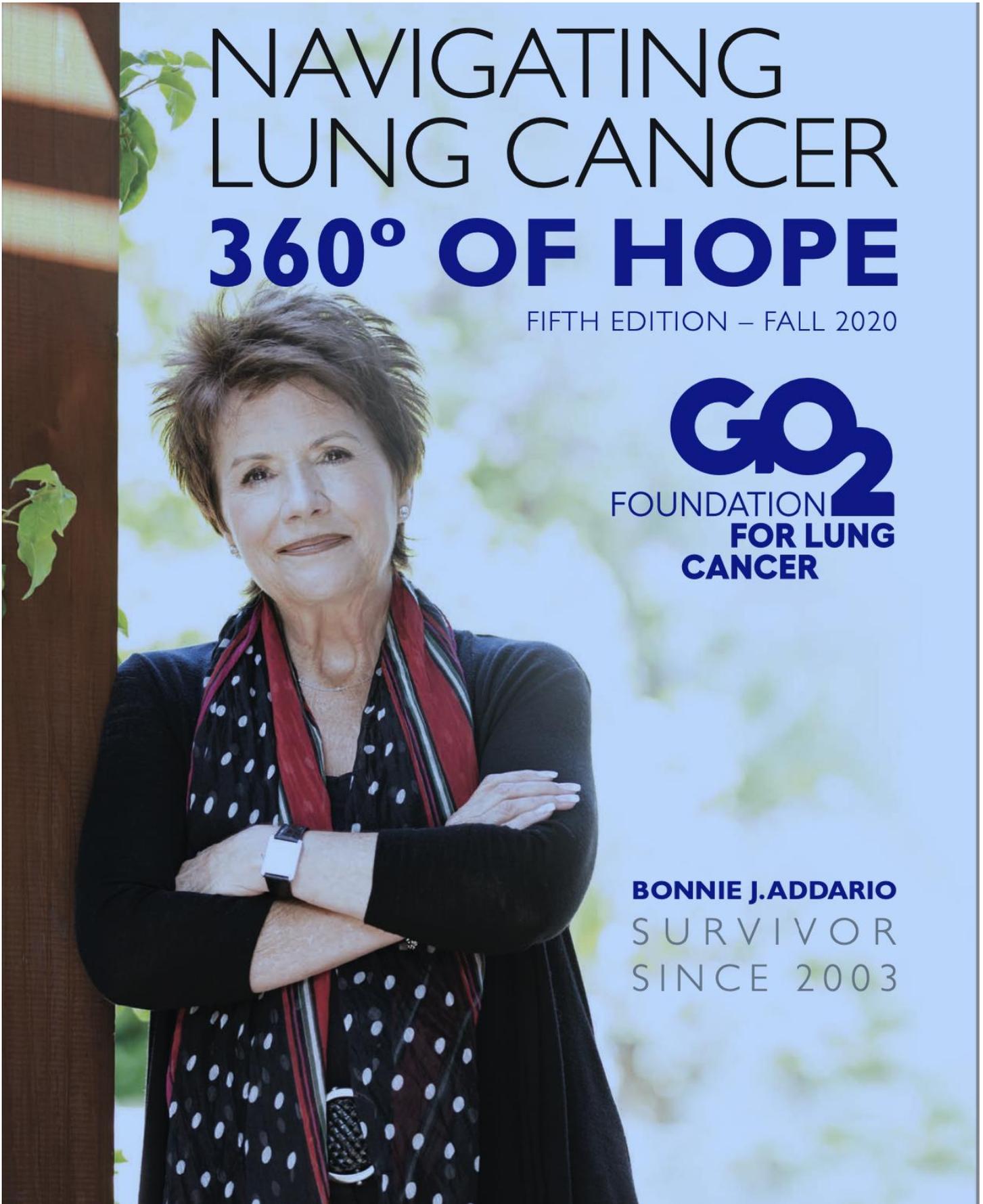


NAVIGATING LUNG CANCER **360° OF HOPE**

FIFTH EDITION – FALL 2020

GO₂
FOUNDATION
FOR LUNG
CANCER

BONNIE J. ADDARIO
SURVIVOR
SINCE 2003



NAVIGATING LUNG CANCER

360° of Hope

NAVIGAZIONE CANCRO DEL POLMONE

SPERANZA A 360°

QUINTA EDIZIONE - AUTUNNO 2020

BONNIE J. ADDARIO
SOPRAVVISSUTA
DAL 2003



Nell'aprile 2019, la Addario Lung Cancer Foundation (ALCF), già Bonnie J. Addario Lung Cancer Foundation e la Lung Cancer Alliance in Washington, DC, hanno annunciato di unire le loro forze per diventare la Fondazione GO₂ per il cancro ai polmoni.

“Siamo entusiasti di fondere il nostro talento, le nostre risorse, il nostro impegno e la nostra compassione per creare questa potente fondazione”, ha affermato il co-fondatore della GO₂ Foundation e presidente del consiglio di amministrazione, Bonnie J. Addario:

“La Fondazione GO₂ trasformerà il modo di convivere con il cancro ai polmoni e farà il possibile per aumentare il tasso di sopravvivenza dei pazienti del cancro numero uno al mondo per mortalità globale. Insieme continueremo a rompere le barriere sociali e a salvare vite umane”.

www.GO2foundation.org

AUTORI

Bonnie J. Addario, fondatrice e sopravvissuta, Fondazione GO₂ per il cancro ai polmoni,

Shane P. Dormady, MD, PhD, Redattore Capo, Valley-Mount Sinai Comprehensive Cancer Care Center,

Danielle Hicks, responsabile per il contributo dei pazienti,

Eileen Johnson, RN, MSN, CPHQ, scrittore / editore senior,

Alicia Sable-Hunt, RN, MBA, responsabile del progetto / scrittore collaboratore.

ALTRI AUTORI / CONSIGLIO CONSULTIVO

Lisa Boohar, MD
Radioterapia Oncologica, Kaiser Permanente

Elizabeth A. David, MD
Professore Associato di Chirurgia, chirurgo toracico presso l'Università Davis della California

Shane P. Dormady, MD, PhD
Direttore di Oncologia Medica Toracica presso El Camino Cancer Center
Valley-Mount Sinai Comprehensive Cancer Care Center

David R. Gandara, MD
Professore di Medicina presso l'Università della California, Davis School of Medicine e
Direttore associato della ricerca clinica e dell'oncologia toracica
UC Davis Comprehensive Cancer Center

Paul Hesketh, MD
Direttore dell'Oncologia Toracica del Sophia Gordon Cancer Center e direttore
dell'oncologia toracica del Lahey Clinic Medical Center

Richard Lanman, MD
Capo del Servizio Medico, Guardant Health

Robert Sinha, MD
Direttore medico della Radioterapia Oncologica dell'ospedale El Camino

AUTORI COLLABORATORI

Daniel Saez, MSc
Navigatore per il Trattamento e gli Studi Clinici

Dichiarazione di non responsabilità: le informazioni presentate in questo volume dal titolo originale “*Navigating Lung Cancer 360 of Hope* non intendono sostituire i consigli forniti dal vostro medico. Le opinioni espresse in *Navigating Lung Cancer 360 of Hope* sono quelle degli autori. Sebbene *Navigating Lung Cancer 360 of Hope* si sforza di presentare solo informazioni accurate, i lettori non dovrebbero considerarlo come un consiglio professionale, che può essere dato solo da un operatore sanitario.

Per copie originali (in inglese): per ordinare copie originali, visitare il sito www.go2foundation.org, chiamare il numero 1-800-298-2436 o inviare un'e-mail a info@go2foundation.org.

GO₂ FONDAZIONE FOR LUNG CANCER • 1100 Industrial Road # 1 • San Carlos, CA 94070 - USA

AUTORI DELLA TRADUZIONE IN ITALIANO:

[Dr. Gianfranco Buccheri](#), Co-Fondatore e Direttore di ALCASE Italia ODV, co-traduttore e responsabile dell'accuratezza medico-scientifica dell'intera traduzione.

Prof.ssa Dea Anna Gatta, Presidente di ALCASE Italia ODV, co-traduttore

La traduzione in Italiano del volume è stata autorizzata formalmente da GO₂ Foundation e completata il 28/6/2022

PREFAZIONE DI DAVID R. GANDARA, MD

Liberamente tradotta e adattata dal Dr. Gianfranco Buccheri

Gentili pazienti,
sono stato con la Bonnie J. Addario Lung Cancer Foundation (ALCF) e ora GO₂ Foundation for Lung Cancer, dal suo inizio nel 2006 e sono onorato di aiutarli a guidare i pazienti ad ottenere i migliori risultati possibili.
Se hai in mano questo manuale o lo stai leggendo online, hai fatto il primo e più importante passo per connetterti con i medici più esperti al mondo e con una organizzazione che fornisce le informazioni di cui hai bisogno durante il tuo viaggio attraverso la malattia.

È importante sapere che esistono molti, molti tipi di cancro ai polmoni. È tutto molto complesso. Il modo in cui ci si approccia al cancro del polmone oggi, rispetto a 11 anni fa, è basato principalmente sulla medicina personalizzata e la cura personalizzata, perché ognuno di noi è diverso.

Il progresso medico e le scoperte sul cancro ai polmoni non sono mai state più veloci di quanto non lo siano attualmente. Oggi, quando si trova qualcosa di nuovo in laboratorio, si impiega meno di un anno per arrivare alla clinica e al trattamento del paziente.

La maggior parte dei miei pazienti sono già informati prima di venire a trovarmi. A volte raccolgono cattive informazioni, ma in generale fanno molto. Avere pazienti informati che prendono decisioni insieme ai loro medici, come in una partnership, è un approccio molto positivo sia per i pazienti che per i medici. È importante sapere che spesso ci sono più opzioni, non sempre risposte giuste o sbagliate.

Caro paziente, con questo libro diventerai istruito, informato e soprattutto ... troverai risposte, indicazioni, molteplici scelte terapeutiche e SPERANZA.

Quello che noi tutti vogliamo è che i nostri pazienti vivano la loro vita ogni giorno al massimo.

Calorosamente,
David R. Gandara, MD

Professore di Medicina presso l'Università della California, Davis School of Medicine e Direttore associato del Dipartimento di Ricerca Clinica e Direttore dell'oncologia toracica del UC Davis Comprehensive Cancer Center

29

DOMANDE DA PORRE AL TUO ONCOLOGO E AL TUO TEAM SANITARIO

1. Che tipo di cancro ai polmoni ho?
2. In che modo il tipo di cancro di cui soffro influisce sulle mie opzioni di trattamento?
3. A che stadio è il mio cancro?
4. Se il mio cancro si è diffuso, dove si trova nel mio corpo?
5. In che modo lo stadio della mia malattia influisce sulle mie opzioni di trattamento?
6. Ho bisogno di più test diagnostici, prima di discutere del mio piano di trattamento?
7. Il tessuto prelevatomi con biopsia è stato inviato per un'analisi completa dei biomarcatori tumorali?
8. Quali test sono stati richiesti sul mio campione bioptico e come è stata fatta la scelta?
9. Se viene trovato un biomarcatore, che impatto avrà ciò sul mio piano di trattamento?
10. Come posso saperne di più sulle mie opzioni di trattamento? E cioè su chemioterapia, chirurgia, radiazioni, immunoterapia e terapia mirata.
11. Se il miglior trattamento per me non è coperto dalla mia assicurazione, quali sono le risorse disponibili per accedervi comunque? *(Nota del traduttore: questa domanda non è applicabile in Italia, grazie al SSN)*
12. Ci sono studi clinici che dovrei considerare?
13. Quali centri o università del cancro sono specializzati nel mio tipo di cancro?

14. Posso avere una seconda opinione in uno di questi centri ed essere comunque trattato qui?
 15. Per quanto tempo dovrò sottopormi al trattamento prima di sapere se esso sta funzionando?
 16. Con che frequenza vengono effettuati i controlli radiologici di follow-up?
 17. Quando dovremo ripetere la biopsia? E la biopsia liquida è un'opzione valida per me?
 18. Quali saranno gli effetti collaterali del mio trattamento?
 19. Come verranno gestiti questi effetti collaterali?
 20. Voglio dei bambini nel mio futuro, devo considerare la possibilità di preservare la fertilità prima di iniziare il trattamento?
 21. Il mio trattamento influenzerà la mia routine quotidiana?
 22. Posso ancora lavorare durante il trattamento?
 23. Posso viaggiare durante il trattamento?
 24. Avrò bisogno di ossigeno per determinate attività o per viaggiare in aereo?
 25. Quali risorse informative sono disponibili per le persone con cancro ai polmoni?
 26. Chi è qui la persona da contattare per eventuali domande che potrei avere?
 27. Sono disponibili gruppi di supporto per me e per i miei cari?
 28. Dove posso ottenere altre forme di sostegno, come parrucche o trasporto agli appuntamenti?
 29. C'è un assistente sociale o un paziente che può aiutarmi?
-

A TUTTE LE PERSONE TOCCATE DAL CANCRO DEL POLMONE

Mi è stato diagnosticato un cancro ai polmoni all'età di 56 anni. Ero una moglie, una madre, una nonna, una donna d'affari e uno dei milioni di americani cui è stato diagnosticato un cancro ai polmoni.

Di fronte a un tasso di sopravvivenza del 16% ¹ e dopo un intervento chirurgico di 14 ore, radioterapia e trattamenti chemioterapici che sconvolsero il mio mondo di allora, sono diventata una sopravvissuta al cancro del polmone con un *nuovo scopo* nella vita.

Nonostante abbia perso tre membri della mia famiglia a causa di un cancro ai polmoni, quando il medico mi disse "Hai il cancro ai polmoni", mi resi subito conto che sapevo molto poco della malattia. Così, cercai informazioni. Rimasi sorpresa da quanto fosse difficile trovare informazioni credibili sul cancro del polmone, sulle opzioni di trattamento e su come vivere con il cancro. Tutti continuavano a dire che "il cancro è un viaggio", ma nessuno poteva fornirmi una tabella di marcia. Mi sentii persa, già all'inizio del mio viaggio.

Nel 2006, è stata fondata la *Addario Lung Cancer Foundation* (ALCF) per responsabilizzare le persone con una diagnosi di cancro ai polmoni attraverso l'educazione e per finanziare nuovi sforzi di ricerca che avessero un impatto diretto sui pazienti, *oggi*.

I nostri innovativi programmi di educazione dei pazienti sono progettati e condotti da esperti di cancro ai polmoni con l'obiettivo di supportare te e la tua famiglia durante tutto il percorso diagnostico. Supportiamo promettenti progetti di ricerca attraverso il nostro programma di borse di studio e la formazione dell' *Addario Lung Cancer Medical Institute* (ALCMI).

Nel 2009, ci siamo uniti alla *Lung Cancer Alliance* per diventare la *GO₂ Foundation for Lung Cancer*.

Insieme, abbiamo raccolto quasi 110 milioni di dollari per aiutare i pazienti ad orientarsi, a "Navigare" nel loro viaggio nel tunnel della malattia.

La **5a edizione di questa guida** è il culmine di anni di ricerca, basata su continue conversazioni con gli esperti di cancro ai polmoni, sulla mia esperienza personale e l'esperienza di molti pazienti. È progettata per essere una risorsa durante il tuo viaggio con il cancro, per te o per chi convive con un malato di cancro ai polmoni. Troverai domande da porre al medico, spiegazioni dettagliate sulle opzioni di trattamento e l'accesso ad ulteriori risorse offerte dalla comunità dei malati di cancro.

La ricerca sul cancro del polmone sta avanzando rapidamente. Negli ultimi anni abbiamo visto nuovi farmaci immessi sul mercato, molti studi clinici iniziati in tutta la nazione, lo sviluppo dei test sui biomarcatori molecolari e anche una migliore gestione degli effetti collaterali. Tutto ciò è necessario per migliorare la sopravvivenza al cancro del polmone. A tal fine, siamo impegnati a mantenere aggiornata questa guida con le ultime informazioni disponibili.

È la mia più grande speranza che questa guida ti sia utile durante il tuo viaggio contro il cancro e che noi si possa avere un impatto positivo sulla tua vita. Se posso lasciarti con un messaggio, è che non sei solo. Visita il nostro sito web, unisciti a uno dei nostri gruppi di supporto o raccolte di fondi, o semplicemente chiamaci: siamo qui per aiutarti durante il tuo viaggio.

Con amore,

Bonnie J. Addario, sopravvissuta al cancro ai polmoni
GO₂ Foundation for Lung Cancer co-fondatore e presidente del consiglio di amministrazione

"La più completa
ed accessibile risorsa disponibile per
malati di cancro ai polmoni. "

—Arlene, sopravvissuta

Questa guida è dedicata a tutti i pazienti con cancro ai polmoni e alle loro famiglie e agli amici.

Man mano che nuove e vitali informazioni diventeranno disponibili, verranno rilasciate nuove edizioni cartacee di questa guida con PDF aggiornati disponibili sul sito web www.go2foundation.org

SOMMARIO

PANORAMICA SULLA MALATTIA, pagina 13

IL PROCESSO DI DIAGNOSI, pagina 21

LA STADIAZIONE DEL CANCRO DEL POLMONE, pagina 41

**CANCRO DEL POLMONE NON A PICCOLE CELLULE -
TERAPIA**, pagina 53

TERAPIA MIRATA, pagina 97

IMMUNOTERAPIA, pagina 105

**CANCRO DEL POLMONE A PICCOLE CELLULE -
TERAPIA**, pagina 113

SPERIMENTAZIONI CLINICHE, pagina 120

GLOSSARIO, pagina 129

BIBLIOGRAFIA, pagina 133

DISEASE OVERVIEW



PANORAMICA SULLA MALATTIA

Dopo aver ricevuto una diagnosi di cancro ai polmoni, è normale sentirsi spaventati e soli. Vogliamo aiutarti a capire la tua malattia e a prenderti cura di te stesso. Questa guida ti aiuterà a sapere cosa aspettarsi durante questa prima fase.

Sappiamo che avere informazioni quando ce n'è bisogno è fondamentale; tuttavia, questa guida non sostituirà le interazioni con il tuo team sanitario.

Cos'è il cancro ai polmoni?

In un corpo sano, le cellule normali crescono, maturano e alla fine muoiono e vengono sostituite da altre cellule sane. Occasionalmente, iniziano a svilupparsi cellule anormali nel corpo e a moltiplicarsi. Se il tuo corpo riconosce queste cellule come "anormali", molteplici meccanismi naturali di difesa possono entrare in azione per distruggere le cellule anormali, in modo molto simile a come i batteri vengono distrutti dai globuli bianchi. In caso di cancro, però, il tuo corpo, molto spesso, vede queste cellule anormali come una sua parte, non le attacca e, di conseguenza, le cellule anormali iniziano a crescere senza controllo.

Il DNA, che sta per acido desossiribonucleico, è la molecola che in ogni cellula controlla la crescita e il suo funzionamento. In una cellula cancerosa, il DNA è danneggiato e si riproduce come tale in altre cellule anormali. Nella maggior parte dei tumori, queste cellule anormali iniziano ad aderire l'una l'altra e a formare dei *tumori*. I tumori sono generalmente classificati come *benigni* (non cancerosi) o *maligni* (cancerosi).

Quando parliamo di cancro ai polmoni, parliamo di questa crescita maligna fuori controllo che inizia nel tessuto polmonare. Man mano che le cellule tumorali crescono e si moltiplicano, le cellule normali del polmone vengono sostituite dalle cellule maligne.

Le cellule cancerose possono svilupparsi in qualsiasi parte del corpo e poi diffondersi ad altre parti del corpo attraverso il sistema sanguigno e linfatico. Quando questo accade, si dice che il cancro si è metastatizzato e i tumori risultanti sono chiamati tumori metastatici o *metastasi*. Il cancro del polmone che inizia nel polmone è chiamato *cancro polmonare primario*; se il cancro è iniziato in un'altra parte del corpo e metastatizza al polmone, si chiama *carcinoma polmonare secondario*.

Il *sistema linfatico* è un sistema molto simile al sistema sanguigno. Il sistema linfatico è responsabile del trasporto di sostanze nutritive alle cellule e dei rifiuti lontano dalle cellule. I *linfonodi* sono parti speciali del sistema linfatico responsabili del filtraggio dei rifiuti contenuti nel liquido che li attraversa. Quando i rifiuti si raccolgono nel linfonodo, questo si gonfia e diventa doloroso. Questi linfonodi si trovano in molti punti del tuo corpo. È per questo che il medico e le infermiere ti palperanno intorno al collo, sotto le ascelle, all'inguine e in altre aree. Lo faranno per trovare eventuali linfoghiandole gonfie.

Quali sono le cause del cancro ai polmoni?

Il cancro del polmone primario è causato dalla crescita incontrollata di cellule anomale che non muoiono come avviene normalmente. La causa del cancro ai polmoni non è sempre nota.

Gli agenti cancerogeni sono le sostanze che possono causare il cancro. Le cellule normali del polmone possono essere danneggiate dagli agenti cancerogeni dell'ambiente ed influenzate da fattori genetici o da una combinazione di questi due fattori. L'esposizione ad agenti cancerogeni può determinare la liberazione nel corpo di molecole chiamate *radicali liberi* che danneggiano le cellule e alterano il DNA della cellula. Questo danno può provocare il cancro.

Fra i fattori ambientali più nocivi citiamo fumo, fumo passivo, gas radon, inquinanti atmosferici, amianto, metalli pesanti ed esposizione cronica alla polvere. I fattori genetici possono includere una mutazione ereditaria (trasmessa da genitore a figlio) o genomica. Una mutazione *genomica* è un danno al gene, in grado di aumentare le possibilità di sviluppare il cancro.

Quali sono i segni e i sintomi del cancro ai polmoni?

È importante riconoscere i segni e i sintomi del cancro ai polmoni per arrivare ad una diagnosi rapida ed affidabile. Un segno è qualcosa che può essere visto da qualcun altro: ad esempio, un'eruzione cutanea è un segno clinico. Un sintomo è qualcosa che non può essere visto da qualcun altro ma è percepito dalla persona; ad esempio, un mal di testa è un sintomo. All'inizio della malattia, il cancro ai polmoni potrebbe non produrre alcun segno o sintomo.

Tuttavia, con il progredire della malattia, possono svilupparsi alcuni segni e sintomi chiave.

I possibili segni e sintomi di cancro ai polmoni sono:

- Una tosse che non sembra essere correlata a una malattia specifica, oppure un cambiamento delle caratteristiche di una tosse cronica, oppure una tosse che non scompare
- Mancanza di respiro, in particolare se non è correlata all'attività fisica o se essa sembra peggiore di quanto dovrebbe essere per l'attività fisica svolta (es. "Faccio due passi e devo sedermi per riprendere fiato, prima di poter tornare indietro ")
- Nuovo respiro sibilante non correlato a una malattia specifica (es. "Quando respiro, il mio torace suona come se stessi fischiando ")
- Tosse con sangue (*emottisi*)
- Dolore al petto
- Voce rauca o marcato cambiamento di voce

- Stanchezza cronica ("Non riesco a riposarmi abbastanza; sono sempre stanco")
- Perdita di peso senza causa nota
- Mal di testa
- Dolorosi noduli al collo, alle ascelle o all'inguine causati dall'infiammazione delle ghiandole linfatiche mentre il cancro si diffonde attraverso il sistema linfatico

Tutti questi segni e sintomi possono essere causati da altre malattie e condizioni morbose e potrebbero non essere legati ad una diagnosi di cancro ai polmoni. Tuttavia, quando molti di questi sintomi esistono, soprattutto se non migliorano in un breve periodo di tempo, dovresti andare dal tuo medico per ottenere una diagnosi ed il relativo trattamento.

Cosa dovrei chiedere al mio medico?

Comprendiamo che questo è un momento spaventoso per te e la tua famiglia e vogliamo che tu sappia che siamo qui per aiutarti.

Prima del tuo primo appuntamento con il tuo medico, e ad ogni appuntamento successivo, preparati con un elenco scritto di domande. Tra gli appuntamenti, fai in modo di appuntarti delle domande da rivolgere poi al medico. Ad ogni appuntamento, poni tutte le tue domande; se l'operatore sanitario dà una risposta che non capisci, chiedi chiarimenti. Annota le risposte ad ogni tua domanda. Poi leggile al tuo medico per essere sicuro di aver riportato correttamente le sue risposte e le informazioni fornite. Se possibile, porta con te un amico o un coniuge ad ogni appuntamento. È più probabile che due paia di orecchie e due cervelli sentano e ricordino meglio tutte le informazioni. Se il tuo medico è d'accordo, potrebbe essere utile portare un registratore all'appuntamento e registrare la discussione.

Esistono diversi tipi di cancro ai polmoni?

Sono stati identificati cinque tipi di cancro del polmone: il carcinoma polmonare non a piccole cellule (NSCLC), il carcinoma polmonare a piccole cellule (SCLC), il mesotelioma, il carcinoide ed il sarcoma. Il NSCLC ed il SCLC insieme rappresentano circa il 96% di tutti i tumori polmonari. Questi due tipi di cancro ai polmoni sono identificati principalmente dalla dimensione delle cellule anormali e dal modo in cui essi si diffondono nell'organismo.

