



# UNIVERSITÀ DEGLI STUDI DI GENOVA

**Scuola di Scienze Mediche e Farmaceutiche  
CORSO DI LAUREA IN MEDICINA E CHIRURGIA**

**Tesi di Laurea**

## **PATTERN RADIOLOGICI SPECIFICI NELLE NEOPLASIE POLMONARI CON MUTAZIONE DI KRAS**

**Candidato**

*Andrea Pacini Battaglia*

**Relatore**

*Prof. Carlo Genova*

**Correlatore**

*Dr. Giovanni Rossi*

*Anno Accademico 2022/2023*



## Sommario

<b>INTRODUZIONE.....</b>	<b>5</b>
<b>1. EPIDEMIOLOGIA E FATTORI DI RISCHIO DEI TUMORI POLMONARI.....</b>	<b>6</b>
<b>2. DIAGNOSI, STADIAZIONE E CLASSIFICAZIONE TNM .....</b>	<b>9</b>
2.1 DIAGNOSI.....	9
2.2 STADIAZIONE .....	10
<b>3. DIFFERENZIAMENTO ISTOLOGICO E MOLECOLARE DEL NSCLC .....</b>	<b>13</b>
3.1 PRINCIPALI ISTOTIPI DEL NSCLC.....	13
3.2 PRINCIPALI ALTERAZIONI MOLECOLARI DEL NSCLC .....	13
3.2.1 <i>EGFR</i> .....	13
3.2.2 <i>MET</i> .....	14
3.2.3 <i>ALK</i> .....	14
3.2.4 <i>BRAF</i> .....	15
3.2.5 <i>ROS-1</i> .....	15
3.2.6 <i>RET</i> .....	15
3.2.7 <i>NRTK</i> .....	16
3.2.8 <i>KRAS</i> .....	16
<b>4. TRATTAMENTO DEL NSCLC SULLA BASE DELLO STADIO.....</b>	<b>18</b>
4.1 TRATTAMENTO DELLA MALATTIA LOCALIZZATA .....	18
4.1.1 <i>Terapia chirurgica</i> .....	18
4.1.2 <i>Ruolo della radioterapia</i> .....	19
4.1.3 <i>Terapia adiuvante</i> .....	19
4.2 TRATTAMENTO DELLA MALATTIA LOCALMENTE AVANZATA.....	22
4.2.1 <i>Malattia localmente avanzata resecabile</i> .....	22
4.2.2 <i>Malattia localmente avanzata non resecabile</i> .....	24
<b>5. TRATTAMENTO DEL NSCLC IN STADIO AVANZATO.....</b>	<b>27</b>
5.1 MALATTIA ONCOGENE-ADDICTED .....	27

5.1.1	<i>Trattamento della malattia con mutazione di EGFR.....</i>	27
5.1.2	<i>Trattamento della malattia con riarrangiamento di ALK .....</i>	32
5.1.3	<i>Trattamento della malattia con riarrangiamento di ROS-1 .....</i>	35
5.1.4	<i>Trattamento della malattia con mutazione di BRAF .....</i>	36
5.1.5	<i>Nuovi bersagli molecolari.....</i>	37
5.2	MALATTIA NON ONCOGENE-ADDICTED .....	38
5.2.1	<i>Terapia di prima linea nella malattia non oncogene-addicted .....</i>	38
5.2.2	<i>Terapia di seconda linea e successive nella malattia non oncogene-addicted.....</i>	41
5.3	MALATTIA OLIGOMETASTATICA.....	42
<b>6.</b>	<b>SVILUPPO DELLA TESI.....</b>	<b>45</b>
6.1	ABSTRACT.....	45
6.2	MATERIALI E METODI .....	46
6.2.1	<i>Pazienti .....</i>	46
6.2.2	<i>Analisi delle scansioni TC.....</i>	46
6.2.3	<i>Analisi statistica.....</i>	47
6.3	RISULTATI.....	48
6.3.1	<i>Caratteristiche dei pazienti .....</i>	48
6.3.2	<i>Analisi del sottogruppo con mutazione KRAS G12C .....</i>	49
6.3.3	<i>Analisi del sottogruppo sottoposto a trattamento sistemico.....</i>	49
6.3.4	<i>Analisi del sottogruppo trattato con immunoterapia in prima linea .....</i>	50
6.4	DISCUSSIONE.....	53
	<b>RINGRAZIAMENTI.....</b>	<b>54</b>
	<b>BIBLIOGRAFIA .....</b>	<b>55</b>

## Introduzione

I tumori polmonari sono un gruppo di neoplasie caratterizzate da un'elevata incidenza, ma soprattutto da un'elevata mortalità. Spesso la diagnosi di queste neoplasie avviene già in fase avanzata e questo ne limita fortemente le possibilità di trattamento, che si avvale in questi casi di chemioterapia sistemica, immunoterapia ed eventuali terapie a target molecolare, sulla base dell'espressione di specifiche mutazioni da ricercare su campione di tessuto biotico, con lo scopo di aumentare la sopravvivenza, avere un miglior controllo dei sintomi e, quindi, di aumentare la qualità di vita. La TC *total body* è, ad oggi, il sistema più utilizzato per la valutazione dello stadio basale e per la valutazione della risposta ai trattamenti oncologici. Negli ultimi anni, il miglioramento della tecnologia, il conseguente aumento della risoluzione delle metodiche e l'avvento dell'intelligenza artificiale hanno portato ad una sempre maggiore attenzione sull'analisi delle immagini digitali acquisite in TC. Questa analisi di immagini prende il nome di radiomica e riconosce diversi livelli di complessità dall'osservazione di pattern radiologici macroscopici e analisi statistica semplice, fino all'estrazione di pattern microscopici pixel per pixel e analisi, utilizzando diversi sistemi di intelligenza artificiale, dal *machine learning* al *deep learning*. Questa tesi nasce dall'osservazione clinica di pattern di progressione a vetro smerigliato in pazienti affetti da tumore del polmone non a piccole cellule, istotipo adenocarcinoma con mutazione di RAS, in stadio avanzato.

## 1. Epidemiologia e fattori di rischio dei tumori polmonari

Dal punto di vista epidemiologico, stando ai dati AIOM-AIRTUM 2022, i tumori polmonari sono il terzo tipo di neoplasia riscontrabile a livello della popolazione generale, preceduti solo dal tumore della mammella e del colon-retto; negli uomini occupano la seconda posizione dopo i tumori della prostata, nelle donne si collocano al terzo posto dopo tumore della mammella e del colon-retto. Nel 2022 in Italia sono state effettuate circa 43.900 nuove diagnosi di tumore del polmone, più in dettaglio sono stati colpiti circa 29.300 uomini (66,7%) e circa 14.600 donne (33,3%). Nel 2021 sono state registrate circa 34.000 decessi attribuibili a neoplasie polmonari, di cui 23.100 (67,9%) uomini e 10.900 (32,1%) donne. La sopravvivenza netta a 5 anni (*5 years overall survival*; 5Y-OS) dalla diagnosi ammonta al 16% negli uomini e al 23% nelle donne [1, 2].

Negli Stati Uniti, secondo il database SEER, nel 2022 sono state stimate 236.740 nuove diagnosi di tumori polmonari, circa il 12,3% di tutte le nuove diagnosi di neoplasie, mentre i decessi ammontano a 130.180, circa il 21,4% di tutte le morti attribuibili a neoplasia. La sopravvivenza relativa a 5 ammonta a circa il 22,9%. Al momento della diagnosi circa il 55% dei pazienti si presentano in stadio avanzato di malattia, il 22% presenta una malattia localmente avanzata, estesa ai linfonodi loco-regionali, il 19% è in uno stadio iniziale, mentre in un 6% dei la malattia casi non è stadiabile. La sopravvivenza relativa a 5 anni dalla diagnosi è così divisa: 61,2% nei casi di malattia localizzata, 33,5% per quella localmente avanzata, 7,0% per quella metastatica e 9,9% per i casi in cui non è stadiabile [3].

