

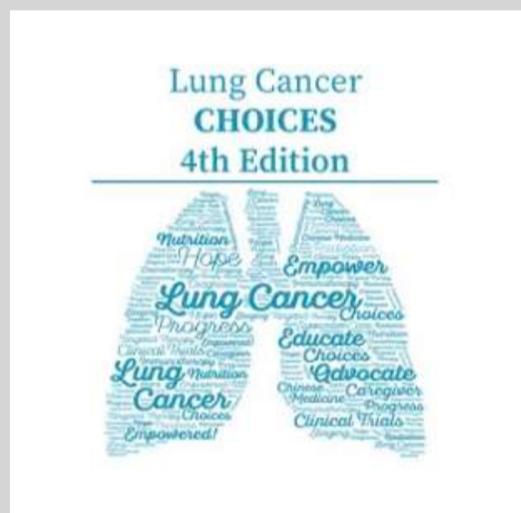
Lung Cancer CHOICES 4th Edition

Diverse Viewpoints and Choices for
Your Lung Cancer Journey



www.CaringAmbassadors.org

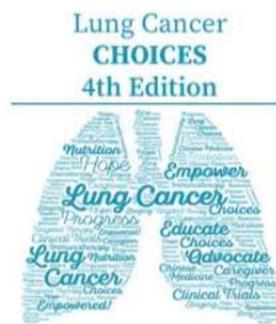
LUNG CANCER CHOICES



4° Edizione

Traduzione Italiana

CAPITOLO 1



La diagnosi e la stadiazione del cancro ai polmoni

Tze-Ming Chen, MD, FCCP

Introduzione

Il cancro del polmone rimane la principale causa di mortalità correlata al cancro negli Stati Uniti, nonostante i progressi nelle opzioni chemioterapiche e nelle tecniche chirurgiche. La valutazione di pazienti con carcinoma polmonare sospetto o noto richiede diagnosi e stadiazione accurate, preferibilmente rapide, per facilitare l'avvio del trattamento ottimale: resezione chirurgica, resezione chirurgica con chemioterapia adiuvante, sola chemioterapia o chemioterapia in combinazione con radioterapia. Attualmente, la stadiazione può includere la tomografia computerizzata (TC) e/o la tomografia ad emissione di positroni combinata con la tomografia computerizzata standard (PET-TC), l'ago-aspirazione con ago sottile eco-guidata (EBUS-FNA), ecografia endoscopica guidata-FNA (EUS-FNA), la broncoscopia con navigazione elettromagnetica, la mediastinoscopia, la toracentesi, e la chirurgia toracoscopica video assistita (VATS).

Questo capitolo esaminerà l'attuale sistema in uso per una corretta stadiazione del carcinoma polmonare non a piccole cellule (NSCLC), le diverse opzioni diagnostiche e di stadiazione e una breve discussione sull'importanza dell'analisi delle mutazioni nel guidare il trattamento dei pazienti con malattia in stadio avanzato. Fornirò, quindi, un riepilogo dell'approccio del nostro centro alla diagnosi e alla stadiazione del cancro del polmone con la letteratura di supporto, ove disponibile.

Informazioni di base sulla stadiazione

L'attuale sistema di stadiazione è diventato lo standard mondiale nel 2017. Esso continua con il metodo preesistente di valutazione delle dimensioni del tumore e dei suoi effetti sul tessuto polmonare circostante o sulle sue interazioni con il tessuto non polmonare circostante (T), l'entità della diffusione del cancro del polmone ai linfonodi (N) e la presenza o l'assenza di diffusione metastatica del cancro del polmone al di fuori del tessuto polmonare (M): *Figura 1*. Il sistema di classificazione TNM viene poi utilizzato per derivarlo stadio del NSCLC, che va dalla malattia localizzata (IA) alla malattia diffusa (IV), fornendo informazioni sulla prognosi e sulla sopravvivenza previste. Ogni nuova edizione della classificazione TNM e del raggruppamento in stadi si basa su un database internazionale di pazienti con cancro ai polmoni in grado di fornire una base comune per comunicare l'entità dell'estensione del tumore e la prognosi.

Figura 1. Schema delle stazioni linfonodali all'interno del torace:

Area sopraclavicolare:

1. linfonodi cervicali bassi, sopraclavicolari, e parasternali

Linfonodi del mediastino superiore:

- 2R paratracheali alti (destra)
- 2L paratracheali alti (sinistra)
- 3a prevascolari
- 3b retrotracheali
- 4R paratracheali bassi (destra)
- 4L paratracheali bassi (sinistra)

Linfonodi paraaortici:

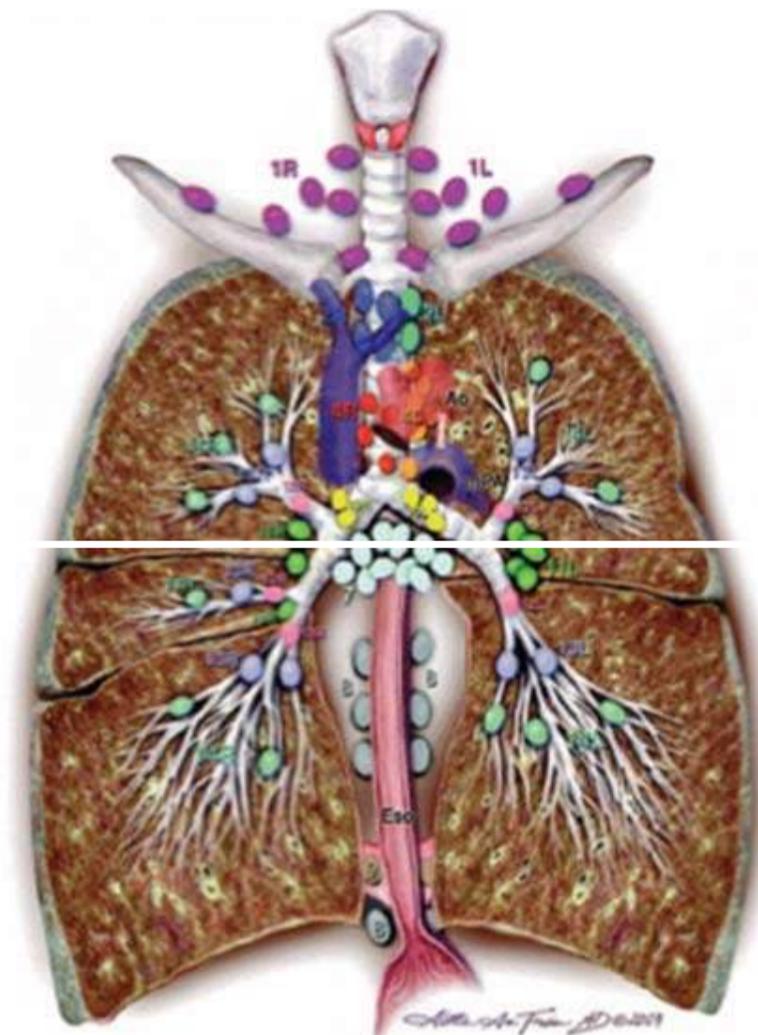
5. subartici
6. paraortici (dell'aorta ascendente e frenici)

Linfonodi mediastinici inferiori:

7. sottocarenali
8. paraesofagei (sottocarenali)
9. del ligamento polmonare

Linfonodi N1:

10. ilari
11. interlobari
12. lobari



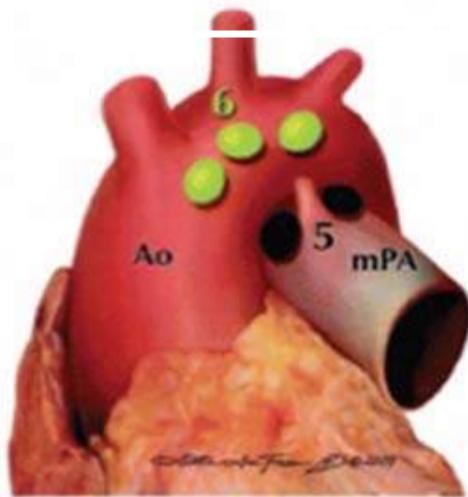
Supraclavicular zone
 1 Low cervical, supraclavicular, and sternal notch nodes

SUPERIOR MEDIASTINAL NODES

Upper zone
 2R Upper Paratracheal (right)
 2L Upper Paratracheal (left)
 3a Prevascular
 3p Retrotracheal
 4R Lower Paratracheal (right)
 4L Lower Paratracheal (left)

AORTIC NODES

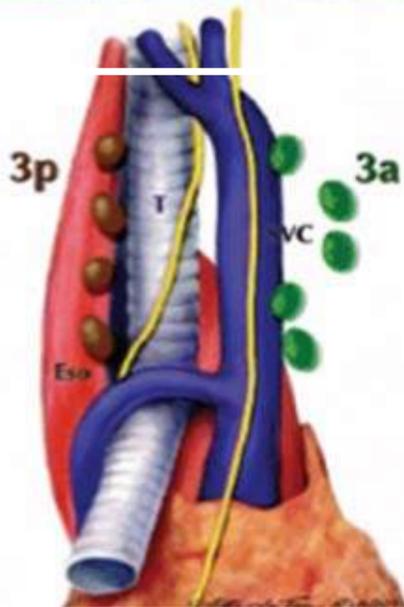
AP zone
 5 Subaortic
 6 Para-aortic (ascending aorta or phrenic)



INFERIOR MEDIASTINAL NODES

Subcarinal zone
 7 Subcarinal

Lower zone
 8 Paraesophageal (below carina)
 9 Pulmonary ligament



N1 NODES

Hilar/Interlobar zone
 10 Hilar
 11 Interlobar

Peripheral zone
 12 Lobar
 13 Segmental
 14 Subsegmental

Modalità diagnostiche e di stadiazione

La PET è una tecnica di imaging che consente di visualizzare il livello di attività metabolica dei diversi tessuti. Ai pazienti viene somministrata un'iniezione endovenosa di *2-(18F)fluoro-2-deossi-D-glucosio* (FDG) seguita da una scintigrafia 60 minuti dopo. Il grado di attività metabolica è correlato al livello di assorbimento di FDG, che è riportato come valore di assorbimento standardizzato (SUV). Diversi studi hanno dimostrato l'accuratezza della PET per la diagnosi di cancro del polmone nei noduli e nelle masse polmonari, nonché per la valutazione della stadiazione.²⁻³ Nel 2009, uno studio ha dimostrato che la PET combinata alla TC (PET-TC) migliora la selezione di pazienti con cancro polmonare noto o sospetto per la chirurgia, diminuendo il numero di pazienti con carcinoma polmonare in stadio avanzato sottoposti a intervento chirurgico.⁴ Un successivo studio retrospettivo che aveva valutato pazienti con carcinoma polmonare non a piccole cellule in stadio clinico IA rilevò che la PET-CT ha una sensibilità del 44%, una specificità di 83%, un valore predittivo positivo del 78% e un valore predittivo negativo del 91% rispetto alla chirurgia per l'individuazione delle metastasi dei linfonodi mediastinici.⁵ Con l'approvazione dello screening del cancro del polmone negli Stati Uniti, la PET-CT ha un importante ruolo nello stratificare il rischio di malignità dei noduli polmonari indeterminati di diametro superiore a 10 mm, o anche inferiore a 10 mm se vi è evidenza di crescita della lesione.⁶

Negli ultimi anni si è ben chiarito quali sono i pazienti che dovrebbero essere sottoposti a stadiazione mediastinica invasiva nel contesto di risultati PET-CT negativi. Un recente studio ha valutato 284 pazienti consecutivi affetti da cancro del polmone non a piccole cellule (NSCLC), considerati alla PET-TC in stadio T1 a 2, N0. Sono stati poi sottoposti a ecografia endobronchiale o campionamento mediastinoscopico dei linfonodi mediastinici.⁷ Il 7% di questi pazienti è stato trovato con una occulta (nascosta) malattia N2, il che equivaleva a valori predittivi negativi del 92,9% e 96,3%, rispettivamente, per la PET-TC e l'EBUS / mediastinoscopia. Inoltre, la malattia occulta N2 era più probabile che fosse presente nei pazienti con malattia T2 rispetto a quelli con malattia T1 (11,8% rispetto al 3,6%, $p = 0,009$).

Le lesioni solide pure avevano anche maggiori probabilità di avere la malattia N2 rispetto ai tumori con aspetto a vetro smerigliato (12,6% rispetto al 3,1%, $P < 0,001$). E i pazienti con tumori centrali avevano maggiori probabilità di avere una malattia N2 occulta rispetto ai pazienti con lesioni periferiche (17,5% rispetto al 4,4%, $p < 0,001$). Di conseguenza, gli autori dello studio raccomandarono la stadiazione mediastinica invasiva per i pazienti con tumori centrali e solidi, mentre per quelli con lesioni periferiche a vetro smerigliato tale approccio potrebbe non essere giustificato.

Rilevare le metastasi cerebrali è difficile con la PET-TC poiché la FDG viene assorbita avidamente dal tessuto cerebrale. Uno studio retrospettivo suggerisce che questa modalità di imaging può aiutare nella selezione dei pazienti per la risonanza magnetica cerebrale, avendo una sensibilità del 72% e una specificità del 100%.⁸

È importante rendersi conto che l'assorbimento di FDG si verifica anche nei processi infiammatori e infettivi, limitando così la sua capacità di discriminare tra questi e tumori. Pertanto, è importante ottenere la conferma tissutale del cancro per lesioni avide FDG.

Falsi negativi possono derivare dalla risoluzione spaziale limitata degli scanner PET che influisce sull'accuratezza di questo test nei noduli polmonari subcentimetrici e nei piccoli linfonodi.⁹ Inoltre, alcuni tumori polmonari, come i carcinomi bronchioloalveolari e i tumori carcinoidi, sono di solito negativi alla PET.¹⁰ I pazienti con diabete mellito scarsamente controllato o livelli elevati di glucosio nel sangue hanno anche maggiori probabilità di avere studi falsamente negativi a causa degli elevati livelli di glucosio endogeno in competizione con l'FDG.

I tumori con segnale PET basso o negativo sembrano essere associati a prognosi migliori.¹¹ Inoltre, la variazione della positività PET a seguito di chemioterapia è correlata alla risposta obiettiva, isto-patologicamente confermata.¹²

La rivalutazione mediante PET / TC dopo chemioterapia neoadiuvante, in uno studio retrospettivo del 2016 su 17 pazienti con carcinoma polmonare non a piccole cellule e coinvolgimento dei linfonodi N2, ha dimostrato una sensibilità del 100% e una specificità del 94%.¹³

Aspirazione endobronchiale con ago sottile guidato da ultrasuoni (EBUS-FNA)

EBUS-FNA è una tecnica minimamente invasiva che si aggiunge alla mediastinoscopia grazie alla sua capacità di accedere alle stazioni linfonodali 2, 3, 4, 7, 10 e 11 (vedi Tabella 1).

Tabella 1

| Metodo di biopsia | Stazioni linfonodali accessibili |
|-----------------------------------|---|
| EBUS-FNA | 2,3,4,7,10,11 |
| EUS-FNA | 4,5,7,8,9 |
| Mediastinoscopia cervicale | 1, 2, 3, 4, anteriore 7 |
| Mediastinoscopia anteriore | 5 |
| Mediastinoscopia cervicale estesa | 6 |
| VATS | Linfonodi mediastinici omolaterali |

L'EBUS è una tecnica broncoscopica che utilizza gli ultrasuoni per identificare linfonodi paratracheali, ilari e interlobari e consentirne la biopsia con ago guidato da ultrasuoni in tempo reale. Nel 2003 un gruppo di studio ha riportato la propria esperienza iniziale con EBUS-FNA di lesioni mediastiniche e ilari in anestesia generale.¹⁴ Questi ricercatori hanno riportato un accurato campionamento dei linfonodi dalle stazioni 1, 2, 4, 7 e 10, con nove diagnosi di neoplasia e due diagnosi di malattia benigna. Studi successivi hanno dimostrato che EBUS-FNA è un'alternativa miniminvasiva e altamente accurata, nonché una procedura complementare alla mediastinoscopia per la stadiazione mediastinica e ilare del NSCLC noto o sospetto.

Aspirazione endoscopica con ago sottile guidato da ultrasuoni (EUS-FNA)

L'EUS è una tecnica ecografica aggiuntiva, minimamente invasiva, che utilizza l'esofagogastroduodenoscopia per campionare i linfonodi paraesofagei. Questi includono i linfonodi paratracheali (stazione 4), quelli della finestra aortopolmonare (stazione 5), i sottocarenali posteriore (stazione 7), i paraesofagei (stazione 8) e quelli del legamento polmonare (stazione 9): *Tabella 1*. Di conseguenza, questa tecnica integra sia la mediastinoscopia che l'EBUS-FNA con l'ulteriore vantaggio di poter accedere alle stazioni 8 e 9 e alle strutture sotto il diaframma, inclusi i nodi celiaci e le ghiandole surrenali.

Gli studi che hanno valutato l'EUS-FNA per il cancro del polmone, escluso uno, hanno dimostrato sensibilità e specificità per il tumore maligno rispettivamente dell'87% - 96% e 100%, il che è paragonabile alla EBUS-FNA.¹⁵⁻¹⁶ Nel complesso, questi studi dimostrano che l'EUS è un prezioso strumento diagnostico e di stadiazione per i pazienti con NSCLC sospetto o noto.

Broncoscopia guidata

Una delle limitazioni più significative all'uso della broncoscopia per la diagnosi del carcinoma polmonare in stadio iniziale è l'inesattezza della biopsia dei noduli polmonari diretta dalla broncoscopia. La navigazione elettromagnetica può superare questa limitazione per lesioni selezionate di diametro compreso tra 1 e 1,5 cm. Questo sistema combina l'imaging TC con la broncoscopia consentendo al medico di determinare la posizione del broncoscopio e uno speciale catetere guida all'interno del polmone di un paziente. Eseguendo una pianificazione pre-procedurale, il medico è ora in grado di manovrare un catetere attraverso le vie aeree del paziente fino ad ottenere la biopsia dei noduli polmonari sospetti. Inoltre, il sistema consente il posizionamento di marker radio-opachi attorno al nodulo polmonare per facilitare un eventuale, successivo trattamento radiante stereotassico.

I principali limiti al successo della procedura sono:

- la capacità del paziente di tollerare la broncoscopia e la sedazione associata,
- la dimensione e la posizione della lesione polmonare,
- l'esperienza del medico nell'esecuzione della procedura e
- il fatto che la biopsia non viene eseguita con una visualizzazione in tempo reale dell'obiettivo.

Inoltre, questa procedura non è consigliata per i pazienti che hanno impiantato un defibrillatore o un pacemaker, a causa della potenziale interferenza tra questi dispositivi e il campo elettromagnetico creato dal sistema broncoscopico.

I rischi della procedura includono dolore, sanguinamento o il collasso polmonare. Tuttavia, questi rischi si verificano meno frequentemente rispetto alla biopsia guidata da TC o al posizionamento guidato da TC di marker di posizione.

Broncoscopia endobronchiale radiale a ultrasuoni (rEBUS)

Un approccio alternativo consiste nell'utilizzare un'ecografia endoscopica radiale. Questo dispositivo può essere inserito attraverso un broncoscopio standard e manovrato nel tessuto polmonare per aiutare a localizzare un nodulo polmonare per la biopsia. La principale limitazione con questa modalità è che il broncoscopista deve manovrare la sonda verso il nodulo e vi sono studi che suggeriscono che, dal 6 al 31% dei casi, il nodulo polmonare non può essere visualizzato.¹⁷⁻²⁰ Inoltre, come per la broncoscopia con navigazione elettromagnetica, il limite di questa tecnica è che la sonda ecografica viene quindi rimossa in modo da poter inserire un catetere per biopsia. Pertanto, la biopsia non è sotto la visualizzazione in tempo reale del bersaglio.

Se entrambe le tecnologie sono disponibili, l'utilizzo del sistema di guida per manovrare il catetere verso la lesione di interesse, seguito dalla conferma che il catetere è nella posizione corretta utilizzando l'ecografia radiale attraverso il catetere, migliora l'accuratezza della biopsia. Ma questo lascia ancora l'operatore senza la possibilità di visualizzare in tempo reale la lesione durante la biopsia.²¹

Mediastinoscopia cervicale e anteriore

La mediastinoscopia prevede un'incisione alla base del collo appena sopra lo sterno seguita dall'inserimento di un mediastinoscopio, lungo la lunghezza della trachea, per consentire il campionamento dei linfonodi paratracheali: stazioni 1, 2, 3, 4 e 7 per quanto attiene ai linfonodi sottocarinali anteriori (*Tabella 1*). Una mediastinoscopia

cervicale estesa consente l'accesso ai linfonodi para-aortici: stazione 6. Il video mediastinoscopio consente una più facile manipolazione e visualizzazione durante la procedura, nonché un potenziale accesso ai linfonodi sottocarinali posteriori.²²⁻²³

I principali limiti all'esecuzione della mediastinoscopia sono i disturbi emorragici, la cifosi grave, le controindicazioni all'anestesia generale, la tracheotomia o una precedente radioterapia al torace. La cicatrizzazione e la fibrosi associate a radiazioni o procedure precedenti aumentano significativamente il rischio di danni agli organi mediastinici e al sistema vascolare durante il tentativo di dissezione dei tessuti fibrosi con il mediastinoscopio.

La mediastinoscopia anteriore (procedura Chamberlain) consente la valutazione dei linfonodi della finestra aortopolmonare (*Tabella 1*). Ciò comporta un'incisione a livello del 2° o 3° spazio intercostale a sinistra dello sterno e il posizionamento di un mediastinoscopio per visualizzare ed eseguire la biopsia dei linfonodi visibili. La procedura non è stata ampiamente studiata, ma 2 studi hanno riportato tassi di falsi negativi dello 0% e dell'11%.²⁴⁻²⁵ È generalmente ben tollerata e la maggior parte dei pazienti può evitare un ricovero ospedaliero notturno.

“Quando è ovvio che gli obiettivi non possono essere raggiunti, non modificare gli obiettivi, modifica i tuoi piani per raggiungerli”. Confucio

 *When it is obvious that the goals cannot be reached,
don't adjust the goals, adjust the action steps.*
- Confucius

Toracentesi

I pazienti con versamenti pleurici che determinano uno strato di almeno 1 cm sulle radiografie del torace in decubito laterale possono essere facilmente valutati per la neoplasia mediante toracentesi. Questa procedura richiede solo l'anestesia locale con lidocaina all'1% e il posizionamento di un catetere di drenaggio temporaneo per rimuovere il liquido pleurico disponibile. La procedura può essere eseguita in ambito ambulatoriale ed è generalmente ben tollerata dal paziente. Una complicanza spesso discussa è l'ingresso di aria nel cavo pleurico con relativo collasso polmonare, fenomeno noto come **pneumotorace**. Uno studio prospettico su 506 toracentesi su 370 pazienti ha riportato 18 (4%) pneumotoraci.²⁶ Ulteriori complicazioni includono dolore al sito di inserimento del catetere, tosse, emotorace, infezione localizzata, lesione d'organo intra-addominale ed edema polmonare post-espansione. Le controindicazioni all'esecuzione della toracentesi includono i disturbi emorragici, a meno che non siano reversibili, infezioni o ascessi della pelle sovrastante e l'impossibilità di localizzare una sacca di fluido per il campionamento.

L'analisi del liquido pleurico consentirà di ottenere una diagnosi di adenocarcinoma metastatico nel 70% dei casi, ma solo il 20% dei carcinomi a cellule squamose verrà rilevato in questo modo.²⁷ Il tasso di rilevamento di cellule maligne nel liquido pleurico campionato dipende dal tipo di carcinoma, dal numero di campioni ottenuti, e dall'entità del coinvolgimento pleurico.²⁸

Toracosopia medica (pleuroscopia)

La pleuroscopia è una procedura che consente l'accesso allo spazio pleurico (lo spazio potenziale tra la superficie interna della parete toracica e la superficie esterna del polmone) utilizzando un endoscopio. Nel contesto di una diagnosi o di un sospetto di cancro ai polmoni con un grande versamento pleurico, la pleuroscopia può consentire la diagnosi e la stadiazione del cancro e la rimozione del liquido pleurico, alleviando potenzialmente la mancanza di respiro o il disagio toracico, correlato alla presenza del fluido pleurico. Inoltre, se sono presenti lesioni sospette lungo il rivestimento della parete toracica interna, osservate all'imaging con TC o durante la stessa pleuroscopia, è possibile eseguire biopsie di queste lesioni. Gli studi hanno dimostrato un'elevata resa diagnostica per i versamenti pleurici.

Se il versamento pleurico è refrattario e causa i sintomi sopra descritti, la toracosopia medica può essere d'aiuto mediante la pleurodesi. Questi interventi possono essere eseguiti anche durante una chirurgia toracoscopica video-assistita, come descritto nella sezione successiva di questo capitolo, ma una toracosopia medica è solitamente più limitata e più facilmente tollerata. Di solito viene eseguita da un pneumologo sotto sedazione cosciente con anestesia locale, oppure il paziente può essere sottoposto ad anestesia generale. La pleurodesi vanta un successo, come riportato in pubblicazioni recenti, compreso fra il 78% e l'88% per tutti i versamenti maligni, con una percentuale di successo leggermente inferiore per i versamenti maligni legati al cancro del polmone (72,3%).²⁹⁻³⁰

Le complicanze della pleuroscopia medica includono dolore (solitamente provocato dal tubo toracico posizionato alla fine della procedura), infezione, sanguinamento, perdita d'aria persistente derivante da una lacerazione della superficie pleurica viscerale, ed enfisema sottocutaneo (che è il risultato di aria che entra nel tessuto sottocutaneo). Le complicanze più gravi ma rare includono la morte, lo sviluppo di liquido nei polmoni quando li si espande nuovamente dopo che il liquido pleurico è stato rimosso o l'aria che entra nel flusso sanguigno. Se il cancro è presente nello spazio pleurico, c'è anche il rischio di seminare il sito chirurgico con cellule tumorali con conseguente crescita del tumore in tutta l'area di intervento. Questa complicanza è più comune con il mesotelioma.

In sintesi, una toracosopia medica è un'opzione diagnostica per i versamenti pleurici che rimangono non diagnosticati nonostante la toracentesi, nonché un approccio terapeutico per la pleurodesi nei versamenti pleurici refrattari.

Chirurgia toracoscopica video-assistita

La VATS o toracosopia è una metodica chirurgica che consente al chirurgo di valutare lo spazio pleurico e i linfonodi omolaterali. La procedura richiede anestesia generale, ventilazione di un singolo polmone e di solito una breve degenza ospedaliera, ma è ben tollerata con un tasso medio di complicanze del 2%.³¹ La complicanza più comune è la perdita d'aria prolungata dal sito chirurgico.

Un'importante applicazione della VATS è quella di visualizzare direttamente i tumori con stadiazione radiografica T4. Diversi studi supportano l'uso della VATS per confermare lesioni T4 sulla base dei risultati della TC, prima di classificare il cancro come non resecabile.³² La toracosopia può anche consentire di valutare lo spazio pleurico, nel sospetto di malignità, nei versamenti pleurici citologicamente negativi a seguito di ripetute toracentesi o in pazienti con anomalie pleuriche rilevate alla TC. Inoltre, la VATS fornisce un approccio alternativo alla mediastinoscopia cervicale anteriore ed estesa per quanto riguarda la valutazione delle stazioni linfonodali 5 e 6, rispettivamente (*Tabella 1*).

Aspirazione con ago sottile guidato da tomografia computerizzata o ecografia

I pazienti con NSCLC sospetto o noto che si trovano ad avere una malattia extra toracica all'imaging PET-CT devono essere sottoposti a biopsia tissutale per confermare un focus metastatico. Ciò può essere ottenuto utilizzando l'aspirazione con ago sottile guidata da TC o guidata da ultrasuoni. La procedura è generalmente molto ben tollerata e può essere eseguita in ambiente ambulatoriale.

Mutazioni trattabili con terapia personalizzata nel cancro del polmone

La valutazione diagnostica di un paziente con sospetto cancro al polmone all'inizio del 21 ° secolo include 3 obiettivi specifici:

1. *Il paziente ha un cancro ai polmoni e, in caso affermativo, che tipo di cancro ai polmoni è presente?*
2. *Se la risposta è sì alla domanda precedente, qual'è lo stadio patologico del suo cancro?*
3. *Sono presenti mutazioni specifiche nelle cellule tumorali che potrebbero rappresentare il bersaglio di una terapia specifica?*

Utilizzando le tecniche sopra descritte, l'ideale per un singolo paziente sarebbe raggiungere questi 3 obiettivi in un unico contesto procedurale. Attualmente, questo è possibile, ma con l'aumentare del numero di mutazioni trattabili, potremmo raggiungere un punto in cui è necessaria una procedura diagnostica separata per ottenere tessuto sufficiente per tutti i test necessari per determinare il trattamento di prima linea più appropriato.

Algoritmo per la diagnosi e la stadiazione

Oggi, la maggior parte dei centri oncologici dispone di “*Tumor Boards*” (gruppi interdisciplinari) che hanno dimostrato di migliorare la stadiazione del cancro. Il nostro centro ha istituito un gruppo interdisciplinare per la diagnosi del tumore toracico che riunisce le conoscenze e le competenze di medici di pneumologia, oncologia, radiologia, medicina nucleare e chirurgia toracica.

È nostra opinione che i pazienti con carcinoma polmonare sospetto o noto debbano ricevere diagnosi e stadiazione rapide, convenienti e accurate in modo che il trattamento appropriato possa essere avviato in modo tempestivo. Il nostro obiettivo per tutti i pazienti è quello di avere una diagnosi e uno stadio del cancro entro 7 giorni dall'invio e di iniziare il trattamento appropriato entro 14 giorni.

Tutti i pazienti che valutiamo con NSCLC sospetto o noto e che sono potenziali candidati alla resezione chirurgica vengono sottoposti a PET-TC per valutare la malattia del mediastino e le possibili metastasi a distanza. Questa pratica è supportata da 2 studi. Fischer (2009) ha pubblicato uno studio prospettico randomizzato che valuta l'effetto della PET-TC combinata sul numero di toracotomie futili eseguite in pazienti con NSCLC altamente sospettato o di nuova diagnosi.⁹ La toracotomia futile è stata definita come diagnosi finale di un processo benigno, NSCLC patologicamente accertato in stadio IIIA-N2, IIIB o IV, malattia T3 o T4 inoperabile o tumore maligno ricorrente o morte per qualsiasi causa entro 1 anno dalla randomizzazione. Una significativa riduzione delle toracotomie futili è stata ottenuta utilizzando PET-CT preoperatoria rispetto alla stadiazione convenzionale (21 su 60 vs 38 su 73, $p = 0,05$). Un risultato simile è stato riportato in una precedente pubblicazione utilizzando solo la PET.¹⁰

La diagnosi, se non fatta in precedenza, e la stadiazione si ottengono mediante biopsia della lesione avida alla PET che determina lo stadio TMN più avanzato. I metodi di biopsia per i linfonodi all'interno del torace sono descritti nella Tabella 1. La via preferita per la biopsia dei linfonodi mediastinici è, per iniziare, l'EBUS o EUS, a seconda del linfonodo di interesse. Se il risultato della biopsia è negativo per EBUS o EUS, si consiglia una mediastinoscopia di conferma prima di procedere alla resezione chirurgica.

Le ragioni di cui sopra sono il motivo per cui il nostro team crede così fortemente nell'importanza di avere un gruppo multidisciplinare di medici in grado di migliorare l'applicazione tempestiva dei più appropriati studi di staging e diagnostici.

Conclusione

La sopravvivenza al cancro del polmone è fortemente associata allo stadio della malattia e alla conseguente applicazione di un trattamento appropriato. Con l'introduzione della PET-TC, EBUS ed EUS combinate alla mediastinoscopia, i pazienti possono ora essere stadiati con precisione, evitando toracotomie non necessarie.

contro con un chirurgo e all'intervento chirurgico. Questo capitolo è stato suddiviso in sette sezioni per rispondere alle seguenti domande:

- *Quando viene utilizzata la chirurgia per curare il cancro ai polmoni?*
- *Quali tipi di intervento chirurgico vengono utilizzati per trattare il cancro del polmone?*
- *Come posso prepararmi alla chirurgia?*
- *Cosa posso aspettarmi accada nel giorno del mio intervento chirurgico?*
- *Cosa posso aspettarmi dalla degenza in ospedale?*
- *Come avviene il recupero dall'intervento chirurgico ai polmoni?*
- *Sono guarito?*

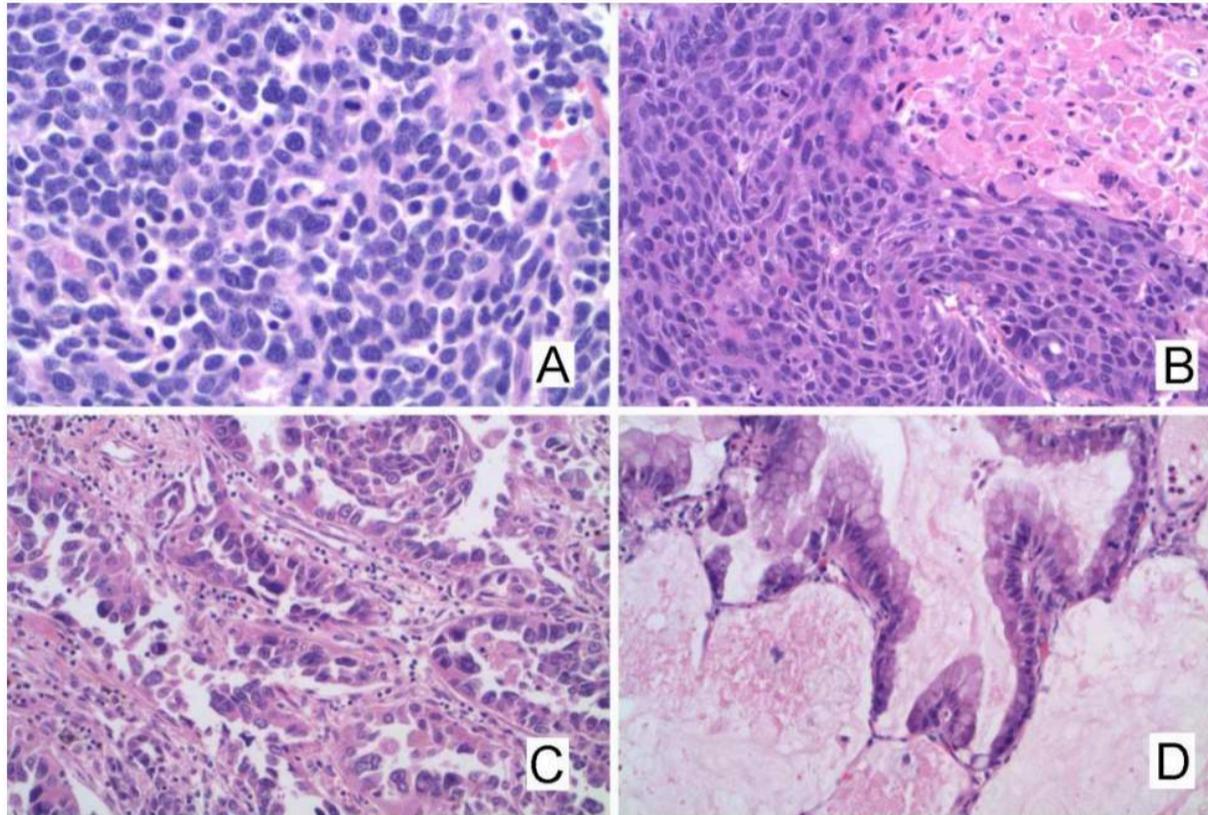
Quando la chirurgia viene utilizzata per trattare il cancro ai polmoni

La prima decisione importante sulla chirurgia è scegliere quando operare e quando non operare, perché non tutti i malati di cancro ai polmoni trarranno beneficio dalla chirurgia. Inoltre, alcune persone con diagnosi di cancro ai polmoni potrebbero non essere buoni candidati per un intervento chirurgico a causa dei test di funzionalità respiratoria. Esistono due categorie di cancro ai polmoni: **carcinoma polmonare a piccole cellule** e **carcinoma polmonare non a piccole cellule** (*Figura 1*). La chirurgia non viene solitamente utilizzata per trattare le persone con carcinoma polmonare a piccole cellule, sebbene esistano alcune eccezioni. La maggior parte di questo capitolo tratterà del cancro del polmone non a piccole cellule.

Chirurgia per il cancro del polmone non a piccole cellule

Il cancro del polmone non a piccole cellule comprende diversi sottotipi diversi (*Figura 1*), ma il trattamento per tutti questi sottotipi è simile. Dopo che a una persona è stato diagnosticato un cancro del polmone non a piccole cellule, la decisione di procedere con l'intervento si basa su due fattori: (1) lo stadio del cancro e (2) la capacità del paziente di respirare senza la parte cancerosa del polmone. Discuteremo questi due fattori nelle prossime due sezioni di questo capitolo.

Figure 1: Lung Cancer, as seen through the microscope



Images courtesy of Jey-Hsin Chen, MD, PhD

Figure 1: A: Small cell carcinoma. B: Squamous cell carcinoma. C: Adenocarcinoma. D: Adenocarcinoma with lepidic features. B, C, and D are all different types of non-small cell lung cancer.

Figura 1: cancro ai polmoni, visto al microscopio

Immagini disponibili per gentile concessione di Jey-Hsin Chen, MD, PhD

Figura 1: **A:** carcinoma a piccole cellule. **B:** carcinoma a cellule squamose. **C:** adenocarcinoma. **D:** Adenocarcinoma con caratteristiche lepidiche. B, C e D sono tutti diversi tipi di cancro del polmone non a piccole cellule.

Stadiazione del cancro al polmone dal punto di vista del chirurgo

Dopo che è stata fatta una diagnosi di cancro ai polmoni, la domanda più importante è: "*Fino a che punto si è diffuso?*" Questo processo è chiamato **stadiazione**, più specificamente, stadiazione clinica. La stadiazione viene prima determinata utilizzando test di imaging come la tomografia a emissione di positroni (PET), la tomografia computerizzata

(TC) e spesso una risonanza magnetica cerebrale (MRI). Da questi test, il chirurgo può determinare la posizione del cancro e valutare se il cancro è limitato al polmone o si è diffuso ad altre aree del corpo come i linfonodi, l'altro polmone, il cervello o altri organi. Questi risultati consentono al chirurgo di classificare il cancro in uno dei quattro gruppi chiamati "stadio" (stadio I, stadio II, stadio III, stadio IV).

Di solito, la combinazione di tomografia computerizzata del torace (TC) e tomografia a emissione di positroni (PET) è sufficiente per determinare la posizione e la dimensione del cancro del polmone e se si è già diffuso ad altre aree del corpo come i linfonodi, il fegato, ossa e ghiandole surrenali. Generalmente, per lo stadio IB e superiore, verrà eseguita una risonanza magnetica cerebrale per assicurarsi che non si sia verificata alcuna diffusione al cervello.

Determinare lo stadio clinico del cancro del polmone aiuta i medici curanti a determinare il trattamento ottimale, come definito da molteplici organizzazioni medico scientifiche, fra cui spicca il National Comprehensive Cancer Network (NCCN). In sintesi, il trattamento del cancro del polmone dipende dallo stadio.

Anche se la PET, la TC e la risonanza magnetica cerebrale sono molto efficaci nel rilevare la diffusione del cancro del polmone al fegato, alle ossa, alle ghiandole surrenali e al cervello, c'è una probabilità dell'8-10% di non riconoscere la presenza del tumore nei linfonodi al centro del petto (*Figura 2: il mediastino*). Poiché la determinazione della presenza di un interessamento tumorale dei linfonodi mediastinici è necessaria per definire lo stadio del cancro, è importante sapere con maggiore precisione se il cancro coinvolge i linfonodi mediastinici. Pertanto, una biopsia (un piccolo campione di tessuto) dei linfonodi mediastinici è talvolta raccomandata prima di un intervento chirurgico in alcuni casi. Il processo volto ad ottenere informazioni sull'interessamento neoplastico mediastinico è chiamato "*stadiazione mediastinica*".