I trattamenti per questi due tipi di cancro sono diversi, quindi è fondamentale che essi siano correttamente identificati.

Carcinoma polmonare non a piccole cellule (NSCLC)

Il NSCLC rappresenta circa l'85-90% di tutti i tumori polmonari ² e può essere ulteriormente descritto come:

- *Adenocarcinoma*
- *Carcinoma epidermoide o a cellule squamose*
- *Pancoast o tumore del solco polmonare*
- *Carcinoma indifferenziato a grandi cellule*

Adenocarcinoma: l'adenocarcinoma è il tipo più comune di cancro ai polmoni e rappresenta il 40% di tutti i casi.² Tipicamente, questo tipo di tumore al polmone inizia a crescere nei tessuti della superficie esterna del polmone. L'adenocarcinoma è costituito da cellule tendenti ad allinearsi in piccole masse. Questi tumori variano in dimensioni e crescono più o meno velocemente.

Tumore di Pancoast: un tumore di Pancoast è talvolta chiamato tumore del solco superiore. In genere, questo tipo di cancro ai polmoni si trova nella parte superiore del polmone ed ha la tendenza a diffondersi alle costole e alle ossa della colonna vertebrale. Dal momento che il tumore di Pancoast di solito cresce sulla parte superiore del polmone, è molto vicino ai nervi e alla colonna vertebrale; la posizione rende molto difficile la chirurgia per questi tumori. I tumori di Pancoast rappresentano meno del 5% di tutti i tumori polmonari primari. ²

Carcinoma polmonare a piccole cellule (SCLC)

Lo SCLC rappresenta circa il 10-15% di tutti i tumori polmonari.² Tipicamente questi tumori polmonari crescono rapidamente e sono forme aggressive di cancro ai polmoni. Lo SCLC può essere ulteriormente definito come carcinoma a piccole cellule (carcinoma a cellule dell'avena) o carcinoma a piccole cellule combinato. Inoltre, lo SCLC è generalmente descritto come limitato o esteso.

I tumori SCLC possono anche causare *sindromi paraneoplastiche*. Una sindrome paraneoplastica è un insieme di sintomi che si sviluppano come conseguenza del cancro ma che non sono direttamente correlati alla crescita delle cellule tumorali. Di solito, questi sintomi sono causati dalla produzione di ormoni o di altre proteine da parte del tumore. Il sistema immunitario del corpo reagisce a queste sostanze e può iniziare ad attaccare le normali cellule del sistema nervoso causando problemi al sistema nervoso.

Mesotelioma pleurico

Il mesotelioma pleurico viene diagnosticato in 2.000 o 3.000 persone, ogni anno negli Stati Uniti.⁴ Il *mesotelio* è il rivestimento che copre gli organi interni e le cavità corporee. Questa rara forma di cancro nasce dalla pleura e cioè dal rivestimento esterno dei polmoni (*pleura viscerale*) o dal rivestimento interno della parete toracica (*pleura parietale*). Da qui il nome "mesotelioma pleurico". Il mesotelioma pleurico rappresenta circa il 70% di tutti i casi di mesotelioma.⁵

Per ulteriori informazioni su questa malattia, visitare il National Cancer Institute all'indirizzo

<http://www.cancer.gov/cancertopics/pdq/treatment/malignantmesothelioma/patient>.

Carcinoide

I tumori carcinoidi nei polmoni sono estremamente rari e rappresentano circa l'1% di tutti i casi di cancro ai polmoni.⁶ I tumori carcinoidi crescono lentamente nei polmoni. Poiché i tumori carcinoidi sono composti da cellule endocrine e secernono ormoni, essi sono spesso considerati tumori endocrini. Questi tumori carcinoidi a crescita molto lenta possono essere trattati con radiazioni, chirurgia, chemioterapia e immunoterapia.

Le persone affette da determinate malattie genetiche (neoplasia endocrina multipla di tipo 1 e neurofibromatosi di tipo 1) possono essere a maggior rischio di sviluppare tumori carcinoidi.

Sarcoma

Il sarcoma è un altro tumore estremamente raro che si osserva in circa l'1% di tutti i tumori polmonari.

Tipicamente, un sarcoma cresce dalle ossa o da altri tessuti molli non epiteliali. Il sarcoma è diverso da altri tumori a causa delle cellule da cui esso ha origine.

Per ulteriori informazioni sul sarcoma, visitare la Sarcoma Foundation of America all'indirizzo

http://www.curesarcoma.org/index.php/patient_resources/.⁷

DIAGNOSIS PROCESS



DIAGNOSI

Domande da porre al medico durante la fase diagnostica:

- Quali test dovrò fare per determinare se ho un cancro ai polmoni?
 - Devo semplicemente aspettare e controllarmi con nuovi esami?
 - Se decido di aspettare e controllare, quanto tempo dovrò passare prima di controllare di nuovo il nodulo/la lesione sospetti?
 - Cos'è la sorveglianza attiva?
 - Quali sono le caratteristiche radiologiche di un nodulo/una macchia al polmone, in caso di benignità?
 - Ho bisogno di esami radiografici?
 - Ho bisogno di una biopsia?
 - Quanto tempo ci vorrà per ottenere i risultati della mia biopsia?
 - Cosa mostrerà ogni test che dovrò fare?
-

Il mio dottore ha trovato una macchia sul mio polmone - Cosa succede ora?

Per prima cosa, fai un respiro profondo e sappi che questa macchia potrebbe non essere cancro ai polmoni; potrebbe essere qualcosa come un nodulo benigno (non canceroso), un'infezione o molte altre cose. I prossimi passaggi del processo diagnostico aiuteranno il medico a chiarire il problema.

Il tuo medico ti spiegherà quali test devono essere fatti per verificare se la macchia è un cancro. Generalmente, il tuo piano diagnostico includerà qualche tipo di esame radiografico. Il tuo medico potrebbe anche voler fare una biopsia della macchia polmonare. Una biopsia comporta l'asportazione di un campione di tessuto dall'area polmonare sospetta ed il suo esame al microscopio.

TEST RADIOGRAFICI

I test radiografici qui descritti non sono dolorosi. La cosa più dolorosa che sperimenterai durante questi test è una puntina d'ago per quei test che richiedono l'iniezione di liquido di contrasto.

Tomografia computerizzata (TC), comunemente chiamata **TAC**: la TC viene eseguita utilizzando una speciale macchina a raggi X che fornisce un'immagine più dettagliata all'interno del tuo corpo rispetto a una normale radiografia. Le scansioni TC possono trovare tumori molto piccoli nel polmone e possono aiutare a determinare se il cancro si è diffuso ai linfonodi circostanti e al restante polmone. Questa scansione consentirà al medico di conoscere la dimensione del tumore e la sua posizione esatta nel torace, in rapporto agli organi in esso contenuti.

Tomografia ad emissione di positroni (scintigrafia PET): una scintigrafia PET viene eseguita da una macchina che ruota attorno al corpo fornendone una visione tridimensionale. Essa consente ai medici di vedere con diversa intensità di captazione le aree maligne e benigne. Prima della scansione PET, viene iniettata in vena una piccola quantità di acqua zuccherata contenente isotopi radioattivi, che si andranno a localizzare nelle parti ammalate. Qui giunti, gli isotopi radioattivi emetteranno radiazioni che possono essere captate dall'apparecchiatura scintigrafica. Ruotandolo, lo scanner PET consentirà di vedere dove gli isotopi si sono depositati. I tumori maligni si presentano più luminosi (captano di più) perché le cellule tumorali sono metabolicamente più attive e assorbono più zucchero marcato col radiofarmaco rispetto alle cellule normali.

Risonanza magnetica (MRI): la risonanza magnetica sfrutta i campi magnetici prodotti da un grande magnete per creare immagini particolareggiate e tridimensionali dell'anatomia interna di molte parti del corpo come cervello, muscoli, articolazioni e vasi sanguigni. Prima di eseguire questo test, il tecnico di radiologia chiederà di

rimuovere dal vostro corpo tutto il metallo possibile (anelli, occhiali, braccialetti, ecc.) che potrebbe essere attratto dai magneti.

Scintigrafia ossea: una scansione ossea è un test molto specifico che può essere utilizzato per determinare se il cancro si è diffuso alle ossa. Anche in questo caso, il tecnico di radiologia inietterà una piccola quantità di una soluzione di isotopi radioattivi in vena. Questo fluido inizia ad accumularsi nelle aree di crescita ossea anormale e lo scanner, misurando i livelli di radioattività e registrandoli sulla pellicola radiografica, fornirà un'immagine chiara delle zone ossee che potrebbero avere tumori.

PROCEDURE BIOPTICHE

Le procedure biottiche vanno discusse con il medico per capire quali siano davvero necessarie nella propria situazione.

L'aspirazione con ago sottile (FNA) viene solitamente eseguita da un radiologo interventista (un medico specializzato nell'esecuzione di procedure mediche invasive, radiologicamente guidate) o da uno pneumologo (un medico specializzato in malattie polmonari). Durante la procedura, il medico inserirà un ago, attraverso la parete toracica. Per individuare la giusta sede si utilizza la TC, che è in grado di guidare l'ago nella posizione esatta in cui si trova il sospetto tumore. Le cellule di quella zona vengono quindi estratte ed esaminate al microscopio da un patologo, medico specializzato nella diagnosi delle malattie, mediante l'esame di tessuti e fluidi corporei. Il sito della biopsia è anestetizzato, quindi il disagio per il paziente è minimo.

La biopsia con ago (o agobiopsia) viene solitamente eseguita da un radiologo interventista o da un pneumologo. Questa procedura, simile alla FNA, viene solitamente eseguita con l'aiuto di

un'apparecchiatura a raggi X per guidare l'ago nella posizione esatta del tumore. Di solito si ottiene un pezzo di tessuto più grande che con la biopsia FNA. Utilizzando questo metodo, il patologo avrà abbastanza tessuto per determinare il tipo di cancro ai polmoni e per eseguire il test dei biomarcatori.

È importante ottenere abbastanza tessuto tumorale per la diagnosi e il test dei biomarcatori.

Chiedi al tuo medico se una biopsia FNA raccoglierà abbastanza tessuto sia per la diagnosi che per il test dei biomarcatori.

La broncoscopia tradizionale viene generalmente eseguita da uno pneumologo. In questa procedura, che di solito richiede meno di un'ora, è fatta in anestesia locale con sedazione: un tubo flessibile chiamato broncoscopio viene introdotto, attraverso naso o bocca, nella trachea, nei bronchi principali e in quelli segmentari dei polmoni. La broncoscopia consente al medico di ispezionare le regioni centrali dei polmoni e prelevare campioni di tessuto affinché il patologo lo esamini. Di solito, si può eseguire in regime ambulatoriale, senza passare la notte in ospedale. Si tratta di una procedura rapida, a seguito della quale il team sanitario si assicurerà che il paziente sia sveglio e non abbia alcun problema prima di essere rimandato a casa.

La broncoscopia robotica è una procedura, assistita da robot ed eseguita da uno pneumologo o dal chirurgo toracico, che serve a effettuare la biopsia di noduli sospetti nel polmone. La procedura è sicura come una broncoscopia tradizionale e fornisce al medico un controllo avanzato che proviene dalla tecnologia robotica.

La broncoscopia robotica può essere utilizzata per raggiungere piccoli tumori che si trovano nella periferia del polmone. Quando il medico sposta l'endoscopio più in profondità nel polmone, i bronchi

diventano più delicati e piccoli. Può essere molto difficile per i medici raggiungere piccoli tumori periferici, utilizzando broncoscopi manuali tradizionali.

Durante la procedura robotica, il medico guida il broncoscopio, attraverso la bocca, nei polmoni utilizzando un controller che consente di eseguire movimenti molto precisi, manovrando anche nei bronchi più piccoli, il che offre il vantaggio di andare più in profondità nel polmone.

Procedura di broncoscopia a navigazione elettromagnetica, o ENB (Electromagnetic Navigation Bronchoscopy).

È una tecnologia che combina la navigazione elettromagnetica con le immagini di una TC 3D in tempo reale, consentendo ai medici di eseguire una biopsia e di trattare le masse di queste regioni remote dei polmoni. Viene eseguita da uno pneumologo o da un chirurgo toracico. Le procedure ENB TM forniscono un minimo approccio invasivo per accedere alle aree del polmone difficili da raggiungere, facilitando le diagnosi e consentendo l'erogazione di un trattamento.

La toracentesi viene eseguita da un radiologo interventista o da uno pneumologo quando esiste del liquido nella cavità pleurica. Il medico può inserire un ago sottile nel torace tra le costole per estrarre un campione del fluido. Se si ha difficoltà a respirare a causa della quantità di liquido nel torace, il medico può rimuovere una quantità maggiore di liquido per aiutare la respirazione. Il patologo esaminerà il fluido rimosso.

La biopsia dei linfonodi viene eseguita da un radiologo interventista o da uno pneumologo. Viene eseguita per vedere se il cancro si è diffuso dal polmone ai linfonodi. La biopsia dei linfonodi è un passo importante nella determinazione dello stadio del cancro ai polmoni. Questa procedura può essere fatta in uno dei tre modi:

- inserendo un ago direttamente nel linfonodo,

- utilizzando un ago durante una broncoscopia o durante una mediastinoscopia,
- mediante la rimozione completa del linfonodo con intervento chirurgico.

La biopsia dei linfonodi verrà in genere eseguita su base ambulatoriale con anestesia locale. Il tipo di anestesia e la velocità di recupero differiranno in base al tipo di procedura.

La mediastinoscopia viene eseguita da un chirurgo, toracico o generale. Questa procedura, da eseguire in sala operatoria, prevede l'anestesia generale. Il chirurgo posizionerà un tubo rigido, chiamato mediastinoscopio, attraverso una piccola incisione nel collo. Con la broncoscopia il chirurgo è in grado di vedere all'interno della parte centrale del torace, chiamata **mediastino**, (in pratica, l'area compresa tra i polmoni). Durante la procedura, il chirurgo può eseguire la biopsia di qualsiasi linfonodo o massa situati al di fuori dei polmoni. La sola mediastinoscopia richiede solitamente circa 45 minuti e può essere eseguita su base ambulatoriale. La mediastinoscopia può essere anche eseguita contemporaneamente ad una broncoscopia; in tal caso, entrambe le procedure richiederanno meno di due ore.

La chirurgia toracoscopica video assistita (VATS) viene eseguita da un chirurgo toracico.

La procedura VATS viene eseguita in sala operatoria ed in anestesia generale. Un toracoscopio, una videocamera posta all'estremità del toracoscopio (tubo flessibile che consente al medico di guardare nel torace), viene inserito nello spazio pleurico attraverso un'incisione della parete toracica. Il chirurgo può quindi esaminare la superficie del polmone e la parete toracica. Si utilizza la tecnica VATS anche per rimuovere alcuni tumori del polmone. Questa procedura è meno invasiva di una toracotomia e ha un tempo di recupero più breve.

La toracotomia viene eseguita da un chirurgo toracico. Rispetto alla VATS, il chirurgo eseguirà un'incisione più grande nel torace per arrivare direttamente al polmone. In una toracotomia, è possibile rimuovere un tumore, un tessuto polmonare e/o dei linfonodi. Questa procedura viene eseguita in anestesia generale e probabilmente la degenza in ospedale richiederà 3-5 giorni.

L'esame cito-istologico

Completata la biopsia, il medico invia il tessuto asportato in laboratorio dove il patologo prende una piccolissima parte di esso per esaminarlo al microscopio. Ogni tipo di cellula e tessuto ha un aspetto molto diverso, quindi il patologo sarà in grado di identificare il tipo di tumore e, se non si tratta di tumore, di cosa si tratta.

Se il pezzo di tessuto bioptico è abbastanza grande, il patologo potrebbe essere in grado di esprimere il grado di sdifferenziazione del tumore. I gradi del tumore sono diversi per i vari tipi di cancro, ma in genere, un grado inferiore è migliore (vuol dire che il tumore è meno sdifferenziato, ovvero assomiglia ancora ai tessuti sani da cui ha avuto origine). Sulla base di ciò che vede al microscopio, il patologo determinerà anche la velocità con cui il tumore può crescere e diffondersi.

Quando il patologo esamina il tumore, invierà anche il tuo tessuto per l'analisi dei biomarcatori. Poiché diversi tipi di cancro ai polmoni sono causati da mutazioni acquisite che hanno diverse forme genomiche, si utilizza il *test dei biomarcatori* per identificare le caratteristiche genomiche specifiche di quel particolare tumore. Conoscere la genetica di un tumore aiuta il team medico a creare un piano di trattamento specifico per quel tipo di tumore. Sulle biopsie tissutali più grandi, il patologo esaminerà anche il tessuto polmonare intorno al tumore per vedere se ci sono cellule cancerose al di fuori del tumore e nel tessuto polmonare. Il patologo prepara un rapporto completo dell'esame patologico e invia tale

rapporto al team sanitario, che utilizzerà i risultati per sviluppare un piano di trattamento progettato specificamente per il paziente.

Perché il medico deve ripetere la biopsia?

Quando ti viene inizialmente diagnosticato un tumore, la prima priorità del patologo è usare la tua biopsia tissutale per determinare quale tipo di cancro ai polmoni hai. Ciò richiede spesso la necessità di esaminare più sezioni di tessuto tumorale e l'applicazione di colorazioni speciali al tessuto per aiutare a formulare la giusta diagnosi. Il risultato è che spesso il tessuto si esaurisce e non resta più nulla per i test genomici. Questo accade con il 30% - 50% delle biopsie del cancro del polmone, specialmente quando sono biopsie con aghi più sottili (1-3).

Il motivo più comune per cui si ripetono i test genomici è perché il campione di tessuto iniziale era stato solo parzialmente genotipizzato ovvero usato per soli pochi test (si parla in questi casi di sotto-genotipizzazione). Purtroppo, questo accade spesso ed in genere la ripetizione dei test è necessaria quando si viene testati solo per *EGFR* e *ALK* e non viene trovato nulla. Ciò può essere dovuto al fatto che sono spesso utilizzati, per la determinazione di *EGFR* o *ALK*, test meno sensibili del test NGS (**Next Generation Sequencing – sequenziamento di nuova generazione**) e questi test possono non rilevare un numero significativo di mutazioni (4–8). Un altro motivo comune per la sotto-genotipizzazione è che i test non NGS per *EGFR* e *ALK* esauriscono il campione di tessuto.

Le cellule cancerose si evolvono nel tempo, soprattutto quando il cancro è stato trattato. Il tuo cancro ad un anno dalla diagnosi, ad esempio, non è necessariamente lo stesso cancro originariamente visto al microscopio quando è stato diagnosticato per la prima volta. L'unico modo per sapere in cosa si è potenzialmente evoluto il cancro è ripetere la biopsia del tessuto ed esaminarlo per eventuali modifiche.

Fortunatamente, è disponibile un test chiamato “biopsia liquida” che utilizza varie tecnologie in modo che tu possa ottenere test genomici completi con un semplice esame del sangue. Il test genomico basato sul sangue GeneStrat® da Biodesix fornisce mutazioni attivabili che possono indirizzare l'uso della terapia mirata in 72 ore. È probabile che un altro metodo, il test Guardant 360, trovi una mutazione che causa l'adenocarcinoma polmonare in circa 1/4 dei pazienti. Raramente si trova più di una mutazione responsabile del cancro. Alcuni pazienti hanno mutazioni trattabili con farmaci mirati e molti altri no, ma, se viene rilevata una mutazione, non è necessario ripetere una biopsia invasiva.

Se il tuo cancro è stato trattato con una terapia mirata ma è progredito, potrebbe essere sufficiente una biopsia liquida, evitando di ripetere una biopsia invasiva. I risultati in genere si ottengono in 3-14 giorni, a seconda del test utilizzato e, se la biopsia liquida non rileva mutazioni, il tuo medico potrebbe raccomandare una ripetizione della biopsia tissutale invasiva.

“Siamo in un momento cruciale della lotta contro il cancro. I ricercatori non hanno mai avuto come ora una comprensione approfondita delle sue cause molecolari.” ha dichiarato dottor Tony Mok, in modo così eloquente, in una recente conferenza mondiale sul cancro ai polmoni.

E’ necessario che la ricerca, farmaceutica e universitaria, ricordi che la sua motivazione è il paziente.

I pazienti sono al centro della lotta.

- Bonnie J. Addario

TEST DEI BIOMARCATORI

Uno degli obiettivi del trattamento è determinare se il tumore risponderà a un particolare farmaco o trattamento. Storicamente, il cancro del polmone è stato trattato solo sulla base del tipo istologico e della stadiazione. L'unica terapia sistemica era la chemioterapia citotossica, che uccide le cellule in rapida divisione. La chemioterapia può essere molto efficace in alcune persone, ma, poiché le cellule tumorali non sono le uniche cellule che si dividono rapidamente, compaiono effetti collaterali, anche seri, quando le cellule del sangue, che si riproducono molto velocemente, o le cellule ciliate, che rivestono le mucose e che pure si riproducono abbastanza velocemente, vengono uccise anch'esse. Molti tipi di cancro del polmone hanno diverse alterazioni genetiche che si possono identificare tramite i *test dei biomarcatori*. Identificare la composizione genomica del tumore può consentire all'oncologo di adattare il piano di trattamento al tumore specifico.

Cos'è il test sui biomarcatori?

Un biomarcatore (o marker biologico) è una sostanza molto ben distinta che indica se è presente un particolare sottotipo di malattia. Può essere utilizzata anche una "biopsia liquida" o un test basato sul sangue per cercare biomarcatori in modo non invasivo.

I risultati di questi test determinano l'"impronta molecolare" di ogni tumore.

Così come non esistono due impronte digitali uguali, non lo sono nemmeno le impronte molecolari.

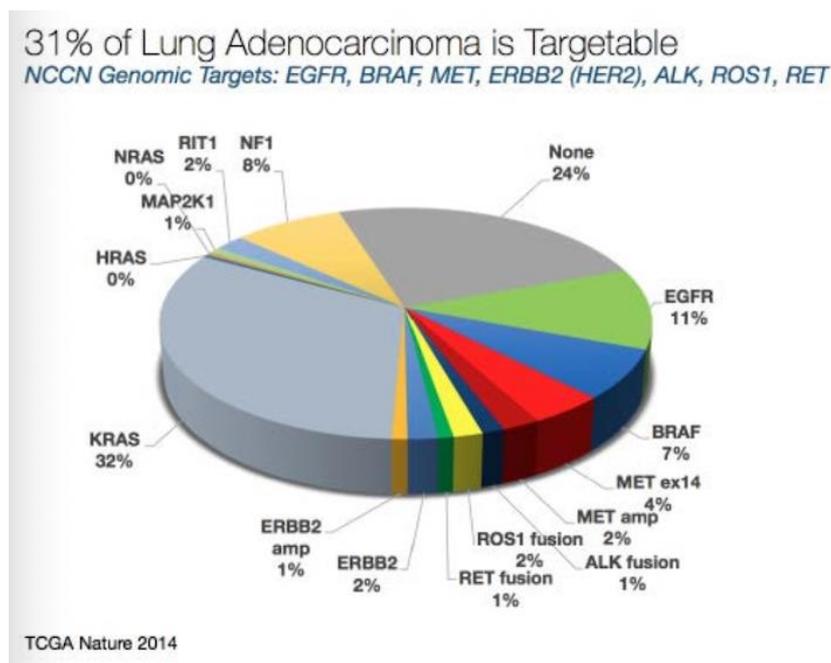
Ogni volta che si esegue una biopsia, il medico ordina un test sui biomarcatori sul tessuto prelevato.

Quando il patologo identifica la presenza di biomarcatori specifici, si parla di una *mutazione* e /o *fusione genetica*. Una mutazione genetica è tutto ciò che cambia la struttura di un gene. Una fusione genetica è un gene che si forma quando il materiale genetico, da due

geni precedentemente separati, viene mescolato o fuso insieme per formare un nuovo gene cancerogeno. Ci sono alcuni geni che possono lavorare per produrre o sopprimere i tumori polmonari. Quando ci sono cambiamenti (mutazioni) nella struttura di questi geni, il cancro ai polmoni può svilupparsi.

Diversi test molecolari vengono eseguiti a seconda del laboratorio in cui il tessuto è inviato. I principali centri oncologici negli ospedali universitari possono svolgere molti test molecolari. Tuttavia, la maggior parte dei laboratori testerà sul DNA del tuo tumore, nel tessuto o nel sangue, solo mutazioni di *EGFR* e fusioni di *ALK*, omettendo le altre cinque alterazioni genomiche che possono essere trattate con terapie mirate al posto della chemioterapia. Le sette alterazioni genomiche da testare, secondo le linee guida nazionali, si trovano in più di un terzo dei pazienti con carcinoma polmonare non squamoso non a piccole cellule. Esse sono, oltre a *EGFR* e *ALK*, altre cinque alterazioni geniche (*BRAF*, *MET*, *RET*, *ROS1* e *KRAS*), presenti in un paziente su cinque.

