

Lo stadio localmente avanzato: pneumologo, oncologo e radioterapista

Uno per tutti e tutti per uno

Maristella Bungaro¹

Marianna Miele²

Giovanna Schiavone³

Il Carcinoma Polmonare Non a Piccole Cellule (NSCLC) rappresenta l'80% delle nuove diagnosi di tumore del polmone. Circa un terzo dei casi viene diagnosticato in stadio localmente avanzato, ovvero in stadio III secondo il sistema classificativo TNM: si tratta di un gruppo di pazienti molto eterogeneo, che rende la gestione del singolo caso complessa e imprescindibile da una valutazione multispecialistica¹.

Un corretto inquadramento clinico, un'accurata stadiazione e la valutazione della funzionalità cardiopolmonare del paziente, sono determinanti nella scelta del trattamento (Figura 1). Al momento della diagnosi emerge pertanto fin da subito il ruolo dello pneumologo, che ha il compito di assicurare una stadiazione linfonodale ottimale tramite broncoscopia con EBUS (*Endobronchial Ultrasound*) e di contribuire alla valutazione del rischio preoperatorio mediante l'esecuzione delle prove di funzionalità respiratoria.

Le opzioni di trattamento per lo stadio IIIA (coinvolgimento linfonodale mediastinico omolaterale N1 o N2) includono la chirurgia, che può essere combinata a chemio e/o radioterapia, oppure un trattamento multimodale non chirurgico. Questo stadio deve quindi essere distinto quanto prima in resecabile o non resecabile, poichè la chirurgia rappresenta il trattamento elettivo in pazienti con limitata estensione di malattia e senza comorbidità di rilievo².

Il trattamento neoadiuvante, somministrato prima di un trattamento loco-regionale con intento curativo, ha il fine di ridurre il volume tumorale con conseguente migliore *performance* operatoria e di trattare precocemente una malattia micrometastatica potenzialmente presente. Secondo una recente meta-analisi, la sopravvivenza globale dei pazienti trattati con chemioterapia neoadiuvante è statisticamente migliore rispetto a quanto osservabile nei pazienti sottoposti a intervento chirurgico *d'emblée*, con un aumento del 5% della sopravvivenza a 5 anni e un vantaggio in termini di PFS (*Progression Free Survival*).

Il trattamento dei pazienti affetti da NSCLC in stadio IIIA N2 varia in maniera significativa in base all'entità dell'interessamento linfonodale mediastinico. Ciò rimarca come l'approccio terapeutico in questo sta-

¹ Dipartimento di Oncologia, Università di Torino, A.O.U. San Luigi Gonzaga, Orbassano (TO)

² Radioterapia Oncologica, Università Campus Biomedico, Roma

³ Istituto Oncologico della Svizzera Italiana (IOSI), Mendrisio

Revisore: Silvia Novello, Dipartimento di Oncologia, Università di Torino, A.O.U. Ospedale San Luigi Gonzaga, Orbassano (TO), silvia.novello@unito.it

dio necessiti di essere condiviso da un *team* di specialisti (oncologo, pneumologo, radio-terapista e chirurgo toracico), che, grazie a un lavoro di squadra e di condivisione delle proprie conoscenze, delinea la strategia terapeutica più adatta al singolo caso.

Per i pazienti con coinvolgimento linfonodale di una singola stazione mediastinica (N2 *unilevel*) è indicato un trattamento neoadiuvante con doppiette a base di platino, seguito dalla chirurgia. Il trattamento neoadiuvante combinato di radio-chemioterapia viene invece considerato in caso di interessamento di multiple stazioni linfonodali (N2 *multilevel*), dopo opportuna discussione in ambito multidisciplinare².