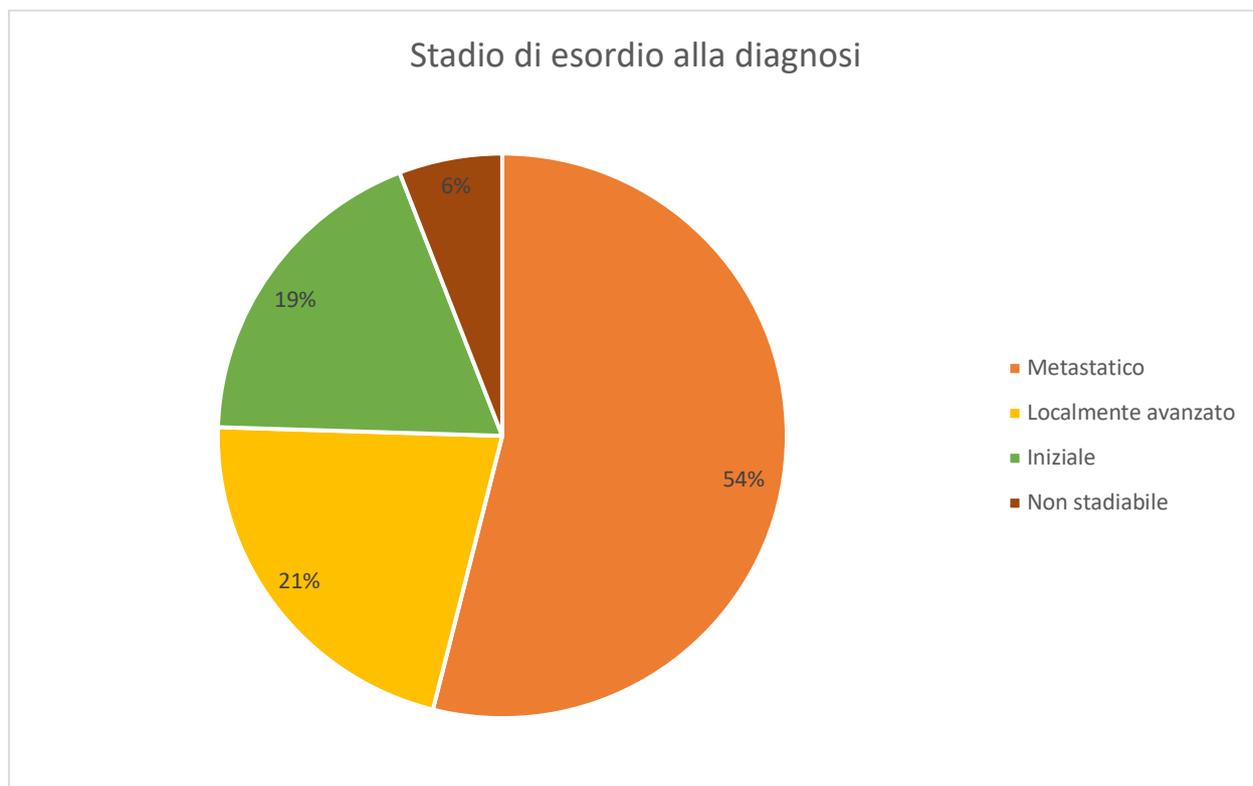


Figura 1. Grafico rappresentante la divisione in percentuale dello stadio di esordio al momento della diagnosi

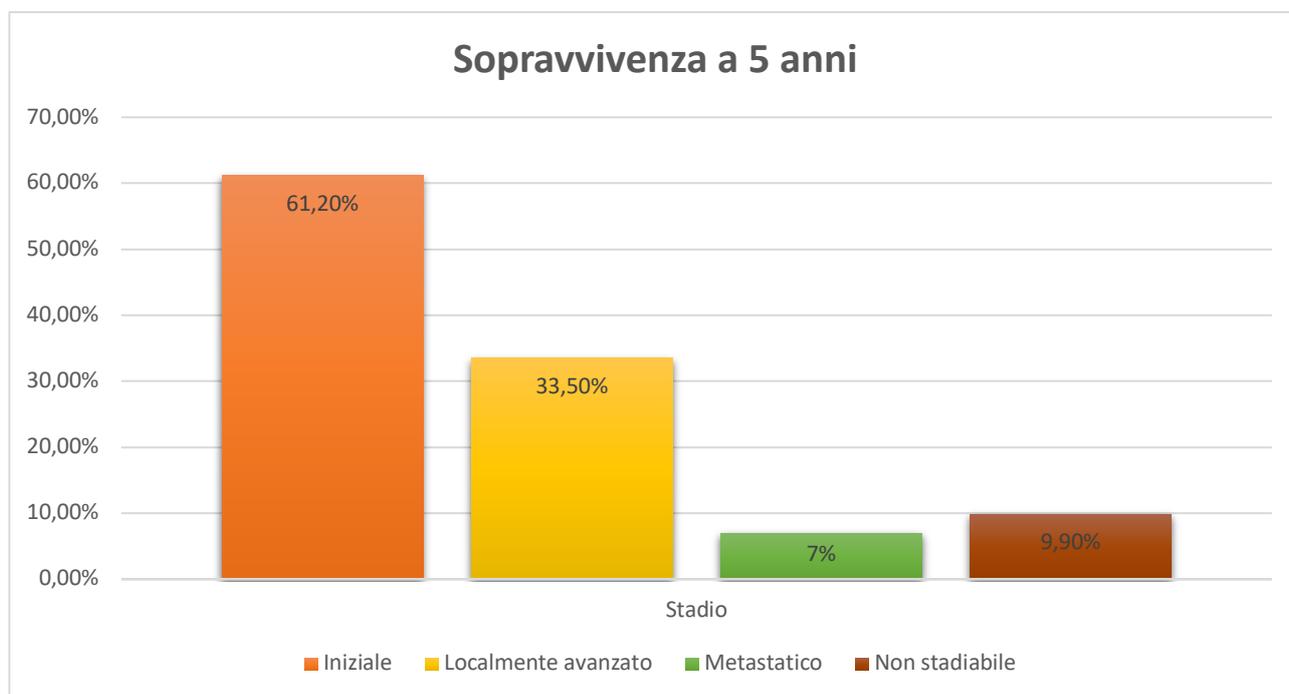


Figura 2. Grafico rappresentante le percentuali di sopravvivenza a 5 anni dalla diagnosi

Il principale fattore di rischio associato ai tumori polmonari è rappresentato dal fumo di sigaretta, responsabile da solo di circa l'85-90% dei casi. È infatti noto che tale fattore incrementa il rischio di 14 volte nei fumatori rispetto ai non fumatori, fino ad essere 20 volte superiore nei forti fumatori (oltre le 20 sigarette al giorno) [1]. La cessazione del fumo, invece, è associata ad una sua riduzione del rischio [4]. Anche l'esposizione ambientale del fumo (conosciuta anche come "fumo passivo") è associata ad un incremento del rischio, che ammonta a circa il 20-50% in più rispetto ai non fumatori. Al secondo posto come fattore di rischio si colloca l'esposizione ambientale al radon, gas naturale radioattivo, responsabile del 9% dei decessi correlati a neoplasie polmonari in Europa. Altri fattori di rischio sono rappresentati da inquinamento ambientale, preesistenti patologie polmonari, alte dosi di radiazione, esposizioni ambientali e/o professionali ad asbesto, silicio e arsenico.

Per quanto riguarda i fumatori, questi vengono classificati in base al loro *smoking status* in [5]:

- **Mai fumatore:** un adulto che non abbia mai fumato o che abbia fumato meno di 100 sigarette nel corso della sua vita;
- **Ex-fumatore:** un adulto che abbia fumato almeno 100 sigarette, ma che ha cessato di fumare al momento dell'indagine;
- **Fumatore attivo:** un adulto che abbia fumato almeno 100 sigarette e che sia ancora un fumatore attivo.

Un altro parametro utile a stratificare il rischio è dato dall'indice tabagico espresso in *pack/Year* (p/Y), che sintetizza il quantitativo di tabacco utilizzato dal paziente nel corso della sua vita. Esso si calcola moltiplicando il consumo di sigarette medio/die per gli anni di fumo diviso 20 (che rappresenta le sigarette contenute in un pacchetto).