I linfonodi mediastinici possono essere sottoposti a biopsia in molti modi. I due modi più comuni sono (1) con un broncoscopio (una telecamera flessibile che viene inserita attraverso la trachea) e l'uso dell'ecografia per guidare un piccolo ago nel linfonodo o (2) un'operazione (mediastinoscopia). Durante la **mediastinoscopia**, un chirurgo esegue una piccola incisione nel collo appena sopra lo sterno e mette una telecamera dietro lo sterno per prelevare campioni di tessuto dei linfonodi mediastinici attorno alla trachea. (*Figura 3*)

Figure 2: The green-shaded area is the mediastinum. Purple dots around the airways are the mediastinal lymph nodes.

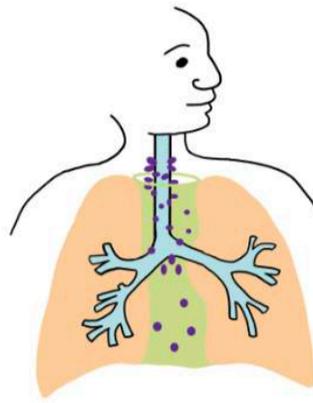


Illustration by Alexandra Hunt, MD

Figura 2: l'area ombreggiata in verde è il mediastino. I punti viola intorno alle vie aeree sono i linfonodi mediastinici. Illustrazione di Alexandra Hunt, MD

Figure 3: Mediastinoscopy: a scope and instruments are used to sample the mediastinal lymph nodes

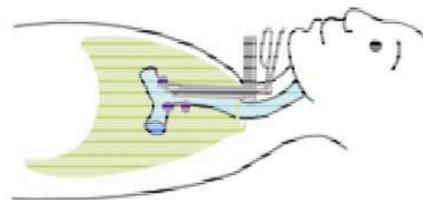


Illustration by Alexandra Hunt, MD

Figura 3: Mediastinoscopia: per campionare i linfonodi mediastinici vengono utilizzati un oscilloscopio e strumenti. Illustrazione di Alexandra Hunt, MD

Se la biopsia dei linfonodi mediastinici non rivela la presenza di cellule tumorali, allora si presume che il paziente sia in stadio I o II e si effettua la rimozione chirurgica del cancro del polmone, come trattamento iniziale. Tuttavia, se ci sono cellule tumorali in questi linfonodi, la chemioterapia, con o senza radioterapia, è di solito il primo trattamento, a volte seguita da un intervento chirurgico. Questa viene definita terapia di induzione o **terapia neo-adiuvante**.

L'importanza di definire lo stadio del cancro è dovuta al fatto che il cancro del polmone in diversi stadi richiede trattamenti diversi. La chirurgia ha un ruolo potenzialmente

curativo nei tumori polmonari non a piccole cellule che sono in stadio da I a III e in casi molto selezionati di cancro al polmone in stadio IV (*Tabella 1*)

Tabella 1. Trattamento del cancro ai polmoni per stadio¹

| Stadio | Caratteristiche che lo definiscono | Comuni opzioni di trattamento |
|--------|--|---|
| I | Piccolo tumore senza interessamento linfonodale | Di solito la chirurgia, ma la radioterapia è un'alternativa. Qualche volta seguita da chemioterapia |
| II | Tumore più grande o coinvolgimento dei linfonodi, ma solo dei linfonodi all'interno dello stesso polmone | Di solito intervento chirurgico, di solito seguito da chemioterapia, a volte anche da radioterapia |
| III | Tumore molto grande o invasivo o coinvolgimento dei linfonodi nella parte centrale del torace (mediastino) | Di solito chemioterapia e radioterapia, a volte seguite da un intervento chirurgico |
| IV | Diffusione a distanza ad altri organi (cervello, fegato, ossa, surrene, polmone controlaterale) | Di solito chemioterapia, a volte terapia target, immunoterapia e radioterapia sintomatica. Raramente intervento chirurgico. |

La chirurgia di solito è il primo passo nel trattamento degli stadi I e II dei tumori polmonari non a piccole cellule. Nei tumori di stadio III, la chemioterapia, con o senza radioterapia, viene somministrata per prima. Ad essa può seguire l'intervento chirurgico, se potenzialmente vantaggioso. Una caratteristica distintiva (oltre alle dimensioni del tumore) tra gli stadi I, II e III è il coinvolgimento tumorale dei linfonodi. Nella stadio I, il cancro non si è diffuso a linfonodi. Nella fase II, i linfonodi coinvolti sono localizzati all'interno dello stesso polmone che viene rimosso. Nella stadio III, i linfonodi coinvolti sono al di fuori del polmone e organizzati attorno al vie aeree principali al centro del torace, nella zona del corpo chiamata il mediastino (*Figura 2*). Lo stadio IIIA è caratterizzato dall'interessamento tumorale dei linfonodi mediastinici dello stesso lato del torace, rispetto al cancro polmonare primario; la chirurgia può essere ancora utilizzata nella malattia in stadio IIIA.

Il cancro del polmone in stadio IIIB denota la diffusione del cancro ai linfonodi sul lato opposto del torace o sopra le clavicole; la chirurgia in genere non è un'opzione per il cancro del polmone in stadio IIIB, con poche eccezioni limitate. Quando il cancro si è diffuso ai linfonodi del mediastino, la chirurgia da sola non è appropriata. In questo caso, gli studi hanno dimostrato che la chemioterapia, con o senza radioterapia, a volte combinata con la chirurgia, ha un risultato migliore rispetto alla sola chirurgia.

Chirurgia del cancro del polmone in stadio IV

Se il cancro si è diffuso in siti distanti, potrebbe non essere possibile o utile rimuovere tutto il cancro con un intervento chirurgico. Inoltre, se il cancro invade strutture che non possono essere rimosse (ad esempio il cuore), la chirurgia potrebbe non essere appropriata come trattamento primario. Tuttavia, può esserci un ruolo per la chirurgia nel cancro diffuso se la chirurgia aiuterà ad alleviare alcuni dei sintomi causati dal tumore. Se questo sta bloccando le vie aeree, potrebbe essere eseguita una procedura limitata per liberare le vie aeree. Quando il tumore blocca i canali linfatici che drenano dai tessuti che avvolgono il polmone, il liquido può accumularsi nello spazio fra le due pleure (chiamate "viscerale" e "parietale"). Potrebbe essere necessario un intervento chirurgico per drenare il cavo pleurico ed espandere nuovamente il polmone, al fine di alleviare i sintomi associati all'accumulo di liquido. Tuttavia, la maggior parte degli interventi chirurgici per il cancro del polmone viene eseguita per malattie limitate (stadi inferiori), di solito con l'obiettivo di curare il cancro. Occasionalmente, il cancro allo stadio IV si è diffuso solo in una singola sede al di fuori del polmone, come il cervello o la ghiandola surrenale. I pazienti che presedano tale condizione possono essere valutabili per il trattamento chirurgico sia delle metastasi (la singola sede del cancro al di fuori del polmone) che del cancro primario ai polmoni. Questa viene definita "**malattia oligometastatica**". Questa situazione speciale dovrebbe comunque essere discussa all'interno di un gruppo oncologico multidisciplinare (costituito almeno da un chirurgo, un oncologo e un radioterapista).

Anche alcune terapie mirate e l'immunoterapia sono sempre più utilizzate nel cancro del polmone in stadio avanzato. Tuttavia, è necessario prima testare il tumore per determinati "marker" per vedere se il tumore si qualifica per il trattamento con queste modalità.

Test pre-operatori

Anche se il cancro del polmone può essere rimosso sulla base dei risultati dei test di stadiazione, non in tutte le persone è possibile rimuovere il cancro e la parte di polmone che lo contiene. Ogni operazione comporta dei rischi e uno degli aspetti più difficili della chirurgia è scegliere quali persone staranno bene dopo l'intervento e quali avranno difficoltà a riprendersi dall'intervento. I chirurghi utilizzano molti test per prevedere quale paziente potrà sottoporsi a un intervento chirurgico in sicurezza ed essere in grado di vivere con meno tessuto polmonare dopo l'intervento.

Il test più importante che si utilizza per decidere quando operare è il più semplice: un'anamnesi completa e un esame fisico. Il chirurgo pone domande sullo stato di sa-

lute attuale del paziente e sulla storia medica passata ed esegue un esame fisico per assicurarsi che il paziente sia preparato per l'operazione.

Aree problematiche che emergono nell'ambito della storia clinica e dell'esame fisico possono essere ulteriormente valutate con diversi test. Ci sono due problemi principali da considerare prima dell'intervento: assicurarsi che il paziente sia abbastanza sano da sottoporsi a un intervento chirurgico in sicurezza e trovare eventuali problemi di salute che possono essere migliorati prima dell'operazione. Ad esempio, il diabete dovrebbe essere ben controllato prima dell'intervento chirurgico poiché influisce sulla guarigione delle ferite. Se il paziente fuma, è molto importante che smetta prima dell'intervento chirurgico ai polmoni, al fine di ridurre il rischio di complicazioni respiratorie dopo l'intervento (vedere il Capitolo 11: *Come smettere di fumare con sicurezza e successo*). Dopo aver affrontato tutti i problemi di salute di ciascun candidato chirurgico, il 'work-up' pre-operatorio per la chirurgia polmonare si concentra sui polmoni e sul cuore, per meglio valutare le prestazioni di questi due organi.

Funzione polmonare e cardiaca

La chirurgia per il cancro ai polmoni di solito comporta la rimozione di una parte del polmone. Pertanto, è importante essere sicuri che alla persona operata rimanga un polmone funzionante a sufficienza in grado di fornire ossigeno ed eliminare normalmente l'anidride carbonica dal corpo. Un semplice test come salire le scale o camminare il più lontano possibile in sei minuti può essere utilizzato per avere un'idea generale della forma fisica del cuore e dei polmoni, ma di solito è richiesto un test più dettagliato prima di un intervento chirurgico ai polmoni.

I test più comunemente utilizzati per valutare i polmoni prima dell'intervento chirurgico sono chiamati **test di funzionalità polmonare**. Questi test controllano i volumi polmonari, i flussi d'aria e le capacità di scambio dei gas. Forniscono una misura di base della funzione polmonare e aiutano a prevedere se i polmoni saranno in grado di svolgere adeguatamente il loro lavoro dopo che una parte del polmone sarà stata rimossa a seguito dell'intervento chirurgico. I test sono progettati per misurare quanta aria può essere spostata dentro e fuori dai polmoni e quanto velocemente i gas si diffondono dai polmoni nel sangue. I test comportano la respirazione attraverso una macchina che misura il flusso d'aria e l'inalazione di un gas marcatore (una quantità molto piccola di monossido di carbonio) per testare la velocità con cui quel gas viene rimosso dall'aria nei polmoni. È importante smettere di fumare prima dei test di funzionalità polmonare perché i livelli ematici di monossido di carbonio sono elevati dopo aver fumato e questo può interferire con il test. Durante il test può essere somministrato un farmaco per determinare se il danno alla funzione polmonare può essere migliorato o è irreversibile.

Se i test di funzionalità polmonare di una persona mostrano una funzione polmonare limitata, viene utilizzata una scintigrafia quantitativa della ventilazione

e della perfusione (scansione QV / Q) per determinare quanta aria e flusso sanguigno vanno a ciascuna sezione del polmone. Ciò consente al chirurgo di calcolare quanta funzionalità polmonare rimarrà dopo la rimozione della sezione del polmone contenente il cancro, prevedendo così come la persona risponderà all'intervento. Se persistono dubbi dopo il test QV / Q, al paziente può essere chiesto di sottoporsi ad altri test, inclusi test da sforzo e analisi del sangue. *Lo scopo di tutti i test di funzionalità polmonare, dunque, è prevedere se la funzionalità polmonare rimarrà sufficiente per consentire al paziente di tornare alla vita normale dopo la rimozione chirurgica della parte del polmone affetta dal cancro.*

Spesso è anche necessario valutare il cuore del paziente prima di un intervento chirurgico ai polmoni perché molti fattori di rischio per le malattie cardiache sono spesso presenti nei pazienti che sviluppano un cancro ai polmoni. Inoltre, la chirurgia pone il corpo sotto stress. Il corpo mobilita ogni risorsa disponibile per guarire dopo l'intervento chirurgico, e questo sforzo può mettere a dura prova il cuore, soprattutto quando è stato rimosso un intero polmone (pneumectomia). Pertanto, è importante verificare che il cuore funzioni adeguatamente prima di eseguire un'operazione. In alcuni casi, un'anamnesi e un esame fisico possono fornire informazioni sufficienti per rassicurare il team chirurgico che il cuore sarà in grado di alimentare in sicurezza il corpo durante lo stress dell'intervento chirurgico. Se sono necessari ulteriori test, questo potrebbe essere semplicemente un elettrocardiogramma (ECG). Un altro test che potrebbe aiutare a prevedere come il cuore risponderà allo stress della chirurgia è uno stress test, in cui lo stress viene posto sul cuore camminando su un tapis roulant o iniettando un farmaco che lo stressa. L'imaging del cuore può includere un test ecografico (ecocardiogramma) o una scintigrafia (studio della perfusione miocardica). Se durante il test si riscontrano problemi al cuore, potrebbero essere necessarie procedure aggiuntive (come il cateterismo cardiaco) o farmaci per assicurarsi che il cuore sia il più pronto possibile all'intervento chirurgico.

Alternative alla chirurgia

Se la chirurgia non è raccomandata dopo il work-up della stadiazione e il test di funzionalità cardiaco e polmonare, sono disponibili diversi trattamenti alternativi. Questi trattamenti possono anche essere utilizzati prima o dopo l'intervento chirurgico, per offrire le migliori possibilità che il cancro non si diffonda ad altre parti del corpo o si ripresenti nei polmoni dopo il trattamento. La radioterapia può essere utilizzata per uccidere le cellule tumorali in una particolare parte del corpo. La radiazione è focalizzata sulla posizione nota o sospetta del cancro. Nuove tecniche di radiazione altamente focalizzate consentono di somministrare le massime dosi di radiazioni proprio al cancro, uccidendolo e risparmiando quanto più tessuto normale è possibile. In alcune

persone con tumori in stadio I o II e scarsa funzionalità polmonare, può essere raccomandata la radioterapia invece della chirurgia. I farmaci chemioterapici, somministrati per via endovenosa o sotto forma di pillole, uccidono le cellule tumorali in tutto il corpo. I farmaci chemioterapici si diffondono in tutto il corpo e possono uccidere le cellule tumorali che non sono state scoperte o sono troppo piccole per essere visualizzate nell'imaging.

Chirurgia per il cancro del polmone a piccole cellule

Il cancro del polmone a piccole cellule o microcitoma (internazionalmente noto come SCLC) è molto diverso dal cancro del polmone non a piccole cellule. Il cancro del polmone a piccole cellule tende a diffondersi più rapidamente del cancro non a piccole cellule e la chirurgia da sola ha una minima possibilità di curarlo, anche nelle fasi iniziali. La chemioterapia e le radiazioni sono i trattamenti principali per la maggior parte dei tumori polmonari a piccole cellule. Tuttavia, la chirurgia può giovare a un piccolo gruppo di pazienti con carcinoma polmonare a piccole cellule in una fase del tutto iniziale, se utilizzata in combinazione con la chemioterapia, con o senza radioterapia. Anche un prelievo chirurgico

dei linfonodi dalla parte centrale del torace fa parte dell'analisi della stadiazione del carcinoma polmonare a piccole cellule, se è previsto un intervento chirurgico (vedere il Capitolo 1: *Diagnosi e stadiazione del cancro del polmone* e il Capitolo 5: *Trattamento del cancro del polmone a piccole cellule*).

Tipi di intervento chirurgico

Vari approcci possono essere utilizzati per rimuovere il cancro ai polmoni. L'approccio più comune è un'incisione tra le costole per accedere al polmone e ai linfonodi circostanti (*Figura 4a*). Questa incisione (una toracotomia) avvolge il lato del torace, parallelamente alle costole, e consente al chirurgo l'accesso diretto ai polmoni e agli altri organi contenuti del torace.

Figure 4a: Thoracotomy: the blue line corresponds to the chest incision

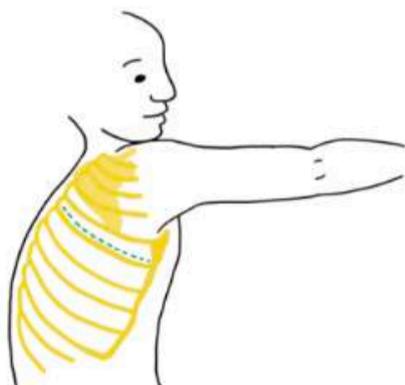


Illustration by Alexandra Hunt, MD

Figura 4a: Toracotomia: la linea blu corrisponde all'incisione sul torace
Illustrazione di Alexandra Hunt, MD

Per limitare il dolore e abbreviare il recupero dopo l'intervento chirurgico, a volte è possibile eseguire un intervento chirurgico senza eseguire una toracotomia completa. Un modo per farlo è utilizzare una videocamera, che entra nel torace attraverso una piccola incisione, insieme a strumenti che entrano nel torace attraverso altre piccole incisioni. Questo tipo di intervento chirurgico è chiamato chirurgia toracica video-assistita (VATS) (*Figura 4b*)

Figure 4b: Video-Assisted Thoracic Surgery (VATS) and robotic thoracic surgery incisions: the blue lines correspond to the chest incisions.



Illustration by Alexandra Hunt, MD

Figura 4b. Incisioni per la Chirurgia Toracica Video Assistita (VATS) e la Chirurgia Toracica Robotica: Le linee blu corrispondono alle incisioni del torace.

Un ulteriore perfezionamento di VATS consiste nel montare gli strumenti su un robot (*Figura 4c*), il che consente un controllo molto preciso durante la manipolazione del polmone e dei delicati tessuti circostanti.

Figure 4c: Robotic thoracic surgery

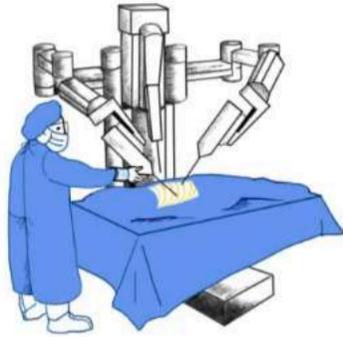


Illustration by Alexandra Hunt, MD

Tuttavia, è importante essere consapevoli che anche se il chirurgo prevede di eseguire l'operazione utilizzando l'approccio VATS o il robot, a volte è necessario, durante l'operazione, passare ad un'incisione più grande (toracotomia). La maggior parte dei pazienti con tumori polmonari in stadio iniziale dovrebbe sottoporsi alla resezione con una tecnica minimamente invasiva, VATS o robotica.

Figura 4c: Chirurgia Toracica Robotica

Oltre a decidere quale approccio verrà utilizzato per rimuovere la porzione di polmone contenente il cancro, un chirurgo deve decidere esattamente cosa rimuovere. La priorità è rimuovere il cancro. È importante rimuovere alcune aree polmonari normali circostanti insieme al cancro, perché ci sono spesso localizzazioni microscopiche a breve distanza dal tumore primitivo che possono successivamente crescere e causare recidive, se non rimosse. L'intervento chirurgico più comune per il cancro del polmone è la rimozione di un intero lobo polmonare contenente il cancro, insieme ai linfonodi all'interno del lobo (**lobectomia**, *Figura 5a*).

Figures 5a-d: Types of Resection

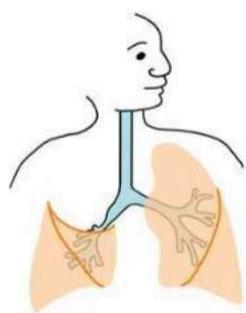


Figure 5a: Lobectomy

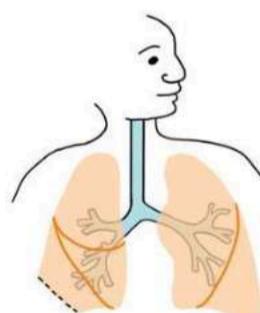


Figure 5b: Wedge Resection

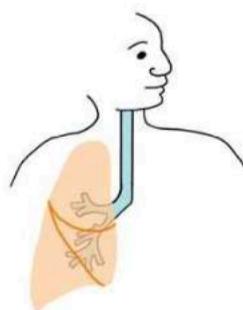


Figure 5c:
Pneumonectomy

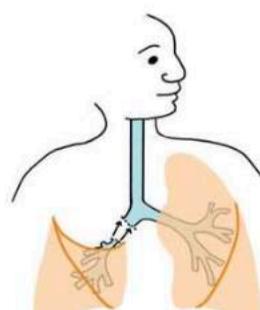


Figure 5d:
Sleeve resection

Illustrations by Alexandra Hunt, MD

Figura 5a-5d: Tipi di resezione chirurgica (5a: Lobectomia; 5b: Resezione Cuneiforme; 5c: Pneumonectomia; 5d: Resezione 'a manicotto')

La rimozione dell'intero lobo consente la migliore possibilità di sopravvivenza a lungo termine e rimane il gold standard.² Tuttavia, studi recenti stanno valutando la possibilità che la resezione del cancro all'interno di una parte più piccola del polmone (**segmentectomia**) possa avere gli stessi risultati, in termini di sopravvivenza e probabilità di recidiva della rimozione dell'intero lobo (lobectomia). I risultati di questi studi saranno disponibili nei prossimi anni. Oggi, perciò, nei pazienti con una funzione polmonare adeguata, una resezione sub-lobare (a cuneo o segmentectomia) deve essere riservata ai tumori in stadio iniziale (<2 cm) o i tumori a crescita lenta (cioè, i carcinoidi).

Nei pazienti in cui non sarà rimasto abbastanza polmone sano, dopo la rimozione di un intero lobo, il chirurgo può decidere di rimuovere solo il tumore con una piccola quantità di polmone circostante, definita "resezione sub-lobare". Questo può consistere in una resezione a cuneo o in una segmentectomia contenente il cancro (Figura 5b). Se il tumore è troppo vicino al centro del torace o se sono coinvolte le principali vie aeree del polmone, a volte può essere necessario rimuovere l'intero polmone (**pneumonectomia**, Figura 5c). Le vie aeree possono essere divise e ricucite insieme ("**resezione del manicotto**"), se ciò consente la rimozione completa del cancro senza rimuovere tanto tessuto polmonare sano (Figura 5d). Oltre a rimuovere la parte del polmone colpita dal cancro, il chirurgo rimuove alcuni o tutti i linfonodi ilo-mediastinici raggiungibili nel corso dell'intervento, per valutare se il cancro si è diffuso a questi linfonodi.

Come mi preparo ad un intervento chirurgico?

Decidere di procedere con un intervento chirurgico può intimidire chiunque, perché molti aspetti dell'intervento sono al di fuori del controllo del paziente e questa perdita di controllo può essere spaventosa. Tuttavia, ci sono molti fattori, relativamente all'intervento, che il paziente può controllare. In questa sezione, discuteremo alcune cose che il paziente può fare per rendere l'operazione più agevole.

Se sei un fumatore, la cosa più importante che puoi fare è smettere di fumare, se non l'hai già fatto quando hai scoperto di essere ammalato. Fumare prima dell'intervento mette le persone a rischio di gravi complicazioni. (Tabella 2)

| Complicazione | Fumatori | Non-fumatori |
|---------------------------------------|----------|--------------|
| Polmonite | 23% | 3% |
| Complicazioni della ferita chirurgica | 16% | 3% |

| Complicazione | Fumatori | Non-fumatori |
|--------------------------------|----------|--------------|
| Complicazioni cardio-vascolari | 10% | 0% |

Tabella 2. Rischi del fumo al momento dell'intervento ^{3,4}

Il fumo paralizza i minuscoli peli, chiamati ciglia, che eliminano la secrezione dalle vie aeree. Mantenere i polmoni puliti dopo l'intervento chirurgico è un modo importante per prevenirne le complicazioni come, ad esempio, infezioni polmonari e funzione respiratoria inadeguata. Smettere di fumare almeno 4-6 settimane prima dell'intervento chirurgico e rimanere senza fumo dopo l'intervento chirurgico può ridurre il rischio di complicanze post-operatorie del 50% in alcuni studi. Smettere di fumare è un passo semplice che può aumentare notevolmente le possibilità che l'intervento chirurgico vada a buon fine, ma smettere di fumare può essere molto difficile da fare. Ci sono molte organizzazioni disponibili per aiutare le persone a smettere di fumare e la possibilità di riuscire a smettere con successo è molto maggiore se vengono utilizzate le risorse che tali organizzazioni offrono.⁵ Anche se un fumatore non può smettere a lungo termine, può migliorare i suoi risultati dell'intervento chirurgico se è in grado di farlo nel peri-operatorio. Perciò è importante smettere di fumare prima dell'intervento chirurgico (idealmente almeno 6-8 settimane prima dell'intervento⁷) e non fumare fino a quando non si è guariti dall'intervento ⁶⁻⁸ (vedere il Capitolo 11: *Come smettere di fumare con sicurezza e successo*).

Oltre a smettere di fumare, ci sono molte altre cose che una persona in vista di un intervento chirurgico ai polmoni può fare, per assumere un certo controllo del proprio decorso post-operatorio. L'intervento stresserà il corpo del paziente, quindi è importante prepararsi il più possibile in anticipo. L'esercizio fisico, una corretta alimentazione e le vitamine (compresi gli antiossidanti) possono aiutare a prevenire le complicazioni dovute alla chirurgia. Anche se passano solo una o due settimane tra la diagnosi e la data prevista per l'intervento, ogni giorno aiuta. Rendere il proprio corpo il più sano possibile prima dell'intervento chirurgico è un buon modo per partecipare attivamente alla lotta al proprio cancro.

Una routine di esercizi quotidiani può migliorare la forma fisica del cuore e dei polmoni e meglio preparare il corpo allo stress della chirurgia. È importante ottenere l'approvazione del proprio medico prima di iniziare un regime di esercizio. Alcune istituzioni hanno programmi intensivi di "riabilitazione" all'esercizio fisico che possono essere utilizzati prima dell'intervento in alcuni pazienti; ma essi dovrebbero chiedere ai propri medici se trarranno beneficio da tali programmi. Una corretta alimentazione, inclusa una dieta ricca di proteine, può accumulare scorte di energetiche e proteiche da utilizzare durante il recupero dopo l'operazione.⁹ Le vitamine e gli antiossidanti possono essere importanti per aiutare a combattere le infezioni e ricostruire i tessuti dopo l'intervento chirurgico.¹⁰

Cosa posso aspettarmi il giorno dell'intervento?

Il giorno dell'intervento può essere spaventoso perché la maggior parte delle persone non sa come sarà l'intervento. Questa sezione descriverà cosa aspettarsi il giorno dell'intervento, in modo che ci siano meno incognite e meno sorprese.

Il tuo chirurgo dovrebbe darti istruzioni specifiche su come prepararti per il giorno dell'intervento. È importante arrivare in ospedale in tempo utile prima dell'intervento programmato, per assicurarsi che ci sia tempo sufficiente per prepararsi. In generale, si dovrebbe mirare arrivare almeno 2 ore prima dell'intervento, salvo diversa indicazione. Assicurati di portare la tua carta d'identità, la tessera assicurativa e altri oggetti di cui potresti aver bisogno per rendere più confortevole la tua permanenza in ospedale (abiti larghi, pantofole, articoli per l'igiene personale). Cerca di astenerti dal portare oggetti di valore in ospedale. Tutti i gioielli devono comunque essere rimossi per l'intervento, poiché potrebbero avere un impatto su alcuni strumenti utilizzati in chirurgia.

Dopo l'arrivo in ospedale, il paziente viene registrato nel sistema ospedaliero e riceve una fascia identificativa per ricordare a tutto il personale ospedaliero la sua corretta identità, che verrà controllata ripetutamente per assicurarsi che vengano eseguite le procedure corrette il paziente corretto. Di solito viene avviata una linea endovenosa per i farmaci. Possono essere eseguiti vari test, come esami del sangue, per assicurarsi che non ci siano sorprese durante l'operazione. In alcuni casi può essere eseguito un nuovo elettrocardiogramma. Molte delle domande già poste verranno ripetute per controllare che le informazioni sul paziente siano corrette, come, importante, quella sulle allergie ai farmaci.

Al paziente può essere chiesto di interrompere alcuni farmaci prima dell'intervento chirurgico. Ciò è particolarmente importante con alcuni farmaci per la pressione sanguigna e quelli che interferiscono con la coagulazione del sangue come aspirina, warfarin, e clopidogrel. I fluidificanti del sangue hanno tassi diversi di eliminazione il corpo, quindi è importante conoscere esattamente quanti giorni prima intervento chirurgico devono essere interrotti. La chirurgia può essere annullata se questi i fluidificanti del sangue non vengono interrotti in tempo. Integratori e terapie alternative devono essere annotate nell'elenco dei farmaci. Olio di pesce, gli integratori omega-3, *Ginkgo biloba* e vitamina E possono rallentare la coagulazione del sangue e dovrebbero essere discussi con il chirurgo. Per diminuire la possibilità di vomito durante l'anestesia o la sedazione, è importante non mangiare o bere qualcosa prima della procedura. Il tuo medico ti darà specifiche linee guida, ma la regola abituale è che non si dovrebbero consumare cibi o bevande dopo la mezzanotte prima dell'intervento chirurgico. Di solito i farmaci mattutini possono essere presi con un sorso d'acqua, ma si dovrebbe controllare col chirurgo quali farmaci assumere e se è consentito prenderli con un sorso d'acqua la mattina dell'intervento. Spesso c'è un input in merito anche da parte

del team di anestesia, quindi porre queste domande con largo anticipo può ridurre eventuali problemi.

La sera prima dell'intervento e di nuovo la mattina dell'intervento, ti verrà chiesto di utilizzare un sapone antibatterico. Questo sapone è più comunemente a base di clorexidina.

Il paziente incontrerà molte nuove persone il giorno dell'intervento, tuttavia ognuna di queste persone è qui per garantire che l'intervento venga eseguito in modo sicuro ed efficiente. Ci sarà un'infermiera di sala operatoria incaricata di assicurarsi che la sala operatoria funzioni correttamente. In sala operatoria, un tecnico ha il compito di assicurarsi che il chirurgo abbia le attrezzature di cui ha bisogno e di mantenere sterile il campo operatorio. Il chirurgo di solito avrà un assistente. Ci sarà un medico o un'infermiera specializzata che farà l'anestesia. L'anestesista può discutere col paziente dell'eventuale posizionamento di un catetere epidurale, un modo per somministrare farmaci antidolorifici direttamente alle fibre del midollo spinale che conducono i segnali del dolore al cervello.

Occasionalmente, al paziente verrà somministrato un farmaco anti-ansia prima di recarsi in sala operatoria. In sala operatoria, al paziente verrà chiesto di spostarsi sul letto della sala operatoria. Questo letto è abbastanza stretto in modo che il chirurgo possa raggiungere facilmente il paziente. Il paziente sarà coperto con coperte calde perché è importante mantenere la normale temperatura corporea durante l'operazione per evitare che ci siano complicazioni. L'anestesia generale, in cui il paziente è completamente addormentato, è necessaria per la maggior parte delle operazioni polmonari. Dopo che il paziente si è addormentato, l'anestesista inserisce un tubo di respirazione attraverso la bocca nella trachea. Questo tubo a volte causa mal di gola dopo l'intervento chirurgico. Il paziente viene posizionato sul letto della sala operatoria, la pelle viene strofinata con uno 'scrub' antibatterico e il paziente viene coperto con teli sterili. Viene eseguita una pausa di sicurezza per confermare che l'intervento chirurgico corretto viene eseguito sul paziente corretto e sul lato corretto.

Il chirurgo esegue un'incisione cutanea, piccola per la videocamera o più grande per la chirurgia a cielo aperto. I tessuti della parete toracica vengono spostati e viene praticata un'apertura tra le costole abbastanza grande per eseguire la procedura. Dopo che il chirurgo può vedere all'interno del torace, il primo passo della procedura è un'attenta ispezione per assicurarsi che il cancro non si sia diffuso oltre il campo operatorio stimato e per cercare qualcosa di inaspettato. Se l'ispezione non rivela alcun motivo per interrompere l'operazione, il chirurgo mobilita il polmone in modo che possa essere spostato più facilmente nel campo visivo. La mobilitazione comporta la divisione delle bande di tessuto fibrotico e cicatriziale e dei legamenti che tengono il polmone in posizione nella cavità toracica. Dopo che il polmone può muoversi liberamente, il chirurgo seziona attentamente il polmone contenente il cancro e lo asporta. Cucitrici appositamente progettate che sigillano il tessuto durante il taglio vengono utilizzate per assistere la dissezione. Il chirurgo è sempre molto attento a non deposi-

tare materiale canceroso inavvertitamente nella cavità toracica, al fine di ridurre al minimo la possibilità di una recidiva pleurica, subito dopo l'intervento chirurgico.

Il pezzo operatorio rimosso viene consegnato al patologo, che taglia con cura il campione in fette sottili, colora le fette e le esamina al microscopio. Il patologo conferma il tipo di cancro e valuta le sue dimensioni. Inoltre descrive la sua posizione in relazione ai margini di resezione polmonare e ai tessuti circostanti e se sono coinvolti dei linfonodi. Proprio come il cancro è stato stadato con l'imaging prima dell'intervento chirurgico, così il patologo stadia il cancro sulla base del campione resecato. Tale stadio è noto come **stadio patologico** e costituisce un'informazione essenziale per decidere su eventuali ulteriori terapie (chemioterapia, radioterapia o altro) dopo l'intervento. Un rapporto patologico formale richiede solitamente 5-7 giorni per essere completato. A volte viene chiesto al patologo di dire al chirurgo se i bordi resecati sono privi di cancro; questo viene fatto immediatamente in sala operatoria con una "sezione congelata". In caso contrario, è possibile prelevare più tessuto per ottenere un ampio margine di resezione da studiare in un secondo tempo. Dopo il cancro è stato rimosso, il chirurgo esamina i tessuti sani rimanenti per assicurarsi che tutto il sanguinamento si sia fermato, che il polmone rimanente si gonfi bene e che l'aria non fuoriesca dal polmone sano rimanente. Una volta soddisfatto dall'ispezione, il chirurgo di solito posiziona un drenaggio per evacuare l'aria e il fluido dallo spazio tra la parete toracica e il polmone (lo spazio pleurico). Il polmone collassa naturalmente su se stesso, allontanandosi dalla parete toracica, ma il drenaggio può aiutare a tenere il polmone contro la parete toracica. Questo drenaggio (chiamato drenaggio toracico o tubo toracico) rimane in posizione fino a quando il polmone non è sigillato e non c'è drenaggio di liquido. Il che di solito avviene 1-3 giorni dopo l'intervento chirurgico. Infine, il chirurgo chiude l'incisione e applica medicazioni sterili. Al termine della procedura, il paziente si sveglia nella sala di risveglio. La maggior parte delle persone non è consapevole del fatto che sia trascorso del tempo tra l'inizio dell'anestesia e il momento in cui si svegliano nella sala di risveglio.

La maggior parte delle persone rimane nella sala di risveglio per alcune ore mentre l'anestesia svanisce. Ci sono infermieri nella sala di risveglio che monitorano attentamente i pazienti per assicurarsi che tutto stia andando bene dopo l'intervento. Di solito viene eseguita una radiografia del torace nella sala di risveglio per ricontrollare che il polmone si sia completamente riespanso dopo l'intervento chirurgico e che il tubo di drenaggio sia nella posizione corretta. Dopo che il paziente è abbastanza sveglio da lasciare la sala di risveglio, viene portato in reparto per continuare il recupero.

Cosa posso aspettarmi durante la degenza in ospedale?

L'assistenza ospedaliera, dopo un importante intervento chirurgico ai polmoni è fondamentale per un pieno recupero. Il post-intervento è uno dei momenti più importanti per un malato di cancro ai polmoni per svolgere un ruolo attivo nella propria cura. Più una persona può liberare dalle secrezioni e riespandere i propri polmoni dopo l'intervento chirurgico, minore è la possibilità di contrarre un'infezione del polmone collassato o nello spazio pleurico intorno al polmone. Per questo motivo, l'equipe chirurgica, gli infermieri e i terapeuti fisici e respiratori ricorderanno ripetutamente al paziente di tossire, fare respiri profondi e alzarsi dal letto per muoversi. Rimanere attivi dopo l'intervento chirurgico aiuta i polmoni a riespandersi completamente e aiuta a prevenire molti diversi tipi di complicazioni.¹¹ Il tuo team di assistenza ti assisterà nell'uso di uno "spirometro incentivante". Questo è un piccolo dispositivo che migliorerà la tua capacità di fare un respiro profondo e rafforzare i muscoli respiratori. Ti verrà chiesto di utilizzarlo più volte, in ogni ora di veglia.

Essere attivi dopo l'intervento chirurgico può essere difficile perché l'intervento chirurgico al torace può essere piuttosto doloroso. Tuttavia, ci sono molti modi diversi per controllare il dolore dopo l'intervento chirurgico e il team ospedaliero può selezionare una varietà di approcci per affrontare il dolore post-intervento. Uno di questi è posizionare un piccolo tubo, chiamato catetere epidurale, lungo la colonna vertebrale appena fuori dalle membrane che circondano il midollo spinale. Questo tubo consente di somministrare una dose continua di farmaco ai nervi del midollo spinale che trasmettono i segnali di dolore al cervello per controllare il dolore. Un catetere epidurale ben posizionato è uno dei modi più efficaci per gestire il dolore dopo un intervento chirurgico al torace.

Gli anestetici locali sono farmaci che bloccano la trasmissione dei segnali del dolore lungo le fibre nervose. Possono essere utilizzati attraverso un catetere epidurale o possono essere utilizzati per bloccare direttamente i nervi che alimentano la parete toracica, durante o dopo l'intervento chirurgico. I narcotici (noti anche come oppiacei) sono un'altra classe di farmaci che aiutano a controllare il dolore dopo un intervento chirurgico importante. Bloccano i recettori del dolore nel cervello, nel midollo spinale e in altri tessuti. I narcotici possono essere somministrati attraverso un catetere epidurale, per via endovenosa (da un'infermiera o con una macchina che eroga una dose ogni volta che si preme un pulsante) o per bocca. I narcotici possono avere diversi effetti collaterali spiacevoli, come stitichezza, confusione, diminuzione della spinta a respirare e prurito. Molti altri tipi di medicinali possono essere utilizzati per aiutare a controllare il dolore, anche per limitare l'uso dei narcotici. Il controllo del dolore è importante per far sì che il paziente si senta a suo agio e possa facilmente muoversi,

tossire e fare esercizi di respirazione, a loro volta essenziali per prevenire complicazioni dopo l'intervento chirurgico. L'intero team dell'ospedale è concentrato sulla prevenzione dei problemi comuni che possono verificarsi dopo l'intervento chirurgico. Questo è il motivo che raccolgono così tanti dati su ogni paziente. Infermieri e gli assistenti infermieristici controllano più volte i segni vitali (compreso il livello di dolore) ogni giorno per identificare ogni potenziale problema nelle prime fasi del suo sviluppo. Le radiografie possono essere eseguite in diversi momenti durante la degenza ospedaliera, per assicurarsi che il polmone rimanga completamente espanso e che non si crei uno spazio tra il polmone e la parete toracica. Se è presente un drenaggio toracico, viene ispezionato attentamente e viene registrata la quantità di fluido in uscita dal tubo di drenaggio. I drenaggi pleurici vengono generalmente lasciati in posizione fino a quando il drenaggio non è al di sotto di un certo soglia e la fuoriuscita d'aria si è arrestata. La maggior parte dei chirurghi tende ad avere molta cautela nella rimozione dei drenaggi toracici, essendo poi difficile reinserirli se rimossi troppo presto. Ogni farmaco somministrato è documentato. Tutta questa documentazione ha lo scopo di assicurarsi che il paziente continui a migliorare e che eventuali complicazioni che si dovessero sviluppare vengano individuate precocemente.

Nonostante un attento monitoraggio, possono verificarsi diverse complicazioni dopo l'intervento chirurgico. Le percentuali citate tra parentesi provengono da un'ampia serie di pazienti sottoposti a chirurgia polmonare studiati in diversi ospedali.¹³ Le perdite d'aria sono comuni dopo l'intervento chirurgico ai polmoni (l'8% persiste per > 7 giorni). Si verificano quando l'aria nel polmone penetra nello spazio pleurico (che è lo spazio tra il polmone e la parete toracica). Il corpo è solitamente in grado di sigillare la perdita da solo, ma le perdite di grandi dimensioni possono richiedere un intervento chirurgico ripetuto. In alcuni casi di piccole perdite persistenti, ai pazienti può essere chiesto di tornare a casa, temporaneamente, col drenaggio toracico.

