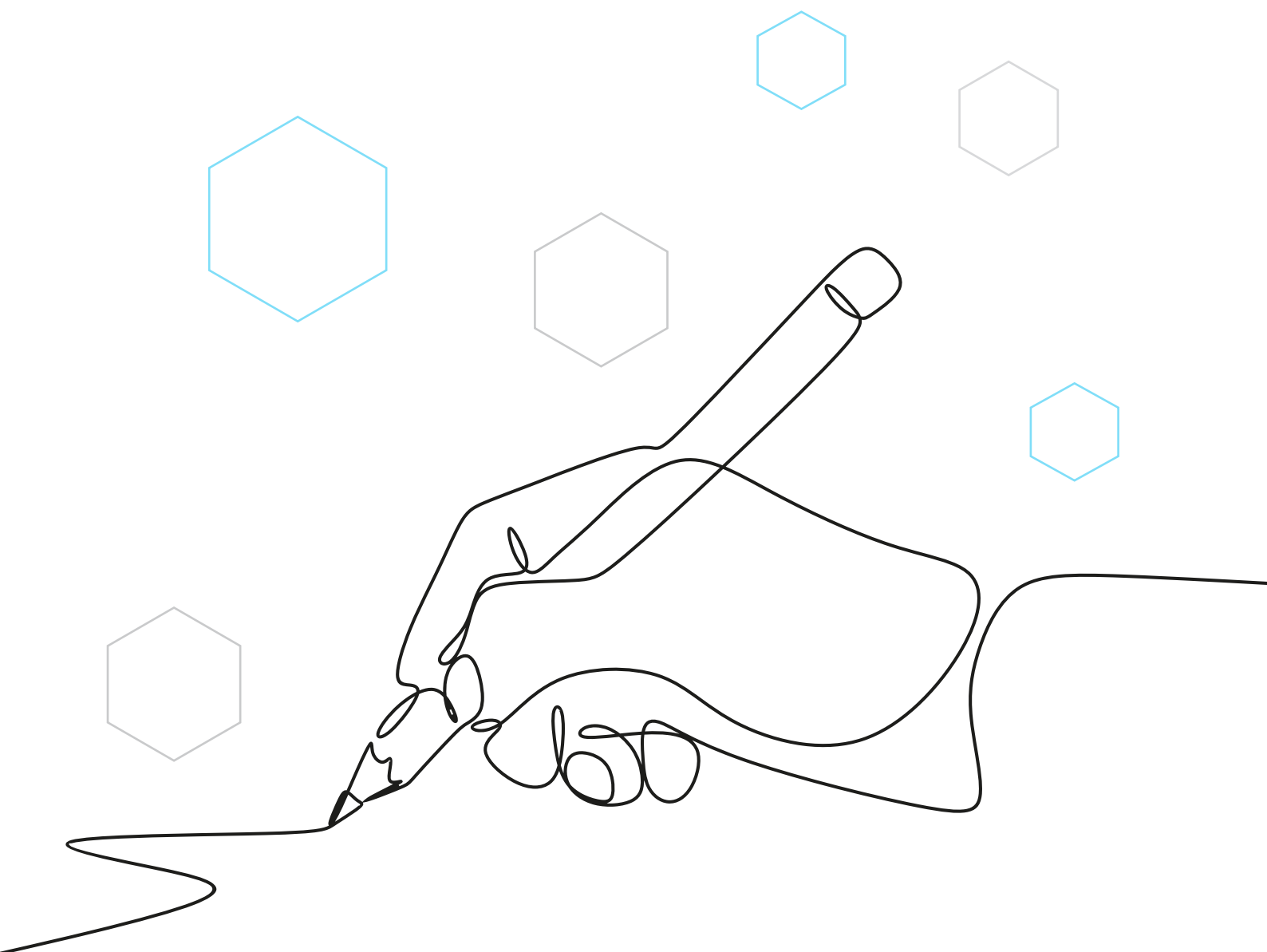
LIVELLO DI EVIDENZA IIB

GRADO DI RACCOMANDAZIONE C

- *Nei pazienti affetti da NSCLC radicalmente operati con riscontro di pN2 (o ypN2) la radioterapia post-operatoria non è raccomandata.*

LIVELLO DI EVIDENZA IB

GRADO DI RACCOMANDAZIONE A





CHEMIO-RADIOTERAPIA DEFINITIVA NELLA MALATTIA NON OPERABILE

La terapia standard per i pazienti affetti da NSCLC allo stadio IIIA bulky/IIIB-C è la chemioradioterapia (CT-RT) concomitante. Nei pazienti con volumi tumorali elevati (T+N), che non permettono di eseguire un trattamento radioterapico concomitante, se non a rischio elevato di polmoniti attiniche ($V_{20} > 35-40\%$, intendendosi per V_d il volume di polmone sano irradiato a una dose "d" o superiore) è consigliabile un trattamento chemioterapico di induzione seguito dalla radioterapia esclusiva a dosi curative.

I pazienti affetti da NSCLC con interessamento delle stazioni linfonodali controlaterali alla lesione primitiva o con metastasi ai linfonodi scalenici o sopraclaveari (N3) e quindi classificati come stadio IIIB-C, vengono esclusi da ogni trattamento chirurgico. Come già ribadito, il giudizio di operabilità resta comunque affidato al chirurgo toracico, nell'ambito possibilmente di una valutazione multidisciplinare. Sebbene, tutti gli studi condotti abbiano arruolato pazienti allo stadio IIIB secondo i precedenti TNM, nel complesso i risultati ottenuti sono comunque ancora trasferibili nella pratica clinica.

Con l'intento di migliorare il controllo del NSCLC localmente avanzato, alla sola radioterapia (RT) è stata proposta da molti anni l'integrazione della chemioterapia (CT). La CT contribuisce a migliorare il controllo a distanza della malattia, e l'utilizzo di chemioterapici dotati di un'azione radiosensibilizzante potenzia l'attività tumoricida della RT, favorendo così il controllo locale della malattia. L'integrazione tra RT e CT apre, tuttavia, molte problematiche legate alla tossicità che l'adozione combinata dei due trattamenti rende talora inaccettabile. Per poter ottimizzare dunque tale integrazione, ottenendo il massimo risultato terapeutico con il minimo incremento di tossicità, sono stati proposti approcci diversi: • trattamento sequenziale (CT seguita da RT) • trattamento concomitante (CT + RT) • trattamento misto sequenziale-concomitante (CT seguita da CT + RT).

Diversi studi randomizzati hanno messo a confronto la RT da sola rispetto allo stesso trattamento preceduto da CT di induzione, ma l'interpretabilità dei dati è spesso limitata da "bias" di selezione e metodologici. Gli studi con maggior numero di pazienti sono il CALGB 8433 [134] e lo studio intergruppo RTOG 88-08/ECOG 4588 [135]. Il primo è uno studio di confronto tra RT standard (60 Gy) versus cisplatino + vinblastina per 2 cicli seguiti da radioterapia standard (60 Gy). Tale studio ha evidenziato una superiorità del trattamento combinato in termini di sopravvivenza a 7 anni che era significativamente migliore per il gruppo dei pazienti trattato anche con la CT (14 versus 10 mesi) così come il tasso di sopravvivenza (17% versus 6%) [134]. Il secondo studio prevedeva tre bracci di terapia: RT standard (60 Gy) versus cisplatino + vinblastina per 2 cicli seguiti da radioterapia standard (60 Gy) versus RT iperfrazionata (69,6 Gy). Anche in questo caso è stato confermato il vantaggio dell'associazione CT + RT [135]. Pochi anni prima anche uno studio Europeo [136] che confrontava RT (65 Gy) versus vinblastina + lomustina + ciclofosfamide + cisplatino seguiti da RT (65 Gy) aveva dimostrato un sia pur limitato vantaggio del trattamento combinato rispetto alla RT da sola. I risultati dei principali studi randomizzati, confermati anche da due metanalisi [137, 138], hanno definitivamente dimostrato un vantaggio dei trattamenti chemio-radioterapici rispetto alla sola radioterapia, in termini di sopravvivenza, con riduzione del rischio di morte del 10% e con un aumento della sopravvivenza a 5 anni del 2%.

Dimostrato che l'aggiunta della CT alla RT impatta positivamente sulla sopravvivenza dei pazienti rispetto alla sola RT, sia con modalità sequenziale che con quella concomitante, ci si è chiesti se esistesse un vantaggio nell'utilizzare una combinazione rispetto ad un'altra. Uno studio del 1999 [139]



ha confrontato la combinazione sequenziale versus la concomitante di RT (56 Gy) e CT (mitomicina + vindesina + cisplatino), ottenendo un aumento della sopravvivenza mediana nel braccio del trattamento combinato ma elevata tossicità. Pochi anni dopo un altro studio [140] ha randomizzato circa 400 pazienti in due bracci: combinazione sequenziale versus concomitante di RT (60 Gy) e CT (cisplatino + vinblastina). Come nel precedente studio, nonostante un aumento della sopravvivenza mediana per i pazienti in trattamento combinato, si è registrata un'eccessiva tossicità ematologica. Una metanalisi ha confrontato 7 studi di CT-RT concomitante versus CT-RT sequenziale negli stadi IIIB [141]. I dati sono stati disponibili di 6 dei 7 studi individuati per un totale di 1205 pazienti. La CT-RT concomitante aumenta la tossicità esofagea di grado 3-4 dal 4 al 18%. Non ci sono invece differenze per quanto riguarda la tossicità polmonare. Gli autori concludono che si evidenzia beneficio assoluto nella sopravvivenza a 3 anni a favore della CT-RT concomitante del 5.7% (23.8% versus 18.1%), mentre non ci sono chiare evidenze su quale sia la miglior CT da utilizzare. Sebbene la tossicità sia superiore nella terapia concomitante a base di platino, l'efficacia è superiore alla modalità sequenziale. Recentemente lo studio RTOG 0617 ha randomizzato 544 pazienti con stadio III inoperabile a 4 bracci di trattamento: CT con carboplatino + paclitaxel e RT concomitante a dosi standard (60 Gy); stessa combinazione ma con RT ad alte dosi (74 Gy); CT-RT concomitante a dosi standard + cetuximab; CT-RT concomitante a dosi alte + cetuximab. La sopravvivenza mediana è stata di 28.7 mesi nel braccio di CT-RT standard e 20.3 mesi nel braccio CT-RT a dosi alte (HR 1.38, $p = 0.0004$); la sopravvivenza mediana è stata di 25.0 mesi per il gruppo che ha ricevuto il cetuximab e 24.0 mesi per i pazienti che non sono stati trattati con il cetuximab (HR 1.07, $p = 0.29$). Non sono state registrate differenze in tossicità di grado ≥ 3 tra i gruppi di RT; mentre il gruppo che ha ricevuto il cetuximab ha riportato una più alta incidenza di tossicità serie rispetto ai pazienti che non sono stati trattati con il cetuximab ($p < 0.0001$) [142]. In conclusione, questo studio ha riportato un effetto detrimentalmente sia per la RT ad alte dosi che per l'aggiunta del cetuximab. Pertanto lo standard dovrebbe essere radio-chemioterapia concomitante, con radioterapia somministrata fino a 60 Gy con frazionamento convenzionale.

È considerato eleggibile a trattamento radioterapico a scopo curativo il paziente affetto da NSCLC IIIA non operabile o IIIB-C, dimostrato cito-istologicamente, con indice di Karnofski (KPS) ≥ 90 , la cui stadiazione comprenda necessariamente una PET o, meglio, una PET-TC e, se possibile, una valutazione mediastinoscopica o biptica transesofagea o bronchiale ecoguidata dei linfonodi aumentati di volume alla TC e negativi alla PET. Inoltre, il paziente deve essere sottoposto ai test ematochimici ed alle prove di funzionalità cardiaca e soprattutto respiratoria, con valutazione della FEV1 e DLCO, i cui limiti di accettabilità sono variabili a seconda del volume della neoplasia e, pertanto, della percentuale di parenchima polmonare da sottoporre alle alte dosi di radioterapia.

Nello studio RTOG 7301 è stato dimostrato che per ogni 10 Gy di incremento di dose il controllo locale aumenta di circa il 15% e la sopravvivenza del 7% [143]. Tuttavia, nonostante il razionale sostenuto da numerosi studi prospettici di fase II volti a valutare l'utilità di una intensificazione della dose radioterapica (74 Gy), i dati dello studio prospettico di fase III RTOG 0617 [142] confermano che la dose minima di 60 Gy in 30 frazioni deve ancora essere considerata come la dose standard nel trattamento radicale del NSCLC localmente avanzato. Un altro modo per incrementare l'efficacia del trattamento radiante è stato dimostrato essere anche la riduzione della durata complessiva del trattamento utilizzando frazionamenti atipici come la RT iperfrazionata o l'accelerata, che, ripetendo il trattamento radioterapico più volte al giorno, somministrano dosi giornaliere superiori al convenzionale [144]. La radioterapia iperfrazionata (più frazioni al giorno a dosi singole inferiori alle convenzionali generalmente < 1.5 Gy, e dosi totali generalmente superiori)



non si è dimostrata significativamente più efficace della CT-RT concomitante (RTOG 9410) [145]. La radioterapia accelerata sperimentata nello studio randomizzato CHART (Continuous Hyperfractionated Accelerated Radiotherapy) ha impiegato 3 frazioni da 1.5 Gy fino a 54 Gy 7 giorni a settimana vs 60 Gy con frazionamento convenzionale [146]. Tale studio dimostrava un incremento della sopravvivenza a 2 anni del 9 % (29 versus 29%) e del 5% a 5 anni (12 versus 7%) con un miglioramento paragonabile all'azione del platino in questo gruppo di pazienti, seppur con le ovvie difficoltà organizzative e logistiche di un trattamento RT ripetuto 3 volte al giorno. Le altre forme di radioterapia accelerata HART o CHARTWEL, entrambe con interruzioni dei trattamenti radioterapici nel fine settimana, non hanno mostrato vantaggi rispetto al trattamento convenzionale [147]. La radioterapia cosiddetta "split course" o "sandwich" (RT - interruzione per CT - RT) non deve essere usata nei trattamenti curativi [147]. L'ultima forma di frazionamento atipico è la radioterapia ipofrazionata, caratterizzata da elevate dosi/frazione ripetute poche volte, di cui l'esempio caratteristico è la radioterapia stereotassica body o i trattamenti palliativi. È importante però, per non compromettere l'efficacia del trattamento, ridurre od evitarne interruzioni, specie se concomitante, per cui vanno definiti alcuni limiti di dose per ciascun organo critico, che possono essere modificati e adattato però in base alla tecnica radioterapica utilizzata.

L'iperfrazionamento non è stato comunque più esplorato, anche per motivi logistici. L'ipofrazionamento invece è largamente utilizzato, sia nei trattamenti palliativi, sia con intento più ambizioso, soprattutto in pazienti fragili e/o anziani, che non possano essere sottoposti a chemioterapia. Uno degli schemi più utilizzati è quello inglese: 55 Gy in 20 fx (2.75 Gy/fx), che ha dato ottimi risultati in termini di tollerabilità [148] con controllo locale a 3 anni del 74% [149]. Resta da esplorare in questo setting di pazienti il ruolo della immunoterapia di mantenimento; ci sono protocolli in corso come il DUARTE che esplorano l'uso di radioterapia esclusiva (con schema nomro o ipofrazionato) seguita da durvalumab per un anno [150].

Ottimizzare il trattamento radioterapico è fondamentale per garantire il controllo locale della malattia; il primo punto è quello di irradiare tutta la malattia presente, evitando il cosiddetto "geographical miss" e per fare questo ci avvaliamo di tutta la diagnostica a disposizione (TC-PET- diagnostica invasiva mediastino).

Sono state pubblicate le linee guida ESTRO/ACROP che forniscono le "istruzioni" per la corretta delineazione del target cercando quindi di minimizzare la "inter observer variability" tra medici [151]. L'importanza dell' utilizzo della PET FDG è noto da anni: nel 2020 Ursula Nestlè pubblica i risultati di uno studio che randomizzava i pazienti ad un trattamento "convenzionale" vs un trattamento basato sulla PET (e su eventuali linfonodi biopsiati): è stato dimostrato che un piano di trattamento basato sulla PET garantisce un miglior controllo locale, con un tasso di progressione locoregionale a due anni del 20% nel braccio "sperimentale" e del 39% nel braccio "convenzionale"[152]. Altra fondamentale scopo del trattamento radioterapico è quello di contenere il più possibile la dose a cuore, polmoni ed esofago per limitare la tossicità dei trattamenti. In quest'ottica la IMRT sta diventando il gold standard per raggiungere questi obiettivi; lo studio RTOG 0617 ha dimostrato che i pazienti trattati con IMRT hanno avuto miglior outcome e minor tossicità; in aggiunta è stato lo studio che ha posto l'attenzione sulla correlazione tra dose al cuore e outcome. Infatti sono poi susseguite numerose pubblicazioni volte a esaminare la corretta correlazione tra dose al cuore, cardiotossicità e outcome oncologico.

In particolare il lavoro della Speirs ha evidenziato come la V50 (volume di cuore che prende 50 Gy), il volume cardiaco, la V5 polmonare, il coinvolgimento mediastinico bilaterale e la mancanza di chemioterapia concomitante siano fattori indipendenti associato con peggior OS (**Tabella 3**) [153].

**TABELLA 3.** Limiti di dose di radioterapia 3D erogata da rispettare per organo critico.

| | Parametro | Limite |
|----------------------------|-----------|-----------|
| Midollo spinale | Dmax | <45-50 Gy |
| Polmoni bilaterali (-GTV) | V5 | <42% |
| | V20 | <31% |
| | V30 | <18% |
| | MLD | <20 Gy |
| Polmone omolaterale (-GTV) | V20 | <52% |
| | V30 | <39% |
| Esofago | V35 | <50% |
| | V50 | <40% |
| | V70 | <20% |
| | MED | <34 Gy |
| Cuore | V50 | <40% |

CRITERI DI VALUTAZIONE MULTIDISCIPLINARE PER CT-RT CONCOMITANTE vs SEQUENZIALE

- Caratteristiche del paziente candidato a CT-RT CONCOMITANTE: età < 75 anni, ECOG-PS 0-1, assenza di comorbidità rilevanti, assenza di calo ponderale < 10 kg nell'ultimo mese, sufficiente funzionalità respiratoria, buona compliance del paziente ad aderire a un programma intensivo di trattamento. Qualora il piano di cura radioterapico, a causa della posizione e del diametro/volume della lesione, non rispetti adeguati constraints di dose (polmone: mean lung dose < 20 Gy, V20 < 34 Gy) è indicato modificare la terapia combinata da concomitante a sequenziale.
- Caratteristiche del paziente candidato a CT-RT SEQUENZIALE: età ≥ 75 anni, ECOG-PS 2, presenza di comorbidità cardiache e/o respiratorie, calo ponderale ≥ 10 kg nell'ultimo mese, scarsa compliance del paziente. L'indicazione ad un trattamento radiante, con accettabili rischi di complicanza, prevede il rispetto di adeguati constraints di dose (polmone: mean lung dose < 20 Gy, V20 < 35%; esofago: dose media < 34Gy).



RACCOMANDAZIONI

- *Nei pazienti affetti da NSCLC allo stadio IIIB/IIIC il trattamento combinato chemio-radioterapico concomitante è raccomandato quando tecnicamente fattibile e in pazienti selezionati con buone condizioni generali e assenza di comorbidità.*

LIVELLO DI EVIDENZA IA

GRADO DI RACCOMANDAZIONE A

- *Nei pazienti affetti da NSCLC allo stadio IIIB/IIIC non candidabili ad un trattamento combinato concomitante chemio-radioterapico è raccomandato un trattamento chemio-radioterapico sequenziale.*

LIVELLO DI EVIDENZA IA

GRADO DI RACCOMANDAZIONE A

- *Nei pazienti affetti da NSCLC allo stadio IIIB/IIIC si raccomanda, in combinazione alla radioterapia, la somministrazione di un regime chemioterapico costituito da una doppietta contenente platino.*

LIVELLO DI EVIDENZA IA

GRADO DI RACCOMANDAZIONE A

IMMUNOTERAPIA DI CONSOLIDAMENTO

Lo studio di fase III PACIFIC [154], ha randomizzato, con rapporto 2:1, 713 pazienti allo stadio IIIA-B non resecabili, secondo il TNM 7, con performance status 0-1, a ricevere, dopo chemio-radioterapia di induzione terapia di consolidamento con durvalumab, anticorpo monoclonale diretto contro PD-L1 (programmed death-ligand 1) versus placebo per 12 mesi. Gli obiettivi primari erano la sopravvivenza libera da progressione (PFS) e la sopravvivenza globale (OS). La PFS mediana è stata di 17.2 mesi nel braccio trattato con durvalumab e 5.6 mesi nel braccio placebo (HR 0.51; 95% CI 0.41-0.63) [155]. La tossicità di grado 3-4 è stata del 30.5% versus 26.1%, rispettivamente con la temuta tossicità polmonare del 4.8% versus 2.6%. Per tutti i sottogruppi considerati, inclusi gli stadi IIIA non resecabili, i risultati sono stati a favore del consolidamento con durvalumab.

Alla luce di questi risultati il durvalumab è stato registrato da FDA e EMA ed è rimborsabile in Italia, tuttavia con la limitazione di utilizzo nei pazienti il cui tumore abbia una espressione del PD-L1 pari o superiore all'1%, dovuta ad una analisi di sottogruppo post-hoc non pre-pianificata richiesta da EMA. Il trattamento con durvalumab è approvato e rimborsato dopo chemio-radioterapia concomitante o sequenziale. Per ottenere risultati il più possibile sovrapponibili a quelli dello studio PACIFIC, tutti i pazienti dovrebbero essere sottoposti a rivalutazione clinico-strumentale mediante TC total body con m.d.c entro 14-28 giorni dalla fine del trattamento chemio-radioterapico, in modo da confermare l'eventuale quadro di risposta o stabilità di malattia e consentire l'inizio dell'immunoterapia di consolidamento in un arco di tempo compreso fra 14 giorni e 6 settimane dal termine del suddetto trattamento. Il trattamento con durvalumab deve essere eseguito per un massimo di 12 mesi, in assenza di progressione della malattia



o comparsa di tossicità inaccettabile. Si raccomanda di continuare il trattamento nei pazienti clinicamente stabili con iniziale evidenza di progressione di malattia fino a che la progressione di malattia venga confermata.

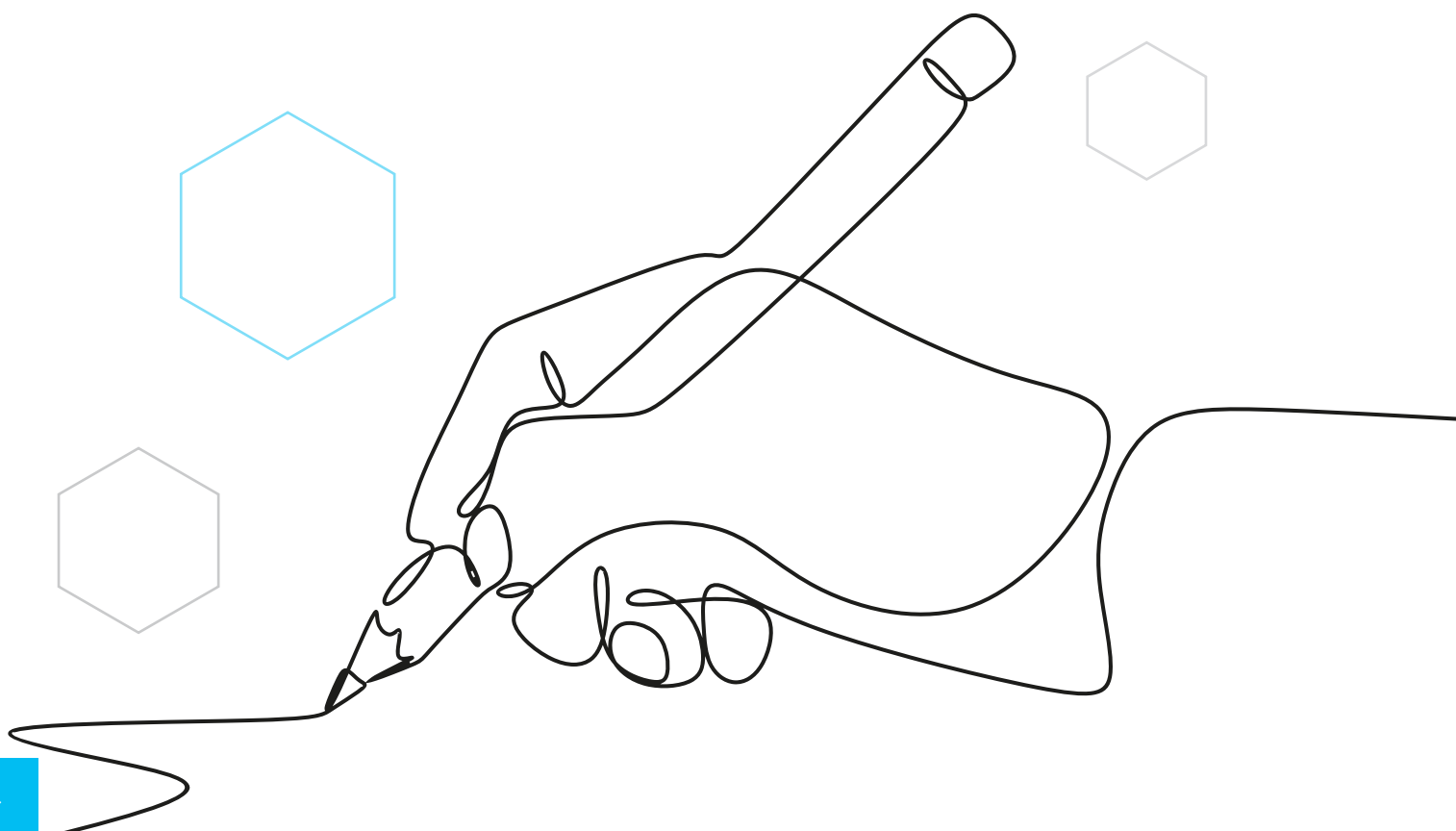
In assenza di dati, durvalumab deve essere usato con cautela e dopo attenta valutazione del potenziale rapporto rischio/beneficio per ogni singolo soggetto in alcune popolazioni particolari: ECOG PS 2; malattia autoimmune attiva o precedentemente documentata entro 2 anni dall'inizio dell'immunoterapia; anamnesi positiva per immunodeficienza; anamnesi per reazioni avverse immuno-mediate severe; patologie che richiedano l'immunosoppressione sistemica, eccetto la dose fisiologica di corticosteroidi sistemici (≤ 10 mg/giorno di prednisone o equivalente); tubercolosi attiva, epatite B o C, infezione da HIV o vaccinazione con vaccino vivo attenuato entro 30 giorni prima o dopo l'inizio del trattamento immunoterapico.

RACCOMANDAZIONI

- *Nei pazienti affetti da NSCLC allo stadio IIIA non operabile/IIIB/IIIC con PD-L1 \geq 1% il trattamento di consolidamento con durvalumab dopo chemio-radioterapia (almeno 2 cicli di chemioterapia) a dosi radicali è raccomandato in pazienti in cui l'immunoterapia non è controindicata. Il trattamento con durvalumab deve essere avviato entro 6 settimane dal termine del trattamento chemio-radioterapico, e proseguito per 12 mesi, in assenza di progressione o di tossicità inaccettabile.*

LIVELLO DI EVIDENZA IB

GRADO DI RACCOMANDAZIONE A



**NSCLC LOCALMENTE AVANZATO | RIEPILOGO RACCOMANDAZIONI**

- *In pazienti affetti da NSCLC in stadio localmente avanzato, il giudizio di operabilità è affidato al chirurgo, nell'ambito di una valutazione multidisciplinare.*

LIVELLO DI EVIDENZA IV
GRADO DI RACCOMANDAZIONE A

- *In pazienti affetti da NSCLC IIIA e incremento dimensionale dei linfonodi mediastinici (cN2) è raccomandata la conferma citoistologica della stadiazione radiologica (con TC) anche in assenza di positività alla PET del tessuto linfonodale mediastinico (non è raccomandata in casi di assenza di incremento dimensionale dei linfonodi mediastinici alla TC, con PET negativa sul mediastino).*

LIVELLO DI EVIDENZA IA
GRADO DI RACCOMANDAZIONE A

- *In pazienti affetti da NSCLC ed incremento dimensionale dei linfonodi mediastinici si suggeriscono varie tecniche invasive come approcci ragionevoli per la conferma dello status linfonodale N2 o N3 (mediastinoscopia, biopsia trans-bronchiale, biopsia transesofagea) in base all'esperienza ed alla disponibilità tecnica.*

LIVELLO DI EVIDENZA IA
GRADO DI RACCOMANDAZIONE A

- *Nei pazienti affetti da NSCLC, allo stadio III, sottoposti ad intervento chirurgico, è raccomandata la chemioterapia adiuvante con regimi a due farmaci contenenti cisplatino.*

LIVELLO DI EVIDENZA IA
GRADO DI RACCOMANDAZIONE A

- *In pazienti affetti da NSCLC N2 identificati preoperativamente dal punto di vista clinico-patologico, una valutazione oncologica multidisciplinare è raccomandata prima di iniziare un trattamento.*

LIVELLO DI EVIDENZA IIB
GRADO DI RACCOMANDAZIONE A

- *Nei pazienti affetti da NSCLC allo stadio IIIA N2 identificati preoperativamente, un trattamento chemioterapico di induzione con regimi a base di platino seguito da chirurgia è fortemente raccomandato.*

LIVELLO DI EVIDENZA IA
GRADO DI RACCOMANDAZIONE A



**NSCLC LOCALMENTE AVANZATO | RIEPILOGO RACCOMANDAZIONI**

- *In pazienti affetti da NSCLC N2 sottoposti ad un trattamento di induzione e candidati ad intervento chirurgico resettivo si raccomanda una completa valutazione preoperatoria della funzionalità respiratoria e cardiovascolare allo scopo di valutarne i rischi postoperatori e prevenirne le complicanze correlate mediante una attenta gestione del paziente nel periodo postoperatorio.*

LIVELLO DI EVIDENZA III
GRADO DI RACCOMANDAZIONE B

- *In pazienti affetti da NSCLC N2 sottoposti ad un trattamento di induzione e ad intervento chirurgico resettivo si raccomanda di mettere in atto intraoperatoriamente le dovute precauzioni e tecniche chirurgiche per evitare le complicanze postoperatorie (perdita aerea prolungata, emorragie, fistole bronco-pleuriche ed empiema).*

LIVELLO DI EVIDENZA III
GRADO DI RACCOMANDAZIONE B

- *Nei pazienti affetti da NSCLC allo stadio IIIA non operabile "ab initio", il trattamento neoadiuvante è una opzione terapeutica da considerare in casi selezionati. In tal caso la radioterapia, se associata alla chemioterapia, deve essere a dose non superiore ai 45 Gy con frazionamento da 1.8-2 Gy e nel rispetto dei limiti di dose.*

LIVELLO DI EVIDENZA IIB
GRADO DI RACCOMANDAZIONE C

- *Nei pazienti affetti da NSCLC radicalmente operati con riscontro di pN2 (o ypN2) la radioterapia post-operatoria non è raccomandata.*

LIVELLO DI EVIDENZA IB
GRADO DI RACCOMANDAZIONE A

- *Nei pazienti affetti da NSCLC allo stadio IIIB/IIIC il trattamento combinato chemio-radioterapico concomitante è raccomandato quando tecnicamente fattibile e in pazienti selezionati con buone condizioni generali e assenza di comorbidità.*

LIVELLO DI EVIDENZA IA
GRADO DI RACCOMANDAZIONE A

- *Nei pazienti affetti da NSCLC allo stadio IIIB/IIIC non candidabili ad un trattamento combinato concomitante chemio-radioterapico è raccomandato un trattamento chemio-radioterapico sequenziale.*

LIVELLO DI EVIDENZA IA
GRADO DI RACCOMANDAZIONE A





NSCLC LOCALMENTE AVANZATO | RIEPILOGO RACCOMANDAZIONI

- *Nei pazienti affetti da NSCLC allo stadio IIIB/IIIC si raccomanda, in combinazione alla radioterapia, la somministrazione di un regime chemioterapico costituito da una doppietta contenente platino.*

LIVELLO DI EVIDENZA IA
GRADO DI RACCOMANDAZIONE A

- *Nei pazienti affetti da NSCLC allo stadio IIIA non operabile/IIIB/IIIC con PD-L1 \geq 1% il trattamento di consolidamento con durvalumab dopo chemio-radioterapia (almeno 2 cicli di chemioterapia) a dosi radicali è raccomandato in pazienti in cui l'immunoterapia non è controindicata. Il trattamento con durvalumab deve essere avviato entro 6 settimane dal termine del trattamento chemio-radioterapico, e proseguito per 12 mesi, in assenza di progressione o di tossicità inaccettabile.*

LIVELLO DI EVIDENZA IB
GRADO DI RACCOMANDAZIONE A





LINEE GUIDA 2023 PER IL TRATTAMENTO DEL TUMORE POLMONARE NON A PICCOLE CELLULE (NSCLC)

TRATTAMENTO DEL NSCLC IN STADIO PRECOCE E LOCALMENTE AVANZATO NEL PAZIENTE ANZIANO E CON PS \geq 2 E LOCALMENTE AVANZATO

49





TRATTAMENTO DEL NSCLC IN STADIO PRECOCE E LOCALMENTE AVANZATO NEL PAZIENTE ANZIANO E CON PS \geq 2

Sono stati riportati i dati relativi ai 155 pazienti con età \geq 65 anni arruolati nello studio JBR.10 che randomizzava i pazienti allo stadio IB-II radicalmente operati a ricevere cisplatino + vinorelbina o controllo [156]. Le caratteristiche dei pazienti erano ben bilanciate ad eccezione dell'istologia (adenocarcinoma: 58% nei giovani, 43% negli anziani; squamoso: 32% nei giovani, 49% negli anziani; $p = 0.001$) e il PS (PS 0: 53% nei giovani, 41% negli anziani; $p = 0.01$). La chemioterapia adiuvante ha significativamente migliorato la sopravvivenza degli anziani con un HR di 0.61 ($p = 0.04$), beneficio simile a quello riportato nella popolazione generale. L'intensità di dose mediana è stata significativamente inferiore negli anziani rispetto ai giovani con il cisplatino 14.1 mg/m²/settimana versus 18 mg/m²/settimana ($p = 0.001$) e la vinorelbina 9.9 mg/m²/settimana versus 13.2 mg/m²/settimana ($p = 0.004$), rispettivamente. Pertanto, gli anziani hanno ricevuto una intensità di dose più bassa di vinorelbina ($p = 0.014$) e cisplatino ($p = 0.006$) e hanno completato il trattamento in percentuale minore ($p = 0.03$). Per quanto concerne la tollerabilità, non è stata riportata alcuna differenza in tossicità, ospedalizzazione o morti tossiche tra i giovani e gli anziani. Un altro dato retrospettivo deriva da una "pooled analysis" condotta sui dati individuali dei 4.584 pazienti inclusi nella metanalisi LACE [157]. I pazienti sono stati suddivisi in tre gruppi in base alle seguenti fasce di età: 3.269 giovani (71% con età $<$ 65 anni), 901 pazienti con età intermedia (20% con età tra 65 e 69 anni), e 414 anziani (9% con età $>$ 70 anni). L'HR di mortalità è stato per i giovani dello 0.86, per la categoria intermedia 1.01, e per gli anziani 0.90. L'HR per la sopravvivenza libera da eventi è stato per i giovani 0.82, per la categoria intermedia 0.90, e per gli anziani 0.87. La percentuale di pazienti anziani che sono deceduti per cause non correlate al NSCLC è stata più elevata (12% nei giovani, 19% nella categoria intermedia, 22% negli anziani; $p < .0001$). Anche in questa analisi non è stata riscontrata alcuna differenza in tossicità e gli anziani hanno ricevuto meno chemioterapia [157]. Alla luce di questi dati si conferma che la chemioterapia adiuvante a base di cisplatino non dovrebbe essere preclusa agli anziani con NSCLC radicalmente operato solo in base all'età cronologica anche se rimangono perplessità sulla tollerabilità di schemi chemioterapici aggressivi contenenti platino in pazienti anziani nella pratica clinica.

Va comunque considerato che i dati nella popolazione \geq 75 anni sono molto esigui essendo pochi i pazienti con tale età inseriti negli studi clinici e che la scelta di effettuare il trattamento deve essere presa sempre con grande cautela. Ad ogni modo i dati oggi disponibili sulla chemioterapia adiuvante del NSCLC dei pazienti anziani sono solo retrospettivi e solo studi randomizzati prospettici potranno fornire risultati adeguati.

