

# Trattamento del carcinoma polmonare in stadio avanzato. Dall'approccio classico alla medicina di precisione e prospettive future

Danilo Rocco<sup>1</sup>  
Silvia Novello<sup>2</sup>

Il cancro polmonare in fase avanzata, non ha visto, per lungo tempo, significativi progressi in termini di classificazione morfologica e molecolare, inquadramento diagnostico e approccio terapeutico. Questo è sicuramente afferabile fino all'inizio degli anni 2000, quando l'unica differenza ritenuta utile e significativa era quella tra microcitoma (SCLC) e non microcitoma (NSCLC) e poche altre caratteristiche (per lo più cliniche) risultavano dirimenti nella scelta di cura.

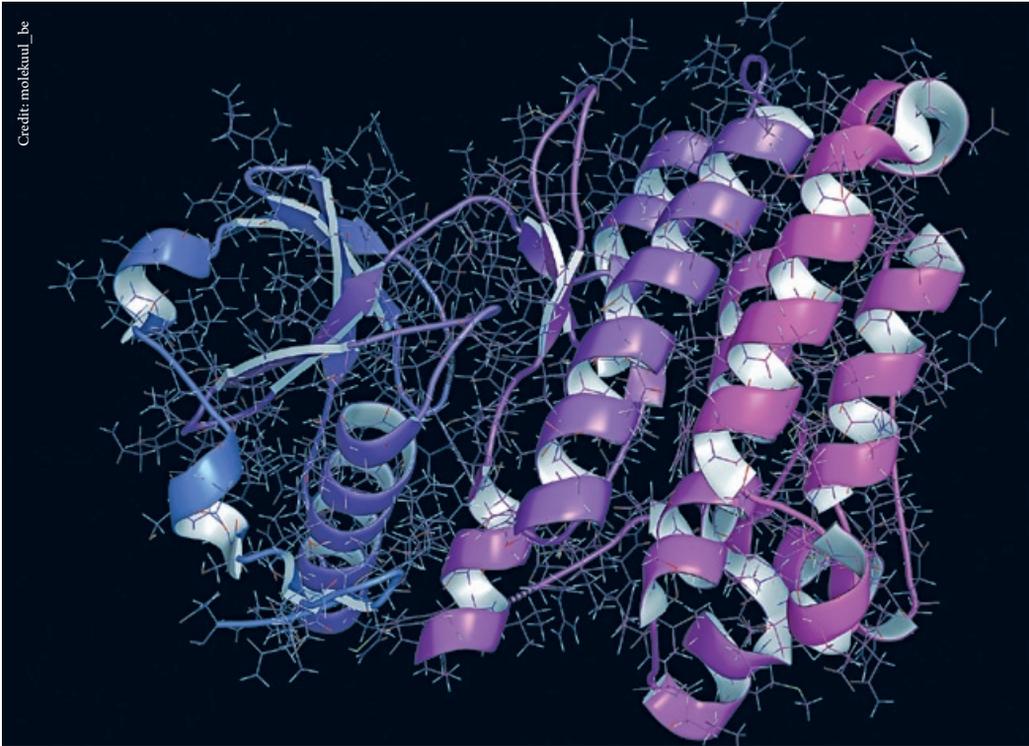
Una svolta importante si è sicuramente avuta grazie ai risultati ottenuti con gli studi che prevedevano l'impiego di cisplatino in combinazione pemetrexed (nuovo antimetabolita) confrontato con il classico regime cisplatino e gemcitabina e con i dati derivanti dall'impiego di un farmaco antiangiogenetico (bevacizumab) associato in prima linea alle classiche doppiette contenenti platino, sempre confrontate con terapie citostatiche convenzionali. Entrambi questi cambiamenti sono stati rivoluzionari in primis perché hanno "sfondato

la barriera" della sopravvivenza mediana per questa patologia nello stadio avanzato, garantendo ai pazienti una *overall survival* superiore all'anno, ma anche perché hanno introdotto la assoluta necessità di avere una migliore definizione dell'istotipo, che diventa dirimente nella scelta, essendo questi regimi terapeutici specificatamente registrati e rimborsati per i pazienti con istologia non squamosa<sup>1,2</sup>.