In figura, la percentuale di mutazioni curabili (31% in tutto) nell'adenocarcinoma del polmone.



*Questo è uno dei motivi per cui le linee guida raccomandano a tutti di insistere su un approccio completo di genotipizzazione del loro tumore, con tessuto o sangue, testando almeno **tutte e sette** le alterazioni genetiche curabili, perché sempre più terapie farmacologiche mirate sono in fase di sviluppo.*

- *EGFR* : il gene *EGFR* produce una proteina chiamata recettore per il fattore di crescita epidermico. Nel 10% dei pazienti con carcinoma polmonare non a piccole cellule (NSCLC), il gene *EGFR* è mutato.⁸ Quasi il 50% dei tumori polmonari derivanti dalla mutazione dell'*EGFR* si ritrova in persone che non hanno mai fumato.⁹
- *KRAS*: il gene *KRAS* è mutato in circa il 25% delle persone con NSCLC. ⁽⁹⁾ Gli studi clinici in corso si stanno dimostrando promettenti per i tumori polmonari con alcune mutazioni *KRAS*. Altre opzioni per i pazienti con mutazioni *KRAS* possono essere chemioterapia o immunoterapia.
- Fusioni *ALK*: oltre alle alterazioni nei geni *EGFR* o *KRAS*, un'altra anomalia è la fusione *ALK*. Questa mutazione si verifica quando due geni (come *EML4* e *ALK*) si fondono in una forma che aumenta l'attività dell'oncogene *ALK*. L' *EML4-ALK* e altre fusioni *ALK* si trovano in quasi il 5% dei pazienti con tumori polmonari non a piccole cellule e sono altamente reattive alle terapie mirate. La fusione *ALK* è presente in circa il 10-15% delle persone con carcinoma polmonare non a piccole cellule che non hanno mai fumato. ⁹
- *BRAF*: essa si verifica in circa il 3% delle persone con cancro ai polmoni. ⁹ Come *KRAS*, questa mutazione sembra verificarsi più spesso nei pazienti che sono fumatori o che hanno fumato in passato. La mutazione *BRAF* produce una proteina che trasmette all'interno di una cellula segnali che possono causare la divisione delle cellule e la crescita del cancro. Circa la metà delle mutazioni in *BRAF* è ora selezionabile per terapia target.
- *MET*: ci sono molte alterazioni differenti nel gene *MET* che reagiscono alla terapia mirata. Queste includono mutazioni puntiformi, delezione del gene nell'esone 14, o amplificazione dello stesso. Tutti e tre questi tipi di alterazioni di solito non vengono ricercati. Questo è un altro motivo per cui si consigliano i test NGS

(sequenziamento di nuova generazione), perché queste tre alterazioni del *MET* possono rispondere alla terapia mirata. Circa il 6% di pazienti con adenocarcinoma polmonare hanno mutazioni nel gene *MET*.

- *ROS1*: le fusioni *ROS1*, come le fusioni *ALK*, si formano quando il gene *ROS1* e un secondo gene si rompono e si fondono insieme col risultato dell'attivazione oncogenetica di *ROS1*. Queste alterazioni si verificano in circa il 2% dell'adenocarcinoma polmonare ⁹ e rispondono a terapie mirate.

- *RET*: le fusioni *RET* si verificano anche in circa l'1% degli adenocarcinomi polmonari. ⁹ Di recente sono stati sviluppati nuovi entusiasmanti inibitori *RET*, che hanno ora l'approvazione FDA come terapie mirate. ⁶

Test proteomici basati sul sangue

Se il sequenziamento genetico è simile al "copione" della biologia, allora la proteomica (lo studio di proteine) consiste nello studio su larga scala delle proteine. Uno dei vantaggi della proteomica è che i sottogruppi di malati di cancro sono stati identificati sulla base di specifiche "firme" proteiche espresse dalle cellule tumorali o dalla risposta immunitaria di un paziente al tumore. Queste firme proteiche possono essere rilevate nel sangue del paziente (nessuna biopsia necessaria) e possono essere utilizzate per aiutare a impostare il piano di trattamento del paziente.

Sequenziamento di nuova generazione

Il test o profilo genomico identifica le alterazioni del DNA che guidano la crescita del tumore. Queste informazioni possono aiutare i medici a capire quali opzioni di trattamento mirato sono disponibili per un paziente in base all'unicità del profilo genomico del tumore. Una nuova tecnologia chiamata sequenziamento di nuova generazione (NGS) è spesso usata nell'effettuazione dei test molecolari o genomici

del cancro del polmone. NGS è uno strumento per sequenziare grandi quantità di DNA accuratamente ed in un breve periodo di tempo, ma può essere applicato in molti modi diversi.

I test genomici standard esaminano solo uno o un insieme limitato di geni tumorali e non forniscono un quadro completo. I tumori spesso contengono più alterazioni che non sarebbero rilevati da test genomici più ristretti e conseguentemente le potenziali opzioni di trattamento sarebbero limitate.

In effetti, le linee guida nazionali per il cancro del polmone non a piccole cellule raccomandano di utilizzare il test NGS per la determinazione dei biomarcatori, in modo che non vengano trascurate alterazioni genomiche potenzialmente curabili. Ad esempio, il test degli hotspot per le mutazioni più comuni, per il gene *EGFR*, non sarebbe in grado di rilevare 1/6 delle mutazioni *EGFR*.⁵

Un test completo di profilazione genomica utilizza la metodica NGS per rilevare tutti i tipi di alterazioni. Questo approccio fornisce le informazioni di cui il medico ha bisogno, in un unico test. Tu e il tuo dottore potete utilizzare i risultati di un profilo genomico completo per discutere le possibili opzioni di trattamento, comprese le terapie mirate già approvate dalla FDA e i nuovi trattamenti mirati ancora in fase di sviluppo nell'ambito delle sperimentazioni cliniche.

Quanto tempo ci vuole per ottenere i miei risultati?

L' oncologo riceverà i risultati del test sui biomarcatori entro 3-10 giorni lavorativi e sarà in grado di discuterne con il paziente i risultati e le opzioni di trattamento più appropriate.

ALTRI TEST DIAGNOSTICI

Test di funzionalità polmonare (PFT)

Il PFT è un test della funzione polmonare che serve a determinare eventuali deficit della ventilazione polmonare e respiratori. Questo

test non doloroso può essere eseguito nello studio dello pneumologo o in ospedale in regime ambulatoriale.

Saturazione arteriosa

Uno dei sintomi più comuni che potresti riscontrare con il cancro ai polmoni è la mancanza di respiro. Un dispositivo chiamato ossimetro, che viene posizionato sulla punta del dito per un minuto, misura il livello di ossigeno nel sangue. Un basso livello di ossigeno nel sangue può spingere il medico a ordinare ossigeno extra per il paziente durante la tua malattia.

Test di simulazione ad alta quota (HAST)

Se un paziente necessita di ossigeno quando vola in alta quota potrebbe sottoporsi all'HAST (test di simulazione dell'altitudine) che evidenzia la carenza dell'ossigeno a livello dei tessuti, quando si è in alta quota. Infatti in alta quota, c'è il rischio di problemi cardiopolmonari (cardiaci o polmonari) a causa del minor ossigeno disponibile. Durante l'esame HAST, il medico misurerà la pressione sanguigna, il polso e la frequenza respiratoria, prima dell'inizio del test e durante lo svolgimento del test. Durante i 20-30 minuti del test, il medico monitorerà qualsiasi sintomo significativo che si possa manifestare, respirando aria con minor quantità di ossigeno. Se il paziente evidenzia sintomi durante il test, il medico lo sottoporrà nuovamente a test, con somministrazione di ossigeno, per garantire che l'ossigeno aggiuntivo prevenga i sintomi.

Emocromo completo (CBC) ed esami biochimici di laboratorio

La chemioterapia e la radioterapia possono diminuire temporaneamente il numero di cellule del midollo osseo che producono i globuli del sangue, quindi il team sanitario vorrà avere traccia di questo importante test sia prima che durante il trattamento. Un esame biochimico del sangue potrà avvisare il medico circa

determinate anomalie nel sangue che possono indicare problemi riguardanti la funzione dei reni o del fegato.

Citologia dell'espettorato

Per il test citologico dell'espettorato, un membro del team sanitario chiederà di fornire un campione di muco (espettorato) dal più profondo possibile dei polmoni. Il campione sarà esaminato dal patologo per cercare cellule anormali. La citologia è lo studio delle cellule e un citologo è un tecnico in grado di identificare le cellule tumorali.

TEMPI RICHIESTI PER LA DIAGNOSI

Quanto tempo si deve aspettare per i risultati e, in definitiva, avere una diagnosi?

La tempistica per la diagnosi di cancro ai polmoni può variare molto e ciò dipende dal medico, dalla struttura dove si è in carico, dal piano di trattamento e da eventuali altri test diagnostici che potrebbe essere necessario eseguire.

A seguito di una radiografia che mostra una zona sospetta al polmone, occorre una scansione TC. Se la scansione TC conferma una zona sospetta, il medico potrà programmare una biopsia.

È importante affidarsi ad un oncologo specializzato in cancro ai polmoni affiancato da un team multidisciplinare.

Dopo la biopsia, a seconda del tipo di cancro ai polmoni riscontrato, il medico dovrebbe eseguire il test dei biomarcatori.

Se l'oncologo consiglia l'infusione di chemioterapia e il paziente decide di inserire un port (dispositivo per accesso venoso centrale a lungo termine che viene impiantato sottocute e può essere usato per iniezioni o infusioni endovenose senza più necessità di cercare la

vena), verrà pianificata questa procedura. A seconda del trattamento consigliato dall'oncologo, l'accesso ai farmaci chemioterapici può richiedere tempo. Nelle circostanze ideali, il tempo che intercorre dall'identificazione di un possibile tumore al trattamento chemioterapico dovrebbe essere di due settimane. Questa tempistica, variabile, dovrebbe essere l'obiettivo del team di trattamento, principalmente dell'oncologo.

Il team sanitario può essere composto da molte altre persone di diverse specialità col compito di aiutare il paziente a capire la malattia e rendere il trattamento il più sostenibile possibile.

Posso avere una seconda opinione?

Prima di iniziare il trattamento, è possibile ricorrere ad una seconda opinione sulla diagnosi e sul piano di trattamento. Anche per la seconda opinione è necessario rivolgersi a medici e centri medici specializzati in cancro ai polmoni.

Prima di andare da un altro medico per un secondo parere, è necessario assicurarsi di avere tutti i documenti da portare con sé: in particolare le cartelle cliniche, gli esami radiologici e scintigrafici, i referti patologici. Occorre essere paziente poiché questo processo non è sempre fluido.

Nella maggior parte dei casi, un ritardo inferiore a due settimane farà poca differenza sull'efficacia del proprio piano di trattamento.

TEAM MULTIDISCIPLINARE DI ASSISTENZA SANITARIA

Un team multidisciplinare è l'ideale! Di seguito è riportato un elenco di professionisti medici che di solito compongono un team sanitario multidisciplinare. Alcune di queste persone potrebbero avere titoli diversi e la stessa persona può ricoprire alcuni di questi ruoli:

Oncologo medico: medico che cura il cancro utilizzando terapie sistemiche (farmaci mirati, chemioterapia, immunoterapia).

Radioterapista: medico specializzato nel trattamento del cancro con varie forme di radioterapia.

Radiologo: medico che referta le radiografie e le altre procedure radiologiche speciali nella diagnosi e nel trattamento del cancro. Ciò include le scansioni TC, MRI e PET.

Chirurgo toracico: medico specializzato nel trattamento chirurgico del cancro e di altre malattie del torace.

Pneumologo: medico specializzato nella valutazione e nel trattamento delle malattie polmonari.

Patologo: medico che analizza i tessuti tumorali rimossi mediante biopsia o intervento chirurgico per la diagnosi e la stadiazione.

RN Navigator: infermiera specializzata che aiuta il paziente e il caregiver offrendo informazioni, supporto e coordinamento dei servizi, nel processo di diagnosi e trattamento del cancro.

Infermiera di chemioterapia: infermiera specializzata nella somministrazione della chemioterapia e di altri trattamenti contro il cancro, in grado di offrire aiuto per meglio affrontare eventuali effetti collaterali delle infusioni chemioterapiche.

Infermiera di ricerca: infermiera specializzata che fornisce assistenza infermieristica, se sei coinvolto in sperimentazioni cliniche.

Coordinatore dell'assistenza per la gestione dei sintomi: infermiere o medico che aiuta a gestire i sintomi associati alla malattia e al trattamento del cancro.

Tecnico radiologo: professionista che ti guiderà attraverso i trattamenti radianti ed eseguirà tecnicamente i test radiologici.

Assistente sociale: professionista abilitato a fornire consulenza di supporto e risorse comunitarie.

Dietista: professionista che sviluppa piani nutrizionali in base a specifiche esigenze.

Cosa devo fare se un team multidisciplinare non è immediatamente disponibile?

Se si vive in una zona lontana da un centro oncologico o da un importante centro medico, si dovrebbe viaggiare per avere una seconda opinione e per accedere a più risorse. L'oncologo medico di un importante centro medico potrebbe essere disposto a lavorare con il tuo oncologo locale per garantire le cure più avanzate possibili presso l'ospedale o la clinica locale.

LUNG CANCER STAGING



STADIAZIONE

Domande per il medico sulla stadiazione del tuo cancro ai polmoni:

- A che stadio è il mio cancro al polmone e cosa significa questo per me?
 - Il cancro si è diffuso dal mio polmone ad altre parti del mio corpo?
 - Avrò bisogno di altri test prima di decidere quale tipo di trattamento cominciare?
-

Oltre a dare un “*GRADING*” al tuo tumore (ovvero a valutare quanto il tuo tumore è sdifferenziato, ovvero istologicamente lontano rispetto al tessuto polmonare normale), il tuo team sanitario, “*STADIERA*” il tuo cancro.

Cosa significa stadiare il cancro ai polmoni?

Lo stadio del tuo cancro ai polmoni informa il tuo oncologo sulle dimensioni del tumore primario, sul numero di linfonodi con cellule tumorali in essi contenute e se il cancro si è diffuso ad altri organi. Conoscere lo stadio del cancro ai polmoni è fondamentale perché aiuterà te ed il tuo oncologo a determinare quale trattamento è più efficace per te.

Potresti avere familiarità con la tradizionale stadiazione del cancro ai polmoni in cui il tuo oncologo può descrivere gli stadi come Stadio I, II, III o IV. In questa classificazione, più alto è il numero, più il cancro ai polmoni è esteso. Gli oncologi usano anche il sistema TNM per determinare lo stadio del cancro ai polmoni.

Il sistema di stadiazione mediante T, N,M nel cancro del polmone

Il sistema di stadiazione TNM è stato sviluppato dalla *American Joint Committee on Cancer (AJCC)* e dalla *International Union Against Cancer (UICC)*. Dal momento della sua prima descrizione, il sistema TNM è diventato il sistema di classificazione dell'estensione del cancro più comunemente usato. Così, il tuo oncologo utilizzerà il TNM per la stadiazione del tuo cancro.

Secondo l'ultima revisione del sistema TNM (anno 2010), le lettere T, N e M identificano tre principali informazioni:

- T = descrive le caratteristiche del tumore primario
- N = descrive la sede dei linfonodi contenenti cellule cancerose
- M = descrive la presenza di tumori metastatici in organi distanti

Se il tuo team usa questa stadiazione, il tuo medico potrebbe descrivere lo stadio del tuo cancro al polmone, per esempio, come T1, N1, Mo. Questa designazione significherebbe che il tumore primario è stato identificato ma è relativamente piccolo (T1). Sono coinvolti i linfonodi vicini (N1), ma il cancro non si è diffuso ad altri organi (Mo).

Stadiazione del cancro del polmone in stadio I, II, III, IV ¹¹

Stadio 0 o carcinoma in situ: se l'oncologo dice che hai lo stadio 0, questo significa che il medico ha trovato delle cellule cancerose nelle vie aeree, spesso mediante un test citologico dell'espettorato. Queste cellule possono crescere e invadere il polmone.

Stadio I: se il tuo oncologo dice che il tuo cancro ai polmoni è allo stadio I, significa che è stato trovato in un solo polmone e non è stato riscontrato alcun cancro nei linfonodi.

Comprendiamo che le seguenti informazioni potrebbero essere difficili da comprendere.

Per aiutarti a capire il processo di stadiazione, visita il sito web del National Cancer Institute per le immagini di ogni stadio della malattia. L'indirizzo del loro sito web è

Tabella riassuntiva per lo Stadio o/I:

Stadio o/I	TNM	Definizione
Carcinoma occulto	Tx, No, Mo	<p>TX = Il tumore primario non può essere valutato, o il tumore è dimostrato dalla presenza di cellule maligne nell'espettorato o nei lavaggi bronchiali ma non è visualizzato da test di imaging o da broncoscopia.</p> <p>No = Nessun linfonodo regionale metastatico</p> <p>Mo = Nessuna metastasi a distanza</p>
o	Tis, No, Mo	<p>Tis = Carcinoma in situ</p> <p>No = Nessun linfonodo regionale metastatico</p> <p>Mo = Nessuna metastasi a distanza</p>
IA	<p>T1a, No, Mo</p> <p>T1b, No, Mo</p>	<p>T1a = Tumore con diametro massimo ≤ 2 cm</p> <p>T1b = Tumore con diametro massimo > 2 cm, ma ≤ 3</p> <p>No = Nessun linfonodo regionale metastatico</p> <p>Mo = Nessuna metastasi a distanza</p>
IB	T2a, No, Mo	<p>T2a = Tumore di diametro massimo > 3 cm, ma ≤ 5</p> <p>No = Nessun linfonodo regionale metastatico</p>

		Mo = Nessuna metastasi a distanza
--	--	-----------------------------------

Tabella gentilmente concessa della International Association for the Study of Lung Cancer.¹¹

Stadio II: Cancro ai polmoni in stadio II significa che il medico ha trovato il cancro in un solo polmone e potrebbe esserci un coinvolgimento dei linfonodi sullo stesso lato del torace in cui si trova il tumore.

Nello stadio II, il cancro non si è diffuso ai linfonodi del mediastino che è l'area compresa tra polmoni, sterno e colonna vertebrale.

Tabella riassuntiva per lo Stadio II:

Stadio II	TNM	Definizione
IIA	T1a, N1, Mo	T1a = Tumore ≤ 2 cm di dimensione massima
	T1b, N1, Mo	T1b = Tumore > 2 cm ma ≤ 3 cm in dimensione massima
	T2a, N1, Mo	T2a = Tumore > 3 cm ma ≤ 5 cm in dimensione massima
	T2b, No, Mo	N1 = metastasi nei linfonodi ilari omolaterali e/o peribronchiali e/o intrapolmonari, compreso il coinvolgimento per estensione diretta. Mo = Nessuna metastasi a distanza T2b = Tumore > 5 cm ma ≤ 7 cm in dimensione massima No = Nessuna metastasi dei linfonodi regionali Mo = Nessuna metastasi a

		distanza
IIB	T2b, N1, Mo	<p>T2b = Tumore > 5 cm ma ≤7 cm in dimensione massima</p> <p>N1 = metastasi nei linfonodi ilari omolaterali e/o peribronchiali e/o intrapolmonari, compreso il coinvolgimento per estensione diretta.</p> <p>Mo = Nessuna metastasi a distanza</p>
	T3, No, Mo	<p>T3 = Tumore > 7 cm; o un tumore che direttamente invade una delle seguenti zone: parete toracica (compresi i tumori del solco superiore), diaframma, nervo frenico, mediastino, pleura, pericardio parietale; o tumore del bronco principale distante meno di 2 cm dalla carena tracheale ma senza coinvolgerla direttamente; o un tumore con associate atelettasia o polmonite ostruttiva dell'intero polmone; o noduli tumorali separati nello stesso lobo del tumore primitivo.</p> <p>No = Nessuna metastasi dei linfonodi regionali</p> <p>Mo = Nessuna metastasi a distanza</p>

Tabella gentilmente concessa della International Association for the Study of Lung Cancer. ¹¹

Stadio IIIA: Cancro del polmone in stadio IIIA significa che potrebbero esserci uno o più tumori nello stesso lobo del polmone. In questo stadio, il cancro si è diffuso anche ai linfonodi sullo stesso lato del torace del tumore primitivo o interessa il punto in cui la trachea si

unisce al bronco, alla parete toracica o al rivestimento pleurico, intorno al polmone.

Stadio IIIB	TNM	Definizione
IIIA	T3, N1, Mo	<p>T3 = Tumore > 7 cm; o un tumore che direttamente invade una delle seguenti zone: parete toracica (compresi i tumori del solco superiore), diaframma, nervo frenico, mediastino, pleura, pericardio parietale; o tumore del bronco principale distante meno di 2 cm dalla carena tracheale ma senza coinvolgerla direttamente; o un tumore con associate atelettasia o polmonite ostruttiva dell'intero polmone; o noduli tumorali separati nello stesso lobo del tumore primitivo.</p> <p>N1 = metastasi nei linfonodi ilari omolaterali e/o peribronchiali e/o intrapolmonari, compreso il coinvolgimento per estensione diretta.</p> <p>Mo = Nessuna metastasi a distanza</p>
	T3, N2, Mo	<p>T3 = Tumore > 7 cm; o un tumore che direttamente invade una delle seguenti zone: parete toracica (compresi i tumori del solco superiore), diaframma, nervo frenico, mediastino, pleura, pericardio parietale; o tumore del bronco principale distante meno di 2 cm dalla carena tracheale ma senza coinvolgerla</p>

	<p>T4, No, Mo</p>	<p>direttamente; o un tumore con associate atelettasia o polmonite ostruttiva dell'intero polmone; o noduli tumorali separati nello stesso lobo del tumore primitivo.</p> <p>N2 = metastasi nei linfonodi del mediastino omolaterale e / o linfonodi sottocarenali</p> <p>Mo = Nessuna metastasi a distanza.</p> <p>T4 = Tumore di qualsiasi dimensione che invade qualsiasi delle seguenti aree: mediastino, cuore, grandi vasi, trachea, laringe, nervo laringeo ricorrente, esofago, corpo vertebrale, carina tracheale; oppure presenza di noduli tumorali separati in diverso lobo omolaterale a tumore primario.</p> <p>No = Nessuna metastasi dei linfonodi regionali</p> <p>Mo = Nessuna metastasi a distanza</p>
	<p>T4, N1, Mo</p>	<p>T4 = Tumore di qualsiasi dimensione che invade qualsiasi delle seguenti aree: mediastino, cuore, grandi vasi, trachea, laringe, nervo laringeo ricorrente, esofago, corpo vertebrale, carina tracheale; oppure presenza di noduli tumorali separati in diverso lobo omolaterale a tumore primario.</p> <p>N1 = metastasi nei linfonodi ilari omolaterali e/o peribronchiali e/o</p>

		intrapolmonari, compreso il coinvolgimento per estensione diretta. Mo = Nessuna metastasi a distanza
--	--	---

Tabella gentilmente concessa della International Association for the Study of Lung Cancer. ¹¹

Stadio IIIB: Nel carcinoma polmonare in stadio IIIB, possono esserci tumori separati in uno qualsiasi dei lobi del polmone e il cancro può essersi diffuso alla parete toracica, al diaframma, alla pleura che riveste il polmone, alla parete toracica, al pericardio che riveste il cuore o al cuore, ai vasi sanguigni principali che partono o ritornano al cuore, all'esofago, allo sterno o alla colonna vertebrale.

Stadio IIIB	TNM	Definizione
IIIB	T4, N2, Mo	T4 = Tumore di qualsiasi dimensione che invade qualsiasi delle seguenti aree: mediastino, cuore, grandi vasi, trachea, laringe, nervo laringeo ricorrente, esofago, corpi vertebrali N2 = metastasi nei linfonodi del mediastino omolaterale e / o linfonodi sottocarenali Mo = Nessuna metastasi a distanza
	Qualsiasi T, N3, Mo	Qualsiasi T N3 = Metastasi nei

		linfonodi del mediastino controlaterale, ilari controlaterali, o negli scalenici, o nei sopraclavicolari Mo = Nessuna metastasi a distanza
--	--	---

Tabella gentilmente concessa della International Association for the Study of Lung Cancer. ¹¹

Stadio IIIC: Indica tumori più avanzati a livello locale, T3 o T4 associati alla malattia N3, ma senza metastasi a distanza, Mo. La giustificazione per questo nuovo stadio è il diverso trattamento indicato in questi casi.