Un'analisi condotta su 1.507 pazienti inclusi in studi randomizzati di terapia neoadiuvante ha evidenziato un vantaggio in sopravvivenza a favore della chemioterapia del 12% (HR 0.88, intervallo di confidenza al 95% 0.76-1.01, $p = 0.07$), equivalente ad un miglioramento assoluto in sopravvivenza a 5 anni del 5% [158]. Purtroppo, ad oggi, non sono disponibili studi clinici di chemioterapia neoadiuvante nei pazienti anziani affetti da NSCLC. Questo tipo di approccio terapeutico essendo generalmente meglio tollerato di quella adiuvante potrebbe essere particolarmente interessante proprio nei pazienti anziani che potrebbero sopportarla meglio rispetto alla terapia standard post-operatoria.

Un dato interessante è emerso dalla metanalisi di Auperin et al. che, confermando in oltre 1200 pazienti il beneficio del trattamento concomitante rispetto a quello sequenziale con un aumento



della sopravvivenza del 4.5% a 5 anni [159], non trova nell'età una discriminante nell'ottenimento del beneficio che quindi viene confermato anche nella popolazione anziana. Sempre più emerge quindi l'osservazione che non tanto l'età anagrafica quanto quella cosiddetta biologica sia uno dei fattori che deve orientare il clinico nella proposta del miglior approccio terapeutico. Pertanto, non sono al momento disponibili dati certi su quale possa essere il migliore approccio terapeutico nei pazienti anziani con NSCLC allo stadio IIIB. Anche se l'associazione risulta più efficace, l'approccio chemio-radioterapico sequenziale e la sola radioterapia potrebbero essere valide alternative nei casi in cui vi sono preoccupazioni sulla tollerabilità di un trattamento chemioterapico.

Nello studio di fase III PACIFIC, per tutti i sottogruppi considerati, inclusa l'età essendo stati arruolati pazienti con un range fino a 90 anni, i risultati sono stati a favore del consolidamento con durvalumab [160]. Ovviamente occorre molta attenzione nel selezionare pazienti ultrasessantenni da sottoporre ad un trattamento così intensivo.

RACCOMANDAZIONI

- *Per i pazienti anziani affetti da NSCLC allo stadio II-IIIa radicalmente operato, con un buon performance status, in assenza di patologia concomitanti maggiori, con un buon recupero post-operatorio la chemioterapia adiuvante con regimi a base di sale di platino è una opzione terapeutica.*

LIVELLO DI EVIDENZA III

GRADO DI RACCOMANDAZIONE B

- *Per i pazienti anziani affetti da NSCLC allo stadio IIIa, con un buon performance status, in assenza di patologie concomitanti maggiori, la chemioterapia neoadiuvante con regimi a base di sale di platino rappresenta una opzione terapeutica.*

LIVELLO DI EVIDENZA IV

GRADO DI RACCOMANDAZIONE C

- *Per i pazienti anziani affetti da NSCLC allo stadio IIIB-C, con un buon performance status, in assenza di patologie concomitanti maggiori, è raccomandata la chemioradioterapia sequenziale o, in casi estremamente selezionati, concomitante.*

LIVELLO DI EVIDENZA IV

GRADO DI RACCOMANDAZIONE C

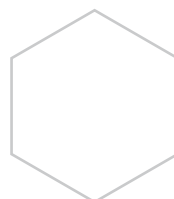
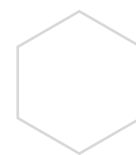
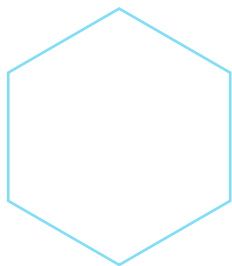
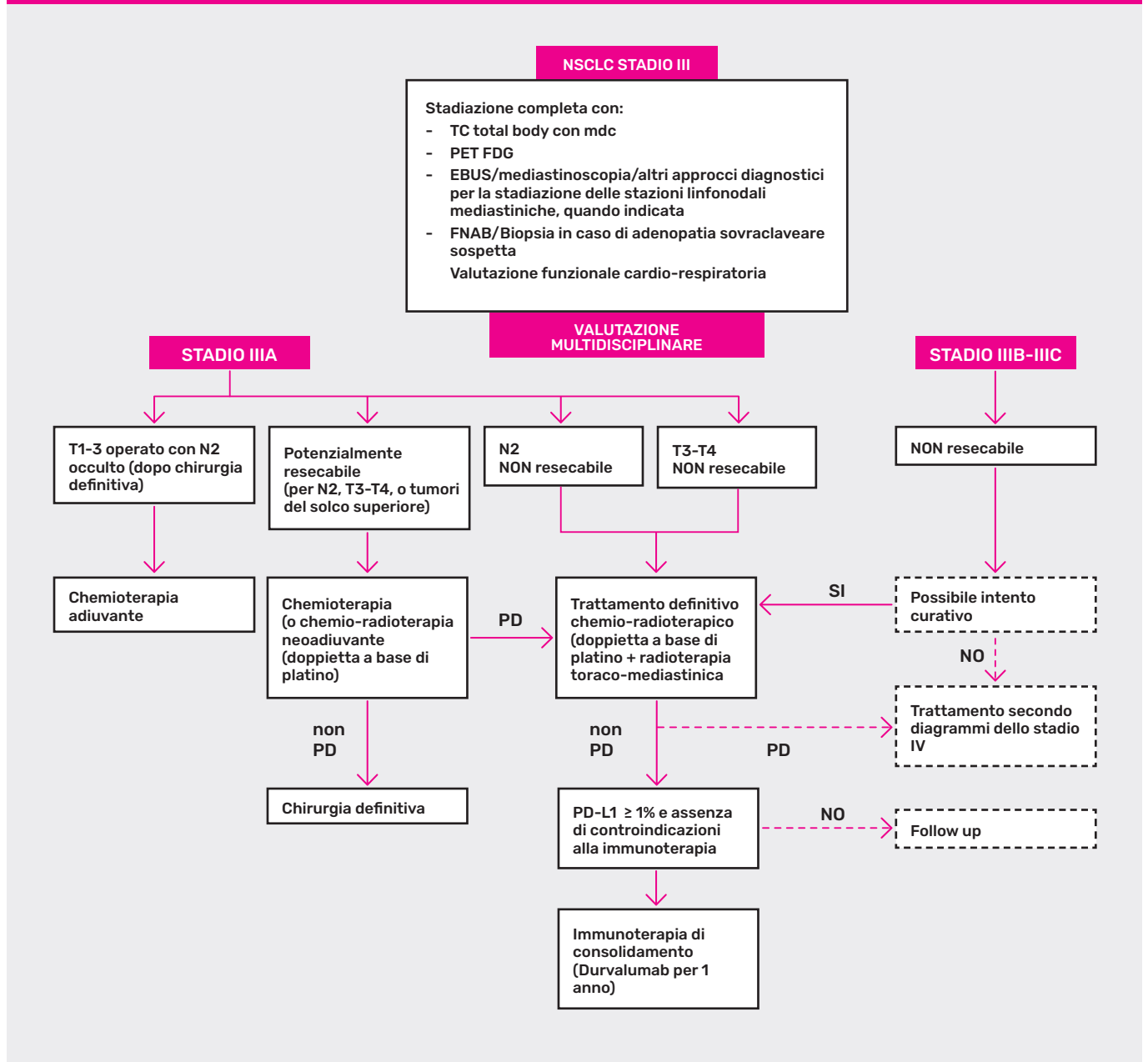
- *Per i pazienti anziani (età \geq 65 anni) affetti da NSCLC allo stadio IIIa non operabile/IIIB-C con PD-L1 \geq 1%, con un buon performance status, in assenza di patologie concomitanti maggiori ed in cui l'immunoterapia non è controindicata, il trattamento di consolidamento con durvalumab dopo chemio-radioterapia (almeno 2 cicli di chemioterapia) a dosi radicali è raccomandato.*

LIVELLO DI EVIDENZA III

GRADO DI RACCOMANDAZIONE B



ALGORITMO DI TRATTAMENTO NEL NSCLC LOCALMENTE AVANZATO





BIBLIOGRAFIA

1. Goldstraw, P., et al., *The IASLC Lung Cancer Staging Project: Proposals for Revision of the TNM Stage Groupings in the Forthcoming (Eighth) Edition of the TNM Classification for Lung Cancer*. *J Thorac Oncol*, 2016. **11**(1): p. 39-51.
2. Bray, F., et al., *Global cancer statistics 2018: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries*. *CA Cancer J Clin*, 2018. **68**(6): p. 394-424.
3. Swanson, S.J., et al., *Video-assisted thoracic surgery lobectomy: report of CALGB 39802--a prospective, multi-institution feasibility study*. *J Clin Oncol*, 2007. **25**(31): p. 4993-7.
4. Solaini, L., et al., *Video-assisted thoracic surgery major pulmonary resections. Present experience*. *Eur J Cardiothorac Surg*, 2001. **20**(3): p. 437-42.
5. McKenna, R.J., Jr., W. Houck, and C.B. Fuller, *Video-assisted thoracic surgery lobectomy: experience with 1,100 cases*. *Ann Thorac Surg*, 2006. **81**(2): p. 421-5; discussion 425-6.
6. Whitson, B.A., et al., *Surgery for early-stage non-small cell lung cancer: a systematic review of the video-assisted thoracoscopic surgery versus thoracotomy approaches to lobectomy*. *Ann Thorac Surg*, 2008. **86**(6): p. 2008-16; discussion 2016-8.
7. McKenna, R.J., Jr., et al., *Is lobectomy by video-assisted thoracic surgery an adequate cancer operation?* *Ann Thorac Surg*, 1998. **66**(6): p. 1903-8.
8. Nomori, H., et al., *What is the advantage of a thoracoscopic lobectomy over a limited thoracotomy procedure for lung cancer surgery?* *Ann Thorac Surg*, 2001. **72**(3): p. 879-84.
9. Iwasaki, A., et al., *Is video-assisted thoracoscopic surgery suitable for resection of primary lung cancer?* *Thorac Cardiovasc Surg*, 1997. **45**(1): p. 13-5.
10. Roviario, G., et al., *Long-term survival after videothoracoscopic lobectomy for stage I lung cancer*. *Chest*, 2004. **126**(3): p. 725-32.
11. Shigemura, N., et al., *Long-term outcomes after a variety of video-assisted thoracoscopic lobectomy approaches for clinical stage IA lung cancer: a multi-institutional study*. *J Thorac Cardiovasc Surg*, 2006. **132**(3): p. 507-12.
12. Walker, W.S., et al., *Long-term outcomes following VATS lobectomy for non-small cell bronchogenic carcinoma*. *Eur J Cardiothorac Surg*, 2003. **23**(3): p. 397-402.
13. Sugiura, H., et al., *Long-term benefits for the quality of life after video-assisted thoracoscopic lobectomy in patients with lung cancer*. *Surg Laparosc Endosc Percutan Tech*, 1999. **9**(6): p. 403-8.
14. Goldstraw, P., *Report on the international workshop on intrathoracic staging*. London, October 1996. *Lung Cancer*, 1997. **18**(1): p. 107-111.
15. Izbicki, J.R., et al., *Impact of radical systematic mediastinal lymphadenectomy on tumor staging in lung cancer*. *Ann Thorac Surg*, 1995. **59**(1): p. 209-14.
16. Rami-Porta, R., C. Wittekind, and P. Goldstraw, *Complete resection in lung cancer surgery: proposed definition*. *Lung Cancer*, 2005. **49**(1): p. 25-33.
17. Graham, A.N.J., et al., *Systematic nodal dissection in the intrathoracic staging of patients with non-small cell lung cancer*. *The Journal of Thoracic and Cardiovascular Surgery*, 1999. **117**(2): p. 246-251.
18. Naruke, T., et al., *Lymph node sampling in lung cancer: how should it be done?* *Eur J Cardiothorac Surg*, 1999. **16 Suppl 1**: p. S17-24.
19. Ichinose, Y., et al., *Completely resected stage IIIA non-small cell lung cancer: the significance of primary tumor location and N2 station*. *J Thorac Cardiovasc Surg*, 2001. **122**(4): p. 803-8.
20. De Leyn, P., et al., *Role of cervical mediastinoscopy in staging of non-small cell lung cancer without enlarged mediastinal lymph nodes on CT scan*. *Eur J Cardiothorac Surg*, 1997. **12**(5): p. 706-12.
21. Verhagen, A.F., et al., *FDG-PET in staging lung cancer: how does it change the algorithm?* *Lung Cancer*, 2004. **44**(2): p. 175-81.
22. *[Intraoperative lymph node staging in bronchogenic carcinoma surgery. Consensus report]*. *Arch Bronconeumol*, 2001. **37**(11): p. 495-503.
23. Keller, S.M., et al., *Mediastinal lymph node dissection improves survival in patients with stages II and IIIa non-small cell lung cancer*. Eastern Cooperative Oncology Group. *Ann Thorac Surg*, 2000. **70**(2): p. 358-65; discussion 365-6.
24. Fernando, H.C. and P. Goldstraw, *The accuracy of clinical evaluative intrathoracic staging in lung cancer as assessed by postsurgical pathologic staging*. *Cancer*, 1990. **65**(11): p. 2503-2506.



25. Goldstraw, P., et al., Surgical management of non-small-cell lung cancer with ipsilateral mediastinal node metastasis (N2 disease). *J Thorac Cardiovasc Surg*, 1994. **107**(1): p. 19-27; discussion 27-8.
26. Martini, N. and B.J. Flehinger, The role of surgery in N2 lung cancer. *Surg Clin North Am*, 1987. **67**(5): p. 1037-49.
27. Maggi, G., et al., Resection and radical lymphadenectomy for lung cancer: prognostic significance of lymphatic metastases. *Int Surg*, 1990. **75**(1): p. 17-21.
28. Wu, Y., et al., A randomized trial of systematic nodal dissection in resectable non-small cell lung cancer. *Lung Cancer*, 2002. **36**(1): p. 1-6.
29. Lardinois, D., et al., Morbidity, survival, and site of recurrence after mediastinal lymph-node dissection versus systematic sampling after complete resection for non-small cell lung cancer. *Ann Thorac Surg*, 2005. **80**(1): p. 268-74; discussion 274-5.
30. Ishida, T., et al., Strategy for lymphadenectomy in lung cancer three centimeters or less in diameter. *The Annals of Thoracic Surgery*, 1990. **50**(5): p. 708-713.
31. Konaka, C., et al., Peripheral non-small cell lung cancers 2.0 cm or less in diameter: proposed criteria for limited pulmonary resection based upon clinicopathological presentation. *Lung Cancer*, 1998. **21**(3): p. 185-91.
32. Miller, D.L., et al., Surgical treatment of non-small cell lung cancer 1 cm or less in diameter. *Ann Thorac Surg*, 2002. **73**(5): p. 1545-50; discussion 1550-1.
33. Zhou, Q., et al., Clinicopathologic features in resected subcentimeter lung cancer--status of lymph node metastases. *Interact Cardiovasc Thorac Surg*, 2010. **10**(1): p. 53-7.
34. Ginsberg, R.J. and L.V. Rubinstein, Randomized trial of lobectomy versus limited resection for T1 N0 non-small cell lung cancer. *Lung Cancer Study Group. Ann Thorac Surg*, 1995. **60**(3): p. 615-22; discussion 622-3.
35. Linden, P.A., et al., Lung resection in patients with preoperative FEV1 < 35% predicted. *Chest*, 2005. **127**(6): p. 1984-90.
36. Martin-Ucar, A.E., et al., A case-matched study of anatomical segmentectomy versus lobectomy for stage I lung cancer in high-risk patients. *Eur J Cardiothorac Surg*, 2005. **27**(4): p. 675-9.
37. Watanabe, S., et al., Recent results of postoperative mortality for surgical resections in lung cancer. *Ann Thorac Surg*, 2004. **78**(3): p. 999-1002; discussion 1002-3.
38. Jackevicius, A., S. Cicenias, and P. Naujokaitis, Limited resection of lung cancer. *Acta chirurgica Hungarica*, 1999. **38**(1): p. 49-51.
39. Tsubota, N., et al., Ongoing prospective study of segmentectomy for small lung tumors. Study Group of Extended Segmentectomy for Small Lung Tumor. *Ann Thorac Surg*, 1998. **66**(5): p. 1787-90.
40. Landreneau, R.J., et al., Wedge resection versus lobectomy for stage I (T1 N0 M0) non-small-cell lung cancer. *J Thorac Cardiovasc Surg*, 1997. **113**(4): p. 691-8; discussion 698-700.
41. Wisnivesky, J.P., et al., Radiation therapy for the treatment of unresected stage I-II non-small cell lung cancer. *Chest*, 2005. **128**(3): p. 1461-7.
42. Raz, D.J., et al., Natural history of stage I non-small cell lung cancer: implications for early detection. *Chest*, 2007. **132**(1): p. 193-9.
43. Janssen-Heijnen, M.L., et al., Prevalence of co-morbidity in lung cancer patients and its relationship with treatment: a population-based study. *Lung Cancer*, 1998. **21**(2): p. 105-13.
44. Mery, C.M., et al., Similar long-term survival of elderly patients with non-small cell lung cancer treated with lobectomy or wedge resection within the surveillance, epidemiology, and end results database. *Chest*, 2005. **128**(1): p. 237-45.
45. Qiao, X., et al., The role of radiotherapy in treatment of stage I non-small cell lung cancer. *Lung Cancer*, 2003. **41**(1): p. 1-11.
46. Herder, G.J., et al., Clinical prediction model to characterize pulmonary nodules: validation and added value of 18F-fluorodeoxyglucose positron emission tomography. *Chest*, 2005. **128**(4): p. 2490-6.
47. Purdy, J.A., Dose to normal tissues outside the radiation therapy patient's treated volume: a review of different radiation therapy techniques. *Health Phys*, 2008. **95**(5): p. 666-76.
48. Timmerman, R., et al., Excessive toxicity when treating central tumors in a phase II study of stereotactic body radiation therapy for medically inoperable early-stage lung cancer. *J Clin Oncol*, 2006. **24**(30): p. 4833-9.
49. Onishi, H., et al., Hypofractionated stereotactic radiotherapy (HypoFXSRT) for stage I non-small cell lung cancer: updated results of 257 patients in a Japanese multi-institutional study. *J Thorac Oncol*, 2007. **2**(7 Suppl 3): p. S94-100.
50. Ball T et al, 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. *Lancet Oncol*. 2019 Apr;20(4):494-503.



51. Nagata, Y., et al., *Prospective Trial of Stereotactic Body Radiation Therapy for Both Operable and Inoperable T1N0M0 Non-Small Cell Lung Cancer: Japan Clinical Oncology Group Study JCOG0403*. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 2015. **93**(5): p. 989-96.
52. Nguyen, N.P., et al., *Can stereotactic fractionated radiation therapy become the standard of care for early stage non-small cell lung carcinoma*. *Cancer Treat Rev*, 2008. **34**(8): p. 719-27.
53. Lencioni, R., et al., *Radiofrequency ablation of lung malignancies: where do we stand?* *Cardiovasc Intervent Radiol*, 2004. **27**(6): p. 581-90.
54. Abbas, G., et al., *Ablative treatments for lung tumors: radiofrequency ablation, stereotactic radiosurgery, and microwave ablation*. *Thorac Surg Clin*, 2007. **17**(2): p. 261-71.
55. Hiraki, T., et al., *Pneumothorax, pleural effusion, and chest tube placement after radiofrequency ablation of lung tumors: incidence and risk factors*. *Radiology*, 2006. **241**(1): p. 275-83.
56. *Chemotherapy in non-small cell lung cancer: a meta-analysis using updated data on individual patients from 52 randomised clinical trials*. *Non-small Cell Lung Cancer Collaborative Group*. *BMJ*, 1995. **311**(7010): p. 899-909.
57. Pignon, J.P., et al., *Lung adjuvant cisplatin evaluation: a pooled analysis by the LACE Collaborative Group*. *J Clin Oncol*, 2008. **26**(21): p. 3552-9.
58. Pisters, K.M., et al., *Cancer Care Ontario and American Society of Clinical Oncology adjuvant chemotherapy and adjuvant radiation therapy for stages I-IIIa resectable non small-cell lung cancer guideline*. *J Clin Oncol*, 2007. **25**(34): p. 5506-18.
59. Arriagada, R., et al., *Long-term results of the international adjuvant lung cancer trial evaluating adjuvant Cisplatin-based chemotherapy in resected lung cancer*. *J Clin Oncol*, 2010. **28**(1): p. 35-42.
60. Douillard, J.Y., et al., *Adjuvant vinorelbine plus cisplatin versus observation in patients with completely resected stage IB-IIIa non-small-cell lung cancer (Adjuvant Navelbine International Trialist Association [ANITA]): a randomised controlled trial*. *Lancet Oncol*, 2006. **7**(9): p. 719-27.
61. Butts, C.A., et al., *Randomized phase III trial of vinorelbine plus cisplatin compared with observation in completely resected stage IB and II non-small-cell lung cancer: updated survival analysis of JBR-10*. *J Clin Oncol*, 2010. **28**(1): p. 29-34.
62. Burdett, S., et al., *Adjuvant chemotherapy for resected early-stage non-small cell lung cancer*. *Cochrane Database Syst Rev*, 2015(3): p. Cd011430.
63. Strauss, G.M., et al., *Adjuvant paclitaxel plus carboplatin compared with observation in stage IB non-small-cell lung cancer: CALGB 9633 with the Cancer and Leukemia Group B, Radiation Therapy Oncology Group, and North Central Cancer Treatment Group Study Groups*. *J Clin Oncol*, 2008. **26**(31): p. 5043-51.
64. Olaussen, K.A., et al., *DNA Repair by ERCC1 in Non-Small-Cell Lung Cancer and Cisplatin-Based Adjuvant Chemotherapy*. *New England Journal of Medicine*, 2006. **355**(10): p. 983-991.
65. Zhong, W.Z., et al., *Gefitinib versus vinorelbine plus cisplatin as adjuvant treatment for stage II-IIIa (N1-N2) EGFR-mutant NSCLC (ADJUVANT/CTONG1104): a randomised, open-label, phase 3 study*. *Lancet Oncol*, 2018. **19**(1): p. 139-148.
66. Wu, Y.-L., et al., *CTONG1104: Adjuvant gefitinib versus chemotherapy for resected N1-N2 NSCLC with EGFR mutation—Final overall survival analysis of the randomized phase III trial 1 analysis of the randomized phase III trial*. *Journal of Clinical Oncology*, 2020. **38**(15_suppl): p. 9005-9005.
67. Yue, D., et al., *Erlotinib versus vinorelbine plus cisplatin as adjuvant therapy in Chinese patients with stage IIIa EGFR mutation-positive non-small-cell lung cancer (EVAN): a randomised, open-label, phase 2 trial*. *Lancet Respir Med*, 2018. **6**(11): p. 863-873.
68. Pennell, N.A., et al., *SELECT: A Phase II Trial of Adjuvant Erlotinib in Patients With Resected Epidermal Growth Factor Receptor-Mutant Non-Small-Cell Lung Cancer*. *J Clin Oncol*, 2019. **37**(2): p. 97-104.
69. Li, N., et al., *Pemetrexed-carboplatin adjuvant chemotherapy with or without gefitinib in resected stage IIIa-N2 non-small cell lung cancer harbouring EGFR mutations: a randomized, phase II study*. *Ann Surg Oncol*, 2014. **21**(6): p. 2091-6.
70. Wu, Y.-L., et al., *Osimertinib in Resected EGFR-Mutated Non-Small-Cell Lung Cancer*. *New England Journal of Medicine*, 2020.
71. Herbst RS, et al., *Adjuvant Osimertinib for Resected EGFR-Mutated Stage IB-IIIa Non-Small-Cell Lung Cancer: Updated Results From the Phase III Randomized ADAURA Trial*. *Journal of Clinical Oncology* 2023 **41**:10, 1830-1840
72. Herbst RS, et al., *Overall survival analysis from the ADAURA trial of adjuvant osimertinib in patients with resected EGFR-mutated (EGFRm) stage IB-IIIa non-small cell lung cancer (NSCLC)*. *ASCO* 2023.
73. Felipe E. et al. *Adjuvant atezolizumab after adjuvant chemotherapy in resected stage IB-IIIa non-small-cell lung cancer (IMpower010): a randomised, multicentre, open-label, phase 3 trial*. *Lancet* 2021 **398**(10308), P1344-1357.



74. O'Brien M., et al, Pembrolizumab versus placebo as adjuvant therapy for completely resected stage IB–IIIA non-small-cell lung cancer (PEARLS/KEYNOTE-091): an interim analysis of a randomised, triple-blind, phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2022. **23**(10), P1274–1286.
75. Sawyer, T.E., et al., The impact of surgical adjuvant thoracic radiation therapy for patients with nonsmall cell lung carcinoma with ipsilateral mediastinal lymph node involvement. *Cancer*, 1997. **80**(8): p. 1399-1408.
76. Taylor, N.A., et al., Postoperative radiotherapy increases locoregional control of patients with stage IIIA non-small-cell lung cancer treated with induction chemotherapy followed by surgery. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 2003. **56**(3): p. 616-25.
77. Postoperative radiotherapy in non-small-cell lung cancer: systematic review and meta-analysis of individual patient data from nine randomised controlled trials. PORT Meta-analysis Trialists Group. *Lancet*, 1998. **352**(9124): p. 257-63.
78. Dautzenberg, B., et al., A controlled study of postoperative radiotherapy for patients with completely resected nonsmall cell lung carcinoma. Groupe d'Etude et de Traitement des Cancers Bronchiques. *Cancer*, 1999. **86**(2): p. 265-73.
79. Lally, B.E., et al., Postoperative radiotherapy for stage II or III non-small-cell lung cancer using the surveillance, epidemiology, and end results database. *J Clin Oncol*, 2006. **24**(19): p. 2998-3006.
80. Trodella, L., et al., Adjuvant radiotherapy in non-small cell lung cancer with pathological stage I: definitive results of a phase III randomized trial. *Radiother Oncol*, 2002. **62**(1): p. 11-9.
81. Park, J.H., P2-202: Postoperative adjuvant therapy for stage IIIA non small cell lung cancer. *Journal of Thoracic Oncology*, 2007. **2**(8, Supplement): p. S651.
82. Burdett, S., et al., Postoperative radiotherapy for non-small cell lung cancer. *Cochrane Database Syst Rev*, 2016. **9**(9): p. Cd002142.
83. Mountain, C.F. and C.M. Dresler, Regional lymph node classification for lung cancer staging. *Chest*, 1997. **111**(6): p. 1718-23.
84. Detterbeck, F.C., M.P. Rivera, and M. Socinski, *Diagnosis and Treatment of Lung Cancer: An Evidence-based Guide for the Practicing Clinician*. 2001: W.B. Saunders Company.
85. Venissac, N., M. Alifano, and J. Mouroux, Video-assisted mediastinoscopy: experience from 240 consecutive cases. *Ann Thorac Surg*, 2003. **76**(1): p. 208-12.
86. Leschber, G., G. Holinka, and A. Linder, Video-assisted mediastinoscopic lymphadenectomy (VAMLA)--a method for systematic mediastinal lymphnode dissection. *Eur J Cardiothorac Surg*, 2003. **24**(2): p. 192-5.
87. Silvestri, G.A., et al., Noninvasive staging of non-small cell lung cancer: ACCP evidenced-based clinical practice guidelines (2nd edition). *Chest*, 2007. **132**(3 Suppl): p. 178s-201s.
88. Detterbeck, F.C., et al., Invasive mediastinal staging of lung cancer: ACCP evidence-based clinical practice guidelines (2nd edition). *Chest*, 2007. **132**(3 Suppl): p. 202s-220s.
89. Smulders, S.A., et al., Surgical mediastinal staging in daily practice. *Lung Cancer*, 2005. **47**(2): p. 243-51.
90. De Leyn, P., et al., ESTS guidelines for preoperative lymph node staging for non-small cell lung cancer. *Eur J Cardiothorac Surg*, 2007. **32**(1): p. 1-8.
91. Guarize, J., et al., Endobronchial Ultrasound Transbronchial Needle Aspiration in Thoracic Diseases: Much More than Mediastinal Staging. *Canadian respiratory journal*, **2018**. 2018: p. 4269798-4269798.
92. Ge, X., et al., Comparison of Endobronchial Ultrasound-Guided Fine Needle Aspiration and Video-Assisted Mediastinoscopy for Mediastinal Staging of Lung Cancer. *Lung*, 2015. **193**(5): p. 757-66.
93. Lorent, N., et al., Long-term survival of surgically staged IIIA-N2 non-small-cell lung cancer treated with surgical combined modality approach: analysis of a 7-year prospective experience. *Ann Oncol*, 2004. **15**(11): p. 1645-53.
94. Albain, K.S., et al., Radiotherapy plus chemotherapy with or without surgical resection for stage III non-small-cell lung cancer: a phase III randomised controlled trial. *Lancet*, 2009. **374**(9687): p. 379-86.
95. van Meerbeeck, J.P., et al., Randomized controlled trial of resection versus radiotherapy after induction chemotherapy in stage IIIA-N2 non-small-cell lung cancer. *J Natl Cancer Inst*, 2007. **99**(6): p. 442-50.
96. Burt, M.E., et al., Results of surgical treatment of stage III lung cancer invading the mediastinum. *Surg Clin North Am*, 1987. **67**(5): p. 987-1000.
97. McCaughan, B.C., et al., Chest wall invasion in carcinoma of the lung. Therapeutic and prognostic implications. *J Thorac Cardiovasc Surg*, 1985. **89**(6): p. 836-41.
98. Pastorino, U., Benefits of neoadjuvant chemotherapy in NSCLC. *Chest*, 1996. **109**(5 Suppl): p. 96s-101s.



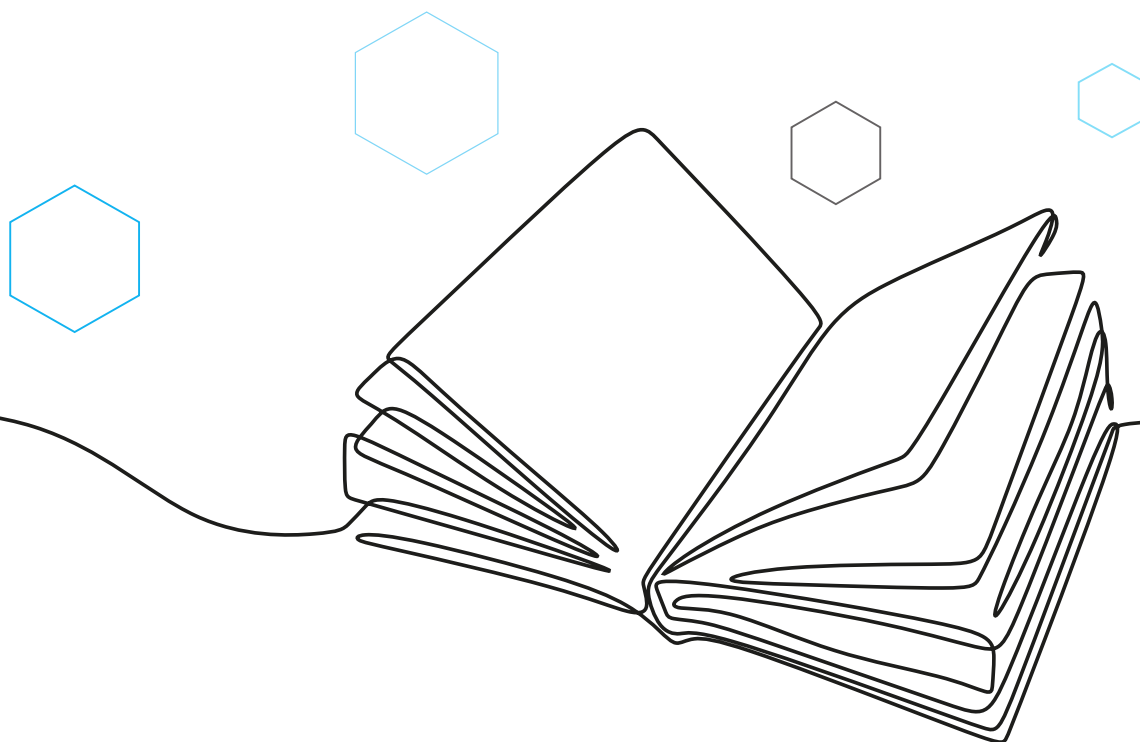
99. Burdett, S., L.A. Stewart, and L. Ryzdewska, A systematic review and meta-analysis of the literature: chemotherapy and surgery versus surgery alone in non-small cell lung cancer. *J Thorac Oncol*, 2006. **1**(7): p. 611-21.
100. Van Zandwijk, N., et al., Gemcitabine and cisplatin as induction regimen for patients with biopsy-proven stage IIIA N2 non-small-cell lung cancer: a phase II study of the European Organization for Research and Treatment of Cancer Lung Cancer Cooperative Group (EORTC 08955). *J Clin Oncol*, 2000. **18**(14): p. 2658-64.
101. Biesma, B., et al., Docetaxel and cisplatin as induction chemotherapy in patients with pathologically-proven stage IIIA N2 non-small cell lung cancer: a phase II study of the European organization for research and treatment of cancer (EORTC 08984). *Eur J Cancer*, 2006. **42**(10): p. 1399-406.
102. O'Brien, M.E., et al., Carboplatin and paclitaxel (Taxol) as an induction regimen for patients with biopsy-proven stage IIIA N2 non-small cell lung cancer. an EORTC phase II study (EORTC 08958). *Eur J Cancer*, 2003. **39**(10): p. 1416-22.
103. Delbaldo, C., et al., Benefits of adding a drug to a single-agent or a 2-agent chemotherapy regimen in advanced non-small-cell lung cancer: a meta-analysis. *Jama*, 2004. **292**(4): p. 470-84.
104. De Marinis, F., et al., Gemcitabine, paclitaxel, and cisplatin as induction chemotherapy for patients with biopsy-proven Stage IIIA(N2) non-small cell lung carcinoma: a Phase II multicenter study. *Cancer*, 2003. **98**(8): p. 1707-15.
105. Cappuzzo, F., et al., Phase II study of gemcitabine-cisplatin-paclitaxel triplet as induction chemotherapy in inoperable, locally-advanced non-small cell lung cancer. *Lung Cancer*, 2003. **42**(3): p. 355-61.
106. Garrido, P., et al., Long-term survival associated with complete resection after induction chemotherapy in stage IIIA (N2) and IIIB (T4N0-1) non-small-cell lung cancer patients: the Spanish Lung Cancer Group Trial 9901. *J Clin Oncol*, 2007. **25**(30): p. 4736-42.
107. Lim, E., et al., Preoperative versus postoperative chemotherapy in patients with resectable non-small cell lung cancer: systematic review and indirect comparison meta-analysis of randomized trials. *J Thorac Oncol*, 2009. **4**(11): p. 1380-8.
108. Preoperative chemotherapy for non-small-cell lung cancer: a systematic review and meta-analysis of individual participant data. *Lancet*, 2014. **383**(9928): p. 1561-71.
109. Schaaqe, E.E., et al., Tumor response and toxicity of neoadjuvant erlotinib in patients with early-stage non-small-cell lung cancer. *J Clin Oncol*, 2012. **30**(22): p. 2731-8.
110. Lara-Guerra, H., et al., Phase II study of preoperative gefitinib in clinical stage I non-small-cell lung cancer. *J Clin Oncol*, 2009. **27**(36): p. 6229-36.
111. Zhang, C., et al., Neoadjuvant Crizotinib in Resectable Locally Advanced Non-Small Cell Lung Cancer with ALK Rearrangement. *J Thorac Oncol*, 2019. **14**(4): p. 726-731.
112. Forde, P.M., et al., Neoadjuvant PD-1 Blockade in Resectable Lung Cancer. *N Engl J Med*, 2018. **378**(21): p. 1976-1986.
113. Rusch, V.W., et al., Neoadjuvant atezolizumab in resectable non-small cell lung cancer (NSCLC): Initial results from a multicenter study (LCMC3). *Journal of Clinical Oncology*, 2018. **36**(15_suppl): p. 8541-8541.
114. Cascone, T., et al., Neoadjuvant nivolumab or nivolumab plus ipilimumab in operable non-small cell lung cancer: the phase 2 randomized NEOSTAR trial. *Nat Med*, 2021. **27**(3): p. 504-514.
115. Shu, C.A., et al., Neoadjuvant atezolizumab and chemotherapy in patients with resectable non-small-cell lung cancer: an open-label, multicentre, single-arm, phase 2 trial. *Lancet Oncol*, 2020. **21**(6): p. 786-795.
116. Provencio, M., et al., Neoadjuvant chemotherapy and nivolumab in resectable non-small-cell lung cancer (NADIM): an open-label, multicentre, single-arm, phase 2 trial. *The Lancet Oncology*, 2020. **21**(11): p. 1413-1422.
117. Forde P. et al. Neoadjuvant Nivolumab plus Chemotherapy in Resectable Lung Cancer. *N Engl J Med* 2022; **386**:1973-1985.
118. Heymach J, et al. CT005 - AEGEAN: A phase 3 trial of neoadjuvant durvalumab + chemotherapy followed by adjuvant durvalumab in patients with resectable NSCLC. *AACR 2023*.
119. Wakelee H., et al. KEYNOTE-671: Randomized, double-blind, phase 3 study of pembrolizumab or placebo plus platinum based chemotherapy followed by resection and pembrolizumab or placebo for early stage NSCLC. *ASCO 2023*.
120. Albain, K.S., et al., Concurrent cisplatin/etoposide plus chest radiotherapy followed by surgery for stages IIIA (N2) and IIIB non-small-cell lung cancer: mature results of Southwest Oncology Group phase II study 8805. *J Clin Oncol*, 1995. **13**(8): p. 1880-92.
121. Semik, M., et al., Preoperative chemotherapy with and without additional radiochemotherapy: benefit and risk for surgery of stage III non-small cell lung cancer. *Eur J Cardiothorac Surg*, 2004. **26**(6): p. 1205-1210.