Quasi contemporaneamente, i ricercatori cominciarono ad avere i primi risultati degli studi che investigavano gli inibitori tirosinchinasici (TKI) anti-EGFR e in particolare i dati sui pazienti con mutazione dell'*Epidermal Growth Factor Receptor* (EGFR, rilevabile nel 10-15% dei pazienti caucasici), che risultarono davvero eclatanti dimostrando all'unisono una netta superiorità di queste molecole rispetto alla combinazione contenente platino. Gli studi in questo contesto hanno fatto sì che l'analisi dello status mutazionale di EGFR divenisse uno standard nelle linee guida internazionali e che l'utilizzo di una prima linea con EGFR TKI (gefitinib, erlotinib, afatinib) fosse la prima scelta in pazienti mutati. Tuttavia, uno dei limiti subito emersi dall'impiego degli EGFR TKI in popolazione selezionata per EGFR

<sup>1</sup> Dipartimento di Pneumologia ed Oncologia AORN dei Colli, Napoli, [danilorocc@yahoo.it](mailto:danilorocc@yahoo.it)

<sup>2</sup> Dipartimento di Oncologia, Università di Torino, AOU San Luigi, Orbassano (TO)



è stato che, a fronte di elevati tassi di risposta e sorprendente tempo alla progressione (*Progression Free Survival*, PFS), i pazienti comunque a un certo punto progredivano. Ciò ha comportato la necessità di studiare i meccanismi di resistenza che sottendono a questa progressione e, nello specifico per EGFR, questa è dovuta (in circa il 60% dei casi) alla comparsa di una mutazione di resistenza (T790M) per la quale esiste oggi già un farmaco (osimertinib) dimostratosi attivo e già disponibile nella pratica clinica quotidiana. Lo stesso farmaco ha in realtà anche un'elevata attività fin dalla prima linea terapeutica se paragonato agli inibitori di prima generazione sopra citati e questo porterà verosimilmente ad un cambiamento dell'algoritmo terapeutico per i pazienti affetti da NSCLC in stadio avanzato e con mutazione di EGFR<sup>3</sup>.

L'identificazione della mutazione di EGFR, così come la rilevazione della mutazione di resistenza, vengono effettuate su tessuto tumorale o su materiale citologico, ma va segnalato che per la valutazione di EGFR è già possibile l'impiego della cosiddetta "biopsia liquida" (valutazione dello stato mutazionale di EGFR su DNA tumorale circolante - ctDNA), che, tuttavia, è ancora da considerarsi complementare alla biopsia tissutale e non sostitutiva per la stessa.

Il secondo *target* molecolare a guadagnare rilevanza clinica, dopo EGFR, è stato ALK (*Anaplastic Lymphoma Kinase*): riarrangiamenti cromosomici di ALK sono stati riscontrati nel 3-7% dei pazienti affetti da NSCLC e sono rappresentati principalmente dalla fusione dei geni EML4-ALK. Questi riarrangiamenti sono responsivi alla terapia

con ALK TKI, che riportano efficacia superiore alla chemioterapia sia in termini di intervallo libero da progressione di malattia (PFS) sia di risposte obiettive (ORR)<sup>4</sup>.

Attualmente, sono disponibili diversi ALK TKI: in prima linea in Italia è registrato e rimborsato crizotinib, mentre, a fallimento di questo, sono approvati dalla Food and Drug Administration ceritinib, alectinib, brigatinib e per i primi due si attende la rimborsabilità nei prossimi mesi anche in Italia. Per i pazienti con riarrangiamento di ALK i meccanismi di resistenza sono più eterogenei rispetto a quanto non avvenga per EGFR e la scelta terapeutica al momento viene fatta su base empirica e non guidata da una specifica alterazione molecolare. Anche in questo settore, gli inibitori che hanno già un ruolo in successive linee terapeutiche hanno dimostrato anche un'attività in prima linea

facendo presupporre per ALK un cambiamento dell'algoritmo terapeutico nei prossimi anni.

Se da un lato EGFR e ALK sono ormai bersagli ben consolidati nella terapia del NSCLC, così chiamato, oncogene *addicted*, dall'altro la conoscenza di ulteriori alterazioni molecolari (tra le più studiate citiamo ROS1, BRAF, KRAS, RET e MET) si sta – nel tempo – accrescendo e, con questa, l'arsenale di farmaci per questi nuovi *drivers* oncogenici.