## 2. Diagnosi, stadiazione e classificazione TNM

### 2.1 Diagnosi

Le neoplasie polmonari hanno spesso un esordio subdolo, dovuto perlopiù a manifestazioni cliniche molto aspecifiche, e risulta pertanto difficile giungere ad una diagnosi precoce di malattia. Capita a volte, nella pratica clinica, di ritrovarsi di fronte a pazienti con un nodulo polmonare, sospetto per neoplasia, riscontrato in modo accidentale a seguito di accertamenti per altri motivi clinici (il cosiddetto “incidentaloma”). Inoltre, è al momento assente un programma di screening validato e riconosciuto ufficialmente a livello nazionale, di conseguenza la diagnosi viene posta tardivamente, quando la malattia è in stadio avanzato, in cui la comparsa dei sintomi, più o meno aspecifici, è da attribuirsi alla progressione locoregionale o a distanza della malattia stessa. Tuttavia, bisogna segnalare che anche in Italia è partito uno studio pilota con TC senza mezzo di contrasto, a bassa intensità di dose, nei soggetti più a rischio, dopo i risultati incoraggianti ottenuti nello studio NELSON, che dimostrano una ridotta mortalità per neoplasia polmonare nei pazienti sottoposti a TC di screening [6]. Davanti ad un sospetto clinico e/o radiologico di neoplasia polmonare è dirimente ricostruire la storia clinica del paziente e procedere ad un esame fisico approfondito, analizzando anche le abitudini tabagiche, la perdita di peso e la familiarità per neoplasie. Successivamente è indicato un approfondimento diagnostico radiologico mediante tomografia computerizzata (TC) del torace, ma anche dell'addome al fine di valutare l'eventuale interessamento di organi quali il fegato, i surreni e adenopatie mediastiniche. Anche l'encefalo deve essere sottoposto ad indagine radiologica, che può essere ottenuta mediante l'impiego della TC o, meglio, della risonanza magnetica (RM), col fine di ricercare la presenza di eventuali metastasi in tale sede anatomica. Tuttavia, la diagnosi di certezza viene posta mediante prelievo biotico (effettuato tramite agobiopsia o agoaspirato della lesione primitiva o di localizzazioni metastatiche più facilmente aggredibili) e conseguente studio anatomopatologico, che tipizzerà la lesione da un punto di vista istologico, con la possibilità di approfondire l'analisi delle alterazioni molecolari. La TC è da preferirsi con il mezzo di contrasto iodato, in quanto fornisce maggiori informazioni per un miglior inquadramento della lesione. Le caratteristiche radiologiche da valutare nel sospetto di una neoplasia sono: dimensioni, forma, densità e accrescimento nel tempo. Le dimensioni possono suggerire una correlazione col grado di malignità, così come l'irregolarità del profilo e l'accrescimento nel tempo della lesione rispetto agli

accertamenti precedenti. Per quanto riguarda la densità, la massa può essere omogenea o disomogenea, solida, parzialmente solida o presentare caratteristiche radiologiche “a vetro smerigliato” (*ground glass opacities*; GGO). Nel caso in cui la stadiazione con TC non evidenzia segni di malattia a distanza o questi ultimi siano dubbi, può essere utile ricorrere alla tomografia ad emissione di positroni con 18-fluorodesossiglucosio associata alla TC (18-FDG PET-TC). Questa metodica si è dimostrata utile nel caratterizzare il nodulo polmonare solitario per il suo alto valore predittivo negativo; inoltre permette una stadiazione più accurata grazie alla sua elevata sensibilità nell'evidenziare metastasi extratoraciche e ossee [7, 8].

## 2.2 Stadiazione

Il sistema di classificazione TNM consente una corretta classificazione dell'estensione della malattia sulla base dei seguenti parametri: dimensioni ed estensione della lesione (T), coinvolgimento dei linfonodi locoregionali (N), presenza di metastasi a distanza (M). Questi parametri possono essere ottenuti tramite una valutazione clinico-strumentale (cTNM), anatomopatologica (pTNM) o tramite una loro combinazione. Il sistema TNM permette, quindi, di suddividere in vari stadi le neoplasie polmonari assumendo anche un valore prognostico: più alto sarà lo stadio e peggiore sarà la prognosi. Lo stadio, pertanto, rappresenta uno degli elementi principali per la scelta terapeutica da proporre ai pazienti [9]. Nel 2018 è stata pubblicata l'8<sup>a</sup> edizione della stadiazione TNM riportata qui di seguito nella Tabella 1 e nella Tabella 2.

## Tumore primitivo (T)

### Definizione

<b>Tx</b>	Tumore dimostrato istopatologicamente (cellule maligne in lavaggio/secrezioni) broncopolmonari, ma che non può essere valutato o dimostrato radiologicamente o broncoscopicamente
<b>T0</b>	Nessuna evidenza di tumore primitivo
<b>Tis</b>	Carcinoma in situ: Carcinoma a cellule squamose in situ Adenocarcinoma in situ (pattern esclusivo a crescita lepidica e diametro massimo $\leq 3$ cm)
<b>T1</b>	Dimensioni $\leq 3$ cm  Posizione nelle vie aeree: situato dentro o distalmente al bronco lobare  Invasione: nessuna (circondato dalla pleura viscerale o dal polmone)  Suddivisioni: <b>T1mi</b> : adenocarcinoma minimamente invasivo (pattern esclusivo a crescita lepidica, $\leq 3$ cm nelle dimensioni maggiori e $\leq 5$ mm di invasione) - <b>T1a</b> (dimensioni $\leq 1$ cm) - <b>T1b</b> (dimensioni $> 1$ cm, ma $\leq 2$ cm) - <b>T1c</b> (dimensioni $> 2$ cm, ma $\leq 3$ cm)
<b>T2</b>	Qualsiasi delle seguenti caratteristiche: <ul style="list-style-type: none"><li>- Dimensioni: <math>&gt; 3</math> cm, ma <math>\leq 5</math> cm</li><li>- Posizione nelle vie aeree: invasione del bronco principale (indipendentemente dalla distanza dalla carena) o presenza di atelettasia o polmonite ostruttiva che si estende fino alla regione ilare (che coinvolge una parte o tutto il polmone)</li><li>- Invasione locale: pleura viscerale (PL1 e PL2)</li></ul> Suddivisioni: <b>T2a</b> (dimensioni $> 3$ cm, ma $\leq 4$ cm o non determinabili) - <b>T2b</b> (dimensioni $> 4$ cm, ma $\leq 5$ cm)
<b>T3</b>	Qualsiasi delle seguenti caratteristiche: <ul style="list-style-type: none"><li>- Dimensioni: <math>&gt; 5</math> cm, ma <math>\leq 7</math> cm</li><li>- Invasione locale: invasione diretta della parete toracica (compreso il solco superiore), della pleura parietale (PL3), del nervo frenico del pericardio parietale</li><li>- Presenza di uno o più noduli neoplastici separati nello stesso lobo del tumore primitivo</li></ul>
<b>T4</b>	Qualsiasi delle seguenti caratteristiche: <ul style="list-style-type: none"><li>- Dimensioni <math>&gt; 7</math> cm</li><li>- Posizione nelle vie aeree: invasione della carena o della trachea</li><li>- Invasione locale: diaframma, mediastino, cuore, grossi vasi, nervo laringeo ricorrente, esofago o corpo vertebrale</li><li>- Presenza di uno o più noduli neoplastici separati in un lobo ipsilaterale differente dal tumore primitivo</li></ul>

Linfonodi (N)	
	<b>Definizione</b>
<b>Nx</b>	I linfonodi regionali non sono valutabili
<b>N0</b>	Nessun coinvolgimento dei linfonodi regionali
<b>N1</b>	Coinvolgimento dei linfonodi ipsilaterali peribronchiali e/o ilari (inclusa l'estensione diretta ai linfonodi intrapolmonari)
<b>N2</b>	Coinvolgimento dei linfonodi ipsilaterali mediastinici e/o subcraniali
<b>N3</b>	Coinvolgimento di una qualsiasi delle seguenti stazioni: mediaastinici controlaterali, ilari controlaterali, scapoli controlaterali o ipsilaterali, sopraclaveari
Metastasi a distanza (M)	
	<b>Definizione</b>
<b>M0</b>	Nessuna metastasi a distanza
<b>M1</b>	Presenza di metastasi a distanza Suddivisioni: <b>M1a</b> (uno o più noduli tumorali nel lobo controlaterale al tumore primitivo o tumore con noduli o versamenti maligni pleurici o pericardici) – <b>M1b</b> (singola metastasi extratoracica) – <b>M1c</b> (multiple metastasi extratoraciche a uno o più organi)