Stadio IIIC	TNM	Definizione
IIIC	T3, N3, Mo	<p>T3 = Tumore > 7 cm; o un tumore che direttamente invade una delle seguenti zone: parete toracica (compresi i tumori del solco superiore), diaframma, nervo frenico, mediastino, pleura, pericardio parietale; o tumore del bronco principale distante meno di 2 cm dalla carena tracheale ma senza coinvolgerla direttamente; o un tumore con associate atelettasia o polmonite ostruttiva dell'intero polmone; o noduli tumorali separati nello stesso lobo del tumore primitivo.</p> <p>N3 = Metastasi nei linfonodi del mediastino</p>

	T4, N3, Mo	<p>controlaterale, ilari controlaterali omolaterale, o negli scalenici controlaterali o sopraclavicolari</p> <p>Mo = Nessuna metastasi a distanza.</p> <p>T4 = Tumore di qualsiasi dimensione che invade qualsiasi delle seguenti aree: mediastino, cuore, grandi vasi, trachea, laringe, nervo laringeo ricorrente, esofago, corpo</p> <p>N3 = Metastasi nei linfonodi del mediastino controlaterale, ilari controlaterali, o negli scalenici, o sopraclavicolari</p> <p>Mo = Nessuna metastasi a distanza.</p>
--	------------	--

Tabella gentilmente concessa della International Association for the Study of Lung Cancer. ¹¹

Stadio IV: nel cancro del polmone in stadio IV, ci sono uno o più tumori in entrambi i polmoni e il cancro può essere trovato nel liquido intorno al polmone. Il cancro potrebbe essersi diffuso in altri organi del corpo, spesso nel cervello, nel fegato o nelle ossa.

Stadio IV	TNM	Definizione
IV	Qualsiasi T, Qualsiasi N, M1	Qualsiasi T

		<p>Qualsiasi N</p> <ul style="list-style-type: none"> • NX = i linfonodi regionali non possono essere valutati • No = Nessun linfonodo regionale metastatico • N1 = metastasi ai linfonodi omolaterali ilari, peribronchiali e / o intrapolmonari ipsilaterali, compreso il coinvolgimento per estensione diretta • N2 = metastasi ai linfonodi del mediastino omolaterale e / o sottocarenale • N3 = metastasi ai linfonodi controlaterali di mediastino e ilo, o a quelli dello scaleno omolaterale o controlaterale, o ai linfonodi sopraclaveari <p>M1 = presenza di metastasi a distanza</p>
--	--	--

Tabella gentilmente concessa della International Association for the Study of Lung Cancer. ¹¹

Sebbene la stadiazione sia una classificazione utile, è importante ricordare che è necessario discutere questi stadi con il tuo team sanitario che ti aiuterà a capire il tuo stadio nel contesto della tua specifica diagnosi e del piano di trattamento.

NON-SMALL CELL LUNG CANCER TREATMENTS



CANCRO NON A PICCOLE CELLULE DEL POLMONE (NSCLC)

TERAPIA

Stiamo migliorando lo standard di cura, creando nuove e migliori opzioni di trattamento per i pazienti con il cancro ai polmoni. Il futuro della cura risiede nel concetto di medicina personalizzata: un modello in cui è centrale l'individuo, non solo la malattia.

—Bruce Gellman, membro del consiglio direttivo di GO2 Foundation

PANORAMICA

Dopo che ti è stato diagnosticato un cancro al polmone, è certo che la tua prossima domanda sarà: "*Cosa si può fare per trattare il mio cancro?*". Il piano del tuo trattamento individuale dipenderà dal tipo di cancro al polmone, dal suo stadio e dalla tua salute in generale. Quando inizi a pianificare il tuo trattamento con il tuo team sanitario, è importante avere un elenco di domande da fare. Questo può essere per te un periodo caratterizzato da una certa confusione, quindi ricordati di scrivere tutto quanto vien detto, mentre discuti del tuo piano di trattamento con il team di cura.

DOMANDE PER IL TUO MEDICO RIGUARDANTI IL TRATTAMENTO DEL NSCLC:

- Il mio cancro è stato testato per più biomarcatori?
 - Quali sono le mie scelte terapeutiche?
 - Qual è l'obiettivo del mio trattamento (cura, stabilizzazione, terapia palliativa o sintomatica)?
 - Avrò più di un tipo di trattamento?
 - Quali sono i vantaggi attesi da ciascun tipo di trattamento?
 - In che modo il trattamento influenzerà le mie normali attività e la vita quotidiana?
 - Cosa possiamo fare per controllarne gli effetti collaterali?
 - Esistono altre opzioni di trattamento disponibili per me?
 - Sono disponibili studi clinici?
 - Cosa posso fare per prepararmi al trattamento?
 - Avrò bisogno di essere ricoverato in ospedale? Se è così, per quanto a lungo?
 - Ho tempo per chiedere una seconda opinione o per riflettere sulle mie opzioni di trattamento? Se è così, per quanto tempo, prima di dover iniziare il trattamento?
-

I possibili trattamenti per il cancro ai polmoni includono chirurgia, chemioterapia, radioterapia, terapia mirata, immunoterapia o una combinazione di questi trattamenti.

I trattamenti per il cancro al polmone si dividono in tre categorie:

- **Terapia locale:** la chirurgia e la radioterapia sono terapie locali. Rimuovono o distruggono i tumori nei polmoni. Se il cancro ai polmoni si è diffuso ad altre parti del corpo, come altri organi o ossa, il medico può utilizzare una di queste terapie locali per controllare la malattia anche in quelle aree specifiche.

- **Terapia sistemica:** la chemioterapia e le terapie mirate sono *terapie sistemiche*.

Questi farmaci entrano nel flusso sanguigno per distruggere o controllare il cancro nelle varie parti del corpo in cui esso è localizzato. La terapia sistemica viene assunta per via orale o somministrata attraverso una vena del braccio o un port che consente l'accesso venoso centrale senza dover ogni volta cercare la vena.

- **Immunoterapia:** le *immunoterapie* sono trattamenti che utilizzano sostanze capaci di stimolare o sopprimere il sistema immunitario ed aiutare il corpo a combattere il cancro. Alcuni tipi di immunoterapia colpiscono solo alcuni tipi di cellule del sistema immunitario.

CHIRURGIA PER IL TRATTAMENTO DEL NSCLC

Domande per il tuo medico sulla chirurgia:

- Che tipo di intervento consiglia?
- Quanto tempo starò in ospedale?
- Quali effetti collaterali dovrei aspettarmi?
- Sentirò dolore? Se è così, come sarà controllato?
- Quando potrò tornare alle mie attività normali?

Chiedi al tuo oncologo di inviarti a un chirurgo toracico per assisterti nelle decisioni di tipo chirurgico e per le successive importanti procedure chirurgiche sul polmone.

La chirurgia può essere efficace per il trattamento degli stadi I - III nel carcinoma polmonare non a piccole cellule (NSCLC).

Quando viene utilizzata la chirurgia per curare il cancro ai polmoni?

Se il NSCLC non si è diffuso ad altri tessuti al di fuori dei polmoni, è consigliato un intervento chirurgico per rimuovere il tumore.

La chirurgia potrebbe essere il primo tipo di trattamento anche se l'oncologo potrebbe consigliare, prima della chirurgia, dei trattamenti non chirurgici: chemioterapia, immunoterapia o radioterapia che potrebbero servire per ridurre il tumore del cancro prima dell'intervento. L'ordine specifico del trattamento dipende dalle dimensioni del tumore e dall'eventuale diffusione del cancro fuori dai polmoni.

Dal tessuto polmonare rimosso viene inviato un campione al patologo che ne analizza i margini, per vedere se il tumore è stato completamente eliminato. Se ci sono cellule tumorali sul margine del taglio chirurgico, potrebbe significare che il tumore non è stato

completamente rimosso. Questi risultati determinano il trattamento dopo l'intervento chirurgico.

Quali tipi di intervento chirurgico potrebbero essere utilizzati?

Quelli che seguono sono i tipi di intervento chirurgico utilizzati per il cancro del polmone:

Per rimuovere una piccola porzione del polmone:

Resezione a cuneo: il chirurgo rimuoverà una piccola porzione del polmone che contiene il tumore. Per i tumori in stadio I e II, il chirurgo potrà scegliere di utilizzare la video toracosopia (VATS), la toracotomia o il sistema chirurgico *da Vinci* ® .

Resezione segmentale o segmentectomia: il chirurgo rimuoverà una porzione di tessuto leggermente più grande rispetto ad un cuneo, ma non l'intero lobo, che è anatomicamente formato da più segmenti.

Per rimuovere un lobo del polmone:

Resezione a “manicotto”: il chirurgo cercherà di conservare la maggior parte di polmone, rimuovendo solo il lobo e parte del bronco; il lobo del polmone che rimane è collegato al bronco rimanente.

Lobectomia: in una lobectomia, il chirurgo rimuoverà un intero lobo del polmone.

Per rimuovere l'intero polmone:

Pneumonectomia: il chirurgo rimuove l'intero polmone.

Le resezioni a manicotto e la pneumonectomia vengono utilizzate quando il cancro del polmone è più grande ed è più vicino al centro del torace.

Una lobectomia viene utilizzata quando il cancro è più periferico (lontano dal centro del torace).

Per rimuovere i linfonodi:

Dissezione dei linfonodi o linfoadenectomia: il chirurgo rimuove diversi linfonodi attorno al tumore per determinare se ci sono cellule cancerose nei linfonodi esterni alla massa cancerosa. Questo aiuterà a determinare lo stadio del tumore ed il trattamento più appropriato. Se il patologo trova cellule tumorali nei linfonodi, potrebbe essere utile ricevere la chemioterapia, dopo l'intervento chirurgico, per uccidere quelle cellule.

Trattamento dello pneumotorace e del versamento pleurico ricorrente.

Uno pneumotorace è una raccolta di aria nello spazio che separa il polmone dalla parete toracica. Quando ciò accade, una parte del polmone può collassare rendendo difficile la respirazione. Un versamento pleurico si verifica quando un liquido si raccoglie fra i due foglietti pleurici che circondano i polmoni. Anche questa condizione può causare difficoltà a respirare. La pleurodesi è una procedura **chimica o chirurgica** che può essere eseguita per prevenire la *ricorrenza* del versamento pleurico.

Il tuo oncologo potrà eseguire una **pleurodesi chimica** iniettando un farmaco nella pleura attraverso un catetere toracico. Il farmaco agisce come irritante, provocando un'inflammazione delle pleure e una loro conseguente adesione, su base fibrotica. In tal modo lo

spazio pleurico viene chiuso e si impedisce al liquido di accumularsi nello spazio pleurico.

Durante la procedura, viene somministrato un anestetico locale laddove verrà posizionato il catetere (tubicino in plastica) che servirà per effettuare la pleurodesi. Potrebbe anche essere somministrato un farmaco ansiolitico, per rilassarti prima dell'inizio della procedura.

Una **pleurodesi chirurgica** consiste nell'abrasione meccanica della pleura più esterna durante una toracosopia o una toracotomia. Il chirurgo potrebbe rimuovere anche parte del tessuto parietale. Entrambe queste procedure chirurgiche vengono eseguite sotto anestesia generale.

Vantaggi della rimozione chirurgica di un tumore polmonare:

- Se i margini del tumore e i linfonodi al di fuori del polmone non contengono cellule tumorali, la chirurgia può essere una cura definitiva per il cancro ai polmoni.
- Poiché il chirurgo rimuove tutto o la maggior parte del tumore, la dimensione del tessuto tumorale sarà abbastanza grande per testare tutti i biomarcatori. La combinazione di un'accurata stadiazione e l'esecuzione di test dei biomarcatori consentirà all'oncologo di sviluppare un piano di trattamento personalizzato specifico.
- Il chirurgo può eseguire una pleurodesi per evitare che il fluido si raccolga nuovamente tra il polmone e il suo rivestimento.

Svantaggi della rimozione chirurgica di un tumore polmonare:

- Lungo tempo di recupero.
- Non tutti i tumori possono essere completamente rimossi.
- Rischi associati alla chirurgia invasiva.

Cosa aspettarsi durante e dopo l'intervento chirurgico:

- Il chirurgo eseguirà la procedura chirurgica in sala operatoria.
- Per l'intervento viene somministrata l'anestesia generale.
- Il paziente rimane in ospedale per circa una settimana di recupero.
- Il medico può dover ordinare un'epidurale e altri farmaci per il controllo del dolore.
- Il chirurgo deve inserire un tubo toracico per drenare il fluido che altrimenti si accumulerebbe nello spazio pleurico dopo l'intervento chirurgico.
- Il fisioterapista della respirazione imposterà esercizi per rafforzare la respirazione e consentire un recupero più rapido dopo l'intervento chirurgico.
- Il medico potrebbe dover prescrivere un farmaco inalatorio, in caso di difficoltà respiratorie.

Possibili effetti collaterali di una procedura chirurgica:

- Possibile dolore a causa dell'intervento o dell'incisione per l'inserimento del tubo di drenaggio toracico. In tal caso, non bisogna attendere che il dolore diventi severo, ma si deve invece chiedere anticipatamente degli analgesici per il suo controllo.
- Possibile nevralgia (intorpidimento) sul lato del torace dove si è subito l'intervento.
- Se il liquido si accumula intorno ai polmoni, si potrebbe sviluppare una condizione di versamento pleurico con conseguenti problemi di respirazione. E' necessario chiamare subito il medico se si nota una mancanza di respiro che non scompare quando si è a riposo.
- Poiché l'anestesista ha inserito un tubo nella gola durante l'intervento per aiutare la respirazione, questo potrebbe aver ferito una o entrambe le corde vocali con conseguente raucedine o difficoltà a parlare durante il post operatorio.
- A seconda dell'entità dell'intervento, potrebbero servire alcune settimane per il completo recupero.

- Le donne potrebbero scegliere di non indossare un reggiseno per una o due settimane dopo l'intervento chirurgico per evitare dolore e disagio intorno alle costole.
- Ci sono altri possibili effetti collaterali. Il chirurgo e l'équipe chirurgica discuteranno e condivideranno con il paziente i vantaggi e i rischi della chirurgia e dell'anestesia prima dell'intervento chirurgico. L'importante è fare domande.

Suggerimenti per il recupero da un intervento chirurgico – Il punto di vista di un paziente.

Dopo qualsiasi intervento chirurgico per cancro ai polmoni, potrebbero comparire effetti collaterali post intervento.

Il team sanitario sarà in grado di indicare i metodi migliori per il recupero, ma ce ne sono altri che solo un altro paziente può segnalare:

- Assicurarsi di parlare con il team prima della procedura chirurgica in modo da sapere esattamente cosa aspettarsi dopo l'intervento.
- Dopo l'intervento, l'area dell'incisione potrebbe essere dolorante. Un impacco freddo per 20 minuti può aiutare ad alleviare il gonfiore.
- Può essere utile dormire con la testa e le spalle sollevate affinché i polmoni si espandano e permettano di respirare meglio.
- A meno che il chirurgo non abbia indicato espressamente di restare a letto, sarebbe utile alzarsi, sedersi su una sedia più volte al giorno e camminare un po', aumentando ogni giorno il tempo in cui si rimane fuori dal letto.
- Il primo o il secondo giorno dopo l'intervento chirurgico, occorrerebbe prendere regolarmente degli antidolorifici per facilitare gli spostamenti; tuttavia, prima si interromperà l'assunzione di farmaci antidolorifici, più energia si conquisterà.
- Mangiare spesso e a piccoli pasti. Questi ti permetteranno di avere energia per tutta la giornata senza avere lo stomaco pieno, il che potrebbe interferire con la respirazione. Assicurati anche di bere molti liquidi.

- Rispetta tutti gli appuntamenti con il tuo team sanitario e segnala eventuali sintomi che pensi che non siano normali!

Le informazioni presentate in *Navigating Lung Cancer 360 of Hope* non intendono sostituire i consigli forniti dal medico. Si consiglia invece di seguire le istruzioni fornite dal proprio team sanitario. Contatta il medico per qualsiasi domanda o dubbio.

CHEMIOTERAPIA PER IL TRATTAMENTO DEL NSCLC

Domande per il tuo medico in merito alla chemioterapia:

- Riceverò un farmaco o una combinazione di farmaci?
 - Quali sono i vantaggi della chemioterapia?
 - Quando inizierà il trattamento e per quanto tempo durerà?
 - Con che frequenza riceverò la chemioterapia?
 - Dove devo andare per il trattamento?
 - Avrò bisogno di qualcuno che mi aiuti a tornare a casa dopo la chemioterapia?
 - Come sapremo che il trattamento sta funzionando?
 - Di quali effetti collaterali dovrei informarvi?
 - Posso prevenire o curare uno qualsiasi degli effetti collaterali?
 - Avrò effetti collaterali dopo che il trattamento sarà stato completato?
 - Posso prendere vitamine mentre sono in terapia con chemioterapia?
 - Devo mangiare determinati cibi o evitarne altri?
-

La chemioterapia può essere utilizzata per trattare il polmone dallo stadio I allo stadio IV, sia nel NSCLC che nel cancro del polmone a piccole cellule (SCLC), in forma limitata ed estesa.

Quando viene utilizzata la chemioterapia per il trattamento del cancro ai polmoni?

L'oncologo può usare la chemioterapia per distruggere o controllare la crescita del cancro nel corpo. È un trattamento contro il cancro che utilizza farmaci, in forma di compresse o per via endovenosa, che combattono la crescita delle cellule tumorali, uccidendole o impedendo loro di dividersi. L'oncologo può anche fare riferimento alla chemioterapia come terapia sistemica perché circola per tutto il corpo. La chemioterapia è prescritta dall'oncologo con un unico farmaco (**monochemioterapia**), o più farmaci

(**polichemioterapia** o chemioterapia di combinazione). Quando si usano diversi farmaci si parla anche di **regime chemioterapico**. Il tuo oncologo determinerà la dose e il tipo di regime chemioterapico in base al tipo istologico, allo stadio di malattia e al profilo molecolare del tumore. Di solito si riceve il trattamento chemioterapico in cicli, con brevi periodi di trattamento seguiti da un lungo periodo di recupero. Il primo regime chemioterapico è chiamato di **prima linea**. Se il trattamento di prima linea non è efficace, si può ricevere una nuova combinazione di farmaci chemioterapici, chiamata trattamento di **seconda linea**. La Food and Drug Administration, ente governativo statunitense che si occupa della regolamentazione dei prodotti alimentari e farmaceutici, classifica i diversi farmaci chemioterapici, a seconda che siano usati per la prima o per la seconda linea. Ciò significa che l'uso di ogni farmaco chemioterapico è stato approvato per la prima e/o seconda linea.

Nel NSCLC, i farmaci chemioterapici possono essere utilizzati come *terapia neoadiuvante*, cioè come trattamento che precede l'intervento chirurgico. L'oncologo può prescrivere una terapia neoadiuvante per ridurre il tumore in modo che l'intervento risulti più facile o più efficace.

I trattamenti chemioterapici neoadiuvanti sono solitamente utilizzati nel cancro in stadio IIIA. Il medico utilizzerà questi farmaci prima dell'intervento chirurgico. Dopo la chemioterapia, verrà eseguito l'intervento chirurgico e probabilmente verrà eseguita un'altra chemioterapia. A volte, l'oncologo prescrive trattamenti radioterapici e/o chemioterapici dopo i trattamenti chirurgici.

In tal caso, si parla di terapia *adiuvante*.

La terapia adjuvante è qualsiasi terapia che viene avviata dopo l'intervento chirurgico. L'oncologo potrebbe prescrivere una terapia adjuvante per uccidere cellule tumorali che potrebbero non essere state rimosse durante l'intervento chirurgico o che potrebbero essersi diffuse dal tumore primario.

"Numerosi studi clinici hanno mostrato un miglioramento statisticamente significativo dei risultati terapeutici, per l'utilizzo di due farmaci (doppietta) nel trattamento adiuvante nella malattia in stadio IB, stadio II e stadio III, così come nel trattamento di prima linea per la malattia in stadio IV. " —Shane Dormady, MD, PhD

Il chirurgo potrebbe non essere in grado di rimuovere con la chirurgia i tumori polmonari non a piccole cellule in fase avanzata. In questo caso, l'oncologo probabilmente prescriverà la chemioterapia per provare a distruggere le cellule tumorali o controllare la crescita del tumore. Un certo numero di regimi di chemioterapia possono essere usati per trattare il cancro del polmone non a piccole cellule. Questi sono solitamente usati per gli stadi III - IV del NSCLC. Per informazioni sui trattamenti SCLC, vedere il capitolo riservato al cancro del polmone a piccole cellule: trattamenti.

Se si ottiene una buona risposta dopo il trattamento di prima linea, l'oncologo potrebbe prescrivere una *terapia di mantenimento*. Esistono due tipi di terapia di mantenimento: mantenimento continuativo o mantenimento alternativo. Per la *terapia di mantenimento continuativa*, l'oncologo continuerà a utilizzare almeno uno dei farmaci chemioterapici utilizzati durante il trattamento di prima linea. Per il mantenimento alternativo, l'oncologo prescriverà un farmaco chemioterapico diverso, non utilizzato per il trattamento di prima linea.

Che tipo di chemioterapia potrebbe essere utilizzata?

Il tuo oncologo può prescrivere uno o più farmaci chemioterapici da utilizzare per via endovenosa od orale. Se il trattamento prevede farmaci in vena, essi verranno somministrati in ospedale o nel centro di infusione di un reparto oncologico. Se il trattamento prevede farmaci in forma di pillola, si potranno assumere a casa.

Quali farmaci specifici sono stati approvati dalla FDA per il NSCLC?

Noi ci rendiamo conto che le tabelle che seguono possano essere piuttosto pesanti da leggere ed assimilare. È importante, comunque, capire che per il NSCLC una chemioterapia a base di platino è la "ricetta" base. Ciò significa che in prima linea viene sempre utilizzato un farmaco a base di platino ed un altro chemioterapico. Quando si passa alla terapia di seconda, terza e quarta linea, molto spesso, i farmaci in tabella vengono usati uno alla volta.

CHEMIOTERAPICI - ANTI ANGIOGENETICI

NOME Commerciale	NOME Generico	TIPO CANCRO
Abitrexate, Folez, Folex PFS, Methotrexate LPF, Mexate AQ	Methotrexate	NSCLC/SCLC
Abraxane	nab-paclitaxel	SCLC
Adriamicina	doxorubicina	SCLC
Alimta	pemetrexed disodico	NSCLC
Gemzar	gemcitabina cloridrato	NSCLC
Paraplat, Paraplatin	carboplatino	NSCLC/SCLC
Platinol, Platinol AQ	cisplatino	NSCLC/SCLC
Taxotere	docetaxel	NSCLC
Toposar, VePesid	etoposide	SCLC
Avastin	bevacizumab	NSCLC
Cyramza	ramucirumab	NSCLC
Afinitor	everolimus	Tumori Neuroendocrini
Mvasi	bevacizumab	NSCLC

IMMUNOTERAPICI

NOME Commerciale	NOME Generico	Tipo di Cancro / sede del Checkpoint Immunitario attaccato dal farmaco
Imfinzi	Durvalumab	NSCLC / PD-L1
Keytruda	pembrolizumab	NSCLC / PD-L1
Opdivo	nivolumab	NSCLC / PD-L1
Tecentriq	atezolizumab	NSCLC / PD-L1
Yervoy	ipilimumab	NSCLC / CTLA-4

FARMACI MIRATI

Nome Commerciale	Nome generico	Mutazione	Tipo di cancro
Alecensa	alectinib	ALK	NSCLC
Alunbrig	brigatinib	ALK	NSCLC
Gavreto	pralsetinib	RET	NSCLC
Gilotrif	afatinib	EGFR	NSCLC
Iressa	gefitinib	EGFR	NSCLC
Lobrena	lorlatinib	ALK	NSCLC
Portrazza	necitumumab	EGFR	NSCLC (squamoso)
Retevmo	selpercatinib	RET	NSCLC
Rozlytrek	entrectinib	NTRK, ROS1	NSCLC

Tabrecta	capmatinib	MET	NSCLC
Tafinlar + Mekinist	dabrafenib + trametinib	BRAF	NSCLC
Tagrisso	osimertinib	EGFR	NSCLC
Tarceva	erlotinib	EGFR	NSCLC
Vitrakvi	larotrectinib	NTRK	NSCLC
Vizimpro	dacomitinib	EGFR	NSCLC
Xalkori	crizotinib	ALK, ROS1	NSCLC
Zykadia	ceritinib	ALK	NSCLC

Vantaggi del trattamento chemioterapico:

- Può curare il cancro.
- Può rallentare la crescita del cancro.
- Può impedire la diffusione del cancro.
- Può uccidere le cellule tumorali che potrebbero essersi diffuse ad altre parti del corpo, partendo dal tumore primario (metastasi).
- Può ridurre il tumore prima dell'intervento chirurgico.
- Può distruggere le cellule tumorali ancora presenti dopo l'intervento chirurgico e / o la radioterapia.
- Può alleviare i sintomi causati dal cancro.

Svantaggi dei trattamenti chemioterapici:

- Potrebbe essere necessario più di un regime chemioterapico.
- Vi sono importanti effetti collaterali.