I problemi cardiaci sono comuni dopo la chirurgia polmonare perché molte persone con cancro ai polmoni hanno malattie cardiache e la chirurgia toracica può disturbare il ritmo normale del cuore. Ritmi cardiaci irregolari come la fibrillazione atriale si verificano (14%) dopo l'intervento chirurgico e possono verificarsi attacchi di cuore nel periodo postoperatorio (<1%). Il corpo si gonfia e trattiene liquidi in risposta a un grave trauma (come può essere l'intervento chirurgico) e questi liquidi potrebbero richiedere del tempo per riassorbirsi. Le infezioni sono una potenziale complicanza di qualsiasi intervento chirurgico. La polmonite (3%) e la pleurite batterica (1%) sono le manifestazioni più comuni di un'infezione post-operatoria. C'è un rischio di sanguinamento dopo qualsiasi intervento chirurgico, ma il rischio di sanguinamento grave durante o dopo l'intervento chirurgico ai polmoni è basso (il 2% necessita di una trasfusione di sangue, l'1% al 2% necessita di un nuovo intervento).

Infine, c'è il rischio che la persona operata non possa avere una funzionalità respiratoria adeguata che il tumore polmonare è stato rimosso. Questa è chiamata insufficienza respiratoria (5%) e può comportare la necessità di un ventilatore meccanico, anche solo per un breve periodo dopo l'intervento chirurgico. Il ventilatore è una macchina

che aiuta o sostituisce del tutto il paziente nella sua respirazione spontanea. In questo secondo caso, il paziente viene affidato alle Unità di Terapia Intensiva (ICU). Per respirare adeguatamente, alcuni pazienti con insufficienza respiratoria potrebbero aver bisogno di ossigeno supplementare portatile a casa.

Come avviene il recupero dalla chirurgia del cancro al polmone?

Il recupero non si interrompe dopo la dimissione dall'ospedale e possono verificarsi problemi dopo il ritorno a casa del paziente. È importante continuare a fare esercizio regolarmente dopo essere tornati a casa dall'ospedale. Ed è anche importante mantenere i polmoni liberi da secrezioni con esercizi respiratori come la tosse e la respirazione profonda. Il dolore non si ferma dopo aver lasciato l'ospedale e può essere necessaria una combinazione di farmaci antidolorifici per mantenere il dolore a un livello tollerabile. I farmaci antidolorifici narcotici causano stitichezza, quindi è importante assicurarsi che le persone che assumono narcotici continuino ad avere movimenti intestinali regolari. Gli emollienti delle feci, le fibre, la scelta di una dieta sana e una vita attiva possono aiutare a mantenere le viscere in movimento.

Dopo l'intervento chirurgico ai polmoni, la funzione polmonare di solito migliora lentamente con il tempo, poiché il polmone rimanente guarisce e inizia a compensare il polmone che è stato asportato durante l'intervento. Molte persone hanno bisogno di ossigeno per un breve periodo dopo l'intervento chirurgico e alcune persone vengono dimesse dall'ospedale con ossigeno portatile per uso domestico. Il fabbisogno di ossigeno di solito diminuisce con il tempo e la maggior parte delle persone che non erano in ossigeno a casa prima dell'intervento non richiede un trattamento di ossigeno a lungo termine dopo l'intervento. Le cicatrici inoltre si rimodellano lentamente con il tempo e diventano meno evidenti.

Il chirurgo vorrà continuare a vedere il paziente in clinica per assicurarsi che il recupero dall'intervento continui a progredire, per rispondere a tutte le domande che possono sorgere e per mettere in atto un piano per affrontare il cancro in futuro. Questo piano di solito prevede imaging periodico e controlli clinici per assicurarsi che il cancro non si ripresenti. La chemioterapia, la radioterapia e altri trattamenti possono essere raccomandati, dopo la chirurgia, sulla base dei risultati dell'esame isto-patologico sul pezzo operatorio. Questo determina lo stadio finale (patologico) del cancro in modo più accurato rispetto ai test pre-operatori ed è più indicativo della sopravvivenza globale a 5 anni rispetto allo stadio clinico.

Sono guarito?

L'obiettivo della maggior parte degli interventi chirurgici il cancro è curare il cancro in modo permanente. Dopo che il paziente si è ripreso dall'intervento, il chirurgo e altri membri del team oncologico discuteranno con il paziente i risultati dell'intervento e l'analisi finale del patologo. I pazienti che sono eleggibili per il trattamento chirurgico di solito hanno tumori in stadio iniziale, quindi è più probabile che abbiano una maggiore sopravvivenza e una cura a lungo termine. Tuttavia, la prognosi a lungo termine dopo la chirurgia del cancro al polmone è molto variabile e dipende dai trattamenti successivi e dallo stadio patologico finale del cancro.

Con la chirurgia moderna, possibilmente accompagnata da chemioterapia e radioterapia, è comune che le persone con carcinoma polmonare in stadio iniziale siano completamente guarite (*Tabella 3*).

| Stadio IA | Stadio IB | Stadio IIA | Stadio IIB | Stadio IIIA | Stadio IIIB | Stadio IV |
|-----------|-----------|------------|------------|-------------|-------------|-----------|
| 81-92% | 67-74% | 60-65% | 51-61% | 34-50% | 7-26% | 2-13% |

Tabella 3. Percentuale di pazienti con carcinoma polmonare non a piccole cellule che sono vivi cinque anni dopo la diagnosi^{14, 15}

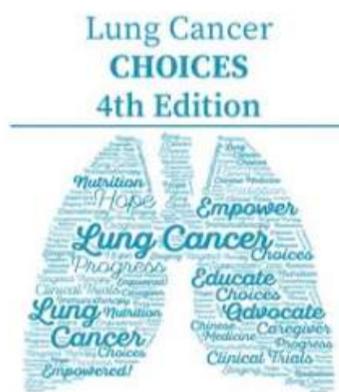
Per i medici, la cura o la sopravvivenza viene misurata a cinque anni. Sebbene molte persone possano tornare alla loro vita normale dopo l'intervento chirurgico, le persone spesso si chiedono se il cancro tornerà. Più a lungo le persone vivono dopo aver completato il trattamento, minore è il rischio di recidiva del cancro. Cinque anni dopo il completamento del trattamento, noi consideriamo il nostro paziente guarito e celebriamo questo traguardo con tutti i nostri pazienti che lo raggiungono. Tuttavia, durante questi cinque anni, è importante seguire un programma di sorveglianza per rilevare la recidiva precoce del cancro o un nuovo cancro ai polmoni. Questo programma, che viene generalmente proposto dal chirurgo e consiste in un esame fisico periodico e in esami di imaging, deve essere completato dal paziente.

Conclusione

Il cancro ai polmoni è una diagnosi spaventosa, ma i trattamenti sono notevolmente migliorati negli ultimi anni. La chirurgia per rimuovere il polmone che contiene il can-

cro è il cardine del trattamento nel carcinoma polmonare non a piccole cellule in stadio iniziale. Un intervento chirurgico di successo è una partnership tra il chirurgo e il paziente. Il chirurgo valuterà a fondo il paziente con cancro ai polmoni per determinare se la chirurgia è l'opzione migliore. Il paziente dovrebbe partecipare attivamente alle sue cure smettendo di fumare, rimanendo attivo o diventando più attivo e seguendo una dieta sana. Il paziente e il chirurgo devono lavorare insieme per assicurarsi che la cura chirurgica e non chirurgica del cancro del polmone offra il miglior potenziale per la cura a lungo termine del cancro e un rapido ritorno alla vita normale.

Capitolo 3



Terapia sistemica per il cancro del polmone non a piccole cellule (chemioterapia, terapia mirata e immunoterapia)

Marianne J. Davies, DNP, CNS-BC, ACNP-BC, AOCNP-BC

Introduzione

Il trattamento del cancro del polmone dipende dal tipo di cellula, dallo stadio e dalle caratteristiche mutazionali identificate. La prima distinzione da fare riguarda l'istologia del tumore: carcinoma polmonare a piccole cellule (**SCLC**) o carcinoma polmonare non a piccole cellule (NSCLC). Il NSCLC rappresenta circa l'85% di tutti i tumori polmonari. I principali sottotipi sono l'**adenocarcinoma**, il **carcinoma a cellule squamose** e il **carcinoma a grandi cellule**. Il NSCLC può essere ulteriormente caratterizzato da mutazioni specifiche che “guidano la crescita” del tumore. Lo stadio descrive l'entità della malattia presente alla diagnosi.

Sono disponibili diverse strategie di trattamento per il carcinoma polmonare non a piccole cellule (NSCLC). Queste includono chirurgia, radioterapia, chemioterapia, terapia mirata, immunoterapia, e cure palliative. I pazienti possono essere trattati con un tipo di trattamento o una combinazione di trattamenti. Storicamente, la chemioterapia è stata la base della sistemica trattamento. Tuttavia, negli ultimi dieci anni, studi clinici hanno portato al progresso di diversi nuovi approcci alla terapia sistemica. Le decisioni terapeutiche si basano su entità della malattia, carico della malattia (simptomi), istologia (adenocarcinoma versus carcinoma a cellule squamose), presenza di mutazioni del driver (EGFR, ALK, ROS1, BRAF), e il livello di espressione di PD-I. Questo capitolo esamina l'uso delle terapie sistemiche utilizzate nel trattamento del NSCLC, compresa la chemioterapia, terapie mirate e immunoterapia.

Chemioterapia

Gli agenti chemioterapici utilizzati nel trattamento del NSCLC sono stati approvati dopo molti anni di ricerca clinica. Alcuni di questi agenti chemioterapici sono stati approvati in combinazione con altre terapie. Gli agenti chemioterapici sono identificati dal nome generico e dal nome commerciale. Entrambi i nomi vengono utilizzati quando il trattamento viene spiegato ai pazienti.¹ (vedi Appendice 1)

Terapie mirate

Le terapie mirate sono basate sull'uso di sostanze farmacologiche che interferiscono con la proliferazione delle cellule tumorali bloccando dei segnali (o processi) specifici che guidano la crescita del tumore. Le terapie mirate includono piccole molecole che interrompono la divisione cellulare dall'interno delle cellule tumorali e anticorpi monoclonali che prendono di mira i recettori sulla superficie delle cellule tumorali. Le terapie con anticorpi monoclonali funzionano inibendo l'afflusso di sangue ai tumori e inibendo i fattori di crescita necessari per la crescita del tumore. Il cancro richiede l'apporto di sangue per la propria nutrizione e, dunque, per sopravvivere. Questo processo è indicato come angiogenesi o neo-angiogenesi (formazione di nuovi vasi). Alcuni anticorpi monoclonali impediscono alle cellule tumorali di sviluppare i vasi sanguigni, bloccando quindi la nutrizione e portando alla morte del tumore. Questi agenti sono indicati come agenti **anti-angiogenici**. I più comuni agenti anti-angiogenici bloccano il fattore di crescita dell'endotelio vascolare (**VEGF**) e vengono somministrati per via endovenosa.

Altre terapie mirate, basate su piccole molecole, bloccano i fattori di crescita o "mutazioni *driver* (pilota)", che sono necessari per la crescita e la diffusione dei tumori. È perciò necessario identificare se la crescita delle cellule tumorali si basa su una muta-

zione driver per sopravvivere. Le più comuni mutazioni driver nel cancro del polmone sono quelle di:

- **EGFR,**
- **EML4-ALK,**
- **ROS-1,**
- **BRAF,**
- **MET,**
- **HER2,**
- **NTRK e**
- **KRAS.**²

Ciascuna di queste mutazioni driver si verifica indipendentemente dalle altre. Pertanto, i pazienti inizialmente non ospitano più di una mutazione. Tuttavia, i tumori possono mutare ulteriormente dopo la terapia e sviluppare un'ulteriore mutazione di resistenza al trattamento. Sono state approvate diverse terapie mirate che colpiscono specifiche mutazioni. I relativi farmaci sono presi per via orale. Le terapie mirate possono essere indicate con i loro nomi generici o commerciali. I pazienti devono seguire attentamente le indicazioni su come assumere oralmente le terapie mirate. Infatti, l'assunzione con il cibo e altri farmaci può influire sull'assorbimento e sul metabolismo del farmaco, il che può aumentare il rischio di tossicità. (vedi Appendice 2)

Immunoterapia

Idealmente, il sistema immunitario del tuo corpo dovrebbe essere in grado di riconoscere le cellule tumorali come estranee, cercandole e distruggendole. Tuttavia, le cellule tumorali hanno sviluppato meccanismi per "nascondersi" o eludere il riconoscimento immunitario. Ciò avviene col cosiddetto **blocco del "checkpoint immunitario"**, ovvero bloccando il sistema di controllo usato dalle cellule del sistema immunitario. In effetti, le cellule tumorali mettono in "pausa" il sistema immunitario. Le terapie che prendono di mira questi percorsi vengono chiamate inibitori del checkpoint immunitario. Negli ultimi anni sono stati studiati diversi inibitori del checkpoint immunitario che sono in grado di ripristinare la capacità del sistema immunitario di riconoscere le cellule tumorali.^{1, 3-4} Il primo recettore per la morte programmata (**Programmed Death 1 o PD-1**) si trova sulle cellule immunitarie (cellule-T). Quando attivato, la funzione delle cellule immunitarie viene soppressa. La proteina, chiamata "ligando", che si lega al primo recettore della morte programmata (**PD-L1**) si trova sulle cellule tumo-

rali in vari gradi di espressione. L'interazione fra PD1 e PD-L1 "arresta" la risposta immunitaria. Gli inibitori del checkpoint immunitario, che si attaccano al recettore PD1 sulle cellule T immunitarie (o al ligando PD-L1 sulle cellule tumorali), bloccano questa interazione. Questo blocco elimina la capacità di fuga del tumore. Il livello di espressione di PD-L1 può essere testato sui tumori. Ci sono alcune prove che una maggiore espressione di PD-L1 è correlata a un maggior numero di risposte alla terapia. Tuttavia, anche se il tumore ha una bassa espressione di PD-L1, sono state comunque notate risposte alla immunoterapia. Gli inibitori del check-point immunitario, che sono stati fin ora approvati, possono essere indicati con nomi generici o commerciale. (Appendice 3)

Team di trattamento

Il trattamento del cancro del polmone richiede un approccio multidisciplinare. Diversi professionisti sanitari sono coinvolti nella cura del paziente e ognuno di essi ha esperienza nel trattamento del cancro ai polmoni. È prezioso cercare un trattamento in una struttura che ha un team multispecialistico per il trattamento del cancro del polmone e un team di trattamento con cui il paziente è a suo agio. È anche importante che i pazienti siano attivamente coinvolti nel processo decisionale relativo al trattamento. Questo approccio alla cura incentrato sul paziente è chiamato "**processo decisionale condiviso**".

Oncologo medico

A seguito di una diagnosi di NSCLC, il paziente viene indirizzato a un medico oncologo, ovvero un medico specializzato nella gestione medica del cancro. Nei centri oncologici, negli ospedali o nelle grandi cliniche, i medici possono specializzarsi in un tipo particolare di cancro. Nelle pratica di comunità più piccole, l'oncologo può trattare pazienti con una varietà di tumori. È importante che il paziente veda un oncologo che abbia un interesse speciale nel trattamento del cancro ai polmoni.

L'oncologo medico esamina la storia medica, la patologia, lo stato mutazionale del tumore, i test diagnostici ed esegue un esame fisico. Le raccomandazioni per il trattamento si basano su queste informazioni, nonché sullo stadio della malattia, sulle condizioni fisiche, sullo stato funzionale e sulla storia di eventuali precedenti trattamenti oncologici. Lo stato funzionale (o di validità) del paziente è valutato in base alla capacità del paziente di svolgere le normali attività quotidiane.⁵ (Tabella 1)

L'oncologo medico prescrive la terapia, monitora la risposta al trattamento ed esegue le valutazioni di follow-up. La decisione di somministrare la terapia sistemica non dipende dall'età del paziente e molti studi hanno dimostrato che i pazienti anziani pos-

sono ricevere con successo la chemioterapia.¹ Tuttavia, il trattamento del cancro del polmone varia da persona a persona e il tipo di terapia sistemica prescritta lo varierà di conseguenza, dipendono dalle specificità della malattia del paziente.

Tabella 1. Performance Status dell'Eastern Cooperative Oncology Group⁵ (ECOG-PS)

| GRADO | DESCRIZIONE |
|-------|--|
| 0 | Pienamente attivo, in grado di svolgere tutte le attività quotidiane |
| 1 | Attività ridotta, ma in grado di camminare e svolgere attività leggere (lavori domestici leggeri o lavori d'ufficio) |
| 2 | Capace di camminare e prendersi cura di sé, ma incapace di svolgere alcuna attività lavorativa, sveglio e attivo per più del 50% delle ore di veglia |
| 3 | Capace di prendersi cura di sé solo in minima parte; confinato a letto o su sedia per più del 50% delle ore di veglia |
| 4 | Completamente disabilitato. Non è in grado di prendersi cura di sé. Totalmente confinato a letto o su una sedia |

Responsabile della terapia (infermiere specializzato o assistente medico)

Il responsabile della terapia oncologica è un membro integrante del team di trattamento. Può essere un'infermiera altamente qualificata, che ha ricevuto un'istruzione e una certificazione a livello di master aggiuntiva a quella fornita dalla scuola per infermieri. O un assistente medico, che ha completato l'istruzione a livello di master oltre a quella universitaria. Il responsabile della terapia oncologica è coinvolto nel coordinamento generale della cura, esegue la visita e l'esame obiettivo, può diagnosticare e trattare problemi medici legati al cancro e alla sua terapia. Il responsabile della terapia può ordinare test diagnostici, eseguire procedure specifiche, prescrivere farmaci e altri trattamenti.

Infermiere di oncologia

L'infermiere/a di oncologia lavora a stretto contatto con il medico e il responsabile della terapia per fornire un'assistenza ottimale al paziente e alla famiglia. Questo infermiere ha una formazione e una certificazione speciali nella somministrazione di chemioterapia, terapia mirata e immunoterapia; e nella gestione dei loro effetti col-

laterali. L'infermiere di oncologia può avviare la linea endovenosa, somministrare la terapia e monitorare i sintomi durante e dopo l'infusione. Questa infermiere si occupa anche dell'informazione del paziente sulla gestione degli effetti collaterali delle terapie oncologiche e coordina i servizi infermieristici aggiuntivi, necessari a casa.

Assistente sociale

Un assistente sociale diplomato è specializzato nella valutazione dei problemi psicologici, sociali ed emotivi, nel dare supporto informativo ai malati di cancro e alle loro famiglie, oltre che nell'assistenza nelle relazioni con l'ospedale e le altre risorse oncologiche di comunità. L'assistente sociale di oncologia collabora col team interdisciplinare nell'assistenza nelle diverse fasi della malattia. Molti assistenti sociali di oncologia partecipano ai gruppi di sostegno per i pazienti e famiglie e possono offrire gruppi di sostegno particolari che rispondono alle esigenze di specifici malati di cancro, come quelli con un cancro ai polmoni. Il paziente può avere informazioni sui servizi di assistenza sociale disponibili nel proprio territorio, chiedendo ai propri medici, all'ospedale o rivolgendosi ad organizzazioni oncologiche come Caring Ambassadors e l'American Cancer Society.

Farmacista

Un farmacista diplomato, specializzato in oncologia, può far parte del team di trattamento se il paziente è in cura presso un grande centro oncologico, o un ospedale. Il farmacista esaminerà il regime di trattamento, i farmaci e preparerà la terapia per infusione endovenosa e dispenserà la terapia orale. In alcuni casi, le terapie orali devono essere ordinate tramite farmacie specializzate in quanto vi è una restrizione alla loro distribuzione. I farmacisti specializzati possono aiutare a garantire la consegna tempestiva di queste terapie. I farmacisti sono disponibili per aiutare a consigliare il paziente su come prendere i farmaci / la terapia, quali sono gli effetti collaterali attesi e come autogestire gli effetti collaterali comuni. Oltre a istruire su quando chiedere assistenza medica.

Nutrizione

Un nutrizionista diplomato è specializzato nella valutazione delle esigenze nutrizionali durante il trattamento. Questo specialista sanitario può assistere il paziente e la famiglia nel monitoraggio dell'assunzione alimentare e può fornire suggerimenti per migliorare la nutrizione durante e dopo il trattamento.

Altro

Durante la terapia, altri specialisti possono essere consultati per aiutare a gestire i sintomi del cancro del polmone o gli effetti collaterali del trattamento. Fra tali specialisti, può esservi un pneumologo, un cardiologo, un endocrinologo, un dermatologo, un nefrologo ed altri. L'intero team collabora per assicurare l'allineamento delle diverse procedure terapeutiche.

Terapia sistemica per il cancro del polmone

Obiettivi del trattamento

Lo scopo del trattamento di una terapia sistemica può variare, a seconda dello stato attuale del paziente. Gli obiettivi del trattamento possono includere curare il cancro, tenerlo sotto controllo e prevenirne la diffusione (metastatizzazione) ad altre aree del corpo, ridurre le dimensioni del tumore per ridurre al minimo il dolore e altri sintomi negativi (palliativo) e il trattamento della malattia ricorrente.

Il programma di chemioterapia, terapia mirata e somministrazione della terapia immunitaria varia nel tempo e nella sequenza in base al regime selezionato e agli obiettivi della terapia. La terapia neoadiuvante viene somministrata prima dell'intervento chirurgico nel tentativo di ridurre le dimensioni del tumore, in modo che la chirurgia sia più efficace. La terapia adiuvante viene somministrata dopo l'intervento chirurgico per uccidere le cellule tumorali che potrebbero essere rimaste nel corpo. Concorrente è la somministrazione di due modalità di terapia contemporaneamente, come la chemioterapia somministrata con radioterapia, che può anche essere eseguita prima o dopo la resezione chirurgica (trattamento trimodale). La chemioterapia, le terapie mirate e l'immunoterapia possono essere somministrate in combinazione o possono essere somministrate da sole.

Somministrazione della terapia

La chemioterapia, la terapia immunitaria e alcune terapie mirate possono essere somministrate nel centro di infusione di una clinica, in uno studio medico o in un ospedale. Il luogo più sicuro per ricevere il trattamento può dipendere dal tipo di terapia e dalla durata dell'infusione. Gli agenti terapeutici specifici possono essere usati

da soli o in combinazione con altri agenti. Il trattamento viene somministrato secondo un programma, in blocchi di tempo noti come cicli. I cicli specifici variano a seconda della combinazione di farmaci. Ogni ciclo di terapia di solito è seguito da un periodo di recupero per consentire alle cellule normali di ritornare perfettamente vitali. Tuttavia, il programma di trattamento può essere modificato quando il paziente manifesta gravi effetti collaterali secondari al trattamento.

La chemioterapia, la terapia immunitaria e alcune terapie mirate vengono solitamente somministrate per via endovenosa attraverso il flusso sanguigno in tutto il corpo. Le tecniche per la chemioterapia endovenosa includono:

Endovenosa periferica

Un catetere o un ago viene inserito in una vena del braccio il giorno dell'infusione della terapia e viene rimosso alla fine del trattamento.

Porta di infusione

Questo è un dispositivo più permanente che viene posizionato sotto la pelle, include un catetere che si inserisce in una vena più grande e rimane in posizione per tutto il corso del trattamento. Un'infermiera di oncologia, appositamente addestrata, inserisce un ago, nella porta già posizionata, attraverso. Ciò permetterà di somministrare il trattamento, ma anche di idratare e prelevare campioni di sangue. Solo infermieri specializzati o i responsabili del trattamento possono accedere alla porta. Quando l'ago non è in posizione, il paziente può effettuare le normali attività, inclusa la doccia.

Catetere venoso centrale inserito perifericamente (PICC)

Si tratta di un catetere posizionato attraverso una grande vena del braccio, del collo o del torace per la terapia, l'idratazione o il prelievo di sangue. Il catetere si estende all'esterno del corpo e solo infermieri di oncologia appositamente formati accedono a questo catetere. Questo catetere richiede una fasciatura sul sito di uscita per prevenire le infezioni. Il catetere deve essere protetto dal bagnarsi. L'infermiere di oncologia educa i pazienti su come prendersi cura del catetere e vestirsi a casa.

Pompa

Alcuni trattamenti richiedono un'infusione continua per diverse ore o giorni. Una pompa per infusione garantisce che la corretta quantità di terapia venga infusa nel corpo a una velocità specifica.

Alcuni farmaci vengono somministrati tramite iniezione nella pelle o nei muscoli e alcuni vengono assunti per via orale. Le terapie mirate vengono solitamente assunte, quotidianamente, per via orale in forma di pillola.

Procedura del trattamento

Il giorno del trattamento, il paziente viene valutato dal medico o dal responsabile del trattamento per valutare e affrontare eventuali cambiamenti nello stato del paziente. L'altezza e il peso vengono misurati perché queste misurazioni vengono utilizzate per calcolare la dose della terapia. L'infermiere di oncologia inserirà la linea endovenosa o accederà alla porta di infusione. Prima della terapia possono essere somministrati liquidi per via endovenosa (idratazione). Possono essere forniti altri farmaci per aiutare a prevenire gli effetti collaterali del trattamento, come nausea o reazioni allergiche. L'infermiere somministra la terapia attraverso la linea endovenosa, tramite siringa o pompa per infusione. Durante e dopo il trattamento, l'infermiera controlla attentamente il paziente per eventuali reazioni avverse. Il paziente deve informare l'infermiera di eventuali sintomi insoliti. Al paziente vengono fornite informazioni sulla terapia e sui possibili effetti collaterali e viene fornito un programma per gli appuntamenti futuri.

Dopo il trattamento, il paziente viene regolarmente valutato per potenziali effetti collaterali, con un esame fisico e analisi del sangue. Il team sanitario chiede al paziente di eventuali effetti collaterali, dei sintomi della malattia e delle strategie che sono state utilizzate per la gestione dei sintomi. Il paziente è incoraggiato a contattare il team sanitario, tra le visite, per l'occorrenza inattesa di eventuali effetti collaterali insoliti o sintomi che si siano sviluppati nel post-trattamento. Potrebbe essere necessario che il paziente torni in clinica o in ufficio per ulteriori esami e valutazioni.

Trattamento orale

Di solito si tratta di terapie a bersaglio molecolare (mirate), che devono essere ordinate da una farmacia specializzata, in quanto tali farmaci sono strettamente regolamentati e a distribuzione limitata. Dalla prescrizione alla effettiva disponibilità dei farmaci possono passare diversi giorni. In molti casi, il medicinale verrà consegnato al paziente tramite consegna della posta. Il paziente deve informare il proprio team sanitario in caso di ritardo nell'ottenimento dei farmaci prescritti. Una volta che il paziente riceve la ricetta per una terapia orale mirata, il responsabile del suo trattamento potrebbe voler incontrare il paziente per rivedere nello specifico le istruzioni per prendere la terapia. Spesso le terapie mirate devono essere assunto ore dopo o prima dei pasti e di altri farmaci. L'assunzione con il cibo può compromettere l'assorbimento del farmaco. Inoltre, esiste la possibilità di interazioni tra terapie mirate e altri farmaci, compresi i farmaci da banco. I pazienti devono rivedere tutti i farmaci con il proprio team di assistenza per ridurre al minimo le tossicità.

La valutazione prima dell'inizio della terapia include un esame fisico per valutare lo stato di validità e le principali funzioni degli organi come il sistema polmonare, cardiaco, gastrointestinale e nervoso. (Tabella 1) Sono necessari esami del sangue, test diagnostici e altre procedure. Gli esami del sangue vengono effettuati regolarmente per valutare la tolleranza degli organi e i potenziali effetti collaterali del trattamento. L'emocromo completo valuta i globuli bianchi, i globuli rossi (emoglobina o ematocrito) e le piastrine. Il pannello completo degli esami bio-chimici include la valutazione degli elettroliti (potassio, calcio, sodio, cloruro e magnesio), della funzionalità renale e della funzionalità epatica. Possono anche essere eseguiti ulteriori test essere, se necessario, in base alla terapia specifica in atto (ad esempio, ulteriori esami del sangue, esami delle urine o elettrocardiogramma [ECG]).

Prima di iniziare il trattamento, vengono prescritti i farmaci di supporto che possono essere richiesti durante la chemioterapia. I farmaci di supporto sono quelli che trattano gli effetti collaterali del trattamento del cancro. Le prescrizioni devono essere compilate prima del trattamento. I pazienti devono informare il team sanitario di eventuali difficoltà nell'ottenere o avviare i farmaci di supporto prescritti. Se fumi, dovresti smettere di fumare prima della terapia e molti centri offrono programmi *counseling* per smettere di fumare. L'esercizio fisico è fondamentale per mantenere inalterate le proprie forze ed è importante avere un equilibrio tra attività fisica e riposo. Si raccomanda una dieta normale ed equilibrata durante il trattamento. I pazienti devono informare il team sanitario di tutti i farmaci, compresi i farmaci non soggetti a prescrizione (“da banco”). Alcuni farmaci possono interferire con la chemioterapia, rendendo il trattamento meno efficace o gli effetti collaterali più gravi. Vedere il Capitolo 7: *Terapia di supporto*, il Capitolo 8: *Alimentazione nel paziente con cancro ai polmoni* e il Capitolo 11: *Come smettere di fumare con sicurezza e successo*.

L'oncologo esegue test a intermittenza durante tutto il periodo di trattamento per valutare l'efficacia dello stesso. Questa valutazione può includere la tomografia computerizzata (TC), la risonanza magnetica (MRI) o la tomografia a emissione di positroni (PET). Le scansioni MRI e TC forniscono una vista tridimensionale degli organi esaminati e la scansione PET può distinguere le cellule normali dalle cellule tumorali che si stanno dividendo rapidamente. I test diagnostici possono essere confrontati con i test effettuati al momento della diagnosi. Il radiologo e l'oncologo esaminano i test di imaging per misurare la risposta del tumore al trattamento.

Se il cancro è stato rimosso chirurgicamente, il paziente potrebbe ricevere un numero prescritto di cicli di terapia con o senza radioterapia. Dopo aver completato il regime terapeutico pianificato, vengono ripetute le stesse scansioni precedentemente fatte (restaging). Tuttavia, se la chemioterapia è la modalità di trattamento primaria, le scansioni di restaging vengono solitamente eseguite ogni due o tre cicli di chemioterapia.

Trattamento per stadio di malattia

I pazienti con diagnosi di NSCLC verranno valutati per la dimensione del tumore (T), l'entità del coinvolgimento dei linfonodi (N) e l'estensione delle metastasi ad altre regioni (M). Questi tre fattori contribuiscono alla stadiazione TNM del NSCLC. Le decisioni terapeutiche iniziali si basano sulla stadio TNM.

Carcinoma polmonare in stadio iniziale (stadio I e II)

Il NSCLC in stadio I è un piccolo tumore senza coinvolgimento dei linfonodi. Il NSCLC in stadio II è un tumore piccolo, o più grande, con interessamento dei linfonodi confinato a un polmone. Il trattamento iniziale di scelta per il NSCLC in stadio I e II è la chirurgia con lobectomia, segmentectomia o pneumonectomia. La chemioterapia adiuvante (post-operatoria) può essere incorporata nel piano di trattamento per i pazienti ad alto rischio di recidiva.^{1, 6,7} La radioterapia, inclusa la radiochirurgia stereotassica, può essere necessaria se il tumore primario non può essere rimosso chirurgicamente o se il paziente non è in grado di sottoporsi a intervento chirurgico.⁸ Il NSCLC in stadio I può recidivare in siti locali (regionali) o distanti (metastatici). Se la malattia si ripresenta nella stessa sede, l'area può essere trattata con radioterapia locale. Ai pazienti può essere chiesto di partecipare a studi clinici per studiare la chemioterapia adiuvante (postoperatoria).

Per il NSCLC in stadio II, la chemioterapia e la chirurgia sono trattamenti efficaci e migliorano la sopravvivenza del paziente. La chemioterapia può essere utilizzata prima dell'intervento chirurgico (neoadiuvante) o dopo l'intervento chirurgico (adiuvante). La chemioterapia neoadiuvante può ridurre le dimensioni del tumore in modo che la chirurgia possa essere meno estesa. La chemioterapia può anche trattare le cellule tumorali che potrebbero aver viaggiato in altre parti del corpo (micrometastasi) ma non possono essere identificate con le attuali scansioni diagnostiche. La radioterapia può essere raccomandata dopo l'intervento chirurgico e la chemioterapia per ridurre al minimo le recidive locali.

Cancro al polmone in stadio IIIA

Il NSCLC in stadio IIIA è un tumore di grandi dimensioni con o senza invasione e coinvolgimento dei linfonodi della regione centrale del torace (mediastino). La maggior parte dei casi di NSCLC in stadio IIIA non sono resecabili chirurgicamente a causa della vasta estensione della malattia. Pertanto, verrà impiegata la terapia di combinazione per ridurre l'estensione della malattia e fornire l'opportunità di resezione chirurgica. Il NSCLC in stadio IIIA riceve spesso un trattamento combinato, con 4-6 cicli di

chemioterapia. I regimi più comuni utilizzati sono cisplatino con etoposide e carboplatino con paclitaxel settimanalmente.¹⁰

Il trattamento dello stadio IIIA viene somministrato con uno dei seguenti schemi: 1, 6, 7, 10.

Chemioterapia neoadiuvante: chemioterapia prima dell'intervento chirurgico.

Chemioterapia di induzione prima della chemioterapia concomitante: sola chemioterapia prima di un ciclo di chemioterapia e radioterapia concomitanti.

Chemioterapia neoadiuvante con radioterapia concomitante: La chemioterapia e la radioterapia vengono somministrate insieme prima dell'intervento chirurgico. La terapia neoadiuvante può essere somministrata in sequenza se la combinazione di entrambi potrebbe non essere tollerata. La chemioterapia viene somministrata per prima, seguita dalla radioterapia.

Chemioterapia adiuvante: chemioterapia dopo l'intervento chirurgico.

Radioterapia postoperatoria: può essere utilizzata per ridurre al minimo la recidiva locale.

Carcinoma polmonare in stadio avanzato (stadi IIIB e IV)

Il NSCLC in stadio IIIB è una malattia non resecabile con coinvolgimento locale. Per i pazienti con NSCLC in stadio IIIB, la chemioterapia e la radioterapia concomitanti sono la prima linea di terapia. Al termine della chemio-radioterapia di prima linea, la terapia adiuvante con durvalumab (immunoterapia) può essere raccomandata in pazienti selezionati.¹¹ Durvalumab è un inibitore del checkpoint immunitario. Viene somministrato ogni due settimane per un massimo di un anno.

Il NSCLC in stadio IV comprende un'estesa diffusione locale (come lo sviluppo di un versamento pleurico o pericardico maligno) o metastasi del cancro in altre regioni del corpo come il cervello, il fegato o le ghiandole surrenali. Gli obiettivi del trattamento della malattia in stadio avanzato includono il prolungamento della sopravvivenza e il controllo dei sintomi.^{1, 12-14} La terapia di supporto include un trattamento che controlla i sintomi ma non cura direttamente il cancro.

I pazienti con carcinoma polmonare non a piccole cellule, con istologia di adenocarcinoma, che sono considerati soggetti a terapia sistemica, dovrebbero sottoporsi a valutazione del loro tessuto tumorale per i marcatori genetici o le mutazioni del recettore del fattore di crescita epidermico (EGFR), EML4-ALK, ROS 1, BRAF, RET, ERB2 (HER2), KRAS e MET.^{1, 2} Inoltre, il tessuto tumorale dovrebbe essere valutato per il livello di espressione di PD-L1 sulla superficie del tumore.

I pazienti i cui tumori ospitano una mutazione dell'EGFR devono ricevere una terapia orale con un inibitore dell'EGFR. Gli inibitori dell'EGFR includono osimertinib, erlotinib, gefitinib e afatinib.^{1, 12, 13, 15} Osimertinib è il trattamento di prima linea preferito in quanto colpisce l'EGFR, ma anche un meccanismo di resistenza nota come T790M.^{1, 16, 17} Se il cancro progredisce durante il trattamento di prima linea, ai pazienti può essere chiesto di sottoporsi a una biopsia ripetuta del tumore per testare specifici marker di resistenza.¹⁸ (Appendice 2)

I pazienti con una mutazione EML4-ALK devono ricevere la terapia orale con un inibitore EML4-ALK. Gli inibitori EML4-ALK attualmente approvati includono alectinib (preferito per la prima linea) e il crizotinib.^{1, 19-22} Se c'è progressione della malattia o resistenza alla terapia con alectinib o crizotinib, si possono utilizzare ceritinib o brigatinib.^{1, 20} Il lorlatinib è un terza linea di terapia disponibile se vi è progressione dopo due linee prioritarie di terapia.^{23,24} La combinazione di Dabrafenib e Trametinib è stata approvata per la mutazione BRAF.²⁵ Crizotinib e ceritinib per le riarrangiamenti di ROS1.^{19,26} Il larotrectinib è approvato per le mutazioni con fusione NTRK.²⁷ (Appendice 2)

C'è molta ricerca sulle terapie che prendono di mira altre mutazioni *driver* del tumore, tra cui la KRAS, la mutazione *driver* più comune. Attualmente, ci sono pochissimi dati sulle mutazione genetiche nell'istologia squamosa del NSCLC. In futuro, è probabile che ci saranno nuovi bersagli molecolari e terapie mirate per i pazienti con cancro ai polmoni. Se il cancro progredisce nel trattamento di prima linea con terapia mirata, ai pazienti può essere chiesto di sottoporsi a una biopsia ripetuta del tumore per testare specifici marker di resistenza.¹⁸ In alcuni casi, queste informazioni possono essere ottenute attraverso una "biopsia liquida", cioè una analisi del sangue.

Per i pazienti che non presentano una mutazione per la quale esiste una terapia mirata approvata, il trattamento dipenderà dal livello di espressione di PD-L1 nel tumore e da considerazioni specifiche del paziente che influenzano l'uso dell'immunoterapia.^{1, 3, 12-14} Un singolo agente inibitore del checkpoint immunitario può essere raccomandato per coloro in cui l'espressione tumorale di PD-L1 è elevata. Una combinazione di inibitore del checkpoint immunitario e chemioterapia (+/- una terapia mirata angiogenica), può essere raccomandata per i pazienti con minore espressione di PD-L1, o per quelli in cui i risultati non sono disponibili, o per quelli con un carico tumorale elevato. Potenziali controindicazioni alla terapia del checkpoint immunitario possono includere una precedente diagnosi autoimmune sottostante, un precedente trapianto di organi e la necessità di alte dosi di steroidi.^{1, 3, 12-14} (Appendice 3)

La chemioterapia di combinazione è raccomandata nei pazienti che sono in condizioni relativamente sane, incapaci di ricevere la terapia del checkpoint immunitario e senza una mutazione genetica trattabile.

La chemioterapia con agente singolo può essere selezionata se il paziente ha uno scarso performance status. La selezione della chemioterapia si basa sul tipo specifico di NSCLC (per esempio, adenocarcinoma vs. carcinoma a cellule squamose).^{1, 28} Il

trattamento viene solitamente somministrato per 4-6 cicli in caso di risposta tumorale o malattia stabile. È standard che due farmaci chemioterapici vengano utilizzati insieme (si parla di “doppietta”). La combinazione di solito consiste in un agente chemioterapico a base di platino (cisplatino o carboplatino) e un secondo agente chemioterapico. In alcuni casi, viene aggiunto un terzo agente, come una terapia mirata con anticorpi monoclonali, se i pazienti sono idonei a riceverla. Se il paziente ha uno stato di prestazioni scadente, è possibile utilizzare un singolo agente. Le opzioni di trattamento approvate per NSCLC sono elencate nelle Appendici 1-3.