Tabella 1. Ottava edizione della stadiazione TNM: definizione di T, N ed M

Divisione in stadi	
<b>Carcinoma occulto</b>	TxN0M0
<b>Stadio 0</b>	TisN0M0
<b>Stadio IA1</b>	T1aN0M0 - T1(mi)N0M0
<b>Stadio IA2</b>	T1bN0M0
<b>Stadio IA3</b>	T1cN0M0
<b>Stadio IB</b>	T2aN0M0
<b>Stadio IIA</b>	T2bN0M0
<b>Stadio IIB</b>	T1N1M0 – T2N1M0 - T3N0M0
<b>Stadio IIIA</b>	T1N2M0 – T2N2M0 - T3N1M0 - T4N0M0 – T4N1M0
<b>Stadio IIIB</b>	T1N3M0 – T2N3M0 – T3N2M0 – T4N2M0
<b>Stadio IIIC</b>	T3N3M0 – T4N3M0
<b>Stadio IVA</b>	Any T, Any N, M1a/M1b
<b>Stadio IVB</b>	Any T, Any N, M1c

Tabella 2. Ottava edizione della stadiazione TNM: divisione in stadi sulla base dei parametri T, N ed M

### 3. Differenziazione istologica e molecolare del NSCLC

#### 3.1 Principali istotipi del NSCLC

Le neoplasie polmonari primitive vengono distinte in due macrogruppi sulla base dell'istologia: tumori non a piccole cellule (*non-small cell lung cancer*, NSCLC), detti anche non microcitomi, e tumori a piccole cellule (*small cell lung cancer*, SCLC), detti anche microcitomi polmonari. Gli NSCLCs a loro volta comprendono istotipi quali il carcinoma squamocellulare, l'adenocarcinoma, il carcinoma polmonare a grandi cellule e forme indifferenziate con le loro varianti. La classificazione della *World Health Organization* (WHO) nel 2021 ha pubblicato la nuova classificazione istologica dei tumori polmonari, la quale enfatizza l'uso dell'immunoistochimica e della tipizzazione molecolare per una diagnosi più accurata [10]. Tra i NSCLCs l'adenocarcinoma e il carcinoma squamocellulare sono le due entità istologiche di più frequente riscontro. Il primo ha uno sviluppo più periferico nell'ambito polmonare ed è l'istotipo più rappresentato nella popolazione generale, rappresentando in particolare la quasi totalità dei tumori dei non fumatori (*never smokers*), mentre il secondo tende a svilupparsi in una sede centrale del polmone, strettamente associato al fumo di sigaretta.

#### 3.2 Principali alterazioni molecolari del NSCLC

La caratterizzazione molecolare delle neoplasie è divenuta un elemento fondamentale per la corretta gestione diagnostico-terapeutica dei pazienti, in quanto, al giorno d'oggi, esistono terapie mirate contro specifiche mutazioni, ovvero le terapie a bersaglio molecolare. Sebbene esistano mutazioni specifiche per ogni istologia di NSCLC, ad oggi, la valutazione molecolare è valutata in particolar modo nell'istologia non squamosa, riservando la valutazione in quei rari casi di paziente affetto da carcinoma squamoso mai fumatore. Seguirà una breve descrizione delle alterazioni molecolari più rilevanti dal punto di vista clinico.

##### 3.2.1 EGFR

*Epidermal growth factor receptor* (EGFR) appartiene alla famiglia dei recettori transmembrana di HER (*human epidermal growth factor receptor*), insieme ad HER2, HER3 ed HER4. Ciascuno di questi recettori è in forma monomeric, che dimerizza ogni qualvolta viene attivato dal suo ligando, provocando una cascata di trasduzione del segnale intracellulare che ha come risultato la replicazione cellulare. Una sua

disregolazione, quindi, ha come risultato una proliferazione incontrollata. La delezione dell'esone 19 e la mutazione puntiforme L858R sono responsabili di un'attivazione costitutiva del recettore nel suo dominio tirosin-chinasico in circa il 90% dei casi delle mutazioni di EGFR. Il restante 10% è rappresentato dalle cosiddette "mutazioni non comuni". La prevalenza di mutazione di EGFR si aggira intorno al 15% nella popolazione caucasica affetta da adenocarcinoma ed è di più frequente riscontro nei pazienti giovani, non fumatori e di sesso femminile. La terapia per la malattia metastatica, in cui è emersa la mutazione di EGFR, si avvale di farmaci TKI (*Tyrosine-kinase inhibitor*), di cui se ne dispongono tre generazioni (erlotinib e gefitinib di I generazione, afatinib e dacomitinib di II generazione, osimertinib e lazertinib III generazione). La mutazione dell'esone 20 T790M è associata a resistenza al trattamento di prima linea con TKI di prima e seconda generazione, per cui è raccomandato impiegare osimertinib [11].

### 3.2.2 MET

Il protooncogene MET codifica per un recettore transmembrana tirosin-chinasico, che quando attivato attiva le vie di segnale intracellulare che coinvolgono RAS/ERK/MAPK, PI3K/AKT, Wnt/ $\beta$ -catenina, e STAT (*signal transducer and activator of transcription*), il cui risultato è la proliferazione e la sopravvivenza cellulare, ma anche la migrazione, l'invasione, l'angiogenesi e la transizione da cellule epiteliali a cellule mesenchimali. Le alterazioni di MET annoverano una famiglia eterogenea di mutazioni, ma i principali sottogruppi comprendono le amplificazioni di MET e le mutazioni dell'esone 14. Alterazioni di MET sono state riscontrate in meno del 5% dei pazienti affetti da NSCLC (perlopiù adenocarcinoma); le possibilità terapeutiche correlate a questa mutazione sono rappresentate da inibitori multichinasici di MET (crizotinib, cabozantinib) e da inibitori selettivi di MET (capmatinib, tepotinib) [11].

### 3.2.3 ALK

ALK (*anaplastic lymphoma kinase*) è un recettore transmembrana ad attività tirosin-chinasica che coinvolge varie vie di segnalazione cellulare, tra cui PI3K-AKT, MEK5-ERK5 (*mitogen-activated protein kinase kinase*), JAK-STAT (*Janus kinase*) e le vie relative a MAPK. Le alterazioni riscontrate includono riarrangiamenti, mutazioni puntiformi, delezioni e ammontano a circa il 5% degli NSCLCs (soprattutto adenocarcinomi). Circa un quinto dei non fumatori e dei fumatori leggeri presenta alterazioni di ALK. La

terapia da preferirsi, anche in questo caso, è rappresentata da TKI (alectinib, brigantini, crizotinib, lorlatinib) [11].

### 3.2.4 BRAF

BRAF (*v-raf murine sarcoma viral oncogene homolog B1*) è un oncogene localizzato sul cromosoma 7 che codifica per l'omonima proteina chinasi, coinvolta nelle vie di segnalazione intracellulare MAPK/ERK. Questo oncogene è responsabile della crescita, replicazione, sopravvivenza e differenziazione cellulare. Mutazioni e traslocazioni determinano una forma perennemente attivata della proteina, insensibile ai segnali di feedback inibitori. Alterazioni di BRAF vengono riscontrate in circa il 5-8% degli adenocarcinomi polmonari, tipiche dei pazienti fumatori, la mutazione V600E rappresenta circa la metà dei casi. La terapia si basa su farmaci a bersaglio molecolare rappresentati dall' inibitore di RAF (dabrafenib) in combinazione con inibitori di MEK (trametinib) [11].

### 3.2.5 ROS-1

L'oncogene ROS-1 (*c-ROS oncogene 1*) codifica per un recettore tirosin-chinasico, appartenente alla famiglia dell'insulina umana, ed è strutturalmente paragonabile alla proteina ALK. Alterazioni di ROS-1 possono essere rappresentate, nello specifico, da overespressione, riarrangiamenti, amplificazioni, mutazioni, fusioni con altri geni. Il risultato di un'anomalia a carico di ROS-1 si traduce con dominio intracellulare tirosin-chinasico costitutivamente attivato, che determina l'innescò di varie vie di segnalazione intracellulare (che coinvolgono RAS, RAF, MEK, JAK, STAT3, PI3K) e di conseguenza una replicazione cellulare incontrollata. I pazienti che presentano un riarrangiamento di questo oncogene solitamente tendono ad essere più giovani e non fumatori, è più spesso correlato all'adenocarcinoma e viene riscontrato alterato all'incirca nel 1-2% degli NSCLCs. Il sistema nervoso centrale sembra essere maggiormente interessato in caso di progressione di malattia. La terapia consigliata per questa alterazione è la chemioterapia sistemica con pemetrexed, ma essendo coinvolto un dominio tirosin-chinasico, può essere presa in considerazione la possibilità di avvalersi di TKI (crizotinib, lorlatinib, entrectinib) [11].