Dopo quella dei farmaci a bersaglio molecolare, la rivoluzione che ha investito il mondo dell'oncologia polmonare è stata quella dell'immunoterapia e, nello specifico, quella degli immuno-*checkpoint* inibitori, molecole coinvolte nei meccanismi che permettono al tumore di evadere il controllo del sistema immunitario. Queste molecole possono diventare bersaglio di anticorpi

prisma VENT  
e JOYCEclinic FF



LÖWENSTEIN  
medical



Ventilazione sicura e affidabile sempre.  
Maschera oronasale JOYCEclinic FF e apparecchio di ventilazione prisma VENT con umidificatore dell'aria prismaAQUA nell'uso clinico.

monoclonali che, inibendole, riattivano la risposta immunitaria antitumorale<sup>5</sup>.

In questo contesto i primi *trials* positivi e con rilevanza clinica sono stati il CheckMate-017 e il CheckMate-057, in cui il nivolumab, un anticorpo monoclonale anti PD1, veniva confrontato con il docetaxel in seconda linea in pazienti con istotipo rispettivamente squamoso e non squamoso: i risultati si sono rivelati senza ombra di dubbio a favore della terapia immunologica in termini di sopravvivenza mediana e di percentuale di pazienti sopravvissuti a un anno, cosa che ha portato il nivolumab a essere approvato in seconda linea, al fallimento di una classica chemioterapia a base di platino, in entrambi gli istotipi. Anche il pembrolizumab, un altro inibitore PD1 ha dimostrato efficacia superiore al docetaxel nei pazienti affetti da NSCLC in stadio avanzato, già pretrattati. In questo caso lo sviluppo della molecola è stato disegnato con un approccio “selettivo”, ossia andando a valutare il farmaco sulla base dell’espressione di PDL1 (il ligando di PD1). Ancora nella seconda linea terapeutica, più di recente è stato approvato anche il primo anticorpo monoclonale anti PDL1 (atezolizumab).

Successivamente ai risultati conseguiti nella seconda linea, anche la prima linea di trattamento vede l’avvento dell’immunoterapia: lo studio KEYNOTE-024, che confrontava il pembrolizumab con una chemioterapia a base di platino in pazienti *naïve* affetti da NSCLC in stadio avanzato con un’elevata espressione di PDL1 (TPS  $\geq$  50%), ha descritto un netto vantaggio dell’immunoterapia in termini di risposta e di dati di sopravvivenza. Il farmaco è già disponibile in questo *setting* e questo significa che anche PDL1 (insieme quindi ad una corretta definizione istologica e all’analisi

di EGFR e di ALK per l’istotipo non-squamoso) è diventato parte integrante delle analisi che vanno richieste per i pazienti affetti da NSCLC in stadio avanzato.

I cambiamenti occorsi negli ultimi 15 anni nell’approccio e nel trattamento del NSCLC in stadio avanzato sono indubbiamente di impatto nella pratica clinica, ma soprattutto nella qualità e quantità di vita dei pazienti. La definizione molecolare e l’introduzione di nuove molecole hanno comportato e comporteranno la necessità di un aggiornamento costante degli specialisti che afferiscono all’oncologia toracica. Contemporaneamente, il paziente affetto da questa patologia necessita di una stretta collaborazione fra chi maggiormente contribuisce alla parte diagnostica e chi invece maggiormente si fa carico della fase terapeutica.

Nuovi *target* molecolari e una migliore definizione delle indicazioni per quanto riguarda l’immunoterapia sono le implementazioni future più vicine a noi e alle quali dovremo far fronte nella pratica quotidiana molto presto.

## Bibliografia

- 1) SCAGLIOTTI GV, PARIKH P, VON PAWEL J, ET AL. *Phase III study comparing cisplatin plus gemcitabine with cisplatin plus pemetrexed in chemotherapy-naïve patients with advanced-stage non-small-cell lung cancer*. J Clin Oncol 2008; 26: 3543-51.
- 2) SANDLER A, GRAY R, PERRY MC, ET AL. *Paclitaxel-carboplatin alone or with bevacizumab for non-small-cell lung cancer*. N Engl J Med 2006; 355: 2542-50.
- 3) PROTO C, LO RUSSO G, CORRAO G, ET AL. *Treatment in EGFR-mutated non-small cell lung cancer: how to block the receptor and overcome resistance mechanisms*. Tumori 2017; 103: 325-37.
- 4) ADDEO A, TABBÒ F, ROBINSON T, ET AL. *Precision medicine in ALK rearranged NSCLC: a rapidly evolving scenario*. Crit Rev Oncol Hematol 2018; 122: 150-6.
- 5) JUNG CY, SCOTT JA. *Tumor immunology and immune checkpoint inhibitors in non-small cell lung cancer*. Tuberc Respir Dis (Seoul) 2018; 81: 29-41.