Terapia di mantenimento per il NSCLC avanzato

La terapia di mantenimento consiste nella somministrazione continua (oltre i primi 4-6 cicli di trattamento) di un inibitore del checkpoint immunitario, di almeno un farmaco chemioterapico o di agente mirato somministrato durante il trattamento primario. L'obiettivo è estendere il beneficio a lungo termine dal trattamento primario. Esempi di terapia di mantenimento includono gli inibitori del checkpoint immunitario (pembrolizumab, atezolizumab), il chemioterapico pemetrexed, e gli anti-angiogenetici bevacizumab e cetuximab.^{1, 28-30}

La terapia di mantenimento può essere effettuata anche con un nuovo agente chemioterapico dopo il completamento del trattamento primario. Esempi di terapia di mantenimento con “switch” (passaggio ad altro farmaco) includono il pemetrexed o il docetaxel.^{1, 28-30}

Trattamento di seconda linea per il cancro del polmone non a piccole cellule

Il trattamento di seconda linea è un trattamento per la malattia che è progredita durante o dopo il primo trattamento o è recidiva. Il medico esegue una revisione completa della malattia, della storia del trattamento e rivede le scansioni diagnostiche nuove e precedenti. È importante che il medico comprenda quanto bene il paziente ha tollerato la prima linea di trattamento e se ci sono effetti collaterali residui. Diversi inibitori del checkpoint immunitario e agenti chemioterapici sono approvati nel trattamento di seconda linea.

Per i pazienti che non sono idonei al trattamento immunoterapico, viene utilizzata una diversa combinazione di farmaci chemioterapici. La radioterapia e la chirurgia possono essere prese in considerazione a seconda del sito di recidiva.

Continuazione dopo la progressione della malattia

Agenti mirati come erlotinib, afatinib, gefitinib, osimertinib, crizotinib, ceritinib e alectinib possono essere continuati nel contesto della progressione della malattia nei pazienti con mutazioni di EGFR e ALK.²⁸ La parte chemioterapica del regime viene interrotta.

Studi clinici

Gli studi clinici sono studi di ricerca supervisionati che esaminano l'efficacia e la sicurezza di nuovi trattamenti contro il cancro o la combinazione di nuovi trattamenti con trattamenti consolidati. Gli studi sono progettati per confrontare nuove strategie di trattamento con l'attuale standard di cura e per migliorare i risultati di sopravvivenza. I pazienti possono essere invitati a partecipare a studi clinici in qualsiasi fase della malattia. Vedere il Capitolo 6: *Sperimentazioni cliniche e terapie emergenti per il cancro del polmone*.

Effetti collaterali della chemioterapia e delle terapie mirate

La chemioterapia e le terapie mirate per il NSCLC possono causare molti effetti collaterali indesiderati. Questi effetti collaterali si verificano perché i farmaci chemioterapici uccidono sia le cellule tumorali che le cellule normali in rapida divisione. Le cellule sane che possono essere colpite sono quelle del midollo osseo, del sangue, le cellule intestinali, della bocca e le cellule ciliate. Non tutti gli effetti collaterali della chemioterapia devono necessariamente essere sperimentati dalla persona in trattamento. La frequenza e la gravità degli effetti collaterali possono dipendere da fattori quali il dosaggio, la via (endovenosa o orale), la frequenza (la frequenza con cui viene somministrata la chemioterapia) e la risposta del singolo malato alla chemioterapia. Il paziente dovrebbe parlare con il proprio team di oncologia per conoscere gli effetti collaterali prevedibili e come prevenirli e trattarli.

Gli effetti collaterali della chemioterapia e della terapia mirata includono (e non sono limitati) ad anemia, leucopenia, trombocitopenia, nausea, vomito, diarrea, costipazione, mucosite, neuropatia periferica, alopecia, infezione, dolore e affaticamento. Il paziente può anche sperimentare cambiamenti nell'appetito, nella pelle, nelle unghie, nella vista, nell'udito o nella cognizione. Il paziente può avere anche sintomi simil-influenzali, inclusi dolori muscolari e muscolari, febbre, brividi, mal di testa e congestione nasale. (Vedi Appendice 1 e 2)

Soppressione del midollo osseo

Il midollo osseo è un liquido denso e pastoso che si trova all'interno delle ossa, da cui si formano i nuovi globuli rossi, globuli bianchi e piastrine. Quando si verifica la soppressione del midollo osseo da chemioterapia, la produzione di queste cellule diminuisce. La soppressione del midollo osseo viene diagnosticata con un esame emocromocitometrico completo, un esame del sangue che misura il numero di globuli rossi, globuli bianchi e piastrine. La soppressione del midollo osseo può includere anemia (una diminuzione dei globuli rossi), leucopenia (una diminuzione dei globuli bianchi) e trombocitopenia (una diminuzione delle piastrine) ed è più probabile che si verifichi dopo più cicli di chemioterapia.

L'anemia indotta dalla chemioterapia è causata dalla compromissione dei prodotti cellulari necessari per produrre globuli rossi nel midollo osseo. Gli agenti chemioterapici a base di platino come il cisplatino e il carboplatino sono ben noti per causare anemia. Segni e sintomi di anemia includono debolezza, affaticamento, vertigini, fiato corto, pallore delle unghie, delle palme delle mani, delle palpebre e dell'interno della bocca. L'anemia può essere prevenuta seguendo una dieta ricca di ferro e folati, contenente, ad esempio, carni rosse e verdure a foglia verde. Bisogna bere molti liquidi e provare a fare un leggero esercizio quotidiano, come camminare per 15-30 minuti. Si consiglia una valutazione medica per alcuni sintomi, quali la comparsa o l'aumento della stanchezza, l'incapacità di svolgere le normali attività, la mancanza di fiato, il dolore toracico, il sanguinamento o incapacità di pensare chiaramente. Il trattamento per l'anemia può avvenire anche mediante una trasfusione di sangue.³¹

Quando si verifica leucopenia o neutropenia (una diminuzione della conta dei globuli bianchi totale o parziale), il corpo è soggetto ad infezioni. Esistono molti tipi diversi di globuli bianchi. I neutrofili costituiscono la maggior parte della conta dei globuli bianchi. Di solito, il numero di globuli bianchi è minimo 10 / 14 giorni dopo la chemioterapia. Durante questo periodo si verifica una diminuzione del numero di neutrofili (neutropenia). I pazienti saranno a rischio di sviluppare infezioni durante questo periodo.^{32,}
33

È estremamente importante adottare misure per prevenire le infezioni, durante la chemioterapia, lavando frequentemente le mani, evitando grandi folle, limitando il tempo trascorso con i bambini piccoli poiché trasportano molti germi ed evitando gli individui malati. La maggior parte delle infezioni deriva da batteri della bocca, delle vie aeree, della pelle, delle vie urinarie o del retto del paziente. È importante che il paziente faccia il bagno quotidianamente ed esegua l'igiene orale 3-4 volte al giorno, nonché faccia una buona pulizia perineale.

Il paziente deve contattare immediatamente il proprio medico se sviluppa febbre alta (temperatura uguale o superiore a 38 ° C), brividi, nuova insorgenza di tosse o mancanza di respiro, bruciore durante la minzione, perdite vaginali o dolore, gonfiore, arrossamento, o calore in un sito endovenoso o in qualsiasi sito di lesione. La neutro-

penia grave non trattata è molto pericolosa. I pazienti devono essere trattati immediatamente con antibiotici.^{32, 33} Se si prevede che la conta dei globuli bianchi diminuisca, il trattamento con fattori di crescita come filgrastim o pegfilgrastim entro 24-48 ore dalla chemioterapia può ridurre la durata della leucopenia e quindi diminuire il rischio di sviluppare infezioni. Esiste un dispositivo per l'infusione del pegfilgrastim che può essere applicato alla fine dell'infusione dei chemioterapici. Questo dispositivo infonderà automaticamente pegfilgrastim per le 24 ore seguenti il completamento della chemioterapia ed elimina la necessità di dover tornare in clinica per la somministrazione.

Le piastrine aiutano il sangue a formare coaguli in risposta alle lesioni. con la trombocitopenia (bassa conta piastrinica), la formazione di coaguli di sangue è compromessa. I segni includono facile sanguinamento o lividi, macchie viola o rosse (petecchie) sulla pelle, sangue nelle urine, feci sanguinolente o nere ed estrema debolezza. Il trattamento può includere una trasfusione di piastrine o la somministrazione di fattori di crescita. I pazienti devono usare uno spazzolino da denti a setole morbide, usare solo rasoi elettrici e proteggersi da lesioni.

Nausea e vomito

L'effetto collaterale più comune della chemioterapia è la nausea e il vomito. Nausea e vomito sono causati dagli impulsi ricevuti dal tratto digerente e dal cervello. I farmaci anti-nausea bloccano diverse vie nervose e i recettori dei neurotrasmettitori.³⁴⁻³⁶ Sono disponibili diversi farmaci antiemetici che agiscono in modo diverso per prevenire e trattare diversi tipi di nausea, inclusa la nausea acuta, ritardata, anticipata, intensa o refrattaria. (Tabella 2). Diversi farmaci antiemetici sono comunemente usati in combinazione e possono essere somministrati prima, durante o dopo la chemioterapia. Quando viene utilizzato il regime antiemetico ottimale, è possibile prevenire del tutto la nausea o il vomito.

La nausea e il vomito possono anche essere gestiti riducendo il movimento non necessario, mangiando lentamente, mangiando piccoli pasti frequenti, evitando pasti abbondanti e sorseggiando acqua, o altri liquidi ricchi di elettroliti. Le terapie comportamentali utili per la nausea indotta dalla chemioterapia includono l'agopuntura, la digitopressione, l'immaginazione guidata e i metodi di rilassamento. Vedere il Capitolo 9: *Medicina integrativa, terapie complementari e medicina cinese nel cancro ai polmoni*. Il paziente deve contattare il proprio medico se manifesta nausea incontrollabile o continua, vomito a getto, forte dolore o gonfiore allo stomaco, perdita di peso o vomito sanguinante o simile ai fondi del caffè.

Fattori di rischio per lo sviluppo di nausea e vomito sono il sesso femminile, una storia di nausea e vomito indotti da chemioterapia precedente, l'età inferiore a 50 anni, la disidratazione, squilibri elettrolitici, anamnesi di cinetosi, metastasi cerebrali, ansia,

ostruzione intestinale o transito intestinale lento e uso di oppioidi per controllare il dolore.³⁴

Tabella 2. Comuni farmaci antiemetici utilizzati per la nausea ed il vomito indotti dalla chemioterapia ³⁴⁻³⁶

| Antagonisti della serotonina (5-HT3) | Antagonisti della neurochinina-1 (NK1) |
|---|---|
| Dolasetron (Anzemet®) | Aprepitant o Fosaprepitant (Emend®) A |
| Granisetron (Granisol®, Kytril®, Sancuso®) | Rolapitant (Varubi®) |
| Ondansetron (Zofran®) | |
| Palonosetron (Aloxi®) | |
| Netupitant / palonosetron (Akynzeo®) | |
| Fosmetopetent / palonesetron | |
| | |
| Altro | |
| Desametasone (Decadron®) | |
| Dronabinol (Marinol®) | |
| Prochlorperazine (Compazine®) | |
| Prometazina (Phenergan®) | |
| Alprazaolam (Xanax®) | |
| Haloperidol (Haldol®) | |
| Lorazepam (Ativan®) | |
| Olanzapina (Zyprexa®) | |
| Metocloprolamide (Reglan®) | |
| Scopolamina cerotto transdermico | |

Diarrea

La diarrea è definita come due o tre evacuazioni intestinali a contenuto sciolto o acquoso al giorno. Quando l'intestino non funziona correttamente, il liquido rimane nelle feci e provoca evacuazioni intestinali sciolte o acquose. Se non trattata, la diarrea può causare disidratazione e perdita di elettroliti essenziali, necessari per il normale funzionamento dell'organismo. La diarrea può causare vertigini, debolezza, affaticamento, perdita di peso, nausea, dolore addominale, crampi addominali o gonfiore.

Il trattamento principale per la diarrea è la reidratazione e la riduzione del contenuto acquoso delle feci. Bere liquidi ricchi di elettroliti come acqua, succhi, brodo di zuppa o bevande elettrolitiche disponibili in commercio e consumare cibi astringenti come banane, riso, salsa di mele, cereali d'avena, toast, cracker o patate. I pazienti con diarrea dovrebbero evitare di consumare bevande contenenti caffeina, alcol, prodotti lattiero-caseari e cibi ricchi di fibre, ricchi di grassi, piccanti e che producono gas come fagioli, noci, verdure crude, mais, frutta secca o peperoncino. Molti prodotti senza ricetta medica possono aiutare a fermare la diarrea, inclusa la loperamide (Imodium®) o il subsalicilato di bismuto (Pepto-Bismol®). Tuttavia, a volte, la diarrea può essere così grave che vengono prescritti farmaci che necessitano di ricetta medica come difenossilato e atropina (Lomotil®).^{37, 38}

Il paziente deve tenere un registro del numero di evacuazioni molli al giorno e pulire accuratamente l'area intorno al retto. Il medico deve essere informato immediatamente in caso di diarrea che non si risolve o che sia associata a febbre, incapacità di mangiare o bere, diminuzione della minzione o feci sanguinolente o nere.

Stipsi

La stitichezza si verifica quando i movimenti intestinali sono poco frequenti (nessuna evacuazione intestinale in 3 giorni) o le feci sono difficili da eliminare. La stitichezza correlata al cancro è principalmente causata dalla chemioterapia e dai farmaci per trattare il dolore di origine tumorale.^{39, 40} La prevenzione della stitichezza è basata su una dieta ricca di fibre (cereali, fagioli e verdure), nel bere otto bicchieri di liquidi al giorno, nel camminare o fare esercizio fisico regolarmente, e nello stabilire una routine per il bagno. I farmaci per trattare e prevenire la stitichezza includono emollienti delle feci e lassativi. Il medico deve essere contattato se un paziente sviluppa costipazione associata a dolore addominale, vomito o incapacità di mangiare, feci dure che non vengono facilmente evacuate o assenza di defecazioni in 4-5 giorni. Questi sintomi si verificano a seguito dell'indurimento eccessivo delle feci e dell'ostruzione intestinale, che è una grave complicazione della stitichezza.

Fatica

L'ottanta per cento dei pazienti sottoposti a chemioterapia soffre di affaticamento. La fatica è la sensazione di opprimente di stanchezza.⁴¹ La stanchezza può essere causata dal cancro, dai trattamenti per il cancro (come la chemioterapia o la radioterapia) o dagli effetti collaterali della terapia, tra cui anemia, anomalie elettrolitiche, disidratazione, malnutrizione.⁴¹ La fatica può anche essere causata da mancanza di attività fisica, mancanza di sonno, dolore o disagio emotivo.⁴¹ La stanchezza può influenzare il modo in cui i pazienti si sentono fisicamente, emotivamente e spiritualmente, nonché

interferire con l'autonomia di vivere e la capacità di socializzare. I pazienti di solito riferiscono di avere affaticamento entro 1 o 2 giorni dal primo trattamento chemioterapico, durante la terapia e settimane / mesi e talvolta anche un anno dopo il trattamento.

Poiché molti fattori diversi possono causare affaticamento, è necessaria una combinazione di approcci terapeutici. La stanchezza può essere gestita mantenendo una dieta sana evitando lunghi sonnellini durante il giorno (non più di 1 ora), posticipando attività che non sono essenziali, facendo un'attività fisica moderata come camminare e partecipando ad attività di rilassamento come yoga, massaggi, o l'agopuntura. Anche trattando gli effetti collaterali del trattamento come dolore, disturbi del sonno, infezioni o anemia si può avere una riduzione dell'affaticamento. L'affaticamento sintomatico correlato all'anemia a volte viene trattato con trasfusioni di sangue o prodotti che stimolano la produzione dei globuli rossi. Possono essere utili anche steroidi o farmaci che aumentano l'appetito del paziente. È utile tenere un registro o un diario settimanale dell'inizio della fatica, dei fattori che aggravano o migliorano la fatica e dell'effetto della fatica sulle attività della vita quotidiana. I pazienti devono contattare il proprio medico se avvertono un aumento della stanchezza, l'incapacità di alzarsi dal letto o di pensare chiaramente, o febbre o brividi.

Alopecia

L'alopecia è una perdita di capelli temporanea o permanente. L'alopecia si verifica perché la chemioterapia danneggia il follicolo pilifero, provocando la rottura dei capelli. Alcuni farmaci chemioterapici provocano il diradamento dei capelli senza la completa caduta dei capelli. La chemioterapia può interessare i capelli di testa, viso (incluso ciglia e sopracciglia), ascelle, gambe e area pubica. La maggior parte delle persone riferisce una sensazione di formicolio prima che i capelli cadano, di solito due o tre settimane dopo il primo trattamento chemioterapico.

La caduta dei capelli non può essere prevenuta, quindi essere preparati è importante. Prima di iniziare la chemioterapia, il paziente può acquistare cappelli, sciarpe o parucche. Dopo la caduta dei capelli, è importante proteggere la pelle da temperature estremamente calde (scottature solari) o fredde e mantenere la pelle lubrificata con unguenti e creme per evitare che diventi secca. Dopo il completamento della chemioterapia, i capelli possono ricrescere; tuttavia, questo di solito inizia circa tre mesi dopo l'ultimo trattamento.

Cambiamenti cutanei (pelle e unghie)

A causa della chemioterapia possono verificarsi alterazioni della pelle e delle unghie, ma soprattutto in caso di trattamento con terapie mirate (inibitori dell'EGFR, inibitori dell'ALK, anticorpi monoclonali e terapie immunitarie) .^{42,43} L'eruzione cutanea è l'effetto collaterale più comune delle terapie mirate correlato alla pelle.²⁸ L'eruzione cutanea è solitamente acneiforme (sembra un'acne con pustole o puntini bianchi) e si trova sul viso, sul torace, sull'addome o sulle cosce.^{42,43} È importante che il paziente non schiacci le pustole poiché ciò potrebbe portare a infezioni che richiedono antibiotici. La pelle del paziente può anche diventare pruriginosa, squamosa, ruvida e secca. E' utile fare il bagno con acqua e saponi non irritanti. Applicare emollienti, creme e lozioni senza profumo per idratare la pelle può alleviare i sintomi. I pazienti devono evitare sali da bagno o lozioni che contengono alcol poiché possono seccare la pelle. Gli inibitori del recettore del fattore di crescita epidermico possono causare paronichia (rossore, calore e dolore lungo il margine dell'unghia) e screpolature delle dita delle mani e dei piedi. I cambiamenti della pelle e delle unghie possono aumentare e diminuire o risolversi spontaneamente. Per la maggior parte delle persone, ridurre la dose o interrompere la terapia per un breve periodo è il modo più efficace per gestire le reazioni cutanee moderate o gravi, legate alle terapie mirate. A volte possono essere somministrati antibiotici topici o orali per aiutare a ridurre i sintomi correlati alle eruzioni cutanee acneiformi indotte dalla terapia mirata. Sia le chemioterapie mirate che quelle non mirate possono rendere la pelle sensibile alla luce solare: è quindi essenziale stare lontano dalla luce solare diretta e indossare la protezione solare.

Mucosite

La mucosite è un'inflammatione e un'ulcerazione del rivestimento della bocca, della gola e del tratto digerente. La mucosite si verifica a causa dell'uccisione cellulare diretta da parte della chemioterapia, nonché a causa del rilascio di sottoprodotti ossidativi, infiammatori e metabolici.⁴⁴⁻⁴⁶ La mucosite può essere molto dolorosa e irritante, richiedendo farmaci antidolorifici e un'alterazione dell'apporto nutrizionale. I sintomi possono includere una sensazione anomala in bocca, arrossamento, gonfiore, piaghe, difficoltà a deglutire, sanguinamento e dolore in bocca. La mucosite può anche causare nausea e vomito. Possono essere usati farmaci sia per prevenire lo sviluppo che per curare della mucosite. È importante mantenere una buona alimentazione e una buona igiene orale, al fine di evitare che batteri o funghi anomali crescano all'interno della bocca. È anche importante mantenere la bocca e le labbra umide per evitare screpolature, che possono portare a infezioni. Il paziente deve evitare di usare uno spazzolino a setole dure e un collutorio a base di alcol, che possono irritare il rivestimento della bocca e delle gengive. Il paziente deve informare il medico di qualsiasi cambiamento nella bocca, incapacità di deglutire, dolore o fastidio durante la deglutizione, piaghe o macchie bianche nella bocca o sulla lingua, sanguinamento dalle gengive, febbre o altri segni di infezione. Farmaci e risciacqui orali (soluzioni saline, soluzioni di bicarbonato di sodio) possono alleviare i sintomi.

Ototossicità

I farmaci chemioterapici a base di platino utilizzati per il trattamento del NSCLC, come il cisplatino e il carboplatino, possono causare danni all'orecchio interno, perdita acuta dell'udito e ronzio nelle orecchie (tinnito).^{28, 47, 48} Altri farmaci come gli antibiotici e i diuretici possono produrre gli stessi effetti. La perdita dell'udito è indolore e può non essere notata fino a quando non diventa grave e irreversibile. Segni e sintomi di perdita dell'udito includono girare la testa durante una conversazione, aumentare il volume della televisione o della radio o il fatto che suoni risultano poco chiari, attutiti o bassi. Il paziente deve segnalare i cambiamenti dell'udito al medico, che può esaminare le orecchie e determinare se si è verificata la perdita dell'udito. Un test per la valutazione della capacità uditiva (audiogramma) può essere eseguito prima, durante o dopo la chemioterapia.

Tossicità oculari

I cambiamenti nella vista e le tossicità oculari sono effetti collaterali delle chemioterapie sistemiche e delle terapie mirate. Alcuni dei problemi agli occhi più comunemente riscontrati dai pazienti sono: blefarite (infiammazione delle palpebre, arrossamento, formazione di croste e desquamazione della pelle sulle palpebre); congiuntivite (infiammazione e arrossamento della congiuntiva); epifora (eccessiva produzione di lacrime); fotofobia (sensibilità alla luce); fotopsia (dolore oculare); tricomelia (ciglia lunghe che vengono indirizzate male o vanno verso l'interno invece che verso l'esterno); diplopia (visione doppia), corpi mobili intraoculari e visione offuscata. Il trattamento di tali effetti collaterali comprende: lacrime artificiali o lubrificanti, steroidi topici, farmaci antinfiammatori, buona igiene degli occhi, impacchi caldi, l'evitare l'esposizione alla luce e, occasionalmente, interrompere la chemioterapia. Il tempestivo rinvio a un oftalmologo è importante quando un paziente avverte un forte dolore, gonfiore, arrossamento o insorgenza improvvisa di qualsiasi problema della vista.^{49, 50}

Disfunzione cognitiva

Il cambiamento cognitivo, noto anche come "cervello da chemio", è una diminuzione dell'acutezza mentale. La chemioterapia è una delle tante cause di disfunzione cognitiva. I pazienti possono sviluppare disturbi della memoria, difficoltà a completare compiti, incapacità di apprendere nuove abilità, problemi con la ricerca di parole o il completamento di frasi, oggetti fuori posto, date confuse e una sensazione generale di lentezza mentale. I cambiamenti cognitivi possono essere a breve o lungo termine.

Il paziente deve informare i suoi medici quando il "cervello da chemio" interferisce con le loro normali attività quotidiane e la sua capacità di lavorare.^{51, 52}

Neuropatia periferica

Alcuni farmaci chemioterapici possono causare danni alle fibre nervose e portare a neuropatia periferica, causando intorpidimento, formicolio, bruciore e perdita di sensibilità vibratoria alle mani e ai piedi.^{28, 53} Le neuropatie periferiche possono interferire con le normali attività e possono causare difficoltà nell'esecuzione della motricità fine (movimenti come abbottonarsi una camicia, scrivere o raccogliere utensili). Anche guidare, camminare, cucinare o lavarsi i denti può diventare difficile. Temperature estremamente calde o fredde possono causare solo una sensazione di intorpidimento o formicolio, creando così le condizioni perché si verifichino gravi ustioni o lesioni da congelamento. Pertanto, è necessaria la massima cautela. Si consiglia ai pazienti di indossare guanti vicino al frigorifero / congelatore e presine durante la cottura. Le cadute dovrebbero essere evitate rimuovendo oggetti dal pavimento, proteggendo i tappeti, pulendo le fuoriuscite e illuminando una stanza prima di entrare.

Possono essere somministrati farmaci in caso di neuropatia periferica. Sebbene diversi farmaci non siano approvati dalla Food and Drug Administration degli Stati Uniti per il trattamento della neuropatia periferica, essi possono comunque diminuire i sintomi spiacevoli di intorpidimento e formicolio. Questi farmaci includono antidepressivi, farmaci antiepilettici come gabapentin, creme topiche che contengono capsaicina e creme anestetiche o cerotti che contengono lidocaina. Altre terapie utili sono l'agopuntura, la fisioterapia, il massaggio, la terapia occupazionale e la stimolazione elettrica transcutanea dei nervi (TENS), cui si aggiunge una terapia che utilizza corrente elettrica a bassa tensione per alleviare il dolore. Vedere il Capitolo 9: *Medicina integrativa, terapie complementari e medicina cinese nel cancro ai polmoni*.

Il paziente deve contattare il medico se la neuropatia periferica peggiora, interferisce con la propria cura personale o con le attività della vita quotidiana o provoca inciampo, caduta, perdita di equilibrio, lesioni o spasmi muscolari in bocca, alla mascella, alle dita delle mani o dei piedi.

Effetti collaterali dell'immunoterapia

Gli effetti collaterali della terapia immunitaria saranno discussi separatamente, poiché il loro meccanismo sviluppano e la loro terapia è solitamente diversa dagli effetti collaterali di altri trattamenti sistemici. I trattamenti di immunoterapia sono generalmente ben tollerati. Gli effetti collaterali più comuni sono affaticamento e mialgie. Di solito sono di basso grado. Gli eventi avversi immuno-correlati (IrAE) sono effetti unici, clas-

se-specifici sulle cellule sane della risposta infiammatoria. Sono causati dall'infiammazione che coinvolge cellule e organi sani. In generale, tali effetti sono di basso grado o lievi. Tuttavia, se lasciati osé e non gestiti, possono divenire gravi e persino pericolosi per la vita. IrAes possono influenzare qualsiasi organo del corpo. Il pattern di comparsa può essere: comparsa immediata subito dopo la prima dose, dopo diverse dosi e persino dopo l'interruzione della terapia. Possono colpire più organi per volta. La loro gravità può aumentare con la terapia di combinazione. Gli organi interessati sono elencati (ma non in maniera esaustiva) nella Tabella 3.^{28, 54-60}

La gestione dei IrAE include il ritardo o l'interruzione della terapia con gli inibitori del checkpoint immunitario. In molti casi, l'IrAe si risolverà da solo. Tuttavia, potrebbe essere necessario sottoporsi a ulteriori valutazioni, test e trattamenti per prevenire una progressione più grave dell'IrAE. Poiché questi sono di natura infiammatoria, gli steroidi vengono utilizzati per controllare e invertire l'infiammazione della maggior parte degli irAE. Il dosaggio degli steroidi dipende dalla gravità dell'IrAE e in genere continua per diverse settimane.⁵⁴⁻⁶⁰ È importante seguire scrupolosamente la terapia steroidea, poiché la mancanza o l'interruzione delle dosi può portare a una riacutizzazione della tossicità che può essere pericolosa per la vita. Possono essere prescritti ulteriori farmaci di supporto per ridurre al minimo gli effetti collaterali degli steroidi.

In alcuni casi, per trattare gli IrAE, può essere necessaria una terapia immunosoppressiva aggiuntiva. Gli irAE endocrini vengono solitamente trattati con la sostituzione dell'ormone endocrino che è carente. Nella maggior parte dei casi, il paziente richiederà la sostituzione ormonale per il resto della sua vita. Il team sanitario può consultarsi con altri specialisti per meglio gestire gli IRAE. È fondamentale che i pazienti notifichino immediatamente al team sanitario l'insorgenza di qualsiasi sintomo, in modo che questi possano essere adeguatamente valutati e trattati.

Tabella 3: *eventi avversi immuno-correlati (IrAE)*

| Organi e apparati | IrAE | Sintomi | Azioni da intraprendere |
|--------------------------|---|--|--|
| Gastrointestinale | Diarrea, colite, nausea, mucosite, perforazione intestinale | Dolore o crampi addominali, feci molli | Mantenere un'idratazione adeguata, evitare cibi piccanti |
| Dermatologico | Mucosite | Eruzione cutanea, prurito, vesciche, desquamazione della pelle, dolorabilità della bocca | Crema e protezione solare, lozioni emollienti |

| Organi e apparati | IrAE | Sintomi | Azioni da intraprendere |
|--------------------------|--|---|--|
| Polmone | Polmoniti | Mancanza di respiro, difficoltà a respirare, tosse, senso di costrizione toracica | Smettere di fumare, evitare di inalare irritanti |
| Endocrino | Ipotiroidismo, ipertiroidismo, insufficienza surrenalica, sindromi ipofisarie, iperglicemia, diabete | Stanchezza, palpitazioni, lentezza, mal di testa, diminuzione della concentrazione, ansia | Mantenere periodi adeguati di riposo |
| Fegato | Epatite (infiammazione del fegato) | Diminuzione della funzionalità del fegato, aumento degli enzimi epatici | Evitare di assumere farmaci da banco metabolizzati dal fegato (ad es. Paracetamolo), diminuire od azzerare il consumo di alcol |
| Reni | Nefrite | Diminuzione della funzione dei reni, aumento della ritenzione di liquidi | Evitare di assumere farmaci da banco metabolizzati dai reni (es. NSAIDS); Mantenere un'idratazione adeguata |
| Pancreas | Pancreatite | Nausea, dolori addominali, vomito | Evitare gli alcolici ed il cibo ad alto contenuto di grassi |
| Cuore | Pericardite, miocardite | Mancanza di respiro, aritmie, senso di costrizione o dolore al petto | Ridurre al minimo le interazioni fra farmaci, esaminando tutti i nuovi farmaci con il team sanitario |

| Organi e apparati | IrAE | Sintomi | Azioni da intraprendere |
|------------------------------------|--|---|---|
| Sistema muscolo-scheletrico | Mialgie, artralgie | Dolori o infiammazioni muscolari o articolari, ridotta mobilità delle articolazioni | Mantenere una buona attività fisica e la libertà di movimento |
| Sistema nervoso | Neuropatia periferica, miastenia grave, sindrome di Guillain Barre | Sensibilità ridotta, ridotta capacità di deambulazione | Prestare attenzione quando si maneggiano materiali caldi o freddi; potrebbe essere necessaria qualche forma di aiuto alla deambulazione |
| Occhi | Uveite, irite, congiuntivite | Visione alterata, secchezza, prurito, dolore, gonfiore | Colliri lubrificanti |

Conclusione

Il paziente deve parlare con il proprio oncologo o l'infermiere che lo segue degli effetti collaterali specifici che possono essere previsti dalla chemioterapia, dalla terapia mirata e dalla terapia immunitaria. Discutere come questi effetti collaterali potrebbero essere prevenuti e come saranno monitorati e trattati. È importante tenere un elenco della presenza e della gravità di tutti gli effetti collaterali riscontrati. Questo elenco può fornire all'oncologo preziose informazioni su come trattare i sintomi. Inoltre, il paziente deve tenere a disposizione i numeri di telefono dei propri medici e della clinica, in caso di gravi problemi, febbre alta o sintomi che richiedono cure mediche immediate.

Appendice 1. Farmaci chemioterapici per il cancro del polmone non a piccole cellule e comuni effetti collaterali *

| Farmaco chemioterapico | Comuni effetti collaterali |
|---|---|
| <p>Cisplatino (Cis-diamminedicloro platino, CDDP, Platinol®)</p> | <p>Danno renale (nefrotossicità), nausea e vomito, diminuzione della conta dei globuli rossi, dei globuli bianchi e delle piastrine (soppressione del midollo osseo), danni ai nervi (neurotossicità), perdita acuta dell'udito e ronzio nelle orecchie (ototossicità), danni agli occhi (tossicità oculare), sapore metallico dei cibi, perdita di appetito, perdita di capelli (alopecia), infertilità, alterazioni della funzionalità epatica, possibili eventi vascolari (infarto, ictus, formazione di coaguli), SIADH (sindrome da inappropriata secrezione di ormone antidiuretico)</p> |
| <p>Etoposide (VP-16, VePesid®)</p> | <p>Diminuzione della conta dei globuli rossi, dei globuli bianchi e delle piastrine (soppressione del midollo osseo), nausea e vomito, anoressia, perdita di capelli (alopecia), infiammazione e ulcerazione nella bocca, nella gola e nell'intestino (mucosite), reazione all'infusione (febbre, brividi, mancanza di respiro, aumento della frequenza cardiaca, gonfiore del viso e della lingua, pressione sanguigna bassa), sapore metallico in bocca durante l'infusione, arrossamento nel sito di iniezione, alterazioni della pelle (reazione di "richiamo delle radiazioni" - reazione cutanea sul sito che si stato precedentemente irradiato)</p> |
| <p>Carboplatino (Paraplatino®)</p> | <p>Danno renale (nefrotossicità), nausea e vomito, diminuzione della conta dei globuli rossi, dei globuli bianchi e delle piastrine (soppressione del midollo osseo), danno ai nervi (neurotossicità), perdita di capelli (alopecia), infertilità, alterazioni della funzionalità epatica, reazione allergica (eruzione cutanea, prurito, orticaria, mancanza di respiro, pressione sanguigna bassa)</p> |

| Farmaco chemioterapico | Comuni effetti collaterali |
|---------------------------------|--|
| Paclitaxel (Taxol®) | Diminuzione della conta dei globuli rossi, dei globuli bianchi e delle piastrine (soppressione del midollo osseo), reazione all'infusione (eruzione cutanea, vampate di calore, arrossamento della cute, mancanza di respiro, pressione sanguigna bassa), danni ai nervi (neurotossicità), variazioni della frequenza cardiaca, perdita di capelli (alopecia), infiammazione e ulcerazione della bocca, della gola e dell'intestino (mucosite), diarrea, alterazioni della funzionalità epatica e renale, alterazioni del letto ungueale (onicolisi) |
| Vinorelbine (Navelbine®) | Diminuzione della conta dei globuli rossi, dei globuli bianchi e delle piastrine (soppressione del midollo osseo), nausea e vomito, costipazione, diarrea, infiammazione e ulcerazione nella bocca, nella gola e nell'intestino (mucosite), alterazioni della funzionalità epatica, lesioni e infiammazioni della vena, alterazioni nervose (neurotossicità), perdita di capelli (alopecia), affaticamento generale, reazione all'infusione (mancanza di respiro, pressione sanguigna bassa, rossore al viso, eruzione cutanea), SIADH (sindrome da inappropriata secrezione di ormone antidiuretico) |
| Gemcitabina (Gemzar®) | Diminuzione della conta dei globuli rossi, dei globuli bianchi e delle piastrine (soppressione del midollo osseo), nausea e vomito, sintomi simil-influenzali (febbre, dolori muscolari e del corpo, brividi, mal di testa), alterazioni della funzionalità epatica, tossicità polmonare (mancanza di respiro o polmonite indotta da farmaci), reazione all'infusione (rossore e gonfiore del viso, mal di testa, mancanza di respiro, pressione sanguigna bassa), proteine o sangue nelle urine, eruzione cutanea sul torace e sulle estremità, gonfiore degli arti inferiori, reazioni cutanee da richiamo di radiazioni |

| Farmaco chemioterapico | Comuni effetti collaterali |
|---|---|
| Docetaxel (Taxotere®) | Diminuzione della conta dei globuli bianchi (neutropenia), reazione allergica (eruzione cutanea, arrossamento della pelle, pressione sanguigna bassa, mancanza di respiro), ritenzione di liquidi, eruzione cutanea pruriginosa secca (eruzione maculopapulare), perdita di capelli (alopecia), infiammazione e ulcerazione in bocca, gola e intestino (mucosite), diarrea, nausea e vomito, affaticamento generalizzato, alterazioni della funzionalità epatica e renale, flebite o gonfiore nel sito di iniezione |
| Pemetrexed (Alimta®) | Diminuzione della conta dei globuli rossi, dei globuli bianchi e delle piastrine (soppressione del midollo osseo), eruzione cutanea, diarrea, nausea e vomito, infiammazione e ulcerazione nella bocca, nella gola e nell'intestino (mucosite), affaticamento, alterazioni della funzionalità epatica e renale |
| Paclitaxel legato all'albumina (Abraxane®) | Mielosoppressione (diminuzione di globuli bianchi, globuli rossi e piastrine), disturbi oculari o visivi, affaticamento, indebolimento, alopecia, nausea, vomito, mucosite, tossicità epatica, neurotossicità (neuropatia periferica e parestesie), reazioni al sito di iniezione, tossicità cardiaca (dolore toracico, pressione sanguigna alta, frequenza cardiaca elevata, coaguli di sangue nei polmoni), edema periferico (gonfiore delle estremità) |
| Topotecan (Hycantin®) | Mielosoppressione, nausea, vomito, diarrea, dolore addominale, mal di testa, febbre, affaticamento, alopecia (perdita di capelli), tossicità epatica, sangue nelle urine |

* Adattato da Chu E e Devita VT. Manuale dei farmaci chemioterapici contro il cancro dei medici (2019).²⁸