122. Higgins, K., et al., Preoperative chemotherapy versus preoperative chemoradiotherapy for stage III (N2) non-small-cell lung cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 2009. **75**(5): p. 1462-7.
123. Pless, M., et al., Induction chemoradiation in stage IIIA/N2 non-small-cell lung cancer: a phase 3 randomised trial. *Lancet*, 2015. **386**(9998): p. 1049-56.
124. Senan, S., et al., Literature-based recommendations for treatment planning and execution in high-dose radiotherapy for lung cancer. *Radiother Oncol*, 2004. **71**(2): p. 139-46.
125. Ramella, S., et al., Adding ipsilateral V20 and V30 to conventional dosimetric constraints predicts radiation pneumonitis in stage IIIA-B NSCLC treated with combined-modality therapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 2010. **76**(1): p. 110-5.
126. Van Schil, P., et al., Morbidity and mortality in the surgery arm of EORTC 08941 trial. *Eur Respir J*, 2005. **26**(2): p. 192-7.
127. Fowler, W.C., et al., Postoperative complications after combined neoadjuvant treatment of lung cancer. *Ann Thorac Surg*, 1993. **55**(4): p. 986-9.
128. Deutsch, M., et al., Phase II study of neoadjuvant chemotherapy and radiation therapy with thoracotomy in the treatment of clinically staged IIIA non-small cell lung cancer. *Cancer*, 1994. **74**(4): p. 1243-52.
129. Fujita, S., et al., Postoperative complications after induction chemoradiotherapy in patients with non-small-cell lung cancer. *Eur J Cardiothorac Surg*, 2006. **29**(6): p. 896-901.
130. Robinson, C.G., et al., Postoperative radiotherapy for pathologic N2 non-small-cell lung cancer treated with adjuvant chemotherapy: a review of the National Cancer Data Base. *J Clin Oncol*, 2015. **33**(8): p. 870-6.
131. Le Pechoux C et al, Postoperative radiotherapy versus no postoperative radiotherapy in patients with completely resected non-small-cell lung cancer and proven mediastinal N2 involvement (Lung ART): an open-label, randomised, phase 3 trial. *Lancet Oncol*. 2022 Jan;23(1):104-114.
132. Zhouguang Hui et al, Effect of Postoperative Radiotherapy for Patients With pIIIA-N2 Non-Small Cell Lung Cancer After Complete Resection and Adjuvant Chemotherapy. HYPERLINK "<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8227450/>" *JAMA Oncol*. 2021 Aug; 7(8): 1-8.
133. Role of Postoperative Radiotherapy in the Management for Resected NSCLC – Decision Criteria in Clinical Routine Pre- and Post-LungART. *Clin Lung Cancer*. 2021 Nov;22(6):579-586.
134. Dillman, R.O., et al., Improved survival in stage III non-small-cell lung cancer: seven-year follow-up of cancer and leukemia group B (CALGB) 8433 trial. *J Natl Cancer Inst*, 1996. **88**(17): p. 1210-5.
135. Sause, W., et al., Final results of phase III trial in regionally advanced unresectable non-small cell lung cancer: Radiation Therapy Oncology Group, Eastern Cooperative Oncology Group, and Southwest Oncology Group. *Chest*, 2000. **117**(2): p. 358-64.
136. Le Chevalier, T., et al., Radiotherapy alone versus combined chemotherapy and radiotherapy in unresectable non-small cell lung carcinoma. *Lung Cancer*, 1994. **10 Suppl 1**: p. S239-44.
137. Chemotherapy for non-small cell lung cancer. *Cochrane Database Syst Rev*, 2000(2): p. Cd002139.
138. Okawara, G., et al., Management of unresected stage III non-small cell lung cancer: a systematic review. *J Thorac Oncol*, 2006. **1**(4): p. 377-93.
139. Furuse, K., et al., Phase III study of concurrent versus sequential thoracic radiotherapy in combination with mitomycin, vindesine, and cisplatin in unresectable stage III non-small-cell lung cancer. *J Clin Oncol*, 1999. **17**(9): p. 2692-9.
140. Curran, W.J., Jr., et al., Sequential vs. concurrent chemoradiation for stage III non-small cell lung cancer: randomized phase III trial RTOG 9410. *J Natl Cancer Inst*, 2011. **103**(19): p. 1452-60.
141. Aupérin, A., et al., Meta-Analysis of Concomitant Versus Sequential Radiochemotherapy in Locally Advanced Non-Small-Cell Lung Cancer. *Journal of Clinical Oncology*, 2010. **28**(13): p. 2181-2190.
142. Bradley, J.D., et al., Standard-dose versus high-dose conformal radiotherapy with concurrent and consolidation carboplatin plus paclitaxel with or without cetuximab for patients with stage IIIA or IIIB non-small-cell lung cancer (RTOG 0617): a randomised, two-by-two factorial phase 3 study. *Lancet Oncol*, 2015. **16**(2): p. 187-99.
143. Perez, C.A., et al., Impact of tumor control on survival in carcinoma of the lung treated with irradiation. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 1986. **12**(4): p. 539-47.
144. Cox, J.D., et al., Dose intensity of radiation therapy in non-small cell carcinoma of the lung: a review of RTOG data and strategies. *Lung Cancer*, 1994. **10**: p. S161-S166.
145. Sause, W.T., et al., Radiation Therapy Oncology Group (RTOG) 88-08 and Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) 4588: preliminary results of a phase III trial in regionally advanced, unresectable non-small-cell lung cancer. *J Natl Cancer Inst*, 1995. **87**(3): p. 198-205.



146. Saunders, M., et al., Continuous, hyperfractionated, accelerated radiotherapy (CHART) versus conventional radiotherapy in non-small cell lung cancer: mature data from the randomised multicentre trial. CHART Steering committee. *Radiother Oncol*, 1999. **52**(2): p. 137-48.
147. Saunders, M., et al., Continuous hyperfractionated accelerated radiotherapy (CHART) versus conventional radiotherapy in non-small-cell lung cancer: a randomised multicentre trial. CHART Steering Committee. *Lancet*, 1997. **350**(9072): p. 161-5.
148. Din OS et al: Accelerated hypo-fractionated radiotherapy for non small cell lung cancer: results from 4 UK centres. *Radiother Oncol* 2013 Oct;**109**(1): 8-12.
149. Kelly V et al: Long term local tumour control in inoperable NSCLC treated with accelerated hypofractionated radiotherapy and concurrent cisplatin and vinorelbin. *Lung Cancer Volume 91, Supplement 1, January 2016, Page S49*.
150. Filippi AR et al: DUART: durvalumab after radiotherapy in patients with unresectable, stage III NSCLC who are ineligible for chemotherapy. *Future Oncol*. 2021 Dec;**17**(34):4657-4663.
151. Nestle U et al: ESTRO ACROP guidelines for target volume definition in the treatment of locally advanced non-small cell lung cancer *Radiother Oncol*. 2018 Apr;**127**(1): 1-5.
152. Nestle U et al. Imaging-based target volume reduction in chemoradiotherapy for locally advanced non-small-cell lung cancer (PET-Plan): a multicentre, open-label, randomised, controlled trial. *Lancet Oncol*. 2020 Apr;**21**(4): 581-592.
153. Speirs CK, et al., Heart Dose Is an Independent Dosimetric Predictor of Overall Survival in Locally Advanced Non-Small Cell Lung Cancer. *J Thorac Oncol*. 2017 Feb;**12**(2): 293-301.
154. Antonia, S.J., et al., Durvalumab after Chemoradiotherapy in Stage III Non-Small-Cell Lung Cancer. *N Engl J Med*, 2017. **377**(20): p. 1919-1929.
155. Antonia, S.J., et al., Overall Survival with Durvalumab after Chemoradiotherapy in Stage III NSCLC. *N Engl J Med*, 2018.
156. Pepe, C., et al., Adjuvant vinorelbine and cisplatin in elderly patients: National Cancer Institute of Canada and Intergroup Study JBR.10. *J Clin Oncol*, 2007. **25**(12): p. 1553-61.
157. Früh, M., et al., Pooled analysis of the effect of age on adjuvant cisplatin-based chemotherapy for completely resected non-small-cell lung cancer. *J Clin Oncol*, 2008. **26**(21): p. 3573-81.
158. Gilligan, D., et al., Preoperative chemotherapy in patients with resectable non-small cell lung cancer: results of the MRC LU22/ NVALT 2/ EORTC 08012 multicentre randomised trial and update of systematic review. *Lancet*, 2007. **369**(9577): p. 1929-37.
159. Auperin, A., et al., Meta-analysis of concomitant versus sequential radiochemotherapy in locally advanced non-small-cell lung cancer. *J Clin Oncol*, 2010. **28**(13): p. 2181-90.
160. Gray, J.E., et al., Three-Year Overall Survival with Durvalumab after Chemoradiotherapy in Stage III NSCLC-Update from PACIFIC. *J Thorac Oncol*, 2019.





LINEE GUIDA 2023 PER IL TRATTAMENTO DEL TUMORE POLMONARE NON A PICCOLE CELLULE (NSCLC)

60

TRATTAMENTO DEL NSCLC METASTATICO CON ALTERAZIONI GENICHE DRIVER

60

EGFR

68

ALK

72

ROS1

74

BRAF

75

ALTRI TARGET





TRATTAMENTO DEL NSCLC METASTATICO CON ALTERAZIONI GENICHE DRIVER

EGFR

L'utilizzo degli inibitori della tirosin-chinasi (TKIs) del recettore dell'Epidermal Growth Factor (EGFR) ha radicalmente cambiato l'approccio al trattamento del carcinoma del polmone non a piccole cellule (NSCLC) esprime le mutazioni di EGFR. Lo studio randomizzato di fase III denominato IPASS (Iressa Pan-Asian Study) ha confrontato gefitinib versus carboplatino + paclitaxel in 1.217 pazienti asiatici, candidati a trattamento di I linea per NSCLC avanzato [1]. I pazienti erano selezionati sulla base di caratteristiche cliniche (adenocarcinoma, pazienti non fumatori oppure ex fumatori con storia di fumo leggero), ma non era prevista alcuna selezione sulla base di fattori molecolari. Lo studio IPASS era disegnato per dimostrare la non-inferiorità di gefitinib rispetto alla chemioterapia, e l'obiettivo primario dello studio era la sopravvivenza libera da progressione (PFS). Il risultato nella popolazione complessiva ha dimostrato la non-inferiorità del gefitinib rispetto a carboplatino + paclitaxel, ed un vantaggio statisticamente significativo in termini di PFS in favore del gefitinib (Hazard Ratio [HR] 0.74, intervallo di confidenza al 95% 0.65– 0.85, $p < 0.0001$). La PFS mediana era simile tra i due bracci di trattamento (5.7 versus 5.8 mesi per gefitinib e chemioterapia, rispettivamente). Nessuna differenza è stata riportata in termini di sopravvivenza globale (OS) tra i due bracci di trattamento con una mediana di 18.6 mesi per gefitinib e 17.3 mesi per la chemioterapia (HR 0.90) [2]. L'analisi dei fattori molecolari, condotta sul sottogruppo limitato di pazienti per i quali era disponibile materiale tumorale sufficiente per le analisi di laboratorio (campione pari a circa un terzo della popolazione totale in studio), ha evidenziato un'interazione significativa tra efficacia del trattamento e presenza di mutazioni dell'EGFR. Infatti, in termini di PFS, gefitinib risultava significativamente più efficace della chemioterapia nel sottogruppo di pazienti con mutazioni dell'EGFR (HR 0.48, 95%CI 0.36–0.64, $p < 0.0001$), mentre la chemioterapia risultava significativamente più efficace nel sottogruppo di pazienti non mutati (HR 2.85, intervallo di confidenza al 95% 2.05–3.98, $p < 0.0001$). Uno studio randomizzato condotto in Giappone (NEJ 002, North East Japan), che confrontava gefitinib versus carboplatino + paclitaxel come trattamento di I linea in pazienti selezionati per la presenza di mutazione dell'EGFR [3, 4] è stato interrotto precocemente perché l'analisi "ad interim" ha evidenziato la superiorità di gefitinib rispetto alla chemioterapia (PFS mediana 10.8 versus 5.4 mesi; HR 0.30, 95%CI 0.22–0.41, $p < 0.001$). Un secondo studio randomizzato anch'esso condotto in Giappone (WJTOG 3405, West Japan Thoracic Oncology Group), che, come il precedente confrontava gefitinib versus chemioterapia (in questo caso, cisplatino + docetaxel) come trattamento di I linea in pazienti selezionati per la presenza di mutazione dell'EGFR [5] ha prodotto risultati simili (PFS mediana 9.2 versus 6.3 mesi; HR 0.489, 95% CI 0.336–0.710, $p < 0.0001$). In tutti gli studi riportati la OS è stata simile tra i due bracci di trattamento. A giustificazione di questo dato va, però, sottolineato che in tutti gli studi il cross-over è stato molto alto consentendo alla quasi totalità dei pazienti arruolati di ricevere un inibitore dell'EGFR. Anche l'erlotinib è stato testato versus chemioterapia in I linea di trattamento in pazienti con mutazioni attivanti di EGFR [6, 7]. Nello studio OPTIMAL, condotto in Cina, 154 pazienti sono stati randomizzati a erlotinib versus la combinazione di carboplatino e gemcitabina. L'obiettivo primario, la PFS, è stato raggiunto con una mediana di 13.1 mesi per erlotinib e 4.6 mesi per la chemioterapia (HR 0.16, 95%CI 0.10–0.26; $p < 0.0001$) [7]. L'unico studio condotto esclusivamente su in pazienti caucasici con NSCLC e con mutazioni attivanti di EGFR è lo studio EURTAC. Un totale di 174 pazienti sono



stati randomizzati a erlotinib versus doppiette a base di platino (cisplatino o carboplatino in associazione a docetaxel o gemcitabina). Anche in questo studio l'obiettivo primario è stato la PFS che è risultata essere a favore di erlotinib con una mediana di 9.7 mesi versus 5.2 mesi della chemioterapia (HR 0.37, 95% CI, 0.25-0.54; $p < 0.0001$) [6]. Un altro studio cinese, denominato ENSURE, ha confrontato erlotinib versus cisplatino + gemcitabina in 217 pazienti con mutazione attivante di EGFR. Anche questo studio ha confermato il vantaggio in PFS, obiettivo primario, di erlotinib rispetto alla chemioterapia con 11.0 versus 5.5 mesi (HR 0.34, 95% CI, 0.22-0.51; $p < 0.0001$) [8]. Pertanto, anche l'erlotinib si è dimostrato attivo in pazienti selezionati per le mutazioni attivanti di EGFR. In aggiunta ai risultati positivi ottenuti con gefitinib ed erlotinib, afatinib si è confermato molto efficace quando utilizzato in prima linea nei pazienti con mutazione di EGFR. Due studi randomizzati (LUX-Lung 3 e LUX-Lung 6) hanno valutato l'efficacia di afatinib nei confronti della chemioterapia di prima linea. Il disegno dello studio LUX-Lung 3 [9], condotto su una popolazione mista (caucasica ed asiatica), richiama quello dei precedenti trials registrativi per gefitinib ed erlotinib. A differenza dei precedenti, lo studio randomizzava i pazienti a ricevere afatinib alla dose di partenza di 40 mg, verso una chemioterapia di prima linea secondo lo schema cisplatino+pemetrexed, trattamento considerato ormai come standard in prima linea e mai utilizzato prima come braccio di controllo. I risultati hanno dimostrato che i pazienti trattati con afatinib, hanno ottenuto una PFS di 11.1 mesi rispetto ai 6.9 mesi ottenuti con la chemioterapia (HR 0.58; 95% CI, 0.43 to 0.78; $p = 0.001$). In aggiunta a questi risultati, lo studio ha valutato l'efficacia di afatinib e della chemioterapia nel sottogruppo dei pazienti con mutazioni comuni (delezione dell'esone 19 e mutazione L858R, $n=308$), dimostrando una PFS di 13.6 mesi per i pazienti trattati con afatinib e 6.9 per quelli trattati con la chemioterapia (HR, 0.47; 95% CI, 0.34 to 0.65; $p = 0.001$). Il trattamento con afatinib è stato associato a diarrea nel 95%, rash cutaneo nell'89% e stomatite nel 72% dei casi di ogni grado. In aggiunta si è dimostrato statisticamente efficace nel migliorare la qualità di vita e ridurre i sintomi correlati alla malattia, quali tosse, dispnea e dolore [10]. Lo studio LUX-Lung 6 è stato condotto in 36 centri asiatici (Cina, Thailandia, Corea del Sud) che hanno randomizzato 364 pazienti testati centralmente per la presenza di mutazione attivante di EGFR, a ricevere afatinib versus una chemioterapia di prima linea secondo lo schema cisplatino+gemcitabina con un rapporto di 2:1. Il trattamento con afatinib (starting dose 40 mg) ha confermato un'alta efficacia nei pazienti in esame, mostrando una PFS di 11 mesi versus 5.6 per i pazienti trattati con la chemioterapia convenzionale [11]. Una pooled analysis dei due studi con afatinib (LUX-Lung 3 e LUX-Lung 6) ha dimostrato un miglioramento dell'overall survival (OS) tra i pazienti trattati con afatinib verso quelli che avevano ricevuto un trattamento chemioterapico di prima linea. Il prolungamento di sopravvivenza è stato di circa 3 mesi (27.3 vs. 24.3 mesi, HR=0.081, $p = 0.0037$) [12]. Tutti gli studi precedentemente citati hanno confrontato la molecola anti-EGFR con la chemioterapia in pazienti con mutazione attivante di EGFR. Uno studio randomizzato di fase IIb, denominato LUX-Lung 7, ha confrontato testa a testa l'afatinib con il gefitinib nel trattamento di pazienti con NSCLC avanzato esprimente mutazioni comuni di EGFR (del19, L858R)[13]. Lo studio prevedeva tre obiettivi primari: PFS, tempo al fallimento del trattamento, e sopravvivenza. La PFS mediana è stata di 11.0 per afatinib e 10.9 mesi per gefitinib (HR 0.73, 95% CI 0.57-0.95; $p = 0.0165$) mentre il tempo al fallimento del trattamento è stato di 13.7 e 11.5 mesi, rispettivamente (HR 0.73, 95% CI 0.58-0.92; $p = 0.0073$). Il tasso di risposta è stato del 72.5% versus 56%, rispettivamente ($p = 0.0018$) con il profilo di tossicità tipico delle due molecole, maggiore tossicità gastrointestinale per afatinib e maggiore tossicità epatica con incremento delle transaminasi per gefitinib [13, 14]. Uno studio di fase III ha confrontato il gefitinib versus dacomitinib (inibitore EGFR-TKI



irreversibile di seconda generazione) in prima linea in pazienti con mutazioni comuni di EGFR. La PFS mediana, obiettivo primario, è stata di 14.7 mesi con il dacomitinib e 9.2 mesi con il gefitinib (HR 0.59, 95% CI 0.47-0.74; $p < 0.0001$) [15]. La OS mediana è statisticamente migliore nel braccio dacomitinib con 34.1 mesi versus 26.8 mesi del braccio gefitinib (HR 0.76, 95% CI 0.58- 0.99; $p = 0.043$) [16]. La risposta obiettiva è stata del 75% e 72%, rispettivamente con il dacomitinib più tossico in termini di rash cutaneo e diarrea mentre il gefitinib ha riportato una maggiore tossicità epatica con incremento delle transaminasi. I risultati degli studi randomizzati su EGFR TKIs in prima linea sono riassunti nella **Tabella 1**.

Nel tentativo di migliorare i risultati ottenuti con le piccole molecole anti-EGFR nei pazienti con mutazioni attivanti di EGFR è stato condotto uno studio randomizzato di fase II di prima linea (J025567) che ha confrontato in 154 pazienti con adenocarcinoma del polmone EGFR mutato la combinazione di erlotinib e bevacizumab verso il solo erlotinib [17]. L'obiettivo primario, la PFS, è stato statisticamente migliore per la combinazione con 16 mesi versus 9.7 mesi del solo erlotinib (HR 0.54, 95% CI 0.36-0.79, $p = 0.0015$). Un altro studio, BELIEF, di fase II, ha valutato l'aggiunta di bevacizumab ad erlotinib, ottenendo, nel sottogruppo con mutazione di T790M al basale, una PFS di 16 mesi [18]. Lo studio RELAY, di fase III, ha randomizzato in prima linea i pazienti con NSCLC e mutazione attivante di EGFR, a erlotinib vs erlotinib e ramucirumab, ottenendo un vantaggio in PFS (19.4 vs 12.4 mesi, HR 0.59, 95% CI 0.46-0.76) [19]. Sulla base di questo risultato, la Food and Drug Administration (FDA) ha approvato la combinazione.

Osimertinib è una piccola molecola anti-EGFR di terza generazione che risulta particolarmente attiva nei confronti della T790M quale meccanismo acquisito di resistenza agli anti-EGFR di prima e seconda generazione [20]. Lo studio di fase III denominato FLAURA ha confrontato in prima linea l'osimertinib versus gefitinib oppure erlotinib [21]. La PFS mediana, obiettivo primario, è stata nettamente a favore dell'osimertinib con 18.9 mesi rispetto agli inibitori di prima generazione con 10.2 mesi (HR 0.46, 95% CI 0.37-0.57; $p < 0.001$). La risposta obiettiva è stata di 80% e 76%, rispettivamente. Il profilo di tossicità ha favorito l'osimertinib [21]. I dati di sopravvivenza hanno dimostrato un vantaggio di 7 mesi in favore di osimertinib (OS 38.6 vs 31.8 mesi, HR 0.80, $p = 0.046$) [22]. Osimertinib si è inoltre dimostrato essere attivo anche a livello intracranico, con una ORR intracranica del 75% [21]. Sulla base di questi dati, osimertinib è approvato e rimborsato in Italia per la prima linea di trattamento nel NSCLC con mutazione di EGFR e rappresenta l'opzione di trattamento di prima scelta in questo setting.

Studi clinici in corso stanno valutando diversi approcci di combinazione in prima linea: i principali sono la combinazione upfront di chemioterapia e osimertinib (studio FLAURA2) e la combinazione upfront di amivantamab (anticorpo bispecifico anti-EGFR e anti-MET) e lazertinib (inibitore di EGFR di terza generazione).

Un discorso a parte meritano le mutazioni non comuni di EGFR che rappresentano dal 10% al 20% dei casi. Le principali mutazioni non comuni di EGFR, spesso presenti in associazione con altre mutazioni di EGFR, sono rappresentate da: G719X nell'esone 18 (3%), S768I nell'esone 20 (1%) e L861Q nell'esone 21 (1%). Queste mutazioni hanno una maggiore sensibilità agli inibitori tirosin-chinasici di seconda e terza generazione, dato confermato dai pochi dati clinici prospettici disponibili [23, 24]. Un'analisi retrospettiva dell'attività dell'afatinib in questo gruppo di mutazioni, con dati estrapolati da vari studi LUX-Lung, ha diviso queste mutazioni in tre principali gruppi: mutazioni puntiformi o duplicazioni degli esoni 18-21, da sole o in



TABELLA 1. Studi clinici randomizzati con EGFR TKI in prima linea

| Studio | TKI | CTx | N # | PFS mesi | PFS HR 95% CI | OS mesi |
|---------------|-------------|--------------------------|-----|---------------|-------------------|----------------------|
| IPASS | GEFITINIB | Cb/Pac | 261 | 9.5 vs. 6.3 | 0.48 0.36-0.64 | 21.6 vs. 21.9 |
| NEJ002 | GEFITINIB | Cb/Pac | 194 | 10.8 vs. 5.4 | 0.35 0.22-0.41 | 30.5 vs 23.6 |
| WJTOG 3405 | GEFITINIB | Cis/Doc | 172 | 9.2 vs. 6.3 | 0.49 0.33-0.71 | 35.5 vs 38.8 38.8 |
| OPTIMAL | ERLOTINIB | Cis/Gem | 164 | 13.1 vs. 4.6 | 0.16 0.10-0.26 | 22.6 vs 28.8 28.8 |
| EURTAC | ERLOTINIB | Cis/doc or gem | 174 | 10.4 vs 5.1 | 0.34 0.23-0.49 | 25.8 vs 20.8 |
| ENSURE | ERLOTINIB | Cis/gem | 217 | 11.0 vs. 5.6 | 0.42 0.27-0.66 | 26.3 vs 25.5 |
| LUX-LUNG 3 | AFATINIB | Cis/Pem | 308 | 11.1 vs. 6.9 | 0.58 0.43-0.78 | 28.2 vs 28.2 |
| LUX-LUNG 6 | AFATINIB | Cis/Gem | 364 | 11.0 vs. 5.6 | 0.28 0.20-0.39 | 23.1 vs 23.5 |
| LUX-LUNG 7 * | AFATINIB | gefitinib | 319 | 11.0 vs. 10.9 | 0.73 0.57-0.95 | 27.9 vs 24.5 |
| ARCHER | DACOMITINIB | gefitinib | 452 | 14.7 vs. 9.2 | 0.59 0.47-0.74 | 34.1 vs 26.8 |
| FLAURA | OSIMERTINIB | Gefitinib o erlotinib | 556 | 18.9 vs. 10.2 | 0.46 0.37-0.57 | 38.6 vs 31.8 |

* Studio di fase IIb

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). Afatinib si è dimostrato attivo nei pazienti del gruppo 1 (risposta obiettiva 71.1%, PFS mediana 10.7 mesi, OS mediana 19.4 mesi), meno nel gruppo 2 (risposta obiettiva 14.3%, PFS mediana 2.9 mesi, OS mediana 14.9 mesi) e nel gruppo 3 (risposta obiettiva 8.7%, PFS mediana 2.7 mesi, OS mediana 9.2 mesi) [25].

Uno studio prospettico coreano di fase 2 (KSCG-LU15-09) ha dimostrato risultati favorevoli con osimertinib, che ha ottenuto tassi di risposta del 58%, 78% e 38% rispettivamente nei pazienti con G719X, L861Q e S768I, con FS di 8.2, 15.2, e 12.3 mesi [26].



LE INSERZIONI DELL'ESONE 20 DI EGFR

Per quanto riguarda invece i pazienti con inserzione dell'esone 20, non vi sono evidenze a supporto dell'utilizzo degli EGFR-TKIs sinora disponibili. Tra i nuovi inibitori tirosino-chinasici disegnati specificamente per l'esone 20, mobocertinib ha dimostrato risultati incoraggianti. Questo inibitore selettivo è stato infatti valutato in uno studio di fase 1/2 nel setting di pazienti pretrattati con chemioterapia a base di platino (dosaggio di 160 mg al giorno), con un ORR (endpoint primario) del 28% nella coorte platino-pretrattata denominata PPP (n=114), con una PFS di 7.3 mesi (95% CI, 5.5-9.2), ed una OS mediana di 24 mesi (24.0 months (95% CI, 14.6-28.8) [27, 28]. Dopo la approvazione FDA nel 2021, la applicazione EMA per questa indicazione è stata ritirata ed è in corso uno studio in prima linea randomizzato di confronto con la chemioterapia standard.

Amivantamab, anticorpo monoclonale bispecifico per EGFR e MET, è stato valutato nello stesso setting nello studio di fase 1 CHRYSALIS. [29, 30], In questo studio, 81 pazienti affetti da NSCLC con inserzione dell'esone 20 di EGFR precedentemente trattati con chemioterapia a base di platino, hanno ricevuto amivantamab in monoterapia, al dosaggio di 1050 mg (1400 mg nei pazienti con peso > 80 Kg) settimanalmente per le prime 4 settimane, poi ogni due settimane. L'ORR è stato del 40% (95% CI, 29 - 51), con una PFS mediana di 8.3 mesi (95% CI, 6.5 -10.9) [30]. Le reazioni infusionali (66%), sono state prevalentemente di grado 1-2, e quasi esclusivamente si sono manifestate solo alla prima infusione, e non nelle successive somministrazioni. Il rash e la paronichia sono i più frequenti eventi avversi (86% e 45%, rispettivamente), anch' essi nella maggior parte di grado 1 e 2 [30]. Amivantamab, dopo approvazione FDA ed EMA, è stato reso disponibile per l'utilizzo in Italia da AIFA per il trattamento dei pazienti con NSCLC e inserzione dell'esone 20 di EGFR, dopo una prima linea di chemioterapia a base di platino.

IL TRATTAMENTO DELLA RESISTENZA AGLI EGFR TKI

La maggior parte dei pazienti con carcinoma del polmone non a piccole cellule (NSCLC) e mutazione di EGFR trattati in prima linea con TKI di prima o seconda generazione (gefitinib, erlotinib, afatinib), dopo una mediana di circa 9-13 mesi sviluppa una resistenza al trattamento. La principale causa di resistenza acquisita è la comparsa di una nuova mutazione puntiforme di EGFR (p.Thr790Met, o T790M) che è responsabile di circa il 50% delle progressioni. Osimertinib è un inibitore orale di EGFR di terza generazione, sviluppato nell'ambito degli studi definiti AURA, che ha riportato una buona attività in studi di fase I e II nei pazienti con la mutazione di resistenza T790M [31-33]. Lo studio di fase III, AURA3 [20], ha arruolato 419 pazienti con NSCLC avanzato in progressione dopo una prima linea con anti-EGFR di prima o seconda generazione e con presenza della mutazione T790M. I pazienti erano randomizzati a ricevere osimertinib (80 mg/die) versus chemioterapia con sale di platino+pemetrexed, seguito da pemetrexed di mantenimento. La PFS mediana, obiettivo primario, è risultata di 10.1 mesi nel braccio osimertinib rispetto 4.4 mesi della chemioterapia (HR 0.30; 95%CI 0.23-0.41; p < 0.001). Il vantaggio in PFS è stato osservato in tutti i sottogruppi, incluso quello dei pazienti con metastasi cerebrali (n = 144). Nessuna differenza statisticamente significativa è stata invece osservata per l'OS (26.8 vs 22.5 mesi, HR 0.87, 95%CI 0.67-1.12) [34]. La risposta obiettiva (ORR) è stata del 71% vs 31%, rispettivamente. Osimertinib ha migliorato i sintomi correlati alla malattia in maniera significativa rispetto alla chemioterapia. Il profilo di tossicità di osimertinib è risultato migliore, con un'incidenza di eventi avversi di grado 3-4 del 23% versus il 47% riportato con la chemioterapia. Le tossicità più frequenti riportate con l'osimertinib sono state



la diarrea ed il rash cutaneo. Nello studio la determinazione della presenza della T790M era fatta su rebiopsia tessutale ma era prevista anche la sua valutazione su DNA tumorale circolante. Il vantaggio di osimertinib si è confermato anche nel sottogruppo di pazienti positivo per T790M su DNA tumorale circolante. Pertanto, qualora non fosse possibile una re-biopsia tessutale, la biopsia liquida è raccomandata per la selezione dei pazienti al trattamento con osimertinib. Osimertinib è rimborsato per il trattamento di pazienti affetti da NSCLC in progressione agli anti-EGFR di prima e seconda generazione per la presenza di mutazione T790M.

Tuttavia, a seguito dell'approvazione e la raccomandazione di osimertinib nella prima linea di trattamento nel NSCLC con mutazioni di EGFR, saranno sempre meno i pazienti che riceveranno un anti-EGFR di prima o seconda generazione. Una diretta conseguenza è quindi la necessità di utilizzare una chemioterapia a base di platino nella seconda linea di trattamento.

Per migliorare quindi i risultati limitati di questo standard chemioterapico, diversi studi sono stati condotti per valutare invece il ruolo della immunoterapia. Se la immunoterapia con anti-PD1 e anti-PD-L1 in monoterapia non ha dimostrato dati di efficacia ed è quindi riservata solo all'esaurimento delle opzioni terapeutiche disponibili [35], maggiori aspettative erano riposte negli studi di combinazione. Ad oggi, due studi di fase 3, CheckMate 722 e KEYNOTE-789, hanno valutato la combinazione della doppietta di platino e pemetrexed con la immunoterapia (nivolumab e pembrolizumab rispettivamente, rispetto a placebo), nei pazienti con mutazione di EGFR in progressione ad osimertinib, senza ottenere beneficio in termini di sopravvivenza [36,37]. Ad oggi, gli unici risultati positivi, dopo quelli nell'analisi di sottogruppo dello studio IMpower150 che suggerivano un trend di vantaggio in OS nei pazienti con mutazioni di EGFR trattati con la quadrupletta carboplatino paclitaxel atezolizumab e bevacizumab (OS 29.4 vs 18.1 months, HR 0.60, 95% CI 0.31-1.14) [38], si sono ottenuti appunto dalla combinazione di chemioterapia, immunoterapia e antiangiogenico, nello studio ORIENT-31 [39]. In questo studio, specificatamente disegnato nei pazienti con mutazione di EGFR, ha dimostrato un vantaggio in termini di PFS (PFS 6.9 vs 4.3 months, HR 0.46, 95% CI 0.34-0.64) nei pazienti trattati con sale di platino, pemetrexed, sintilimab (anti-PD-1) e IBI305 (biosimilare del bevacizumab) rispetto a quelli trattati con sola chemioterapia [39].

Recentemente, diversi studi clinici sono in corso con rivalutazione molecolare della rebiopsia acquisita alla progressione al fine di identificare i meccanismi di resistenza agli EGFR TKI [40]. Infatti, dati di attività e sicurezza dell'associazione di osimertinib con inibitori di MET in presenza di una resistenza mediata da una alterazione di MET sono stati pubblicati e presentati [41,42,43] e studi di fase III sono in corso. Inoltre, la possibilità di trasformazione istologica in carcinoma a piccole cellule o carcinoma squamoso andrebbero sempre indagate, al fine di poter identificare il miglior regime di trattamento da attuare [40].

Nell'ottica di prolungare il più possibile il beneficio ottenuto dall'utilizzo degli EGFR-TKIs, si inserisce il concetto di proseguimento della terapia a bersaglio molecolare oltre la progressione. In particolare, quando ci si trovi di fronte ad una oligoprogressione, l'utilizzo di approcci locoregionali proseguendo il trattamento biologico ha dimostrato, seppur in casistiche retrospettive, un beneficio in termini di prolungamento della PFS post-terapia locale, sia con inibitori di prima e seconda generazione che con osimertinib [45-48] e rimane pertanto un approccio da considerare in tutti i casi di oligoprogressione, ad andamento clinico indolente, soprattutto in assenza di una valida alternativa terapeutica.