Cosa aspettarsi dal regime chemioterapico:

- Se il piano di trattamento consiste in molti trattamenti con farmaci chemioterapici in vena, l'oncologo potrebbe suggerire di creare un sito permanente per l'infusione dei liquidi, o *port*, messo sotto la pelle vicino alla clavicola. Questo accesso consente un facile passaggio dei farmaci al sangue proteggendo le vene delle braccia.
- A meno che non si sviluppino complicazioni che richiedano il ricovero in ospedale, il team sanitario probabilmente fornirà i trattamenti su base ambulatoriale, presso l'ospedale o il centro oncologico.

Se il farmaco chemioterapico è per via orale, l'oncologo indicherà con precisione come e quando assumere la pillola a casa.

Possibili effetti collaterali della chemioterapia:

Gli effetti collaterali della chemioterapia dipendono dal tipo di sostanza, dalla durata del trattamento e dalla reazione del corpo ai

farmaci chemioterapici. Anche se l'elenco non è esaustivo, si possono riscontrare:

- Stanchezza.
- Sensazione di debolezza, perdita di forza.
- Nausea e vomito.
- Perdita di capelli.
- Riduzione dei globuli bianchi ed aumento delle possibilità di infezione.
- Riduzione dei globuli rossi ed aumento del rischio di anemia.
- Cambiamenti della pelle e delle unghie.
- Neuropatia periferica (formicolio, bruciore, debolezza o intorpidimento alle mani o ai piedi).

Possibili effetti a lungo termine della chemioterapia:

- Menopausa.
- Infertilità (se si è in età fertile, è necessario parlare con il medico sulle possibili opzioni per la conservazione della fertilità).
- Danni al cuore o ai polmoni.
- Malattia ossea (fragilità / necrosi)

TERAPIA CON RADIAZIONI PER IL TRATTAMENTO DEL CANCRO DEL POLMONE

Quando viene utilizzata la radioterapia per trattare il cancro ai polmoni?

L'oncologo può prescrivere la radioterapia tradizionale come parte del piano di trattamento. Vengono utilizzati i raggi X ad alta energia per distruggere il cancro. Poiché la radiazione è focalizzata direttamente sul tumore, viene indicata come terapia locale perché mirata direttamente al cancro.

Talvolta i trattamenti radianti vengono somministrati insieme alla chemioterapia. L'associazione di due o più modalità terapeutiche è spesso chiamata "terapia combinata". La terapia di combinazione può avere più effetti collaterali rispetto alle sole radiazioni o alla sola chemioterapia, ma può anche essere più efficace nel distruggere le cellule tumorali.

Domande da porre al medico in merito alla radioterapia:

- Qual è la probabilità che la radioterapia funzioni per me? Se funziona, quali sono le possibilità che il cancro ricresca nella stessa sede od in altre sedi?
- Quali sono le possibilità che il cancro si diffonda se non mi sottopongo alla radioterapia?
- Come verrà somministrata la radioterapia?
- Quanti trattamenti riceverò a settimana e per quanto tempo?
- Quali effetti collaterali dovrei aspettarmi e come gestirli?
- Avrò anche bisogno di altri tipi di trattamento, come la chemioterapia, la chirurgia o la terapia ormonale? Se è così, quando li riceverò e in quale ordine?

- Avrò bisogno di una dieta speciale durante o dopo il mio trattamento con radiazioni?
 - Posso guidare venendo o tornando dal centro radioterapico? E' consigliabile portare un amico o un membro della famiglia?
 - Potrò continuare a svolgere le mie normali attività durante il trattamento? In caso contrario, dopo quanto tempo dal trattamento sarò in grado di riprenderle? In particolare per quanto riguarda il mio lavoro, l'esercizio aerobico e l'attività sessuale?
 - Come posso aspettarmi di sentirmi durante il trattamento e nelle settimane successive alla radioterapia?
 - Di quali sintomi / problemi dovrei parlarvi dopo le radiazioni?
 - Dopo aver completato il trattamento, quanto spesso dovrò tornare per i controlli?
-

Esistono diversi tipi di radiazioni?

Irradiazione a fascio esterno

Il tipo più comune di radioterapia per il trattamento del cancro ai polmoni è la radiazione fornita da un "raggio esterno" che attraversa il corpo. Questo trattamento utilizza una macchina chiamata acceleratore lineare in grado di trattare il cancro con fotoni ad alta energia, o "raggi X" mirati al tumore. I raggi X distruggono il DNA delle cellule tumorali, impedendone la sopravvivenza. La radiazione a fascio esterno può essere usata per trattare i tumori polmonari, sia a piccole cellule che non a piccole cellule ed in tutti gli stadi di malattia. Il radioterapista spiegherà il tipo di trattamento consigliato nel tuo caso particolare. Il trattamento con radiazioni a fascio esterno dura di solito da 6 a 8 settimane. I diversi tipi di radiazione a fascio esterno sono:

• **Radioterapia conformazionale (3-D)**

Uno dei tipi più comuni di radioterapia a fasci esterni è la radioterapia tridimensionale o conformazionale (3D CRT). Questo tipo di radioterapia inizia con l'acquisizione di molteplici immagini radiologiche che formeranno un'immagine tridimensionale (3-D) del tumore e dei tessuti normali che lo circondano. Il tuo team sanitario utilizzerà le immagini 3-D per pianificare un trattamento individualizzato che eroga radiazioni direttamente al tumore e all'area circostante, utilizzando più fasci per colpire il tumore, ma limitando la quantità di radiazioni al tessuto sano circostante.

• **Radioterapia a modulazione di intensità (IMRT)**

La radioterapia a intensità modulata, più comunemente chiamata IMRT, è una forma avanzata di terapia 3D CRT. Il radioterapista utilizzerà software e hardware specializzati a focalizzare piccoli "fasci di radiazioni" per trattare, con maggiore precisione, il tumore, limitando ancor di più la dose al tessuto sano. Ciò consente al medico di curare i tumori che potrebbero essere stati considerati non trattabili in passato, perché troppo vicini agli organi sani.

In alcuni casi, potrebbero esserci meno effetti collaterali rispetto alle radiazioni convenzionali. I tempi di trattamento IMRT possono essere più lunghi rispetto ad altre tecniche perché è lunga la preparazione quotidiana per ciascuna seduta (l'impostazione tecnica deve essere molto accurata e richiede misurazioni multiple).

• **Radioterapia con guida d'immagine (IGRT)**

Uno dei problemi per il trattamento radiante del cancro ai polmoni è che il tumore si muove mentre si respira. Con la radioterapia con guida d'immagine (IGRT), il fascio di radiazioni si accende solo quando il tumore si trova nel percorso del fascio. L'IGRT è un altro trattamento con radiazioni che colpisce solo il tumore, limitando l'esposizione del tessuto normale intorno al tumore.

• **Volumetric Arc Therapy (VMAT)**

Volumetric Arc Therapy (VMAT) è la forma più avanzata di IMRT. Permette il trattamento del tumore mentre la macchina è in movimento. Questo significa che il trattamento potrà essere più veloce.

Radiochirurgia

Un altro modo per trattare il cancro ai polmoni è costituito dalla radiochirurgia, chiamata anche “**radioterapia stereotassica.**” La radiochirurgia non comporta un vero e proprio intervento chirurgico, ma utilizza molti fasci di radiazioni puntiformi che si concentrano su una piccola area e la trattano con dosi molto alte di radiazioni.

Quando la radiochirurgia viene utilizzata per i tumori ai polmoni o in altre parti del corpo (esterne alla testa), si chiama “**radioterapia corporea stereotassica**” (SBRT) . La SBRT può essere fornita da un dispositivo di irradiazione tradizionale o da una macchina appositamente progettata per la radiochirurgia. La SBRT può essere utilizzata al posto della chirurgia tradizionale in alcuni pazienti con malattia in stadio iniziale che non possono o scelgono di non sottoporsi a un intervento chirurgico. Nuovi studi pubblicati nel 2011 hanno dimostrato che con la radiochirurgia i risultati sono buoni o migliori rispetto alla chirurgia tradizionale in alcuni pazienti in stadio I. ¹²⁻¹³

Un tipico ciclo di trattamento di radiochirurgia richiede da 1 a 5 trattamenti, invece di 6 o 7 settimane con altri tipi di radiazioni a fascio esterno. Ogni trattamento SBRT può durare alcune ore.

Cosa aspettarsi dalla radioterapia

La radiazione a fascio esterno viene solitamente somministrata una volta al giorno per 6 / 8 settimane. Durante il trattamento, si è sdraiati su un tavolo e la macchina si muoverà intorno al paziente. Il trattamento è indolore, proprio come eseguire una radiografia del

torace o una radiografia dentale. Per verificare che il paziente sia nella posizione corretta, il tecnico di radiologia posiziona piccoli punti sotto forma di un tatuaggio dove puntare il raggio. Si rimane sdraiati per 15-30 minuti a seconda della durata del trattamento. Sebbene ogni singolo trattamento sia indolore, è possibile che possano svilupparsi effetti collaterali nel corso del trattamento:

- La pelle può apparire scottata come a seguito di una lunga esposizione al sole. La gestione di questo effetto consiste nell'utilizzo di creme che in pochi settimane risolveranno il problema.
- Un affaticamento lieve o moderato può iniziare a farsi sentire dopo le prime settimane di trattamento. La stanchezza raggiungerà il picco entro la fine del trattamento. Circa 4-8 settimane dopo la fine del trattamento, la stanchezza dovrebbe essere molto mitigata, mentre potrebbe peggiorare se si riceve una combinazione di chemioterapia e radiazioni.
- L'esofago è spesso esposto a radiazioni durante il trattamento del cancro del polmone.
- Dopo l'inizio del trattamento (da 3 a 4 settimane) potrebbe comparire un temporaneo mal di gola e difficoltà di deglutizione. In questo caso, bisogna mangiare cibi morbidi o liquidi, più facili da deglutire in questa fase, mentre il medico può prescrivere farmaci per alleviare il disagio. Dopo 2 o 3 settimane dal completamento della radioterapia, tali effetti avversi dovrebbero migliorare.
- Durante la radioterapia potrebbe comparire una tosse temporanea o un cambiamento nella respirazione. Questo di solito viene gestito con farmaci per la tosse e talvolta con un breve terapia di steroidi.
- La polmonite da radiazioni è una complicanza che si verifica nel 5-15% dei pazienti e in genere compare da 2 a 6 mesi dopo il completamento del trattamento.¹⁴ Questo è un effetto collaterale particolarmente importante perché, se non trattata, la polmonite può essere molto grave. Se si sviluppa mancanza di respiro, dolore al petto quando si respira, tosse o febbre di poche linee, dopo aver terminato la radioterapia, occorre segnalare i sintomi al radioterapista. La

polmonite viene solitamente diagnosticata con una radiografia del torace e viene trattata con steroidi. Con un trattamento appropriato, probabilmente non rimarranno problemi duraturi.

- La fibrosi da radiazioni è la cicatrizzazione del polmone che si sviluppa dopo il trattamento con radiazioni. La quantità di cicatrici dipende da quanto fosse normale il polmone pre-trattamento e dalla dose di radiazioni ricevute. La fibrosi può causare mancanza di respiro e tosse. L'oncologo potrebbe prescrivere ossigeno, se si sviluppa una fibrosi da raggi.

Vantaggi della radioterapia

- Può curare il cancro.
- Può essere utilizzata per ridurre la massa tumorale, per alleviare il dolore o rendere possibile un intervento chirurgico.

Svantaggi della radioterapia

- Effetti collaterali come quelli sopra elencati.
- A meno che il paziente non sia sottoposto a radiochirurgia, l'impegno è ogni giorno per diverse settimane.

SUGGERIMENTO: Chiedi al tuo oncologo di verificare la presenza di polmonite da raggi durante il tuo controllo a 6 mesi dalla fine del trattamento radiante.

TERAPIA CON PROTONI

La terapia protonica (chiamata anche terapia con fascio di protoni) è un tipo di radioterapia che utilizza, anziché i raggi X, i protoni. Un protone è una particella, carica positivamente, che fa parte del nucleo dell'atomo ed è presente, pertanto, in tutti gli elementi chimici come l'idrogeno o l'ossigeno. Ad alta energia, i protoni possono distruggere le cellule tumorali.

Come la radiazione a raggi X standard, la protonterapia è un tipo di radiazione a fasci esterni. Senza provocare alcun dolore, le radiazioni di protoni attraversano la pelle, una volta partite da una macchina esterna al corpo. Le dosi di radiazione sono inferiori per tessuti normali circostanti il tumore: circa il 60% in meno, a seconda della posizione dello stesso.

La radioterapia tradizionale può danneggiare il tessuto attorno al tumore. Tuttavia, con la protonterapia, l'energia dei protoni colpisce il sito del tumore, erogando, come già detto, una dose minore al tessuto sano circostante. Con il trattamento standard a raggi X, i medici potrebbero dover ridurre la dose di radiazioni per limitare gli effetti collaterali derivanti da danni ai tessuti sani. Con il trattamento con protoni, i medici possono selezionare una dose appropriata, sapendo che probabilmente ci saranno meno effetti collaterali precoci e tardivi per le radiazioni sul tessuto sano.

Rispetto alla radioterapia standard, la protonterapia ha diversi vantaggi: riduce il rischio di danni da radiazioni ai tessuti sani; può consentire una maggiore dose di irradiazione da indirizzare ad alcuni tipi di tumori; può provocare un numero minore e meno grave di effetti collaterali (come anemia/leucopenia, stanchezza e nausea), durante e dopo il trattamento.

(Fonte: Cancer.net)

OTTIENI IL TRATTAMENTO GIUSTO AL MOMENTO GIUSTO

Nuovi modi per comprendere e curare il cancro ai polmoni vengono testati e approvati più rapidamente che mai. Conoscere le opzioni di trattamento ti rende un membro attivo all'interno del tuo team di cura.

Per la navigazione fra le tue opzioni di trattamento, chiamate i nostri specialisti al numero 1.800.298.2436 o visitate lungmatch.org.

Metastasi cerebrali

La radioterapia è comunemente usata per trattare le metastasi cerebrali da cancro ai polmoni. In alcuni casi, le radiazioni vengono utilizzate per cercare di prevenire le metastasi cerebrali nelle persone che si trovano ad alto rischio di svilupparle.

La radiazione a fascio esterno viene utilizzata per il trattamento dell'intero cervello. Questo tipo di radioterapia (cosiddetta “panencefalica”) viene utilizzata sia per i tumori endocerebrali noti (che possono essere visualizzati con i test di imaging), sia per la eventuale presenza di cellule anormali (che potrebbero essere viste solo con un microscopio). L'oncologo prescriverà trattamenti della durata di 2 - 4 settimane. La irradiazione di tutto l'encefalo può provocare deficit di memoria e di lucidità, a meno che non venga evitato completamente l'ippocampo. Evitando l'irradiazione all'ippocampo si riducono al minimo i rischi.

La radiochirurgia è un trattamento che prende di mira solo i tumori visibili di 3-4 cm. Esistono vari modi per trattare le metastasi del cervello con i diversi dispositivi radiochirurgici disponibili in commercio, inclusi l'acceleratore lineare, la Gamma Knife ® , la Cyberknife ® , gli apparecchi Novalis e TrueBeam ™ . Tutti questi trattamenti utilizzano raggi X ad alta energia per colpire i tumori con una dose particolarmente

elevata e non ci sono dati clinici che indichino la superiorità di una o dell'altra fra le tecniche suddette.

A volte, la radiochirurgia viene utilizzata in combinazione con la radioterapia dell'intero cervello. Questa combinazione di modalità terapeutiche può funzionare bene perché l'irradiazione dell'intero cervello cura la malattia microscopica con bassa dose di radiazioni mentre la radiochirurgia fornisce una dose elevata di radiazioni direttamente ai tumori visibili.

Gli effetti collaterali delle radiazioni al cervello variano a seconda del tipo di trattamento, ma possono includere affaticamento, debolezza, perdita di capelli ed effetti neurologici a lungo termine (perdita di memoria e problemi di linguaggio).

Nuovi tipi di radioterapia sperimentale per il cancro ai polmoni

Brachiterapia

La brachiterapia consiste nella somministrazione di radiazioni attraverso il posizionamento di materiale radioattivo all'interno del corpo, in prossimità del tumore da curare. I radioisotopi sono impiegati per un periodo di tempo specifico o possono essere lasciati nella zona in modo permanente. A differenza della radiazione a fascio esterno, la brachiterapia è un tipo di radioterapia interna.

- **Brachiterapia endoluminale ad alto dosaggio (HDR).** Nel trattamento con brachiterapia HDR, lo pneumologo inserisce nel tumore polmonare, attraverso un broncoscopio ed utilizzando un piccolo catetere, una dose elevata di materiale radioattivo, che viene lasciata temporaneamente e poi rimossa.
- **Brachiterapia a rete.** Questo tipo di brachiterapia utilizza radioisotopi permanenti (chiamati mesh) che vengono posizionati nell'area in cui si trovava il tumore dopo la sua

rimozione chirurgica. La brachiterapia a rete fornisce una dose precisa di radiazioni e riduce il rischio di recidiva.

Elettroporazione NanoKnife

Il sistema di elettroporazione irreversibile (IRE) NanoKnife® è un tipo di trattamento che utilizza energia elettrica per distruggere i tumori dei tessuti molli. Le sonde sono posizionate nel tumore e brevi impulsi elettrici vengono inviati attraverso le sonde.

È molto importante comprendere le opzioni di trattamento per le metastasi cerebrali. Chiedi al medico quale regime di trattamento è disponibile per te e qual è il migliore per la tua situazione.

TERAPIA PNEUMOLOGICA

La **pneumologia interventistica** è una specialità della pneumologia che si concentra sul trattamento del cancro ai polmoni e di altre malattie delle vie aeree. Viene eseguita da uno pneumologo, con una formazione avanzata in tecniche mininvasive, che sarà coinvolto con il team nella diagnosi, nella stadiazione e nel trattamento del cancro ai polmoni. Uno pneumologo di solito eseguirà una o più procedure diagnostico/terapeutiche che assisteranno l'opera dell'oncologo, del chirurgo toracico e/o del radioterapista.

I vantaggi della terapia polmonare interventistica sono:

- (1) si tratta di procedure meno invasive;
- (2) più precise biopsie e possibilità di trattamenti endobronchiali
- (3) riduzione dei tempi di recupero.

Lo pneumologo descriverà i vantaggi e i rischi di ciascuna procedura.

Procedure bioptiche

Broncoscopia a navigazione elettromagnetica TM: nota anche come ENB.TM Tale procedura viene eseguita da uno pneumologo o da un chirurgo toracico. Esse forniscono un approccio minimamente invasivo per accedere alle aree difficili da raggiungere, facilitando la diagnosi.

A differenza di una broncoscopia tradizionale, i dispositivi utilizzati in una procedura ENB creano una mappa guidata da immagini in tempo reale per consentire all'operatore di accedere alle regioni più profonde dei polmoni. Ciò consente di vedere tumori e nodi che non possono essere visti diversamente o che non sono accessibili da un broncoscopio tradizionale, il che rende non necessarie le tecniche chirurgiche più invasive e gli interventi esplorativi. Questa tecnologia è raccomandabile se:

- non è possibile sottoporsi a procedure più aggressive;
- sono presenti più tumori;
- si desidera una diagnosi e/o una stadiazione prima di sottoporsi a un intervento chirurgico;
- è necessario apporre un marker di posizionamento al momento della biopsia, per una eventuale successiva radiochirurgia stereotassica;
- si vuole ottenere tessuto polmonare aggiuntivo per i test genetici.

Ultrasuoni endobronchiali (EBUS) e ultrasuoni con sonda radiale (REBUS). Con EBUS o REBUS, lo pneumologo utilizza un broncoscopio contenente una microsonda ad ultrasuoni. Questa tecnica è indicata per eseguire biopsie su più lesioni. La procedura è molto più accurata e il rischio di forare un vaso sanguigno è minimo, perché lo pneumologo può vedere l'ago mentre viene posizionato all'interno del tumore. Si può utilizzare questa tecnica per eseguire la biopsia dei linfonodi al centro del torace (EBUS) o nelle aree polmonari periferiche (REBUS).

Imaging a banda stretta. L'imaging a banda stretta utilizza una luce a lunghezze d'onda specifiche che possono rilevare vasi sanguigni anomali nelle vie aeree. Questi vasi anomali possono indicare la crescita di un tumore. Usando questi vasi anormali, lo pneumologo potrebbe essere in grado di eseguire una biopsia durante la broncoscopia. Sebbene non completamente validata da dati scientifici, questa tecnica può essere utilizzata come strumento supplementare in alcuni casi.

Procedure di trattamento e gestione dei sintomi

Coagulazione al plasma con argon (APC)

Per eseguire questa procedura, lo pneumologo utilizzerà la tecnologia APC, sia per distruggere i tumori che per interrompere un sanguinamento. Tale tecnologia si basa sull'utilizzo di un getto di gas argon che riscalderà delle aree bronchiali specifiche, senza dover entrare in contatto diretto con la zona interessata. Di conseguenza, si potrà trattare un'area più ampia, il che spesso accorcia il tempo della procedura.

Criochirurgia, laser

Usando un broncoscopio, lo pneumologo può usare la crioterapia (terapia del freddo) per distruggere i tumori nelle vie aeree congelandone il tessuto. Lo pneumologo applicherà una sonda super raffreddata in prossimità del tumore. Questa procedura viene spesso utilizzata attraverso un interruttore, che sincronizza l'erogazione della corrente elettrica con l'arrivo del gas sulla superficie del tessuto tumorale, causando la sua essiccazione e la coagulazione dei vasi.

Posizionamento di marker per una successiva radioterapia stereotassica

Alcuni tumori non possono essere trattati con la chirurgia tradizionale, ma possono rispondere molto bene alla radiochirurgia stereotassica. Per esser certi che la successiva radioterapia stereotassica (SBRT) venga fatta nella posizione esatta del tumore, i “fiducial marker SuperLock™ di Covidien” (tecnologia all'avanguardia e validata) vengono posizionati dentro o vicino al tumore, mentre si effettuano le varie procedure biottiche (magari utilizzando il sistema superDimension™ di Covidien). Un marker “fiduciale” è semplicemente un piccolissima quantità di oro o di platino che viene posizionata attorno a un tumore per fungere da punto di riferimento radiologico.

Brachiterapia ad alto dosaggio (HDR), chiamata anche brachiterapia immagine-guidata (IGBT)

Usando una sorta di strumento radiologico, lo pneumologo posiziona un catetere nel tumore polmonare che rilascia isotopi radioattivi. Questa tecnica riduce al minimo i danni al tessuto polmonare e fornisce una dose maggiore di radiazioni al tumore; di conseguenza più cellule tumorali vengono distrutte.

Stenting delle vie aeree

Gli stent delle vie aeree sono divaricatori metallici cilindrici espandibili che lo pneumologo può utilizzare per raggiungere i bronchi, normalmente aperti, che sono stati occlusi o ristretti a causa del tumore polmonare o di tessuto cicatriziale. Alcuni stent ricoperti possono essere utilizzati anche per evitare che il cancro riprenda a crescere nel bronco disostruito, compromettendo la funzione polmonare.

Pleuroscopia

Quando una laparoscopia viene eseguita nel torace, si chiama *pleuroscopia* o *toracosopia*. Un piccolo strumento con una telecamera viene inserito nella cavità toracica attraverso un'incisione cutanea molto piccola, consentendo allo pneumologo di eseguire procedure diagnostiche e terapeutiche all'interno del torace.

Broncoplastica con palloncino

Una broncoplastica con palloncino è una tecnica che lo pneumologo può utilizzare per aprire le vie aeree ristrette e che si serve, appunto, di un palloncino. È molto simile al modo in cui vengono aperte le arterie coronarie durante un'angioplastica cardiaca. La broncoplastica è particolarmente utile quando una via aerea è ristretta a causa di cicatrici dopo una tracheotomia, per esempio. In base alla posizione della stenosi, questa può essere allargata utilizzando un broncoscopio flessibile o rigido. Può anche essere fatta prima del posizionamento dello stent.

ALTRE OPZIONI DI TRATTAMENTO

Terapia fotodinamica (PDT)

La terapia fotodinamica è un trattamento oncologico che utilizza un farmaco fotosensibilizzante, ad esempio il porfimer sodico (nome commerciale Photofrin®), e un certo tipo di luce per uccidere le cellule tumorali.

Una volta iniettato in una vena, il farmaco fotosensibilizzante viene esposto a determinate lunghezze d'onda della luce e diventa attivo. Questa attivazione del fotosensibilizzante produce la liberazione di radicali liberi di ossigeno che uccidono il tumore e le cellule vicine, oltre ai vasi sanguigni vicini che alimentano il tumore. Il fotosensibilizzatore potrebbe anche attivare il sistema immunitario, aiutandolo a distruggere le cellule tumorali, ma con un differente meccanismo d'azione.

La PDT viene solitamente usata solo su piccoli tumori poiché la luce utilizzata non può passare attraverso tumori più grandi. E' spesso utilizzata per alleviare i sintomi di un carcinoma polmonare che sta bloccando le vie aeree.