Appendice 2. Farmaci ad azione mirata per il cancro del polmone non a piccole cellule e comuni effetti collaterali *

| Terapia mirata | Somministrazione | Effetti collaterali |
|-----------------------|-------------------------|----------------------------|
| Inibitori EGFR | | |

| Terapia mirata | Somministrazione | Effetti collaterali |
|--------------------------------|--|--|
| Osimertinib (Tagrisso®) | 80 mg per via orale, quotidiana, con o senza cibo | Diarrea, eruzione cutanea, pelle secca, alterazioni delle unghie (arrossamento, gonfiore, dolore, rottura delle unghie). Gravi effetti polmonari e cardiaci |
| Erlotinib (Tarceva®) | 150 mg per via orale, una volta al giorno, da assumere 1 ora prima o 2 ore dopo un pasto | Pelle secca e pruriginosa, eruzione cutanea acneiforme su viso e torace, diarrea, nausea e vomito, mucosite, aumento della tosse, mancanza di respiro, febbre, alterazioni della funzionalità epatica, anoressia, occhi rosa (congiuntivite), infiammazione della cornea (cheratite), alterazioni delle unghie (paronichia), anomalie della crescita dei capelli (alopecia, diradamento dei capelli con maggiore fragilità, oscuramento e aumento dello spessore di ciglia e sopracciglia), possibile emorragia gastrointestinale (GI) |
| Afatinib (Gilotrif®) | 40 mg per via orale, una volta al giorno, da assumere 1 ora prima o 2 ore dopo un pasto | Diarrea, eruzione cutanea, gonfiore delle pieghe delle unghie delle mani e dei piedi (paronichia), pelle secca, disturbi della pelle di tipo bolloso ed esfoliativo, diminuzione dell'appetito, stomatite, tossicità polmonare (malattia polmonare interstiziale), tossicità epatica, infiammazione della cornea (cheratite), alterazioni della vista, aumento del rischio di disfunzione cardiaca |

| Terapia mirata | Somministrazione | Effetti collaterali |
|---------------------------------|--|---|
| Gefitinib (Iressa®) | 250 mg per via orale, quotidiana, con o senza cibo | Alta pressione sanguigna, pelle secca e pruriginosa, eruzione cutanea acneiforme, alterazioni della funzionalità epatica, anoressia, nausea e vomito, mucosite, congiuntivite, infiammazione della cornea (cheratite), crescita anormale delle ciglia, infiammazione del follicolo delle ciglia (blefarite), possibile tosse con sangue o emorragia gastrointestinale (GI) |
| Dacomitinib (Vizimpro®) | 45 mg per via orale una volta al giorno senza cibo | Diarrea, eruzione cutanea, alterazioni delle unghie, ulcere alla bocca, diminuzione dell'appetito, pelle secca, perdita di peso, perdita di capelli, tosse, malattia polmonare interstiziale |
| Cetuximab (Erbitux®) | Per via endovenosa, di solito settimanalmente | Pelle pruriginosa e secca, eruzione cutanea acneiforme sul viso e sul torace, gonfiore delle pieghe delle unghie delle dita delle mani e dei piedi (paronichia), tossicità polmonare (tosse, mancanza di respiro, malattia polmonare interstiziale), reazione all'infusione (febbre, brividi, eruzione cutanea, arrossamento, affaticamento, mal di testa, mancanza di respiro, gonfiore delle labbra, bassa pressione sanguigna), basso contenuto di magnesio, malessere generalizzato |
| Necitumumab (Portrazza™) | Per via endovenosa per oltre 60 minuti di infusione, nei giorni 1 e 8 di ogni ciclo di 3 settimane | Eruzione cutanea, infiammazione degli occhi e delle dita (congiuntivite e paronichia), carenza di magnesio, debolezza muscolare, coaguli di sangue, reazione all'infusione |
| Inibitori EML4-ALK | | |

| Terapia mirata | Somministrazione | Effetti collaterali |
|-------------------------------|--|--|
| Alectinib (Alecensa®) | 600 mg ogni 12 ore (2 volte al giorno). Assumere quattro capsule da 150 mg ciascuna per un totale di 8 capsule al giorno. Assumere con il cibo | Affaticamento, costipazione, gonfiore a mani, piedi, caviglie e palpebre; Debolezza o sensibilità muscolare, tossicità polmonare (polmonite), epatica o cardiaca |
| Crizotinib (Xalkori®) | 250 mg per via orale, due volte al giorno con o senza cibo | Tossicità epatiche e renali, ridotta frequenza cardiaca e contrattilità miocardica, tossicità polmonare (diminuzione della funzione polmonare, polmonite, malattia polmonare interstiziale, mancanza di respiro, tosse) disturbi visivi (visione doppia e offuscata, corpi galleggianti / lampi, alterazioni della luminosità visiva, ridotta acuità visiva), diarrea, nausea, vomito, diminuzione dell'appetito, affaticamento, neuropatia periferica |
| Ceritinib (Zykadia™) | 750 mg per via orale, una volta al giorno a stomaco vuoto. Da assumere lontano dai pasti (2 ore, almeno) | Diarrea, nausea, vomito, dolore addominale, tossicità epatica, tossicità polmonare (malattia polmonare interstiziale / polmonite), disfunzione cardiaca, diminuzione della frequenza cardiaca, glicemia alta (iperglicemia), affaticamento, diminuzione dell'appetito, costipazione |
| Brigatinib (Alunbrig®) | 90 mg per via orale, una volta al giorno per i primi 7 giorni. Se ben tollerato aumentare a 180 mg per via orale una volta al giorno | Nausea, diarrea, affaticamento, tosse, mal di testa, tossicità polmonare (malattia polmonare interstiziale / polmonite), ipertensione, diminuzione della frequenza cardiaca, disturbi visivi, aumento dei livelli di zucchero nel sangue (iperglicemia), aumento degli enzimi pancreatici |

| Terapia mirata | Somministrazione | Effetti collaterali |
|---|---|--|
| Lorlatinib (Lorbrena®) | 100 mg per via orale una volta al giorno | Ritenzione di liquidi, neuropatia periferica, disturbi cognitivi, mancanza di respiro, affaticamento, aumento di peso, dolori articolari, cambiamenti dell'umore, diarrea, aumento dei lipidi, aritmia cardiaca |
| Inibitori BRAF V600E | | |
| Dabrafanib (Tafinlar®) e Trametinib (Mekinist®) | Dabrafanib: 150 mg per via orale due volte al giorno, almeno 1 ora prima o 2 ore dopo un pasto. Trametinib: 2 mg per via orale una volta al giorno, almeno 1 ora prima o 2 ore dopo un pasto | Mal di testa, febbre, dolori articolari, perdita di capelli, arrossamento delle mani e dei piedi, gonfiore e dolore; secondi tumori; sanguinamento, ingrossamento del cuore (cardiomiopatia), disturbi visivi, eruzione cutanea, iperglicemia, anemia, colite, trombosi venosa profonda ed embolia polmonare (coagulazione del sangue), malattia polmonare interstiziale |
| Inibitori ROS1 | | |
| Crizotinib (Xalkori®) | 250 mg per via orale, due volte al giorno con o senza cibo | Tossicità epatiche e renali, ridotta frequenza cardiaca e contrattilità miocardica, tossicità polmonare (diminuzione della funzione polmonare, polmonite, malattia polmonare interstiziale, mancanza di respiro, tosse) disturbi visivi (visione doppia e offuscata, corpi galleggianti / lampi, alterazioni della luminosità visiva, ridotta acuità visiva), diarrea, nausea, vomito, diminuzione dell'appetito, affaticamento, neuropatia periferica |
| Ceritinib (Zykadia™) | 750 mg per via orale, una volta al giorno a stomaco vuoto. Da assumere lontano dai pasti (2 ore, almeno) | Diarrea, nausea, vomito, dolore addominale, tossicità epatica, tossicità polmonare (malattia polmonare interstiziale / polmonite), disfunzione cardiaca, diminuzione della frequenza cardiaca, glicemia alta (iperglicemia), affaticamento, diminuzione dell'appetito, costipazione |

| Terapia mirata | Somministrazione | Effetti collaterali |
|----------------------------------|---|---|
| Lorlatinib (Lorbrena®) | 100 mg per via orale una volta al giorno | Ritenzione di liquidi, neuropatia periferica, disturbi cognitivi, mancanza di respiro, affaticamento, aumento di peso, dolori articolari, cambiamenti dell'umore, diarrea, aumento dei lipidi, aritmia cardiaca |
| Inibitori NTRK | | |
| Larotrectonib (Vitrakvi®) | 100 mg per via orale due volte al giorno | Affaticamento, nausea, vertigini, vomito, tosse, funzionalità epatica compromessa, costipazione, diarrea, neurotossicità, neuropatia periferica |
| Inibitori VEGF | | |
| Bevacizumab (Avastin®) | Somministrato per via endovenosa nell'arco di 90 minuti per la prima dose (30 mg) e successivamente, ogni 3 settimane | Sanguinamenti dal naso (epistassi), ipertensione, diminuzione della guarigione delle ferite, perforazione gastrointestinale, proteine nelle urine (proteinuria), reazione all'infusione (febbre, brividi, orticaria, rossore al viso, affaticamento, mal di testa, mancanza di respiro, gonfiore delle labbra, bassa pressione arteriosa), possibile sanguinamento polmonare (emorragia polmonare) o eventi vascolari (infarto, ictus), capogiri, depressione |
| Ramucirumab (Cyramza®) | Per via endovenosa in oltre 60 minuti ogni 2 settimane | Iperensione, diarrea, sanguinamento, coaguli di sangue, formazione di fistole e ritardata guarigione delle ferite |

| Terapia mirata | Somministrazione | Effetti collaterali |
|------------------------------|--|--|
| Sunitinib (Sunitent®) | 50 mg per via orale al giorno per 4 settimane ogni 6 settimane | Diminuzione della conta dei globuli rossi, dei globuli bianchi e delle piastrine (soppressione del midollo osseo), ipertensione, scolorimento giallastro della pelle, eruzione cutanea, secchezza o screpolature della pelle, sanguinamento dal naso (epistassi), affaticamento, diarrea, alterazione del gusto, dolore addominale, infiammazione e ulcerazione nella bocca, nella gola e nell'intestino (mucosite), aumento del rischio di disfunzione cardiaca, insufficienza surrenalica, ridotta funzionalità tiroidea (ipotiroidismo) |

* Adattato da Chu E e Devita VT. Manuale dei farmaci chemioterapici contro il cancro dei medici (2019) .28

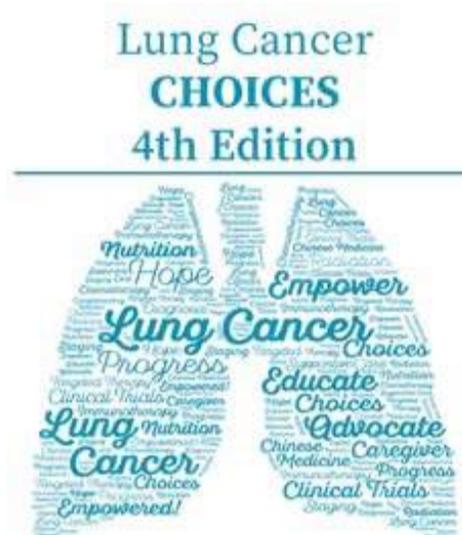
Appendice 3: *Farmaci immunoterapici approvati per il cancro del polmone non a piccole cellule*

| Immunoterapico | Bersaglio molecolare | Somministrazione |
|----------------------------------|----------------------|---|
| Nivolumab (Opdivo®) | PD-1 | Per via endovenosa in oltre 60 minuti ogni 2 o 4 settimane, in monoterapia di seconda linea |
| Pembrolizumab (Keytruda®) | PD-1 | Per via endovenosa in 30 minuti ogni 3 settimane. Prima linea: combinazione con chemioterapia o monoterapia ogni 3 settimane. Seconda linea: monoterapia ogni 3 settimane |

| Immunoterapico | Bersaglio molecolare | Somministrazione |
|-------------------------------------|-----------------------------|---|
| Atezolizumab (Tecentriq®) | PD-L1 | Via endovenosa, in 30 minuti. Prima linea: combinazione con chemioterapia e Bevacizumab ogni 3 settimane o in monoterapia ogni 2, 3 o 4 settimane Seconda linea: agente singolo |
| Durvalumab (Imfinzi®) | PD-L1 | Endovenosa per oltre 30 minuti ogni 2 settimane, in monoterapia dopo chemioterapia e radioterapia |

* Adattato da Chu E e Devita VT. Manuale dei farmaci chemioterapici contro il cancro dei medici (2019) .28

Capitolo 5



Trattamento del carcinoma polmonare a piccole cellule

Leora Horn MD, MSc, Join Y. Luh MD, FACP e Charles R. Thomas, Jr. MD

Introduzione

Si stima che nel 2019 verranno diagnosticati negli Stati Uniti 228.150 nuovi casi di cancro ai polmoni. Esistono due tipi principali di cancro ai polmoni, il carcinoma polmonare non a piccole cellule e il carcinoma polmonare a piccole cellule. Il carcinoma polmonare a piccole cellule (SCLC) rappresenterà dal 12 al 15% di tutte le nuove diagnosi di cancro al polmone e circa 30.000 decessi.¹ È importante che tutti i pazienti con carcinoma polmonare sappiano quale tipo di cancro hanno perché i trattamenti per ogni tipo di tumore sono diversi e il trattamento per un tipo potrebbe non essere efficace per un altro.

Questo capitolo esaminerà l'approccio al cancro del polmone a piccole cellule. Vedere il Capitolo 3: Terapia sistemica per il carcinoma polmonare non a piccole cellule (NSCLC).

Segni e sintomi

Il tipico paziente con carcinoma polmonare a piccole cellule (SCLC) ha una storia di fumo, ma può anche essere un fumatore o ex fumatore di entrambi i sessi, di solito nella settima decade di vita. I pazienti possono presentare sintomi, segni e anomalie nei test di laboratorio causati direttamente dal tumore primario, dalla diffusione del tumore all'interno della cavità toracica o dalla diffusione a distanza; oltre a quelli correlati alla presenza di sindromi paraneoplastiche.²⁻³ I pazienti possono presentare sintomi di mancanza di respiro, tosse o dolore toracico dovuto all'interessamento della gabbia toracica. Per i pazienti con malattia al di fuori del torace, i sintomi possono dipendere dal tipo di diffusione metastatica, come, ad esempio, dolore alle ossa per le metastasi scheletriche o mal di testa e vertigini nei pazienti con interessamento secondario del SNC. I sintomi costituzionali possono includere debolezza, perdita di appetito, perdita di peso o febbre.³⁻⁵ A parte la brevità della durata dei sintomi, questi parametri non riescono a distinguere chiaramente lo SCLC dal NSCLC.

Prima del trattamento

Biopsia

Prima di iniziare il trattamento, è importante eseguire una biopsia per confermare la diagnosi di carcinoma polmonare a piccole cellule. Una biopsia si ottiene quando un pezzo di tessuto viene prelevato ed esaminato al microscopio. Il tipo di biopsia eseguita dipende dalla posizione del tumore.

Molti metodi diversi possono essere utilizzati per ottenere una biopsia, tra cui:

Broncoscopia: il paziente viene addormentato con l'anestesia e un tubo molto sottile viene inserito attraverso la bocca o il naso e spinto nei polmoni. Questa procedura può essere utilizzata per campionare del tessuto polmonare o un linfonodo all'interno del torace. L'ecografia può essere utilizzata nella cosiddetta broncoscopia eco-guidata (EBUS), per assistere la procedura biotipica.

Biopsia TC o eco-guidata: un ago guidato da una TAC o da un'ecografia viene fatto passare attraverso la pelle per ottenere un pezzo di tessuto.

Toracentesi: in alcuni pazienti che presentano liquido nel torace, un ago può essere inserito nel torace e il liquido rimosso. Il fluido viene inviato per la ricerca delle cellule tumorali.

Chirurgia: raramente è necessario operare, per ottenere il tessuto e per fare la diagnosi di cancro.

Sebbene non sia comune, se non c'è abbastanza tessuto nella biopsia originale, una seconda biopsia potrebbe essere richiesta.

Dopo la biopsia, il campione bioptico viene inviato a un patologo, un medico specializzato nell'analisi di campioni di tessuto. Il patologo farà la diagnosi e determinerà di che tipo di cancro si tratta. Il carcinoma polmonare a piccole cellule può presentarsi da solo o insieme ad altri tumori. (Figura 1)

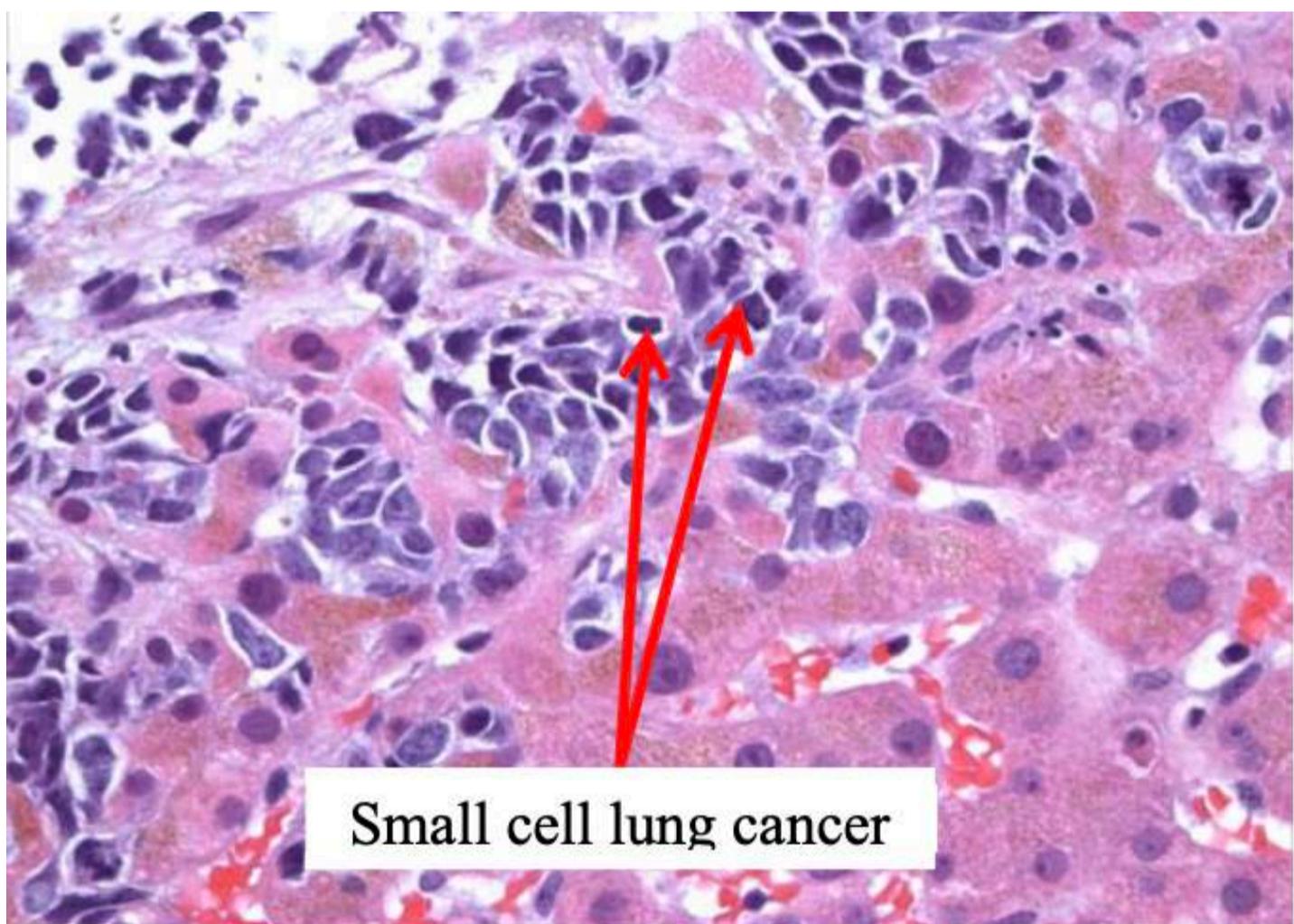


Figura 1. Immagine microscopica di un cancro del polmone a piccole cellule scattata con un microscopio (le cellule tumorali sono le piccole cellule viola nella metà superiore dell'immagine, indicate dalle frecce rosse).

Test radiologici

Una volta stabilita la diagnosi, verranno eseguiti gli studi di imaging radiografico per determinare la posizione del cancro all'interno del corpo. Lo scopo di questi test è stadiare il tumore, determinare se il trattamento sarà o meno curativo. Alcuni di questi test potrebbero essere stati eseguiti prima della biopsia e potrebbe non essere necessario ripeterli.

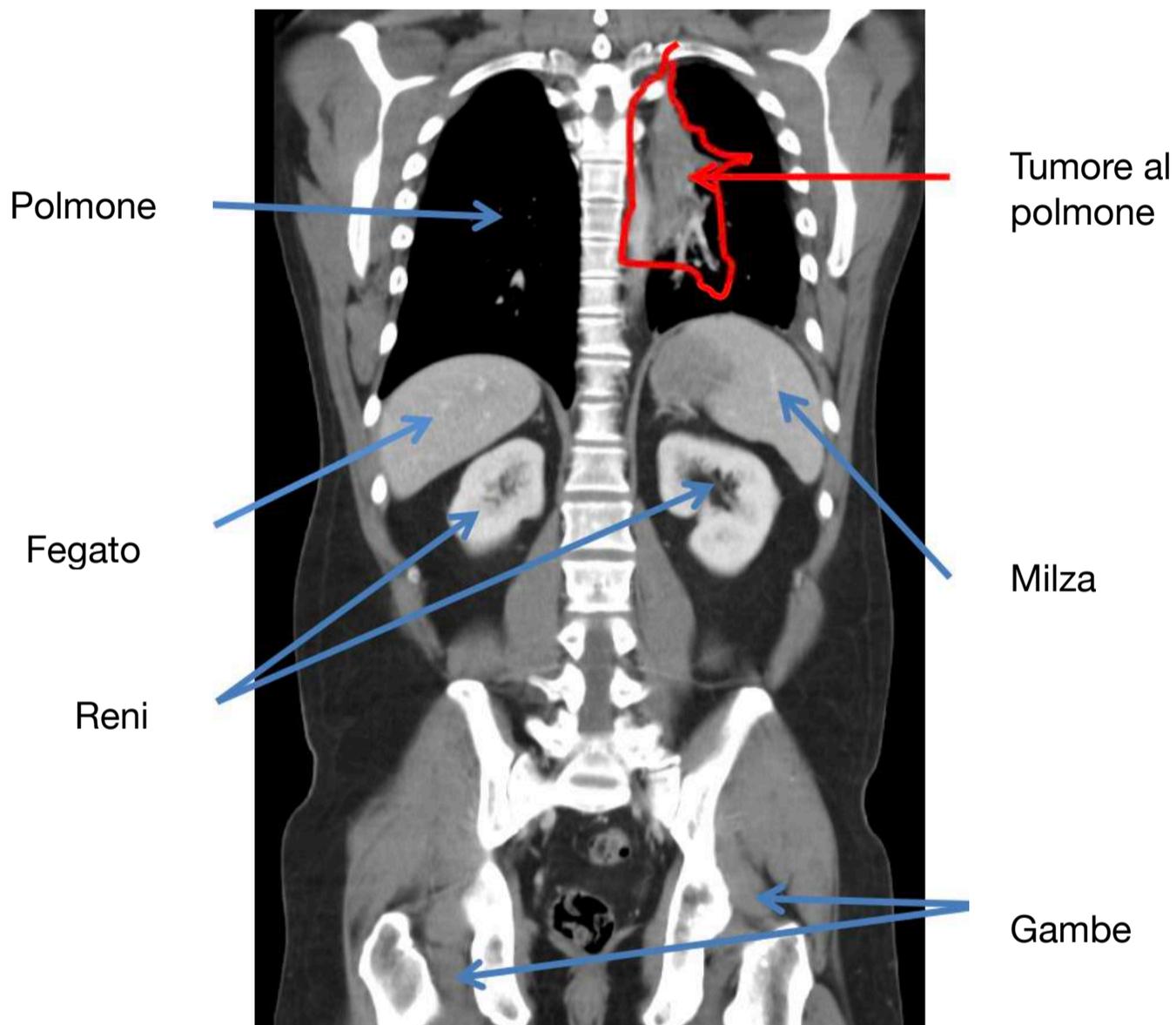


Figura 2. Scansione TC del torace e dell'addome con un cancro al polmone sinistro.

Scansione TC (TAC o CT) del torace, dell'addome e del bacino: questo test ha lo scopo di ricercare la presenza del cancro che può trovarsi nei polmoni, nei linfonodi, nel fegato, nelle ghiandole surrenali, nelle ossa e in altri organi. (Figura 2)

Risonanza magnetica (MRI o RMN) del cervello: questo test viene eseguito perché il cancro del polmone a piccole cellule può diffondersi al cervello. Alcuni pazienti non possono sottoporsi a una risonanza magnetica e al suo posto può essere eseguita una scansione TC del cervello.

Scintigrafia ossea: questo test viene eseguito perché il cancro del polmone a piccole cellule può diffondersi alle ossa. Se un paziente sta effettuando una scansione PET, generalmente non è necessaria una scintigrafia ossea.

Tomografia ad emissione di positroni (PET): poiché il carcinoma polmonare a piccole cellule può diffondersi in qualsiasi parte del corpo, questo test viene eseguito per osservare l'intero corpo, ad eccezione del cervello. (Figura 3)

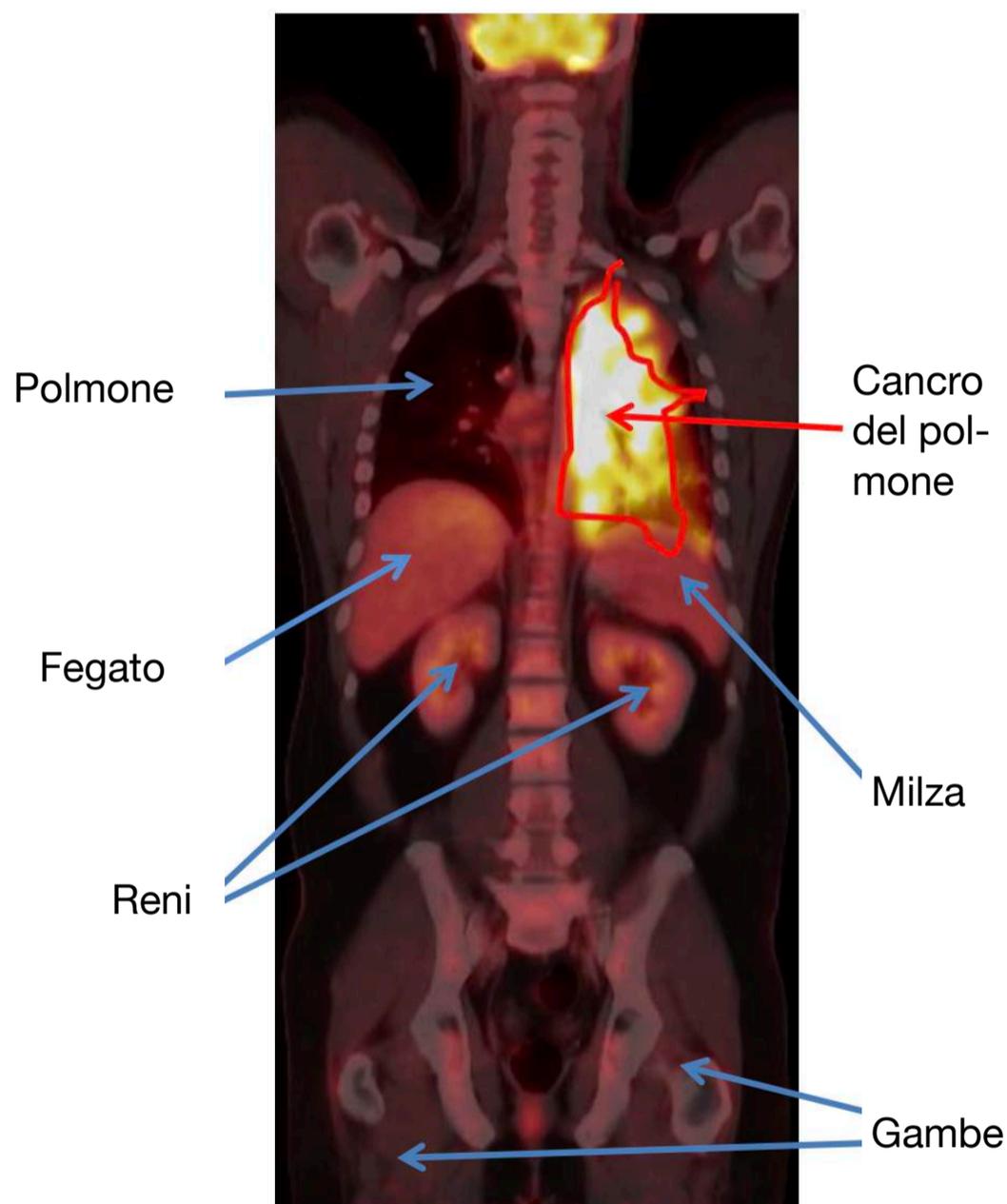


Figura 3. Tomografia ad emissione di positroni (PET) che mostra il coinvolgimento del cancro nel polmone sinistro.

Analisi del sangue

Prima di iniziare il trattamento per il cancro del polmone, sono necessari gli esami del sangue che consentono di valutare il funzionamento dei diversi organi del corpo. I risultati possono influire sul trattamento che andrà prescritto. Questi test sono descritti

di seguito e vengono comunemente eseguiti nella maggior parte dei pazienti con diagnosi di cancro e possono essere ripetuti regolarmente durante o dopo il trattamento.

Esami renali: creatinina e azoto ureico nel sangue (BUN)

Test del fegato: alanina transaminasi (ALT), aspartato aminotransferasi (AST), fosfatasi alcalina e bilirubina.

Esami del midollo osseo: emocromo completo

Elettroliti: sodio, potassio cloruro, fosfato e magnesio.

Stadiazione

Lo stadio è un'indicazione delle dimensioni e della posizione del cancro. Circa il 60-70% dei pazienti con diagnosi di carcinoma polmonare a piccole cellule presenterà una malattia in stadio esteso (o stadio IV) già alla diagnosi. Sebbene vi sia un cambiamento nelle raccomandazioni per la stadiazione del carcinoma polmonare a piccole cellule, la maggior parte dei pazienti viene ancora diagnosticata utilizzando il tradizionale sistema di stadiazione della **malattia in stadio limitato** e della **malattia in stadio esteso**.⁶ I pazienti con malattia in stadio limitato hanno un cancro confinato al polmone che può essere trattato con una combinazione di chemioterapia e radioterapia e l'obiettivo della terapia è generalmente la cura. I pazienti con malattia in stadio esteso hanno un cancro che si è diffuso all'interno o oltre il polmone e il cancro potrebbe non essere curato né con la terapia sistemica né con la radioterapia.

Il sistema di stadiazione **Tumore-Linfonodi-Metastasi** è di più recente uso ed è utilizzato soprattutto per lo stadio di piccoli tumori. Utilizzando questo sistema, il carcinoma polmonare a piccole cellule può essere stadiato come: Stadio I, II, III (che corrispondono alla malattia in stadio limitato) e Stadio IV che è lo stesso della malattia in stadio esteso. È fondamentale conoscere lo stadio di malattia prima di iniziare il trattamento.

Trattamento per il cancro del polmone a piccole cellule in stadio limitato

Chirurgia

La chirurgia non è comunemente utilizzata nel trattamento del carcinoma polmonare a piccole cellule, ad eccezione che nei pazienti con tumori di piccole dimensioni e limitati al polmone. Prima dell'intervento chirurgico il campionamento dei linfonodi viene eseguito tramite uno dei due metodi seguenti:

La biopsia con ecografia endobronchiale (EBUS). come su menzionato, è una procedura in cui un tubo (broncoscopio) viene inserito -attraverso la bocca o il naso- nelle vie aeree e viene utilizzato un dispositivo a ultrasuoni per identificare i linfonodi che verranno sottoposti a biopsia. Questo è diventato il metodo preferito per campionare i linfonodi in pazienti con sospetti tumori.

La mediastinoscopia è usata raramente oggi, tranne nei casi di linfonodi a cui non è possibile accedere tramite EBUS. Si tratta di un intervento chirurgico minore in cui viene praticata una piccola incisione nella parte inferiore del collo e una telecamera viene posizionata nella parte anteriore del torace per identificare i linfonodi da biopsiare.

Se viene eseguito un intervento chirurgico per rimuovere il tumore dal polmone, la chemioterapia è raccomandata, una volta che il paziente si è ripreso dall'intervento, per trattare la malattia microscopica, cioè le cellule tumorali che possono essere presenti ma non sono visibili con alcun esame diagnostico o ad occhio nudo durante l'intervento. Se il successivo esame isto-patologico del tumore asportato dimostra che i linfonodi satelliti erano coinvolti al momento dell'intervento, potrebbe essere necessaria anche la radioterapia post-intervento.

A causa della natura estesa e infiltrativa del cancro del polmone a piccole cellule, la chirurgia non è stata tradizionalmente una parte della gestione del cancro del polmone a piccole cellule. Infatti, solo il 5% circa dei pazienti con carcinoma polmonare a piccole cellule è effettivamente in stadio I e si può operare. In effetti, la chirurgia è considerata solo per gli stadi I, (T1-2, N0, M0), che siano stati sottoposti a campionamento dei linfonodi mediastinici (della stessa metà torace) e che siano risultati non coinvolti.⁷ I casi di carcinoma polmonare a piccole cellule oltre lo stadio I (T2, N0, M0), anche in assenza di metastasi a distanza, vengono tipicamente trattati sia con la chemioterapia che con la radiazione del torace.

Combinazione di chemioterapia e radioterapia

La chemioterapia e la radioterapia combinate sono raccomandate per la maggior parte dei pazienti con malattia in stadio limitato. Un oncologo medico supervisionerà la chemioterapia e l'oncologo radioterapico supervisionerà la radioterapia durante il trattamento.

Se il paziente è un fumatore corrente, smettere di fumare è molto importante prima di iniziare la terapia. Diversi studi hanno suggerito che i pazienti che smettono di fumare

durante la terapia hanno maggiori possibilità di guarigione e vivono più a lungo rispetto ai pazienti che continuano a fumare.⁸ I pazienti possono chiedere ai loro medici quali centri per la dissuasione al fumo potranno aiutarli a smettere di fumare. Ulteriori informazioni sono disponibili chiamando il numero 1-800-QUIT-NOW o consultando il sito www.smokefree.gov.

Chemioterapia

La chemioterapia rimane la spina dorsale nel trattamento dei pazienti con carcinoma polmonare a piccole cellule.⁷ Anche i pazienti che hanno avuto un intervento chirurgico per rimuovere il cancro richiederanno la chemioterapia una volta che si saranno ripresi dall'intervento.

Una combinazione di platino (cisplatino o carboplatino) più etoposide è il regime chemioterapico più comune per il trattamento del carcinoma polmonare a piccole cellule negli Stati Uniti.⁹ Questo regime viene somministrato nell'arco di 3 giorni ogni 3 settimane. Ogni somministrazione trisettimanale della chemioterapia è chiamata "ciclo". Tra un ciclo e l'altro il corpo si riprende dagli effetti collaterali della chemioterapia e si prepara per il trattamento successivo. La chemioterapia per la malattia in stadio limitato viene solitamente somministrata per 4 cicli, due cicli con radioterapia e due cicli senza.

La chemioterapia viene somministrata attraverso un ago posto in una vena. Alcuni pazienti possono avere una flebo inserita direttamente nella vena che può essere rimossa ogni giorno alla fine del trattamento, altri pazienti possono richiedere un catetere inserito perifericamente (PICC) nella vena e rimane nella vena durante il trattamento o in una vena centrale (PORT).

Il platino e l'etoposide vengono entrambi somministrati il primo giorno e possono richiedere da 4 a 6 ore a causa dei liquidi e dei farmaci aggiuntivi che vengono somministrati prima della chemioterapia. L'etoposide viene somministrato poi da solo il secondo e il terzo giorno del ciclo e possono essere necessarie circa due ore per somministrarlo.

La maggior parte delle persone non avverte nulla di insolito durante la chemioterapia. Tuttavia, possono verificarsi effetti collaterali dopo la somministrazione della stessa.

Effetti collaterali della chemioterapia

La maggior parte dei pazienti non ha effetti collaterali significativi dalla chemioterapia a causa delle numerose terapie di supporto disponibili. Tuttavia, gli effetti collaterali importanti da ricordare sono:

Aumento del rischio di infezione: questo è uno degli effetti collaterali più gravi della chemioterapia. Qualsiasi paziente con la febbre, durante la chemioterapia deve consultare immediatamente un medico.

Tuttavia, alcuni pazienti potrebbero non avere la febbre e invece sviluppare sintomi simili all'influenza, tosse, mancanza di respiro, dolore durante la minzione, diarrea o dolore all'orecchio, tra gli altri sintomi.

L'aumento del rischio di infezione con la chemioterapia è dovuto al fatto che la chemioterapia uccide i globuli bianchi, che difendono il corpo dalle infezioni. Tuttavia, i globuli bianchi ricrescono tra ogni ciclo. Per precauzione, è importante che i pazienti si lavino le mani regolarmente, evitino grandi folle e persone ammalate e mangino cibo proveniente da un produttore affidabile.

Affaticamento: sia la chemioterapia che la radioterapia possono causare affaticamento. Questo è normalmente il peggiore nei primi giorni dopo la chemioterapia e di solito migliora durante la seconda e la terza settimana di ogni ciclo. La fatica può accumularsi, sia con l'aumento dei cicli di chemioterapia che di giorni di radioterapia. La fatica tipicamente migliora una volta che la terapia è stata completata.

Nausea e vomito: questi sono entrambi meno comuni con l'uso recente di potenti farmaci anti-nausea. Il farmaco può essere somministrato con la chemioterapia e va portato a casa, come preventivo o da utilizzare secondo necessità. I farmaci più utilizzati sono: ondansetron, granisetron, desametasone, prometazina, proclorperazina, metoclopramide e lorazepam: possono essere somministrati con la terapia, o sono da assumere a casa.

Perdita di capelli: la caduta dei capelli si verifica in genere entro 3 settimane dall'inizio della chemioterapia. I capelli spesso iniziano a tornare circa un mese dopo aver completato la chemioterapia, ma la ricrescita è ritardata nei pazienti trattati anche con radiazioni al cranio.

Altri effetti collaterali: altri effetti collaterali della terapia includono ulcere alla bocca, perdita di appetito, diarrea, lividi e sanguinamento facili, disidratazione e danni ai reni, ronzio nelle orecchie o intorpidimento e formicolio alle dita delle mani e dei piedi. Tutti gli effetti collaterali dovrebbero essere discussi con un oncologo.

Radioterapia

Le tecniche di radioterapia per il trattamento del carcinoma polmonare a piccole cellule in stadio limitato sono simili a quanto viene fatto per il carcinoma polmonare non a piccole cellule dallo stadio IIIA a IIIB. La radioterapia viene somministrata con 4-6 cicli concomitanti di chemioterapia. Lo stesso approccio multidisciplinare viene utilizzato per la consultazione, la simulazione, la pianificazione del trattamento, l'educazione del paziente, l'erogazione del trattamento e la garanzia della qualità.

A differenza dei tumori polmonari non a piccole cellule, i tumori polmonari a piccole cellule in stadio limitato vengono trattati al meglio con radiazioni due volte al giorno utilizzando una dose inferiore per trattamento, ad almeno 6 ore di distanza. Sebbene un famoso studio clinico abbia dimostrato che i pazienti con carcinoma polmonare a piccole cellule in stadio limitato hanno ottenuto risultati migliori con trattamenti effettuati due volte al giorno (4500 cGy in 150 frazioni di cGy somministrati due volte al giorno, su 30 trattamenti in 3 settimane), il confronto era stato fatto con un dose più bassa di radiazioni una volta al giorno che nessuno oggi usa (4500 cGy in frazioni di 180 cGy somministrate una volta al giorno per 25 trattamenti).¹⁰ Il trattamento di un paziente due volte al giorno è più difficile per il paziente a causa dell'aumento del tempo di trattamento giornaliero e aumenta gli effetti collaterali acuti. Pertanto, in pratica, molti oncologi radioterapisti tratteranno i pazienti con una dose totale da 6000 a 7000 cGy in frazioni da 180 a 200 cGy.¹¹ Tuttavia, un'altro studio clinico ha ancora dimostrato che 30 giorni frazioni di 150 cGy due volte al giorno per 19 giorni hanno una sopravvivenza mediana migliore (30 mesi contro 25 mesi) di 33 frazioni di 200 cGy una volta al giorno per 45 giorni (entrambi gli schemi somministrati con la chemioterapia cisplatino-etoposide).¹²

Come accennato nella sezione sulla chirurgia, a causa della facile diffusibilità del carcinoma polmonare a piccole cellule e il fatto che si diffonda ai linfonodi nel mezzo del torace è così comune, la SBRT (radioterapia corporea stereotassica) non è ancora raccomandata come standard di trattamento ed è ancora considerata sperimentale, anche se alcune ricerche abbiano mostrato risultati promettenti.¹³

Effetti collaterali delle radiazioni

Gli effetti collaterali della radiazione toracica del carcinoma polmonare a piccole cellule sono simili a quelli della radiazione toracica nel carcinoma polmonare non a piccole cellule.

Gli effetti collaterali acuti si verificano quando un paziente riceve radioterapia polmonare con o senza chemioterapia. Questi includono:

- arrossamento e irritazione della pelle sovrastante i portali di radioterapia;
- infiammazione dell'esofago (esofagite) che causa bruciore di stomaco o sensazione che qualcosa sia bloccato in gola;
- irritazione del polmone che causa una tosse secca;

- infiammazione del sacco che circonda il cuore che causa dolore al petto (pericardite);
- sensazioni di scosse elettriche nella parte bassa della schiena o nelle gambe quando si piega il collo (segno di Lhermitte) e
- stanchezza generalizzata.

Questi effetti collaterali acuti si risolvono in genere 2 settimane dopo aver completato la radioterapia del torace.

Gli effetti collaterali subacuti si verificano da 1 a 6 mesi dopo il completamento della radioterapia. Questi effetti collaterali sono meno frequenti e possono includere polmonite da radiazioni, che è un'infiammazione del polmone che causa dolore toracico, febbre e tosse.¹⁴ Come menzionato sopra nella sezione sulla pianificazione del trattamento, la polmonite da radiazioni si verifica raramente, specialmente quando il V20 (volume di entrambi i polmoni che ricevono ≥ 20 Gy o 2000 cGy) non è superiore al 35%. Il tuo radioterapista, il dosimetrista e il fisico lavorano duramente insieme per garantire che la minor quantità possibile di radiazioni vada al polmone sano, senza sacrificare la copertura del tumore. Il trattamento della polmonite da radiazioni è basata sui corticosteroidi come il prednisone o il desametasone.

Gli effetti collaterali a lungo termine della radioterapia polmonare includono la fibrosi polmonare (cicatizzazione permanente del tessuto polmonare irradiato), la fibrosi esofagea e stenosi (cicatizzazione e restringimento dell'esofago che causa difficoltà a deglutire ed è trattata con dilatazione esofagea), pericardite costrittiva (restringimento del sacco che circonda il cuore, che può richiedere la sua rimozione chirurgica) e danni al muscolo cardiaco e ai vasi sanguigni che possono aumentare il rischio di insufficienza cardiaca e infarto. Questi effetti collaterali a lungo termine sono rari perché le moderne tecniche di radioterapia hanno portato a un migliore risparmio di tessuti e organi normali.