RACCOMANDAZIONI

- *In caso di NSCLC avanzato con mutazione classica dell'EGFR (del19, L858R), il trattamento raccomandato di I linea è rappresentato da osimertinib.*

LIVELLO DI EVIDENZA IB

GRADO DI RACCOMANDAZIONE A

- *In caso di NSCLC avanzato con mutazioni non comuni dell'EGFR (mutazioni/duplicazioni degli esoni 18-21) il trattamento raccomandato di I linea è rappresentato da afatinib o osimertinib.*

LIVELLO DI EVIDENZA IB

GRADO DI RACCOMANDAZIONE A

- *In caso di NSCLC avanzato con inserzione dell'esone 20 di EGFR, il trattamento con amivantamab è raccomandato nei pazienti pretrattati con chemioterapia a base di sale di platino. Nessun ruolo è previsto per i classici EGFR TKI in questo setting.*

LIVELLO DI EVIDENZA IIA

GRADO DI RACCOMANDAZIONE A

- *Nei pazienti affetti da NSCLC ed in progressione agli anti-EGFR di prima e seconda generazione la determinazione della presenza della mutazione di resistenza T790M è mandatoria. Qualora non fosse possibile una re-biopsia tessutale, la biopsia liquida è raccomandata.*

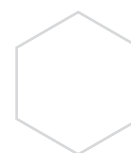
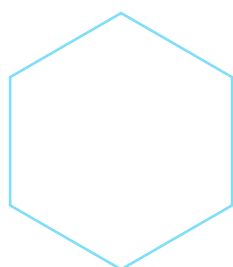
LIVELLO DI EVIDENZA IB

GRADO DI RACCOMANDAZIONE A

- *In pazienti affetti da NSCLC in progressione agli anti-EGFR di prima e seconda generazione con presenza di mutazione di resistenza T790M, il trattamento raccomandato è rappresentato da osimertinib*

LIVELLO DI EVIDENZA IA

GRADO DI RACCOMANDAZIONE A





RACCOMANDAZIONI

- *In pazienti affetti da NSCLC in progressione agli anti-EGFR è raccomandata l'esecuzione di una rebiopsia tissutale quando possibile, per identificare meccanismi di resistenza specifici che permettano eventuale valutazione in studi clinici, e la presenza di eventuale trasformazione di fenotipo istologico.*

LIVELLO DI EVIDENZA IV
GRADO DI RACCOMANDAZIONE A

- *In pazienti affetti da NSCLC con mutazione di EGFR, la monoimmunoterapia non è raccomandata, se non ad esaurimento delle opzioni terapeutiche disponibili in pazienti con buon PS.*

LIVELLO DI EVIDENZA III
GRADO DI RACCOMANDAZIONE A

- *In pazienti affetti da NSCLC in oligoprogressione agli anti-EGFR, radiologica e ad andamento indolente, è raccomandato valutare la possibilità di prosecuzione del trattamento a bersaglio molecolare associando trattamenti locoregionali.*

LIVELLO DI EVIDENZA III
GRADO DI RACCOMANDAZIONE A





ALK

Il gene di fusione echinoderm microtubule-associated protein like-4- anaplastic lymphoma kinase (EML4-ALK) è presente in circa il 3-5% dei pazienti con NSCLC metastatico. Le caratteristiche cliniche che maggiormente sono correlabili alla presenza di riarrangiamento di EML4-ALK sono la giovane età, l'adenocarcinoma come istotipo ed il profilo di non fumatore [49-51]. Il crizotinib, piccola molecola, inibitore dell'attività tirosin-chinasica di EML4-ALK, è stato il primo farmaco a dimostrare attività quando somministrato per via orale nei pazienti con traslocazione di ALK. Lo studio randomizzato PROFILE 1007, ha comparato il crizotinib ad una chemioterapia di seconda linea (docetaxel o pemetrexed) nei pazienti ALK-riarrangiati, dopo fallimento di una prima linea di chemioterapia con schemi a base di platino. I risultati hanno dimostrato che il trattamento con crizotinib è stato associato ad un prolungamento significativo della sopravvivenza libera da progressione (PFS), obiettivo primario dello studio, con una mediana di 7.7 mesi per il crizotinib e 3.0 mesi per la chemioterapia ([HR 0.49, 95% CI 0.37-0.64; $p < 0.001$). Un risultato simile è stato osservato anche per quanto riguarda la risposta al trattamento (ORR), che è stata del 65% versus 20% a favore del trattamento con crizotinib ($p < 0.0001$) [52]. Il disegno dello studio consentiva il crossover a crizotinib per i pazienti in progressione nel braccio della chemioterapia. Lo studio PROFILE 1014 ha invece confrontato il crizotinib con la chemioterapia nel setting della prima linea di trattamento, dimostrando un vantaggio in termini di PFS (10.9 vs. 7.0 mesi; HR, 0.45; 95%CI 0.35-0.60) [53]. La sopravvivenza mediana non è stata ancora raggiunta nel braccio crizotinib mentre è risultata di 47.5 mesi nel braccio chemioterapia [54].

Un altro inibitore di ALK, ceritinib, di seconda generazione, è stato confrontato con la chemioterapia con sale di platino+pemetrexed, in prima linea di trattamento in 376 pazienti con NSCLC avanzato e presenza di riarrangiamento di ALK. Lo studio ASCEND-4 aveva come obiettivo primario la PFS mediana che è stata di 16.6 mesi a favore di ceritinib e 8.1 mesi con la chemioterapia (HR 0.55, 95%CI 0.42-0.73, $p < 0.00001$) [55].

Due studi di fase III hanno confrontato il crizotinib con l'alectinib, inibitore di ALK di seconda generazione, nel trattamento di prima linea in questo sottogruppo di pazienti. Lo studio J-ALEX è stato condotto in Giappone su 207 pazienti con NSCLC avanzato ALK-riarrangiato, non pretrattati con chemioterapia o che avevano ricevuto un precedente regime chemioterapico. La PFS mediana, obiettivo primario, è stata di 34.1 mesi con alectinib versus i 10.2 mesi con crizotinib (HR 0.37, 95% IC 0.26-0.52 [56]. Lo studio ALEX ha arruolato 303 pazienti con NSCLC avanzato ALK-riarrangiato riportando una PFS mediana, obiettivo primario, di 34.8 vs 10.9 mesi in favore di alectinib (HR 0.43, 95% CI 0.32-0.58; $p < 0.0001$), con OS mediana non raggiunta con alectinib vs 57.4 mesi con crizotinib (HR 0.67, 95% CI 0.46-0.98) [57 58]. In entrambi gli studi l'incidenza di eventi avversi di grado 3-5 è risultata inferiore con alectinib rispetto al crizotinib. Lo studio di fase III ALTA-1L ha randomizzato 275 pazienti con NSCLC ALK-riarrangiato a ricevere in prima linea brigatinib o crizotinib. In questo studio, brigatinib ha dimostrato un vantaggio in PFS (HR 0.49, 95% CI, 0.33 to 0.74; $P < 0.001$), e una risposta intracranica nei pazienti con metastasi encefaliche misurabili del 78% a fronte del 29% con crizotinib [59]. Crizotinib, alectinib e brigatinib sono approvati e rimborsati in Italia per il trattamento di prima linea dei pazienti affetti da NSCLC avanzato e presenza di riarrangiamento di ALK.

Lorlatinib, un altro ALK inibitore di terza generazione, è stato confrontato con crizotinib nello studio di fase III CROWN, che ha randomizzato 296 pazienti naive al trattamento [60]. Lorlatinib



ha dimostrato un vantaggio in PFS, obiettivo primario dello studio, con una PFS mediana non raggiunta nel braccio con lorlatinib vs 9.3 mesi (PFS HR 0.28; 95% CI, 0.19 to 0.41) [60]. I risultati di questo studio hanno condotto alla approvazione da parte di FDA dell'utilizzo di lorlatinib nel setting di prima linea di trattamento di pazienti con NSCLC ALK riarrangiato.

Ensartinib, altro ALK inibitore, è stato anch'esso confrontato con crizotinib nello studio eXalt-3 di fase III, dimostrando un vantaggio in PFS, con tasso di risposta intracranica del 64% [61] (**Tabella 2**).

TABELLA 2. Studi clinici randomizzati con ALK TKI in prima linea.

| Studio | Trattamento | N | ORR | PFS mesi | HR (95%CI) |
|----------------------------|--------------------------|-----|----------------|--------------|------------------|
| PROFILE 1014 ⁴⁶ | CRIZOTINIB vs CT | 343 | 74% vs 45% | 10.9 vs 7.0 | 0.45 (0.35-0.60) |
| ASCEND-4 ⁴⁸ | CERITINIB vs CT | 376 | 72.5% vs 26.7% | 16.6 vs 8.1 | 0.55 (0.42-0.73) |
| ALEX ⁵⁰ | ALECTINIB vs CRIZOTINIB | 303 | 82.9% vs 75.5% | 25.7 vs 10.4 | 0.50 (0.36-0.70) |
| eXalt-354 | ENSARTINIB vs CRIZOTINIB | 290 | 75% vs 67% | 25.8 vs 12.7 | 0.51 (0.35-0.72) |
| ALTA-1L ⁵² | BRIGATINIB vs CRIZOTINIB | 275 | 71% vs 60% | NR vs 9.8 | 0.49 (0.33-0.74) |
| CROWN ⁵³ | LORLATINIB vs CRIZOTINIB | 296 | 76% vs 58% | NR vs 9.3 | 0.28 (0.19-0.41) |

IL TRATTAMENTO DELLE RESISTENZE

La maggior parte dei pazienti con carcinoma del polmone non a piccole cellule (NSCLC) ALK-riarrangiati trattati in prima linea con crizotinib dopo una mediana di circa 12 mesi sviluppa una resistenza al trattamento. Diversi inibitori di ALK di seconda e terza generazione sono stati studiati in pazienti ALK-riarrangiati in progressione dopo crizotinib riportando risultati positivi [62-64]. Lo studio di fase III ASCEND-5 ha randomizzato 231 pazienti affetti da NSCLC con riarrangiamento di ALK che erano stati precedentemente trattati con chemioterapia (una o due linee di terapia, di cui una a base di platino) e con crizotinib e che erano in progressione di malattia [65]. I pazienti sono stati randomizzati a ceritinib (750 mg/die) o chemioterapia con pemetrexed o docetaxel, a scelta dello sperimentatore. Ai pazienti del braccio della chemioterapia era consentito il cross-over a ceritinib in caso di progressione. La PFS, obiettivo primario dello studio, è stata di 5.4 mesi con il ceritinib e 1.6 mesi con la chemioterapia (HR 0.49, 95%CI 0.36-0.67; $p < 0.0001$). L'ORR è



stato del 39.1% e 6.9%, rispettivamente. Il ceritinib si è dimostrato superiore in tutti i sottogruppi inclusi i pazienti con metastasi cerebrali. Al momento dell'analisi, non vi erano differenze in termini di OS (HR 1.0, IC 95% 0.67-1.49; $p = 0.50$). La tossicità di grado 3-4 più frequentemente osservata con il ceritinib è stata quella epatica con incremento delle transaminasi e della gamma GT. Il ceritinib è stato sviluppato alla dose di 750 mg/die assunto a digiuno. Lo studio ASCEND-8 ha verificato che se il ceritinib è assunto durante un pasto leggero a basso contenuto di grassi anche la dose più bassa a 450 mg/die è egualmente attiva ma meno tossica rispetto ai 750 mg/die [66]. In Italia il ceritinib è approvato e rimborsato per il trattamento dei pazienti con NSCLC ALK-riarrangiati in progressione da crizotinib sia alla dose di 750 che a 450 mg/die. Anche altri inibitori di ALK hanno dimostrato attività ed efficacia sia in pazienti resistenti al crizotinib che in prima linea di terapia.

Lo studio di fase III ALUR ha randomizzato 107 pazienti ALK-riarrangiati pretrattati con una linea di chemioterapia a base di platino e resistenti al crizotinib a ricevere alectinib 600 mg/die versus pemetrexed o docetaxel. La PFS mediana, obiettivo primario dello studio è stata di 9.6 mesi per alectinib e 1.4 mesi per la chemioterapia (HR 0.15, 95%CI 0.08-0.29; $p < 0.001$). Il vantaggio in PFS per alectinib è stato costante in tutti i sottogruppi incluso i pazienti con metastasi cerebrali. Il profilo di tossicità di alectinib è stato migliore rispetto a quello riportato con la chemioterapia [64].

Lo studio di fase II randomizzato ALTA ha arruolato 222 pazienti ALK-riarrangiati e resistenti al crizotinib a ricevere due diverse dosi di brigatinib: 90 mg/die oppure 180 mg/die con una dose iniziale di 90 mg/die per 7 giorni. La ORR è stata di 55% per il braccio 180mg e 51% nel braccio a dose standard con una PFS mediana di 16.7 e 9.2 mesi, rispettivamente [67]. Le più frequenti tossicità di grado 3-4 sono state l'incremento della creatinina fosfochinasi, l'ipertensione, la polmonite con incidenza simile tra i due bracci di trattamento. Il braccio che prevedeva la dose di carico ha riportato un miglior controllo della malattia anche a livello cerebrale [67]. Sulla base di questi risultati, brigatinib è approvato da FDA ed EMA, e rimborsato da AIFA per l'utilizzo in pazienti con NSCLC ALK-riarrangiato in progressione a crizotinib.

Lorlatinib è stato studiato in fase I in 41 pazienti ALK-riarrangiati già pretrattati con almeno un altro inibitore di ALK [68]. Lorlatinib è stato somministrato a vari livelli di dose riportando una ORR del 46% e nei 26 pazienti che avevano ricevuto ≥ 2 inibitori di ALK la ORR è stata del 42%. Le principali tossicità sono state la ipercolesterolemia e la neuropatia periferica. La dose raccomandata per i successivi studi è stata di 100 mg/die. Il lorlatinib ha dimostrato attività anche a livello cerebrale [68]. Uno studio di fase II successivo ha confermato l'attività del lorlatinib sia in pazienti pretrattati che in pazienti naive ed il farmaco ha confermato la sua efficacia nella prima linea di trattamento [60, 69]. Altri ALK-inibitori sono in studio, con diversi profili di attività sui meccanismi di resistenza e diversi profili di tollerabilità.

Vista la attuale pratica clinica che vede l'utilizzo di alectinib nella terapia di prima linea del NSCLC ALK+, sempre meno pazienti riceveranno una prima linea di terapia con crizotinib. La somministrazione di lorlatinib, dopo una prima linea con alectinib, è rimborsabile in Italia mentre non è ancora disponibile per la prima linea al momento della stesura delle presenti linee guida. Inoltre, uno studio mirato delle resistenze acquisite ai farmaci inibitori di ALK sarebbe indicato in presenza di una disponibilità di farmaci ALK inibitori approvati tale da garantire un possibile approccio terapeutico di sequenze terapeutiche guidate dal profilo di sensibilità delle mutazioni di ALK ai diversi farmaci [70].



Come per il setting di EGFR, quindi, si rende al momento necessario utilizzare in Italia una chemioterapia a base di platino nella seconda linea di trattamento.

Come per il setting EGFR mutato, l'utilizzo di trattamenti locoregionali è un approccio da considerare in caso di oligoprogressione, ad andamento clinico indolente, soprattutto in assenza di una valida alternativa terapeutica.

RACCOMANDAZIONI

- *In caso di NSCLC avanzato con riarrangiamento di ALK, il trattamento raccomandato di I linea è rappresentato da alectinib o brigatinib (selezione in base a criteri clinici).*

LIVELLO DI EVIDENZA IB

GRADO DI RACCOMANDAZIONE A

- *In pazienti affetti da NSCLC ALK-riarrangiati in progressione al crizotinib, il trattamento raccomandato è rappresentato da alectinib o brigatinib o lorlatinib (selezione in base a criteri clinici).*

LIVELLO DI EVIDENZA IB

GRADO DI RACCOMANDAZIONE A

- *In pazienti affetti da NSCLC ALK-riarrangiati in progressione ad alectinib di prima linea, il trattamento raccomandato è rappresentato da lorlatinib.*

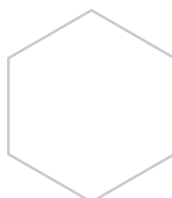
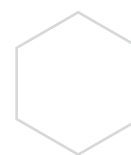
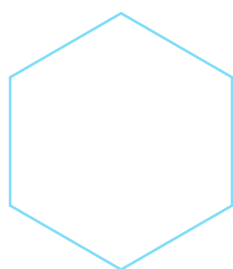
LIVELLO DI EVIDENZA III

GRADO DI RACCOMANDAZIONE A

- *In pazienti affetti da NSCLC in oligoprogressione agli anti-ALK, radiologica e ad andamento indolente, è raccomandato valutare la possibilità di prosecuzione del trattamento a bersaglio molecolare associando trattamenti locoregionali.*

LIVELLO DI EVIDENZA IV

GRADO DI RACCOMANDAZIONE A



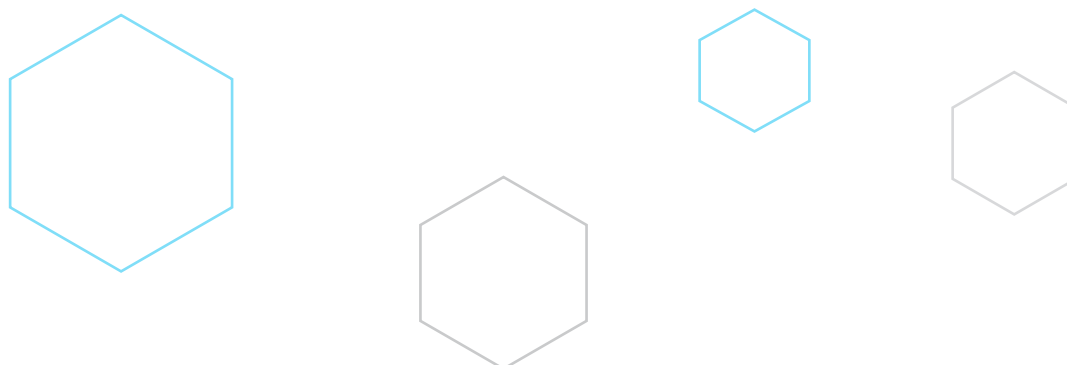


ROS1

La presenza di un riarrangiamento dell'oncogene c-ros 1 (ROS1) è presente in circa il 1-2% dei pazienti con NSCLC metastatico. Le caratteristiche cliniche che maggiormente sono correlabili alla presenza di riarrangiamento di ROS1 sono la giovane età, l'adenocarcinoma come istotipo ed il profilo di non fumatore [71]. Crizotinib, inibitore di ALK con attività anti-ROS1, è stato il primo farmaco a dimostrare attività quando somministrato per via orale nei pazienti con questa alterazione genetica. Nello studio PROFILE1001, oltre ad arruolare pazienti ALK-riarrangiati, sono stati trattati con il crizotinib anche 50 pazienti ROS1-riarrangiati. La ORR è stata del 72% con una PFS di 19.2 mesi [72]. Lo studio retrospettivo EUROS1 ha valutato 31 pazienti con NSCLC ROS1-riarrangiato e trattati con crizotinib. La ORR è stata dell'80% con una PFS mediana di 9.1 mesi [73]. Lo studio italiano di fase II METROS ha valutato il crizotinib in pazienti con NSCLC metastatico in presenza di riarrangiamenti di ROS1 e alterazioni del gene MET. Nei 26 pazienti ROS1-riarrangiati la ORR è stata del 65% con una PFS mediana di 22.8 mesi [74]. Nello studio francese di fase II Acsè, 37 pazienti con NSCLC e riarrangiamento di ROS1 sono stati trattati con crizotinib, ottenendo un ORR del 47.2% [75]. Il profilo di tossicità del crizotinib in questi studi è stato sovrapponibile a quello riportato nel trattamento dei pazienti ALK riarrangiati. Sulla base dei risultati ottenuti, sebbene in studi di fase II, il crizotinib è stato registrato per il trattamento di prima linea o linee successive dei pazienti affetti da NSCLC avanzato e con presenza di riarrangiamenti di ROS1.

Altri farmaci TKI che hanno dimostrato attività nel NSCLC con riarrangiamento di ROS1 sono entrectinib, che ha dimostrato un ORR del 68% (risposta intracranica del 80%), PFS mediana di 15.7 mesi, OS di 47.8 mesi, nei 168 pazienti inclusi nell'analisi integrata degli studi ALKA-372-001, STARTRK-1, e STARTRK-2, naive ai trattamenti [76], e repotrectinib, che ha ottenuto ORR 91% a 39% nei pazienti naive e pretrattati, rispettivamente [77]. Entrectinib ha ricevuto approvazione FDA e EMA, ed è rimborsato da AIFA per l'utilizzo nella prima linea di trattamento. Di notevole interesse, repotrectinib ha dimostrato attività nei confronti della mutazione di resistenza G2032R [78], riscontrata fino al 40% dei casi di progressione a ROS1-inibitori. Nei pazienti ROS1 riarrangiati in progressione a crizotinib o entrectinib di prima linea, non esiste ad oggi una rimborsabilità in Italia per ulteriori linee con TKI.

In particolare, sono disponibili dati relativi ad uno studio di fase I-II con lorlatinib in pazienti sia TKI-naive che pretrattati. In questo studio, il tasso di risposta nei pazienti TKI naive è stato del 62%, mentre nei pazienti pretrattati del 35%, con PFS mediane di 21 e 8.5 mesi rispettivamente. Il tasso di risposta a livello intracranico è stato del 64% e 50%, rispettivamente, senza però dati di attività contro la mutazione di resistenza G2032R [79].





RACCOMANDAZIONI

- *In caso di NSCLC avanzato con riarrangiamento di ROS1, il trattamento raccomandato di I linea è rappresentato da crizotinib o entrectinib.*

LIVELLO DI EVIDENZA IIA
GRADO DI RACCOMANDAZIONE A

- *In caso di NSCLC avanzato con riarrangiamento di ROS1 in progressione a TKI di prima linea, il trattamento raccomandato è rappresentato da una doppietta chemioterapica a base di platino.*

LIVELLO DI EVIDENZA IIA
GRADO DI RACCOMANDAZIONE A

- *In caso di NSCLC avanzato con riarrangiamento di ROS1 in progressione non è raccomandata l'esecuzione di una rebiopsia in assenza di disponibilità di studi clinici.*

LIVELLO DI EVIDENZA IIB
GRADO DI RACCOMANDAZIONE A





BRAF

BRAF (v-Raf murine sarcoma viral oncogene homolog B) è un gene che risulta mutato in circa il 1-5% dei pazienti con NSCLC. La mutazione più frequente è la V600E [80]. Due studi di fase II hanno valutato la combinazione di dabrafenib, piccola molecola somministrata oralmente alla dose di 150 mg due volte al giorno, e trametinib, altra piccola molecola assunta oralmente alla dose di 2 mg/die, sia in seconda linea [81] che in prima linea [82] in pazienti con NSCLC avanzato con mutazione V600E di BRAF. Lo studio di seconda linea ha 57 pazienti pretrattati con una linea di chemioterapia con schemi a base di platino riportando una ORR del 63% e una PFS mediana di 8.6 mesi [81]. L'altro studio di prima linea ha arruolato 36 pazienti con ORR del 61% e PFS mediana 14.6 mesi [82]. In entrambi gli studi la tossicità di grado 3-4 è stata di circa il 60% e prevalentemente ipertensione, incremento delle transaminasi, anemia. Sono stati descritti anche due casi in cui si è avuta la comparsa di carcinoma cutaneo a cellule squamose. La combinazione di dabrafenib e trametinib è attualmente registrata da EMA e rimborsata in Italia per il trattamento di pazienti affetti da NSCLC avanzato e con mutazione V600 di BRAF. I due studi di fase II menzionati hanno incluso pazienti con mutazione V600E, mentre l'approvazione EMA e la rimborsabilità AIFA sono relative alla V600, pertanto includendo anche la mutazione V600K, sebbene non vi siano sufficienti dati a supporto dell'efficacia anche in questo sottogruppo di pazienti.

In assenza di studi di confronto di fase III versus la chemioterapia o chemioimmunoterapia o immunoterapia (in base ai valori di PD-L1), non è formalmente possibile stabilire quale sia l'approccio da preferire nella prima linea di trattamento nei pazienti con mutazione BRAF V600E, tuttavia, la ORR superiore al 60% e la PFS mediana superiore ai 12 mesi nei pazienti non pretrattati lasciano ipotizzare di una superiorità della combinazione in questo setting e ne favoriscono la scelta.

Per quanto riguarda l'utilizzo della immunoterapia, il registro IMMUNOTARGET ha valutato retrospettivamente l'efficacia della monoimmunoterapia nei pazienti con alterazioni geniche driver, identificando nel sottogruppo di pazienti con mutazione di BRAF un ORR del 24%, con una PFS mediana di 3.1 mesi e OS mediana di 13.6 mesi in pazienti prevalentemente pretrattati, non escludendo quindi la possibilità di un utilizzo della monoimmunoterapia nelle linee successive in questo setting di trattamento [83]. Studi clinici sono in corso per testare la combinazione di immune checkpoint inhibitors e terapia target nel setting di prima linea.

RACCOMANDAZIONI

- *In pazienti con NSCLC avanzato con mutazione BRAF V600E, il trattamento raccomandato di I linea è rappresentato dalla combinazione di dabrafenib e trametinib.*

LIVELLO DI EVIDENZA IIA
GRADO DI RACCOMANDAZIONE A

- *In pazienti con NSCLC avanzato con mutazione BRAF V600E, in progressione a dabrafenib e trametinib, è indicato attuare un trattamento di seconda linea facendo riferimento alle indicazioni previste per la prima linea dei pazienti senza alterazioni molecolari.*

LIVELLO DI EVIDENZA IIA
GRADO DI RACCOMANDAZIONE A



ALTRI TARGET

Ad oggi, oltre a EGFR, ALK, ROS1, BRAF, diversi altri geni sono stati identificati come driver oncogenici nel NSCLC e terapie mirate all'inibizione di questi driver sono ad oggi disponibili in Italia, nonché oggetto di studi clinici.

MET

L'alterazione del gene MET è stata identificata, sia come meccanismo di resistenza nei pazienti EGFR mutati sottoposti a terapia con EGFR TKI, sia come driver oncogenetico de novo (2-8% dei NSCLC). Esistono due principali alterazioni di MET: l'amplificazione, definita da un incremento del gene copy number (GCN), da cui deriva un incremento del numero di recettori funzionanti, e la mutazione di skipping dell'esone 14 del gene MET, che comporta l'incapacità di ubiquitinare e quindi degradare il recettore funzionante [84]. Diversi MET inibitori tirosino-chinasici (TKIs) sono stati valutati nel trattamento del NSCLC con alterazioni di MET. Crizotinib, inibitore multi-target attivo sulle alterazioni di MET/ALK/ROS1, ha dato risultati poco incoraggianti, ottenendo nello studio PROFILE 1001, in pazienti pretrattati con skipping dell'esone 14 e amplificazione di MET una PFS mediana rispettivamente di 7.3 mesi e 6.7 mesi [85, 86]. In uno studio italiano di fase II, METROS, crizotinib ha ottenuto una PFS mediana di 4.4 mesi in pazienti pretrattati con amplificazione o skipping dell'esone 14 di MET [74]. Due inibitori selettivi di MET, tepotinib e capmatinib, hanno dato risultati incoraggianti in due studi di fase II. Tepotinib (al dosaggio di 450 mg per os, una volta al giorno) è stato valutato, nello studio di fase II VISION, in pazienti con MET skipping dell'esone 14 identificato su tessuto o mediante biopsia liquida. I dati di follow up a lungo termine sulla popolazione totale di 313 pazienti (coorte A con follow up > 35 mesi - e coorte C con follow up > 18 mesi), mostrano un ORR del 51.4% (endpoint primario dello studio), con una durata mediana di risposta (DOR) di 18 mesi, una PFS mediana di 11.2 mesi, ed una OS mediana di 19.6 mesi [87]. Nei pazienti non pretrattati (n=164), l'ORR è stato del 57.3%, con una DOR mediana di 46.4 mesi, PFS mediana di 12.6 mesi, OS mediana di 21.3 mesi. Nei pazienti pretrattati, l'ORR è risultata del 45%, mDOR di 12.6 mesi, mPFS di 11 mesi, mOS di 19.3 mesi. In entrambi i sottogruppi, i pazienti con mutazione identificata su tessuto hanno riportato outcome simili a quelli con mutazione identificata su biopsia liquida in termini di ORR e DOR, mentre la PFS e OS sono risultati numericamente superiori. Un altro dato rilevante riportato è l'attività intracranica, osservata nel 66.7% dei pazienti con lesioni cerebrali target (n=15) [87]. Per quanto riguarda la safety, l'evento avverso più comune è stato l'edema periferico (67.1%, con 11.2% di grado 3 o superiore), seguito da ipoalbuminemia, nausea, diarrea, e incremento della creatinina. La riduzione di dose è stata attuata nel 33.5% dei pazienti, mentre il tasso di discontinuazione è stato del 14.7% [87]. Lo studio GEOMETRY mono-1 di fase II ha invece valutato Capmatinib (al dosaggio di 400 mg per os, due volte al giorno) in pazienti con MET skipping dell'esone 14 [88]. L'overall response rate (ORR) nei pazienti non pretrattati è stata del 68%, mentre nei pazienti pretrattati del 41%. La PFS mediana è stata di 12.4 mesi nei pazienti non pretrattati, con eventi avversi sostanzialmente sovrapponibili a quelli osservati con tepotinib [88] (**Tabella 3**). Sulla base di questi risultati, FDA ha approvato Capmatinib e Tepotinib per il trattamento dei pazienti con NSCLC in stadio avanzato con alterazione skipping esone 14 di MET, in qualsiasi linea di trattamento. EMA invece ha registrato entrambi i farmaci per l'utilizzo nei pazienti che abbiano ricevuto almeno una linea precedente di trattamento (doppietta a base di platino e/o immunoterapia). La stessa indicazione è stata riportata da AIFA per la rimborsabilità di tepotinib e capmatinib.



TABELLA 3. Studi registrativi di fase 2 con MET inibitori nel NSCLC con MET ex14 skipping

| Trial | Setting | N | Trattamento | ORR | DOR, mesi | PFS, mesi | OS, mesi |
|-----------------|---|---|------------------------------------|---|--|---|--|
| VISION | NSCLC METex14skip (tessuto TB e/o biopsia liquida LB) 1L+ (coorti A+C) | 313 (naïve: 164 pretrattati: 149) | Tepotinib 450 mg os QD | 51.4% -naïve: 57.3% -pretrattati: 45% | 18 -naïve: 46.4 (TB 46.4, LB 19.4) -pretrattati: 12.6 (TB 12.4, LB 12.4) | 11.2 -naïve: 12.6 (TB 15.9, LB 10.3) -pretrattati: 11 (TB 11.5, LB 8,2) | 19,6 -naïve: 21.3 (TB 29.7, LB 17.6) -pretrattati: 19.3 (TB 20.4, LB 16.2) |
| GEOMETRY | NSCLC METex14skip 1L+ (Coorti 4,5b,6,7) | 160 naïve: 60 pretrattati: 100 | Capmatinib 400 mg os BID BID | -naïve (coorte 4): 68% -pretrattati (coorte 5b): 41% | -naïve (coorte 4): 12.6 -pretrattati (coorte 5b): 9.7 | -naïve (coorte 4): 12.4 -pretrattati (coorte 5b): 5.4 | -naïve (coorte 4): 20.8 -pretrattati (coorte 5b): 13.6 |

RET

Una fusione del gene RET è identificabile in circa il 2% dei NSCLC, con due farmaci che ad oggi hanno dimostrato risultati promettenti [89, 90]. BLU-667, pralsetinib, è un RET inibitore selettivo, che ha dimostrato un tasso di controllo di malattia (DCR) del 91% nello studio ARROW, con un ORR del 59% in pazienti pretrattati, con una PFS mediana di 16.5 mesi (95% CI 10.5-24.1) [90]. Selpercatinib, LOXO-292, è stato valutato nello studio di fase I/II LIBRETTO-001: l'ORR è stato del 68% nei 105 pazienti inclusi, di cui quelli non pretrattati hanno ottenuto un ORR del 85%, con una PFS mediana di 16.5 mesi [88]. Un dato interessante in questo studio è il riscontro di una percentuale più elevata di reazioni di ipersensibilità al farmaco in pazienti pretrattati con immunoterapia (12.5%) rispetto a coloro che erano naïve da ICI (3.4%). Entrambi i farmaci hanno dimostrato una elevata attività sulle metastasi cerebrali, con un tasso di risposta intracranica (IRR) del 91% con selpercatinib e del 70% con pralsetinib [88, 89].

Sulla base di questi risultati, FDA ha approvato Selpercatinib e Pralsetinib per il trattamento dei pazienti con NSCLC RET riarrangiato in stadio avanzato, in qualsiasi linea di trattamento. Entrambi i farmaci sono stati registrati da EMA per il trattamento dei pazienti con NSCLC RET riarrangiato in stadio avanzato, non precedentemente trattati con inibitori di RET. La rimborsabilità AIFA per selpercatinib (160 mg per os al giorno) e pralsetinib (400 mg per os al giorno) è stata autorizzata nei pazienti con NSCLC e riarrangiamento di RET, pretrattati. Studi di fase 3 randomizzati rispetto alla terapia standard in prima linea sono in corso con entrambi i farmaci.

NTRK

Tra i nuovi target troviamo il gene NTRK, che risulta riarrangiato in circa 1% dei NSCLC, con inibitori tirosin-chinasici che hanno dimostrato attività. Entrectinib è stato valutato nell'analisi integrata degli studi ALKA, STARTRK1, STARTRK-2, ottenendo un ORR del 61%, una PFS mediana di 13.8 mesi (95% CI, 10.1-19.9), ed un tasso di risposte intracraniche del 63% [91]. L'attività di larotrectinib nei pazienti con NSCLC e riarrangiamento di NTRK è stato invece valutato da una analisi combinata di uno studio di fase 1 ed uno studio di fase 2 basket [92]. Il tasso di risposte (ORR) è stato del 73%, mentre il tasso di risposte intracraniche del 63%. La PFS mediana è stata di 35.4 mesi (95% CI, 5.3 - 35.4), e la OS mediana di 40.7 mesi (95% CI, 17.2 -NA) [92]. Entrambi i farmaci, dopo approvazione FDA e EMA, hanno ricevuto la rimborsabilità in Italia per



il trattamento di pazienti con tumori solidi con riarrangiamento di NTRK, che non dispongano di opzioni terapeutiche soddisfacenti.

HER2

Per quanto concerne le alterazioni di HER2 (mutazioni o amplificazioni), risultati significativi sono stati raggiunti con lo studio di fase 2 DESTINY-Lung01 [93, 94].

Lo studio ha valutato l'efficacia di trastuzumab-deruxtecan (Antibody-drug conjugate ADC: anti-HER2 con inibitore della topoisomerasi 1) in pazienti con NSCLC non-squamoso HER2 mutato o amplificato, pretrattati. Nei 91 pazienti con mutazione di HER2, si è osservato un ORR del 55%, con una PFS mediana di 8.2 mesi (95% CI, 6.0 - 11.9), ed una OS mediana di 17.8 mesi (95% CI, 13.8 - 22.1) [93]. I risultati nella coorte di pazienti con amplificazione di HER2 sono invece meno promettenti, con un ORR del 25%, una PFS mediana di 5.4 mesi ed un tasso di eventi avversi di grado ≥ 3 del 55.1% [94]. Una problematica di rilievo nell'utilizzo di questo farmaco, è rappresentata dall'interstitial lung disease (ILD), ovvero un danno interstiziale polmonare correlato al trattamento (26% di incidenza nello studio Destiny Lung01)[93]. L'incidenza di questo evento avverso è risultata nettamente ridotta con il dosaggio di 5.4 mg/kg rispetto a quello di 6.4 mg/kg nello studio Destiny-Lung02 (5.9% vs 14%, rispettivamente) [95]. Lo studio Destiny-Lung04, randomizzato di fase 3 in prima linea rispetto al trattamento standard è in corso con questo dosaggio. Alla luce di questi risultati, FDA ha approvato questo farmaco nel NSCLC avanzato con mutazione di HER2. Altri farmaci in corso di valutazione nel NSCLC con alterazioni di HER2 sono farmaci pan-ERBB inibitori (tarloxotinib), inibitori di HER2/EGFR (poziotinib e pyrotinib), ed inibitori selettivi dell'esone 20 (mobocertinib) [28, 96-98].

KRAS

Le alterazioni del gene KRAS, rappresentano circa il 30% delle alterazioni molecolari riscontrate nel NSCLC. Circa il 40% delle mutazioni di KRAS nell'istologia adenocarcinoma è rappresentata dalla sostituzione amminoacidica G12C, prevalente in soggetti fumatori [99, 100]. Due inibitori selettivi di KRAS G12C sono stati sviluppati, dimostrando risultati promettenti nel setting di pazienti pretrattati. Sotorasib (AMG510) è stato valutato nello studio di fase II CodeBreak100 al dosaggio di 960 mg al giorno, dimostrando un ORR del 37.1% ed una PFS mediana di 6.8 mesi (95%CI 5.1-8.2 mesi) in pazienti pretrattati [101]. Adagrasib (MRTX849) ha ottenuto ORR simile (42,9%), con una PFS mediana di 6.5 mesi (95% CI, 4.7 - 8.4), nello studio di fase II KRYSTAL-1, anch'esso nel setting di pazienti pretrattati [102]. Entrambi i farmaci hanno dimostrato negli studi un buon profilo di tollerabilità, principalmente con eventi avversi gastrointestinali. Sotorasib e adagrasib sono stati approvati da FDA, sotorasib anche da EMA, per il trattamento di pazienti con NSCLC e mutazione di KRAS G12C a fallimento di una precedente linea di trattamento, mentre non è ancora rimborsabile per l'utilizzo in Italia al momento della stesura delle presenti linee guida. Diversi studi sono in corso di combinazione di inibitori selettivi di KRAS con chemioterapia e/o immunoterapia anche in prima linea.