### 3.2.6 RET

Il gene RET (*Rearranged during transfection*) è localizzato sul cromosoma 10 e codifica per un recettore tirosin-chinasico posizionato sulla superficie della membrana cellulare. Il suo dominio intracellulare presenta

delle analogie con il dominio chinasi di ALK. RET è recettore di GDNF (*Glial Cell Line-Derived neurotrophic factor*), ovvero una famiglia di molecole coinvolte nello sviluppo neuronale. Il legame di GDNF e del suo corecettore GDRalpha a RET comporta una dimerizzazione di quest'ultimo, fosforilando il dominio chinasi. Questo attiva una cascata di trasduzione del segnale che coinvolge le vie RAS, MAPK/ERK, PI3K/AKT e JAK/STAT. RET è responsabile del corretto sviluppo del sistema nervoso enterico e del tratto urogenitale, cosicché una sua perdita di funzione durante la vita intrauterina causa la malattia di Hirschprung. L'attivazione di RET è, invece, correlata con le MEN 2 (*Multiple endocrine neoplasia 2*). I riarrangiamenti di RET, di cui i più comuni sono KIF5B e CCDC6, sono stati riscontrati in circa l'1-2% degli adenocarcinomi polmonari, più frequentemente in pazienti giovani e mai fumatori. Questi riarrangiamenti possono giovare di trattamento con TKI, infatti, la FDA (*Food and Drug Administration*) americana ha approvato selpercatinib e pralsetinib come terapia [11].

### 3.2.7 NTRK

NTRK (*neurotrophic receptor tyrosine kinase*) sono tre geni (NTRK1, NTRK2 ed NTRK3) che codificano per recettori tirosin-chinasi per le neurotropine, responsabili dello sviluppo, sopravvivenza e proliferazione neuronale. Fusioni oncogeniche di NTRK ricorrono in molti tipi di neoplasie e determinano una attivazione costitutiva del recettore nel dominio tirosin-chinasi, attivando una cascata di trasduzione del segnale che coinvolge le vie MAPK e PI3K/AKT, avendo come risultato una proliferazione cellulare non controllata. Nelle neoplasie polmonari le alterazioni di NTRK sono infrequenti, rappresentando circa l'1% dei casi. È possibile avvalersi di farmaci inibitori di NTRK quali entrectinib e repotrectinib, di seconda generazione [11].

### 3.2.8 KRAS

L'oncogene *Kirsten rat sarcoma* (KRAS) codifica per una proteina appartenente alla famiglia delle guanosin trifosfatasi (GTPasi), coinvolte nel ciclo di replicazione cellulare. Quando attivata, KRAS attiva una cascata di trasduzione del segnale a livello intracellulare che coinvolge i pathway MAPK/ERK (*mitogen activated protein kinase/ extracellular signal regulated kinase*) e PI3K/AKT/mTOR C1 (*phosphatidylinositol 3-kinase/AKT/mammalian target of rapamycin C1*), ottenendo come risultato finale la proliferazione cellulare. Di conseguenza, le mutazioni di KRAS attivanti, come quelle a carico dei esoni 2 e 3, producono una

proteina costitutivamente attivata, determinando una disregolazione del ciclo cellulare. Circa un 30% degli NSCLCs hanno una mutazione a carico di KRAS ed è più frequente negli adenocarcinomi. Questa mutazione, a differenza delle altre, è tipica del paziente fumatore e molto più rara nel paziente mai fumatore. Le mutazioni più riscontrate sono quelle a carico del codone 12 (KRAS G12C, riscontrata nel 13% degli NSCLCs) e del codone 13. Lo standard per il trattamento dei NSCLCs con questa alterazione molecolare resta l'immunoterapia associata o meno a chemioterapia sistemica a base di platino, anche se, la mutazione KRAS G12C può avvalersi di una terapia specifica con TKI come seconda linea di trattamento (adagrasib e sotorasib), dopo fallimento della chemio-immunoterapia, anche se si sta studiando sempre di più la possibilità di introdurre questi farmaci in linee di trattamento più precoci [11, 12, 13].

## 4. Trattamento del NSCLC sulla base dello stadio

### 4.1 Trattamento della malattia localizzata

#### 4.1.1 Terapia chirurgica

Il trattamento di scelta nella malattia in stadio precoce (stadio I e II) è rappresentato dall'intervento chirurgico radicale, che ha come obiettivo quello di ottenere una guarigione completa. Se la chirurgia non dovesse essere radicale e lasciare un residuo anche microscopico di malattia, la prognosi è sovrapponibile a quella dei pazienti non trattati [1]. Pazienti con neoplasia di dimensioni contenute, ma con evidenza di metastasi a distanza, non sono candidabili a resezione chirurgica. Preferibilmente l'intervento chirurgico andrebbe eseguito presso un centro di chirurgia toracica con grande esperienza e casistica, in quanto questo è associato ad una sopravvivenza a 5 anni migliore rispetto a centri con meno esperienza [14]. La lobectomia associata a linfadenectomia ilo-mediastinica rappresenta l'approccio chirurgico standard per le neoplasie polmonari. Tuttavia, è possibile eseguire la sola segmentectomia anatomica per lesioni non solide a "vetro smerigliato" e per stadi molto precoci (Tis e T1a), per i quali è possibile effettuare anche una *wedge resection*. Una review pubblicata nel 2015 dimostra come la sopravvivenza a 5 anni senza malattia (*5-years disease free survival*) ammonti a circa il 100% nei pazienti affetti da adenocarcinoma *in situ* e minimamente invasivo sottoposti a chirurgia con intento curativo, in quanto la presenza di malattia nei linfonodi locoregionali N1 è stata riscontrata soltanto in un paziente, mentre nessun paziente presentava malattia N2 [15]. Nei casi in cui non sia possibile effettuare una lobectomia o laddove sia stato dimostrato uno sconfinamento trans-scissurale della neoplasia è necessario procedere con una pneumonectomia. Quest'ultima metodica va considerata anche quando vi è infiltrazione della "seconda carena" tra bronco lobare superiore e lobare inferiore a sinistra, mentre a destra è possibile effettuare una bilobectomia, tranne nel caso di infiltrazione del bronco principale. In ogni caso, le linee guida attuali tendono ad escludere il più possibile la pneumonectomia come trattamento per l'alta incidenza di comorbidità. Invece, la segmentectomia associata a linfadenectomia viene applicata in caso di pazienti con un importante deficit funzionale.

Complicanze post-procedurali comprendono fibrillazione atriale e altre aritmie, atelettasia, infezioni polmonari, perdite aeree prolungate, ARDS (*Acute Respiratory Distress Syndrome*), insufficienza respiratoria, fistola bronchiale, empiema, embolia polmonare. Il tasso di mortalità si attesta a circa il 2-5%, con un ulteriore incremento in caso di pneumonectomia.

#### 4.1.2 Ruolo della radioterapia

Nei pazienti non candidabili ad intervento chirurgico per problemi internistici la radioterapia rappresenta una valida alternativa. La scelta tra radioterapia convenzionale o radioterapia stereotassica dovrebbe ricadere a favore di quest'ultima. Una metanalisi [16], che compara le due tecniche applicate nello stadio I del NSCLC, dimostra come la stereotassica sia superiore in termini di OS (*overall survival*), con un *hazard ratio* (HR): 0.66, 95% *confidence interval* (CI): da 0.62 a 0.70,  $P < 0.00001$ , e di *progression free survival* (PFS), con HR: 0.34, CI da 0.25 a 0.48,  $P < 0.00001$ . Inoltre, il gruppo trattato con radioterapia stereotassica ha presentato un tasso di complicanze (esofagite, dispnea, polmonite attinica) inferiore rispetto al gruppo trattato con radioterapia convenzionale. La radioterapia stereotassica consiste nel somministrare alte dosi di radiazioni in una o più sedute tramite tecniche ad alto gradiente di dose. Tuttavia, ancora non esiste uno studio che validi la radioterapia stereotassica come trattamento raccomandabile, al di fuori di uno studio clinico, nei pazienti che possono essere sottoposti ad intervento chirurgico, che rimane il trattamento di elezione.

#### 4.1.3 Terapia adiuvante

La prognosi degli stadi iniziali del NSCLC dopo intervento chirurgico ha una stretta correlazione con lo stadio di malattia: la probabilità di sopravvivenza a 5 anni è del 90% circa per lo stadio IA, mentre scende al 60% per lo stadio II. Questo è dovuto alla diffusione metastatica della malattia, che rappresenta la principale causa di morte. In 1/3 dei casi operati, invece, si registra una recidiva locale della malattia.