Il trattamento adiuvante, somministrato dopo l'atto chirurgico, ha l'obiettivo di ridurre la probabilità di recidiva locale (che interessa circa 1/3 dei pazienti radicalmente operati) e di diffusione metastatica a distanza. Secondo la meta-analisi LACE del 2008, che ha confrontato regimi di chemioterapia adiuvante vs osservazione post-chirurgia in pazienti in stadio I-III, la terapia adiuvante ha mostrato un beneficio assoluto in sopravvivenza globale a 5 anni del 5,4%. In ragione di ciò, le linee guida internazionali raccomandano una chemioterapia adiuvante a base di platino per 4 cicli come standard di cura nei pazienti radicalmente operati, in buono stato di salute, senza comorbidità rilevanti e con una buona ripresa dopo l'intervento chirurgico.

Le terapie a bersaglio molecolare (*targeted therapies*) hanno dato degli ottimi risultati nel trattamento delle neoplasie polmonari in stadio avanzato recanti mutazioni *driver* per il trattamento. Sulla scorta di questi dati, diversi studi hanno considerato e stanno analizzando un possibile ruolo dei farmaci biologici anche in regime adiuvante. L'ADJUVANT/CTONG1104 ha valutato l'efficacia di gefitinib, inibitore della tirosin-chinasi dell'EGFR

(*Epidermal Growth Factor Receptor*), in adiuvante per 2 anni vs la combinazione standard di cisplatino/vinorelbina per 4 cicli. I pazienti arruolati erano tutti portatori di una mutazione attivante di EGFR. Lo studio ha riportato una sopravvivenza mediana libera da malattia di 28,7 vs 18 mesi a favore di gefitinib, con dati di sopravvivenza globale ancora immaturi³. Ad oggi, le terapie biologiche non sono ancora parte della pratica clinica e i pazienti possono accedervi soltanto nel contesto di studi clinici.

Per quanto riguarda gli stadi IIIB e IIIC, caratterizzati da coinvolgimento mediastinico controlaterale (N3), lo standard terapeutico consiste in un trattamento combinato di chemio-radioterapia, dal momento che non sussistono le condizioni di reseccabilità. Sulla base dei risultati di una meta-analisi, che ha dimostrato la superiorità della chemio-radioterapia concomitante rispetto all'approccio sequenziale (beneficio in sopravvivenza a 2 e 5 anni rispettivamente del 10% e del 4,5%), risulta fondamentale la figura del radioterapista nel valutare il paziente idoneo da sottoporre al trattamento⁴. Per pazienti anziani o *unfit* a ricevere un regime di chemio-radioterapia concomitante (condizioni cliniche di fragilità e/o elevati volumi da irradiare), un approccio sequenziale rappresenta una valida ed efficace alternativa².

Un'interessante opportunità di trattamento deriva dagli studi clinici in corso sull'associazione di chemio-radioterapia all'immunoterapia. Oltre ad avere un effetto tumoricida diretto, la radioterapia è in grado di attivare il sistema immunitario contro le cellule tumorali sia a livello della sede irradiata che sui siti metastatici. Tale effetto, definito abscopale, può essere potenziato dai farmaci immunoterapici che, a loro volta, modulano il sistema immunitario dell'ospite contro il tumore.

Il principale studio che ha indagato l'efficacia di un inibitore di PD-L1 (*Programmed death-ligand 1*) unitamente all'approccio che-