Sebbene non esistano in Italia farmaci registrati per il trattamento in I linea di pazienti con NSCLC e queste alterazioni geniche, la identificazione di una di queste alterazioni driver è utile al clinico per la selezione del trattamento di prima linea, essendovi sempre maggiori evidenze a supporto della limitata efficacia della immunoterapia in monoterapia in questo setting di trattamento, ad eccezione di KRAS, dove il beneficio dell'immunoterapia è confermato anche in prima linea nei pazienti con iperespressione di PD-L1 [83, 103-105].



RACCOMANDAZIONI

- *Nei pazienti con NSCLC avanzato è raccomandato ricercare alla diagnosi anche alterazioni in geni driver non EGFR/ALK/ROS1/BRAF, anche in assenza di farmaci specifici disponibili in prima linea di trattamento.*

LIVELLO DI EVIDENZA III

GRADO DI RACCOMANDAZIONE A

- *Nei pazienti con NSCLC ed alterazione in geni driver non EGFR/ALK/ROS1/BRAF, la terapia di prima linea, al di fuori di studi clinici, è da identificarsi nella chemioterapia a base di sali di platino, o nella combinazione di chemioimmunoterapia (se PD-L1 < 50%). La monoimmunoterapia in prima linea per i pazienti con PD-L1 iperespresso nei pazienti con riarrangiamento di RET, mutazione METex14 skipping, mutazione di HER2, soprattutto se non fumatori, non è raccomandata.*

LIVELLO DI EVIDENZA III

GRADO DI RACCOMANDAZIONE A

- *Nei pazienti con NSCLC e mutazione di METex14 skipping dopo fallimento della prima linea di trattamento, è indicata terapia con tepotinib o capmatinib.*

LIVELLO DI EVIDENZA IIA

GRADO DI RACCOMANDAZIONE A

- *Nei pazienti con NSCLC e riarrangiamento di RET dopo fallimento della prima linea di trattamento, è indicata terapia con pralsetinib o selpercatinib.*

LIVELLO DI EVIDENZA IIA

GRADO DI RACCOMANDAZIONE A

- *Nei pazienti con NSCLC e riarrangiamento di NTRK, in assenza di alternative terapeutiche valide, è indicata terapia con entrectinib o larotrectinib.*

LIVELLO DI EVIDENZA IIA

GRADO DI RACCOMANDAZIONE A





NSCLC METASTATICO CON ALTERAZIONI GENICHE DRIVER RIEPILOGO RACCOMANDAZIONI

- *In caso di NSCLC avanzato con mutazione classica dell'EGFR (del19, L858R), il trattamento raccomandato di I linea è rappresentato da osimertinib.*

LIVELLO DI EVIDENZA IB
GRADO DI RACCOMANDAZIONE A

- *In caso di NSCLC avanzato con mutazioni non comuni dell'EGFR (mutazioni/duplicazioni degli esoni 18-21) il trattamento raccomandato di I linea è rappresentato da afatinib o osimertinib.*

LIVELLO DI EVIDENZA IB
GRADO DI RACCOMANDAZIONE A

- *In caso di NSCLC avanzato con inserzione dell'esone 20 di EGFR, il trattamento con amivantamab è raccomandato nei pazienti pretrattati con chemioterapia a base di sale di platino. Nessun ruolo è previsto per i classici EGFR TKI in questo setting.*

LIVELLO DI EVIDENZA IIA
GRADO DI RACCOMANDAZIONE A

- *Nei pazienti affetti da NSCLC ed in progressione agli anti-EGFR di prima e seconda generazione la determinazione della presenza della mutazione di resistenza T790M è mandatoria. Qualora non fosse possibile una re-biopsia tessutale, la biopsia liquida è raccomandata.*

LIVELLO DI EVIDENZA IB
GRADO DI RACCOMANDAZIONE A

- *In pazienti affetti da NSCLC in progressione agli anti-EGFR di prima e seconda generazione con presenza di mutazione di resistenza T790M, il trattamento raccomandato è rappresentato da osimertinib .*

LIVELLO DI EVIDENZA IA
GRADO DI RACCOMANDAZIONE A

- *In pazienti affetti da NSCLC in progressione agli anti-EGFR è raccomandata l'esecuzione di una rebiopsia tissutale quando possibile, per identificare meccanismi di resistenza specifici che permettano eventuale valutazione in studi clinici, e la presenza di eventuale trasformazione di fenotipo istologico.*

LIVELLO DI EVIDENZA IV
GRADO DI RACCOMANDAZIONE A

- *In pazienti affetti da NSCLC con mutazione di EGFR, la monoimmunoterapia non è raccomandata, se non ad esaurimento delle opzioni terapeutiche disponibili in pazienti con buon PS.*

LIVELLO DI EVIDENZA III
GRADO DI RACCOMANDAZIONE A





NSCLC METASTATICO CON ALTERAZIONI GENICHE DRIVER RIEPILOGO RACCOMANDAZIONI

- *In pazienti affetti da NSCLC in oligoprogressione agli anti-EGFR, radiologica e ad andamento indolente, è raccomandato valutare la possibilità di prosecuzione del trattamento a bersaglio molecolare associando trattamenti locoregionali.*

LIVELLO DI EVIDENZA III
GRADO DI RACCOMANDAZIONE A

- *In caso di NSCLC avanzato con riarrangiamento di ALK, il trattamento raccomandato di I linea è rappresentato da alectinib o brigatinib (selezione in base a criteri clinici).*

LIVELLO DI EVIDENZA IB
GRADO DI RACCOMANDAZIONE A

- *In pazienti affetti da NSCLC ALK-riarrangiati in progressione al crizotinib, il trattamento raccomandato è rappresentato da alectinib o brigatinib o lorlatinib (selezione in base a criteri clinici).*

LIVELLO DI EVIDENZA IB
GRADO DI RACCOMANDAZIONE A

- *In pazienti affetti da NSCLC ALK-riarrangiati in progressione ad alectinib di prima linea, il trattamento raccomandato è rappresentato da lorlatinib*

LIVELLO DI EVIDENZA III
GRADO DI RACCOMANDAZIONE A

- *In pazienti affetti da NSCLC in oligoprogressione agli anti-ALK, radiologica e ad andamento indolente, è raccomandato valutare la possibilità di prosecuzione del trattamento a bersaglio molecolare associando trattamenti locoregionali.*

LIVELLO DI EVIDENZA IV
GRADO DI RACCOMANDAZIONE A

- *In caso di NSCLC avanzato con riarrangiamento di ROS1, il trattamento raccomandato di I linea è rappresentato da crizotinib o entrectinib.*

LIVELLO DI EVIDENZA IIA
GRADO DI RACCOMANDAZIONE A

- *In caso di NSCLC avanzato con riarrangiamento di ROS1 in progressione a TKI di prima linea, il trattamento raccomandato è rappresentato da una doppietta chemioterapica a base di platino.*

LIVELLO DI EVIDENZA IIA
GRADO DI RACCOMANDAZIONE A

- *In caso di NSCLC avanzato con riarrangiamento di ROS1 in progressione a crizotinib, non è raccomandata l'esecuzione di una rebiopsia in assenza di disponibilità di studi clinici.*

LIVELLO DI EVIDENZA IIB
GRADO DI RACCOMANDAZIONE A





NSCLC METASTATICO CON ALTERAZIONI GENICHE DRIVER RIEPILOGO RACCOMANDAZIONI

- *In pazienti con NSCLC avanzato con mutazione BRAF V600E, il trattamento raccomandato di I linea è rappresentato dalla combinazione di dabrafenib e trametinib.*

LIVELLO DI EVIDENZA IIA
GRADO DI RACCOMANDAZIONE A

- *In pazienti con NSCLC avanzato con mutazione BRAF V600E, in progressione a dabrafenib e trametinib, è indicato attuare un trattamento di seconda linea facendo riferimento alle indicazioni previste per la prima linea dei pazienti senza alterazioni molecolari.*

LIVELLO DI EVIDENZA IIA
GRADO DI RACCOMANDAZIONE A

- *Nei pazienti con NSCLC avanzato è raccomandato ricercare alla diagnosi anche alterazioni in geni driver non EGFR/ALK/ROS1/BRAF, anche in assenza di farmaci specifici disponibili in prima linea di trattamento.*

LIVELLO DI EVIDENZA III
GRADO DI RACCOMANDAZIONE A

- *Nei pazienti con NSCLC ed alterazione in geni driver non EGFR/ALK/ROS1/BRAF, la terapia di prima linea, al di fuori di studi clinici, è da identificarsi nella chemioterapia a base di sali di platino, o nella combinazione di chemioimmunoterapia (se PD-L1 < 50%). La monoimmunoterapia in prima linea per i pazienti con PD-L1 iperespresso nei pazienti con riarrangiamento di RET, mutazione METex14 skipping, mutazione di HER2, soprattutto se non fumatori, non è raccomandata.*

LIVELLO DI EVIDENZA III
GRADO DI RACCOMANDAZIONE A

- *Nei pazienti con NSCLC e mutazione di METex14 skipping dopo fallimento della prima linea di trattamento, è indicata terapia con tepotinib o capmatinib.*

LIVELLO DI EVIDENZA IIA
GRADO DI RACCOMANDAZIONE A

- *Nei pazienti con NSCLC e riarrangiamento di RET dopo fallimento della prima linea di trattamento, è indicata terapia con pralsetinib o selpercatinib.*

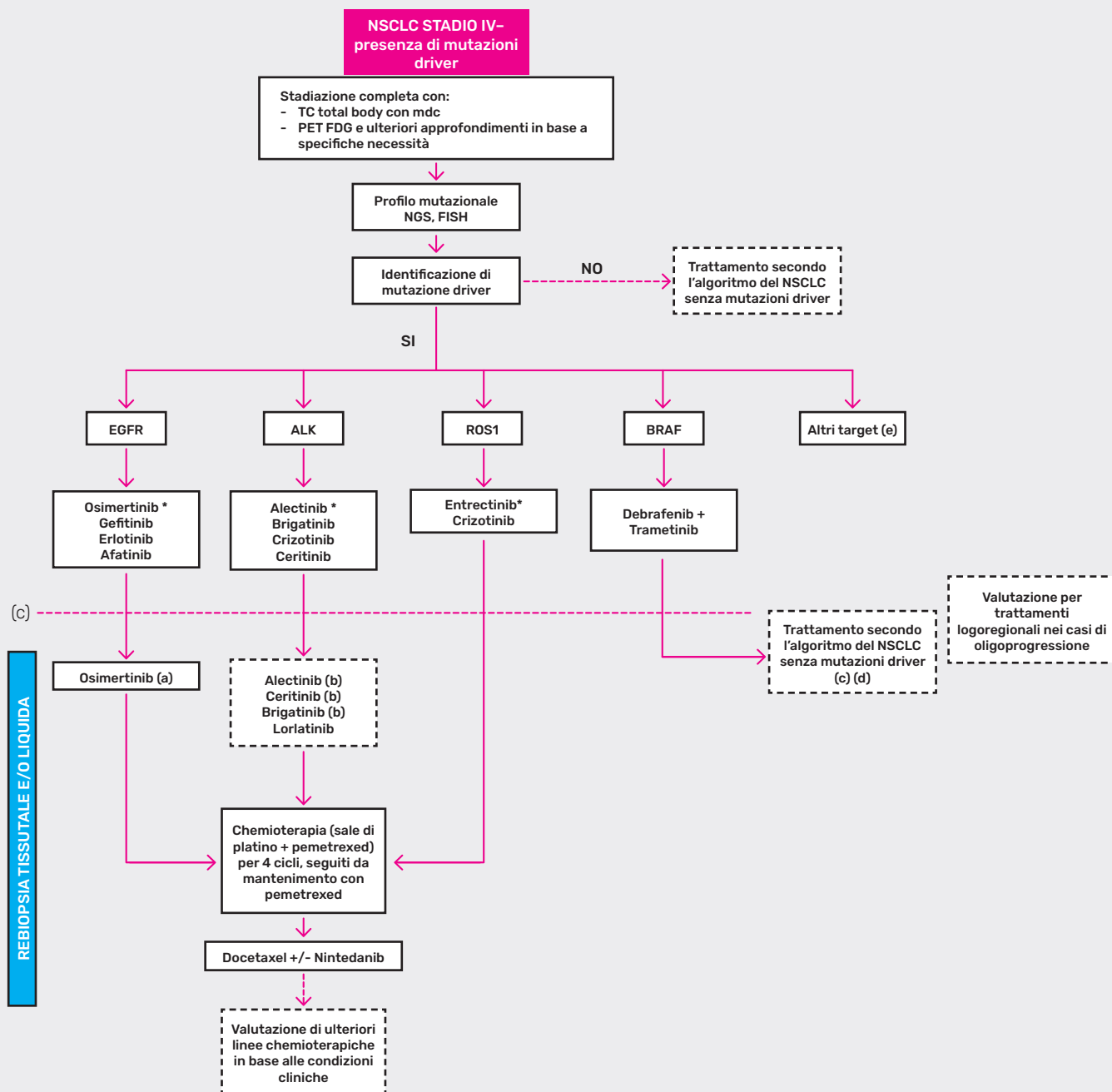
LIVELLO DI EVIDENZA IIA
GRADO DI RACCOMANDAZIONE A

- *Nei pazienti con NSCLC e riarrangiamento di NTRK, in assenza di alternative terapeutiche valide, è indicata terapia con entrectinib o larotrectinib.*

LIVELLO DI EVIDENZA IIA
GRADO DI RACCOMANDAZIONE A



ALGORITMI DI TRATTAMENTO NEL NSCLC CON MUTAZIONI DRIVER



* Prima scelta

(a) Se riscontro di mutazione di resistenza T79M alla progressione gefitinib, erlotinib o afatinib

(b) Se progressione a crizotinib

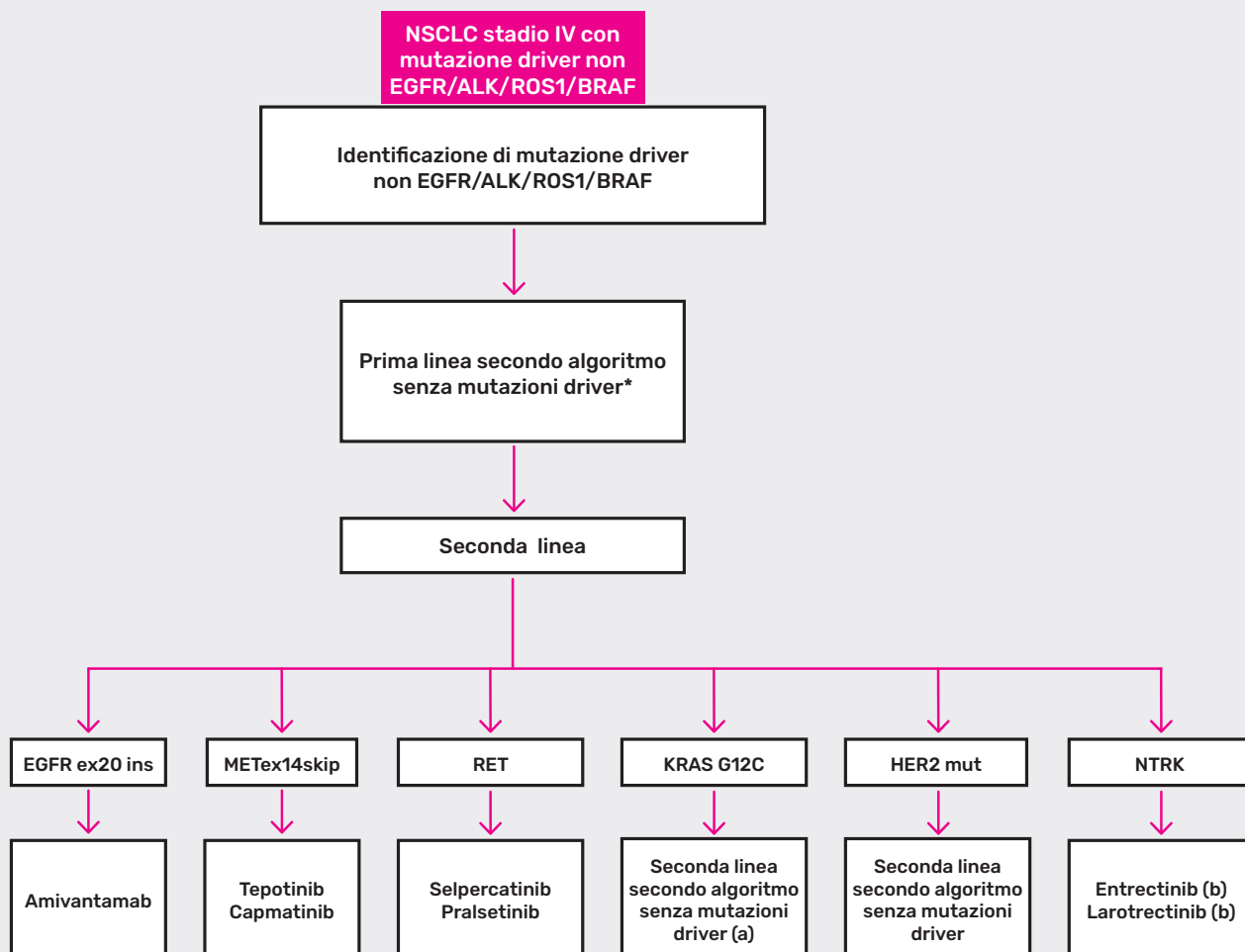
(c) Valutazione per inclusione in trial clinici laddove disponibili

(d) L'utilizzo della combinazione di chemio-immunoterapia è da valutare caso per caso in questo setting

(e) Trattamento secondo algoritmo relativo agli altri target



ALGORITMI DI TRATTAMENTO NEL NSCLC CON MUTAZIONI DRIVER



*Considerare con cautela (non raccomandato) l'utilizzo della monoimmunoterapia in prima linea nei pazienti con alterazione di MET, RET, HER2, in particolare in assenza di storia di fumo

(a) Al momento della stesura delle presenti linee guida, non ancora rimborsabile sotorasib, disponibile adagrasib in EAP

(b) Utilizzabile anche in prima linea - 'in assenza di valide alternative terapeutiche'



LINEE GUIDA 2023 PER IL TRATTAMENTO DEL TUMORE POLMONARE NON A PICCOLE CELLULE (NSCLC)

85

LINEE GUIDA 2023 PER IL TRATTAMENTO DEL NSCLC METASTATICO SENZA ALTERAZIONI GENICHE DRIVER

85

PRIMA LINEA

89

SECONDA LINEA E LINEE SUCCESSIVE





TRATTAMENTO DEL NSCLC METASTATICO SENZA ALTERAZIONI GENICHE DRIVER

PRIMA LINEA

Nei pazienti con carcinoma del polmone non a piccole cellule (NSCLC) avanzato non oncogene-addicted la scelta del trattamento si basa principalmente sul livello di espressione di PD-L1 (programmed cell death-ligand 1), indipendentemente dall'istologia.

Lo studio di fase III KEYNOTE-024 ha randomizzato 305 pazienti affetti da NSCLC metastatico con espressione di PD-L1 $\geq 50\%$, e con performance status secondo ECOG di 0-1 a ricevere pembrolizumab, un anticorpo monoclonale IgG4 anti-PD-1 (programmed cell death1), alla dose totale di 200 mg endovena ogni tre settimane, fino ad un massimo di 35 cicli, o con una chemioterapia standard in base all'istotipo [106]. La sopravvivenza mediana libera da progressione (PFS) era l'obiettivo primario dello studio. Il pembrolizumab ha riportato un tasso di risposte obiettive del 44.8% versus il 27.8% della chemioterapia con una PFS mediana di 10.3 versus 6.0 mesi, rispettivamente (hazard ratio [HR] 0.50, intervallo di confidenza [IC] al 95% 0.37-0.68; $p < 0.001$) [105]. La sopravvivenza globale (OS) è stata 26.3 mesi (95% CI, 18.3-40.4) con pembrolizumab e 13.4 mesi (9.4-18.3) nel braccio di chemioterapia (HR 0.62; 95% CI, 0.48-0.81) nonostante ci sia stato un crossover del 66%, con un tasso di sopravvivenza a 5 anni del 31.9% vs 16.3% [107]. Il pembrolizumab è stato meglio tollerato con eventi avversi di grado 3-5 riportati nel 26.6% dei pazienti rispetto al 53.3% della chemioterapia. Gli eventi avversi più frequenti riscontrati con il pembrolizumab sono stati la diarrea, la fatigue e il rialzo febbrile (10.4%). Per le tossicità immunorelate di grado 3-4 sono state riportate nel 9.7% e nello 0.7% dei pazienti trattati, rispettivamente, con pembrolizumab e con chemioterapia [106]. Inoltre, sia il controllo dei sintomi correlati alla malattia che la qualità di vita sono stati maggiormente controllati con il pembrolizumab rispetto alla chemioterapia [108]. Importante sottolineare che sono stati esclusi dallo studio i pazienti in trattamento sistemico con corticosteroidi o con altri farmaci immunosoppressori, con metastasi cerebrali non trattate, con malattie autoimmuni in fase attiva trattate con farmaci specifici nei due anni precedenti, con malattia interstiziale polmonare in fase attiva, o con storia di polmonite trattata con terapia steroidea nei due anni precedenti. Questi aspetti dovrebbero essere considerati anche nella pratica clinica per ottimizzare il trattamento del pembrolizumab. Il pembrolizumab è registrato e rimborsato per il trattamento di prima linea dei pazienti affetti da NSCLC metastatico con espressione di PD-L1 $\geq 50\%$ senza alterazioni geniche di EGFR o ALK. Il trattamento con pembrolizumab è stato inoltre approvato in Italia anche con schedula ogni 6 settimane al dosaggio di 400 mg. Tale schedula di somministrazione può quindi essere considerata in pazienti selezionati.

Lo studio IMpower110 ha valutato atezolizumab, anti-PD-L1, in monoterapia in prima linea nei pazienti con NSCLC ad istologia sia squamosa che non-squamosa con PD-L1 positivo ($\geq 1\%$). Nella popolazione ($n=205$) con PD-L1 iperespresso ($\geq 50\%$ sulle cellule tumorali, TC, o $\geq 10\%$ sulle cellule dell'infiltrato immunitario, IC), si è osservato un vantaggio in OS di 7.1 mesi (20.2 vs 13.1 mesi, HR 0.59; 95% CI: 0.40, 0.89; $p=0.0106$) [109]. Alla luce di questi risultati, atezolizumab ha ricevuto l'approvazione da FDA e da EMA per l'utilizzo in prima linea nei pazienti con iperespressione di PD-L1 determinata mediante il companion assay VENTANA SP142, e ad oggi rimborsabile anche in Italia, sempre in assenza di alterazioni geniche di EGFR o ALK. E' interessante notare come in questo studio, nonostante il beneficio dell'atezolizumab sia mantenuto nei due sottogruppi di pazienti con età < 65 anni, lo stesso beneficio non si mantiene nel sottogruppo, sebbene piccolo, di pazienti ≥ 75 anni (HR 0.79, 95% CI: 0.18-3.56) [109].



Un altro anticorpo monoclonale anti-PD-1, cemiplimab, è stato valutato in uno studio di fase III di prima linea (Empower Lung 1) che ha arruolato 710 pazienti non fumatori, con performance status (PS) ECOG 0-1 [110]. Nei 563 pazienti con PD-L1 \geq 50%, cemiplimab ha dimostrato un vantaggio sia in PFS, obiettivo primario, che in OS, nonostante un crossover nel 74% dei casi, ricevendo approvazione da parte di FDA in questo setting. A seguito della approvazione EMA, questo regime è rimborsato da AIFA ed è quindi utilizzabile in Italia nel trattamento di prima linea dei pazienti con tumore del polmone non a piccole cellule con PD-L1 iperespresso, in assenza di aberrazioni di EGFR/ALK/ROS1.

Lo studio KEYNOTE-189 ha randomizzato 616 pazienti con NSCLC metastatico ad istologia non-squamosa non selezionati per l'espressione di PD-L1, a ricevere sale di platino+pemetrexed con l'aggiunta di pembrolizumab vs placebo [111]. Gli obiettivi primari dello studio erano la OS e la PFS. Lo studio prevedeva il crossover al pembrolizumab o ad altro immunoterapico nel gruppo di pazienti in progressione alla prima linea di chemioterapia+placebo. La OS mediana è stata di 10.7 mesi nel braccio di sola chemioterapia e 22 mesi nel braccio con il pembrolizumab (HR 0.56; 95% CI, 0.45 to 0.70) [112]. Il miglioramento della OS è stato indipendente dall'espressione di PD-L1. La PFS mediana è stata di 4.9 e 8 mesi, rispettivamente (HR 0.48; 95% CI, 0.40 - 0.58) [104]. La ORR è stata di 47.6% e 18.9%, rispettivamente. La combinazione di pembrolizumab e chemioterapia ha riportato una percentuale di tossicità di grado 3-4 del 67.2% rispetto al 65.8% della sola chemioterapia [111].

Uno studio analogo, KEYNOTE-407, ha randomizzato 559 pazienti con NSCLC ad istologia squamosa, osservando un vantaggio in OS in favore dell'associazione di pembrolizumab e carboplatino+paclitaxel o (nab)paclitaxel rispetto alla sola chemioterapia+placebo (17.1 vs 11.6 mesi, HR 0.71; 95% CI: 0.58-0.88), indipendentemente dall'espressione di PD-L1 [113, 114]. Anche in questo caso era ammesso il crossover.

Nel 2023 sono stati pubblicati gli aggiornamenti a 5 anni di entrambi gli studi (KN189 e KN407), che confermano il vantaggio a lungo termine: HR 0.60 (95% CI, 0.50 - 0.72) per la OS, tasso di sopravvivenza a 5 anni del 19.4% versus 11.3% in favore della combinazione nella istologia non-squamosa, HR 0.71 (95% CI, 0.59- 0.85), tasso di sopravvivenza a 5 anni del 18.4% versus 9.7% nella istologia squamosa. [115, 116]

Entrambi i regimi di combinazione sono approvati da FDA ed EMA, ma rimborsati da AIFA in Italia solamente per tumori con PD-L1 $<$ 50%.

L'associazione di una doppietta a base di platino e atezolizumab è stata valutata in due studi di fase III nell'istologia non-squamosa, IMpower 130, e IMpower 150, quest'ultimo con un regime che prevedeva anche l'aggiunta di bevacizumab [117]. Entrambi gli studi sono risultati positivi per un vantaggio in OS della terapia di combinazione. Questi regimi di combinazione chemio-immunoterapica sono approvati EMA ma non sono rimborsabili in Italia al momento della stesura delle presenti linee guida.

Anche cemiplimab è stato valutato in uno studio di fase III (EMpower Lung 03) in combinazione con la chemioterapia standard (doppietta a base di platino) rispetto alla sola chemioterapia, sia nella istologia squamosa che non-squamosa. In questo studio erano esclusi i pazienti con alterazioni geniche di EGFR/ALK/ROS1. Anche questo studio ha dato risultati positivi sia in



termini di OS (mediana 21.9 vs 13 mesi, HR 0.71, 95% CI 0.53–0.93) che di PFS (8.2 vs 5 mesi, HR = 0.56; 95% CI, 0.44–0.70) [118]. Questo regime, approvato da FDA, è in attesa di registrazione da parte di EMA.

Un altro farmaco anti-PD1, sintilimab, è stato valutato in due studi di fase III condotti in Cina, ORIENT-11 e ORIENT-12, nell'istologia non-squamosa e squamosa, in associazione alla chemioterapia standard in prima linea (sale di platino e pemetrexed o sale di platino e gemcitabina, rispettivamente). Un incremento significativo in PFS, obiettivo principale, è stato raggiunto in entrambi gli studi [119, 120]. Lo studio CheckMate 227 ha valutato la combinazione di due immunoterapici, nivolumab ed ipilimumab (anti-PD1 e anti-CTLA4), in due sottostudi: la parte 1, nei pazienti con espressione di PD-L1 \geq 1%, ha randomizzato 1:1:1 a nivolumab-ipilimumab, nivolumab, chemioterapia standard; la parte 2, nei pazienti con PD-L1 < 1%, ha randomizzato 1:1:1 a nivolumab-ipilimumab, nivolumab più chemioterapia, chemioterapia standard [121]. I risultati di questo studio sono stati positivi in favore della combinazione immunoterapica, con una OS mediana di 17.1 mesi contro 13.9 mesi nel braccio di chemioterapia standard. L'obiettivo primario dello studio, OS nei pazienti con PD-L1 \geq 1%, è stato raggiunto, con una OS di 17.1 mesi contro 14.9 mesi (p=0.007) [121]. Alla luce di questi risultati, la combinazione di nivolumab ed ipilimumab in prima linea è stata approvata da FDA per i pazienti con PD-L1 \geq 1%. Successivamente, l'azienda ha annunciato di ritirare l'applicazione a EMA per questa indicazione, nell'attesa dei dati di uno studio successivo.

Infatti, sulla base dei risultati positivi dello studio CheckMate 227, un altro studio di fase III, il CheckMate 9LA, ha confrontato l'associazione di nivolumab e ipilimumab con due cicli di chemioterapia verso la sola chemioterapia standard [122, 123]. Questa associazione ha raggiunto l'obiettivo primario dello studio, un vantaggio in OS (15.6 vs 10.9 mesi, HR 0.66, 95% CI: 0.55–0.80) rispetto alla sola chemioterapia, indipendentemente dal PD-L1, e questo regime è stato approvato da FDA e EMA. Questo regime è attualmente rimborsabile in Italia, sempre con la limitazione ai pazienti con PD-L1 <50%, ed ha portato quindi all'aggiunta di un'opzione di trattamento di prima linea nei pazienti senza alterazioni geniche driver.

Un'altra combinazione di immunoterapici, durvalumab e tremelimumab (anti-PDL1 e anti-CTLA4) è stata valutata nello studio di fase III MYSTIC, dove non ha ottenuto un vantaggio in OS rispetto alla chemioterapia standard [124]. La stessa combinazione è stata anche valutata in associazione alla chemioterapia, rispetto alla sola combinazione immunoterapica, nello studio BR.34 di fase II, senza ottenere un vantaggio in termini di OS [125]. Recentemente sono stati inoltre pubblicati i risultati positivi dello studio di fase III POSEIDON, relativi alla combinazione di durvalumab e tremelimumab con la chemioterapia rispetto alla sola chemioterapia. La somministrazione di tremelimumab 75 mg + durvalumab 1,500 mg e chemioterapia (doppietta a base di platino) per 4 cicli, seguiti da durvalumab fino a progressione e una somministrazione aggiuntiva di tremelimumab ha ottenuto un vantaggio in PFS (HR 0.72; 95% CI, 0.60 - 0.86, mediana 6.2 vs 4.8 mesi), e in OS (HR 0.77; 95% CI, 0.65-0.92; mediana 14.0 vs 11.7 mesi) - endpoints coprimari dello studio, rispetto alla sola chemioterapia [126]. I risultati dei principali studi di combinazione chemio-immunoterapica e immuno-immunoterapica sono riassunti nella **Tabella 3**.

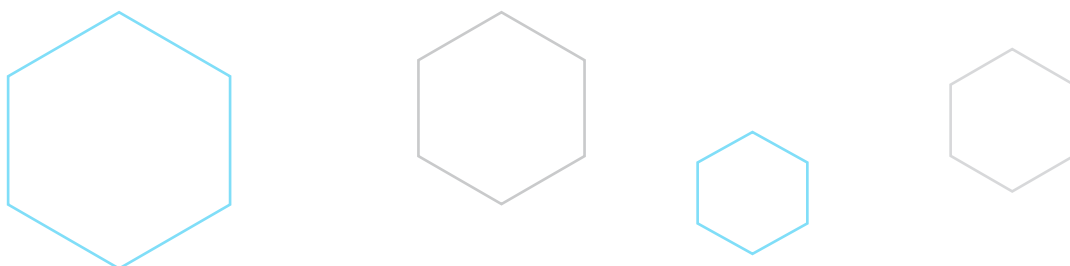




TABELLA 3. Principali studi di fase III di associazione di chemioterapia e immunoterapia in I linea nei pazienti con NSCLC avanzato.

| | Setting | Biomarcatore | Bracci di trattamento | N | Overall Survival HR (95% CI) |
|--------------------------------|------------------------|---|---|-----|---------------------------------|
| KEYNOTE 407 | 1L Squamoso | PD-L1 (stratificazione) | (Nab)-paclitaxel + CBDCA + pembrolizumab | 278 | 0.64 (0.49-0.85) |
| | | | (Nab)-paclitaxel + CBDCA | 281 | |
| KEYNOTE 189 | 1L Non-Squamoso | PD-L1 (stratificazione) | Pemetrexed + platino + pembrolizumab | 410 | 0.49 (0.38-0.68) |
| | | | Pemetrexed + platino | 206 | |
| IMpower 130 | 1L Non-Squamoso | PD-L1 (stratificazione) | Nab-paclitaxel + CBDCA + atezolizumab | 483 | 0.80 (0.65-0.99) |
| | | | Nab-paclitaxel + CBDCA | 240 | |
| IMpower 131 | 1L Non-Squamoso | PD-L1 (stratificazione) | Nab-paclitaxel + CBDCA + atezolizumab | 343 | 0.88 (0.73-1.05) |
| | | | Nab-paclitaxel + CBDCA | 340 | |
| IMpower 132 | 1L Non-Squamoso | PD-L1 (stratificazione) | Pemetrexed + platino + atezolizumab | 292 | 0.81 (0.64 -1.03) |
| | | | Pemetrexed + platino | 286 | |
| IMpower 150 | 1L Non-Squamoso | PD-L1 (stratificazione) | Bevacizumab + carboplatino + paclitaxel + atezolizumab | 400 | 0.78 (0.64-0.96) |
| | | | Bevacizumab + carboplatino + paclitaxel | 400 | |
| Checkmate 227 - parte 2 | 1L Non-Squamoso 72% | PD-L1 (stratificazione) | Chemioterapia (in base a istologia) + nivolumab | 377 | 0.81 (0.67-0.97) |
| | 1L Squamoso 28% | | Chemioterapia (in base a istologia) | 378 | |
| Checkmate 227 - parte 1 | 1L Non-Squamoso 28% | PD-L1 e TMB (stratificazione) | Nivolumab + Ipilimumab (istologia) + nivolumab | 583 | 0.73 (0.64-0.84) |
| | Non-Squamoso 72% | | Chemioterapia (in base a istologia) | 583 | |
| MYSTIC | 1L Squamoso 32% | PD-L1 ≥ 25% # | Durvalumab + Tremelimumab | 163 | D+T vs CT 0.85 (0.61-1.17) |
| | Non-Squamoso 68% | | Durvalumab | 163 | |
| | | | Chemioterapia (in base a istologia) | 162 | |
| Checkmate 9LA | 1L Squamoso 31% | PD-L1 (stratificazione) | Nivolumab + Ipilimumab + (2 cicli) chemioterapia | 361 | 0.66 (0.55-0.80) |
| | Non-Squamoso 69% | | Chemioterapia (in base a istologia) | 358 | |
| Poseidon | 1L Squamoso 36% | PD-L1 e TMB (analisi di sottogruppi) | Durvalumab + Tremelimumab + Chemioterapia (in base a istologia) | 338 | 0.77 (0.65-0.92) |
| | Non-Squamoso 63% | | Chemioterapia (in base a istologia) | 337 | |

#PD-L1 fattore di stratificazione. Dati riportati per il sottogruppo con PDL1≥25%.



Particolare attenzione, tuttavia va posta nella selezione del paziente candidato a monoimmunoterapia con pembrolizumab in prima linea, in primo luogo, perché sempre più dati emergono a supporto di una ridotta efficacia dell'immunoterapia in pazienti portatori di mutazioni driver [83, 103, 104, 97, 98].

REGIMI DI PRIMA LINEA NON CONTENENTI IMMUNOTERAPIA

I dati relativi ai trattamenti chemioterapici esclusivi sono relativi a studi clinici condotti in era pre-immunoterapica e sono applicabili a tutti i casi in cui sussistano criteri di esclusione per la immunoterapia.

Nel 1995, un'importante metanalisi basata su dati individuali ha dimostrato un significativo prolungamento della sopravvivenza globale per la chemioterapia (in particolare per la chemioterapia contenente platino) rispetto alla sola terapia di supporto nel trattamento di I linea del carcinoma del NSCLC [127]. Negli anni seguenti, numerosi studi randomizzati hanno dimostrato un'efficacia sostanzialmente sovrapponibile per le differenti combinazioni a due farmaci comprendenti un derivato del platino (cisplatino o carboplatino) e un secondo farmaco di terza generazione (gemcitabina, vinorelbina, paclitaxel, docetaxel) [128-130]. Varie metanalisi, pubblicate negli ultimi anni, hanno valutato le eventuali differenze in efficacia tra le suddette combinazioni a due farmaci contenenti platino e un farmaco di III generazione [131-133]. Valutati complessivamente, i risultati di tali metanalisi suggeriscono una modesta superiorità degli schemi a base di platino con gemcitabina o docetaxel rispetto alle altre combinazioni di terza generazione, ma le eventuali differenze di efficacia sono modeste, e nella scelta della combinazione da impiegare in I linea pesano considerazioni relative al profilo di tossicità dei farmaci e alla convenienza di somministrazione.