Si potrà utilizzare la terapia fotodinamica insieme ad altre terapie come la chemioterapia e/o la radioterapia.

La PDT viene eseguita solo in centri accademici selezionati. In generale, esegue la procedura uno pneumologo o un radiologo interventista, oppure un chirurgo specializzato nella tecnica.

La Food and Drug Administration (FDA) ha approvato la PDT per il trattamento di carcinoma polmonare non a piccole cellule quando il tumore non può essere trattato con altri metodi. La FDA ha anche approvato la PDT per alleviare i sintomi causati dai tumori che bloccano le vie aeree del polmone.

Vantaggi della PDT:

- Provoca pochi danni ai tessuti sani
- È meno invasiva della chirurgia per rimuovere i tumori
- Può essere fatta in regime ambulatoriale
- Fornisce una terapia mirata direttamente al tumore

Svantaggi della PDT:

- Non è possibile trattare tumori molto grandi o tumori nelle cavità interne del corpo poiché la luce può passare solo attraverso piccole quantità di tessuto
- In generale, la PDT non può essere utilizzata per i tumori che hanno metastatizzato in altre aree

Cosa aspettarsi con PDT:

- La PDT viene solitamente eseguita durante una visita ambulatoriale o una breve degenza ospedaliera
- Un membro del team sanitario inietterà il farmaco fotosensibilizzante 24-72 ore prima della procedura
- Il farmaco verrà assorbito da tutte le cellule ma rimarrà nelle cellule tumorali più a lungo che in quelle normali
- Dopo che il fotosensibilizzatore ha lasciato la maggior parte delle cellule normali, il tumore è esposto alla luce speciale che attiva il farmaco e uccide le cellule tumorali

Effetti collaterali della PDT:

- Il porfimer sodico (fotosensibilizzatore utilizzato nella terapia fotodinamica) può rendere la pelle e gli occhi sensibili alla luce per circa 6 settimane dopo l'iniezione. Si dovrebbe evitare la luce solare diretta durante il periodo dei trattamenti.
- Il trattamento può comunque causare ustioni, gonfiore, dolore e cicatrici nel tessuto sano.
- La PDT può causare effetti collaterali temporanei, inclusi tosse, difficoltà a deglutire, mal di stomaco, respiro doloroso o mancanza di respiro

Terapia vaccinale

Negli Stati Uniti sono in corso ricerche e sperimentazioni cliniche sull'uso di un "vaccino contro il cancro ai polmoni." In questo trattamento, il vaccino viene utilizzato per stimolare la produzione di anticorpi. Gli anticorpi prodotti dal tuo sistema immunitario dovrebbero prendere di mira le cellule cancerose per distruggerle. Vedi il capitolo Studi Clinici per ulteriori informazioni su come trovare studi clinici nella tua zona.

RIEPILOGO DELLE OPZIONI DI TRATTAMENTO PER NSCLC: STADI I, II, III E IV

Di seguito è riportato un riepilogo delle opzioni di trattamento per le persone con diagnosi di NSCLC.

Stadio 0: il cancro del polmone allo stadio 0 è un cancro che si trova solo nel rivestimento delle vie aeree.

Viene scoperto attraverso l'esame citologico dell'espettorato, di solito quando si partecipa a uno studio di screening polmonare o perché si è considerati ad alto rischio. Il cancro del polmone allo stadio 0 è anche noto come *carcinoma in situ*.

I carcinomi in situ sono tumori presenti solo in pochi strati di cellule e sono totalmente contenuti nel rivestimento delle vie aeree, tuttavia possono progredire, divenendo cancri invasivi. I trattamenti standard possono includere la resezione chirurgica, di solito mediante segmentectomia o resezione a cuneo. L'obiettivo del trattamento è rimuovere meno tessuto sano possibile. Occasionalmente, se il tumore è localizzato più centralmente, il chirurgo potrebbe dover eseguire una lobectomia.

Stadio I: se viene diagnosticato un cancro ai polmoni in stadio I, significa che il cancro è situato in un polmone e non si è diffuso ai linfonodi o al di fuori del torace.

In questa fase iniziale, la chirurgia è solitamente il trattamento standard. È possibile anche che l'oncologo raccomandi un approccio multi-trattamento in cui due o più tipi di trattamento vengono combinati. Il team discuterà con il paziente il tipo di intervento chirurgico migliore e se l'aggiunta di chemioterapia o radioterapia è appropriata. È utile parlare con l'oncologo dei potenziali rischi e benefici di ciascuna opzione di trattamento.

La rimozione chirurgica del cancro può essere eseguita attraverso varie tecniche inclusa la segmentectomia (rimozione di un piccolo segmento del polmone), lobectomia (rimozione di un lobo del polmone) o pneumonectomia (rimozione dell'intero polmone). Nel consigliare un trattamento, il chirurgo toracico e l'oncologo terranno conto dell'età e della salute generale del paziente, così come della posizione della lesione. Il chirurgo tenderà a rimuovere il meno possibile del polmone sano per preservare la massima funzionalità polmonare. L'oncologo valuterà se il paziente non è un candidato chirurgico in base all'età o alle altre condizioni di salute concomitanti che potrebbero richiedere un intervento chirurgico particolarmente rischioso. Se il paziente non è candidato per un intervento chirurgico, l'oncologo illustrerà le altre opzioni di trattamento, a partire dalla radioterapia.

Il tasso di sopravvivenza a cinque anni per il NSCLC in stadio I è di circa il 60-80% con la chirurgia.¹⁵ Tuttavia, anche nelle prime fasi del cancro ai polmoni, le cellule tumorali potrebbero essersi diffuse all'esterno del polmone e potrebbero non essere ancora visibili. Pertanto, l'oncologo potrebbe consigliare chemioterapia, radioterapia o immunoterapia, sia prima che dopo l'intervento chirurgico.

Stadio II: Circa il 30% del cancro del polmone viene diagnosticato in questa fase.¹⁶

Il tumore allo stadio II è localizzato in un polmone e può essere presente nei linfonodi sullo stesso lato del torace ma non nei linfonodi del mediastino. L'oncologo probabilmente identificherà ancora la chirurgia come il miglior trattamento di prima linea se l'età e le condizioni generali sono buone. Tuttavia, quando viene diagnosticato un NSCLC in stadio II, potrebbe essere necessario più di un tipo di trattamento per aumentare l'efficacia complessiva della terapia e prevenire le recidive.

Le opzioni chirurgiche sono generalmente le stesse per lo stadio I. La chirurgia è ancora il trattamento di scelta: lobectomia, pneumonectomia, resezione a cuneo o resezione a manicotto.

L'oncologo farà un'attenta valutazione della salute generale per determinare rischi e benefici della chirurgia. Per i tumori NSCLC in stadio II, i risultati della rimozione chirurgica indicano una sopravvivenza del 20-30% a 5 anni dall'intervento chirurgico.¹⁶

Se la chirurgia non ha potuto rimuovere tutto il tumore, l'oncologo raccomanderà la chemioterapia e/o la radioterapia come ulteriore trattamento oppure la radioterapia corporea stereotassica (SBRT) per uccidere le cellule tumorali rimanenti.

Stadio III: circa il 30% dei cancro del polmone viene diagnosticato in stadio IIIA o IIIB.¹⁷

Stadio IIIA: un tumore in stadio IIIA si è esteso ai linfonodi intorno alla trachea, fuori dal polmone. I linfonodi malati possono anche trovarsi vicino al diaframma o alla parete toracica dallo stesso lato del torace da cui si è sviluppato il cancro. Alcuni stadi IIIA possono essere trattati con un intervento chirurgico e altri no.

Se è possibile l'intervento chirurgico, l'oncologo può consigliare una combinazione di chirurgia, chemioterapia, radioterapia o una sperimentazione clinica con nuovi trattamenti. Poiché tutti i tumori sono diversi, l'oncologo e il team di trattamento deciderà

quali trattamenti devono essere effettuati e in quale ordine essi saranno più efficaci.

Se il tumore in stadio IIIA non può essere trattato con un intervento chirurgico, l'oncologo consiglierà una combinazione di chemioterapia, radiazioni esterne/interne o una sperimentazione clinica con nuovi trattamenti. Poiché tutti i tumori sono diversi, l'oncologo e il team di trattamento deciderà quali trattamenti devono essere effettuati e in quale ordine essi saranno più efficaci.

Stadio IIIB: un tumore allo stadio IIIB è un cancro che si è esteso ai linfonodi, nel collo o nel polmone del lato opposto a quello da cui è partito. È molto comune che l'oncologo consigli più di un tipo di trattamento: qualche combinazione di chemioterapia, radioterapia interna o esterna, chirurgia, immunoterapia o sperimentazioni cliniche. La tempistica di ogni trattamento sarà basata sull'età e sulla salute generale.

Stadio IIIC: un tumore allo stadio IIIC è un cancro che si è esteso ai linfonodi distanti dalla lesione primaria. In generale, la dimensione del tumore è di 5-7 cm o il tumore si è diffuso nelle vicinanze ad altri organi.

Stadio IV: circa il 40% del NSCLC viene diagnosticato allo stadio IV.¹⁸

In questo stadio il cancro si è diffuso in entrambi i polmoni o a parti più distanti del corpo. Una diagnosi di un tumore allo stadio IV deve includere uno o più delle seguenti caratteristiche:

- c'è almeno un tumore in ogni polmone;
- le cellule cancerose si trovano nel fluido intorno ai polmoni o al cuore;
- il cancro si è diffuso ad altre parti del corpo.

Anche in questo caso, il piano di trattamento individuale sarà sviluppato in base all'età e alla salute generale. Le opzioni di trattamento per il NSCLC in stadio IV possono includere radioterapia, chemioterapia, immunoterapia e terapia mirata. La radioterapia viene utilizzata principalmente per il controllo del dolore piuttosto che con l'intento di curare. Le opzioni di trattamento possono includere combinazioni di chemioterapia, immunoterapia o terapie mirate a specifici target molecolari, radioterapia a fasci esterni per controllare la crescita locale del tumore o brachiterapia se si hanno tumori che ostruiscono le vie aeree. Sono in corso studi su nuovi farmaci e su combinazioni di trattamenti e potrebbe essere disponibile una sperimentazione clinica.

Complicazioni della malattia in stadio IV

Metastasi ossee

Radioterapia palliativa

Spesso i pazienti in stadio IV hanno tumori alle ossa o metastasi ossee, che provocano dolore, ridotta capacità di movimento, anemia, fratture ossee e, in alcuni casi, se le metastasi sono alla colonna vertebrale, paralisi. Il trattamento è di solito la radioterapia per alleviare il dolore e ridurre il volume del tumore. Anche la chemioterapia può ridurre l'estensione delle metastasi ossee.

Fragilità ossea

La chemioterapia e le complicanze del cancro ai polmoni possono indurre fragilità ossea o osteoporosi. L'oncologo potrebbe prescrivere uno dei numerosi farmaci capaci di ridurre la fragilità ossea. E' consigliabile chiedere all'oncologo se e quali farmaci potrebbero essere utilizzati nel tuo caso.

Nota: prima di prendere uno di questi medicinali, l'oncologo potrebbe suggerire l'uso di integratori alimentari al fine di migliorare i livelli ematici di calcio e vitamina D.

Infusioni mensili di acido zoledronico (Zometa ®) o iniezioni sottocutanee di denosumab (Xgeva ®) sono utilizzate nei pazienti con ossa fragili al fine di prevenire fratture, la formazione di nuove lesioni ossee e per facilitare la guarigione di lesioni già esistenti.

Segnala all'oncologo se recentemente ti sei sottoposto a cure dentali prima di iniziare uno qualsiasi dei due farmaci suddetti poiché tali farmaci potrebbero causare la rottura dell'osso della mascella con conseguente perdita di denti, gonfiore e infezione dell'osso e delle gengive, oltre che perdita di tessuto gengivale. Assicurati che il dentista sappia che stai assumendo (o prenderai) uno di quei farmaci.

Sindrome da *deperimento* o *cachessia*

La sindrome da deperimento è la perdita di massa corporea che non può essere invertita mangiando correttamente.

Questa sindrome può causare perdita di peso, atrofia muscolare, estremo affaticamento, debolezza e perdita di appetito. Se si sviluppa la sindrome da deperimento, si potrebbe non essere in grado di tollerare la terapia oncologica. Quindi, è importante che il team tratti la sindrome da deperimento in modo aggressivo, anche prescrivendo steroidi. Alcuni farmaci in fase di sviluppo clinico, disponibili negli studi clinici, possono prevenire la sindrome da deperimento, se somministrati insieme alla chemioterapia di prima linea. Chiedi al medico se possa aver senso partecipare a una sperimentazione clinica per trattare la sindrome da deperimento.

Insufficienza Respiratoria

Per molte ragioni diverse, un malato di cancro ai polmoni può avere necessità di ossigeno. Ad esempio, per volare e/o andare in una località d'alta quota, ma anche in caso di accumulo di liquidi nel cavo pleurico, a causa della rimozione del lobo di un polmone o dell'intero polmone. Il tuo medico potrebbe ordinare una bombola di ossigeno per uso domestico e quando si è in viaggio.

Polmonite

Il cancro ai polmoni può, per molte ragioni, indebolire il sistema immunitario, mettendo il paziente a rischio polmonite. La polmonite è un'infezione del polmone ed è importante sospettarla se compare tosse continua o in peggioramento, nuovo dolore al petto, difficoltà a respirare e febbre. Potrebbe essere necessario il ricovero in ospedale per ricevere antibiotici per via endovenosa o potrebbe essere possibile curarsi a casa con antibiotici orali. La polmonite deve essere curata al più presto e bene, al fine di evitare più seri problemi respiratori e circolatori.

Liquido intorno ai polmoni o versamento pleurico

Questo accumulo di liquidi contiene spesso cellule tumorali. Provoca tosse e può causare una grave mancanza di respiro. Potrebbe richiedere una procedura chirurgica, chiamata *pleurodesi*, che ha lo scopo di ottenere l'adesione dei due foglietti pleurici ed eliminare la possibilità che lo spazio pleurico si allarghi a volontà, raccogliendo tutto il liquido che si va formando. Questa procedura prevede l'inserimento di un catetere toracico per inserire nel cavo pleurico sostanze chimiche che inducono una cicatrice, capace di "incollare" il polmone al suo rivestimento pleurico. Il catetere toracico deve rimanere inserito per alcuni giorni almeno fino a quando il liquido è stato completamente drenato dal polmone. Un'altra opzione è avere un catetere da drenaggio inserito nel cavo pleurico per circa 30 giorni. Ogni giorno il paziente o un caregiver collega il catetere a un semplice tubo a vuoto che svuota la raccolta del fluido. Quando non in uso, c'è

un tappo che chiude il tubo. Questa è una buona opzione che consente ai pazienti con versamento pleurico di stare a casa e ricevere la chemioterapia, se indicata.

Embolia

Il cancro può rendere il sangue più denso del solito e questo può portare a coaguli di sangue, che viaggiano attraverso il flusso sanguigno, finendo intrappolati nel polmone. Ciò determina una embolia polmonare, che, di solito, parte da una trombosi venosa profonda agli arti inferiori.

I sintomi dell'embolia polmonare includono improvvisa mancanza di respiro, dolore al petto ed emottisi. I sintomi della trombosi venosa profonda agli arti inferiori includono gonfiore o dolore intenso all'arto interessato. Entrambe queste condizioni possono essere trattate molto bene, una volta identificate. Quindi bisogna fare la massima attenzione ai sintomi suelencati.

TARGETED THERAPY



TERAPIE MIRATE

Chiedi al tuo oncologo di richiedere i test sui biomarcatori molecolari per determinare se vi è la possibilità di effettuare una terapia mirata

Terapia mirata e medicina personalizzata

Il tuo oncologo può prescrivere una "terapia mirata" se viene diagnosticato un cancro ai polmoni non a piccole cellule (NSCLC) in stadio III o IV. Puoi anche ricevere queste terapie dopo l'intervento chirurgico come terapia di mantenimento.

Cosa sono le terapie mirate?

La terapia mirata è un termine che potresti sentire usare e che descrive un tipo di trattamento del cancro del polmone che utilizza farmaci capaci di identificare ed attaccare le cellule tumorali in modo più specifico, risparmiando le cellule normali. Le cellule cancerose possono creare "proteine mutanti" ed essere caratterizzate da altre anomalie genomiche, come le "fusioni" che causano la mescolanza di due geni non correlati fra loro. Queste proteine mutanti e queste fusioni di geni sono ciò che causa la crescita, la divisione e la diffusione delle cellule tumorali nell'organismo e sono quindi ottimi obiettivi per i farmaci che agiscono come "missili guidati", in grado di attaccare solo queste proteine "mutate" o i loro geni anomali. Sebbene le terapie mirate abbiano anch'esse degli effetti collaterali, tali effetti sono generalmente meglio tollerati rispetto a quelli della chemioterapia.

Perché le terapie mirate sono importanti?

Poiché le alterazioni genomiche che guidano un cancro sono diverse in ogni tumore, le cure per ogni tumore saranno diverse. Questi trattamenti personalizzati che funzionano per un particolare cancro ai polmoni, potrebbero non funzionare per un altro. Le terapie mirate sono una linea relativamente nuova di ricerca e una nuova modalità di cura del cancro ai polmoni. Se il tuo oncologo non ha familiarità con i

test dei biomarcatori e le terapie mirate, è accettabile e consigliabile un secondo parere sulle tue opzioni di trattamento.

Quali sono le terapie mirate disponibili?

Sebbene molte mutazioni genetiche siano già state identificate nei tumori del polmone, per molte di esse non sono ancora disponibili terapie mirate efficaci. La ricerca di base e clinica, tuttavia, continua ad impegnarsi al fine di trovare trattamenti efficaci per ciascuna di queste alterazioni genomiche oggi non trattabili.

Attualmente, quattro mutazioni hanno disponibili terapie mirate efficaci e approvate dalla Food and Drug Administration (FDA) statunitense (*Nota del traduttore: anche in Italia dall'AIFA*). Queste alterazioni sono le mutazioni *dell'EGFR* e la mutazione *EGFR-T790M*, le fusioni *ALK* e le fusioni *ROS1*.

Se il tuo tumore risulta positivo ad alterazioni geniche, non comprese fra queste quattro, chiedi al tuo medico di entrare in uno studio clinico, come una possibile opzione di trattamento.

● Recettore del fattore di crescita epidermico (*EGFR*):

Circa il 15% dei pazienti con diagnosi di carcinoma polmonare non a piccole cellule presenta mutazioni nel gene *EGFR*. Il test dei biomarcatori per l'alterazione *dell'EGFR* può chiarire se alcuni tipi di farmaci mirati, gli inibitori della tirosin chinasi (TKI), sono utili nel trattamento del tuo cancro ai polmoni.

Se il tuo tumore è negativo alla mutazione *dell'EGFR* o, come si dice è... "*wild type* (di tipo selvatico)", il tuo oncologo potrebbe comunque prescrivere un inibitore della tirosin chinasi (TKI) poiché tale farmaco può rallentare la crescita del cancro. In genere, nel caso di tumori negativi alla mutazione *dell'EGFR*, i TKI saranno usati come trattamento di seconda linea dopo la chemioterapia.

• ***EGFR-T790M***: T790M è una mutazione puntiforme nel gene *EGFR* a cui è associata la resistenza ad alcuni farmaci mirati al recettore del fattore di crescita epidermico (*EGFR*), come ad esempio l'erlotinib. Se si ha un cancro ai polmoni positivo all'*EGFR* e questo diventa resistente ai farmaci anti-*EGFR*, la spiegazione potrebbe essere lo sviluppo di una nuova mutazione di "resistenza", la T790M. Circa il 60% di tutti i pazienti che rispondono alle prime terapie

mirate all'*EGFR*, come erlotinib, diventano, nel corso del tempo, resistenti alle stesse, perché i loro tumori hanno prodotto la mutazione T790M per bypassare l'effetto del TKI.

Sono stati approvati specifici esami sia sui preparati tissutali che nel sangue per diagnosticare la mutazione *EGFR-T790M*. Se risulti positivo al test dell'*EGFR-T790M*, esiste un farmaco, chiamato Tagrisso™ (Osimertinib) che è stato approvato per colpire questa mutazione.

- **Riarrangiamenti ROS:** circa l'1-2% degli individui con un NSCLC ha un'anomalia per cui il gene *ROS1* è fuso con una parte di un altro gene. Questi riarrangiamenti genetici sono chiamati "*traslocazioni ROS1*" o "*fusion ROS1*". Il gene *ROS1* produce una proteina chiamata ROS, che si trova all'interno della membrana delle cellule umane. Ci sono diverse terapie approvate per colpire specificamente il cancro del polmone positivo alla fusione *ROS1*.

- **Chinasi del Linfoma Anaplastico (ALK):** circa il 5% dei tumori polmonari non a piccole cellule è guidato nella sua crescita da fusioni del gene *ALK*. La fusione o il riarrangiamento di *ALK* producono una proteina *ALK* anormale che fa sì che le cellule si diffondano e crescano. Sono state approvate diverse terapie per il trattamento del carcinoma polmonare positivo per *ALK*.

Sono state condotte molte ricerche sulle mutazioni di geni e proteine che potrebbero causare il cancro ai polmoni.

Il seguente elenco è stato creato dalla GO2 Foundation for Lung Cancer con l'assistenza degli autori che contribuiscono a questo manuale:

FARMACI MIRATI A SPECIFICI BERSAGLI MOLECOLARI		
EGFR	GILOTRIF (afatinib) IRESSA (gefitinib) TAGRISSO (osimertinib) TARCEVA (erlotinib) VIZIMPRO	Fra le mutazioni più comuni nel NSCLC vi sono quelle del Gene EGFR. Giotrif, Iressa, Tagrisso, Tarceva e Vizimpro sono farmaci orali che possono essere tutti prescritti come primo trattamento. Sono efficaci in diversi tipi di mutazioni dell'EGFR. Dovresti parlare con il tuo

	<p>(dacomitinib)</p> <p>PORTRAZZA (necitumumab) CYRAMZA (ramucirumab)</p>	<p>team di cura su quale di questi farmaci è il migliore per te. Tutti prendono di mira le mutazioni dell'EGFR più comuni, ma alcuni di essi possono anche attaccare mutazioni meno comuni del gene EGFR. Ad esempio, Giotrif è stato approvato per le mutazioni EGFR S768I, L861Q e G719X e il Tagrisso l'EGFR con ulteriore mutazione T790M.</p> <p>Portrazza e Cyramza prendono di mira l'EGFR e sono somministrato in vena. Portrazza è approvato per un tipo istologico di NSCLC, chiamato a cellule squamose. Viene somministrato con la chemioterapia.</p>
ALK	<p>ALECENSA (alectinib) ALUNBRIG (brigatinib) LORBRENA (lorlatinib) XALKORI (crizotinib) ZYKADIA (ceritinib)</p>	<p>Anche le alterazioni del gene ALK possono essere trovate nel NSCLC. Questi farmaci orali sono approvati per il trattamento dei tumori polmonari "ALK positivi" metastatici. Alecensa, Alunbrig, Xalkori e Zykadia sono tutti approvati come terapie di prima linea, ma possono anche essere somministrati come trattamenti successivi.</p> <p>L'uso di Lorbrena è approvato dopo che il cancro ha smesso di rispondere ad almeno un altro precedente trattamento anti ALK.</p> <p>È importante sottolineare che alcuni di questi farmaci funzionano per curare anche le localizzazioni metastatiche al cervello e al midollo spinale. Alcuni di questi farmaci sono più efficaci per particolari riarrangiamenti di ALK. Alcuni possono anche avere meno effetti collaterali. È importante parlare con il proprio team sanitario su quale farmaco è migliore nel tuo singolo caso.</p>
ROS1	<p>XALKORI (crizotinib) ROZLYTREK (entrectinib)</p>	<p>Anche le alterazioni del gene ROS1 si verificano nel NSCLC. Xalkori e Rozlytrek attaccano i tumori sostenuti da alterazioni di questo gene e sono approvati per il trattamento del cancro metastatico.</p>
BRAF	<p>TAFINLAR (dabrafenib) + MEKINIST (trametinib)</p>	<p>BRAF è un altro gene che può essere alterato nel NSCLC. Questi due farmaci orali sono approvati per il NSCLC con mutazione BRAF chiamata V600E. I farmaci sono</p>

		approvati solo per il cancro metastatico.
RET	RETEVMO (selpercatinib)	Mutazioni del gene RET possono essere riscontrate nell'1-2% di tutti i NSCLC. Retevmo prende di mira queste mutazioni ed è stato approvato per i tumori metastatici RET-positivi.
MET	TABRECTA (capmatinib)	Le mutazioni del gene MET possono essere riscontrate nel 1-3% di tutti i NSCLC. Tabrecta prende di mira tali mutazioni ed è stato approvato per i tumori metastatici MET -positivi. Oltre al Tabrecta, in fase di approvazione, vi sono altri farmaci in studio per tumori con variazioni di MET.
NTRK	VITRAKVI (larotrectinib) ROZLYTREK (entrectinib)	<p>Le mutazioni che coinvolgono i geni NTRK, noti come fusioni geniche NTRK, possono essere trovati in meno dell'1% di tutti i NSCLC.</p> <p>Le fusioni del gene NTRK possono produrre proteine TRK anormali che, a loro volta, possono causare lo sviluppo e la crescita del cancro in diverse parti del corpo. Possono esserci fusioni geniche di NTRK1, NTRK2 o NTRK3.</p> <p>Vitrakvi e Rozlytrek sono "inibitori TRK" orali che agiscono bloccando i segnali che le proteine TRK anormali inviano alle cellule per crescere e dividersi in modo incontrollabile. Bloccando questi segnali, Vitrakvi arresta la crescita e diffusione delle cellule tumorali.</p>
Altri farmaci mirati	AVASTIN (bevacizumab) MVASI (bevacizumab-awwb) CYRAMZA (ramucirumab)	<p>Alcune terapie mirate funzionano in modo diverso. In questo caso i farmaci hanno come bersaglio la crescita dei vasi sanguigni. L'obiettivo è far "morire di fame" il cancro, interrompendo l'afflusso di sangue che lo nutre. A differenza di altre terapie mirate, per queste terapie non servono test di biomarcatori.</p> <p>La famiglia di proteine VEGF provoca la crescita dei vasi sanguigni intorno e dentro il tumore. Avastin prende di mira VEGF-A. Può essere preso in combinazione con la chemioterapia e come primo trattamento. È somministrato in vena. Mvasi è quasi la stessa terapia di Avastin. Si chiama biosimilare.</p>

		Cynamza prende di mira VEGFR2. Può essere usato in seconda linea. Viene somministrato insieme alla chemioterapia o insieme al Tarceva (per pazienti con alterazioni del gene EGFR). È somministrato in vena.
--	--	--

Nel giugno 2016, la FDA statunitense ha approvato un test del sangue/plasma chiamato Cobas *EGFR* Mutation Test v2. Si tratta di un test che rivela la presenza di alterazioni specifiche nel gene *EGFR* (come le delezioni dell'esone 19 o dell'esone 21), per identificare i pazienti con carcinoma polmonare non a piccole cellule (NSCLC) eleggibili per il trattamento con erlotinib (Tarceva®) o osimertinib (Targrisso®). Questo esame del sangue o test di "*biopsia liquida*" permette di eseguire lo screening dei pazienti con NSCLC metastatico per le mutazioni di *EGFR*, senza che vi sia la necessità di una biopsia ed è il primo test di "*biopsia liquida*" approvato per l'uso dalla FDA. Questo nuovo test può essere di beneficio ai pazienti che potrebbero essere troppo malati o che non sono altrimenti in grado di fornire un campione di biopsia tumorale per la mutazione *EGFR* e la mutazione acquisita *T790M*. Se il tuo test di biopsia liquida Cobas *EGFR* ha risultati negativi per le alterazioni *EGFR* o *T790M*, dovresti però ottenere una biopsia tissutale.