Irradiazione cranica profilattica (PCI)

Poiché il rischio di metastasi cerebrali nel carcinoma polmonare a piccole cellule è così alto, la risonanza magnetica del cervello con contrasto fa parte dell'elaborazione della stadiazione per il carcinoma polmonare a piccole cellule in stadio limitato. Circa il 20% dei pazienti con carcinoma polmonare a piccole cellule avrà già metastasi cerebrali al momento della diagnosi.¹⁵ L'irradiazione cranica profilattica (PCI) consiste nel somministrare la radioterapia all'intero cervello (chiamata anche radioterapia dell'intero cervello, WBRT) nei pazienti senza metastasi cerebrali alla Risonanza Magnetica, al fine di ridurre il rischio di sviluppare successivamente delle metastasi cerebrali

(rischio in 3 anni compreso fra il 59% e il 33% per i pazienti con carcinoma polmonare a piccole cellule in stadio limitato).¹⁶ La dose standard è di 2500 cGy somministrata in frazioni di 250 cGy in 10 trattamenti. PCI include l'intero cervello (come l'intera radiazione cerebrale) includendo anche il midollo spinale fino al livello della vertebra C2. La PCI è attualmente raccomandata per tutti i pazienti con carcinoma polmonare a piccole cellule in stadio limitato che hanno una buona risposta alla chemioterapia e alle radiazioni. Tuttavia, il tuo radioterapista dovrebbe discutere approfonditamente con te i benefici e i rischi della radiazione dell'intero cervello prima di prendere una decisione in merito. Se scegli di non ricevere PCI, è necessario eseguire una risonanza magnetica cerebrale ogni 3-4 mesi per monitorarti da vicino.

Follow-up

Al termine della terapia, i pazienti vengono seguiti regolarmente fino a quando non si sono ripresi da tutti gli effetti collaterali. La maggior parte degli effetti collaterali di solito inizia a migliorare circa quattro settimane dopo aver completato la chemioterapia, con più forze fisiche e aumento dell'appetito. Tuttavia, l'irradiazione cranica profilattica che inizia circa un mese dopo il completamento della chemioterapia può ritardare il recupero.

Possono verificarsi effetti collaterali tardivi come l'infiammazione dei polmoni (polmonite da raggi) o altri effetti collaterali da radiazioni. Per questo motivo, è importante informare i medici di eventuali nuovi sintomi che si verificano al termine del trattamento.

Si consigliano visite regolari con un medico oncologo inizialmente ogni uno o due mesi, quindi meno frequentemente se il paziente si sente bene. Ad ogni visita il medico esaminerà i sintomi ed eseguirà un esame fisico. Una scansione TC del torace e delle analisi del sangue verrà eseguita inizialmente ogni due o quattro mesi, ogni quattro o sei mesi dopo e ogni anno dopo tre anni.

Prognosi

Lo scopo del trattamento per il carcinoma polmonare a piccole cellule limitato è quello di curare il cancro. Si prevede che il 70-90% dei pazienti che ricevono la terapia avrà una risposta, con la riduzione del volume del cancro. Tuttavia, c'è un alto rischio di recidiva e solo il 25% dei pazienti è vivo a cinque anni. Per i pazienti che non desiderano ricevere un trattamento o non sono in grado di ricevere il trattamento, la sopravvivenza attesa è inferiore.

Trattamento per carcinoma polmonare a piccole cellule in stadio esteso

I pazienti con carcinoma polmonare a piccole cellule in stadio esteso hanno un cancro che si è diffuso all'interno e/o all'esterno dei polmoni. Per la prima volta in tre decenni abbiamo visto progressi nel trattamento di pazienti con malattia in stadio esteso, grazie alla combinazione di chemioterapia e immunoterapia. La radioterapia può essere utilizzata per il consolidamento o per il controllo dei sintomi durante o dopo la chemioterapia. La chirurgia è generalmente sconsigliata.

Chemioterapia

Simile a quella dei pazienti con malattia in stadio limitato, la chemioterapia consiste in un doppietta di platino (cisplatino o carboplatino) ed etoposide, in combinazione con l'immunoterapia per i pazienti in Nord America ed Europa. Il trattamento viene somministrato nell'arco di 3 giorni con platino ed etoposide somministrati il primo giorno insieme ad atezolizumab e poi etoposide da soli il giorno 2 e 3 per quattro cicli, con ogni trattamento a 21 giorni di distanza. Dopo quattro cicli l'atezolizumab viene continuato come terapia di mantenimento fino a quando il trattamento rimane efficace. Il trattamento viene somministrato attraverso una vena utilizzando un ago inserito nel braccio o un PICC o PORT come descritto sopra. Il trattamento viene generalmente somministrato in regime ambulatoriale e può richiedere 4-6 ore il primo giorno e poi circa due ore il secondo e il terzo giorno. Prima del trattamento del primo giorno viene eseguito un esame del sangue per assicurarsi che la chemioterapia è fattibile e a che dosaggio. Verrai anche visitato dal tuo medico oncologo o da un altro membro del team sanitario. Tra un ciclo e l'altro il corpo si riprende dagli effetti collaterali della chemioterapia e dell'immunoterapia e si prepara per il trattamento successivo. La chemioterapia per la malattia in stadio esteso viene solitamente somministrata per 4 cicli con immunoterapia, seguita da immunoterapia di mantenimento ogni 3 settimane e studio di imaging (TAC) eseguito ogni 2-3 cicli.

Immunoterapia

Gli inibitori del checkpoint immunitario sono stati approvati per il trattamento di diversi tipi di tumore, inclusi i pazienti con carcinoma polmonare a piccole cellule. Questi agenti agiscono in modo molto diverso dalla chemioterapia, esplicando la loro azione sulle proteine espresse sulle cellule tumorali e sui linfociti T, che normalmente impedi-

scono al corpo di riconoscere le cellule tumorali come estranee. Quando queste proteine vengono bloccate, le cellule T vengono attivate e diventano capaci di uccidere le cellule tumorali. Attualmente, **atezolizumab** è approvato in combinazione con la chemioterapia come opzione di prima linea per i pazienti con carcinoma polmonare a piccole cellule.¹⁷ **Durvalumab** ha anche mostrato risultati promettenti in combinazione con la chemioterapia a base di platino, ma non è ancora stato approvato. Nivolumab e Pembrolizumab sono approvati in terza linea per i pazienti che sono andati in progressione dopo la chemioterapia a base di platino e un'altro regime chemioterapico di seconda linea. Non tutti i pazienti sono candidati al trattamento con l'immunoterapia. Questi agenti generalmente non sono raccomandati per i pazienti con una storia di malattia autoimmune, trapianto di organi o alcune sindromi paraneoplastiche.¹⁸⁻¹⁹

Radioterapia toracica

La combinazione di chemioterapia e radioterapia non è tipicamente somministrata a pazienti con carcinoma polmonare a piccole cellule in stadio esteso. Tuttavia, è possibile somministrare la radioterapia per alleviare i sintomi, come dolore, mancanza di respiro, difficoltà a deglutire e/o blocco di un bronco, mentre il paziente attende di iniziare la chemioterapia. Il cancro del polmone a piccole cellule è la causa più comune

(75-80%) della sindrome della vena cava superiore (SVC), una condizione causata da un tumore di grandi dimensioni che comprime la vena cava superiore causando gonfiore del viso, del collo e della parte superiore delle braccia; fiato corto; e tosse.²⁰ La radioterapia toracica nel carcinoma polmonare a piccole cellule in stadio esteso viene somministrata caso per caso e, se somministrata, a volte può essere somministrata dopo alcuni cicli di chemioterapia per trattare una eventuale localizzazione tumorale rimasta. Nonostante il fatto che la radiazione toracica non sia utilizzata di routine nel carcinoma polmonare a piccole cellule in stadio esteso, gli studi clinici che hanno analizzato i benefici della radiazione toracica in pazienti con carcinoma polmonare a piccole cellule in stadio esteso sono stati promettenti e hanno suggerito che i pazienti potrebbero vivere più a lungo se viene aggiunta la radiazione toracica alla chemioterapia.²¹

Irradiazione cranica profilattica (PCI)

Anche la risonanza magnetica cerebrale (RMN) con contrasto fa parte dell'elaborazione dello stadio per il carcinoma polmonare a piccole cellule in malattia estesa. L'irradiazione cranica profilattica (PCI, 2500 cGy somministrata in frazioni di 250 cGy in 10 trattamenti, come nel carcinoma polmonare a piccole cellule in stadio limitato) era un trattamento standard per i pazienti con carcinoma polmonare a piccole cellule in sta-

dio esteso senza metastasi cerebrali alla RM al fine di ridurre il rischio di sviluppare metastasi cerebrali.²² Tuttavia, un recente studio clinico su pazienti con carcinoma polmonare a piccole cellule in stadio esteso che hanno risposto bene alla chemioterapia, non ha dimostrato un aumento della sopravvivenza nei pazienti che ricevono PCI.²³ A causa degli effetti collaterali sul cervello e del limitato beneficio di sopravvivenza, il PCI non è più considerato uno standard di cura del carcinoma polmonare a piccole cellule in stadio esteso. Va sottolineato che la PCI è ancora raccomandata per i pazienti con carcinoma polmonare a piccole cellule in stadio limitato.

Gestione delle metastasi mediante Radioterapia

Quando i pazienti con carcinoma polmonare a piccole cellule sviluppano effettivamente metastasi cerebrali, la irradiazione dell'intero cervello (WBRT) è il metodo di trattamento radioterapico raccomandato, per una dose totale di 3000 cGy somministrata in frazioni di 300 cGy in 10 trattamenti. Se i pazienti hanno un buon performance status e una sopravvivenza stimata di 6 mesi o più, possono essere trattati con una dose maggiore: 3750 cGy in frazioni di 250 cGy in 15 trattamenti.

Anche quando vengono rilevate solo 1/3 masse metastatiche alla risonanza magnetica del cervello, è chiaro che nel carcinoma polmonare a piccole cellule potrebbero esserci molte altre metastasi troppo piccole per essere rilevate alla risonanza magnetica. Per questo motivo, trattamenti mirati come la rimozione chirurgica o la radiocirurgia stereotassica (SRS) non sono di routine, poiché si ritiene che l'intero cervello sia a rischio. Tuttavia, la SRS iniziale per le metastasi cerebrali nel carcinoma polmonare a piccole cellule è stata studiata e si è dimostrata promettente come alternativa alla irradiazione dell'intero cervello.²⁴

Nei pazienti che sviluppano metastasi cerebrali dopo PCI, la ripetizione del WBRT può essere fatta in modo sicuro, ma ha maggiori effetti collaterali cognitivi. In alternativa alla ripetizione della WBRT, la SRS può essere eseguita, con potenzialmente meno effetti collaterali, a condizione che vi sia un numero limitato di metastasi.²⁵

Il carcinoma polmonare a piccole cellule può anche diffondersi al fegato, alle ghiandole surrenali, alle ossa (comprese le vertebre). In quest'ultimo caso, la radioterapia (irradiazione convenzionale o SBRT) può essere utilizzata per trattare questi siti al fine di alleviare il dolore e prevenire fratture

Prognosi

I pazienti con carcinoma polmonare a piccole cellule in stadio esteso non vengono generalmente guariti dalla chemioterapia o dalla radioterapia. Lo scopo del trattamento è migliorare la qualità della vita e dei sintomi, nonché prolungare la sopravvivenza.

Circa il 60-70% dei pazienti risponderà alla chemioterapia la prima volta con la riduzione del tumore. Sfortunatamente, le risposte possono non durare a lungo e la terapia successiva può dipendere dall'intervallo tra l'interruzione della terapia e la ricrescita del cancro. Per i pazienti sottoposti a trattamento meno del 5% dei pazienti è vivo a 5 anni. L'aspettativa di vita è di solito inferiore a 2-3 mesi e spesso solo poche settimane per i pazienti che scelgono di non sottoporsi ad alcun trattamento.

Studi clinici

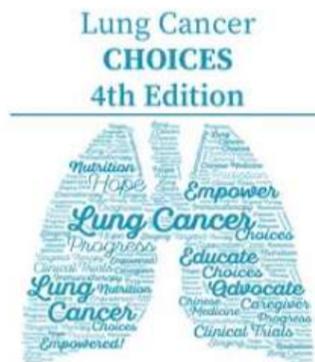
Dato il numero limitato di farmaci attualmente approvati per il cancro del polmone a piccole cellule, non per mancanza di studi ma per mancanza di successo, gli studi clinici rimangono fondamentali per far progredire la terapia per questa malattia.

Una sperimentazione clinica è un programma di ricerca progettato per valutare se un nuovo farmaco è efficace nel trattamento di una particolare malattia. Alcuni studi possono confrontare un nuovo trattamento con l'attuale standard di cura o aggiungere un trattamento allo standard di cura. Alcune persone potrebbero non voler partecipare a una sperimentazione clinica per paura di non ricevere un trattamento adeguato per la loro malattia, tuttavia questo non è il caso degli studi clinici che coinvolgono pazienti oncologici.

I pazienti possono parlare con il proprio medico di una data sperimentazione clinica, porre domande e prendere una decisione di scegliere questo approccio terapeutico per la loro malattia. A volte un paziente potrebbe non essere in grado di partecipare a una sperimentazione a causa di altre malattie concomitanti.

La partecipazione del paziente a una sperimentazione clinica è fondamentale per far progredire la cura per i pazienti con cancro ai polmoni. Vedere il Capitolo 6: Sperimentazioni cliniche e terapie emergenti per il cancro del polmone.

Capitolo 6



Studi clinici e terapie emergenti per il cancro al polmone

Emily Duffield, MPH, MSN, ANP-BC e Kathryn Medow, MSN, AGACNP-BC

Introduzione

La ricerca clinica continua a identificare e sviluppare nuove opzioni di trattamento per i malati di cancro ai polmoni. Molteplici nuovi trattamenti sono entrati in commercio negli ultimi anni, mentre altri ancora in fase di sviluppo rimangono disponibili solo per i pazienti che partecipano agli studi clinici. Esistono diverse classi di terapia sistemica utilizzate per il trattamento del cancro del polmone, tra cui la chemioterapia, la terapia mirata e l'immunoterapia. Sebbene la chemioterapia tradizionale rimanga uno strumento importante per il trattamento del cancro del polmone, sia le terapie mirate che le immunoterapie svolgono un ruolo sempre più importante nel trattamento, in particolare per i pazienti con diagnosi di stadi avanzati della malattia.

Invece di attaccare tutte le cellule che si dividono rapidamente come fa la chemioterapia, le terapie mirate si concentrano su specifiche anomalie genetiche uniche per alcuni tumori, spesso con un minor numero di effetti collaterali e il potenziale per un

migliore controllo del cancro. Le terapie mirate possono individuare specifiche mutazioni del DNA del tumore e utilizzarle per impedire alle cellule neoplastiche di crescere e dividersi senza controllo. Le terapie mirate possono essere utilizzate da sole o, per migliorare la sopravvivenza globale, in combinazione con altri trattamenti. Lo svantaggio delle terapie mirate è che possono essere utilizzate solo da un gruppo selezionato di pazienti che hanno tumori con una specifica mutazione del DNA. Di conseguenza, queste terapie non sono indicate per tutti i pazienti.

L'immunoterapia è un nuovo tipo di terapia mirata adatta a molti pazienti affetti da cancro del polmone. I farmaci immunoterapici interagiscono con alcuni recettori sulle cellule tumorali (o sulle cellule immunitarie) per cambiare il modo in cui il corpo reagisce al tumore, consentendo al sistema immunitario di riconoscere e attaccare i tumori. In alcuni casi, l'attivazione del sistema immunitario con l'aiuto dell'immunoterapia può persino far sì che il corpo elimini completamente il tumore. Le immunoterapie si stanno dimostrando molto promettenti nel cancro del polmone e in molti altri tipi di tumori maligni avanzati.

Mentre molte delle terapie approvate di recente sembrano essere molto promettenti, la chemioterapia rimane una parte importante del piano di trattamento di molti pazienti affetti da cancro del polmone, e i ricercatori continuano a valutare l'effetto della combinazione di chemioterapia con immunoterapie e terapie mirate nel tentativo di migliorare ulteriormente i risultati. Altre aree di ricerca includono l'utilizzo di agenti mirati e chemioterapia per la terapia di mantenimento del cancro del polmone (prevenzione delle ricadute) e farmaci per prevenire il cancro del polmone (chemioprevenzione) nei pazienti ad alto rischio di sviluppare questa malattia. Le terapie mirate e le immunoterapie recentemente approvate stanno già migliorando i tassi di sopravvivenza libera da progressione e globale per i pazienti con cancro del polmone, ma c'è ancora molto lavoro da fare. La ricerca e le sperimentazioni cliniche continuano a valutare il miglior uso di nuovi agenti terapeutici nel tentativo di migliorare la qualità della vita e la longevità dei pazienti con cancro ai polmoni.

Studi clinici

Lo sviluppo di farmaci inizia con l'identificazione di nuove sostanze che mostrano attività anti-cancro nei laboratori di ricerca. A seguito di numerosi test di laboratorio, vengono poi condotti gli studi clinici, che hanno lo scopo di stabilire se queste sostanze sono sicure ed efficaci nel combattere il cancro nelle persone. Lo scopo degli studi clinici è, dunque, quello di identificare nuovi agenti in grado di migliorare la sopravvivenza o la qualità della vita rispetto ai trattamenti attualmente disponibili.

Le sperimentazioni cliniche di nuovi farmaci vengono eseguite in una serie di fasi, ciascuna con uno scopo specifico. Se il farmaco è sicuro e fornisce benefici in una fase

iniziale di sperimentazione, viene ulteriormente testato nelle fasi successive. Qui, di seguito, la descrizione delle diverse fasi di studio:

Fase 1: il farmaco viene testato per la prima volta su esseri umani. Lo scopo è stabilire sicurezza, tollerabilità, dosaggio e programma di trattamento per gli studi successivi.

Fase 2: il farmaco viene testato su un gruppo più ampio di persone per continuare a valutare l'efficacia e la sicurezza e per identificare tutta la gamma e la gravità degli effetti collaterali.

Fase 3: il farmaco viene testato su un gruppo di persone ancora più ampio per determinare se il nuovo farmaco è, o meno, più efficace dei trattamenti esistenti. Vengono monitorati anche gli effetti collaterali e la sicurezza. L'approvazione della FDA per i farmaci si basa in genere sui risultati dei dati degli studi di fase 3. ¹

Fase 4: dopo l'approvazione da parte della Food and Drug Administration (FDA) degli Stati Uniti ¹, il farmaco è disponibile per l'uso nella popolazione generale, ma viene ulteriormente monitorato per la sicurezza, l'efficacia e gli effetti collaterali a lungo termine.

Durante le fasi da 1 a 3, i farmaci sono disponibili solo per i pazienti che partecipano alla sperimentazione clinica. Nella fase 4, i farmaci sono disponibili in commercio attraverso le farmacie specializzate. Le sperimentazioni cliniche sono state storicamente disponibili solo presso i principali centri medici, ma stanno diventando sempre più disponibili presso centri medici di comunità più piccoli a causa dell'espansione delle reti ospedaliere. La lista di tutti gli studi clinici disponibili per i pazienti con cancro del polmone è fornito sul sito Internet del National Cancer Institute (<http://www.cancer.gov/clinicaltrials/search>). L'oncologo curante può raccomandare studi disponibili a livello locale o presso centri medici regionali.

A volte i nuovi farmaci che dimostrano un notevole aumento dell'efficacia rispetto alle terapie più vecchie ottengono dalla FDA lo status di “*Breakthrough Therapy*” o “*Fast Track*”. Tale status accelera lo sviluppo e il processo di revisione della FDA con l'obiettivo di rendere disponibili questi nuovi entusiasmanti trattamenti ai pazienti nel più breve tempo possibile, pur preservando il processo di ricerca e mantenendo la sicurezza del paziente. I farmaci con stato ‘Fast Track’ o designazione ‘Breakthrough Therapy’ sono inizialmente disponibili solo negli studi clinici, ma in genere passano attraverso il processo di sperimentazione clinica e diventano ampiamente disponibili attraverso le farmacie commerciali molto più rapidamente che se avessero seguito i percorsi di approvazione tradizionali. Alcune terapie mirate hanno mostrato un tale miglioramento in termini di efficacia e tollerabilità rispetto alle terapie standard che

¹ In Europa il processo è lo stesso e fa capo all'EMA (European Medicines Agency: <https://www.ema.europa.eu/en>)

sono passate dalla Fase 1, la prima nell'ambito delle sperimentazioni umane, all'approvazione della FDA in meno di quattro anni. Abbreviare la tempistica per lo spostamento di nuovi farmaci dal laboratorio alla clinica ha il chiaro vantaggio per migliorare le aspettative di cura dei pazienti, in particolare con cancro del polmone, dove per molti anni è stata chiaramente documentata la necessità di trattamenti nuovi e migliorativi.

Terapia mirata

I farmaci chemioterapici agiscono uccidendo le cellule tumorali che si moltiplicano rapidamente. Tuttavia, anche molte cellule normali si moltiplicano rapidamente, come le cellule del tratto digerente, follicoli piliferi e sangue. Quando queste cellule normali sono

esposte ai farmaci chemioterapici, si verificano gli effetti collaterali indesiderati. La terapia mirata comprende farmaci più recenti che interferiscono con aspetti specifici delle cellule tumorali, riducendo al minimo i danni alle cellule normali. La terapia mirata consiste in: a.) anticorpi monoclonali (nomi di farmaci che terminano con "-ab") e che prendono di mira la superficie esterna della cellula tumorale; b.) piccole molecole (nomi di farmaci che terminano con "-ib") che prendono di mira l'interno della cellula tumorale.

Con l'avanzare della ricerca genetica, sono stati compiuti passi da gigante nella comprensione della composizione molecolare dei tumori e nel determinare i meccanismi che ne guidano lo sviluppo, la crescita e la diffusione in altri organi (metastasi). La più ampia disponibilità del sequenziamento completo del genoma del DNA del tumore sta aprendo l'opportunità di una medicina veramente personalizzata. Il sequenziamento del genoma offre l'opportunità di identificare mutazioni rare e quindi progettare un piano di trattamento per bloccare l'esatto meccanismo che sta facendo crescere il cancro. Esempi di mutazioni ben studiate e piuttosto comuni nel cancro del polmone sono mutazioni EGFR, riarrangiamenti del gene EML4-ALK e mutazioni KRAS. Altre alterazioni genetiche trattabili sono le seguenti: ROS1, BRAF, HER2, MET, PIK3CA, RET, MEK e NTRK. Diversi farmaci utilizzati per colpire queste mutazioni sono già stati approvati dalla FDA, sia per il cancro ai polmoni che per altri tipi di cancro, mentre molti dei nuovi agenti elencati di seguito sono disponibili solo attraverso gli studi clinici.

Anticorpi monoclonali

Questa classe di farmaci, noti come anticorpi monoclonali, sono prodotti in laboratorio e sono progettati per legarsi a un bersaglio molto specifico, come un recettore della superficie cellulare o altri difetti unici delle cellule tumorali.

Gli anticorpi monoclonali combattono le cellule tumorali attraverso diversi meccanismi, tra cui:

- Bloccando i recettori cellulari di superficie in posizione di spento (non si avvia la cascata di eventi che provoca la crescita cellulare).
- Colpendo dei difetti specifici, presenti nelle cellule cancerose, o marcando le cellule cancerose, rendendole più vulnerabili alla distruzione da parte del sistema immunitario.
- Veicolando altri farmaci o altro tipo di sostanze direttamente alle cellule tumorali.

Va notato che molte delle immunoterapie recentemente approvate per il trattamento dei pazienti con cancro del polmone sono anticorpi monoclonali. Vedere il Capitolo 3: Terapia sistemica per il cancro del polmone non a piccole cellule

Il **Trastuzumab** è un anticorpo monoclonale che attacca la sovraespressione di HER2. È stato utilizzato nel carcinoma mammario HER2 positivo (ha ricevuto l'approvazione della FDA per questo nel 1998) ed è ora in fase di valutazione nei tumori polmonari con lo stesso tipo di sovraespressione. I suoi effetti collaterali più comuni sono nausea, vomito, perdita di appetito, affaticamento e dolori muscolari o articolari.¹ La tossicità cardiaca può essere una grave complicanza e richiede un attento monitoraggio.² Durante l'infusione di questo farmaco possono verificarsi delle reazioni allergiche. Se usato in combinazione con la chemioterapia, può contribuire a ridurre il numero di globuli bianchi e aumentare il rischio di infezione.

Il **JNJ-61186372 (JNJ-372)** è un anticorpo con attività contro le mutazioni di EGFR e cMet. È attualmente in fase di valutazione in studi clinici di fase 1 per pazienti che sono andati in progressione con la terapia anti EGFR di prima linea. Gli effetti collaterali includono tossicità dermatologiche (come eruzione cutanea, paronichia e prurito), diarrea, mancanza di respiro, gonfiore delle gambe e reazioni all'infusione. Il tasso di risposta è stato del 28% nella popolazione di pazienti valutabili. Sono in corso ulteriori test in una coorte di espansione.³

Il **Telisotuzumab Vedotin (ABBV-399)** è un coniugato farmaco-anticorpo mirato a c-Met. I risultati dello studio di fase 1b su telisotuzumab vedotin in combinazione con erlotinib in pazienti con cancro del polmone con mutazione dell'EGFR e amplificazione di c-Met hanno mostrato un tasso di risposta fino al 35%. Gli effetti collaterali includevano eruzione cutanea, diarrea, nausea, vomito, affaticamento, neuropatia e perdita di appetito. È stato anche osservato un aumento del rischio di coaguli di sangue.⁴

Piccole molecole: introduzione

I farmaci costituiti da piccole molecole sono una grande classe di farmaci che agiscono entrando nella cellula e bloccando la sequenza di reazioni che causano la proliferazione cellulare. Bloccando questa sequenza di reazioni nelle cellule tumorali, i farmaci a piccole molecole uccidono le cellule tumorali e rallentano o arrestano la crescita del tumore. Nelle cellule normali, gli enzimi **tirosinchinasi** attivano una cascata di eventi biochimici che regola i segnali inviati al nucleo cellulare e regola i tempi della proliferazione cellulare, della differenziazione e della morte cellulare programmata (apoptosi). Nelle cellule maligne, questa cascata di eventi può essere attivata in modo permanente, con conseguente proliferazione cellulare non regolata e crescita del tumore. I farmaci inibitori della tirosinchinasi sono piccole molecole che interferiscono con questa sequenza di reazioni, bloccando la proliferazione cellulare e causando la morte cellulare. Nuovi inibitori della tirosinchinasi continuano a essere studiati per il cancro del polmone e molti sono ora disponibili in commercio per i pazienti con mutazioni specifiche del DNA del tumore. Durante il trattamento con questi farmaci le cellule tumorali possono sviluppare ulteriori mutazioni che conferiscono resistenza alla terapia di prima linea. L'identificazione di terapie di seconda e terza linea che continuano a sfruttare la mutazione sottostante ma anche a bloccare le mutazioni di resistenza è diventata sempre più importante. EGFR e ALK sono due bersagli terapeutici consolidati per questo tipo di farmaci. Tuttavia, si continuano a identificare nuovi obiettivi terapeutici, offrendo ai pazienti la possibilità di curare la loro malattia, mantenendo una migliore qualità della vita e con meno effetti collaterali rispetto a quelli che potrebbero avere con la chemioterapia.

Piccole molecole: inibitori dell'EGFR

Nazartinib (EGF816) è un inibitore dell'EGFR di terza generazione con attività contro la delezione dell'esone 19 e le mutazioni L858R e T790M. È attualmente in fase di valutazione in studi di Fase III in ambito di prima linea. Gli effetti collaterali comuni includono eruzione cutanea, diarrea, prurito, ulcere alla bocca e affaticamento. Il tasso di risposta in uno studio di fase 2 è stato del 64%, il tasso di risposta a 6 mesi è stato del 91% e la durata mediana della risposta non era stimabile. Nazartinib ha anche dimostrato una buona efficacia intracranica, con il 53% dei pazienti con metastasi cerebrali che hanno sperimentato la risoluzione della malattia intracranica. Attualmente questo farmaco è disponibile solo attraverso studi clinici.⁵

A causa della maggiore prevalenza di mutazioni dell'EGFR nei pazienti asiatici, sono in corso diversi studi condotti esclusivamente in Asia per valutare la sicurezza e la tollerabilità dei nuovi composti diretti contro l'EGFR. Due esempi di questi farmaci sono DO316 e YH25448.6-7

Piccole molecole: inibitori di ALK

Brigatinib (AP-26113) è un inibitore dell'ALK che viene valutato per l'uso in prima linea, dopo aver recentemente ricevuto l'approvazione nel contesto della seconda linea, per i pazienti i cui tumori ospitano un riarrangiamento EML4-ALK. I risultati di uno studio di fase 3 sono promettenti, con un tasso di risposta superiore al 70 %.⁸ Come molti altri inibitori dell'ALK di seconda e terza generazione, ha anche mostrato attività anti-tumorale anche nel cervello, il che è stato eccitante poiché l'ALK + NSCLC tende a diffondersi al cervello. Problemi respiratori sono stati osservati in una piccola percentuale di pazienti entro i primi 7 giorni dalla somministrazione ed ulteriori ricerche sono in corso per valutare ulteriormente questo fenomeno. Questo composto è tollerato abbastanza bene, con lievi effetti collaterali tra cui diarrea, nausea, vomito e affaticamento.

Ensartinib (X-396) è un potente inibitore dell'ALK con attività antitumorale sia contro i tumori non pre-trattati sia contro quelli che hanno sviluppato resistenza alla terapia di prima linea con Crizotinib. In uno studio di Fase 1 oltre l'80% dei pazienti ha risposto alla terapia, con attività terapeutica anche nel cervello.⁹ La durata mediana della risposta obiettiva è stata di oltre 20 settimane con alcune risposte che durano da oltre 50 settimane. Gli effetti collaterali comuni includono eruzione cutanea, affaticamento, nausea, vomito e gonfiore. Le risposte sono state osservate anche nel sistema nervoso centrale, con un tasso di risposta intracranica del 64%. I dati dello studio di fase 3 dovrebbero essere pubblicati nel 2020. Tuttavia, non è chiaro come questo agente si adatterebbe al paradigma di trattamento, poiché non sembra avere proprietà uniche rispetto agli attuali inibitori di ALK che sono già approvati dalla FDA.

Piccole molecole: inibitori ROS-1

Poiché il recettore per il segnale degli eventi intracellulari di ROS1 ha una conformazione abbastanza simile a quello di ALK e TRK, anche **Lorlatinib** (approvato dalla FDA per l'uso in caso di riarrangiamento ALK) è in fase di valutazione per l'inibizione ROS1 in studi di Fase 2, con risultati promettenti.¹⁰ Sebbene non ancora approvato dalla FDA, Lorlatinib è raccomandato dalle linee guida del NCCN per la terapia di seconda linea nei pazienti con riarrangiamento ROS1 dopo la progressione con Crizotinib.

AB-106 (DS-6051b) è un nuovo inibitore selettivo ROS1 / NTRK che ha mostrato dati preclinici promettenti ed è attualmente sottoposto a studi di Fase 1 sia negli Stati Uniti che in Giappone.¹¹ Nel primo studio furono studiati sei pazienti con NSCLC e riarrangiamento ROS1, dopo trattamento con AB-106. Di questi sei pazienti, due hanno avuto risposte parziali e due hanno avuto una malattia stabile.¹² Il composto è interessante per i ricercatori poiché ha dimostrato di avere attività contro la mutazione di

resistenza secondaria G2032R, che si sviluppa comunemente dopo terapie mirate di prima linea dirette ai ROS, come crizotinib, e conferisce anche resistenza agli inibitori di nuova generazione Lorlatinib ed Entrectinib.

Ceritinib ha dimostrato di avere attività in prima linea, per i pazienti con cancro del polmone i cui tumori hanno un riarrangiamento ROS-1. A differenza di quei pazienti con riarrangiamento ALK, Ceritinib non sembra avere attività di seconda linea dopo la progressione con Crizotinib per riarrangiamento ROS1. Uno studio di fase 2 con 32 pazienti ha mostrato un tasso di risposta del 62% e un tasso di controllo della malattia dell'81%. È stata dimostrata anche la sua efficacia a livello cerebrale, con un tasso di controllo della malattia del 63% (sebbene la dimensione del campione di soli 5 pazienti con metastasi cerebrali fosse assai piccola).¹³ Gli effetti collaterali comuni includono diarrea, nausea, vomito, perdita di appetito e cambiamenti dei valori di laboratorio incluso l'aumento degli enzimi di funzionalità epatica e bassi livelli di fosfato.¹⁴ Attualmente Ceritinib è raccomandato nelle linee guida del NCCN per l'uso di prima linea nel NSCLC modificato per ROS1, ma non ha ancora l'approvazione della FDA per questa indicazione.

Cabozantinib è un inibitore multi-chinasi con attività contro diversi bersagli molecolari, incluso il riarrangiamento ROS-1. È in corso di valutazione nel cancro del polmone in seguito alla progressione con Crizotinib e Ceritinib. In particolare, ha dimostrato efficacia contro le mutazioni di resistenza G2032R e L2026M trovate nei tumori riarrangiati ROS-1.¹⁵⁻¹⁶ La sicurezza e l'efficacia di Cabozantinib continuano a essere valutate nel cancro del polmone, ma gli effetti collaterali sono comuni a quelli in corso di trattamento di altri tipi di cancro ed includono nausea, diarrea, affaticamento, ulcere alla bocca e sindrome mano-piede (arrossamento, dolore, formicolio e intorpidimento a mani e piedi).¹⁷

Repotrectinib ha dimostrato sicurezza e efficacia negli studi clinici (TRIDENT-1) per pazienti con NSCLC a fusione avanzata di ROS-1, con tassi di risposta dell'82% nella popolazione di pazienti mai trattati con inibitori della tirosinchinasi (TKI). Repotrectinib ha anche mostrato di poter superare le mutazioni di resistenza ai TKI, dopo il trattamento con Crizotinib. È generalmente ben tollerato, con lievi capogiri, dispnea e ipossia in alcuni pazienti. Dati i risultati promettenti dello studio di Fase 1, la parte di Fase 2 del TRIDENT-1 inizierà nell'autunno del 2019.¹⁸⁻¹⁹

Piccole molecole: BRAF Inibitori

Encorafenib (Braftovi) è un inibitore di BRAF attualmente in fase di studio in combinazione con **Binimetinib** in pazienti con NSCLC avanzato i cui tumori hanno una mutazione BRAF V600E. L'arruolamento nello studio è iniziato a giugno 2019, e fino ad oggi non sono stati pubblicati risultati su pazienti con cancro del polmone. La combinazione è stata approvata per i pazienti affetti da melanoma con questa mutazione nel

2018. È stato dimostrato che gli effetti collaterali includono affaticamento, nausea, diarrea, vomito, dolore addominale e artralgia. Questa combinazione può avere meno probabilità di causare febbre, rispetto ad altre terapie mirate BRAF.²⁰

LGX818 è un nuovo inibitore di BRAF che è in corso di valutazione sia come monoterapia, sia in combinazione con l'inibitore MEK **MEK162**. Una terapia a tre farmaci con MEK162 e **LEE011** è stata anche presa in considerazione nelle prime sperimentazioni cliniche.²¹ Poiché questi composti sono ancora nelle prime fasi della sperimentazione clinica, sono disponibili pochi dati sulla sicurezza, efficacia e risposta. Tuttavia, i dati preclinici suggeriscono che questi agenti e le loro combinazioni mostrano un'attività promettente nella popolazione di pazienti con carcinoma polmonare mutante BRAF.²²

Piccole molecole: inibitore di MEK

Selumetinib è un farmaco costituito da una piccola molecola studiato nelle prime fasi di sperimentazione. Inibisce le proteinchinasi attivate dal mitogeno MEK-1 e MEK-2. Arresta la proliferazione cellulare e induce l'apoptosi in alcune linee cellulari.²³ Gli effetti indesiderati più comuni sono eruzione cutanea, diarrea, nausea, vomito, ipertensione, disturbi visivi e ridotta funzionalità epatica. È stato valutato in combinazione con la chemioterapia per il carcinoma polmonare mutante KRAS e sfortunatamente non ha dimostrato di poter migliorare la sopravvivenza libera da progressione, quando combinato con docetaxel nella terapia di seconda linea. Lo studio TATTON ha dimostrato che, se combinato con Tagrisso per pazienti con mutazione EGFR, Selumetinib sembra avere benefici, con il 34-42% dei pazienti che ha una risposta parziale e un tasso di controllo della malattia fino all'81%.²⁴ Selumetinib continua a essere valutato in combinazione con l'immunoterapia negli studi clinici in corso.²⁵

Bimetinib (MEK162) è in fase di valutazione in combinazione con altri agenti terapeutici, inclusi gli agenti chemioterapici standard e le altre terapie mirate. Gli effetti collaterali comuni includono diarrea, affaticamento, livelli elevati di lipasi ed eruzione cutanea.²⁶ Continua a essere valutato nello studio clinico di fase 2 per NSCLC mutante BRAF in combinazione con Encorafenib. Rimane disponibile solo attraverso studi clinici.

Piccole molecole: altri inibitori della tirosinchinasi

Man mano che la scienza avanza, continuano a essere scoperti molti altri bersagli terapeutici per il NSCLC e la capacità di testare i pazienti per più alterazioni genetiche diventa realtà. I *target* (bersagli) genici aggiuntivi sono: HER2, amplificazione MET, mutazione dell'esone 14 MET, KRAS, RET, NTRK, PIK3CA e MAP2K1 (noto anche come MEK1). Sono attualmente allo studio numerosi farmaci che mostrano attività

contro uno o più di questi bersagli. È interessante notare che molti di questi farmaci hanno più di un target intracellulare e sono in fase di valutazione per l'uso umano in diversi tipi di cancro, oltre ad essere potenzialmente utili per molteplici altre mutazioni tumorali. Man mano che la scienza del sequenziamento genetico del tumore progredisce verranno stabiliti più bersagli farmaco-gene nel tentativo di personalizzare veramente il trattamento, in base all'impronta genetica del cancro di ogni singolo paziente, con un miglioramento continuo delle opzioni di cura e dei risultati terapeutici.