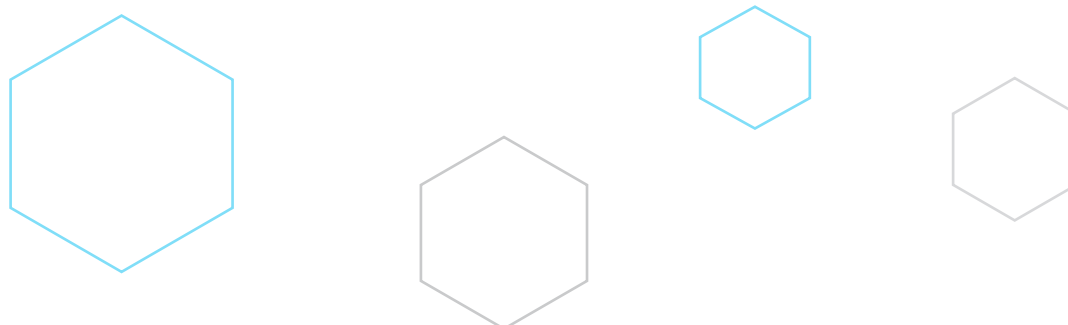
Numerosi studi randomizzati hanno confrontato regimi contenenti cisplatino con schemi contenenti carboplatino nel trattamento del NSCLC avanzato senza riportare alcun sostanziale vantaggio a favore di nessuno dei due sali di platino [134-136].

La combinazione di cisplatino e pemetrexed è stata confrontata, in uno studio randomizzato di fase III, con la combinazione di cisplatino e gemcitabina [137]. Lo studio, disegnato per dimostrare la non inferiorità della combinazione sperimentale in termini di sopravvivenza globale, si è concluso con un risultato positivo. In particolare, la sopravvivenza mediana è risultata pari a 10.3 mesi in entrambi i bracci (HR 0.94, 95%CI 0.84-1.05). La combinazione di cisplatino e pemetrexed determinava una minore incidenza di neutropenia severa, anemia severa, neutropenia febbrile, alopecia, a prezzo di una maggiore incidenza di nausea e vomito. L'analisi per sottogruppi basata sull'istotipo ha evidenziato un'interazione statisticamente significativa tra istotipo ed efficacia del trattamento, con un'efficacia maggiore di cisplatino + pemetrexed nel sottogruppo di pazienti con tumore non squamoso, associata a un'efficacia inferiore per la combinazione sperimentale nel sottogruppo di pazienti con tumore squamoso [137, 138]. Uno studio di fase III ha confrontato il carboplatino in combinazione con il paclitaxel trisettimanale o il nab-paclitaxel settimanale in 1.052 pazienti affetti da NSCLC avanzato. La combinazione con il nab-paclitaxel ha riportato una ORR del 33% versus il 25% del regime con il paclitaxel ($p = 0.005$) e la ORR è stata più evidente nel sottogruppo di pazienti con NSCLC ad istologia squamosa (41% versus 24%; $p < 0.001$). I due regimi si sono dimostrati sovrapponibili in termini di PFS e OS, con un diverso profilo di tossicità [139].



Una metanalisi per dati individuali ha confrontato 6 versus 3-4 cicli di chemioterapia con schemi a base di platino riportando una PFS mediana di 6.09 versus 5.33 mesi (HR 0.79, 95%CI 0.68-0.90; $p = 0.0007$) e una OS mediana di 9.54 versus 8.68 mesi (HR 0.94, 95% CI 0.83-1.07; $p = 0.33$), rispettivamente. La tossicità, soprattutto anemia di grado 3 è risultata lievemente peggiore nel braccio con 6 cicli di chemioterapia. I risultati di questa metanalisi confermano che 4 cicli di schemi a base di platino sono sufficienti, come trattamento di prima linea, a prescindere dall'istologia di NSCLC [140].

L'aggiunta del bevacizumab alla combinazione di carboplatino e paclitaxel è stata sperimentata in uno studio randomizzato statunitense di fase III (ECOG 4599) in cui l'eleggibilità, in considerazione del rischio di sanguinamento legato all'impiego del bevacizumab nei tumori squamosi, era limitata ai pazienti con tumore non squamoso [141]. End-point primario era costituito dalla sopravvivenza globale. L'anticorpo monoclonale diretto contro il vascular endothelial growth factor (VEGF) veniva somministrato, alla dose di 15 mg/kg, concomitante ai cicli di chemioterapia, e successivamente proseguito fino a progressione di malattia. Lo studio ha evidenziato un significativo beneficio in termini di prolungamento della sopravvivenza globale (OS 12.3 versus 10.3 mesi, HR 0.79, intervallo di confidenza al 95% 0.67-0.92, $p = 0.003$). In un secondo studio randomizzato europeo denominato AVAIL, il bevacizumab è stato aggiunto alla combinazione di cisplatino e gemcitabina, determinando un incremento statisticamente significativo della PFS, end-point primario dello studio, senza dimostrare però un beneficio in termini di OS [142, 143]. Analisi retrospettive e grandi studi osservazionali condotti in migliaia di pazienti hanno documentato la buona tollerabilità del bevacizumab in aggiunta a numerosi farmaci impiegati come trattamento di I linea [144], ma non disponiamo di studi randomizzati che documentino l'efficacia del farmaco con combinazioni chemioterapiche diverse da quelle dei due studi randomizzati descritti. Relativamente al mantenimento con bevacizumab dopo l'associazione con una doppietta a base di platino nell'istologia non squamosa, nessuno dei due studi prevedeva un braccio di controllo con interruzione del bevacizumab dopo la terapia di induzione in associazione alla chemioterapia. Studi più recenti hanno valutato l'associazione di un mantenimento con pemetrexed e bevacizumab rispetto al mantenimento con solo bevacizumab o switch a solo pemetrexed dopo una terapia con sale di platino, pemetrexed e bevacizumab: la combinazione nel mantenimento ha dimostrato un vantaggio in PFS, in assenza di un vantaggio in OS, al prezzo di una tossicità più elevata [145, 146]. Lo studio PARAMOUNT ha confrontato, in 539 pazienti con NSCLC non-squamoso e non in progressione dopo 4 cicli di chemioterapia con cisplatino e pemetrexed, la terapia di mantenimento con pemetrexed versus placebo ("continuous maintenance"). L'obiettivo primario era la PFS che è stata statisticamente superiore con il pemetrexed, 4.1 versus 2.8 mesi del placebo (HR 0.62, intervallo di confidenza al 95% 0.49-0.79; $p < 0.0001$) [147]. Sulla base di questi risultati di sopravvivenza, il pemetrexed è stato registrato come terapia di mantenimento in pazienti con NSCLC non-squamoso non in progressione dopo 4 cicli di chemioterapia con schemi a base di platino.





RACCOMANDAZIONI

- *Nei pazienti affetti da NSCLC non oncogene-addicted con espressione di PD-L1 \geq 50% indipendentemente dall'istologia, il trattamento di prima linea con pembrolizumab o atezolizumab o cemiplimab è raccomandato, in assenza di driver genici identificati e ricercati su un ampio pannello genico.*

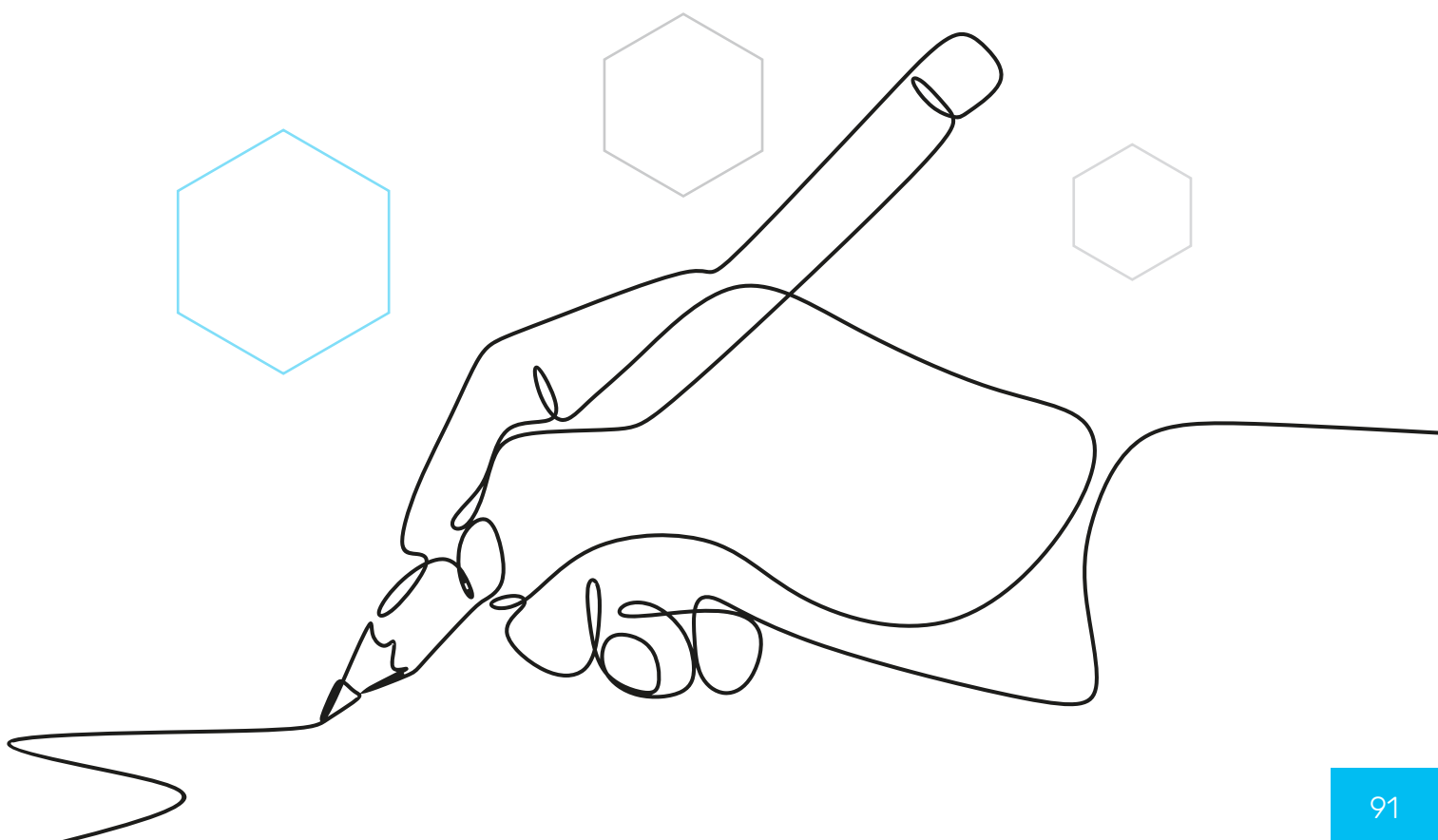
LIVELLO DI EVIDENZA IB
GRADO DI RACCOMANDAZIONE A

- *Una combinazione di chemio-immunoterapia a base di sale di platino+pemetrexed e pembrolizumab oppure sale di platino + pemetrexed + nivolumab + ipilimumab, rappresenta il trattamento standard per il paziente adulto affetto da NSCLC avanzato, ad istologia adenocarcinoma, PD-L1 < 50%, non oncogene-addicted, in assenza di condizioni concomitanti che ne controindichino l'impiego.*

LIVELLO DI EVIDENZA IB
GRADO DI RACCOMANDAZIONE A

- *Una combinazione di chemio-immunoterapia a base di carboplatino+(nab) paclitaxel e pembrolizumab oppure sale di platino + (nab)paclitaxel o gemcitabina + nivolumab + ipilimumab, rappresenta il trattamento standard per il paziente adulto affetto da NSCLC avanzato, ad istologia squamosa, PD-L1 < 50%, in assenza di condizioni concomitanti che ne controindichino l'impiego.*

LIVELLO DI EVIDENZA IB
GRADO DI RACCOMANDAZIONE A





SECONDA LINEA E LINEE SUCCESSIVE

Numerosi studi di fase III hanno confrontato, in seconda linea, un immunoterapico con il docetaxel, considerato lo standard in questa linea di trattamento. Gli studi CheckMate-017 [148] per i pazienti con NSCLC ad istologia squamosa e CheckMate-057 [149] per la istologia non-squamosa hanno confrontato il nivolumab, anticorpo monoclonale IgG4 anti-PD-1 versus il docetaxel. Lo studio Checkmate-017 ha randomizzato 272 pazienti con performance status secondo ECOG di 0-1, affetti da NSCLC ad istologia squamosa a ricevere nivolumab, alla dose di 3 mg/kg ogni 2 settimane, o docetaxel, alla dose standard di 75 mg/m² ogni 3 settimane. L'obiettivo primario era la sopravvivenza (OS) che è stata di 9.2 mesi con il nivolumab e 6.0 mesi con il docetaxel (HR 0.59, 95%CI 0.44-0.71; p < 0.001). La PFS è stata di 3.5 versus 2.8 mesi, rispettivamente (HR 0.62, 95%CI 0.47-0.81; p < 0.001). La risposta obiettiva (ORR) è stata del 20% versus 9%, rispettivamente (p = 0.008). Il nivolumab è stato meglio tollerato con tossicità di grado 3-4 del 7% versus il 55% riscontrato con il docetaxel. La tossicità immunorelata è stata rappresentata dall'ipotiroidismo riscontrato nel 4% versus lo 0% la polmonite del 5% versus lo 0% del docetaxel. La valutazione retrospettiva dell'espressione di PD-L1 (programmed cell death-ligand 1) non è risultata essere prognostica né predittiva in termini di efficacia per tutti gli obiettivi considerati, a nessuno dei valori pre-specificati di cut-off (1%, 5%, 10%) [148]. Lo studio Checkmate-057 ha randomizzato 582 pazienti con performance status secondo ECOG di 0-1, affetti da NSCLC ad istologia non-squamosa, a ricevere nivolumab (3 mg/kg ogni due settimane) o docetaxel. Era consentito arruolare anche pazienti che avessero ricevuto precedenti terapie con inibitori tirosino-chinasici in caso di mutazione EGFR o riarrangiamenti di ALK. Anche in questo studio l'obiettivo primario era la OS mediana che è stata di 12.2 mesi per il nivolumab e 9.4 mesi per il docetaxel (HR 0.73, IC 95% 0.59-0.89; p = 0.002). Il vantaggio della OS è stato costante in tutti i sottogruppi pre-specificati ad eccezione dei pazienti trattati in terza linea, quelli con metastasi cerebrali, e quelli con mutazione di EGFR. L' ORR è stato del 19% nel braccio nivolumab e del 12% nel braccio di docetaxel (p = 0.02). Non sono state osservate differenze in PFS con una mediana di 2.3 e 4.2 mesi, rispettivamente (HR 0.92, IC 95% 0.77-1.1; p = 0.39). Anche in questo studio il profilo di tossicità del nivolumab è stato migliore con eventi avversi di grado 3-5 del 10% rispetto al 54% riportato dal docetaxel. Anche in questo studio è stata valutata retrospettivamente l'espressione di PD-L1 che al test di interazione ha suggerito una forte associazione tra espressione di PD-L1 e gli obiettivi di efficacia, osservata con tutti i cut-off di espressione prespecificati ($\geq 1\%$, $\geq 5\%$, $\geq 10\%$) [149]. Il beneficio in OS del nivolumab è stato confermato in entrambi gli studi da un'analisi congiunta dopo un follow-up di circa 64 mesi. La OS a 5 anni è stata del 13.4% per il nivolumab versus 2.5% del docetaxel in entrambi gli istotipi di NSCLC [150].

Lo studio KEYNOTE-010 è un trial di fase II/III randomizzato che ha arruolato 1034 pazienti con performance status secondo ECOG di 0-1, affetti da NSCLC avanzato con espressione di PD-L1 $\geq 1\%$, in progressione dopo almeno una prima linea di trattamento con doppietta di chemioterapia a base di platino, includendo anche i pazienti pretrattati con inibitore tirosino-chinasico per mutazione di EGFR o riarrangiamento di ALK [151]. Importante sottolineare che in questo studio circa il 30% dei pazienti aveva ricevuto due o più linee precedenti di trattamento. I pazienti sono stati randomizzati a ricevere pembrolizumab 2 mg/kg ogni tre settimane, pembrolizumab 10 mg/kg ogni tre settimane, o docetaxel 75 mg/m² ogni tre settimane. Gli obiettivi primari dello studio erano la OS e la PFS, sia nella popolazione generale (con espressione tumorale di PD-L1 $\geq 1\%$) che nei pazienti con espressione tumorale di PD-L1 $\geq 50\%$. La OS mediana nella



popolazione generale è stata 10.4 mesi per pembrolizumab 2 mg/kg e 8.5 mesi per il docetaxel (HR 0.71, IC 95% 0.58-0.88; $p = 0.008$); 12.7 mesi per il pembrolizumab 10 mg/kg versus 8.5 mesi per il docetaxel (HR 0.61, IC 95% 0.49-0.75; $p < 0.0001$). Nei pazienti con espressione di PD-L1 $\geq 50\%$ la OS mediana è stata di 14.9 mesi per il pembrolizumab 2 mg/kg versus 8.2 mesi per il docetaxel (HR 0.54, IC 95% 0.38-0.77; $p = 0.0002$); 17.3 mesi per il pembrolizumab 10 mg/kg versus 8.2 mesi per il docetaxel (HR 0.50, IC 95% 0.36-0.70; $p < 0.0001$). Non sono state osservate differenze significative tra i due bracci di pazienti trattati con pembrolizumab. La PFS mediana nella popolazione di pazienti con espressione di PD-L1 $\geq 50\%$ è stata di 5.0 mesi per il pembrolizumab 2 mg/kg versus 4.1 mesi per il docetaxel (HR 0.59, IC 95% 0.44-0.78; $p = 0.0001$); 5.2 mesi per il pembrolizumab 10 mg/kg versus 4.1 mesi per il docetaxel (HR 0.59, IC 95% 0.45-0.78; $p < 0.0001$) [151, 152].

Lo studio di fase III OAK ha randomizzato 1225 pazienti con performance status secondo ECOG di 0-1, pretrattati con una o più linee di chemioterapia a ricevere atezolizumab, alla dose totale di 1200 mg ogni tre settimane versus docetaxel 75 mg/m² ogni tre settimane [153]. Gli obiettivi primari erano la OS sia nell'intera popolazione che nei pazienti con espressione di PD-L1 $\geq 1\%$, valutato sia sulle cellule tumorali che in quelle infiltranti il tumore. La OS nell'intera popolazione è stata di 13.8 mesi con atezolizumab e 9.6 mesi con docetaxel (HR 0.73, IC 95% 0.62-0.87; $p = 0.0003$); nel gruppo con PD-L1 $\geq 1\%$, la OS mediana è stata di 15.7 mesi versus 10.3 mesi, rispettivamente (HR 0.74, IC 95% 0.58-0.93; $p = 0.0102$). La OS è stata a favore dell'atezolizumab anche nel gruppo di pazienti con espressione di PD-L1 $< 1\%$ essendo di 12.6 versus 8.9 mesi (HR 0.75, IC 95% 0.59-0.96). Il vantaggio in sopravvivenza è stato indipendente dall'istotipo. L'incidenza di eventi avversi di grado 3-4 è stata del 15% nel gruppo di pazienti trattati con atezolizumab rispetto al 43% dei pazienti trattati con docetaxel [153].

Sulla base di questi dati nei pazienti con NSCLC in progressione dopo una precedente chemioterapia, il nivolumab e l'atezolizumab, indipendentemente dall'espressione di PD-L1, e il pembrolizumab, nel NSCLC con espressione di PD-L1 $\geq 1\%$, sono approvati per la seconda linea di terapia. Il trattamento con pembrolizumab è stato inoltre recentemente approvato in Italia anche con schedula ogni 6 settimane al dosaggio di 400 mg. Tale schedula di somministrazione può quindi essere considerata in pazienti selezionati. Tuttavia, dopo la recente approvazione ed indicazione alla chemio-immunoterapia di combinazione in prima linea di trattamento nel NSCLC avanzato, poco spazio rimane alla monoimmunoterapia nelle linee successive, da utilizzarsi a progressione da un regime contenente la sola chemioterapia a base di platino. La monochemioterapia rimane quindi lo standard chemioterapico di seconda linea a fallimento dalla chemioimmunoterapia.

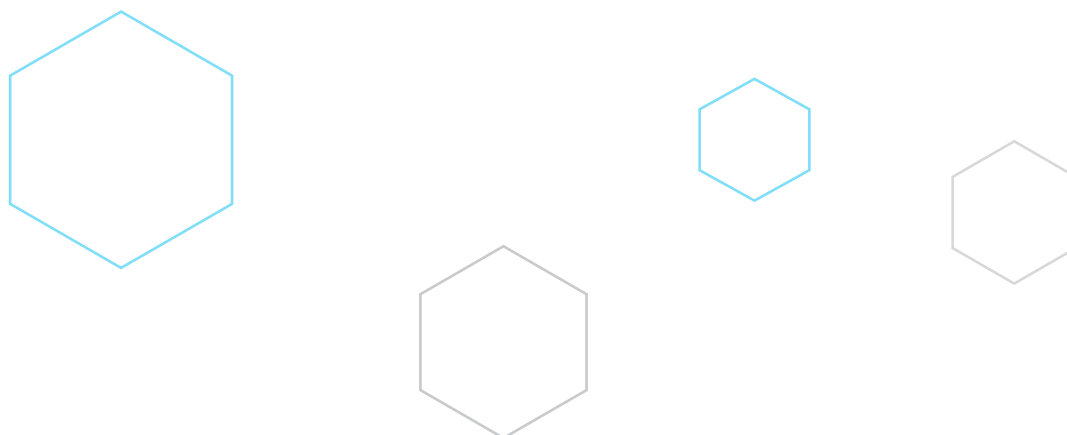
I chemioterapici approvati nel trattamento di II linea sono due: il docetaxel e il pemetrexed (quest'ultimo solo nell'istotipo non-squamoso) [154-156]. Nel tentativo di migliorare i risultati piuttosto limitati ottenuti con la chemioterapia di seconda-linea, nello studio di fase III LUME-Lung 1 si è valutato se l'aggiunta del nintedanib, piccola molecola assunta per via orale, potesse migliorare l'attività del docetaxel [156]. Il nintedanib è un farmaco anti-angiogenetico, inibitore delle angiocinasasi (VEGFR1-3, FGFR1-3, PDGFR- α e - β), RET, FLT3 e Src [157]. Un totale di 655 pazienti affetti da qualsiasi istotipo di NSCLC, precedentemente trattati con un regime di chemioterapia sono stati randomizzati a ricevere il docetaxel, 75 mg/m² al giorno 1, più nintedanib, 200 mg due volte al giorno, o placebo giorni 2-21 ogni 3 settimane, fino a tossicità inaccettabile o progressione di malattia. L'obiettivo primario era la PFS. L'obiettivo secondario



era la OS, valutata mediante una analisi gerarchica pre-specificata secondo il seguente ordine: 1) nei pazienti con adenocarcinoma in progressione entro 9 mesi dall'inizio della prima linea; 2) in tutti i pazienti con adenocarcinoma; 3) in tutti i pazienti. La PFS mediana è stata di 3.4 mesi nel braccio di docetaxel più nintedanib verso 2.7 mesi nel braccio di docetaxel più placebo (HR 0.79, 95%CI 0.68-0.92; p=0.0019). Il vantaggio in PFS è stato osservato indipendentemente dalla istologia. Nei pazienti con adenocarcinoma in progressione entro i 9 mesi dall'inizio della terapia di prima linea, la OS mediana è stata di 10.9 mesi per il nintedanib e 7.9 mesi per il placebo (HR 0.75, IC 95% 0.60-0.92; p = 0.0073) e per tutti i pazienti con adenocarcinoma 12.6 versus 10.3 mesi (HR 0.83, IC 95% 0.70-0.99). Nell'intera popolazione la OS è stata di 10.1 mesi versus 9.1 mesi, rispettivamente (HR 0.94, IC 95% 0.83-1.05). La risposta obiettiva è stata simile tra i due bracci di trattamento con il 4.4% per il nintedanib e 3.3% per il placebo in tutte le istologie, mentre 4.7% e 3.6% nell'adenocarcinoma, rispettivamente. In particolare, nei pazienti con adenocarcinoma in progressione durante la prima linea di chemioterapia la OS mediana è stata di 9.8 versus 6.3 mesi, rispettivamente (HR 0.62, 95% IC 0.41-0.94) [158]. Le tossicità di grado 3- 4 più frequenti riportate nel gruppo di pazienti trattati con il nintedanib rispetto a quelli trattati con il placebo sono stata la diarrea (6.6% versus 2.2%), l'incremento delle transaminasi (7.8% versus 0.9%), la nausea (0.8% versus 0.9%) e la riduzione dell'appetito (1.4% versus 1.2%). In base a questi dati, nintedanib è approvato e rimborsato in Italia per il trattamento del NSCLC ad istologia adenocarcinoma localmente avanzato, localmente recidivante o metastatico dopo chemioterapia di prima linea.

In questo contesto si discute anche lo studio di fase III BR.21 che ha arruolato 731 pazienti con NSCLC in II o III linea, non selezionati per caratteristiche cliniche e biologiche, portando all'approvazione dell'erlotinib per il trattamento dei pazienti chemioresistenti nel NSCLC avanzato. I risultati dello studio hanno decretato il raggiungimento dell'obiettivo principale, con un prolungamento della OS. I pazienti nel gruppo con erlotinib hanno avuto un prolungamento del 42.5% della OS (6.7 mesi) versus placebo (4.7 mesi, HR 0.73; p = 0.001). La PFS è stata di 2.2 mesi nel gruppo con erlotinib versus 1.8 mesi nel gruppo con placebo (HR 0.61; p < 0.001). L'erlotinib è un'indicato anche nella terapia di III linea [159].

Numerosi studi clinici sono attualmente in corso nel setting delle resistenze alla immunoterapia, che prevedono diverse tipologie di associazioni tra immunoterapici e inibitori multitarget (es. cabozantinib + atezolizumab, nivolumab + sitravatinib), nonché nuovi farmaci bispecifici (es. anti-PD-1 + anti-TIGIT) o antibody-drug conjugates (es. TROP2-ADC) [160].





RACCOMANDAZIONI

- *Nei pazienti affetti da NSCLC non oncogene-addicted in progressione dopo una prima linea di chemioterapia a base di sale di platino, indipendentemente dall'istologia, è raccomandato il trattamento con nivolumab o con atezolizumab (indipendentemente dall'espressione di PD-L1), o con pembrolizumab (con espressione di PD-L1 \geq 1%).*

LIVELLO DI EVIDENZA IB
GRADO DI RACCOMANDAZIONE A

- *Nei pazienti affetti da NSCLC non oncogene-addicted in progressione alla chemioterapia o chemioimmunoterapia di prima linea, può essere considerata la monochemioterapia con docetaxel o pemetrexed (per il pemetrexed limitatamente all'istologia non squamosa, se non utilizzato in prima linea).*

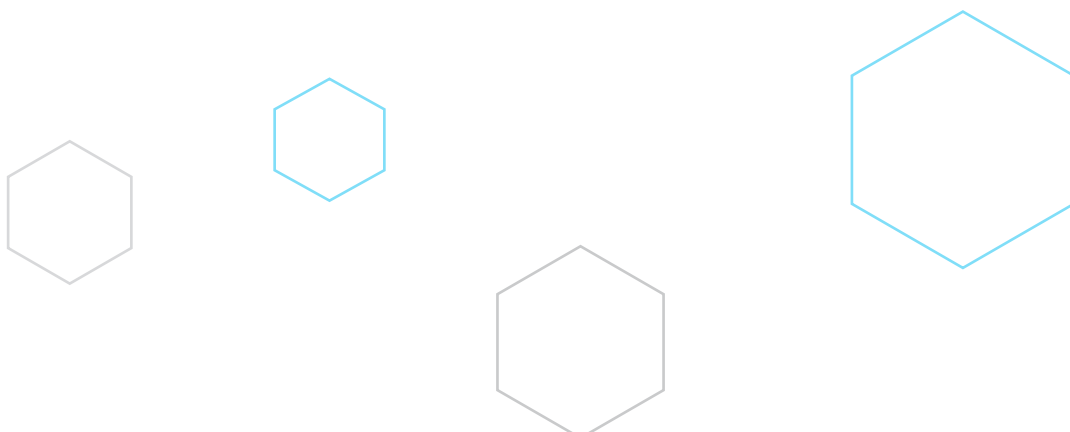
LIVELLO DI EVIDENZA IB
GRADO DI RACCOMANDAZIONE A

- *In pazienti affetti da adenocarcinoma del polmone non oncogene-addicted in progressione alla terapia di prima linea, la combinazione di nintedanib a docetaxel può essere considerata soprattutto per i pazienti con malattia progredita entro i 9 mesi dall'inizio del trattamento di prima linea.*

LIVELLO DI EVIDENZA IB
GRADO DI RACCOMANDAZIONE C

- *Nei pazienti affetti da NSCLC non oncogene-addicted in progressione alla terapia di prima linea, erlotinib, sebbene approvato, non dovrebbe essere considerato come un'opzione di trattamento.*

LIVELLO DI EVIDENZA IB
GRADO DI RACCOMANDAZIONE A





NSCLC METASTATICO SENZA ALTERAZIONI GENICHE DRIVER RIEPILOGO RACCOMANDAZIONI

- *Nei pazienti affetti da NSCLC non oncogene-addicted con espressione di PD-L1 $\geq 50\%$ indipendentemente dall'istologia, il trattamento di prima linea con pembrolizumab o atezolizumab o cemiplimab è raccomandato, in assenza di driver genici identificati e ricercati su un ampio pannello genico.*

LIVELLO DI EVIDENZA IB
GRADO DI RACCOMANDAZIONE A

- *Una combinazione di chemio-immunoterapia a base di sale di platino+pemetrexed e pembrolizumab oppure sale di platino + pemetrexed + nivolumab + ipilimumab, rappresenta il trattamento standard per il paziente adulto affetto da NSCLC avanzato, ad istologia adenocarcinoma, PD-L1 $< 50\%$, non oncogene- addicted, in assenza di condizioni concomitanti che ne controindichino l'impiego.*

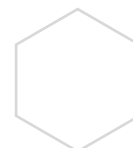
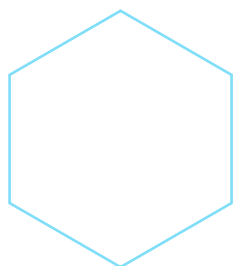
LIVELLO DI EVIDENZA IB
GRADO DI RACCOMANDAZIONE A

- *Una combinazione di chemio-immunoterapia a base di carboplatino+(nab) paclitaxel e pembrolizumab oppure sale di platino + (nab) paclitaxel o gemcitabina, + nivolumab + ipilimumab, rappresenta il trattamento standard per il paziente adulto affetto da NSCLC avanzato, ad istologia squamosa, PD-L1 $< 50\%$, in assenza di condizioni concomitanti che ne controindichino l'impiego.*

LIVELLO DI EVIDENZA IB
GRADO DI RACCOMANDAZIONE A

- *Nei pazienti affetti da NSCLC non oncogene-addicted in progressione dopo una prima linea di chemioterapia a base di sale di platino, indipendentemente dall'istologia, è raccomandato il trattamento con nivolumab o con atezolizumab (indipendentemente dall'espressione di PD-L1), o con pembrolizumab (con espressione di PD-L1 $\geq 1\%$).*

LIVELLO DI EVIDENZA IB
GRADO DI RACCOMANDAZIONE A





NSCLC METASTATICO SENZA ALTERAZIONI GENICHE DRIVER RIEPILOGO RACCOMANDAZIONI

Nei pazienti affetti da NSCLC non oncogene-addicted in progressione alla chemioterapia o chemioimmunoterapia di prima linea, può essere considerata la monochemioterapia con docetaxel o pemetrexed (per il pemetrexed limitatamente all'istologia non squamosa, se non utilizzato in prima linea).

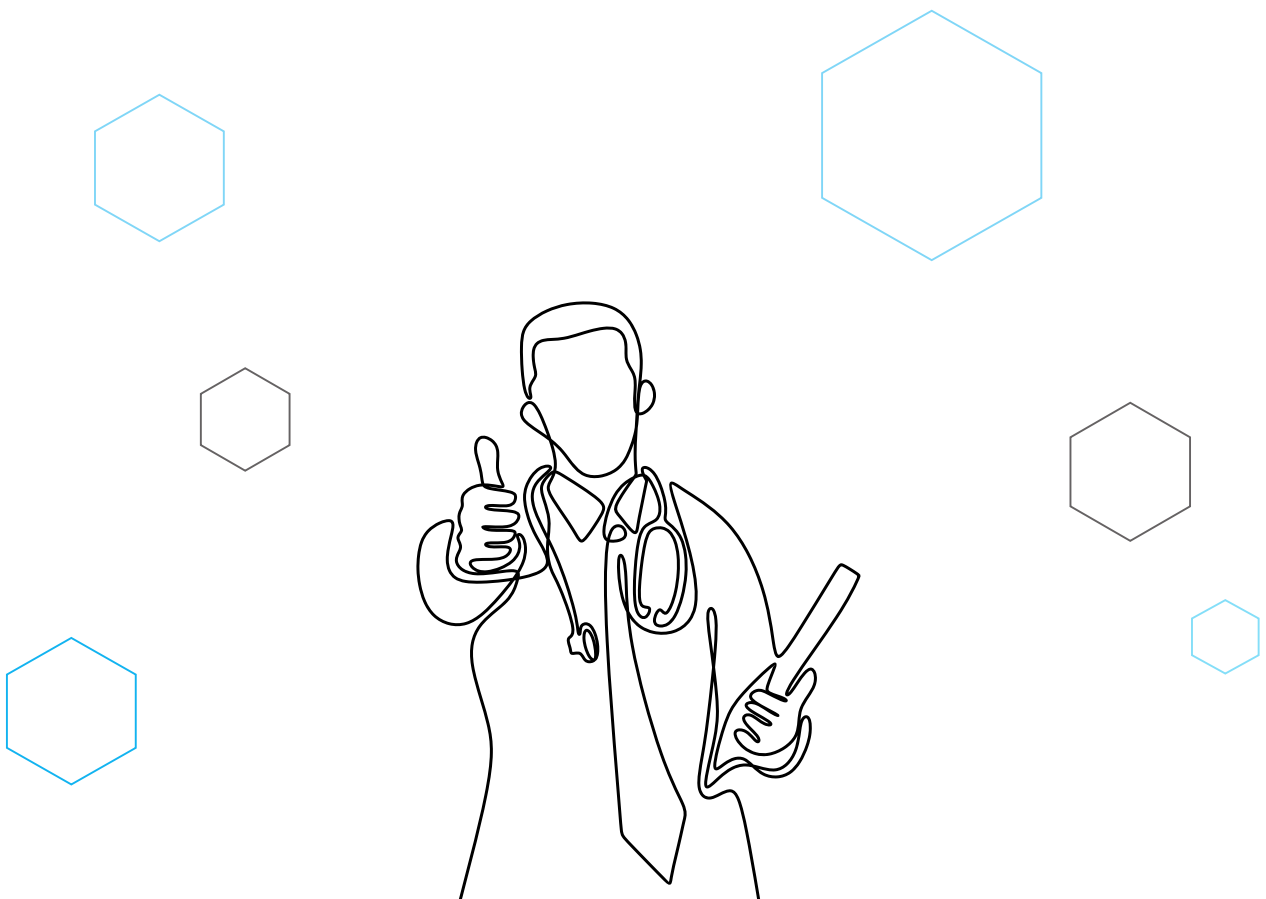
LIVELLO DI EVIDENZA IB
GRADO DI RACCOMANDAZIONE A

- In pazienti affetti da adenocarcinoma del polmone non oncogene-addicted in progressione alla terapia di prima linea, la combinazione di nintedanib a docetaxel può essere considerata soprattutto per i pazienti con malattia progredita entro i 9 mesi dall'inizio del trattamento di prima linea.*

LIVELLO DI EVIDENZA IB
GRADO DI RACCOMANDAZIONE C

- Nei pazienti affetti da NSCLC non oncogene-addicted in progressione alla terapia di prima linea, erlotinib, sebbene approvato, non dovrebbe essere considerato come un'opzione di trattamento.*

LIVELLO DI EVIDENZA IB
GRADO DI RACCOMANDAZIONE A





99

**LINEE GUIDA 2023 PER IL TRATTAMENTO DEL NSCLC
AVANZATO/METASTATICO, SENZA ALTERAZIONI
GENICHE DRIVER, NEL PAZIENTE ANZIANO E CON PS 2**





TRATTAMENTO DEL NSCLC AVANZATO/METASTATICO, SENZA ALTERAZIONI GENICHE DRIVER, NEL PAZIENTE ANZIANO E CON PS 2

Il carcinoma polmonare è un tumore frequente nell'età avanzata. Difatti, oltre il 50% dei pazienti affetti da neoplasia polmonare ha più di 65 anni e circa il 30% ha più di 70 anni [161]. Il limite di età oltre il quale il paziente può essere definito anziano resta ancora controverso. Gli studi epidemiologici indicano i 65 anni come età limite per individuare un anziano, ma generalmente negli studi clinici vengono utilizzati i 70 anni, età in cui si cominciano ad evidenziare maggiormente i processi della senescenza [162]. Un altro aspetto da considerare è una ridotta funzionalità d'organo, soprattutto quella renale, epatica e midollare, che potrebbero determinare un incremento degli effetti collaterali correlati alla chemioterapia. A questo, vanno poi aggiunte le patologie concomitanti, soprattutto quelle cardiovascolari. Tutti fattori da tenere in considerazione per la scelta della chemioterapia della malattia metastatica poiché essa si avvale di regimi a base di platino con tutte le problematiche di tossicità ad esso correlate.