Il test dei biomarcatori aiuterà l'oncologo a determinare se il tuo tumore polmonare ha uno delle **sette** ben note alterazioni genetiche che hanno un farmaco mirato approvato (*EGFR*, *ROS1*, *ALK*, *BRAF*, *RET*, *MET*, *NTRK*). Se il test è negativo su tutti e sette i geni, il tuo oncologo potrebbe essere in grado di iscriverti a una sperimentazione clinica per un'altra terapia mirata o potrebbe scegliere di trattarti con altre terapie, più tradizionali.

Sono in corso molte ricerche su altre mutazioni genetiche che un giorno potrebbero essere curabili.

L'uso del Next Generation Sequencing (NGS) chiamato anche Comprehensive Biomarker Testing (CBT) è un'analisi approfondita della composizione molecolare del tuo tumore indipendentemente dal tipo di cancro e può aiutare il medico a determinare quale sperimentazione clinica potrebbe essere la soluzione migliore per te.

Mentre leggete questo manuale, i ricercatori potrebbero aver identificato ulteriori mutazioni. Si prega di contattare GO2 Foundation for Lung Cancer a 1.800.298.2436 o visitare lungmatch.org per ulteriori informazioni.

[N.d.T.: ALCASE Italia a questo riguardo consiglia di consultare la pagina web: <https://www.alcase.eu/farmaci-mutazioni/> che contiene informazioni continuamente aggiornate e molto approfondite]

IMMUNOTHERAPY



IMMUNOTERAPIA

IMMUNOTERAPIA PER IL TRATTAMENTO DEL TUMORE A PICCOLE CELLULE E NON A PICCOLE CELLULE DEL POLMONE

Cos'è il sistema immunitario e come funziona?

- Il sistema immunitario è costituito da un insieme di cellule e di sostanze da esse prodotte, che agiscono come meccanismo di difesa dell'organismo contro le infezioni e qualsiasi elemento percepito come "straniero".
- Le cellule immunitarie viaggiano attraverso il corpo e tengono traccia di tutte le cellule e le sostanze normalmente presenti nel corpo. Queste cellule sono addestrate a riconoscere agenti patogeni come batteri, virus, ecc. e cellule del corpo anormali ("straniere") ed eliminarle.
- Questo processo di riconoscimento ed eliminazione si basa sulla presenza di molecole (di solito proteine) sulla superficie di tutte le cellule. Queste molecole sono utilizzate dalle cellule immunitarie per distinguere tra "sé" ed "estraneo".

Cos'è l'immunoterapia contro il cancro?

- L'immunoterapia è una modalità di trattamento che impiega diversi trucchi per stimolare il sistema immunitario del paziente a combattere il cancro.
- Le cellule tumorali hanno escogitato modi unici per eludere la sorveglianza e la loro eliminazione da parte del sistema immunitario, mascherandosi per apparire come cellule normali.
- L'immunoterapia mira a esporre *specificamente* queste cellule tumorali "nascoste" al sistema immunitario OPPURE ad addestrare il sistema immunitario a combattere più duramente e più intelligentemente.
- L'immunoterapia ha un grande potenziale per il trattamento del cancro, dal momento che nessun'altra terapia può confrontarsi con l'elaborata rete di interazioni e percorsi cellulari impiegati dal corpo umano per sbarazzarsi di entità estranee.

L'immunoterapia presenta diversi vantaggi rispetto alla chemioterapia e alla terapia mirata:

- L'immunoterapia ha dimostrato *un basso profilo di tossicità* rispetto a chemioterapia e terapie mirate.
- Poiché il sistema biologico è *sensibile* ad alterazioni anche molto modeste, il sistema immunitario può rilevare un numero relativamente basso di cellule tumorali ed eliminarle.
- Il sistema immunitario ha una "*memoria*", che ricorda le cellule estranee a cui è stato esposto e, ogni volta che incontra di nuovo quelle cellule, si attiva e lavora per eliminarle. Questa memoria immunitaria dona un *controllo del tumore più duraturo*, rispetto alla chemioterapia e alla terapia mirata che devono essere costantemente re-somministrate. Dal momento che le risposte immunitarie stimulate dall'immunoterapia, una volta generate, vengono sempre ricordate dal corpo, il sistema immunitario è attivato ogni volta che il cancro si ripresenta; questa modalità terapeutica produce una *risposta tumorale durevole e sostenuta*.

Quali sono i vari tipi di immunoterapia efficaci per il cancro del polmone? Attualmente sono in corso di valutazione tre tipi di immunoterapie per curare il cancro, come di seguito elencato:

1. Modulatori immunitari come gli inibitori del checkpoint immunitario
2. Vaccini contro il cancro
3. Trasferimento adottivo delle cellule T.

Cinque farmaci appartenenti alla prima categoria, quella degli inibitori del checkpoint immunitario sono stati approvati dalla FDA (*Nota del traduttore: anche in Italia dall' AIFA*) per l'uso in pazienti con carcinoma polmonare non a piccole cellule in stadio III non resecabile e avanzato e in stadio IV, metastatico. Sono:

- Durvalumab (Imfinzi, prodotto da AstraZeneca),
- Nivolumab (Opdivo, prodotto da Bristol Myers Squibb),

- Pembrolizumab (Keytruda, prodotto da Merck)
- Atezolizumab (Tecentriq, prodotto da Genentech),
- Yervoy (Ipilimumab, prodotto da Bristol Myers Squibb).

Cosa sono gli inibitori del checkpoint immunitario?

- Il ruolo principale del sistema immunitario è tenere traccia di ciò che è “sé” ed identificare ed eliminare tutto ciò che è “estraneo”.
- Al fine di impedire al sistema immunitario di attaccare il proprio “sé” costituito da cellule normali, il corpo ha sviluppato diversi controlli ed equilibri che mantengono le difese immunitarie sotto controllo.
- Questi controlli ed equilibri sono come i freni di un'auto che impediscono all'auto di farla andare a “tutta birra”, e sono progettati per prevenire o interrompere azioni che potrebbero essere autodistruttive.
- Una violazione di questi equilibri fa sì che il sistema immunitario riconosca le normali cellule come “non sé” ed, eliminandole, provochi le malattie autoimmuni come il Lupus e l'artrite reumatoide.
- Le cellule cancerose hanno sviluppato vari modi e mezzi per superare questi normali checkpoint, bloccando localmente la risposta immunitaria in prossimità del tumore e sfuggendo efficacemente al rilevamento e all'eliminazione da parte del sistema immunitario.
- Due checkpoint immunitari recentemente presi di mira da farmaci che tolgono i freni al sistema immunitario in modo che esso vada a tutta forza ad attaccare le cellule tumorali sono il CTLA4 e il PD-1 / PDL1.
- Gli inibitori del checkpoint fondamentalmente annullano il blocco locale del sistema immunitario evocato dalle cellule tumorali e consentono la ripresa dell'attività normale del sistema immunitario.

Come funzionano gli inibitori dei checkpoint PD-1/PDL 1?

- PD-1 sta per Programmed Death receptor-1.
- È una proteina espressa sulla superficie delle cellule immunitarie, in particolare le cellule T, un tipo di linfocita che fa parte della più vasta categoria dei globuli bianchi del sangue.

- PD-1 interagisce con una proteina sulla superficie delle cellule normali del corpo, il PDL1 (Programmed Death Ligand 1).
- Questa interazione PD1-PDL1 è un checkpoint immunitario, che segnala al sistema immunitario di non attaccare le cellule che sono in grado di farsi riconoscere in tal modo come 'sé' (cioè, non vengono attaccate le cellule che espongono la proteina PDL1).
- Le cellule cancerose usurpano questo meccanismo ed esprimono anche loro il PDL1 sulla loro superficie per ingannare il sistema immunitario e fargli credere che siano cellule normali.
- Pertanto, il blocco dell'interazione PD-1/PDL1 è l'obiettivo dell'immunoterapia, poiché l'inibizione di PD-1 o di PDL1 consente al sistema immunitario di riconoscere le cellule tumorali come estranee ed eliminarle.
- È incoraggiante che le cellule del cancro del polmone esprimano PDL1 sulla loro superficie e siano quindi suscettibili di blocco PD-1 e PDL1.
- Gli *inibitori del checkpoint* PD-1/PDL1 sono molecole che si legano sia al PD-1 (espresso sulle cellule immunitarie) sia al PDL1 (espresso sulle cellule tumorali), bloccando la superficie di una di queste proteine ed impedendo loro di interagire con la controparte.
- La tollerabilità di questi inibitori del checkpoint immunitario è generalmente buona, con pochi casi segnalati di tossicità che costringe a limitare la dose del farmaco. Gli eventi avversi immuno-correlati più frequentemente riportati sono: dermatologici (eruzione cutanea, prurito, e vitiligine), gastrointestinali (diarrea e colite), endocrini (ipotiroidismo e ipertiroidismo) ed epatici (epatite e aumento degli enzimi di funzionalità epatica), nonché polmonite, uveite, eventi correlati all'infusione e stanchezza.
- Uno studio clinico di fase III che valutava l'efficacia di un anticorpo che blocca PD-L1 ha scoperto che tale trattamento era in grado di migliorare la sopravvivenza libera da progressione di oltre 11 mesi, rispetto al placebo, in pazienti con NSCLC in stadio III non resecabile.
- **PD-1 vs. PDL1:** sebbene i tassi di risposta siano simili per gli inibitori che si legano al PD-1 sulle cellule immunitarie e per quelli che bloccano PD-L1 sulle cellule tumorali, i primi dati suggeriscono che potrebbe esserci un leggero vantaggio in termini di sicurezza nel prendere di mira il PD-L1. Uno studio di fase I su un inibitore del PD-1 ha riportato un'incidenza del 3% di polmonite (infiammazione del

tessuto polmonare), mentre questo effetto collaterale è stato finora meno grave o assente con gli inibitori del PD-L1.

- **Effetti nei fumatori rispetto ai non fumatori:** i primi dati disponibili suggeriscono che entrambi gli inibitori, anti-PD1 e anti-PDL1, diano più vantaggi terapeutici ai fumatori che ai non fumatori. I risultati di uno studio di fase I di un inibitore del PD-L1, presentati al Congresso Europeo sul Cancro del 2013 hanno indicato che il 26% dei fumatori ha risposto al farmaco, ma solo il 10% dei non fumatori ha risposto. I ricercatori ipotizzano che ciò sia probabilmente dovuto al maggior numero di mutazioni presenti nei tumori dei fumatori, un'abbondanza che probabilmente stimolerebbe maggiormente il sistema immunitario.

Quali sono gli effetti collaterali del trattamento con farmaci immunoterapici?

Lo abbiamo già accennato. Ma vale la pena di approfondire un po'. Gli effetti collaterali più comunemente osservati negli studi clinici che hanno valutato i quattro agenti immunoterapici approvati dalla FDA per il cancro al polmone sono: affaticamento, diminuzione dell'appetito, dispnea, tosse e polmonite. Tuttavia, è importante notare che gli agenti immunoterapeutici possono essere associati ad effetti collaterali immuno-mediati in: polmoni, colon e ghiandole endocrine. Perciò, le reazioni avverse immuno-mediate osservate con questi farmaci includono anche colite, epatite, ipofisite, ipertiroidismo, ipotiroidismo, diabete mellito di tipo 1 e nefrite. In base alla gravità della reazione avversa, questi farmaci immunoterapici dovrebbero essere sospesi o interrotti e somministrati dei corticosteroidi.

Cos'è CTLA-4?

Il CTLA-4 (proteina 4 dei linfociti T citotossici) è un checkpoint ben noto del sistema immunitario. Alcuni farmaci sono stati approvati per il cancro ai polmoni e potrebbero funzionare particolarmente bene se utilizzati insieme agli inibitori del checkpoint PD 1-PD-L1.

Cos'è la terapia combinata?

- La terapia combinata consiste nel combinare una o più terapie differenti per ottenere una maggiore efficacia e una più importante riduzione del tumore, in modo tale che gli effetti della combinazione siano maggiori degli effetti prodotti dalla somma delle due o più terapie date singolarmente.
- La combinazione di due diverse terapie può essere sequenziale (una dopo l'altra) o concomitante (entrambe le terapie somministrate insieme).
- Sono in corso studi per capire se e come l'immunoterapia possa essere combinata con chemioterapia e / o radioterapia. Questi studi sono basati sulle ipotesi che gli antigeni, rilasciati dalle cellule cancerose morenti a causa di una chemioterapia efficace, possano servire a stimolare una risposta immunitaria più forte e, quindi, ad ottenere una maggiore efficacia dell'immunoterapia stessa.
- Una combinazione dell'inibitore del checkpoint immunitario Ipilimumab con la chemioterapia ha mostrato risultati incoraggianti sia nei tumori a piccole cellule che nei cancri non a piccole cellule.
- Le combinazioni di agenti immunoterapeutici anti-PD 1/PD-L1 e CTLA4 sono state approvate per i pazienti con cancro del polmone.

Cosa sono i vaccini contro il cancro?

- Un vaccino è tipicamente un agente biologico utilizzato per stimolare e addestrare il sistema immunitario a riconoscere questo agente come "estraneo", stimolare una risposta per eliminarlo dal corpo e creare una 'memoria' in modo tale che se l'agente viene incontrato di nuovo, il corpo lo cancelli prontamente.
- I vaccini possono essere *profilattici* (prevengono future infezioni da parte dell'agente) o *terapeutici* (trattano le infezioni attuali).
- I vaccini contro il cancro sono terapeutici. Questi vaccini utilizzano proteine espresse sulla superficie delle cellule tumorali per addestrare il sistema immunitario a riconoscere i tumori e distruggerli.
- Finora esiste un solo vaccino contro il cancro approvato dalla FDA: *Provenge*, approvato per il trattamento del cancro alla prostata avanzato nell'aprile 2010. (*Nota del traduttore: in Italia nessun vaccino è stato finora approvato*)
- C'è eccitazione intorno al potenziale uso di vaccini contro il cancro dei polmoni, poiché i tumori polmonari sovraesprimono

molteplici proteine, come il MAGE-3 (sovraespresso nel 42% di tutti i tumori polmonari, 35% in stadio iniziale e 55% nel NSCLC in stadio avanzato), lo NY-ESO-1 (sovraespresso nel 30% di tutti i tumori polmonari), la p53 (sovraespressa nel 50% dei tumori polmonari), la survivina, il MUC1, ecc., che potrebbero fungere da agenti in grado di addestrare il sistema immunitario a riconoscerle sulle cellule tumorali ed ucciderle.

Che cos'è il trasferimento adottivo di cellule T?

Il terzo principale tipo di immunoterapia attualmente in fase di valutazione per il cancro del polmone è il trasferimento adottivo delle cellule T. Si tratta di un processo che comporta:

- 1) rimozione delle cellule immunitarie del paziente, in particolare delle cellule T;
- 2) trattamento di queste cellule con varie sostanze chimiche e altri fattori biologici in laboratorio in modo che esse riconoscano gli antigeni presenti sul tumore e stimolino una forte risposta immunitaria;
- 3) re-iniezione delle cellule immunitarie così attivate nuovamente nel corpo del paziente.

Risposta del paziente all'immunoterapia contro il cancro

- Una delle sfide dell'immunoterapia per il cancro del polmone è la variabilità di risposta del paziente: mentre alcuni pazienti vedono risposte molto durevoli e durature, altri ottengono solo una risposta parziale alla terapia e la loro malattia riprende a progredire, mentre altri ancora non hanno alcuna risposta.
- Sono in corso studi per comprendere le ragioni alla base di queste differenze nella risposta all'immunoterapia dei pazienti con cancro del polmone. Si spera che questi studi permetteranno di scoprire dei biomarcatori di risposta che possano essere utilizzati per selezionare meglio i più responsivi al trattamento, risparmiando tossicità ed effetti collaterali a coloro che è improbabile che rispondano.
- Poiché le immunoterapie sono progettate per stimolare il sistema immunitario, questi agenti non sono adatti per i pazienti che hanno una storia di malattie autoimmuni o sono sotto terapia immunosoppressiva.

SMALL CELL LUNG CANCER TREATMENTS



Educated and empowered patients do much better

(I pazienti istruiti e responsabilizzati vanno molto meglio)

—**Bonnie J. Addario, survivor**

CARCINOMA A PICCOLE CELLULE DEL POLMONE (MICROCITOMA) - TERAPIA

Panoramica

Il carcinoma polmonare a piccole cellule (SCLC) è l'altro tipo di cancro del polmone. È meno comune del carcinoma polmonare non a piccole cellule (NSCLC) e cresce diffondendosi nel corpo sin dalle prime fasi della malattia, a volte prima che compaiono sintomi. Di tutti i tumori polmonari, solo il 10-15% circa sono SCLC e quasi tutti si trovano nelle persone che attualmente fumano o hanno fumato. Per la sua connessione al fumo di sigaretta, lo SCLC è un po' più comune negli uomini che nelle donne. Lo SCLC è generalmente descritto come *limitato* o *esteso*.

Lo SCLC è in “stadio limitato” quando è confinato ad un emitorace, incluse le metastasi ai linfonodi loco-regionali (ilari omo- e controlaterali, mediastinici, sovraclaveari omolaterali). Questa estensione del tumore può essere inclusa in un unico campo radioterapico. Con una malattia in stadio limitato si può essere trattati con intento curativo.

Lo SCLC in “stadio esteso” si è diffuso al di fuori del singolo polmone da cui originava e dall'emitorace omologo, sviluppando metastasi in altre parti del corpo. Di solito, la malattia non può essere curata, ma controllata per un certo periodo di tempo.

Lo SCLC inizia tipicamente nei bronchi situati dietro lo sterno al centro del torace. Come dice il nome, le cellule dello SCLC sono più piccole rispetto a quelle del NSCLC; tuttavia, poiché queste cellule crescono molto rapidamente, i tumori da esse originati possono essere più grandi dei tumori NSCLC. Questo tipo di cancro ai polmoni tende anche a metastatizzare rapidamente al cervello, al fegato o alle ossa, più velocemente del NSCLC.

Come viene trattato lo SCLC?

La chemioterapia è il trattamento principale per i tumori polmonari a piccole cellule. Dal momento che lo SCLC può diffondersi prima di manifestare sintomi, raramente si può rimuovere il tumore polmonare chirurgicamente. Anche quando la chirurgia viene utilizzata per trattare lo SCLC, essa non è mai l'unico trattamento. Trattamenti laser e trattamenti sperimentali sono disponibili negli studi clinici.

Chirurgia

La chirurgia è usata raramente per trattare lo SCLC e, se lo è, mai da sola, dal momento che il cancro si è certamente diffuso con micrometastasi prima della diagnosi. Il chirurgo toracico potrebbe utilizzare anche una delle tecniche chirurgiche precedentemente descritte, per ottenere biopsie tessutali del tumore primitivo e/o delle metastasi.

Chemioterapia

Poiché lo SCLC tende a espandersi al di fuori del polmone, i trattamenti chemioterapici sono indicati per uccidere le cellule tumorali che hanno metastatizzato in altre aree del corpo. Assunti per via orale o iniettati in vena, esistono molti farmaci chemioterapici che l'oncologo potrebbe prescrivere. Molto spesso, un farmaco a base di cisplatino o carboplatino accoppiato all'etoposide è il trattamento più efficace per il microcitoma sia in stadio limitato che in stadio esteso. Altri farmaci chemioterapici approvati per il trattamento del microcitoma sono inclusi nella seguente tabella:

CHEMIOTERAPIA		
NOME	NOME GENERICO	TIPO CANCRO
Abitrexate, Folez, Folex PFS Methotrexate, LPF, Mexate, Mexate-AQ	methotrexate	SCLC SCLC

Adriamicina	doxorubicina	SCLC
Camptosar, CPT-11	irinotecan	SCLC
Hycamtin	topotecan cloridrato	SCLC
Paraplat, Paraplatino	carboplatino	SCLC
Platinol, Platinol AQ	cisplatino	SCLC
Toposar, VePesid	etoposide	SCLC
Zepsyre	lurbinectedin	Carcinoma Neuroendocrino
Afinitor	everolimus	SCLC

IMMUNOTERAPIA		
NOME	NOME GENERICO	TIPO CANCRO
Imfinzi	durvalumab	PD-L1 SCLC
Keytruda	pembrolizumab	PD-1 SCLC
Opdivo	nivolumab	PD-1 SCLC
Tecentriq	atezolizumab	PD-L1 SCLC

TERAPIE MIRATE
Non attualmente disponibili

Radioterapia

Per lo SCLC, l'oncologo può prescrivere anche i trattamenti radianti. La radioterapia può anche aiutare ad alleviare i sintomi, problemi respiratori inclusi. Il team può utilizzare molti diversi tipi di radioterapia per trattare lo SCLC.

I trattamenti vengono solitamente utilizzati in un piano combinato con la chemioterapia.

Infusioni mensili di acido zoledronico (Zometa ®) o iniezioni sottocutanee di denosumab (Xgeva ®) vengono utilizzati in pazienti con metastasi ossee per prevenire la formazione di nuove lesioni ossee e per aiutare a guarire le lesioni già esistenti.

E' sempre utile parlare col proprio oncologo sulla possibilità di partecipare a una sperimentazione clinica.

Trattamento per lo SCLC limitato

In un SCLC limitato, la prima opzione potrebbe essere un intervento chirurgico se il tumore è piccolo. Tuttavia, è più probabile che si inizi con una combinazione di chemioterapia e radioterapia.

Circa il 50% delle persone con SCLC svilupperà metastasi al cervello.

L' oncologo può anche prescrivere *una irradiazione cranica profilattica* (PCI) per prevenire la diffusione del cancro al cervello. La PCI è una radioterapia che può essere utilizzata per uccidere le cellule tumorali nel cervello che possono non essere ancora visibili ai raggi X.