Piccole molecole: inibitori MET

Capmatanib è un inibitore MET a cui è stata concessa la designazione di 'farmaco innovativo' dalla FDA, per il trattamento di prima e seconda linea di pazienti con delezione dell'esone 14 MET. Il farmaco continua ad essere valutato nello studio GEOMETRY mono-1 Fase 2 multi-coorte nella seconda linea di trattamento. Per i pazienti in prima linea è stato riportato un tasso di risposta iniziale del 71%, mentre in seconda linea il tasso di risposta è stato del 39%. Il farmaco sembra tollerabile con effetti collaterali lievi, tra cui vi è nausea, vomito e gonfiore delle estremità. Lo studio GEOMETRY mono-1 rimane in corso e i risultati verranno aggiornati non appena saranno disponibili.²⁷

Savolitinib è un inibitore MET attualmente in fase di valutazione in combinazione con Osimertinib per pazienti che progrediscono dopo la terapia di prima linea EGFR TKI e hanno una delezione dell'esone 14 MET come meccanismo di resistenza. Nello studio TATTON è stata stabilita la sicurezza e l'efficacia dell'associazione di Savolitinib con Osimertinib. I risultati hanno dimostrato un tasso di risposta del 28% - 52%, a seconda del trattamento ricevuto dal paziente in prima linea.²⁸⁻²⁹ Gli effetti collaterali sono leggermente più gravi di quelli osservati con il dosaggio di un singolo agente, essendo più frequenti nausea, diarrea, affaticamento, febbre, diminuzione dell'appetito, e diminuzione della conta dei globuli bianchi e delle piastrine. La combinazione di Savolitinib con Osimertinib continua a essere valutata nello studio di fase 2, detto SAVANNAH, che ha iniziato l'arruolamento all'inizio di gennaio 2019.³⁰

Tepotinib ha recentemente ottenuto la designazione di 'terapia rivoluzionaria' dalla FDA per il trattamento di seconda linea dei pazienti con mutazione dell'esone 14 MET sulla base dei dati dello studio VISION, tuttora in corso. Non ci sono attualmente terapie approvate che mirano specificamente alle mutazioni MET. I tassi di risposta globale sono stati riportati al 40-50%, con durata mediana della risposta a 12,4 mesi. La maggior parte degli eventi avversi correlati al trattamento sono stati lievi, includendo edema periferico, nausea, diarrea e creatinina elevata. Da notare che Tepotinib è attualmente in fase di valutazione anche in combinazione con Osimertinib per pazienti con NSCLC EGFR mutato, amplificato con MET, localmente avanzato o metastatico che hanno acquisito resistenza ad una precedente terapia con EGFR TKI. L'arruolamento allo studio è in corso.³¹

Piccole molecole: inibitori RET

Pralsetinib (BLU-667) è un nuovo inibitore selettivo di RET a cui è stata assegnata la designazione di ‘terapia innovativa’ dalla FDA per i pazienti con NSCLC positivo alla fusione RET che hanno avuto una progressione di malattia dopo chemioterapia a base di platino. Nello studio di fase 1 ARROW, il 58% dei pazienti ha risposto, anche in caso di metastasi intracraniche. Gli effetti collaterali più comuni sono stati costipazione, anemia, affaticamento e ipertensione ed erano tipicamente lievi.³²

Anche il **Selpercatinib (LOXO-292)** ha ottenuto la designazione di ‘terapia innovativa’ dalla FDA nel 2018, dopo che i dati iniziali dello studio di fase I / II LIBRETTO-001 avevano dimostrato dei risultati molto promettenti in pazienti con NSCLC positivo alla fusione RET. Il tasso di risposta riportato era del 68% con una durata mediana della risposta di 20,3 mesi. I tassi di risposta intracranica erano ancora più alti, al 91%, per i pazienti con lesioni target nel cervello alla iniziale valutazione di stadio. Gli eventi avversi correlati al trattamento sono stati lievi e includono diarrea, ipertensione, aumento degli enzimi epatici e affaticamento.³³

Piccole molecole: inibitori KRAS

Le mutazioni di KRAS sono tra i driver oncogenici più comunemente trovati nella tumorigenesi nel cancro del polmone, tuttavia KRAS è stata storicamente considerata una mutazione "non farmacologica" a causa della mancanza di una specifica area di attacco nel contesto della proteina. Di conseguenza, attualmente non esistono terapie mirate KRAS approvate.

L'AMG-510 è in fase di studio a livello come un nuovo inibitore di KRAS-G12C e ha dimostrato un'attività antitumorale incoraggiante. Su 23 pazienti valutabili, il 48% ha avuto una risposta obiettiva e il tasso di controllo della malattia è stato del 96%. L'AMG-510 è stato ben tollerato e gli effetti collaterali più comuni includevano diminuzione dell'appetito, anemia, diarrea, affaticamento e mal di testa. Eventi più gravi di anemia e diarrea sono stati segnalati nel 9% dei pazienti.³⁴ La natura promettente di questi dati ha portato la FDA a concedere lo stato ‘Fast Track’ all'AMG-510 nel settembre 2019.³⁵ I risultati di ulteriori studi clinici sono attesi nel 2020.

Piccole molecole: EGFR / inserzione HER2 Exon 2

Poziotinib è un inibitore della tirosinchinasi orale che è in fase di valutazione nello studio di fase II ZENITH20 per pazienti affetti da cancro del polmone con mutazioni dell'inserzione di EGFR o HER2 Exon 20. Poziotinib blocca irreversibilmente la segna-

lazione attraverso la famiglia di recettori HER, inclusi HER1 (ErbB1 / EGFR), HER2 (ErbB2) e HER4 (ErbB4). I tassi di risposta sono stati incoraggianti, con una riduzione del tumore osservata fino al 58% dei pazienti trattati e una malattia, almeno stabile, osservata fino al 90% dei pazienti. Sfortunatamente, gli effetti collaterali sono stati problematici, con oltre il 50% dei pazienti che hanno manifestato sintomi da moderati a gravi, e fra questi sintomi vanno ricordati eruzione cutanea, diarrea, paronichia, mucosite e affaticamento. L'arruolamento allo studio ZENITH20 è in corso.³⁶

TAK-788 è un inibitore orale di tumori con inserzioni dell'esone 20 di EGFR / HER2. Attualmente uno studio di fase 1/2 ha dimostrato un tasso di risposta globale del 54%, tuttavia la dimensione della coorte testata era piccola, essendo limitata a 26 pazienti. Gli effetti collaterali includevano eruzioni cutanee, sintomi gastrointestinali come diarrea, nausea, perdita di appetito e ulcere alla bocca.³⁷

Pyrotinib è un altro TKI con legame irreversibile e attività pan-HER (cioè ha attività contro HER1 (EGFR), HER2 e HER4). È stato valutato in diversi studi di fase 2, in un dei quali dopo che il paziente aveva ricevuto almeno una linea precedente di chemioterapia, essendo quasi il 60% la percentuale di pazienti che aveva avuto almeno 2 linee precedenti di chemioterapia.³⁸ Il tasso di risposta globale fu del 31%. In un altro studio su 15 pazienti il tasso di risposta è stato più alto, al 53%.³⁹ Sebbene i dati appaiano promettenti, le piccole dimensioni di questi studi richiedono conferma da parte di sperimentazioni più ampie. Gli effetti collaterali segnalati erano diarrea e anomalie di laboratorio.

Immunoterapia

I tumori si sviluppano e si diffondono in parte perché sfuggono al rilevamento da parte del sistema immunitario. L'obiettivo dell'immunoterapia è rendere le cellule tumorali riconoscibili come anormali o "estranee" da parte del sistema immunitario, consentendo ai meccanismi di difesa immunitaria naturali di eliminare il cancro. Con l'immunoterapia, gli effetti collaterali sono in genere lievi perché i farmaci colpiscono solo alcuni tipi di cellule e usano le difese del corpo (non i farmaci citotossici) per uccidere le cellule tumorali. Tuttavia, in alcuni casi il sistema immunitario può diventare troppo attivo, creando effetti collaterali infiammatori autoimmuni. Questi effetti collaterali possono essere gravi e possono richiedere un trattamento con farmaci immunosoppressori.

Sono stati sviluppati diversi anticorpi che prendono di mira i cosiddetti '*checkpoint immunitari*', i quali svolgono un importante ruolo nell'attivazione delle cellule immunitarie. Alcuni degli sviluppi più promettenti nel trattamento del cancro del polmone sono stati osservati con farmaci che mirano specificamente alla proteina della morte programmata 1 (PD-1), tra cui: **Opdivo (Nivolumab)**, **Keytruda (Pembrolizumab)**, **Tecentriq (Atezolizumab)** e **Imfinzi (Durvalumab)**. Attualmente tutti e quattro questi

farmaci sono approvati dalla FDA per almeno un'indicazione nel trattamento del cancro del polmone.

Ipilimumab e Tremelimumab sono anticorpi monoclonali che inibiscono la via del checkpoint immunitario costituito dalla proteina 4 citotossica associata ai linfociti T (CTLA-4). Questi ultimi due agenti sono stati ampiamente utilizzati nel trattamento del melanoma, ma ora vengono valutati anche nel NSCLC, tipicamente in combinazione con la classe di farmaci anti-PD1.⁴⁰ Hanno un profilo di effetti collaterali simile agli anticorpi anti-PD1, incluso l'eruzione cutanea, diarrea/colite, epatite, irite/uveite, cambiamenti ormonali e polmonite. Tuttavia, gli effetti collaterali tendono ad essere più comuni con i farmaci anti-CTLA-4 rispetto ai composti anti PD-1 e anti-PD-L1.⁴¹

NKTR-214 (Bempegaldesleukin) è un agonista della via di attivazione dell' IL-2 che è stato progettato per migliorare la risposta immunitaria del paziente al fine di combattere il cancro. È attualmente in fase di valutazione in studi clinici in combinazione con Nivolumab o con Nivolumab e Ipilimumab. Gli effetti collaterali comuni sono affaticamento, febbre, brividi e sintomi simil-influenzali. Il potenziamento della risposta immunitaria è ritenuto particolarmente importante per quei pazienti i cui tumori non esprimono PD-L1.

APX005M è un'altro anticorpo stimolante la risposta immunitari, in fase di studio in combinazione con Nivolumab e Cabiralizumab. Questo farmaco è stato progettato per stimolare il sistema immunitario e migliorare la risposta immunitaria anti-cancro. Ci sono dati limitati per il NSCLC, tuttavia uno studio di fase 1 lo ha studiato su quattro pazienti di cui uno ha avuto una risposta parziale, due hanno avuto una malattia stabile e il quarto è andato in progressione.⁴² Gli effetti collaterali includono affaticamento, malessere, nausea, febbre, brividi e sintomi simil-influenzali. Lo studio di fase 2 continua ad arruolare pazienti, con risultati imminenti.

NC318 è un nuovo anticorpo monoclonale mirato all'antigene Siglec-15. È stato progettato per funzionare nel microambiente tumorale e migliorare la funzione delle cellule T, ripristinando così la capacità del sistema immunitario di riconoscere e combattere le cellule tumorali. Attualmente sono stati pubblicati solo dati preclinici che suggeriscono un profilo di sicurezza tollerabile con un minor rischio di grave tossicità immuno-correlata rispetto a quanto precedentemente dimostrato dagli anticorpi mirati anti-PD-1 e anti-CTLA4.⁴³ Lo studio clinico iniziale di fase 1 / 2 sta attualmente arruolando pazienti e ha una data di completamento prevista per maggio 2021.

Mentre i composti sopra indicati e la maggior parte degli studi clinici sul cancro del polmone continuano ad essere progettati per aiutare i pazienti con diagnosi di malattia in stadio IV, molti farmaci immunoterapici sono anche in fase di sperimentazione in pazienti con diagnosi di cancro al polmone in stadio precoce, a causa del loro potenziale beneficio. Nello stadio III della malattia non resecabile, l'uso di Durvalumab è stato approvato dalla FDA come terapia di mantenimento e altre immunoterapie vengono ora utilizzate in combinazione con chemioterapia e radiazioni. Nei pazienti in

stadio II e in stadio III resecabile, lo studio LCMC3 sta valutando l'uso di atezolizumab prima dell'intervento chirurgico. Questo approccio ha dimostrato una risposta patologica maggiore con meno del 10% di tumore vitale rimanente dopo 2 cicli di atezolizumab nel 19% dei pazienti.⁴⁴ Un altro studio che valuta la risposta all'immunoterapia di combinazione prima dell'intervento chirurgico è lo studio NEOSTAR, che sta arruolando pazienti in stadio I-III A e sta usando una combinazione di Nivolumab e Ipilimumab. In questo studio, risposte patologiche sono state osservate nel 44% dei pazienti dopo resezione.⁴⁵

Un altro tipo di trattamento del cancro che ha ricevuto molta attenzione di recente è la terapia CAR-T. Attualmente è approvata per diversi tipi di tumori del sangue, ma la sua utilità nei tumori solidi e in particolare nel cancro ai polmoni rimane poco chiara. Parte della sfida nel cancro del polmone è identificare nelle cellule tumorali un bersaglio unico che non sia presente in altre parti del corpo. Un'eccessiva sovrapposizione tra la presenza del target nel tumore e i tessuti sani comporterà il fatto che il paziente subirà gravi effetti collaterali a causa della presenza di cellule normali che condividono lo stesso antigene del tumore. Piuttosto che le cellule CAR-T, una strada forse più promettente nel tumore solido è quella di sviluppare specifici linfociti infiltranti il tumore (TIL) che sono unici per un particolare paziente e riconosceranno ed elimineranno le loro specifiche cellule tumorali. Molti studi clinici stanno attualmente arruolando pazienti in cui i ricercatori raccolgono un campione di tumore da un paziente e quindi isolano i TIL attivi, aumentano il loro numero in modo esponenziale in laboratorio e quindi li infondono nuovamente nel paziente. Il regime terapeutico TIL è piuttosto intenso, quasi come un mini trapianto di midollo osseo. Per prima cosa il paziente viene sottoposto a biopsia per raccogliere il tessuto tumorale. Se si ottiene un tessuto adeguato, il paziente viene ricoverato in ospedale per diverse settimane di chemioterapia. Durante questo periodo i TIL vengono isolati e coltivati in laboratorio. Se il paziente è clinicamente stabile dopo la chemioterapia, riceverà l'infusione di TIL insieme ad altri agenti immunostimolatori, dopodiché verrà monitorato attentamente per effetti collaterali potenzialmente gravi.

Carico mutazionale del tumore

Gli inibitori del checkpoint immunitario sono un pilastro del trattamento del cancro del polmone e continuano a mostrare una migliore efficacia rispetto alla chemioterapia nel contesto sia della prima che della seconda linea di trattamento. Sfortunatamente, solo il 20% circa dei pazienti dimostra risposte durevoli a lungo termine a questi farmaci, mentre una percentuale significativa di pazienti sperimenta la progressione della malattia entro i primi mesi di trattamento. Il livello di espressione di PD-L1 è attualmente l'unico biomarcatore approvato dalla FDA, ma non è perfetto e sembra essere correlato alla risposta al trattamento in alcuni ma non in tutti i pazienti. Non si può ignorare l'elevato costo di questi farmaci immunoterapici (fino a \$ 150.000/anno) e da una prospettiva puramente economica sono altamente necessario altri marker in grado di

predire la risposta agli immunoterapici, per evitare sprechi di dollari per l'assistenza sanitaria. Per questi motivi, è necessario sviluppare una nuova serie di biomarcatori che guideranno meglio i medici e aiuteranno a identificare quei pazienti che trarranno beneficio dagli inibitori del checkpoint immunitario.

Il carico mutazionale del tumore (TMB) è un potenziale marker di risposta alle immunoterapie. TMB è definito come il numero di mutazioni per megabasi di DNA. Continua a essere studiato come potenziale biomarcatore in grado di prevedere la risposta agli inibitori del checkpoint immunitario nel NSCLC.⁴⁶ Ad oggi, le risposte degli studi clinici sono state miste, con alcuni studi che mostrano un'associazione predittiva tra TMB alto e risposta al trattamento, mentre altri non hanno trovato la stessa relazione predittiva.⁴⁷⁻⁴⁸

A causa del potenziale di risposte durevoli a lungo termine con le immunoterapie, qualsiasi marker selezionato per guidare la selezione del trattamento dovrà essere ben convalidato con un ampio supporto clinico. Una eventuale limitazione delle opzioni di trattamento e il potenziale diniego ai pazienti di beneficiare di queste nuove terapie deve essere considerato con la massima cautela.

Corticosteroidi e Inibitori del Checkpoint Immunitario (ICI)

Recenti ricerche hanno cercato di chiarire se l'uso di steroidi influenzi o meno i risultati clinici dell'immunoterapia. Alcuni studi hanno dimostrato che i pazienti che hanno ricevuto corticosteroidi prima di iniziare la terapia con ICI hanno sperimentato tassi di risposta globale inferiori, una sopravvivenza libera da progressione peggiore e una sopravvivenza globale più scarsa.⁴⁹

Un ampio studio retrospettivo ha cercato di determinare l'effetto dell'uso di corticosteroidi specificamente nel trattamento degli effetti avversi immuno-correlati e ha scoperto che non vi era alcuna differenza significativa nella sopravvivenza globale (mediana; 14,5 vs 30,0 mesi), sopravvivenza libera da progressione (mediana; 7,8 vs 9,6 mesi) e tasso di risposta obiettiva (46% vs 41%) nei pazienti che hanno richiesto steroidi (> 10 mg al giorno) rispetto a quelli che non lo hanno fatto. Hanno concluso che gli steroidi non dovrebbero essere evitati nei pazienti con effetti avversi immuno-correlati da moderati a gravi a causa di preoccupazioni sulla ridotta efficacia.⁵⁰

Microbioma intestinale e trattamento del cancro

Un altro filone di ricerca nel trattamento del cancro è l'effetto del microbioma intestinale sulla salute generale e la promozione di condizioni patogene, compreso lo sviluppo del tumore e gli esiti del trattamento. Un recente rapporto ha documentato forti differenze nella flora intestinale dei pazienti che seguono trattamenti contro il cancro

rispetto ai loro coetanei sani. È noto da tempo che gli antibiotici possono modificare il microbioma intestinale ed è diventato chiaro che l'uso di antibiotici può influire sulla risposta alla terapia con inibitori del checkpoint immunitario. Diversi studi hanno dimostrato una significativa riduzione della sopravvivenza libera da progressione e globale quando gli antibiotici vengono somministrati nei 30 giorni precedenti l'inizio del trattamento immunoterapico.⁵¹⁻⁵³ Attualmente sono in corso di studio diversi metodi per ripristinare al meglio l'equilibrio intestinale e potenziare gli effetti positivi del microbioma sulla salute.

Vaccini

Anche i vaccini vengono utilizzati per trattare il cancro ai polmoni e come terapia di mantenimento, con l'obiettivo di ridurre o prevenire il rischio di recidiva. Analogamente ai vaccini che possono prevenire la diffusione di malattie trasmissibili, questi vaccini contro il cancro stimolano il sistema immunitario a identificare e attaccare le cellule tumorali senza danneggiare le cellule normali.

CIMAvax-EGF è anche noto come "vaccino cubano" ed è attualmente disponibile negli Stati Uniti attraverso uno studio di fase 1/2. È in fase di valutazione in combinazione con l'inibitore del checkpoint anti-PD1 nivolumab (Opdivo®) in pazienti precedentemente trattati per carcinoma polmonare non a piccole cellule (NSCLC) avanzato. Il tasso di risposta è stato del 51%. È stato segnalato che gli effetti collaterali includono febbre, irritazione al sito di iniezione, diarrea, nausea, vomito, eruzioni cutanee e dolori muscolari.⁵⁴⁻⁵⁵

TG4010 è un'immunoterapia mirata basata su un virus del vaiolo (il Virus Vaccinia Ankara modificato) che codifica per l'antigene associato al tumore MUC1 e l'interleuchina-2. TG4010 è stato valutato in combinazione con la chemioterapia di prima linea nel NSCLC avanzato e ha mostrato un miglioramento della sopravvivenza libera da progressione.⁵⁶ Gli effetti collaterali più comuni sono le reazioni al sito di iniezione e i sintomi simil-influenzali.⁵⁷ TG4010 continua a essere valutato in studi di fasi 2 e 3, ed ora anche in combinazione con la chemioterapia e con Opdivo (Nivolumab).⁵⁸ Si prevede che ulteriori dati su questa combinazione di farmaci saranno pubblicati alla fine del 2019.

BI 1361849 (CV9202) è un vaccino costituito da sei mRNA che codificano per sei diversi antigeni associati al NSCLC. Gli studi di fase 1 hanno dimostrato la sicurezza e la tollerabilità del composto, nonché un potenziato effetto antitumorale se combinato con la radioterapia.⁵⁹ La raccolta dei dati di sopravvivenza rimane in corso. Gli effetti indesiderati più comuni sono stati reazioni al sito di iniezione e sintomi simil-influenzali da lievi a moderati. Poiché si ritiene che questo composto possa aumentare il numero dei linfociti infiltranti il tumore, è stato condotto uno studio che lo combinava con un agente immunoterapeutico mirato all'anti-PD-1, ottenendosi risposte tutto sommato

modeste nei 26 pazienti arruolati, inclusa una risposta parziale e il 46% dei pazienti con malattia stabile.⁶⁰

Chemioterapia

Sebbene molte ricerche si stiano concentrando su nuovi approcci al trattamento del cancro del polmone, sono in corso anche ricerche per sviluppare nuovi farmaci per la chemioterapia o migliorare i regimi chemioterapici esistenti. La terapia di combinazione è stata a lungo il segno distintivo del trattamento del cancro. Man mano che vengono identificati nuovi agenti promettenti, questi vengono subito valutati in studi clinici con lo scopo di identificare nuove modalità di trattamento che migliorino la qualità della vita e prolunghino la sopravvivenza. Sono attualmente in corso molteplici studi per valutare l'aggiunta di piccole molecole, anticorpi monoclonali e immunoterapia.

Chemioprevenzione

Sono stati condotti numerosi studi per identificare i composti che potrebbero prevenire lo sviluppo del cancro ai polmoni. Sfortunatamente, ad oggi non ne è stato identificato alcuno che abbia dimostrato una drastica diminuzione dei tassi di cancro.⁶¹ Antiossidanti e farmaci antinfiammatori come gli inibitori della COX-2 non hanno alla fine mostrato una diminuzione dell'incidenza del cancro, ma l'aspirina sembrava ridurre leggermente il rischio in diversi studi, in particolare in quelli a più alto rischio di sviluppare il cancro ai polmoni.⁶² Continua a svilupparsi una migliore comprensione delle caratteristiche delle lesioni pre-maligne e un "cocktail" personalizzato può in definitiva offrire la migliore protezione contro lo sviluppo di cancro ai polmoni negli individui ad alto rischio.⁶³ Sfortunatamente non è stato identificato un composto che ha effetti protettivi contro il cancro ai polmoni. La cessazione del fumo rimane l'approccio migliore disponibile per impedire che un individuo sviluppi il cancro ai polmoni.

Programmi di screening per il cancro ai polmoni

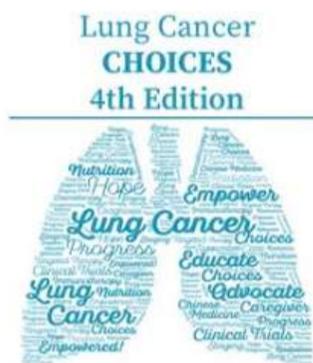
Poiché un fumatore su nove svilupperà il cancro ai polmoni, evitare l'esposizione al fumo di tabacco e smettere di fumare rimane la migliore difesa contro il cancro ai polmoni.⁶³ Tuttavia, sono in fase di sviluppo nuovi algoritmi di screening per scansioni TC a basso dosaggio al fine di identificare sia gli individui a più alto rischio di cancro ai polmoni, sia per identificare i tumori in una fase precoce, asintomatica, chirurgicamente resecabile e quindi più trattabile. I migliori programmi di screening del cancro del polmone sono multidisciplinari e includono pneumologi, radiologi nonché oncologi

e consulenti in grado di istruire i pazienti sul rischio di sviluppare il cancro sul modo più appropriato per prevenirlo.

Conclusione

Il cancro del polmone è una diagnosi devastante, ma la ricerca sta migliorando sia le opzioni per il trattamento di questa malattia che i risultati per i pazienti. La chemioterapia è stata per molti anni il cardine del trattamento per i tumori polmonari più avanzati. Tuttavia, nuove terapie mirate e immunoterapie stanno cambiando il panorama del trattamento per il cancro del polmone, con diversi nuovi farmaci che dimostrano un notevole miglioramento in termini sia di sopravvivenza libera da progressione che globale. Nuovi agenti aggiuntivi utilizzati sia da soli che in combinazione con agenti esistenti sono in fase di studio negli studi clinici, con l'obiettivo di migliorare ulteriormente i risultati e la sopravvivenza dei pazienti. Altre terapie saranno disponibili nel prossimo futuro. Con i progressi nel trattamento del cancro del polmone, i pazienti beneficeranno di trattamenti che hanno sempre meno effetti collaterali e forniscono risposte a lungo termine, in modo tale che, anche se il cancro del polmone rimarrà incurabile, potrà essere trattato come una malattia cronica, da gestire per molti anni.

BIBLIOGRAFIA



Capitolo 1: The Diagnosis and Staging of Lung Cancer

1. Detterbeck FC. The eighth edition TNM stage classification for lung cancer: What does it mean on main street? *The Journal of thoracic and cardiovascular surgery*. 2018;155(1):356-9.
2. Sazon DA, Santiago SM, Soo Hoo GW, Khonsary A, Brown C, Mandelkern M, et al. Fluorodeoxyglucosepositron emission tomography in the detection and staging of lung cancer. *American journal of respiratory and critical care medicine*. 1996;153(1):417-21.
3. Pieterman RM, van Putten JW, Meuzelaar JJ, Mooyaart EL, Vaalburg W, Koeter GH, et al. Preoperative staging of non-small-cell lung cancer with positron-emission tomography. *The New England Journal of Medicine*. 2000;343(4):254-61.
4. Gould MK, Maclean CC, Kuschner WG, Rydzak CE, Owens DK. Accuracy of positron emission tomography for diagnosis of pulmonary nodules and mass lesions: a meta-analysis. *JAMA: the journal of the American Medical Association*. 2001;285(7):914-24.
5. Fischer B, Lassen U, Mortensen J, Larsen S, Loft A, Bertelsen A, et al. Preoperative staging of lung cancer with combined PET-CT. *The New England Journal of Medicine*. 2009;361(1):32-9.
6. Li X, Zhang H, Xing L, Ma H, Xie P, Zhang L, et al. Mediastinal lymph nodes staging by 18F-FDG PET/CT for early stage non-small cell lung cancer: a multicenter study. *Radiotherapy and oncology: journal of the European Society for Therapeutic Radiology and Oncology*.
7. Garcia-Veloso MJ, Bastarrika G, de-Torres JP, Lozano MD, Sanchez-Salcedo P, Sancho L, et al. Assessment of indeterminate pulmonary nodules detected in lung cancer screening: Diagnostic accuracy of FDG PET/CT. *Lung cancer*. 2016; 97:81-6.
8. Gao SJ, Kim AW, Puchalski JT, Bramley K, Detterbeck FC, Boffa DJ, et al. Indications for invasive mediastinal staging in patients with early non-small cell lung cancer staged with PET-CT. *Lung cancer*. 2017; 109:36-41.
9. Hjorthaug K, Højbjerg JA, Knap MM, Tietze A, Haraldsen A, Zacho HD, et al. Accuracy of 18F-FDG PET-CT in triaging lung cancer patients with suspected brain metastases for MRI. *Nuclear medicine communications*. 2015;36(11):1084-90.
10. Hamberg LM, Hunter GJ, Alpert NM, Choi NC, Babich JW, Fischman AJ. The dose uptake ratio as an index of glucose metabolism: useful parameter or oversimplification? *Journal of nuclear medicine: official publication, Society of Nuclear Medicine*. 1994;35(8):1308-12.
11. Kubota K, Itoh M, Ozaki K, Ono S, Tashiro M, Yamaguchi K, et al. Advantage of delayed whole-body FDG-PET imaging for tumour detection. *European Journal of Nuclear Medicine*. 2001;28(6):696-703.

12. Rogasch JM, Steffen IG, Riedel S, Apostolova I, Wertz H, Achenbach HJ, et al. Dual time point imaging for F18-FDG-PET/CT does not improve the accuracy of nodal staging in non-small cell lung cancer patients. *European Radiology*. 2016;26(8):2808-18. 219
13. Hara T, Kosaka N, Suzuki T, Kudo K, Niino H. Uptake rates of 18F-fluorodeoxyglucose and 11C-choline in lung cancer and pulmonary tuberculosis: a positron emission tomography study. *Chest*. 2003;124(3):893- 901.
14. Gould MK, Kuschner WG, Rydzak CE, Maclean CC, Demas AN, Shigemitsu H, et al. Test performance of positron emission tomography and computed tomography for mediastinal staging in patients with nonsmall-cell lung cancer: a meta-analysis. *Ann Intern Med*. 2003;139(11):879-92.
15. Erasmus JJ, McAdams HP, Patz EF, Jr., Coleman RE, Ahuja V, Goodman PC. Evaluation of primary pulmonary carcinoid tumors using FDG PET. *AJR American journal of roentgenology*. 1998;170(5):1369-73.
16. Cheran SK, Nielsen ND, Patz EF, Jr. False-negative findings for primary lung tumors on FDG positron emission tomography: staging and prognostic implications. *AJR American Journal of Roentgenology*. 2004;182(5):1129-32.
17. Hoekstra CJ, Stroobants SG, Smit EF, Vansteenkiste J, van Tinteren H, Postmus PE, et al. Prognostic relevance of response evaluation using [18F]-2-fluoro-2-deoxy-D-glucose positron emission tomography in patients with locally advanced non-small-cell lung cancer. *Journal of clinical oncology: official journal of the American Society of Clinical Oncology*. 2005;23(33):8362-70.
18. Kremer R, Peysakhovich Y, Dan LF, Guralnik L, Kagna O, Nir RR, et al. FDG PET/CT for assessing the resectability of NSCLC patients with N2 disease after neoadjuvant therapy. *Ann Nucl Med*. 2016;30(2):114- 21.
19. Krasnik M, Vilmann P, Larsen SS, Jacobsen GK. Preliminary experience with a new method of endoscopic transbronchial real time ultrasound guided biopsy for diagnosis of mediastinal and hilar lesions. *Thorax*. 2003;58(12):1083-6.
20. Yasufuku K, Chiyo M, Sekine Y, Chhajed PN, Shibuya K, Iizasa T, et al. Real-time endobronchial ultrasound-guided transbronchial needle aspiration of mediastinal and hilar lymph nodes. *Chest*. 2004;126(1):122-8.
21. Yasufuku K, Chiyo M, Koh E, Moriya Y, Iyoda A, Sekine Y, et al. Endobronchial ultrasound guided transbronchial needle aspiration for staging of lung cancer. *Lung Cancer*. 2005;50(3):347-54.
22. Herth FJF, Eberhardt R, Becker HD, Ernst A. Endobronchial Ultrasound-Guided Transbronchial Lung Biopsy in Fluoroscopically Invisible Solitary Pulmonary Nodules: A Prospective Trial. *Chest*. 2006;129(1):147-50.
23. Taverner J, Cheang MY, Antippa P, See K, Irving LB, Steinfort DP. Negative EBUS-TBNA Predicts Very Low Prevalence of Mediastinal Disease in Staging of Non-Small Cell Lung Cancer. *J Bronchology Interv Pulmonol*. 2016;23(2):177-80.
24. Yarmus LB, Akulian J, Lechtzin N, Yasin F, Kamdar B, Ernst A, et al. Comparison of 21-gauge and 22- gauge aspiration needle in endobronchial ultrasound-guided transbronchial needle aspiration: Results of the american college of chest physicians quality improvement registry, education, and evaluation registry. *CHEST Journal*. 2013;143(4):1036-43.
25. Casal RF, Staerkel GA, Ost D, Almeida FA, Uzbek MH, Eapen GA, et al. Randomized clinical trial of endobronchial ultrasound needle biopsy with and without aspiration. *Chest*. 2012;142(3):568-73.
26. Scholten EL, Semaan R, Illei P, Mallow C, Arias S, Feller-Kopman D, et al. Stylet use does not improve diagnostic outcomes in endobronchial ultrasonographic transbronchial needle aspiration: A randomized clinical trial. *Chest*. 2017;151(3):636-42.
27. Silvestri GA, Hoffman BJ, Bhutani MS, Hawes RH, Coppage L, Sanders-Cliette A, et al. Endoscopic ultrasound with fine-needle aspiration in the diagnosis and staging of lung cancer. *The Annals of Thoracic Surgery*. 1996;61(5):1441-5; discussion 5-6.
28. Gress FG, Savides TJ, Sandler A, Kesler K, Conces D, Cummings O, et al. Endoscopic ultrasonography, fine-needle aspiration biopsy guided by endoscopic ultrasonography, and computed tomography in the Lung Cancer Choices, 4th Edition 220 preoperative staging of non-small-cell lung cancer: a comparison study. *Ann Intern Med*. 1997;127(8 Pt 1):604-12.
29. Ishida M, Suzuki M, Furumoto A, Tsuchihashi Y, Ariyoshi K, Morimoto K. Transbronchial Biopsy Using Endobronchial Ultrasonography with a Guide Sheath Increased the Diagnostic Yield of Peripheral Pulmonary Lesions. *Internal Medicine*. 2012;51(5):455-60.

30. Chen A, Chenna P, Loisel A, Massoni J, Mayse M, Misselhorn D. Radial Probe Endobronchial Ultrasound for Peripheral Pulmonary Lesions. A 5-Year Institutional Experience. *Annals of the American Thoracic Society*. 2014;11(4):578-82.
31. Sanchez-Font A, Giralt L, Vollmer I, Pijuan L, Gea J, Curull V. Endobronchial ultrasound for the diagnosis of peripheral pulmonary lesions. A controlled study with fluoroscopy. *Archivos de bronconeumologia*. 2014;50(5):166-71.
32. Okachi S, Imai N, Imaizumi K, Iwano S, Ando M, Hase T, et al. Factors Affecting the Diagnostic Yield of Transbronchial Biopsy Using Endobronchial Ultrasonography with a Guide Sheath in Peripheral Lung Cancer. *Internal medicine*. 2016;55(13):1705-12.
33. Steinfort DP, Bonney A, See K, Irving LB. Sequential multimodality bronchoscopic investigation of peripheral pulmonary lesions. *European Respiratory Journal*. 2016;47(2):607-14.
34. Sortini A, Navarra G, Santini M, Occhionorelli S, Sartori A, Bresadola V, et al. [Video-assisted mediastinoscopy. A new application of television technology in surgery]. *Minerva chirurgica*. 1994;49(9):803- 5.
35. Leschber G, Holinka G, Linder A. Video-assisted mediastinoscopic lymphadenectomy (VAMLA)--a method for systematic mediastinal lymphnode dissection. *European journal of cardio-thoracic surgery: official journal of the European Association for Cardio-thoracic Surgery*. 2003;24(2):192-5.
36. Hammoud ZT, Anderson RC, Meyers BF, Guthrie TJ, Roper CL, Cooper JD, et al. The current role of mediastinoscopy in the evaluation of thoracic disease. *The Journal of thoracic and cardiovascular surgery*. 1999;118(5):894-9.
37. Coughlin M, Deslauriers J, Beaulieu M, Fournier B, Piroux M, Rouleau J, et al. Role of mediastinoscopy in pretreatment staging of patients with primary lung cancer. *The Annals of thoracic surgery*. 1985;40(6):556-60.
38. Luke WP, Pearson FG, Todd TR, Patterson GA, Cooper JD. Prospective evaluation of mediastinoscopy for assessment of carcinoma of the lung. *The Journal of thoracic and cardiovascular surgery*. 1986;91(1):53-6.
39. Detterbeck FC, Jantz MA, Wallace M, Vansteenkiste J, Silvestri GA, American College of Chest P. Invasive mediastinal staging of lung cancer: ACCP evidence-based clinical practice guidelines (2nd edition). *Chest*. 2007;132(3 Suppl):202S-20S.
40. Best LA, Munichor M, Ben-Shakhar M, Lemer J, Lichtig C, Peleg H. The contribution of anterior mediastinotomy in the diagnosis and evaluation of diseases of the mediastinum and lung. *The Annals of thoracic surgery*. 1987;43(1):78-81.
41. Page A, Nakhle G, Mercier C, Verdant A, Page P, Dontigny L, et al. Surgical treatment of bronchogenic carcinoma: the importance of staging in evaluating late survival. *Canadian journal of surgery Journal canadien de chirurgie*. 1987;30(2):96-9.
42. Aleman C, Alegre J, Armadans L, Andreu J, Falco V, Recio J, et al. The value of chest roentgenography in the diagnosis of pneumothorax after thoracentesis. *The American journal of medicine*. 1999;107(4):340-3.
43. Light RW. Clinical practice. Pleural effusion. *The New England journal of medicine*. 2002;346(25):1971-7. 44. Light RW. Pleural diseases. *Current opinion in pulmonary medicine*. 2003;9(4):251-3.
44. Chen R-L, Zhang Y-Q, Wang J, Wu H, Yang S-M. Diagnostic value of medical thoracoscopy for undiagnosed pleural effusions. *Experimental and therapeutic medicine*. 2018;16(6):4590-4. 44.
45. Light RW. Pleural diseases. *Current opinion in pulmonary medicine*. 2003;9(4):251-3.
46. Hansen M, Faurshou P, Clementsen P. Medical thoracoscopy, results and complications in 146 patients: a retrospective study. *Respiratory medicine*. 1998;92(2):228-32. *Lung Cancer Choices, 4th Edition* 221
47. Brims FJH, Arif M, Chauhan AJ. Outcomes and complications following medical thoracoscopy. *The Clinical Respiratory Journal*. 2012;6(3):144-9.
48. Leemans J, Doms C, Ninane V, Yserbyt J. Success rate of medical thoracoscopy and talc pleurodesis in malignant pleurisy: A single-centre experience. *Respirology*. 2018;23(6):613-7.
49. Chen J, Li Z, Xu N, Zhang X, Wang Y, Lin D. Efficacy of medical thoracoscopic talc pleurodesis in malignant pleural effusion caused by different types of tumors and different pathological classifications of lung cancer. *Int J Clin Exp Med*. 2015;8(10):18945-53.

50. Landreneau RJ, Hazelrigg SR, Mack MJ, Fitzgibbon LD, Dowling RD, Acuff TE, et al. Thoracoscopic mediastinal lymph node sampling: useful for mediastinal lymph node stations inaccessible by cervical mediastinoscopy. *The Journal of thoracic and cardiovascular surgery*. 1993;106(3):554-8.
51. Eggeling S, Martin T, Bottger J, Beinert T, Gellert K. Invasive staging of non-small cell lung cancer--a prospective study. *European journal of cardio-thoracic surgery: official journal of the European Association for Cardiothoracic Surgery*. 2002;22(5):679-84.
52. De Giacomo T, Rendina EA, Venuta F, Della Rocca G, Ricci C. Thoracoscopic staging of IIIB non-small cell lung cancer before neoadjuvant therapy. *The Annals of Thoracic Surgery*. 1997;64(5):1409-1453.

Capitolo 2: Surgery for Lung Cancer Patients

1. Goldstraw P, Crowley J, Chansky K, et al. The IASLC Lung Cancer Staging Project: proposals for the revision of the TNM stage groupings in the forthcoming (seventh) edition of the TNM Classification of malignant tumours. *J Thorac Oncol*. 2007;2(8):706-14.
2. Ginsberg RJ, Rubinstein LV. Randomized trial of lobectomy versus limited resection for T1 N0 non-small cell lung cancer. *Ann Thorac Surg*. 1995;60(3):615-623.
3. Barrera R, Shi W, Amar D, et al. Smoking and timing of cessation: impact on pulmonary complications after thoracotomy. *Chest*. 2005;127:1977-83.
4. Møller AM, Villebro N, Pedersen T, et al. Effect of preoperative smoking intervention on postoperative complications: a randomised clinical trial. *Lancet*. 2002;359(9301):114-7.
5. Browning KK, Ahijevych KL, Ross P, et al. Implementing the Agency for Health Care Policy and Research's Smoking Cessation Guideline in a lung cancer surgery clinic. *Oncol Nurs Forum*. 2000;27(8):1248-54.
6. Shi Y, Warner DO. Surgery as a teachable moment for smoking cessation. *Anesthesiology*. 2010;112(1):102
7. Warner MA, Offord KP, Warner ME, et al. Role of preoperative cessation of smoking and other factors in postoperative pulmonary complications: a blinded prospective study of coronary artery bypass patients. *Mayo Clin Proc*. 1989;64(6):609-16.
8. Lindström D, Sadr Azodi O, Wladis A, et al. Effects of a perioperative smoking cessation intervention on postoperative complications: a randomized trial. *Ann Surg*. 2008;248(5):739-45.
9. Koretz RL, Avenell A, Lipman TO, et al. Does enteral nutrition affect clinical outcome? A systematic review of the randomized trials. *Am J Gastroenterol*. 2007;102(2):412-29.
10. Nathens AB, Neff MJ, Jurkovich GJ, et al. Randomized, prospective trial of antioxidant supplementation in critically ill surgical patients. *Ann Surg*. 2002;236(6):814-22.
11. Das-Neves-Pereira JC, Bagan P, Coimbra-Israel AP, et al. Fast-track rehabilitation for lung cancer lobectomy: a five-year experience. *Eur J Cardiothorac Surg*. 2009;36(2):383-91.
12. Svircevic V, van Dijk D, Nierich AP, et al. Meta-analysis of thoracic epidural anesthesia versus general anesthesia for cardiac surgery. *Anesthesiology*. 2011;114(2):271-82. *Lung Cancer Choices, 4th Edition* 222
13. Allen MS, Darling GE, Pechet TT, et al. Morbidity and mortality of major pulmonary resections in patients with early-stage lung cancer: initial results of the randomized, prospective ACOSOG Z0030 trial. *Annals Thorac Surg*. 2006;81(3):1013-9.
14. Rami-Porta R, Bolejack V, Crowley J et al. The IASLC Lung Cancer Staging Project: Proposals for the Revisions of the T Descriptors in the Forthcoming Eighth Edition of the TNM Classification for Lung Cancer. *J Thorac Oncol*. 2015; 10:990-1003.
15. Ries LAG, Young JL, Keel GE, Eisner MP, Lin YD, Horner M-J (editors). *SEER Survival Monograph: Cancer Survival Among Adults: U.S. SEER Program, 1988-2001, Patient and Tumor Characteristics*. National Cancer Institute, SEER Program, NIH Pub. No. 07-6215, Bethesda, MD, 2007.