La chemioterapia con agente singolo è stato il primo approccio terapeutico all'anziano affetto da NSCLC metastatico. Infatti, il primo studio randomizzato di fase III mai condotto negli anziani, denominato ELVIS (Elderly Lung cancer Vinorelbine Italian Study), ha evidenziato su 161 pazienti che la vinorelbina (30 mg/m² al giorno 1 e 8 ogni 3 settimane) era in grado di migliorare la qualità di vita e la sopravvivenza rispetto alla sola terapia di supporto (sopravvivenza mediana 27 versus 21 settimane; p = 0.04) senza gravare sulla tossicità [163]. Al momento è stato condotto un solo studio randomizzato di fase III, che ha confrontato direttamente due monochemioterapie. In questo studio, la vinorelbina (25 mg/m², giorno 1 e 8, ogni 3 settimane) è stata confrontata con il docetaxel (60 mg/m², al giorno 1, ogni 3 settimane). Sono stati arruolati un totale di 182 pazienti. Il docetaxel ha riportato una risposta obiettiva (22.7% versus 9.9%; p = 0.019) e una PFS (5.4 versus 3.1 mesi; p < 0.001) statisticamente superiori alla vinorelbina. Inoltre, il docetaxel ha determinato una OS mediana migliore della vinorelbina (14.3 versus 9.9 mesi; p = 0.065) anche se non statisticamente significativa con la sopravvivenza ad un anno del 58.6% e del 36.7%, rispettivamente. La principale tossicità è stata la neutropenia di grado 3-4 (82.9% per il docetaxel e 69.3% per la vinorelbina; p = 0.031) [164]. Il più ampio studio randomizzato di fase III mai condotto nei pazienti anziani affetti da NSCLC avanzato è lo studio MILES (Multicenter Italian Lung Cancer in the Elderly Study) che ha randomizzato oltre 700 pazienti a ricevere la combinazione di gemcitabina (1000 mg/m²) + vinorelbina (25 mg/m²), somministrate al giorno 1 e 8 ogni 3 settimane, versus una monochemioterapia con gemcitabina (1200 mg/m², giorno 1 e 8, ogni 3 settimane) oppure vinorelbina (30 mg/m², al giorno 1 e 8, ogni 3 settimane). Tale combinazione non ha mostrato alcun vantaggio in termini di risposte obiettive, tempo alla progressione, sopravvivenza mediana e qualità di vita rispetto alla terapia con agente singolo, differendo solo per il profilo di tossicità che nel complesso è stato accettabile [165]. Pertanto, la monochemioterapia con farmaco di terza generazione è raccomandata nei pazienti anziani affetti da NSCLC avanzato. La scelta dell'agente singolo dovrebbe essere basata sul profilo di tossicità del farmaco, sulla farmacocinetica e sulle comorbidità del paziente da trattare.

I primi dati sulla terapia a base di platino nei pazienti anziani con NSCLC in fase avanzata provengono da analisi retrospettive di grandi studi randomizzati. Tre studi randomizzati di fase III prospettici hanno testato combinazioni a base di platino in pazienti con età > 70 anni. Complessivamente questi studi hanno sottolineato che l'approccio terapeutico ai pazienti



anziani mediante schemi a base di platino con dosi piene, normalmente impiegate anche per pazienti più giovani, pur non riportando risultati particolarmente interessanti risultano anche gravati di importanti tossicità [166-168]. Pertanto, è auspicabile ristudiare schemi a base di platino nuovamente nella popolazione anziana. Diversi studi clinici, prospettici, di fase II, dedicati specificamente alla popolazione anziana, hanno testato combinazioni di platino con farmaci di terza generazione (vinorelbina, gemcitabina, taxani) esplorando schemi innovativi e dosi attenuate di platino. I risultati cumulativi di due studi di fase III, denominati MILES 3 e 4, di confronto tra cisplatino in combinazione con pemetrexed, nell'istologia non squamosa, o con gemcitabina versus pemetrexed o gemcitabina come agente singolo, a fronte di un vantaggio in PFS (HR 0.76; $p = 0.005$) e risposte obiettive (15.5% versus 8.5%; $p = 0.02$) a favore degli schemi a base di cisplatino, non ha riportato alcuna differenza in OS (HR 0.86; $P = 0.14$) con un peggioramento del profilo di tossicità [169]. Pertanto, solo in pazienti anziani ben selezionati con un buon performance status (PS) e senza patologie concomitanti maggiori una combinazione a base di platino con dosi attenuate potrebbe essere una valida opzione terapeutica.

Una consensus di esperti sull'argomento ha individuato dei fattori considerati rilevanti per definire lo stato generale del paziente: età, performance status, funzionalità renale, cardiopatia, accidenti vascolari cerebrali, ipertensione non controllata, neuropatia, perdita dell'udito, metastasi cerebrali sintomatiche, disturbi psichiatrici severi, assenza del supporto di un badante. Sulla valutazione di questi fattori è stato tracciato un algoritmo che può essere di aiuto nella pratica clinica consentendo di suddividere i pazienti con NSCLC "unfit" in tre gruppi principali: pazienti non suscettibili di un trattamento con regimi contenenti cisplatino; pazienti non suscettibili di un trattamento con regimi contenenti carboplatino; pazienti non suscettibili di un trattamento con monochemioterapia [170].

Per quanto riguarda la combinazione di chemio-immunoterapia, non esistono studi clinici randomizzati pubblicati che ne valutino il profilo di efficacia e sicurezza nella popolazione anziana. Tuttavia, dati di real-world sulla monoterapia con immunoterapia sembrano supportarne l'utilizzo in anziani "fit", in assenza di controindicazioni cliniche [171]. In merito a tale argomento, un expert panel meeting di AIOT ha confermato che l'età non è di per sé una limitazione per il trattamento con immunoterapia, laddove l'età deve infatti essere considerata come un surrogato di una potenziale fragilità. Complessivamente, l'efficacia della immunoterapia nella popolazione anziana è supportata dalle evidenze, così come la buona tollerabilità per quanto riguarda la monoterapia. Al contrario, relativamente alla chemio-immunoterapia, la tollerabilità è limitata principalmente dalla tossicità dei componenti chemioterapici delle terapie di combinazione [172].

La classificazione del (PS) dei pazienti oncologici proposta dall'Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG), ampiamente adottata in tutto il mondo, definisce PS 2 come pazienti sintomatici e costretti a letto, anche se per meno del 50% della giornata [173]. Tali pazienti rappresentano una significativa proporzione dei casi di carcinoma del polmone non a piccole cellule (NSCLC) avanzato, già alla diagnosi, sia a causa dei sintomi legati alla malattia sia per la presenza di patologie concomitanti sintomatiche [174]. I pazienti con PS 2 hanno una prognosi nettamente peggiore rispetto a quelli che alla diagnosi presentano un PS migliore: la sopravvivenza mediana è, infatti, nell'ordine di 3-5 mesi, con una percentuale di sopravvissuti a 12 mesi inferiore al 20% [175]. Il sottogruppo di pazienti con PS 2 è sicuramente sottorappresentato nella popolazione di pazienti inseriti in sperimentazione clinica, e questo, ad oggi, pregiudica moltissimo la forza delle raccomandazioni possibili per questo tipo di pazienti [176]. Ad esclusione di due studi randomizzati pubblicati nel 2013, la maggior parte delle evidenze disponibili sul trattamento di questa categoria



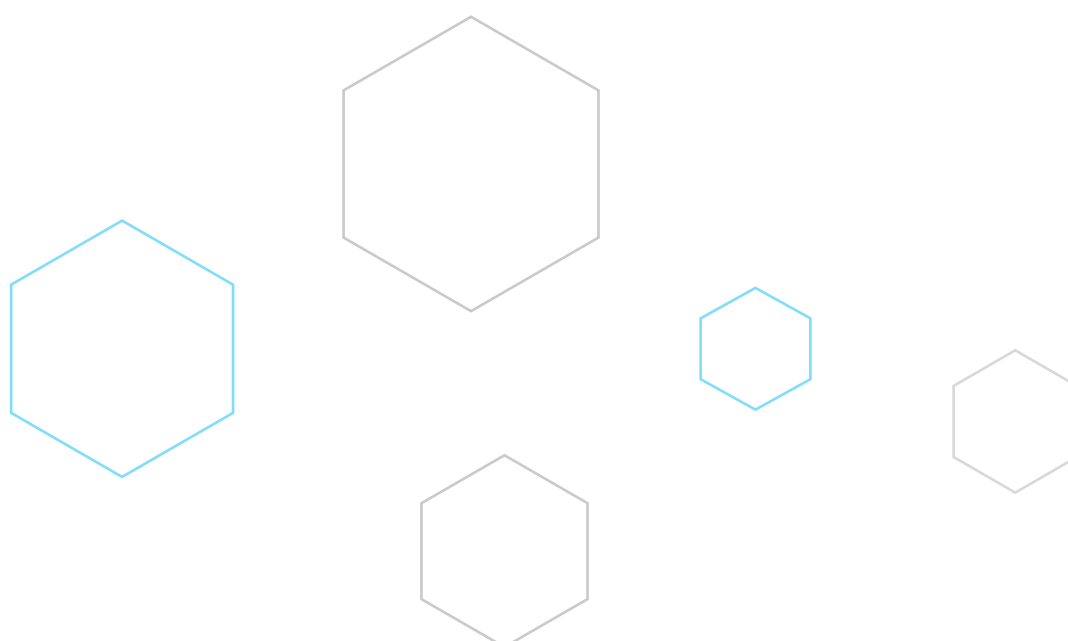
di pazienti, è basata sulle analisi del limitato sottogruppo di pazienti con PS 2 inseriti in studi non dedicati a tale popolazione, ma in cui i pazienti PS 2 erano eleggibili insieme con i pazienti considerati "fit" (PS 0-1). Naturalmente, l'analisi di tali sottogruppi è confusa da un inevitabile "bias" di selezione, e un'evidenza più solida può venire solo da studi dedicati [176]. Il primo studio comparava il trattamento con carboplatino e pemetrexed al solo pemetrexed come prima linea di terapia, per i pazienti con NSCLC e PS 2, con obiettivo primario la sopravvivenza (OS). I risultati hanno evidenziato che l'ORR era 23.8% vs. 10.3% ($p = 0.32$) a favore della combinazione. I risultati in sopravvivenza hanno confermato la maggiore efficacia della doppietta verso la monoterapia: sopravvivenza libera da progressione (PFS) mediana 5.8 vs. 2.8 (HR, 0.46; 95% CI, 0.35 to 0.63; $P < .001$); OS mediana 9.3 vs. 5.3 mesi (HR, 0.62; 95% CI, 0.46 to 0.83; $P = .001$). Il profilo di tossicità ha evidenziato una maggiore incidenza di anemia nel braccio di combinazione. Questo studio ha confermato che i pazienti con ECOG PS 2 possono beneficiare di un trattamento con doppietta a base di platino in prima linea, con miglioramento statisticamente significativo in ORR, PFS ed OS [177]. Il secondo studio, il CAPPA-2, aveva come obiettivo primario quello di valutare la differenza in efficacia tra il trattamento standard con gemcitabina 1200 mg/mq q1,8 q 21 ed il braccio sperimentale con cisplatino 60 mg/mq e gemcitabina 1000 mg/mq 1,8 q 21. I risultati ottenuti su 57 pazienti, hanno dimostrato che i pazienti trattati con l'associazione di cisplatino e gemcitabina hanno avuto un miglioramento in PFS (mediana 1.7 vs. 3.3 mesi, HR 0.49, 95% CI 0.27-0.89, $p=0.017$), in OS (mediana 3.0 mesi vs. 5.9 con cisplatino gemcitabina HR 0.52, 95% CI 0.28-0.98, $p=0.039$) ed in tasso di risposta (4% vs. 18% $p=0.19$) [178]. Pur non esistendo ulteriori studi dedicati ai pazienti con PS 2 che abbiano dimostrato l'efficacia della chemioterapia rispetto alla sola terapia di supporto, un'importante evidenza in tal senso veniva già dalla metanalisi del 1995, che ha dimostrato per i pazienti con NSCLC avanzato un significativo beneficio per la chemioterapia (in particolare per la chemioterapia contenente platino) rispetto alla sola terapia di supporto, in termini di prolungamento della sopravvivenza globale [127, 179]. L'analisi per sottogruppi in base al PS confermava il beneficio del trattamento contenente platino sia per i pazienti con buon PS che per quelli con PS scaduto. Va sottolineato però che la chemioterapia contenente platino, è comunque associata ad una tossicità non trascurabile, e probabilmente tale da non rendere fattibile il trattamento in molti pazienti che presentino condizioni scadute. Naturalmente, la prognosi assoluta dei pazienti con PS 2 si conferma peggiore rispetto ai pazienti in migliori condizioni, essendo la proporzione di pazienti vivi a 1 anno nel gruppo trattato con chemioterapia pari al 34%, 26% e 14%, rispettivamente nei pazienti con PS 0, 1 e 2.

Numerosi farmaci di terza generazione (vinorelbina, gemcitabina, docetaxel, paclitaxel), che quando somministrati come agenti singoli sono sicuramente caratterizzati da un profilo di tollerabilità migliore rispetto alla polichemioterapia contenente platino, hanno dimostrato, in studi randomizzati, vantaggio in termini di sopravvivenza globale e/o qualità di vita rispetto alla sola terapia di supporto [163, 179, 180]. Pur ribadendo che nessuno di questi studi era dedicato ai pazienti con PS 2, la mono-chemioterapia con un farmaco di terza generazione appare quindi, per questi pazienti, un trattamento efficace e fattibile in termini di tollerabilità. La scelta del farmaco specifico dovrebbe essere basata sul profilo di tossicità e sul tipo di comorbidità presentate dal paziente. Dati a sostegno dell'impiego di una combinazione a 2 farmaci contenente carboplatino vengono dall'analisi per sottogruppi di uno studio CALGB (Cancer And Leukemia Group B) di confronto tra carboplatino + paclitaxel versus paclitaxel da solo [181]. Tale studio prevedeva l'inclusione di pazienti con PS compreso tra 0 e 2. In particolare, 107 pazienti (il 18% della popolazione in studio) presentavano PS 2. La combinazione di carboplatino e paclitaxel ha prodotto, nel sottogruppo di pazienti con PS 2, un beneficio statisticamente



significativo in termini di sopravvivenza globale rispetto al paclitaxel da solo. La combinazione era associata, come prevedibile, ad un rischio più elevato di tossicità ematologica, di nausea e/o vomito e di tossicità severa in generale. In conclusione, pur essendo dimostrata l'efficacia della chemioterapia anche nei pazienti con PS 2, esistono poche dimostrazioni solide, ovvero ottenute in studi dedicati, dell'opportunità - in termini di rapporto rischio/beneficio - di somministrare a questi pazienti la poli-chemioterapia contenente platino, che rappresenta invece il trattamento standard per i pazienti "fit".

Le evidenze sull'utilizzo della immunoterapia nei pazienti con PS 2 sono ancor più limitate, poiché i pazienti con queste caratteristiche cliniche non sono stati inclusi nei principali studi clinici con immunoterapici. Sebbene lo studio PePS 2 abbia valutato positivamente la tollerabilità e l'attività di pembrolizumab in pazienti con ECOG PS2, solamente 9/60 pazienti inclusi in questo studio hanno ricevuto il trattamento in prima linea [182]. Inoltre, diversi studi di real-world sull'utilizzo di immunoterapia in linee successive, evidenziano una OS dimezzata per i pazienti con PS 2 rispetto a quelli con PS 0-1 [183-185]. Di notevole interesse una recente evidenza relativa ai pazienti con NSCLC avanzato con PD-L1 iperespresso e PS2 trattati con pembrolizumab nel setting di prima linea, dove è emerso che i pazienti con PS2 correlato al carico di malattia avevano outcomes nettamente peggiori sia in termini di OS che PFS rispetto a coloro con PS2 determinato dalle comorbidità [186]. Inoltre, sempre più studi retrospettivi stanno evidenziando come il PS 2 sia, insieme ad altre caratteristiche cliniche, un fattore prognostico negativo indipendente per il trattamento con monoimmunoterapia di prima linea, essendo anche associato ad effetti detrimentali quali morti precoci, progressioni precoci e iperprogressione [187-189]. Anche in questo setting, AIOT ha riunito un panel di esperti per definire delle opinioni condivise. Gli esperti hanno concluso che le limitate evidenze sono a favore di una buona tollerabilità della monoimmunoterapia nei pazienti con NSCLC PS 2. Tuttavia, un alert sulla tollerabilità è stato posto sulle terapie di combinazione, principalmente in relazione alle chemioterapie associate ed alla aggiunta degli anti-CTLA4. Gli esperti hanno inoltre concluso che l'efficacia della immunoterapia può complessivamente essere ipotizzata nel setting del PS2, che tuttavia rimane una categoria prognosticamente sfavorevole rispetto ai pazienti con PS 0-1 [190].





RACCOMANDAZIONI

- *Nei pazienti affetti da NSCLC avanzato, non oncogene-addicted, e PS 2, la chemioterapia produce un beneficio rispetto alla sola terapia di supporto in termini di sopravvivenza globale e qualità di vita. Tali pazienti sono pertanto candidati a ricevere un trattamento chemioterapico di I linea.*

LIVELLO DI EVIDENZA IB

GRADO DI RACCOMANDAZIONE A

- *Per i pazienti anziani fragili con PS 2 affetti da NSCLC avanzato, non oncogene-addicted, e senza patologie concomitanti che ne controindichino l'impiego, nella pratica clinica una mono-chemioterapia con un farmaco di III generazione appare la scelta preferibile. Combinazioni contenenti platino (carboplatino oppure dosi ridotte di cisplatino) rappresentano una possibile alternativa.*

LIVELLO DI EVIDENZA IIB

GRADO DI RACCOMANDAZIONE B

- *Per i pazienti anziani non fragili, affetti da NSCLC avanzato, PD-L1 < 50%, non oncogene-addicted, ben selezionati con un buon performance status (PS 0-1), senza patologie concomitanti maggiori e con adeguata funzionalità d'organo, nella pratica clinica la chemioterapia con regimi di III generazione a base di platino con dosi attenuate in associazione o meno ad immunoterapia a seconda dell'istotipo del tumore è una opzione terapeutica alternativa alla monochemioterapia.*

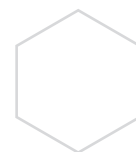
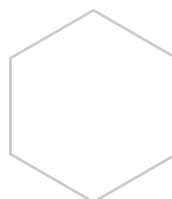
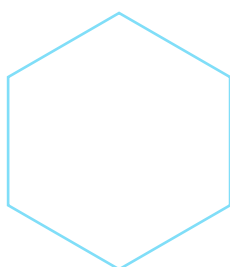
LIVELLO DI EVIDENZA IB

GRADO DI RACCOMANDAZIONE B

- *Nei pazienti fragili, PS 2, affetti da NSCLC non oncogene-addicted con espressione di PD-L1 \geq 50%, l'indicazione ad un trattamento monoimmunoterapico in prima linea è raccomandato. Nei pazienti con PD-L1 < 50%, le combinazioni di chemio-immunoterapia devono essere valutate caso per caso, anche in base al profilo di tossicità.*

LIVELLO DI EVIDENZA III

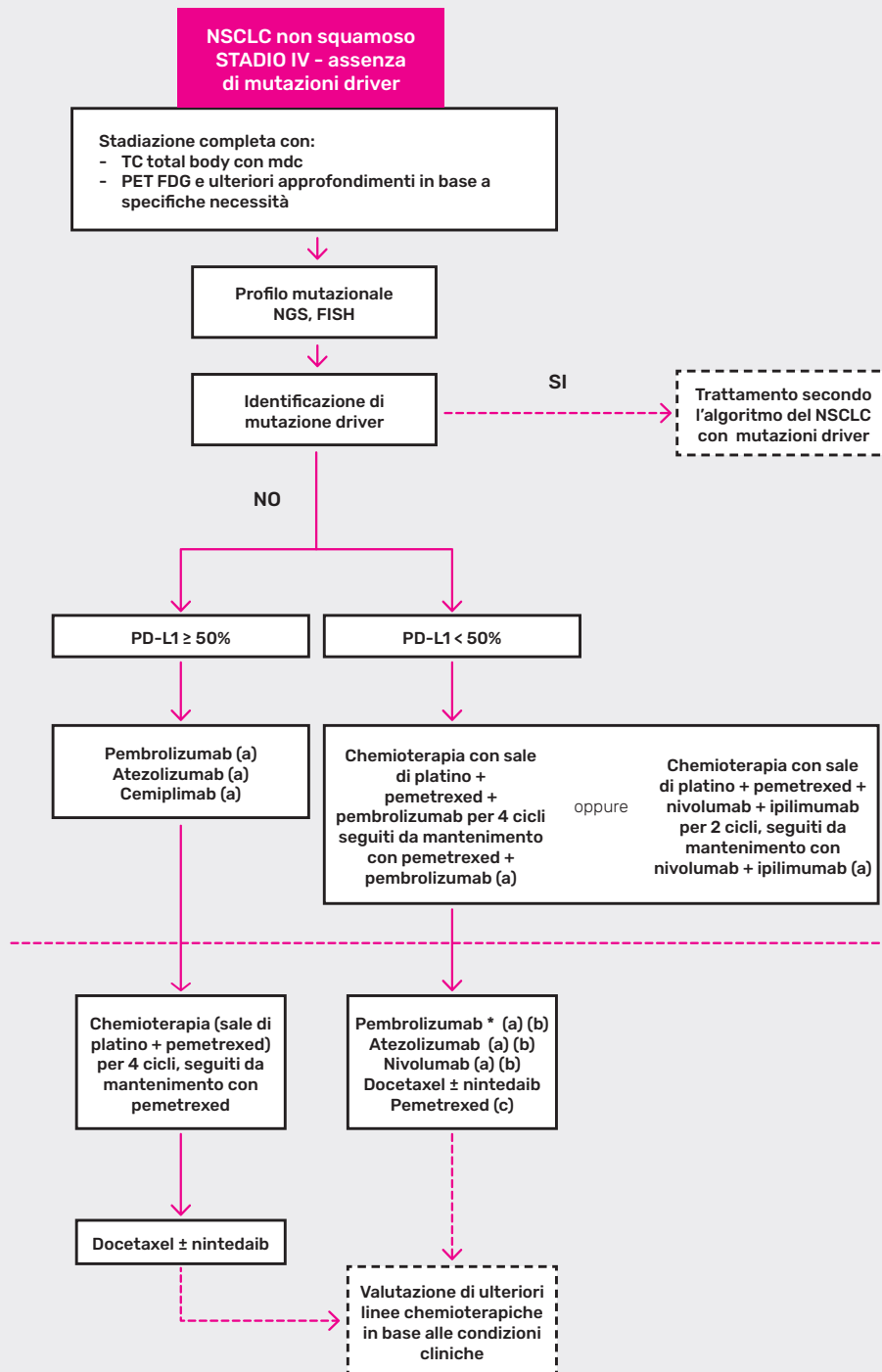
GRADO DI RACCOMANDAZIONE B





ALGORITMO DI TRATTAMENTO NEL NSCLC STADIO IV NON DRIVER

a.



* se PD-L1 ≥ 1%

(a) in assenza di controindicazioni alla immunoterapia

(b) Se non utilizzata immunoterapia in prima linea

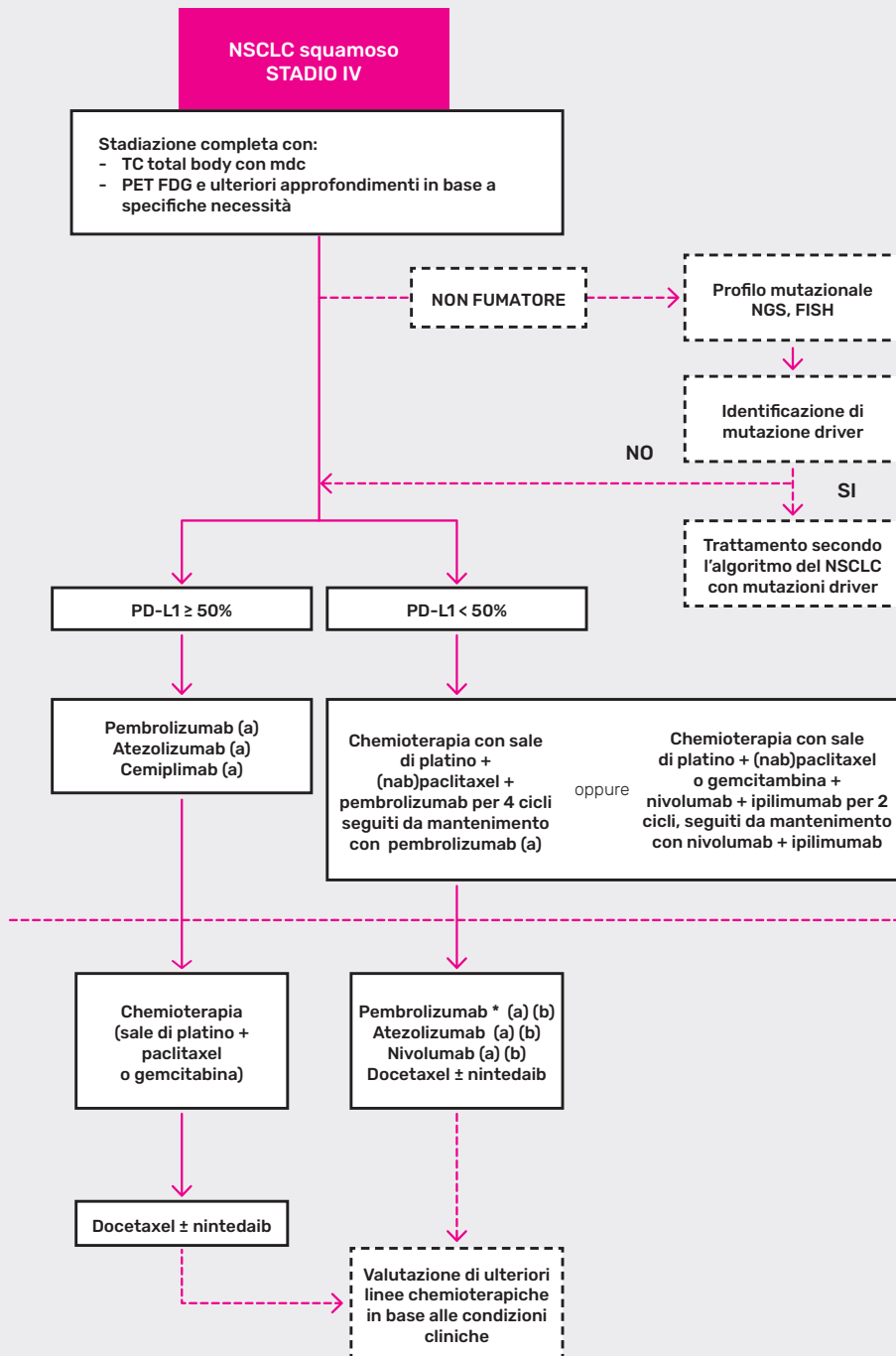
(c) Se non utilizzato nella doppietta di prima linea

N.B.: considerare monochemioterapia o doppietta con sale di platino a dosaggi personalizzati nei pazienti anziani e fragili con PS 2



ALGORITMO DI TRATTAMENTO NEL NSCLC STADIO IV NON DRIVER

b.



*se PD-L1 \geq 1%

(a) in assenza di controindicazioni alla immunoterapia

N.B. considerare monochemioterapia o doppietta con sale di platino a dosaggi personalizzati nei pazienti anziani e fragili con PS 2



BIBLIOGRAFIA

1. Mok, T.S., et al., Gefitinib or carboplatin-paclitaxel in pulmonary adenocarcinoma. *N Engl J Med*, 2009. **361**(10): p. 947-57.
2. Fukuoka, M., et al., Biomarker analyses and final overall survival results from a phase III, randomized, open-label, first-line study of gefitinib versus carboplatin/paclitaxel in clinically selected patients with advanced non-small-cell lung cancer in Asia (IPASS). *J Clin Oncol*, 2011. **29**(21): p. 2866-74.
3. Maemondo, M., et al., Gefitinib or chemotherapy for non-small-cell lung cancer with mutated EGFR. *N Engl J Med*, 2010. **362**(25): p. 2380-8.
4. Inoue, A., et al., Updated overall survival results from a randomized phase III trial comparing gefitinib with carboplatin-paclitaxel for chemo-naïve non-small cell lung cancer with sensitive EGFR gene mutations (NEJ002). *Ann Oncol*, 2013. **24**(1): p. 54-9.
5. Mitsudomi, T., 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. *Lancet Oncol*, 2010. **11**(2): p. 121-8.
6. Rosell, R., et al., Erlotinib versus standard chemotherapy as first-line treatment for European patients with advanced EGFR mutation-positive non-small-cell lung cancer (EURTAC): a multicentre, open-label, randomised phase 3 trial. *Lancet Oncol*, 2012. **13**(3): p. 239-46.
7. Zhou, C., et al., Erlotinib versus chemotherapy as first-line treatment for patients with advanced EGFR mutation-positive non-small-cell lung cancer (OPTIMAL, CTONG-0802): a multicentre, open-label, randomised, phase 3 study. *Lancet Oncol*, 2011. **12**(8): p. 735-42.
8. Wu, Y.L., et al., First-line erlotinib versus gemcitabine/cisplatin in patients with advanced EGFR mutation-positive non-small-cell lung cancer: analyses from the phase III, randomized, open-label, ENSURE study. *Ann Oncol*, 2015. **26**(9): p. 1883-1889.
9. Sequist, L.V., et al., Phase III study of afatinib or cisplatin plus pemetrexed in patients with metastatic lung adenocarcinoma with EGFR mutations. *J Clin Oncol*, 2013. **31**(27): p. 3327-34.
10. Yang, J.C., et al., Symptom control and quality of life in LUX-Lung 3: a phase III study of afatinib or cisplatin/pemetrexed in patients with advanced lung adenocarcinoma with EGFR mutations. *J Clin Oncol*, 2013. **31**(27): p. 3342-50.
11. Wu, Y.L., et al., Afatinib versus cisplatin plus gemcitabine for first-line treatment of Asian patients with advanced non-small-cell lung cancer harbouring EGFR mutations (LUX-Lung 6): an open-label, randomised phase 3 trial. *Lancet Oncol*, 2014. **15**(2): p. 213-22.
12. Yang, J.C., 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 trials. *Lancet Oncol*, 2015. **16**(2): p. 141-51.
13. Park, K., et al., Afatinib versus gefitinib as first-line treatment of patients with EGFR mutation-positive non-small-cell lung cancer (LUX-Lung 7): a phase 2B, open-label, randomised controlled trial. *Lancet Oncol*, 2016. **17**(5): p. 577-89.
14. Paz-Ares, L., et al., Afatinib versus gefitinib in patients with EGFR mutation-positive advanced non-small-cell lung cancer: overall survival data from the phase IIb LUX-Lung 7 trial. *Ann Oncol*, 2017. **28**(2): p. 270-277.
15. Wu, Y.L., 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. *Lancet Oncol*, 2017. **18**(11): p. 1454-1466.
16. Mok, T.S., 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. *J Clin Oncol*, 2018. **36**(22): p. 2244-2250.
17. Seto, T., et al., Erlotinib alone or with bevacizumab as first-line therapy in patients with advanced non-squamous non-small-cell lung cancer harbouring EGFR mutations (JO25567): an open-label, randomised, multicentre, phase 2 study. *Lancet Oncol*, 2014. **15**(11): p. 1236-44.
18. Rosell, R., et al., Erlotinib and bevacizumab in patients with advanced non-small-cell lung cancer and activating EGFR mutations (BELIEF): an international, multicentre, single-arm, phase 2 trial. *Lancet Respir Med*, 2017. **5**(5): p. 435-444.
19. Nakagawa, K., et al., Ramucirumab plus erlotinib in patients with untreated, EGFR-mutated, advanced non-small-cell lung cancer (RELAY): a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet Oncol*, 2019. **20**(12): p. 1655-1669.
20. Mok, T.S., et al., Osimertinib or Platinum-Pemetrexed in EGFR T790M-Positive Lung Cancer. *New England Journal of Medicine*, 2016. **376**(7): p. 629-640.
21. Soria, J.-C., et al., Osimertinib in Untreated EGFR-Mutated Advanced Non-Small-Cell Lung Cancer. *New England Journal of Medicine*, 2017. **378**(2): p. 113-125.
22. Ramalingam, S.S., et al., Overall Survival with Osimertinib in Untreated, EGFR-Mutated Advanced NSCLC. *N Engl J Med*, 2020. **382**(1): p. 41-50.