Nel 2008 è stata pubblicata una metanalisi [17] che aveva come obiettivo quello di dimostrare il beneficio della chemioterapia sistemica adiuvante a base di cisplatino in pazienti sottoposti a resezione chirurgica affetti da NSCLC. In tutto sono stati raccolti 4.584 pazienti, la sorveglianza media è stata di 5,2 anni. I risultati dello studio hanno evidenziato un HR 0.89 (95% CI da 0.82 a 0.96;  $P < 0.005$ ), che corrisponde ad un beneficio assoluto a 5 anni del 5,4%. Inoltre, la chemioterapia adiuvante ha dimostrato un beneficio assoluto

del 5,8% in termini di DFS (*disease free survival*) a 5 anni (HR 0.84; 95% CI da 0.78 a 0.91;  $P < 0.001$ ). La tossicità di grado 3 e 4 relativa al trattamento è stata riscontrata nel 66% dei casi, di cui la neutropenia di grado 3 ammontava al 9% e quella di grado 4 al 28%.

Nel 2015 una review di Burdett et al. [18] ha analizzato i dati relativi a 8447 pazienti raccolti in 34 *trial* clinici diversi, con l'intento di valutare il beneficio della chemioterapia sistemica adiuvante rispetto alla sola chirurgia. Da questa analisi è emerso che il beneficio assoluto a 5 anni è del 4% con un HR di 0.86 (IC 95% da 0.81 a 0.92,  $P < 0.0001$ ). Tuttavia, il vantaggio non è stato significativo per i pazienti in stadio IA (5Y-OS da 80% a 82%).

Da questi due lavori si evince come la chemioterapia adiuvante abbia un ruolo importante nei pazienti affetti da NSCLC operato in stadio II e III. Per lo stadio I, invece, la chemioterapia post-chirurgia non dovrebbe essere presa in considerazione, in quanto non risulta vantaggiosa. Infatti, lo studio del 2008 di Strauss et al. [19] mette a confronto un campione di 344 pazienti, affetti da NSCLC in stadio IB e sottoposti a resezione chirurgica, randomizzati in due gruppi, uno sottoposto a regimi di chemioterapia adiuvante e l'altro alla semplice osservazione. Gli agenti chemioterapici sono rappresentati da paclitaxel e carboplatino, somministrati per un totale di 4 cicli ogni 3 settimane; il periodo di osservazione medio è stato di 74 mesi. Secondo i risultati dello studio non vi è stato nessun vantaggio in termini di OS nel braccio sottoposto a chemioterapia adiuvante rispetto al semplice controllo (HR= 0.83; CI da 0.64 a 1.08;  $P = 0.12$ ), ma è altresì emerso un vantaggio significativo in termini di sopravvivenza per pazienti che presentavano una neoplasia con dimensioni  $\geq 4$  cm e sottoposti al trattamento adiuvante (HR= 0.69; CI da 0.48 a 0.99;  $P = 0.043$ ). Considerati i risultati di questi studi, le principali linee guida internazionali consigliano di proporre 4 cicli di trattamento adiuvante a base di cisplatino nei pazienti con NSCLC operato radicalmente, in stadio II e III, con un performance status di 0 o 1, che abbiano avuto un buon recupero funzionale dall'intervento chirurgico e che non abbiano significative comorbidità [20, 21].

Per quanto concerne il ruolo della radioterapia, lo studio Lung ART [22] ne ha molto ridimensionato l'uso come terapia adiuvante. Infatti, lo studio ha randomizzato 501 pazienti con NSCLC in stadio IIIA, sottoposti a chirurgia, con malattia N2 in due bracci di trattamento, uno che prevedeva la radioterapia adiuvante (n=252) e un altro che non prevedeva radioterapia (n=249). Dopo un follow-up mediano di 4.8 anni, la

sopravvivenza libera da malattia a 3 anni è risultata del 47% per il gruppo trattato con radioterapia adiuvante e del 44% per il gruppo che non ha ricevuto radioterapia, con una mediana di, rispettivamente, 30,5 e 22,8 mesi (HR= 0.86; 95% CI 0.68–1.08; p= 0.18). Il tasso di sopravvivenza globale a 3 anni è stato del 69% nel gruppo di controllo e del 67% nel gruppo che ricevuto radioterapia adiuvante, dimostrando una simile ricorrenza di morte in entrambi i gruppi (HR corretto= 0.97; 95% CI 0.73–1.28). Alla luce di questi dati, è sconsigliato effettuare un trattamento radioterapico adiuvante in pazienti operati in stadio IIIA e malattia N2.

Il discorso è, invece, diverso per l'impiego dell'immunoterapia come trattamento adiuvante. Lo studio di fase 3 IMpower 010 [23] ha confrontato l'aggiunta di atezolizumab rispetto alla BSC (*best supportive care*) dopo trattamento chirurgico e successivo trattamento chemioterapico adiuvante, dimostrando un vantaggio statisticamente significativo nel braccio che ha ricevuto atezolizumab rispetto a BSC, sia nei pazienti in stadio II-IIIa con espressione di PD-L1 (*Programmed death-ligand 1*) di almeno l'1% (HR= 0.66; 95% CI 0.50-0.88; p= 0.0039) sia in tutti i pazienti in stadio II-IIIa a prescindere dall'espressione di PD-L1 (HR= 0.79; 95% CI 0.64-0.96; p= 0.020). Lo studio di fase 3 KEYNOTE-091 [24] ha confrontato pembrolizumab con placebo come trattamento adiuvante dopo resezione chirurgica nel NSCLC in stadio IB-IIIa, dimostrando una sopravvivenza libera di malattia mediana di 53,6 mesi per il gruppo trattato con pembrolizumab e di 42 mesi per il gruppo trattato con placebo, dimostrando un vantaggio statisticamente significativo per pembrolizumab (HR= 0.76; 95% CI 0.63-0.91; p= 0.0014). Alla luce di questi dati, è evidente come un trattamento immunoterapico adiuvante possa essere considerato vantaggioso.

Per i pazienti con mutazione di EGFR è utile impiegare osimertinib come trattamento adiuvante. Lo studio di fase 3 ADAURA [25] ha confrontato osimertinib con placebo come trattamento adiuvante, successivo a resezione chirurgica, nella malattia con mutazione di EGFR. Nella popolazione globale, dopo 24 mesi, l'89% dei pazienti trattati con osimertinib era vivo e libero da malattia, mentre nel gruppo trattato con placebo questa percentuale è scesa al 52%, dimostrando un vantaggio statisticamente significativo per osimertinib (HR= 0.20; 99.12% CI, 0.14-0.30; P< 0.001).

#### 4.1.4 Follow-up

La sopravvivenza a 5 anni dopo chirurgia radicale nello stadio I è del 60-80%, nello stadio II del 40-60% e nello stadio III del 20-40%. Il rischio di recidiva di malattia è tra il 6% e il 10% per persona all'anno per i primi 4 anni, successivamente si riduce al 2% [26].

I controlli dovrebbero essere eseguiti ogni 6 mesi con un esame obiettivo fisico e la raccolta dell'anamnesi per i primi 2 anni. È raccomandato eseguire TC con mezzo di contrasto del torace e dell'addome al mese 12 e 24, con la possibilità di eseguire 18-FDG PET-TC nel caso di reperti sospetti. Successivamente si può procedere a controlli ogni 12 mesi [20]. Oltre il 5° anno dal trattamento primario non vi sono dati relativi all'efficacia del follow-up radiologico, pertanto, decorso questo lasso di tempo si possono sospendere i controlli.

### 4.2 Trattamento della malattia localmente avanzata

#### 4.2.1 Malattia localmente avanzata resecabile

Gli stadi IIIA e IIIB rappresentano un gruppo eterogeneo, in quanto racchiudono varie entità cliniche diverse tra di loro (vedi *tabella 2*), sia in termini di prognosi sia di trattamento. Di più difficile gestione risulta essere la malattia N2, più complessa e variegata, in quanto, a seconda del coinvolgimento linfonodale (singolo linfonodo, plurime stazioni coinvolte, diffusione extranodale o *bulky* alla PET-TC), la prognosi e di conseguenza il trattamento variano. È quindi necessario effettuare uno staging invasivo che coinvolga anche le altre sedi del mediastino. I pazienti con malattia cN2 resecabile, pertanto, possono essere sottoposti a:

- Chirurgia seguita da chemioterapia adiuvante
- Chirurgia preceduta da chemioterapia neoadiuvante
- Chemio-radioterapia neoadiuvante seguita da chirurgia (Pancoast)
- Chemio-radioterapia definitiva seguita da immunoterapia (NSCLC con PDL1 > 1%)

Nei pazienti con malattia cN2 non resecabile è raccomandato procedere con un trattamento combinato di chemio-radioterapia a dosi radicali (tra 54 e 66 Gy).