Capitolo 3: Systemic Therapy for Non-Small Cell Lung Cancer (Chemotherapy, Targeted Therapy, and Immunotherapy)

1. National Comprehensive Cancer Network (2019). NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology: Non-Small Cell Lung Cancer. [v1.2019-August 12, 2019]. Retrieved from <http://www.nccn.org>
2. Lindeman, NI, Cagle PT, Aisner DL, Arcila ME et al (2018). Updated molecular testing guideline for selection of lung cancer patients for treatment with targeted tyrosine kinase inhibitors. *Journal of Thoracic Oncology*. 13 (3): 323-358.
3. Brahmer JR, Govindan R, Anders RA, et al. (2018). Society for Immunotherapy of Cancer consensus statement on immunotherapy for the treatment of non-small cell lung cancer (NSCLC). *Journal for Immunotherapy of Cancer*. 6 (75). doi.org/10.1186/s40425-018-0382-2
4. Davies MJ. (2019). PD-1/PD-L1 inhibitors for non-small cell lung cancer: incorporating care step pathways for effective side-effect management. *J Adv Pract Oncol*. 10 (Suppl 1): 21-35.
5. Oken M, Creech R, Tormey D, et al. Toxicity and response criteria of the Eastern Cooperative Oncology Group. *Am J Clin Oncol*. 1982; 5:649-655
6. Postmus, PE, Kerr, KM, Oudkerk M, Senan, S., Waller, DA, Vansteenkiste J, Escriu C & Peters S, on behalf of the ESMO Guidelines Committee. (2017). Early and locally advanced non-small cell lung cancer (NSCLC): ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow up. *Annals of Oncology* 28 (Suppl 4): iv1-iv21.
7. Kris MG, Gaspar LE, Chaft JE et al. (2017). Adjuvant systemic therapy and adjuvant radiation therapy for stage I to IIIa completely resected non-small-cell lung cancers: American Society of Clinical Oncology/Cancer Care Ontario Clinical Practice Guideline Update. *Journal of Clinical Oncology*. 35(25): 2960-2974.
8. Schneider BJ, Daly ME, Kennedy EB, et al. (2018). Stereotactic body radiotherapy for early-stage nonsmall cell lung cancer: American Society of Clinical Oncology endorsement of the American Society for Radiation Oncology evidence-based guideline. *J Clin Oncol* 36: 710.
9. Kann BH, Miccio JA, Stahl JM, Ross R, Verma V, Dosoretz AP, Parck HS, Shafman TD, Gross CP, Yu JB & Decker RH. (2019). Stereotactic body radiotherapy with adjuvant systemic therapy for early-stage non-small cell lung carcinoma: a multi-institutional analysis. *Radiother Oncol*. 132: 188-196.
10. Liang J, Bi N, Wu S, et al. (2017). Etoposide and cisplatin versus paclitaxel and carboplatin with concurrent thoracic radiotherapy in unresectable stage III non-small cell lung cancer: a multicenter randomized phase III trial. *Ann Oncol* 28:777.
11. Antonia SJ, Villegas, A, Daniel D, Vicente D, et al. PACIFIC Investigators. Overall survival with durvalumab after chemoradiotherapy in stage III NSCLC. *N Engl J Med*. 379 (24): 2342-2340.
12. Hanna N, Johnson D, Temin S, et al (2017). Systemic therapy for stage IV non-small cell lung cancer: American Society of Clinical Oncology Practice Guideline update. *Journal of Clinical Oncology*. 35 (30): 3484-3515.
13. Planchard D., Popat S., Kerr K., et al. (2018). Metastatic non-small cell lung cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow up. *Ann Oncol*. 29 (suppl 4): iv192-iv237. Updated version published 18 September 2019 by the ESMO Guidelines Committee. *Lung Cancer Choices*, 4th Edition 2
14. Arbour KC & Riely GJ. (2019). Systemic therapy for locally advanced and metastatic non-small cell lung cancer: a review. *JAMA*. 322 (8): 764-774.
15. Girard J. (2019). Optimizing outcomes and treatment sequences in EGFR mutation-positive non-smallcell lung cancer: recent updates. *Future Oncology*. 15 (25): 2983-2997.
16. Soria JC, Ohe Y, Vansteenkiste J, et al. (2018). Osimertinib in untreated EGFR-mutated advanced nonsmall cell lung cancer. *N Engl J Med*. 378 (2): 113-125.
17. Carlisle JW & Ramalingam SS. (2019). Role of osimertinib in the treatment of EGFR-mutation positive non-small cell lung cancer. *Future Oncol*. 15 (8): 8805-816.

18. Oxnard GR, Hu Y, Mileham KF et al. (2018). Assessment of resistance mechanisms and clinical implications in patients with EGFR T790M-positive lung cancer and acquired resistance to osimertinib. *JAMA Oncol.* 4:1527-1534.
19. Sqambarto A, Casaluce F, Maine P & Gridelli C. (2018). Targeted therapies in non-small cell lung cancer: a focus on ALK/ROS1 tyrosine kinase inhibitors. *Expert Rev Anticancer Ther.* 18 (1): 71-80.
20. Lin JJ & Shaw AT. (2019). Refining precision cancer therapy in ALK-positive NSCLC. *EBioMedicine.* 41: 9- 10.
21. Hida T, Nokihara H, Kondo M. et al. (2017). Alectinib versus crizotinib in patients with ALK-positive non-small cell lung cancer (J-ALEX): an open-label, randomized phase 3 trial. *Lancet.* 390 (10089): 29-39.
22. Peters S., Camidge DR, Shaw AT, et al (2017). Alectinib versus crizotinib in untreated ALK-positive nonsmall cell lung cancer. *N Engl J Med.* 377 (9): 829-38.
23. Solomon BJ, Beese F, Bauer TM, Felip E, Soo RA, Camidge DR DR...Shaw, AT. (2018). Lorlatinib in patients iwht ALK-positive non-small cell lung cancer: results from a global phase 2 study. *Lancet Oncol.* 19 (12): 1654-1667.
24. Shaw AT, Solomon BJ, Besse B, Bauer TM, Martini JF. (2019). ALK resistance mutations and efficacy of lorlatinib in advanced anaplastic lymphoma kinase positive non-small cell lung cancer. *J Clin Oncol.* 37 (16); 1370-1379.
25. Planchard D, Smit EF, Grove HJM, Mazieres JM, Besse B, Helland A. et al. (2017)). Dabrafenib plus trametinib in patients iwht previously untreated BRAF V600E mutant metastatic non-small cell lung cancer: an open-label phase 2 trial. *The Lancet Oncology.* 18 (10): 1307-1316.
26. Shaw AT, Riely GJ, Bang Y-J, Kim, D-W, et al. Crizotinib in ROS1 rearranged advanced non-small cell lung cancer (NSCLC): updated results, including overall survival, from PROFILE 1001. *Annals of Oncology.* 30 (7): 1121-1126.
27. Drilon A, Laetsch TW, Kummar S, DuBois SG.....Hyman DM (2018). Efficacy of larotrectinib in TRK Fusion-positive cancers in adults and children. *N Engl J Med.* 378 (8): 731-739.
28. Chu E. & DeVita VT. (2019). *Physicians' Cancer Chemotherapy Drug Manual.* Sudbury, MA. Jones & Bartlett.
29. McMullen S, Hess LM, Kim ES, et al. (2019). Treatment decisions for advanced non-squamous non-small cell lung cancer: patient and physician perspectives on maintenance therapy. *Patient.* 12 (2): 223-233.
30. Ramalingam SS, Dahlberg SE, Belani CP, et al. (2019). Pemetrexed, bevacizumab, or the combination as maintenance therapy for advanced nonsquamous non-small cell lung cancer EC) G-ACRIN 5508. *J Clin Oncol.* 37:2360-2367.
31. National Comprehensive Cancer Center Network (2019). *NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology: Cancer and Chemotherapy induced Anemia [V2.2019-March 27, 2019].* Retrieved 9.22.19.
32. National Comprehensive Cancer Network (2019). *NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology: Prevention and Treatment of Cancer Related Infections. [V1.2019-October 25, 2018].*
33. Wilson BJ, Zitella LJ, Erb CH., et al. (2018). Prevention of infection: a systematic review of evidencebased practice interventions for management in patients with cancer. *CJON.* 22(2): 157-168.
34. National Comprehensive Cancer Network (2019). *NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology Antiemesis. [v.1.2019-February 28, 2019]*
35. Hesketh PJ, Kris MG, Basch E. et al. (2017). Antiemetics: American Society of Clinical Oncology Clinical Practice Guideline update. *J Clin Oncol.* 35 (28): 3240-3261.
36. Razvi Y, Chan S, McFarlane T. et al (2019). ASCO, NCCN, MASCC/ESMO: a comparison of antiemetic guidelines for the treatment of chemotherapy-induced nausea and vomiting in adult patients. *Support Care Cancer.* 27 (1): 87-95.
37. Krishnamurthi SS & Macaron C. (2019). Management of acute chemotherapy-related diarrhea. *UpToDate.* May 23, 2019.
38. Bossi P, Antonuzzo A, Cherny NI. Et al. (2018). Diarrhoea in adult cancer patients: ESMO clinical practice guidelines. *Ann Oncol.* 29 (Suppl 4): iv126-iv142.
39. Larkin PJ, Cherny NI, LaCarpia D. et al ((2018). Diagnosis, assessment and management of constipation in advanced cancer: ESMO clinical practice guidelines. *Ann Oncol.* 29 (Suppl 4): iv111-iv125.

40. Wickham RJ. (2017). Managing constipation in adults with cancer. *J Adv Pract Oncol.* 8 (2): 149-161. 41. National Comprehensive Cancer Network (2019). NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology: Cancer Related Fatigue. [V.1.2019-Marhc 12, 2019].
41. National Comprehensive Cancer Network (2019). NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology: Cancer Related Fatigue. [V.1.2019-Marhc 12, 2019].
42. Beech, J, Germetaki T, Judge M. et al. ((2018). Management and grading of EGFR inhibitor-induced cutaneous toxicity. *Future Oncology.* 14 (24): 2531-2541.
43. Lacouture ME, Anadkat MJ, Bensadoun RJ. Et al. (2011). Clinical practice guidelines for the prevention and treatment of EGFR inhibitor-associated dermatologic toxicities. *Supportive Care in Cancer.* 19 (8): 1079- 1095.
44. Peterson DE, Boers-Doets CB, Bensadoun RJ & Herrstedt J. (2015). Management of oral and gastrointestinal mucosal injury: ESMO clinical practice guidelines. *Ann Oncol.* 26 (suppl 5): v139-v151.
45. Eilers, J., Harris, D., Henry, K., & Johnson, LA. (2014). Evidence-based interventions for cancer treatment related mucositis: Putting evidence into practice. *CJON.* 18 (6): 80-96.
46. Lalla RV, Bowen J, Barasch A et al. (2014). MASCC/ISOO clinical practice guidelines for the management of mucositis secondary to cancer therapy. *Cancer.* 120:1453-1461.
47. Ganesan P, Schmiedge J, Manchaiah V. et al. (2018). Ototoxicity: a challenge in diagnosis and treatment. *J Audiol Otol.* 22 (2): 59-68.
48. Landier W. (2016). Ototoxicity and cancer therapy. *Cancer.* 122: 1647-58.
49. Noble CW, Gangaputra SS, Thompson IA. Et al. (2019). Ocular adverse events following immune checkpoint inhibitors for metastatic malignancies. *Ocul Immunol Inflamm.* Apr 23:1-6.
50. Huillard O, Bakalian S, Levy C. et al. Ocular adverse events of molecularly targeted agents approved in solid tumours: a systematic review. *Eur J Cancer.* 50 (3): 638-48.
51. Von Ah D., Jansen CE & Allen DH. (2014). Evidence-based intervention for Cancer and treatment related cognitive impairment. *CJON.* 18 (6): 17-25.
52. Loh KP, Janelains MC, Mohile SG. Et al. (2016). Chemotherapy related cognitive impairment in older patients with cancer. *J Geriatr Oncol.* 7 (4): 270-80.
53. Hou S, Huh B, Kim HK. Et al. (2018). Treatment of chemotherapy-induced peripheral neuropathy: systematic review and recommendations. *Pain Physician.* 21 (6): 571-592.
54. Postow MA, Sidlow R, Hellman MD. Immune-related adverse events associated with immune checkpoint blockade. *N Engl J Med.* 2018. 378 (2): 158-168.
55. Puzanov I, Diab A, Abdallah K, et al & Society for Immunotherapy of Cancer Toxicity Management Working Group. Managing toxicities associated with immune checkpoint inhibitors: Consensus Lung Cancer Choices, 4th Edition 225 recommendations from the Society for Immunotherapy of Cancer (SITC) Toxicity Management Working Group. *J Immunother Cancer.* 2017. 5 (1):1-28.
56. AIMwithImmunotherapy Immuno-Oncology Essentials (IO Essentials). Retrieved from: <https://aimwithimmunotherapy.org/> Approved November 2018. Accessed April 5, 2019.
57. Brahmer JR, Lacchetti C, Schneider BJ, et al in collaboration with the National Comprehensive Cancer Network. Management of immune-related adverse events in patients treated with immune checkpoint inhibitor therapy: American Society of Clinical Oncology clinical practice guidelines. *J Clin Oncol.* 2018. 36: 1714-1768.
58. Haanen JBAG, Carbone F, Robert C, et al & ESMO Guidelines Committee Management of toxicities from immunotherapy: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up: Corrigendum. *Ann Oncol.* 2017. 28 (suppl 4): 119-142.

59. Haanen JBAG, Carbone F, Robert C. et al & ESMO Guidelines Committee. Management of toxicities from immunotherapy: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol.* 2018. 29 (suppl 4): 264-266.
60. Thompson JA, Schneider BJ, Brahmer J, et al. Management of Immunotherapy-related toxicities, version 1.2019. *J Natl Comp Canc Netw.* 17 (3): 255-289.

Chapter 5: Treatment of Small Cell Lung Cancer

1. American Cancer Society, Facts & Figures: 2019
2. Beckles MA, Spiro SG, Colice GL, Rudd RM. The physiologic evaluation of patients with lung cancer being considered for resectional surgery. *Chest*. 2003;123(1 Suppl):105S-114S.
3. Jackman DM, Johnson BE. Small-cell lung cancer. *Lancet*. 2005;366(9494):1385-1396.
4. Yang P, Allen MS, Aubry MC, et al. Clinical features of 5,628 primary lung cancer patients: experience at Mayo Clinic from 1997 to 2003. *Chest*. 2005;128(1):452-462.
5. Chute CG, Greenberg ER, Baron J, Korson R, Baker J, Yates J. Presenting conditions of 1539 populationbased lung cancer patients by cell type and stage in New Hampshire and Vermont. *Cancer*. 1985;56(8):2107-2111.
6. Byers LA, Rudin CM. Small cell lung cancer: where do we go from here? *Cancer*. 2015;121(5):664-672.
7. National Comprehensive Cancer Network (NCCN). NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. Small Cell Lung Cancer Version 2.2017. 2016 Sept 15;National Comprehensive Cancer Network. [Abstract available at https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/sclc.pdf.
8. Videtic GM, Stitt LW, Dar AR, et al. Continued cigarette smoking by patients receiving concurrent chemoradiotherapy for limited-stage small-cell lung cancer is associated with decreased survival. *J Clin Oncol*. 2003;21(8):1544-9.
9. Sundstrom S, Bremnes RM, Kaasa S, et al. Cisplatin and etoposide regimen is superior to cyclophosphamide, epirubicin, and vincristine regimen in small-cell lung cancer: results from a randomized phase III trial with 5 years' follow-up. *Journal of clinical oncology: official journal of the American Society of Clinical Oncology*. 2002;20(24):4665-4672. Lung Cancer Choices, 4th Edition 227
10. Turrisi AT, 3rd, Kim K, Blum R, et al. Twice-daily compared with once-daily thoracic radiotherapy in limited small-cell lung cancer treated concurrently with cisplatin and etoposide. *The New England Journal of Medicine*. 1999;340(4):265-271.
11. Travis WD. Advances in neuroendocrine lung tumors. *Annals of oncology: official journal of the European Society for Medical Oncology / ESMO*. 2010;21 Suppl 7:vii65-71.
12. Faivre-Finn, C., Snee, M., Ashcroft, L. et al, Concurrent once-daily versus twice-daily chemoradiotherapy in patients with limited-stage small-cell lung cancer (CONVERT): an open-label, phase 3, randomised, superiority trial. *Lancet Oncol*. 2017;18:1116–1125.
13. Shioyama Y, Nakamura K, Sasaki T, et al. Clinical results of stereotactic body radiotherapy for Stage I small-cell lung cancer: a single institutional experience. *J Radiat Res*. 2013;54(1):108-112.
14. Auperin A, Arriagada R, Pignon JP, et al. Prophylactic cranial irradiation for patients with small-cell lung cancer in complete remission. Prophylactic Cranial Irradiation Overview Collaborative Group. *The New England Journal of Medicine*. 1999;341(7):476-484.
15. Seute, T., Leffers, P., ten Velde, G.P., Twijnstra, A. Detection of brain metastases from small cell lung cancer: consequences of changing imaging techniques (CT versus MRI). *Cancer*. 2008;112:1827–1834 16. Chang JY, Bradley JD, Govindan R, Komaki R. Toxicity of Normal Tissue. In: Halperin EC, Perez CA, Brady LW, eds. *Principles and Practice of Radiation Oncology*. Philadelphia, PA: Lippincott Williams & Wilkins;
16. Chang JY, Bradley JD, Govindan R, Komaki R. Toxicity of Normal Tissue. In: Halperin EC, Perez CA, Brady LW, eds. *Principles and Practice of Radiation Oncology*. Philadelphia, PA: Lippincott Williams & Wilkins; 2008:1102-4.
17. Horn, L, Liu SV2, Atezolizumab plus Chemotherapy in Small-Cell Lung Cancer. *N Engl J Med*. 2019 Feb 28;380(9):889-890. doi: 10.1056/NEJMc1900123.
18. Ready N, Farago AF, de Braud F, Atmaca A, Hellmann MD, Schneider JG, et al. Third-Line Nivolumab Monotherapy in Recurrent SCLC: CheckMate 032. *J Thorac Oncol* 2019;14(2):237-44 doi 10.1016/j.jtho.2018.10.003

19. Chung HC L-MJ, Kao SCH, Miller WH, Ros W, et al. Phase 2 study of pembrolizumab in advanced small cell lung cancer (SCLC): KEYNOTE-158. ASCO abstract 850620
20. emedicine > Superior Vena Cava Syndrome. Author: Michael S Beeson, MD, MBA, FACEP, Professor of Emergency Medicine, Northeastern Ohio Universities College of Medicine and Pharmacy; Attending Faculty, Summa Health System. Updated: Dec 3, 2009.
21. Palma DA, Warner A, Louie AV, Senan S, Slotman B, Rodrigues GB. Thoracic Radiotherapy for Extensive Stage Small-Cell Lung Cancer: A Meta-Analysis. *Clinical Lung Cancer*. 2016;17(4):239-244.
22. Slotman B, Faivre-Finn C, Kramer G, et al. Prophylactic cranial irradiation in extensive small-cell lung cancer. *The New England Journal of Medicine*. 2007;357(7):664-672.
23. Takahashi T, Yamanaka T, Seto T, Harada H, Nokihara H, Saka H, Nishio M, Kaneda H, Takayama K, Ishimoto O, et al. Prophylactic cranial irradiation versus observation in patients with extensive-disease small-cell lung cancer: a multicentre, randomised, open-label, phase 3 trial. *The Lancet Oncology*. 2017;18(5):663–71.
24. Jiang W, Haque W, Verma V, Butler B, Teh BS. Stereotactic radiosurgery for brain metastases from newly diagnosed small cell lung cancer: practice patterns and outcomes. *Acta Oncol*. 2019 Apr;58(4):491-498.
25. Nakazaki K, Higuchi Y, Nagano O, et al. Efficacy and limitations of salvage gamma knife radiosurgery for brain metastases of small-cell lung cancer after whole-brain radiotherapy. *Acta Neurochir*. 2013;155:107– 113.

Capitolo 6: Clinical Trials and Emerging Therapies for Lung Cancer

1. Pazdur, R. FDA approval for Trastuzumab. <https://www.cancer.gov/about-cancer/treatment/drugs/fdatrastuzumab>. Lung Cancer Choices, 4th Edition 228
2. Jones AL, Barlow M, Barrett-Lee PJ, et al. Management of cardiac health in trastuzumab-treated patients with breast cancer: updated United Kingdom National Cancer Research Institute recommendations for monitoring. *British Journal of Cancer*. 2009;100(5):684-692. doi:10.1038/sj.bjc.6604909. ncer/treatment/drugs/fda-trastuzumab. Accessed 10/2/2016
3. Eric B. Haura, Byoung Chul Cho, Jong Seok Lee, et al. JNJ-61186372 (JNJ-372), an EGFR-cMet bispecific antibody, in EGFR-driven advanced non-small cell lung cancer (NSCLC). *Journal of Clinical Oncology* 2019 37:15_suppl, 9009-9009.
4. D. Ross Camidge, Fabrice Barlesi, Jonathan Wade Goldman, et al. Results of the phase 1b study of ABBV-399 (telisotuzumab vedotin; teliso-v) in combination with erlotinib in patients with c-Met+ nonsmall cell lung cancer by EGFR mutation status. *Journal of Clinical Oncology* 2019 37:15_suppl, 3011-3011.
5. Tan DS, Kim SW, Sequist LV, et al. Phase II results for single-agent nazartinib (EGF816) in adult patients (pts) with treatment-naïve EGFR-mutant non-small cell lung cancer (NSCLC). ESMO Conference October 19, 2018
6. D0316 in Patients With EGFR Positive Non Small Cell Lung Cancer, <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03861156> [last accessed 10/31/19]
7. A Study of YH25448 in Participants With Epidermal Growth Factor Receptor (EGFR) Mutation Positive Advanced Non-Small Cell Lung Cancer (NSCLC) <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04075396> [Last accessed 10/31/19]
8. Camidge D., Bazhenova L., Salgia R., et al. Safety and efficacy of brigatinib (AP26113) in advanced malignancies, including ALK+ non-small cell lung cancer (NSCLC). *J Clin Oncol* 33, 2015 (suppl; abstr 8062)
9. J Horn, L et al. A phase I trial of X-396, a novel ALK inhibitor, in patients with advanced solid tumors. *J Clin Oncol* 32:5s, 2014 (suppl; abstr 8030)
10. Jiyun Lee, Jong-Mu Sun, Se-Hoon Lee, et al. Efficacy and Safety of Lorlatinib in Korean Non-Small-Cell Lung Cancer Patients With ALK or ROS1 Rearrangement Whose Disease Failed to Respond to a Previous Tyrosine Kinase Inhibitor, *Clinical Lung Cancer*, Volume 20, Issue 3, 2019, Pages 215-221, ISSN 1525-7304
11. Ryohei Katayama, Bo Gong, Noriko Togashi, et al. The new-generation selective ROS1/NTRK inhibitor DS-6051b overcomes crizotinib resistant ROS1-G2032R mutation in preclinical models. The new generation selective ROS1/NTRK inhibitor DS-6051b overcomes crizotinib resistant ROS1-G2032R mutation in preclinical models. *Nature Communications* volume 10, Article number: 3604 (2019).
12. Kyriakos P. Papadopoulos, et al. First-in-human study of DS-6051b in patients (pts) with advanced solid tumors (AST) conducted in the US. *J Clin Oncol* 2018 36:15_suppl, 2514-2514.
13. Lim SM1, et. al. Open-Label, Multicenter, Phase II Study of Ceritinib in Patients With Non-Small-Cell Lung Cancer Harboring ROS1 Rearrangement. *J Clin Oncol*. 2017 Aug 10;35(23):2613-2618. doi: 10.1200/JCO.2016.71.3701. Epub 2017 May 18.
14. Vivek Subbiah, Ceritinib in ALK-rearranged non-small-cell lung cancer. *N Engl J Med* 2014;370:1189-1197.
15. Curtis R. Chong, et. al. Identification of existing drugs that effectively target NTRK1- and ROS1- rearrangements in lung cancer. DOI: 10.1158/1078-0432.CCR-15-1601 Published 1 July 2016 *Future Oncol*. 2013 Aug;9(8):1083-92. doi: 10.2217/fo.13.128.
16. Sun, Thomas Yang et al. Lengthy Progression-Free Survival and Intracranial Activity of Cabozantinib in Patients with Crizotinib and Ceritinib-Resistant ROS1-Positive Non-Small Cell Lung Cancer, *Journal of Thoracic Oncology*, Volume 14, Issue 2, e21 - e24
17. Viola D1, Cappagli V, Elisei R., Cabozantinib (XL184) for the treatment of locally advanced or metastatic progressive medullary thyroid cancer. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2016 Mar 15; 113(11): E1419-E1420. Published online 2016 Feb 25. doi: 10.1073/pnas.1522052113. Lung Cancer Choices, 4th Edition 229

18. Alexander Drilon, et al. Repotrectinib (TPX-0005) Is a Next-Generation ROS1/TRK/ALK Inhibitor That Potently Inhibits ROS1/TRK/ALK Solvent-Front Mutations Cancer Discov October 1 2018 (8) (10) 1227-1236; DOI: 10.1158/2159-8290.CD-18-084
19. Alexander E. Drilon, Sai-Hong Ignatius Ou, et al. A phase 1 study of the next-generation ALK/ROS1/TRK inhibitor repotrectinib (TPX-0005) in patients with advanced ALK/ROS1/NTRK+ cancers (TRIDENT-1). *J Clin Oncol* 2018 36:15_suppl, 2513-2513
20. William H. Sharfman, MD, Encorafenib and Binimetinib: A New Benchmark in Metastatic Melanoma Therapy? <https://www.ascopost.com/issues/december-10-2018/encorafenib-and-binimetinib/> [Last accessed 10/31/19]
21. Nguyen-Ngoc, Tu et al BRAF Alterations as Therapeutic Targets in Non-Small-Cell Lung Cancer *J Thorac Oncol*. 2015;10: 1396–1403.
22. Kefford, Richard et. al. Preliminary results from a phase Ib/II, open-label, dose-escalation study of the oral BRAF inhibitor LGX818 in combination with the oral MEK1/2 inhibitor MEK162 in BRAF V600- dependent advanced solid tumors. *J Clin Oncol* 31, 2013 (suppl; abstr 9029).
23. Garon EB, Finn RS, Hosmer W, et al. Identification of common predictive markers of in vitro response to the Mek inhibitor selumetinib (AZD6244; ARRY-142886) in human breast cancer and non-small cell lung cancer cell lines. *Mol Cancer Ther*. 2010;9(7):1985-94.
24. Suresh S. Ramalingam, MD, MET/MEK inhibitor duo shows activity in resistant NSCLC <https://www.mdedge.com/hematology-oncology/article/198628/lung-cancer/met/mek-inhibitor-duoshows-activity-resistant-nsclc> [Last accessed 10/31/19]
25. Janne, P et al. SELECT-4: Phase I dose escalation trial of selumetinib (AZD6244, ARRY-142886) in combination with durvalumab (MEDI4736) in patients with advanced solid tumors. *J Clin Oncol* 34, 2016 (suppl; abstr TPS2607).
26. Heigener, David et al. Targeting of MEK in Lung Cancer Therapeutics. *Lancet Respiratory Medicine*, The, 2015- 04-01, Volume 3, Issue 4, Pages 319-327).
27. Juergen Wolf, Takashi Seto, Ji-Youn Han, et al. Capmatinib (INC280) in METΔex14-mutated advanced non-small cell lung cancer (NSCLC): Efficacy data from the phase II GEOMETRY mono-1 study. *Journal of Clinical Oncology* 2019 37:15_suppl, 9004-9004
28. Lecia V. Sequist, Jong Seok Lee, Ji-Youn Han, et al. TATTON Phase Ib expansion cohort: Osimertinib plus savolitinib for patients (pts) with EGFR-mutant, MET-amplified NSCLC after progression on prior third-generation epidermal growth factor receptor (EGFR) tyrosine kinase inhibitor (TKI) [abstract]. In: *Proceedings of the American Association for Cancer Research Annual Meeting 2019*; 2019 Mar 29-Apr 3; Atlanta, GA. Philadelphia (PA): AACR; *Cancer Res* 2019;79(13 Suppl):Abstract nr CT033.
29. Helena Yu, Myung-Ju Ahn, Sang-We Kim, et al. TATTON Phase Ib expansion cohort: Osimertinib plus savolitinib for patients (pts) with EGFR-mutant, MET-amplified NSCLC after progression on prior first/second-generation epidermal growth factor receptor (EGFR) tyrosine kinase inhibitor (TKI) [abstract]. In: *Proceedings of the American Association for Cancer Research Annual Meeting 2019*; 2019 Mar 29-Apr 3; Atlanta, GA. Philadelphia (PA): AACR; *Cancer Res* 2019;79(13 Suppl):Abstract nr CT032. Phase II study of tepotinib in NSCLC patients with METex14 mutations.
30. Geoffrey R. Oxnard, Mireille Cantarini, Paul Frewer, et al. SAVANNAH: A Phase II trial of osimertinib plus savolitinib for patients (pts) with EGFR-mutant, MET-driven (MET+), locally advanced or metastatic non-small cell lung cancer (NSCLC), following disease progression on osimertinib. *Journal of Clinical Oncology* 2019 37:15_suppl, TPS9119-TP-S9119
31. Paul K. Paik, Remi Veillon, Alexis B. Cortot, et al. Phase II study of tepotinib in NSCLC patients with METex14 mutations. akaaki Tokito, *Journal of Clinical Oncology* 2019 37:15_suppl, 9005- 9005 https://ascopubs.org/doi/abs/10.1200/JCO.2019.37.15_suppl.9005 Lung Cancer Choices, 4th Edition
32. Justin F. Gainor, Dae Ho Lee, Giuseppe Curigliano, et al Clinical activity and tolerability of BLU-667, a highly potent and selective RET inhibitor, in patients (pts) with advanced RET-fusion+ non-small cell lung cancer (NSCLC). *Journal of Clinical Oncology* 2019 37:15_suppl, 9008-9008 https://ascopubs.org/doi/abs/10.1200/JCO.2019.37.15_suppl.9008
33. Drilon, A, et al: 2019 World Conference on Lung Cancer. Abstract PL02.08. Presented Sept 9, 2019. <https://www.ascopost.com/news/october-2019/precision-medicine-for-ret-fusion-positive-nsclc/> [Last accessed 10/31/19]

34. Marwan Fakih, Bert O'Neil, Timothy Jay Price, et al. Phase 1 study evaluating the safety, tolerability, pharmacokinetics (PK), and efficacy of AMG 510, a novel small molecule KRASG12C inhibitor, in advanced solid tumors. *Journal of Clinical Oncology* 2019 37:15_suppl, 3003-3003.
35. Astor, L. FDA Grants AMG 510 Fast Track Designation for KRAS G12C+ NSCLC, Targeted Oncology, Published Online:3:44 PM, Mon September 9, 2019 <https://www.targetedonc.com/news/fda-grants-amg510-fast-track-designation-for-kras-g12c-nsclc> [last accessed 10/31/19]
36. Heymach, J. et al. OA02.06 A Phase II Trial of Poziotinib in EGFR and HER2 exon 20 Mutant NonSmall Cell Lung Cancer (NSCLC). *Journal of Thoracic Oncology*, Volume 13, Issue 10, S323 - S324 [https://www.jto.org/article/S1556-0864\(18\)31201-2/fulltext](https://www.jto.org/article/S1556-0864(18)31201-2/fulltext)
37. Antitumor activity of TAK-788 in NSCLC with EGFR exon 20 insertions. Pasi A. Janne, Joel W. Neal, D. Ross Camidge, et al. *Journal of Clinical Oncology* 2019 37:15_suppl, 9007-9007
38. Guanghui Gao, et al. Ingle-arm, phase II study of pyrotinib in advanced non-small cell lung cancer (NSCLC) patients with HER2 exon 20 mutation. *Journal of Clinical Oncology* 2019 37:15_suppl, 9089-9089
39. Wang Y, Jiang T, Qin Z, et al. HER2 exon 20 insertions in non-small cell lung cancer are sensitive to the irreversible pan-HER receptor tyrosine kinase inhibitor pyrotinib [published online December 31, 2018]. *Ann Oncol*. doi: 10.1093/annonc/mdy542
40. Khobta N. et al. Ipilimumab: its potential in non-small cell lung cancer. *Therapeutic Advances in Medical Oncology* March 2012 vol. 4 no. 2 43-50).
41. Morgensztern D, Goodgame B, Govindan R. Vaccines and immunotherapy for non-small cell lung cancer. *J Thorac Oncol*. 2010;5(12 Suppl. 6):S463-S465. *Eur J Cancer*. 2015 Nov;51(16):2321-9).
42. Harriet Kluger, et al. Phase Ib/II of CD40 agonistic antibody APX005M in combination with nivolumab (nivo) in subjects with metastatic melanoma (M) or non-small cell lung cancer (NSCLC) [abstract]. In: *Proceedings of the American Association for Cancer Research Annual Meeting 2019*; 2019 Mar 29-Apr 3; Atlanta, GA. Philadelphia (PA): AACR; *Cancer Res* 2019;79(13 Suppl):Abstract nr CT089.
43. Xiubao Ren. Immunosuppressive checkpoint Siglec-15: a vital new piece of the cancer immunotherapy jigsaw puzzle. *Cancer Biol Med* 2019. doi: 10.20892/j.issn.2095-3941.2018.0141)
44. Kwiatkowski DJ, Rusch VW, Chaft JE, et al. Neoadjuvant atezolizumab in resectable non-small cell lung cancer (NSCLC): Interim analysis and biomarker data from a multicenter study (LCMC3). *J Clin Oncol* 37, 2019 (suppl; abstr 8503).
45. Cascone T, William WN, Weissferdt A, et al. Neoadjuvant nivolumab (N) or nivolumab plus ipilimumab (NI) for resectable non-small cell lung cancer (NSCLC): Clinical and correlative results from the NEOSTAR study. *J Clin Oncol* 37, 2019 (suppl; abstr 8504).
46. Greillier, L., Tomasini, P., Barlesi, F. (2018). The clinical utility of tumor mutational burden in non-small cell lung cancer. *Translational Lung Cancer Research*, 7(6) Retrieved from <http://tlcr.amegroups.com/article/view/24870>
47. Garassino MC, et al. Abstract OA04.06. Presented at: International Association for the Study of Lung Cancer World Conference on Lung Cancer; Sept. 7-10, 2019; Barcelona.
48. Socinski M, Velcheti V, Mekhail T, et al. Final efficacy results from B-FIRST, a prospective phase II trial evaluating blood-based tumour mutation burden (bTMB) as a predictive biomarker for atezolizumab Lung Cancer Choices, 4th Edition 231 (atezo) in 1L non-small cell lung cancer (NSCLC). Presented at: LBA83. Presented at: European Society for Medical Oncology (ESMO) Congress 2019; September 27-October 1, 2019; Barcelona, Spain.
49. Arbour, K. C., Mezquita, L., Long, N., Rizvi, H., Auclin, E., Ni, A., . . . Hellmann, M. D. (2018). Impact of baseline steroids on efficacy of programmed cell death-1 and programmed death-ligand 1 blockade in patients with Non-Small-cell lung cancer. *JCO*, 36(28), 2872-2878. doi:10.1200/JCO.2018.79.0006
50. Wakuda, K., Miyawaki, T., Miyawaki, E., Mamesaya, N., Kawamura, T., Kobayashi, H., . . . Takahashi, T. (2019). The impact of steroid use on efficacy of immunotherapy among patients with lung cancer who have developed immune-related adverse events. *JCO*, 37(15), e20583-e20583. doi:10.1200/JCO.2019.37.15_suppl.e20583

51. Derosa, L., Hellmann, M. D., Spaziano, M., Halpenny, D., Fidelle, M., Rizvi, H., ... Routy, B. (2018). Negative association of antibiotics on clinical activity of immune checkpoint inhibitors in patients with advanced renal cell and non-small-cell lung cancer. *Annals of oncology : official journal of the European Society for Medical Oncology*, 29(6), 1437–1444. doi:10.1093/annonc/mdy103
52. Tien Phuc Do, et al. Antibiotic use and overall survival in lung cancer patients receiving nivolumab. *Journal of Clinical Oncology* 2018 36:15_suppl, e15109-e15109
53. Pinato, D. J., Howlett, S., Ottaviani, D., Urus, H., Patel, A., Mineo, T., . . . Bower, M. (2019). Antibiotic treatment prior to immune checkpoint inhibitor therapy as a tumor-agnostic predictive correlate of response in routine clinical practice. *JCO*, 37(8), 147-147. doi:10.1200/JCO.2019.37.8_suppl.147
54. Grace K. Dy, et al. CT088: Final results of the Phase I study of nivolumab in combination with CIMAvax, an epidermal growth factor(EGF)-depleting immunotherapy in patients (pts) with advanced non-small cell lung cancer (NSCLC): Focus on biomarker analyses. *Cancer Res July 1 2019 (79) (13 Supplement) CT088*; DOI: 10.1158/1538-7445.AM2019-CT088
55. Lung cancer vaccine – Experiences in Serbia, ESMO Asia 2018 Congress: Z.G. Andric *Annals of Oncology* (2018) 29 (suppl_9): ix150-ix169. 10.1093/annonc/mdy425
56. Quoix E, Ramlau R, Westeel V, et al. Therapeutic vaccination with TG4010 and first-line chemotherapy in advanced non-small-cell lung cancer: a controlled phase 2B trial. *Lancet Oncol.* 2011;12(12):1125-33.
57. Rochlitz C, Figlin R, Squiban P, et al. Phase I immunotherapy with a modified vaccinia virus (MVA) expressing human MUC1 as antigen-specific immunotherapy in patients with MUC1-positive advanced cancer. *J Gene Med.* 2003;5(8):690-99.
58. Quiox, E et al. TG4010 immunotherapy and first-line chemotherapy for advanced non-small-cell lung cancer (TIME): results from the phase 2b part of a randomized, double-blind, placebo-controlled, phase 2b/3 trial. *The Lancet* Volume 17, No. 2, p212–223, February 2016.
59. Sebastian, M et al. Phase Ib trial of the RNActive cancer vaccine BI 1361849 (CV9202) and local radiotherapy (RT) in patients (pts) with stage IV NSCLC with disease control after 1st-line chemotherapy or during therapy with an EGFR-TKI: results of an interim analysis. *J Clin Oncol* 34, 2016 (suppl; abstr e20627).
60. Alexandros Papachristofilou, et al. Phase Ib evaluation of a self-adjuvanted protamine formulated mRNAbased active cancer immunotherapy, BI1361849 (CV9202), combined with local radiation treatment in patients with stage IV non-small cell lung cancer. *Journal for ImmunoTherapy of Cancer* volume 7, Article number: 38 (2019))
61. Kathuria H et al. Updates and Controversies in the Rapidly Evolving Field of Lung Cancer Screening, Early Detection, and Chemoprevention. *Cancer* 2014, 6, 1157-1179; doi:10.3390/cancers6021157
62. Xu, J.; Yin, Z.; Gao, W.; Liu, L.; Wang, R.; Huang, P.; Yin, Y.; Liu, P.; Yu, R.; Shu, Y. Meta-analysis on the association between nonsteroidal anti-inflammatory drug use and lung cancer risk. *Clin. Lung Cancer* 2012, 13, 44–51, doi:10.1016/j.clcc.2011.06.009).
63. Keith, R. L. (2012). Lung Cancer Chemoprevention. *Proceedings of the American Thoracic Society*, 9(2), 52–56.)