Trattamento per SCLC esteso

Se viene diagnosticato un SCLC in stadio esteso, la chemioterapia è il trattamento di prima linea prescritto dall'oncologo. Se il tumore risponde al trattamento, il medico potrà prescrivere anche in questo caso l'irradiazione cranica profilattica. L' oncologo può anche raccomandare una sperimentazione clinica come trattamento.

Trattamento per lo SCLC ricorrente

Anche dopo un trattamento aggressivo, il cancro del polmone a piccole cellule può *ripresentarsi*.

Lo SCLC è un cancro che risponde molto bene alle radiazioni e alla chemioterapia nella maggior parte dei casi. Il problema è che le risposte generalmente non sono "durevoli".

Quando viene fatta la diagnosi di SCLC, è importante discutere prima con il team sanitario il piano di trattamento, che può includere il trattamento della malattia e/o la sola gestione dei sintomi.

CLINICAL TRIALS



STUDI CLINICI

Domande da porre al tuo oncologo e al team sanitario sulla sperimentazione clinica che stai considerando:

- Cosa posso sperare di ottenere da questo studio clinico?
 - Il trattamento o la procedura sperimentale è già stata studiata prima?
 - Qual è la fase di questa sperimentazione clinica?
 - Chi sarà responsabile della mia cura durante lo studio?
 - La mia cura cambierà in base alla mia risposta al trattamento durante lo studio?
 - Quali sono i rischi e i vantaggi?
 - Quanto durerà lo studio?
 - Chi lo paga?
 - Avrò delle spese da sostenere?
 - Posso essere richiesto/costretto a lasciare lo studio?
 - Potrò conoscerne i risultati?
-

Cosa sono le sperimentazioni cliniche?

“Una sperimentazione clinica fornisce i mezzi per i tuoi medici affinché essi possano valutare un’importante questione scientifica relativa al tuo cancro. Nella maggior parte dei casi, la questione cui si vuole rispondere è se un nuovo farmaco o un nuovo approccio al trattamento sia migliore di un trattamento esistente o almeno degno di ulteriore valutazione” dice Paul Hesketh, MD, del Centro di Clinica Medica di Lahey.

Una sperimentazione clinica si basa su un’ipotesi scientifica, già studiata in laboratorio, che ora è pronta per essere testata su volontari umani. Gli studi clinici sono fondamentali per lo sviluppo di nuovi trattamenti del cancro del polmone, per alleviare i sintomi e raccogliere materiale per ulteriore ricerca. I nuovi trattamenti testati nelle sperimentazioni cliniche possono includere farmaci, procedure

chirurgiche e nuovi modi di gestire gli effetti collaterali. Il processo di sperimentazione è supervisionato dalla Food and Drug Administration (FDA), da un comitato di revisione istituzionale locale (noto anche come “comitato etico”) ed è svolto da un medico specificatamente formato per la gestione delle sperimentazioni cliniche.

Una sperimentazione clinica può anche essere definita “studio di ricerca”, “studio clinico” o, in inglese, “trial”. Il gruppo che gestisce la sperimentazione clinica è spesso indicato come il “team della sperimentazione”, “team di ricerca” o “staff dello studio”. Non lasciare che i diversi nomi utilizzati ti possano confondere, perché tutti hanno lo stesso significato.

Quali tipi di studi clinici potrebbero essere disponibili?

Esistono diversi tipi di studi clinici per i quali potresti essere idoneo. Poiché ogni studio sarà basato su requisiti molto specifici, è importante che tu discuta questi requisiti di idoneità con il tuo oncologo ed il tuo team di ricerca. Gli studi clinici possono essere classificati come:

- **Studi di prevenzione:** essi esplorano i fattori che possono aumentare o diminuire il rischio di sviluppare il cancro ai polmoni.
- **Studi di screening:** sviluppano nuovi e migliori modi per rilevare precocemente il cancro.
- **Studi di diagnosi:** sviluppano test o procedure migliori per diagnosticare il cancro.
- **Sperimentazioni terapeutiche:** quando la maggior parte delle persone pensa alle sperimentazioni, fa riferimento principalmente alle sperimentazioni terapeutiche su nuovi farmaci, trattamenti con radiazioni o nuove tecniche chirurgiche per curare il cancro.
- **Altre sperimentazioni** che valutano le cure di supporto, la qualità della vita offerta dai farmaci, i trattamenti con radiazioni e le nuove tecniche chirurgiche, volti a diminuire i sintomi del cancro o gli effetti collaterali dei trattamenti.

Quali sono le fasi della sperimentazione clinica?

Affinché un nuovo farmaco venga approvato per l'uso umano dalla Food and Drug Administration o FDA Americana (*Nota del traduttore: ed in Europa dall' EMA*), esso deve passare attraverso una rigorosa serie di test. Tutto il processo è chiamato sperimentazione clinica e si compone di solito di quattro fasi differenti, dalla fase I alla fase IV.

Gli studi di fase I sono il primo livello di studio. Qui i ricercatori valutano la sicurezza, determinano la quantità sicura del farmaco e identificano gli effetti collaterali che potrebbero verificarsi con il trattamento. Prima di questa fase, il trattamento in questione era stato studiato a lungo in laboratorio e sugli animali ed il farmaco era stato considerato pronto per l'uso negli esseri umani. Il team di ricerca regolerà la quantità del trattamento che riceverai a intervalli diversi durante lo studio, monitorando gli effetti collaterali del trattamento. In genere, sono da 20 a 80 le persone selezionate per partecipare a una sperimentazione clinica di fase I.

Gli studi di fase II iniziano dopo che un trattamento si è rivelato sicuro negli studi di fase I.

Durante la fase II, il gruppo di ricerca utilizzerà uno specifico trattamento o una combinazione di trattamenti, per determinare l'efficacia terapeutica. Una sperimentazione clinica di fase II può includere da 100 a 300 persone.

Gli studi di fase III verranno eseguiti quando un trattamento risulterà efficace nelle prime due fasi. Durante questa fase, il nuovo trattamento verrà testato su un gran numero di pazienti e confrontato ai trattamenti standard. Se partecipi a una sperimentazione clinica di fase III, potresti essere assegnato in modo casuale ad un gruppo di controllo o al gruppo sperimentale. Se sei stato assegnato al gruppo di controllo, ti sarà dato il trattamento standard per il tipo e lo stadio del tuo cancro ai polmoni. Se vieni assegnato al gruppo sperimentale,

riceverai il nuovo trattamento. I risultati dei due gruppi saranno attentamente monitorati dal gruppo di ricerca, in modo che si possa poi determinare quale trattamento è risultato essere più efficace e con minori effetti collaterali. Gli studi di fase III possono includere fino a 3.000 pazienti.

Gli studi di fase IV iniziano dopo che il trattamento è stato approvato dalla FDA. Nella fase IV, il trattamento sarà somministrato a un gruppo di pazienti molto più ampio. In questa fase, saranno raccolte ulteriori informazioni sull'efficacia, sugli effetti collaterali che potrebbero non essere stati identificati in precedenza ed eventuali problemi di sicurezza che possono essere identificati solo in un gruppo più ampio di partecipanti.

Come posso conoscere lo scopo, gli eventuali rischi e i benefici di una sperimentazione clinica?

Il *consenso informato* ad uno studio clinico è un processo in cui si impara a conoscerne tutti i dettagli e si esprime, alla fine, una chiara, informata volontà di partecipazione. Per aiutarti a decidere se partecipare allo studio o meno, i medici e gli infermieri coinvolti nella sperimentazione, il tuo team di ricerca, te ne spiegheranno tutti i dettagli. Ti verrà fornito un documento che contiene i dettagli sullo studio: il suo scopo, la durata della sperimentazione clinica, le procedure, i contatti e i potenziali rischi e benefici.

“Quando parlo ai pazienti delle sperimentazioni cliniche, faccio sempre un riassunto dei vantaggi clinici della partecipazione a una sperimentazione. Più in dettaglio, spiego che partecipare a uno studio clinico: 1) consente l'accesso a nuovi trattamenti o approcci terapeutici non altrimenti disponibili; 2) fornisce ai tuoi medici maggiori informazioni sul tuo specifico tumore; 3) aiuta a generare conoscenze che potrebbero aiutare futuri malati di cancro.

Chiedi sempre al tuo medico se vi è, disponibile, una sperimentazione clinica.”

- Paul Hesketh, MD, Lahey Clinic Medical Center

Dopo aver ben capito tutti gli aspetti dello studio, deciderai se firmare il documento. Il consenso informato non è un contratto e potrai recedere dallo studio in qualsiasi momento. Il tuo team di ricerca dovrebbe fornirti ulteriori ed aggiornate informazioni durante tutto il periodo di studio.

Quali sono i potenziali benefici degli studi clinici?

La partecipazione a una sperimentazione clinica può avere diversi potenziali vantaggi. Partecipando alla sperimentazione, potrai:

- Giocare un ruolo attivo nel determinare il tipo di terapia che riceverai.
- Avere accesso a nuovi trattamenti prima che essi siano disponibili a tutti.
- Ricevere cure mediche specialistiche presso le migliori strutture sanitarie.
- Aiutare gli altri contribuendo alla ricerca.

Quali sono i rischi degli studi clinici?

Prima di accettare di partecipare a una sperimentazione clinica, dovresti parlare con il tuo oncologo e il medico sperimentatore per assicurarsi di aver compreso bene i possibili rischi.

Può succedere che il trattamento sperimentale utilizzato possa non essere migliore e gli effetti possano essere peggiori del trattamento standard. Poiché il trattamento è nuovo, il tuo team sanitario potrebbe non conoscere tutti gli effetti collaterali che si verificheranno. Una sperimentazione clinica potrebbe richiedere più tempo e attenzione da parte del tuo team sanitario e tua di quanto richiesto dal trattamento standard. Questo tempo extra può includere viaggi al centro oncologico, più trattamenti, ricoveri ospedalieri e maggiori requisiti di dosaggi ematici complessi.

Quando è meglio chiedere al proprio team sanitario di partecipare a una sperimentazione clinica?

In uno studio condotto nel 1999, l'American Society of Clinical Oncology ha scoperto che solo il 3% degli adulti con cancro partecipa a studi clinici. Questo basso livello di partecipazione agli studi clinici significa che i progressi nella cura del cancro non avvengono così rapidamente come si potrebbe. La tua partecipazione a sperimentazioni cliniche può aiutare a sviluppare nuovi trattamenti contro il cancro.

Ogni volta che ti trovi di fronte a una decisione terapeutica, dovresti chiedere informazioni sugli studi clinici che potrebbero essere appropriati per la tua condizione clinica.

Gli studi clinici non riguardano solo il cancro del polmone in stadio avanzato; essi sono disponibili per tutti gli stadi del cancro del polmone. Idealmente il tuo team di ricerca sarà pronto a parlarti di nuovi trattamenti che potrebbero essere disponibili. Il tuo oncologo, il tuo radiologo e il tuo chirurgo possono avere accesso ciascuno ad informazioni su studi clinici diversi. Una volta che conosci quali sperimentazioni potrebbero essere appropriate per te, dovresti discuterne con tutto il tuo team.

Chi si prende cura di me durante una sperimentazione clinica?

Quando partecipi a una sperimentazione clinica, le tue esigenze sanitarie e i tuoi trattamenti saranno gestiti dal medico sperimentatore (che può essere o meno il tuo oncologo) e dal restante team di ricerca (infermiere ricercatore, coordinatore della ricerca, personale di laboratorio). Questa squadra gestirà le tue cure durante tutta la tua partecipazione alla sperimentazione clinica. Il tuo team di ricerca è in genere supervisionato dall'ospedale, dalla struttura di ricerca o dal centro oncologico dove si effettua la sperimentazione. In genere, scoprirai che riceverai una qualità dell'assistenza molto elevata, durante la partecipazione alla sperimentazione clinica, perché

il tuo team di ricerca monitorerà attentamente le tue condizioni cliniche.

Quanto dura una sperimentazione clinica?

La durata degli studi clinici varia in base al tipo di ricerca. In alcuni studi, come la raccolta di tessuti o sangue, la durata può essere quella di una singola visita. Altri studi possono durare anche diversi anni, come potrebbe accadere nel caso di una sperimentazione terapeutica. Il modulo di consenso descriverà in dettaglio la durata della sperimentazione clinica e dovrebbe includere quanto spesso occorre sottoporsi a visite mediche, trattamenti e procedure di follow-up. La partecipazione a una sperimentazione clinica è un impegno da parte tua. Detto questo, hai il diritto di interrompere la partecipazione a una sperimentazione clinica in qualsiasi momento. Può farlo anche il medico della sperimentazione clinica, nel caso in cui il trattamento sia ritenuto pericoloso o inefficace, o se la sperimentazione clinica si chiude (la ricerca è completa) o per qualsiasi altro motivo ritenuto adeguato. Assicurati, prima di accettare di partecipare ad una sperimentazione clinica, di aver compreso le tue responsabilità.

Quanto costa partecipare a una sperimentazione clinica?

Gli studi clinici sono una parte fondamentale della cura del cancro. Generalmente, la partecipazione ad una sperimentazione, comprensiva di test, procedure, farmaci, visite mediche extra e qualsiasi ricerca correlata è coperta da un'università, un centro medico, un'organizzazione, un'azienda farmaceutica o un'azienda privata che ha attivato la sperimentazione clinica.

Come posso trovare studi clinici?

C'erano oltre 2.500 studi clinici negli Stati Uniti a disposizione della comunità dei malati di cancro al polmone nel momento in cui è stata stampata questa guida. Tuttavia, non tutti gli studi clinici saranno disponibili nella tua zona. Le sperimentazioni cliniche possono essere aperte in un solo centro oncologico; altre potrebbero essere aperte in

centinaia di centri oncologici in tutto il paese. Il numero di partecipanti dipende dalla malattia studiata, dalla fase della sperimentazione clinica e dalla complessità della sperimentazione clinica.

Se sei interessato a partecipare a una sperimentazione clinica, ci sono molte fonti di informazione. Le due migliori fonti di informazione sono:

- Il tuo team sanitario (ad es. l'oncologo, il radiologo, lo pneumologo, ecc.) - Dunque, chiedi al tuo team sanitario se c'è una sperimentazione clinica appropriata per te.
 - Il sito web degli studi clinici dei National Institutes of Health (NIH) degli Stati Uniti reperibile all'indirizzo <http://ClinicalTrials.gov> . Esso contiene sia gli studi finanziati dal governo federale che da privati. Ci sono molti altri siti Internet con informazioni su studi clinici, ma questi siti sono generalmente costruiti sulle informazioni del sito web del NIH.
- L'elenco degli studi clinici del NIH comprende oltre 136.000 studi clinici disponibili in tutto il mondo, non solo negli Stati Uniti.

GLOSSARY



GLOSSARIO

Terapia adiuvante: qualsiasi terapia iniziata dopo l'intervento chirurgico.

Benigno: non canceroso

Biomarcatori: il biomarcatore o marcatore biologico è una sostanza molto specifica che indica la presenza di una particolare malattia.

Test dei biomarcatori genetici: chiamati anche esami o profili genomici del tumore, possono aiutare ad identificare un particolare tumore.

Bronchi: condotti che trasportano l'aria nei polmoni. La trachea si divide in due bronchi principali da cui partono le altre vie aeree intra polmonari (sono in tutto 23 ramificazioni bronchiali).

Agenti cancerogeni: sostanze che possono provocare il cancro.

Regime chemioterapico: una combinazione di farmaci chemioterapici.

DNA (acido desossiribonucleico): la molecola, presente in ogni cellula, che controlla come essa cresce e funziona.

Marcatore fiduciale: un piccolo seme d'oro o una spirale di platino che viene posizionata attorno al tumore per fungere da punto di riferimento radiologico.

Radicali liberi: l'esposizione ad agenti cancerogeni può formare nell'organismo molecole chiamate radicali liberi che danneggiano le cellule alterandone il DNA.

Fusione genetica: un gene che si forma quando il materiale genetico di due geni, in precedenza separati, sono mescolati.

Mutazione genetica: un cambiamento nella struttura di un gene.

Emottisi: tosse con sangue o espettorato macchiato di sangue.

Linfonodi: parte del sistema linfatico responsabile del filtraggio dei rifiuti contenuti nel liquido che li attraversa.

Linfatico (sistema): responsabile del trasporto di sostanze nutritive alle cellule del corpo e dei loro rifiuti agli organi che li eliminano.

Maligno: canceroso

Mesotelio: il rivestimento che copre gli organi interni e le cavità del corpo.

Metastasi: un nuovo tumore che si sviluppa, partendo dal suo sito di origine, in un'altra parte del corpo.

Terapia neoadiuvante: qualsiasi terapia (chemioterapia o radioterapia) avviata prima dell'intervento.

Sequenziamento di nuova generazione: una tecnica o un metodo per sequenziare grandi quantità di DNA accuratamente ed in un breve periodo di tempo.

Pleura: rivestimento esterno ed interno dei polmoni.

Pleurodesi: una procedura che prevede l'inserimento di un tubo intratoracico in cui immettere sostanze chimiche irritanti ed indurre così la formazione di una cicatrice, che "incollerà" il polmone al suo rivestimento.

Carcinoma polmonare primario: cancro che inizia nel polmone.

Irradiazione cranica profilattica (PCI): un tipo di radioterapia che può essere utilizzata per uccidere eventuali cellule tumorali presenti nel cervello che potrebbero non essere visibili ai raggi X o alle scansioni scintigrafiche.

Isotopo radioattivo: un atomo che emette radiazioni che possono essere registrate dalle attrezzature radiologiche.

Carcinoma polmonare secondario: il cancro si è formato in un'altra parte del corpo e ha dato metastasi al polmone.

(Video)toracosopia: procedura resa possibile da una telecamera posta all'estremità di un tubo flessibile che consente al medico di guardare ed operare all'interno del torace.

Trachea: il tubo che collega la faringe e la laringe ai polmoni, consentendo il passaggio dell'aria.

Tumore: un gruppo di cellule che si sviluppano autonomamente. Può essere benigno (non canceroso) o maligno (canceroso).

REFERENCES



RIFERIMENTI BIBLIOGRAFICI

1. U.S. National Institutes of Health. (2012). National Cancer Institute: SEER Cancer Statistics Review, 1973-2009. Retrieved July 2012, from http://surveillance.cancer.gov/statistics/new_data.html.
2. American Cancer Society. (Oct 10, 2012). Lung Cancer (Non-Small Cell). Retrieved August, 2012, from <http://www.cancer.org/acs/groups/cid/documents/webcontent/003115-pdf.pdf>.
3. Read WL, Page NC, Tierney RM, Piccirillo JF, Govindan R (August 2004). The epidemiology of bronchioloalveolar carcinoma over the past two decades: analysis of the SEER database. *Lung Cancer* 45(2), 137–42. Retrieved August, 2012 from <http://www.lungcancerjournal.info/article/S0169-5002%2804%2900054-6/abstract>.
4. American Lung Association (n.d.). Understanding Mesothelioma. Retrieved June 2012 from <http://www.lung.org/lung-disease/mesothelioma/understanding-mesothelioma.html>
5. Mesothelioma Cancer Alliance. (November 21, 2012). Mesothelioma. Retrieved November 27, 2012, from <http://www.mesothelioma.com>.
6. American Cancer Society. (Aug 15, 2012). Lung Carcinoid Tumor. Retrieved November 2012, from <http://www.cancer.org/acs/groups/cid/documents/webcontent/003117-pdf.pdf>.
7. Sarcoma Foundation of American (n.d.). Patient Resources About Sarcoma. Retrieved June 2012, from <http://www.curesarcoma.org/>
8. American Society of Clinical Oncology. (2005-2012). Epidermal Growth Factor Receptor (EGFR) Testing for Advanced Non-Small Cell Lung Cancer. Retrieved June, 2012, from <http://www.cancer.net/cancer-news-and-meetings/expert-perspective-cancer-news/epidermal-growth-factor-receptor-EGFR-testing-advanced-non-small-cell-lung-cancer>.
9. Memorial Sloan-Kettering Cancer Center. (2012). Lung Cancer, Non-Small Cell: Personalized Medicine. Retrieved November 27, 2012, from <http://www.mskcc.org/print/cancer-care/adult/lung-non-small-cell/personalized-medicine>.

10. National Cancer Institute. (n.d.). About NCCP. Retrieved September 2012, from <http://ncccp.cancer.gov/about/index.htm>.
11. Goldstraw, P. (2009). *International Association for the Study of Lung Cancer: Staging Manual in Thoracic Oncology*. Denver, CO: Editorial Rx Press.
12. Nagata Y, Hiraoka M, Shibata T, Onishi H, Kokubo M, Karasawa K, et al. A Phase II Trial of Stereotactic Body Radiation Therapy for Operable T1N0M0 Non-small Cell Lung Cancer: Japan Clinical Oncology Group (JCOG0403) [Abstract]. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2010;78: s27-8.
13. Timmerman R, Paulus R, Galvin J, Michalski J, Straube W, Bradley J, et al. Stereotactic body radiation therapy for inoperable early stage lung cancer. *JAMA* 2010;303:1070-6.
14. Chang, H.J. & et al. (2008). Risk factors of radiation pneumonitis in lung cancer. *J Clin Oncol* 26: 2008 (May 20 suppl; abstr 7573). Retrieved December 20, 2012, from http://www.asco.org/ASCOv2/Meetings/Abstracts?&vmview=abst_detail_view&confID=55&abstractID=34433.
15. Cancer Treatment Centers of America. (2012). Stage I Non-Small Cell Lung Cancer. Retrieved November 27, 2012 from <http://www.cancercenter.com/lung-cancer/lung-cancer-staging/nsclc-stage-I.cfm>.
16. Cancer Treatment Centers of America. (2012). Stage II Non-Small Cell Lung Cancer. Retrieved November 27, 2012 from <http://www.cancercenter.com/lung-cancer/lung-cancer-staging/nsclc-stage-II.cfm>.
17. Cancer Treatment Centers of America. (2012). Stage III Non-Small Cell Lung Cancer. Retrieved November 27, 2012 from <http://www.cancercenter.com/lung-cancer/lung-cancer-staging/nsclc-stage-III.cfm>.
17. Cancer Treatment Centers of America. (2012). Stage IV Non-Small Cell Lung Cancer. Retrieved November 27, 2012 from <http://www.cancercenter.com/lung-cancer/lung-cancer-staging/nsclc-stage-IV.cfm>.
18. Reveiz, L., et al. (2012 Jun). Chemotherapy for brain metastases from small cell lung cancer. *Cochrane Database Syst Rev*. 13;6: CD007464. Retrieved July 2012 from <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22696370>.
19. Friedman MA, Cain DF. (1990). National Cancer Institute sponsored cooperative clinical trials. *Cancer*. 65(10 suppl):2376–2382.
20. ClinicalTrials.gov. (2012). *ClinicalTrials.gov* A service of the U.S. National Institutes of Health. Retrieved November 27, 2012, from www.clinicaltrials.gov.
21. Complementary/Integrative Medicine Education Resources. (n.d.) The University of Texas MD Anderson Cancer Center. Retrieved August, 2012, from <http://www.mdanderson.org/education-and-research/resources-for-professionals/>

clinical-tools-and-resources/cimer/index.html.

22. Hospice Foundation of America. (n.d.). Myths and Facts About Hospice. Retrieved online July, 2012, from <http://www.hospicefoundation.org/hospicemyths>.

American Cancer Society. (n.d.). Understanding Chemotherapy: A Guide for Patients and Families. Retrieved July, 2012, from <http://www.cancer.org/Treatment/TreatmentsandSideEffects/TreatmentTypes/Chemotherapy/UnderstandingChemotherapyAGuideforPatientsandFamilies/index>.

National Cancer Institute. (n.d.). Chemotherapy Side Effects Fact Sheets. Retrieved July, 2012, from <http://www.cancer.gov/cancertopics/coping/chemo-side-effects>.

National Cancer Institute. (n.d.). Lung Cancer. Retrieved June, 2012, from <http://www.cancer.gov/cancertopics/types/lung>.

National Institutes of Health. (11 Jan. 2011). NIH Clinical Research Trials And You. Retrieved June, 2012, from <http://www.nih.gov/health/clinicaltrials/basics.htm>.

Esistono molteplici risorse in tutta la nazione per fornire ai pazienti e famiglie assistenza medica, servizi sociali, assistenza finanziaria, assistenza alle sperimentazioni cliniche, informazioni e consigli sulla convivenza con il cancro ai polmoni (dieta, esercizio fisico, ecc.).

Le risorse per il cancro al polmone, sia locali che nazionali, sono preziose per chiunque stia cercando aiuto per comprendere e affrontare questa malattia.

APPUNTI

APPUNTI

NAVIGATING LUNG CANCER

360° di speranza

A casa mia la chiamiamo "la bibbia del polmone". È stata una risorsa inestimabile per me, la mia famiglia e (purtroppo) un amico appena diagnosticato.

—Diane Broderick

NAVIGATING LUNG CANCER **360° OF HOPE**

FIFTH EDITION – FALL 2020

GO₂
FOUNDATION
FOR LUNG
CANCER

BONNIE J. ADDARIO
SURVIVOR
SINCE 2003