### *Terapia neoadiuvante*

Una metanalisi pubblicata nel 2014 [27], basata su 15 *trial* clinici randomizzati, ha valutato un totale di 2385 pazienti, affetti da NSCLC in stadio da IB a IIIA per la maggior parte (93%) e con un buon *performance status* (88%). Questi pazienti sono stati sottoposti a cicli di chemioterapia, che hanno preceduto l'intervento, perlopiù a base di platino, tranne in un *trial* in cui è stato usato il solo docetaxel. È stato, quindi, dimostrato un chiaro beneficio della chemioterapia neoadiuvante (HR= 0,87; 95% CI da 0,78 a 0,96; p=0,007), che si traduce in una riduzione del 13% del rischio relativo di morte e in un miglioramento del 5% della sopravvivenza a 5 anni.

Un'altra metanalisi del 2021 [28] si è posta come scopo quello di determinare l'efficacia della chemioterapia neoadiuvante. Sono stati analizzati i dati di 4372 pazienti affetti da NSCLC in stadi da I a III, estratti da 19 *trial* clinici randomizzati. Da questo studio è emerso che la chemioterapia neoadiuvante si associa ad un incremento della sopravvivenza globale (HR= 0,87; 95%CI da 0,81 a 0,94; P < 0,001) e anche ad un incremento della PFS (HR= 0.86; 95%CI da 0.78 a 0.96; P = 0.005).

Nonostante la chemioterapia neoadiuvante non rappresenti il trattamento di scelta per gli stadi I-IIIa (N1), questa può essere presa in considerazione per gli stadi IIIA e IIIB (N2), dopo aver valutato il singolo caso all'interno di un gruppo multidisciplinare. Il discorso è diverso, invece, per la chemioterapia neoadiuvante in associazione con nivolumab. Lo studio di fase 3 CheckMate 816 [29] ha confrontato la combinazione di nivolumab e chemioterapia a base di platino con la sola chemioterapia, sempre a base di platino, come trattamento neoadiuvante in pazienti con NSCLC in stadio IB-IIIa resecabile. Dai risultati, la sopravvivenza libera da progressione di malattia, recidiva o morte è stata di 31,6 mesi per la combinazione chemioterapia-nivolumab e di 20,8 mesi per la sola chemioterapia (HR= 0.63; 97.38% CI, 0.43-0.91; P= 0.005). Una risposta patologica completa si è registrata nel 24% dei pazienti che hanno ricevuto chemio-immunoterapia e nel 2,2% dei pazienti trattati con la sola chemioterapia (OR= 13.94; 99% CI, 3.49 to 55.75; P< 0.001). Questi dati, quindi, dimostrano il vantaggio di aggiungere un regime immunoterapico a base di nivolumab al trattamento chemioterapico neoadiuvante.

#### 4.2.2 Malattia localmente avanzata non resecabile

Di fronte alla malattia non resecabile (stadi IIIA-IIIB non resecabili e IIIC) il trattamento deve essere multimodale e condiviso all'interno di un gruppo multidisciplinare. Nel caso degli stadi IIIB con N3 e IIIC, in casi molto selezionati, è possibile procedere con l'analisi delle alterazioni molecolari sottostanti alla neoplasia, ricercando le mutazioni di EGFR, riarrangiamenti di ALK e ROS1, in modo da valutare la possibilità di impiegare terapie a bersaglio molecolare dirette contro queste alterazioni. Oltre a queste terapie mirate, la raccomandazione clinica è di prendere in considerazione un trattamento concomitante di chemio-radioterapia per pazienti affetti da NSCLC non resecabile e in buone condizioni cliniche (ECOG PS 0 e 1). Uno studio del 2010 (versione più aggiornata dello stesso studio del 2004) [30] aveva come obiettivo quello di determinare l'efficacia sulla sopravvivenza generale della concomitante chemio-radioterapia rispetto alla sola radioterapia e rispetto alla chemio-radioterapia sequenziale. Sono stati raccolti 2728 pazienti con malattia in stadio I-III e randomizzati a ricevere chemio-radioterapia concomitante *versus* sola radioterapia oppure trattamento concomitante di chemio-radioterapia verso la combinazione sequenziale. Rispetto alla sola radioterapia, la combinazione di chemio-radioterapia concomitante ha mostrato una significativa riduzione del rischio di morte (HR= 0,71; 95% CI da 0,64 a 0,80; 1607 partecipanti) e della *progression-free survival* PFS (HR= 0,69; 95% CI da 0,58 a 0,81; 1145 partecipanti). Per quanto riguarda la chemio-radioterapia concomitante *versus* sequenziale, su un campione di 1024 pazienti, è stato dimostrato un beneficio maggiore in termini di sopravvivenza globale a favore del trattamento concomitante (HR= 0,74; 95% CI da 0,62 a 0,89; 702 partecipanti), che rappresenta un beneficio della sopravvivenza assoluta a 2 anni del 10% (RR= 0.87; 95% IC da 0.78 a 0.97; 937 pazienti). Tuttavia, è stato riscontrato un aumento degli effetti collaterali associati al trattamento, quali neutropenia, anemia ed esofagite. Un'altra metanalisi del 2010 [31] ha confrontato il trattamento combinato con quello sequenziale. Sono stati analizzati i dati relativi a 1205 pazienti provenienti da 6 *trial* clinici, che hanno dimostrato un vantaggio della chemio-radioterapia concomitante (HR= 0,84; 95% CI da 0,74 a 0,95; P= 0.004), con un beneficio assoluto del 5,7% a 3 anni e del 4,5% a 5 anni. Il trattamento concomitante, inoltre, ha dimostrato un decremento nella progressione locoregionale di malattia (HR= 0,77; 95% CI da 0,62 a 0,95; P= 0.01). È stato anche registrato un aumento della tossicità esofagea acuta di grado 3-4 dal 4% al 18% (RR=4,9; 95% CI da 3,1 a 7,8; P < 0.001), mentre invariato risulta il rischio di tossicità polmonare.

Per quanto riguarda la scelta dell'agente chemioterapico, questa dovrebbe ricadere su un derivato del platino.

Una metanalisi pubblicata da Hotta et al. nel 2004 [32] confronta l'efficacia dei regimi chemioterapici a base di cisplatino *versus* quelli a base di carboplatino nei pazienti affetti da NSCLC in stadio avanzato. Sono stati selezionati 8 *trial* clinici, per un totale di 2948 pazienti. I regimi a base di cisplatino hanno prodotto un incremento del tasso di risposta, ma non hanno evidenziato nessun vantaggio in termini di sopravvivenza (HR= 1,050; 95% CI da 0.907 a 1.216; P= 0.515). Successivamente, sono stati esclusi dall'analisi 3 studi che contenevano combinazioni di cisplatino e farmaci chemioterapici divenuti obsoleti (mitomicina C, vindesina, vinblastina); gli altri studi rimanenti contemplavano combinazioni di cisplatino con farmaci di nuova generazione (all'epoca), quali etoposide, gemcitabina e taxani. Dall'analisi di questi sottogruppi è emerso che i regimi di cisplatino rispetto a quelli contenenti carboplatino hanno incrementato dell'11% la sopravvivenza (HR= 1.106; 95% CI da 1.005 a 1.218; P = 0.039). Uno studio del 2017 [33] ha confrontato le combinazioni di cisplatino-etoposide e carboplatino-paclitaxel, entrambe associate a radioterapia toracica, in pazienti con NSCLC in stadio III. Sono stati individuati 3090 pazienti per il gruppo cisplatino-etoposide e 3728 pazienti per il gruppo carboplatino-paclitaxel. Tra i due gruppi, rispettivamente, non sono emerse differenze statisticamente significative in termini di tasso di risposta (58% *versus* 56%; P= 0.26), di PFS media (12 mesi *versus* 9,3 mesi; P= 0,20) e di sopravvivenza globale (19,6 mesi *versus* 18,4 mesi; P= 0,40), di tasso di sopravvivenza a 3 anni (31% *versus* 25%; P= 0,50). Cisplatino-etoposide ha dimostrato una tossicità ematologica di grado 3 e 4 superiore, come la neutropenia (54% *versus* 23%; P< 0,001), così come per nausea e vomito di grado 3 e 4 (20% vs 11%; P= 0,03), mentre simile è stata l'incidenza di polmoniti ed esofagiti associate al trattamento. Successivamente, uno studio randomizzato multicentrico di fase III [34] ha messo in confronto le stesse combinazioni appena citate in associazione ad un trattamento radioterapico concomitante, sempre su pazienti in stadio III non resecabile. I risultati, su 191 pazienti trattati, hanno confermato una differenza non statisticamente significativa in termini di OS e di ORR tra le due combinazioni, ma, quello che è emerso di diverso, è stato un incremento del tasso di sopravvivenza a 3 anni del 15% per il braccio trattato con cisplatino-etoposide rispetto al braccio trattato con carboplatino-paclitaxel (95% CI da 2.0% a 28.0%; p= 0,024). Lo studio PACIFIC di fase 3 [35, 36] ha valutato l'aggiunta di durvalumab o placebo dopo un trattamento concomitante chemio-radioterapico in pazienti con NSCLC in stadio III. Sono stati arruolati 709 pazienti e sono stati randomizzati a ricevere durvalumab (n=473) o