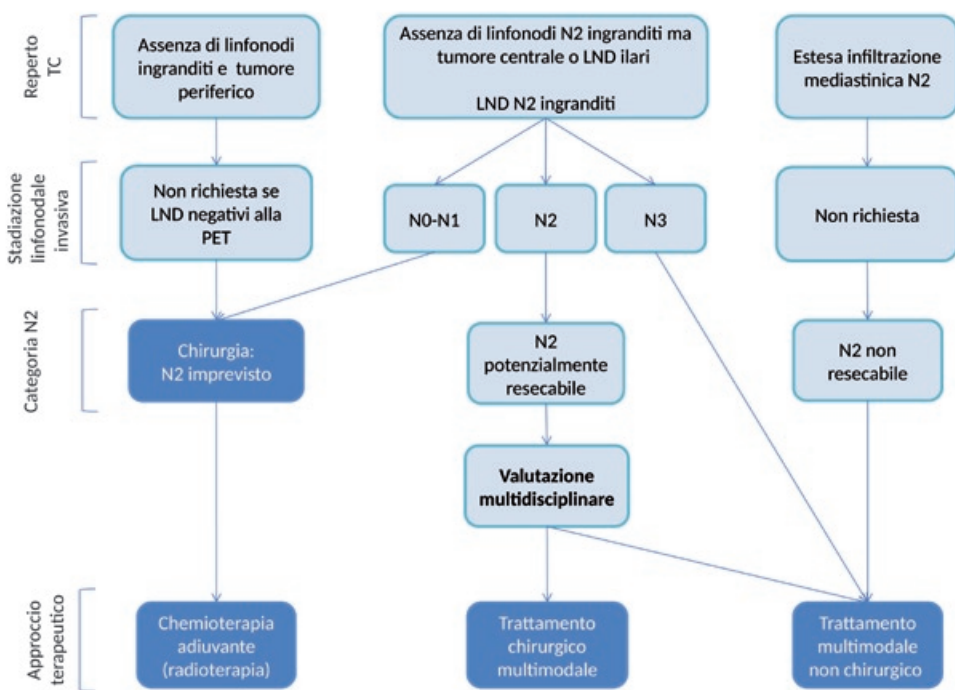


Figura 1. Raccomandazioni di trattamento per pazienti affetti da NSCLC loco-regionale, basate sulla diagnostica per immagini, manovre di stadiazione linfonodale invasiva e valutazione multidisciplinare (mod. da Postmus PE, et al.²).

mio-radioterapico è il PACIFIC: questo *trial* di fase III ha valutato l'efficacia di una terapia di consolidamento con durvalumab rispetto a placebo, dopo chemio-radioterapia concomitante, in pazienti con NSCLC localmente avanzato non resecabile. I risultati descrivono un incremento statisticamente significativo sia della PFS (17,2 vs 5,6 mesi a favore del durvalumab) sia della sopravvivenza globale mediana, risultata di 28,7 mesi nel braccio placebo, non ancora raggiunta nel braccio sperimentale⁵.

In conclusione, la prognosi dei pazienti affetti da NSCLC localmente avanzato resta severa (sebbene con differenze tra i vari sottostadi) con una sopravvivenza a 5 anni del 20%. In questo stadio di malattia, l'immunoterapia sembra mostrare risultati promettenti e potrebbe in futuro giocare un ruolo fondamentale nel trattamento di pazienti selezionati.

Le terapie a bersaglio molecolare sono ancora in fase di studio. Risulta sempre più essenziale una valutazione multidisciplinare al fine di individuare il trattamento più appropriato per il singolo paziente.

Bibliografia

- 1) YOON SM, SHAIKH T, HALLMAN M. *Therapeutic management options for stage III non-small cell lung cancer*. World J Clin Oncol 2017; 8: 1-20.
- 2) POSTMUS PE, KERR KM, OUDKERK M, ET AL. *Early and locally advanced non-small-cell lung cancer (NSCLC): ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up*. Ann Oncol 2017; 28 (Supplement 4): iv1-iv21.
- 3) ZHONG WZ, WANG Q, MAO WM, ET AL. *Gefitinib versus vinorelbine plus cisplatin as adjuvant treatment for stage II-IIIa (N1-N2) EGFR-mutant NSCLC (ADJUVANT/CTONG1104): a randomised, open-label, phase 3 study*. Lancet Oncol 2018; 19: 139-48.
- 4) OH IJ, AHN SJ. *Multidisciplinary team approach for the management of patients with locally advanced non-small cell lung cancer: searching the evidence to guide the decision*. Radiat Oncol J 2017; 35: 16-24.
- 5) ANTONIA SJ, VILLEGAS A, DANIEL D, ET AL. *Overall survival with durvalumab after chemoradiotherapy in stage III NSCLC*. N Engl J Med 2018. DOI.10.1056/NEJMoa1809697.