23. Gristina, V., et al., The significance of epidermal growth factor receptor uncommon mutations in non-small cell lung cancer: A systematic review and critical appraisal. *Cancer Treatment Reviews*, 2020. **85**: p. 101994.
24. Passaro, A., et al., Recent Advances on the Role of EGFR Tyrosine Kinase Inhibitors in the Management of NSCLC With Uncommon, Non Exon 20 Insertions, EGFR Mutations. *Journal of Thoracic Oncology*, 2020.
25. Yang, J.C., et al., Clinical activity of afatinib in patients with advanced non-small-cell lung cancer harbouring uncommon EGFR mutations: a combined post-hoc analysis of LUX-Lung 2, LUX-Lung 3, and LUX-Lung 6. *Lancet Oncol*, 2015. **16**(7): p. 830-8.
26. Cho, J.H., et al., Osimertinib for Patients With Non-Small-Cell Lung Cancer Harboring Uncommon EGFR Mutations: A Multicenter, Open-Label, Phase II Trial (KCSG-LU15-09). *J Clin Oncol*, 2020. **38**(5): p. 488-495.
27. Zhou, C., et al., OA04.03 Mobocertinib in NSCLC With EGFR Exon 20 Insertions: Results From EXCLAIM and Pooled Platinum-Pretreated Patient Populations. *Journal of Thoracic Oncology*, 2021. **16**(3, Supplement): p. S108.
28. Riely, G.J., et al., 1261MO Updated results from a phase I/II study of mobocertinib (TAK-788) in NSCLC with EGFR exon 20 insertions (exon20ins). *Annals of Oncology*, 2020. **31**: p. S815-S816.
29. Yun, J., et al., Antitumor Activity of Amivantamab (JNJ-61186372), an EGFR-MET Bispecific Antibody, in Diverse Models of EGFR Exon 20 Insertion-Driven NSCLC. *Cancer Discov*, 2020. **10**(8): p. 1194-1209.
30. Park, K., et al., Amivantamab (JNJ-61186372), an anti-EGFR-MET bispecific antibody, in patients with EGFR exon 20 insertion (exon20ins)-mutated non-small cell lung cancer (NSCLC). *Journal of Clinical Oncology*, 2020. **38**(15_suppl): p. 9512-9512.
31. Janne, P.A., et al., AZD9291 in EGFR inhibitor-resistant non-small-cell lung cancer. *N Engl J Med*, 2015. **372**(18): p. 1689-99.
32. Yang, J.C., et al., Osimertinib in Pretreated T790M-Positive Advanced Non-Small-Cell Lung Cancer: AURA Study Phase II Extension Component. *J Clin Oncol*, 2017. **35**(12): p. 1288-1296.
33. Goss, G., et al., Osimertinib for pretreated EGFR Thr790Met-positive advanced non-small-cell lung cancer (AURA2): a multicentre, open-label, single-arm, phase 2 study. *The Lancet Oncology*, 2016. **17**(12): p. 1643-1652.
34. Papadimitrakopoulou, V.A., et al., Osimertinib versus platinum-pemetrexed for patients with EGFR T790M advanced NSCLC and progression on a prior EGFR-tyrosine kinase inhibitor: AURA3 overall survival analysis. *Ann Oncol*, 2020. **31**(11): p. 1536-1544.
35. Passaro A. et al. ESMO expert consensus statements on the management of EGFR mutant non-small-cell lung cancer. *Ann Oncol* 2022, May;33 (5):466-487
36. Mok T, et al. Nivolumab + chemotherapy versus chemotherapy in patients with EGFR-mutated metastatic non-small cell lung cancer with disease progression after EGFR tyrosine kinase inhibitors in CheckMate 722. Oral presentation at: ESMO Asia; Singapore; 2022
37. Yang J., et al. Pemetrexed and platinum with or without pembrolizumab for tyrosine kinase inhibitor (TKI)-resistant, EGFR-mutant, metastatic nonsquamous NSCLC: Phase 3 KEYNOTE-789 study. Oral presentation at: ASCO 2023
38. Nogami N., et al. IMpower150 Final Exploratory Analyses for Atezolizumab Plus Bevacizumab and Chemotherapy in Key NSCLC Patient Subgroups With EGFR Mutations or Metastases in the Liver or Brain. *J Thorac Oncol* 2022 Feb;17(2):309-323
39. Lu S., et al. Sintilimab plus bevacizumab biosimilar IBI305 and chemotherapy for patients with EGFR-mutated non-squamous non-small-cell lung cancer who progressed on EGFR tyrosine-kinase inhibitor therapy (ORIENT-31): first interim results from a randomised, double-blind, multicentre, phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2022 Sep;23(9):1167-1179
40. Passaro, A., et al., Overcoming therapy resistance in EGFR-mutant lung cancer. *Nature Cancer*, 2021.
41. Oxnard, G.R., et al., TATTON: a multi-arm, phase Ib trial of osimertinib combined with selumetinib, savolitinib, or durvalumab in EGFR-mutant lung cancer. *Annals of Oncology*, 2020. **31**(4): p. 507-516.
42. Mazieres J., et al. LBA52 - Tepotinib + osimertinib for EGFRm NSCLC with MET amplification (METamp) after progression on first-line (1L) osimertinib: Initial results from the INSIGHT 2 study. Oral presentation at: ESMO 2022
43. Ahn MJ, et al., EP08.02-140 MET Biomarker-based Preliminary Efficacy Analysis in SAVANNAH: savolitinib+osimertinib in EGFRm NSCLC Post-Osimertinib. Presented at: WCLC 2022
44. Janne P., et al. Efficacy and Safety of Patritumab Deruxtecan (HER3-DXd) in EGFR Inhibitor-Resistant, EGFR-Mutated Non-Small Cell Lung Cancer. *Cancer Discov* 2022 Jan;12(1): 74-89
45. Weickhardt, A.J., et al., Local ablative therapy of oligoprogressive disease prolongs disease control by tyrosine kinase inhibitors in oncogene-addicted non-small-cell lung cancer. *J Thorac Oncol*, 2012. **7**(12): p. 1807-1814.
46. Yu, H.A., et al., Local therapy with continued EGFR tyrosine kinase inhibitor therapy as a treatment strategy in EGFR-mutant advanced lung cancers that have developed acquired resistance to EGFR tyrosine kinase inhibitors. *J Thorac Oncol*, 2013. **8**(3): p. 346-51.



47. Xu, Q., et al., First-line continual EGFR-TKI plus local ablative therapy demonstrated survival benefit in EGFR-mutant NSCLC patients with oligoprogressive disease. *J Cancer*, 2019. **10**(2): p. 522-529.
48. Mu, Y., et al., Clinical Modality of Resistance and Subsequent Management of Patients with Advanced Non-small Cell Lung Cancer Failing Treatment with Osimertinib. *Target Oncol*, 2019. **14**(3): p. 335-342.
49. Kwak, E.L., et al., Anaplastic lymphoma kinase inhibition in non-small-cell lung cancer. *N Engl J Med*, 2010. **363**(18): p. 1693-703.
50. Soda, M., et al., Identification of the transforming EML4-ALK fusion gene in non-small-cell lung cancer. *Nature*, 2007. **448**(7153): p. 561-6.
51. Antoniu, S.A., Crizotinib for EML4-ALK positive lung adenocarcinoma: a hope for the advanced disease? Evaluation of Kwak EL, Bang YJ, Camidge DR, et al. Anaplastic lymphoma kinase inhibition in non-small-cell lung cancer. *N Engl J Med* 2010;**363**(18):1693-703. *Expert Opin Ther Targets*, 2011. **15**(3): p. 351-3.
52. Shaw, A.T., et al., Crizotinib versus chemotherapy in advanced ALK-positive lung cancer. *N Engl J Med*, 2013. **368**(25): p. 2385-94.
53. Solomon, B.J., et al., First-line crizotinib versus chemotherapy in ALK-positive lung cancer. *N Engl J Med*, 2014. **371**(23): p. 2167-77.
54. Solomon, B.J., et al., Final Overall Survival Analysis From a Study Comparing First-Line Crizotinib Versus Chemotherapy in ALK-Mutation-Positive Non-Small-Cell Lung Cancer. *J Clin Oncol*, 2018. **36**(22): p. 2251-2258.
55. Soria, J.C., et al., First-line ceritinib versus platinum-based chemotherapy in advanced ALK-rearranged non-small-cell lung cancer (ASCEND-4): a randomised, open-label, phase 3 study. *Lancet*, 2017. **389**(10072): p. 917-929.
56. Nakagawa, K., et al., Final progression-free survival results from the J-ALEX study of alectinib versus crizotinib in ALK-positive non-small-cell lung cancer. *Lung Cancer*, 2020. **139**: p. 195-199.
57. Peters, S., et al., Alectinib versus Crizotinib in Untreated ALK-Positive Non-Small-Cell Lung Cancer. *N Engl J Med*, 2017. **377**(9): p. 829-838.
58. Mok, T., et al., Updated overall survival and final progression-free survival data for patients with treatment-naïve advanced ALK-positive non-small-cell lung cancer in the ALEX study. *Ann Oncol*, 2020. **31**(8): p. 1056-1064.
59. Camidge, D.R., et al., Brigatinib Versus Crizotinib in Advanced ALK Inhibitor-Naïve ALK-Positive Non-Small Cell Lung Cancer: Second Interim Analysis of the Phase III ALTA-1L Trial. *J Clin Oncol*, 2020. **38**(31): p. 3592-3603.
60. Shaw, A.T., et al., First-Line Lorlatinib or Crizotinib in Advanced ALK-Positive Lung Cancer. *New England Journal of Medicine*, 2020. **383**(21): p. 2018-2029.
61. Selvaggi, G., et al., ID:1882 Phase III Randomized Study of Ensartinib vs Crizotinib in Anaplastic Lymphoma Kinase (ALK) POSITIVE NSCLC Patients: eXalt3. *Journal of Thoracic Oncology*, 2020. **15**(10, Supplement): p. e41-e42.
62. Shaw, A.T., et al., Ceritinib in ALK-Rearranged Non-Small-Cell Lung Cancer. *New England Journal of Medicine*, 2014. **370**(13): p. 1189-1197.
63. Kim, D.W., et al., Activity and safety of ceritinib in patients with ALK-rearranged non-small-cell lung cancer (ASCEND-1): updated results from the multicentre, open-label, phase 1 trial. *Lancet Oncol*, 2016. **17**(4): p. 452-463.
64. Novello, S., 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*, 2018. **29**(6): p. 1409-1416.
65. Shaw, A.T., 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*, 2017. **18**(7): p. 874-886.
66. Cho, B.C., et al., ASCEND-8: A Randomized Phase 1 Study of Ceritinib, 450 mg or 600 mg, Taken with a Low-Fat Meal versus 750 mg in Fasted State in Patients with Anaplastic Lymphoma Kinase (ALK)-Rearranged Metastatic Non-Small Cell Lung Cancer (NSCLC). *J Thorac Oncol*, 2017. **12**(9): p. 1357-1367.
67. Huber, R.M., et al., Brigatinib in Crizotinib-Refractory ALK+ NSCLC: 2-Year Follow-up on Systemic and Intracranial Outcomes in the Phase 2 ALTA Trial. *J Thorac Oncol*, 2020. **15**(3): p. 404-415.
68. Shaw, A.T., 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*, 2017. **18**(12): p. 1590-1599.
69. Solomon, B.J., et al., Lorlatinib in patients with ALK-positive non-small-cell lung cancer: results from a global phase 2 study. *Lancet Oncol*, 2018. **19**(12): p. 1654-1667.
70. Shaw, A.T., et al., ALK Resistance Mutations and Efficacy of Lorlatinib in Advanced Anaplastic Lymphoma Kinase-Positive Non-Small-Cell Lung Cancer. *J Clin Oncol*, 2019. **37**(16): p. 1370-1379.



71. Davies, K.D., et al., Identifying and targeting ROS1 gene fusions in non-small cell lung cancer. *Clin Cancer Res*, 2012. **18**(17): p. 4570-9.
72. Shaw, A.T., et al., Crizotinib in ROS1-rearranged non-small-cell lung cancer. *N Engl J Med*, 2014. **371**(21): p. 1963-71.
73. Mazières, J., et al., Crizotinib therapy for advanced lung adenocarcinoma and a ROS1 rearrangement: results from the EUROS1 cohort. *J Clin Oncol*, 2015. **33**(9): p. 992-9.
74. Landi, L., et al., Crizotinib in MET-Deregulated or ROS1-Rearranged Pretreated Non-Small Cell Lung Cancer (METROS): A Phase II, Prospective, Multicenter, Two-Arms Trial. *Clin Cancer Res*, 2019. **25**(24): p. 7312-7319.
75. Moro-Sibilot, D., et al., Crizotinib in c-MET- or ROS1-positive NSCLC: results of the AcSé phase II trial. *Ann Oncol*, 2019. **30**(12): p. 1985-1991.
76. Long-Term Efficacy and Safety of Entrectinib in ROS1 Fusion-Positive NSCLC. *JTOCRR 2022 Jun*;3(6):100322
77. Cho, B.C., et al., MA11.07 Phase 1/2 TRIDENT-1 Study of Repotrectinib in Patients with ROS1+ or NTRK+ Advanced Solid Tumors. *Journal of Thoracic Oncology*, 2021. **16**(3, Supplement): p. S174-S175.
78. Yun, M.R., et al., Repotrectinib Exhibits Potent Antitumor Activity in Treatment-Naïve and Solvent-Front-Mutant ROS1-Rearranged Non-Small Cell Lung Cancer. *Clin Cancer Res*, 2020. **26**(13): p. 3287-3295.
79. Shaw, A.T., et al., Lorlatinib in advanced ROS1-positive non-small-cell lung cancer: a multicentre, open-label, single-arm, phase 1-2 trial. *Lancet Oncol*, 2019. **20**(12): p. 1691-1701.
80. Naoki, K., et al., Missense mutations of the BRAF gene in human lung adenocarcinoma. *Cancer Res*, 2002. **62**(23): p. 7001-3.
81. Planchard, D., et al., Dabrafenib in patients with BRAF(V600E)-positive advanced non-small-cell lung cancer: a single-arm, multicentre, open-label, phase 2 trial. *Lancet Oncol*, 2016. **17**(5): p. 642-50.
82. Planchard, D., et al., Dabrafenib plus trametinib in patients with previously untreated BRAF(V600E)-mutant metastatic non-small-cell lung cancer: an open-label, phase 2 trial. *Lancet Oncol*, 2017. **18**(10): p. 1307-1316.
83. Mazieres, J., et al., Immune checkpoint inhibitors for patients with advanced lung cancer and oncogenic driver alterations: results from the IMMUNOTARGET registry. *Ann Oncol*, 2019. **30**(8): p. 1321-1328.
84. Drilon, A., et al., Targeting MET in Lung Cancer: Will Expectations Finally Be MET? *J Thorac Oncol*, 2017. **12**(1): p. 15-26.
85. Drilon, A., et al., OA12.02 Updated Antitumor Activity of Crizotinib in Patients with MET Exon 14-Altered Advanced Non-Small Cell Lung Cancer. *Journal of Thoracic Oncology*, 2018. **13**(10): p. S348.
86. Camidge, D.R., et al., Crizotinib in Patients With MET-Amplified NSCLC. *J Thorac Oncol*, 2021.
87. Mazieres J., et al. Tepotinib treatment in Patients With MET Exon 14-Skipping Non-Small Cell Lung Cancer: Long-term Follow-up of the VISION Phase 2 Nonrandomized Clinical Trial. *JAMA Oncol*. Published online June 04, 2023.
88. Wolf, J., et al., Capmatinib in MET Exon 14-Mutated or MET-Amplified Non-Small-Cell Lung Cancer. *New England Journal of Medicine*, 2020. **383**(10): p. 944-957.
89. Drilon, A., et al., Efficacy of Selpercatinib in RET Fusion-Positive Non-Small-Cell Lung Cancer. *New England Journal of Medicine*, 2020. **383**(9): p. 813-824.
90. Griesinger F., et al., Safety and efficacy of pralsetinib in RET fusion-positive non-small-cell lung cancer including as first-line therapy: update from the ARROW trial. *Ann Oncol* 2022 Nov; **33** (11): 1168-1178.
91. Demetri G. et al., Updated Integrated Analysis of the Efficacy and Safety of Entrectinib in Patients With NTRK Fusion-Positive Solid Tumors. *Clin Can Res* 2022 Apr1; **28**(7): 1302-1312.
92. Drilon A. Efficacy and Safety of Larotrectinib in Patients With Tropomyosin Receptor Kinase Fusion-Positive Lung Cancers. *JCO Precis Oncol* 2022 Jan; **6**:e2100418
93. Li BT, et al., Trastuzumab Deruxtecan in HER2-Mutant Non-Small-Cell Lung Cancer. *N Engl J Med* 2022; **386**:241-251
94. Nakagawa, K., et al., OA04.05 Trastuzumab Deruxtecan in HER2-Overexpressing Metastatic Non-Small Cell Lung Cancer: Interim Results of DESTINY-Lung01. *Journal of Thoracic Oncology*, 2021. **16**(3, Supplement): p. S109-S110.
95. Goto K., et al. LBA55 Trastuzumab deruxtecan (T-DXd) in patients (Pts) with HER2-mutant metastatic non-small cell lung cancer (NSCLC): Interim results from the phase 2 DESTINY-Lung02 trial. Presented at ESMO 2022
96. Liu, S.V., et al., LBA61 First analysis of RAIN-701: Study of tarloxotinib in patients with non-small cell lung cancer (NSCLC) EGFR Exon 20 insertion, HER2-activating mutations & other solid tumours with NRG1/ERBB gene fusions. *Annals of Oncology*, 2020. **31**: p. S1189.



97. Socinski, M.A., et al., LBA60 ZENITH20, a multinational, multi-cohort phase II study of poziotinib in NSCLC patients with EGFR or HER2 exon 20 insertion mutations. *Annals of Oncology*, 2020. **31**: p. S1188.
98. Wang, Y., et al., HER2 exon 20 insertions in non-small-cell lung cancer are sensitive to the irreversible pan-HER receptor tyrosine kinase inhibitor pyrotinib. *Annals of Oncology*, 2019. **30**(3): p. 447-455.
99. Skoulidis, F. and J.V. Heymach, Co-occurring genomic alterations in non-small-cell lung cancer biology and therapy. *Nat Rev Cancer*, 2019. **19**(9): p. 495-509.
100. Moore, A.R., et al., RAS-targeted therapies: is the undruggable drugged? *Nature Reviews Drug Discovery*, 2020. **19**(8): p. 533-552.
101. Skoulidis F., et al., Sotorasib for Lung Cancers with KRAS p.G12C Mutation. *N Engl J Med* 2021; **384**:2371-2381.
102. Janne P., et al. Adagrasib in Non-Small-Cell Lung Cancer Harboring a KRASG12C Mutation. *N Engl J Med* 2022; **387**:120-131.
103. Schoenfeld, A.J., et al., Clinical and molecular correlates of PD-L1 expression in patients with lung adenocarcinomas. *Ann Oncol*, 2020. **31**(5): p. 599-608.
104. Addeo, A., et al., Immunotherapy in Non-small cell lung cancer harbouring driver mutations. *Cancer Treatment Reviews*, 2021: p. 102179.
105. Sun, L., et al., Association Between KRAS Variant Status and Outcomes With First-line Immune Checkpoint Inhibitor-Based Therapy in Patients With Advanced Non-Small-Cell Lung Cancer. *JAMA Oncology*, 2021.
106. Reck, M., et al., Pembrolizumab versus Chemotherapy for PD-L1-Positive Non-Small-Cell Lung Cancer. *N Engl J Med*, 2016. **375**(19): p. 1823-1833.
107. Reck, M., et al., Five-Year Outcomes With Pembrolizumab Versus Chemotherapy for Metastatic Non-Small-Cell Lung Cancer With PD-L1 Tumor Proportion Score \geq 50%. *Journal of Clinical Oncology*. **0**(0): p. JCO.21.00174.
108. Brahmer, J.R., et al., Health-related quality-of-life results for pembrolizumab versus chemotherapy in advanced, PD-L1-positive NSCLC (KEYNOTE-024): a multicentre, international, randomised, open-label phase 3 trial. *Lancet Oncol*, 2017. **18**(12): p. 1600-1609.
109. Herbst, R.S., et al., Atezolizumab for First-Line Treatment of PD-L1-Selected Patients with NSCLC. *New England Journal of Medicine*, 2020. **383**(14): p. 1328-1339.
110. Sezer, A., et al., Cemiplimab monotherapy for first-line treatment of advanced non-small-cell lung cancer with PD-L1 of at least 50%: a multicentre, open-label, global, phase 3, randomised, controlled trial. *Lancet*, 2021. **397**(10274): p. 592-604.
111. Gandhi, L., et al., Pembrolizumab plus Chemotherapy in Metastatic Non-Small-Cell Lung Cancer. *N Engl J Med*, 2018. **378**(22): p. 2078-2092.
112. Gadgeel, S., et al., Updated Analysis From KEYNOTE-189: Pembrolizumab or Placebo Plus Pemetrexed and Platinum for Previously Untreated Metastatic Nonsquamous Non-Small-Cell Lung Cancer. *J Clin Oncol*, 2020. **38**(14): p. 1505-1517.
113. Paz-Ares, L., et al., Pembrolizumab plus Chemotherapy for Squamous Non-Small-Cell Lung Cancer. *N Engl J Med*, 2018.
114. Paz-Ares, L., et al., A Randomized, Placebo-Controlled Trial of Pembrolizumab Plus Chemotherapy in Patients With Metastatic Squamous NSCLC: Protocol-Specified Final Analysis of KEYNOTE-407. *J Thorac Oncol*, 2020. **15**(10): p. 1657-1669.
115. Garassino MC., et al., Pembrolizumab Plus Pemetrexed and Platinum in Nonsquamous Non-Small-Cell Lung Cancer: 5-Year Outcomes From the Phase 3 KEYNOTE-189 Study. *J Clin Oncol*. 2023 Apr 10; **41**(11):1992-1998
116. Novello S., et al., Pembrolizumab Plus Chemotherapy in Squamous Non-Small-Cell Lung Cancer: 5-Year Update of the Phase III KEYNOTE-407 Study. *J Clin Oncol*. 2023 Apr 10; **41**(11):1999-2006.
117. West, H., 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*, 2019. **20**(7): p. 924-937.
118. Gogishvili M., et al., Cemiplimab plus chemotherapy versus chemotherapy alone in non-small cell lung cancer: a randomized, controlled, double-blind phase 3 trial. *Nat Med* 28, 2374-2380 (2022)
119. Yang, Y., et al., Efficacy and Safety of Sintilimab Plus Pemetrexed and Platinum as First-Line Treatment for Locally Advanced or Metastatic Nonsquamous NSCLC: a Randomized, Double-Blind, Phase 3 Study (Oncology pRogram by InnovENT anti-PD-1-11). *J Thorac Oncol*, 2020. **15**(10): p. 1636-1646.
120. Zhou, C., et al., LBA56 ORIENT-12: Sintilimab plus gemcitabine and platinum (GP) as first-line (1L) treatment for locally advanced or metastatic squamous non-small-cell lung cancer (sqNSCLC). *Annals of Oncology*, 2020. **31**: p. S1186.



121. Hellmann, M.D., et al., Nivolumab plus Ipilimumab in Advanced Non-Small-Cell Lung Cancer. *N Engl J Med*, 2019. **381**(21): p. 2020-2031.
122. Paz-Ares, L., et al., First-line nivolumab plus ipilimumab combined with two cycles of chemotherapy in patients with non-small-cell lung cancer (CheckMate 9LA): an international, randomised, open-label, phase 3 trial. *Lancet Oncol*, 2021. **22**(2): p. 198-211.
123. Passaro, A., I. Attili, and F. de Marinis, CheckMate 9LA: broadening treatment options for patients with non-small-cell lung cancer. *Lancet Oncol*, 2021. **22**(2): p. 157-159.
124. Rizvi, N.A., et al., Durvalumab With or Without Tremelimumab vs Standard Chemotherapy in First-line Treatment of Metastatic Non-Small Cell Lung Cancer: The MYSTIC Phase 3 Randomized Clinical Trial. *JAMA Oncology*, 2020.
125. Leigh, N.B., et al., CCTG BR.34: A randomized trial of durvalumab and tremelimumab +/- platinum-based chemotherapy in patients with metastatic (Stage IV) squamous or nonsquamous non-small cell lung cancer (NSCLC). *Journal of Clinical Oncology*, 2020. **38**(15_suppl): p. 9502-9502.
126. Johnson ML, et al. Durvalumab With or Without Tremelimumab in Combination With Chemotherapy as First-Line Therapy for Metastatic Non-Small-Cell Lung Cancer: The Phase III POSEIDON Study. *Journal of Clinical Oncology* 41, no. **6** (February 20, 2023) 1213-1227
127. Chemotherapy in non-small cell lung cancer: a meta-analysis using updated data on individual patients from 52 randomised clinical trials. Non-small Cell Lung Cancer Collaborative Group. *BMJ*, 1995. 311(7010): p. 899-909.
128. Schiller, J.H., et al., Comparison of Four Chemotherapy Regimens for Advanced Non-Small-Cell Lung Cancer. *New England Journal of Medicine*, 2002. **346**(2): p. 92-98.
129. Kelly, K., et al., Randomized phase III trial of paclitaxel plus carboplatin versus vinorelbine plus cisplatin in the treatment of patients with advanced non--small-cell lung cancer: a Southwest Oncology Group trial. *J Clin Oncol*, 2001. **19**(13): p. 3210-8.
130. Scagliotti, G.V., et al., Phase III randomized trial comparing three platinum-based doublets in advanced non-small-cell lung cancer. *J Clin Oncol*, 2002. **20**(21): p. 4285-91.
131. Le Chevalier, T., et al., Efficacy of gemcitabine plus platinum chemotherapy compared with other platinum containing regimens in advanced non-small-cell lung cancer: a meta-analysis of survival outcomes. *Lung Cancer*, 2005. **47**(1): p. 69-80.
132. Douillard, J.Y., et al., Comparison of docetaxel- and vinca alkaloid-based chemotherapy in the first-line treatment of advanced non-small cell lung cancer: a meta-analysis of seven randomized clinical trials. *J Thorac Oncol*, 2007. **2**(10): p. 939-46.
133. Grossi, F., et al., Impact of third-generation drugs on the activity of first-line chemotherapy in advanced non-small cell lung cancer: a meta-analytical approach. *Oncologist*, 2009. **14**(5): p. 497-510.
134. Klastersky, J., et al., A randomized study comparing cisplatin or carboplatin with etoposide in patients with advanced non-small-cell lung cancer: European Organization for Research and Treatment of Cancer Protocol 07861. *J Clin Oncol*, 1990. **8**(9): p. 1556-62.
135. Rosell, R., et al., Phase III randomised trial comparing paclitaxel/carboplatin with paclitaxel/cisplatin in patients with advanced non-small-cell lung cancer: a cooperative multinational trial. *Ann Oncol*, 2002. **13**(10): p. 1539-49.
136. Zatloukal, P., et al., Gemcitabine plus cisplatin vs. gemcitabine plus carboplatin in stage IIIb and IV non-small cell lung cancer: a phase III randomized trial. *Lung Cancer*, 2003. **41**(3): p. 321-31.
137. Scagliotti, G.V., et al., Phase III study comparing cisplatin plus gemcitabine with cisplatin plus pemetrexed in chemotherapy-naive patients with advanced-stage non-small-cell lung cancer. *J Clin Oncol*, 2008. **26**(21): p. 3543-51.
138. Scagliotti, G., et al., The differential efficacy of pemetrexed according to NSCLC histology: a review of two Phase III studies. *Oncologist*, 2009. **14**(3): p. 253-63.
139. Socinski, M.A., et al., Weekly nab-paclitaxel in combination with carboplatin versus solvent-based paclitaxel plus carboplatin as first-line therapy in patients with advanced non-small-cell lung cancer: final results of a phase III trial. *J Clin Oncol*, 2012. **30**(17): p. 2055-62.
140. Rossi, A., et al., Six versus fewer planned cycles of first-line platinum-based chemotherapy for non-small-cell lung cancer: a systematic review and meta-analysis of individual patient data. *Lancet Oncol*, 2014. **15**(11): p. 1254-62.
141. Sandler, A., et al., Paclitaxel-carboplatin alone or with bevacizumab for non-small-cell lung cancer. *N Engl J Med*, 2006. **355**(24): p. 2542-50.
142. Reck, M., et al., Phase III trial of cisplatin plus gemcitabine with either placebo or bevacizumab as first-line therapy for nonsquamous non-small-cell lung cancer: AVAIL. *J Clin Oncol*, 2009. **27**(8): p. 1227-34.
143. Reck, M., 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). *Ann Oncol*, 2010. **21**(9): p. 1804-1809.
144. Crinò, L., et al., Safety and efficacy of first-line bevacizumab-based therapy in advanced non-squamous non-small-cell lung cancer (SAiL, M019390): a phase 4 study. *Lancet Oncol*, 2010. 11(8): p. 733-40.



145. Ramalingam, S.S., et al., Pemetrexed, Bevacizumab, or the Combination As Maintenance Therapy for Advanced Nonsquamous Non-Small-Cell Lung Cancer: ECOG-ACRIN 5508. *J Clin Oncol*, 2019. **37**(26): p. 2360-2367.
146. Seto, T., et al., Randomized Phase III Study of Continuation Maintenance Bevacizumab With or Without Pemetrexed in Advanced Nonsquamous Non-Small-Cell Lung Cancer: COMPASS (WJOG5610L). *J Clin Oncol*, 2020. **38**(8): p. 793-803.
147. Paz-Ares, L.G., et al., PARAMOUNT: Final overall survival results of the phase III study of maintenance pemetrexed versus placebo immediately after induction treatment with pemetrexed plus cisplatin for advanced nonsquamous non-small-cell lung cancer. *J Clin Oncol*, 2013. **31**(23): p. 2895-902.
148. Brahmer, J., et al., Nivolumab versus Docetaxel in Advanced Squamous-Cell Non-Small-Cell Lung Cancer. *N Engl J Med*, 2015. **373**(2): p. 123-35.
149. Borghaei, H., et al., Nivolumab versus Docetaxel in Advanced Nonsquamous Non-Small-Cell Lung Cancer. *N Engl J Med*, 2015. **373**(17): p. 1627-39.
150. Borghaei, H., et al., Five-Year Outcomes From the Randomized, Phase III Trials CheckMate 017 and 057: Nivolumab Versus Docetaxel in Previously Treated Non-Small-Cell Lung Cancer. *Journal of Clinical Oncology*, 2021. **39**(7): p. 723-733.
151. Herbst, R.S., et al., Pembrolizumab versus docetaxel for previously treated, PD-L1-positive, advanced non-small-cell lung cancer (KEYNOTE-010): a randomised controlled trial. *Lancet*, 2016. **387**(10027): p. 1540-50.
152. Herbst, R.S., et al., Long-Term Outcomes and Retreatment Among Patients With Previously Treated, Programmed Death-Ligand 1-Positive, Advanced Non-Small-Cell Lung Cancer in the KEYNOTE-010 Study. *Journal of Clinical Oncology*, 2020. **38**(14): p. 1580-1590.
153. Rittmeyer, A., 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*, 2017. **389**(10066): p. 255-265.
154. Shepherd, F.A., et al., Prospective randomized trial of docetaxel versus best supportive care in patients with non-small-cell lung cancer previously treated with platinum-based chemotherapy. *J Clin Oncol*, 2000. **18**(10): p. 2095-103.
155. Fossella, F.V., 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. The TAX 320 Non-Small Cell Lung Cancer Study Group. *J Clin Oncol*, 2000. **18**(12): p. 2354-62.
156. Hanna, N., et al., Randomized phase III trial of pemetrexed versus docetaxel in patients with non-small-cell lung cancer previously treated with chemotherapy. *J Clin Oncol*, 2004. **22**(9): p. 1589-97.
157. Reck, M., 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, randomised controlled trial. *Lancet Oncol*, 2014. **15**(2): p. 143-55.
158. Gottfried, M., et al., Efficacy and Safety of Nintedanib Plus Docetaxel in Patients with Advanced Lung Adenocarcinoma: Complementary and Exploratory Analyses of the Phase III LUME-Lung 1 Study. *Target Oncol*, 2017. **12**(4): p. 475-485.
159. Shepherd, F.A., et al., Erlotinib in previously treated non-small-cell lung cancer. *N Engl J Med*, 2005. **353**(2): p. 123-32.
160. Passaro A., et al., Managing Resistance to Immune Checkpoint Inhibitors in Lung Cancer: Treatment and Novel Strategies. *J Clin Oncol*. 2022 Feb 20;40(6):598-610
161. Bray, F., et al., Global cancer statistics 2018: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. *CA Cancer J Clin*, 2018. **68**(6): p. 394-424.
162. Balducci, L., Geriatric oncology: challenges for the new century. *Eur J Cancer*, 2000. **36**(14): p. 1741-54.
163. Effects of vinorelbine on quality of life and survival of elderly patients with advanced non-small-cell lung cancer. The Elderly Lung Cancer Vinorelbine Italian Study Group. *J Natl Cancer Inst*, 1999. **91**(1): p. 66-72.
164. Kudoh, S., et al., Phase III study of docetaxel compared with vinorelbine in elderly patients with advanced non-small-cell lung cancer: results of the West Japan Thoracic Oncology Group Trial (WJTOG 9904). *J Clin Oncol*, 2006. **24**(22): p. 3657-63.
165. Gridelli, C., et al., Chemotherapy for elderly patients with advanced non-small-cell lung cancer: the Multicenter Italian Lung Cancer in the Elderly Study (MILES) phase III randomized trial. *J Natl Cancer Inst*, 2003. **95**(5): p. 362-72.
166. Quoix, E., et al., Carboplatin and weekly paclitaxel doublet chemotherapy compared with monotherapy in elderly patients with advanced non-small-cell lung cancer: IFCT-0501 randomised, phase 3 trial. *Lancet*, 2011. **378**(9796): p. 1079-88.
167. Abe, T., et al., Randomized phase III trial comparing weekly docetaxel plus cisplatin versus docetaxel monotherapy every 3 weeks in elderly patients with advanced non-small-cell lung cancer: the intergroup trial JCOG0803/WJOG4307L. *J Clin Oncol*, 2015. **33**(6): p. 575-81.



168. Biesma, B., et al., *Quality of life, geriatric assessment and survival in elderly patients with non-small-cell lung cancer treated with carboplatin-gemcitabine or carboplatin-paclitaxel: NVALT-3 a phase III study.* *Ann Oncol*, 2011. **22**(7): p. 1520-1527.
169. Gridelli, C., et al., *Cisplatin-Based First-Line Treatment of Elderly Patients With Advanced Non-Small-Cell Lung Cancer: Joint Analysis of MILES-3 and MILES-4 Phase III Trials.* *J Clin Oncol*, 2018. **36**(25): p. 2585-2592.
170. De Marinis, F., et al., *Treatment of Unfit Patients With Advanced Non-Small-Cell Lung Cancer: Definition Criteria According an Expert Panel.* *Clin Lung Cancer*, 2015. **16**(6): p. 399-405.
171. Grossi, F., et al., *Use of nivolumab in elderly patients with advanced squamous non-small-cell lung cancer: results from the Italian cohort of an expanded access programme.* *Eur J Cancer*, 2018. **100**: p. 126-134.
172. Gridelli C, et al. *Immunotherapy in the first-line treatment of elderly patients with advanced non-small-cell lung cancer: results of an International Experts Panel Meeting by the Italian Association of Thoracic Oncology (AIOT).* *ESMO Open*. 2023 Mar **23**(2):101192
173. Oken, M.M., et al., *Toxicity and response criteria of the Eastern Cooperative Oncology Group.* *Am J Clin Oncol*, 1982. **5**(6): p. 649-55.
174. Buccheri, G., D. Ferrigno, and M. Tamburini, *Karnofsky and ECOG performance status scoring in lung cancer: a prospective, longitudinal study of 536 patients from a single institution.* *Eur J Cancer*, 1996. **32a**(7): p. 1135-41.
175. Pirker, R., et al., *Prognostic factors in patients with advanced non-small cell lung cancer: data from the phase III FLEX study.* *Lung Cancer*, 2012. **77**(2): p. 376-82.
176. Gridelli, C., et al., *Treatment of advanced non-small-cell lung cancer patients with ECOG performance status 2: results of an European Experts Panel.* *Ann Oncol*, 2004. **15**(3): p. 419-26.
177. Zukin, M., et al., *Randomized phase III trial of single-agent pemetrexed versus carboplatin and pemetrexed in patients with advanced non-small-cell lung cancer and Eastern Cooperative Oncology Group performance status of 2.* *J Clin Oncol*, 2013. **31**(23): p. 2849-53.
178. Morabito, A., et al., *Randomized phase III trial of gemcitabine and cisplatin vs. gemcitabine alone in patients with advanced non-small cell lung cancer and a performance status of 2: the CAPPA-2 study.* *Lung Cancer*, 2013. **81**(1): p. 77-83.
179. *Chemotherapy in addition to supportive care improves survival in advanced non-small-cell lung cancer: a systematic review and meta-analysis of individual patient data from 16 randomized controlled trials.* *J Clin Oncol*, 2008. **26**(28): p. 4617-25.
180. Anderson, H., et al., *Gemcitabine plus best supportive care (BSC) vs BSC in inoperable non-small cell lung cancer--a randomized trial with quality of life as the primary outcome.* UK NSCLC Gemcitabine Group. *Non-Small Cell Lung Cancer. Br J Cancer*, 2000. **83**(4): p. 447-53.
181. Lilenbaum, R.C., et al., *Single-agent versus combination chemotherapy in advanced non-small-cell lung cancer: the cancer and leukemia group B (study 9730).* *J Clin Oncol*, 2005. **23**(1): p. 190-6.
182. Middleton, G., et al., *Pembrolizumab in patients with non-small-cell lung cancer of performance status 2 (PePS2): a single arm, phase 2 trial.* *Lancet Respir Med*, 2020.
183. Crino, L., et al., *Italian Cohort of Nivolumab Expanded Access Program in Squamous Non-Small Cell Lung Cancer: Results from a Real-World Population.* *Oncologist*, 2019. **24**(11): p. e1165-e1171.
184. Juergens, R.A., et al., *Real-world benefit of nivolumab in a Canadian non-small-cell lung cancer cohort.* *Curr Oncol*, 2018. **25**(6): p. 384-392.
185. Passaro, A., et al., *Immunotherapy in Non-Small-Cell Lung Cancer Patients With Performance Status 2: Clinical Decision Making With Scant Evidence.* *J Clin Oncol*, 2019. **37**(22): p. 1863-1867.
186. Facchinetti, F., et al., *First-line pembrolizumab in advanced non-small cell lung cancer patients with poor performance status.* *Eur J Cancer*, 2020. **130**: p. 155-167.
187. Passaro, A., et al., *Clinical features affecting survival in metastatic NSCLC treated with immunotherapy: a critical review of published data.* *Cancer Treatment Reviews*, 2020: p. 102085.
188. Banna, G.L., et al., *The lung immuno-oncology prognostic score (LIPS-3): a prognostic classification of patients receiving first-line pembrolizumab for PD-L1 \geq 50% advanced non-small-cell lung cancer.* *ESMO Open*, 2021. **6**(2): p. 100078.
189. Passaro, A., et al., *104P Fast progression in high PD-L1 NSCLC treated with pembrolizumab in first-line: A prognostic scoring system based on clinical features.* *Journal of Thoracic Oncology*, 2021. **16**(4, Supplement): p. S754-S755.
190. Gridelli C, et al. *First-line immunotherapy in advanced non-small-cell lung cancer patients with ECOG performance status 2: results of an International Expert Panel Meeting by the Italian Association of Thoracic Oncology.* *ESMO Open*. 2022 Feb;**7**(1):100355