placebo (n=236). La PFS mediana registrata è risultata statisticamente superiore per durvalumab rispetto a placebo (rispettivamente, 16,8 vs 5,6 mesi; HR= 0.52; 95% CI, 0.42-0.65; P< 0.001). Il tasso di risposta è stato migliore per durvalumab rispetto a placebo (28.4% vs 16.0%; P<c0.001), così come più lunga è stata la durata di risposta mediana (72.8% vs 46.8% dei pazienti ha avuto una risposta continua a 18 mesi). L'analisi dei dati, aggiornata al 2022, ha rivelato una PFS mediana superiore per durvalumab rispetto a placebo (rispettivamente, 16,9 vs 5,6 mesi; HR= 0.55; 95% CI, 0.45-0.68) e una sopravvivenza globale mediana di 47.5 vs 29.1 mesi (HR= 0.72; 95% CI, 0.59-0.89).

## 5. Trattamento del NSCLC in stadio avanzato

La scelta del trattamento del NSCLC in stadio avanzato (stadi IIIB e IIIC non resecabile, stadio IV) deve prima essere integrata di informazioni aggiuntive, quali l'istologia squamosa o non squamosa, livello di espressione di PD-L1, il *performance status* (PS) e l'età del paziente ed, infine, la presenza di alterazioni molecolari, definite *driver*, che consentono di definire la malattia *non oncogene-addicted* dalla malattia *oncogene-addicted*, per la quale oggi esistono terapie a bersaglio molecolare, dirette contro l'attività di alcuni recettori tirosin-chinasici, risultati alterati da un'alterazione molecolare specifica.

### 5.1 Malattia oncogene-addicted

Nel corso degli anni sono state evidenziate diverse alterazioni molecolari sottostanti allo sviluppo del NSCLC, già trattate precedentemente nel paragrafo 3. In Italia, al giorno d'oggi, sono approvati e rimborsati farmaci inibitori delle tirosin-chinasi di EGFR, ALK, ROS1 e BRAF MET, NTRK, RET, HER2 KRAS. Seguirà una descrizione del trattamento consigliato per ognuna di esse.

#### 5.1.1 Trattamento della malattia con mutazione di EGFR

Gli inibitori tirosin-chinasici di EGFR rappresentano la prima linea di trattamento in Italia per NSCLC con tale alterazione molecolare. Esistono tre generazioni di TKI disponibili.

##### *TKI di prima generazione: erlotinib e gefitinib*

Gefitinib è stato il primo farmaco TKI ad essere registrato come trattamento, in qualsiasi linea, dei pazienti con malattia EGFR mutata. Nel 2009 uno studio randomizzato di fase 3 (IPASS) [37] ha confrontato l'efficacia di gefitinib verso il regime di chemioterapia a base di carboplatino-paclitaxel in pazienti affetti da adenocarcinoma polmonare, prevalentemente *non smokers* o *former smokers*, nell'Asia orientale. Sono stati arruolati 1329 pazienti, di cui 1217 sono stati randomizzati in due braccia: un braccio (609 pazienti) è stato assegnato a ricevere gefitinib, un altro (608) è stato assegnato a ricevere la combinazione carboplatino-paclitaxel. Dai risultati dello studio è stato evidenziato come gefitinib non sia inferiore alla chemioterapia (HR= 0.74; 95% CI da 0,65 a 0,85; P< 0.001), ma addirittura superiore nei pazienti con mutazione di EGFR. Nello studio, la valutazione mutazionale di EGFR era positiva in 437 pazienti. Un sottogruppo di 261 pazienti presentava mutazione di EGFR ed è stato trattato con gefitinib. Rispetto a quelli trattati con

chemioterapia e con mutazione confermata, la PFS si è dimostrata nettamente più lunga in favore di gefitinib (HR= 0,48; 95% CI da 0.36 a 0.64; P< 0.001), mentre in un altro sottogruppo di 176 pazienti, che non presentavano mutazione di EGFR, la PFS si è dimostrata superiore in quei pazienti trattati con carboplatino-paclitaxel rispetto a quelli trattati con gefitinib (HR<sub>gefitinib</sub>= 2.85; 95% CI, da 2,05 a 3,98; P< 0.001). Il tasso di risposta nella popolazione globale si è dimostrato superiore nel gruppo trattato con gefitinib rispetto al gruppo trattato con carboplatino-paclitaxel (43.0% vs. 32.2%; OR, 1.59; 95% CI da 1.25 a 2.01; P<0.001). Il tasso di risposta nel sottogruppo positivo alla mutazione è stato del 71,2% per gefitinib e del 47,3% per carboplatino-paclitaxel (P< 0,001); nel sottogruppo senza mutazione di EGFR i tassi sono, rispettivamente, dell'1,1% e del 23,5% (P= 0.001). Quindi, il tasso di risposta al trattamento con gefitinib è risultato molto più elevato per i pazienti con mutazione di EGFR rispetto a quelli senza (71,2% *versus* 1,1%). Tuttavia, la sopravvivenza globale si è rivelata simile nei due bracci (18,6 mesi per gefitinib, 17,3 per carboplatino-paclitaxel; HR<sub>gefitinib</sub>= 0.91; 95% CI, 0.76 to 1.10). Il braccio trattato con gefitinib ha mostrato un'incidenza superiore di effetti collaterali quali rash cutaneo, acne, diarrea, incremento delle amminotransferasi epatiche. Un altro studio randomizzato del 2010 [38] ha confrontato l'efficacia di gefitinib come terapia di prima linea rispetto alla chemioterapia in pazienti con mutazione di EGFR confermata e malattia in stadio avanzato. Sono stati arruolati 230 pazienti affetti da NSCLC in stadio avanzato con mutazione di EGFR, escludendo i portatori della mutazione T790M, associata a resistenza al trattamento con TKI. Una metà dei pazienti è stata randomizzata a ricevere come trattamento gefitinib, l'altra metà carboplatino-paclitaxel. I risultati hanno mostrato una PFS significativamente più lunga nel braccio trattato con gefitinib rispetto a quello trattato con chemioterapia (10.4 mesi *versus* 5,5 mesi; HR= 0,36; 95CI da 0,25 a 0,51; P< 0,001). I tassi di PFS a 1 e 2 anni sono stati rispettivamente del 42,1% e 8,4% per gefitinib, mentre sono stati, rispettivamente 3,2% e 0% per carboplatino-paclitaxel. Il tasso di risposta è stato del 73,7% per gefitinib rispetto al 30,7% per la chemioterapia (P< 0,001). Nel 2014 uno studio di fase IV [39] si è occupato di valutare la sicurezza e l'efficacia di gefitinib utilizzato come terapia di I linea nei pazienti, questa volta, caucasici con NSCLC in stadio avanzato e con mutazione di EGFR. Sono stati arruolati 106 pazienti. Dai risultati, il tasso di risposta globale (*overall response rate*; ORR) si è attestato al 69,8% (95% CI da 60,5 a 77,7), mentre il tasso di controllo di malattia (*disease control rate*; DCR) era del 90.6% (95% CI da 83,5 a 94,8). La PFS media è risultata di 9,7 mesi (95% CI 8.5–11.0), mentre la sopravvivenza globale media di 19,2 mesi.

Erlotinib è un farmaco TKI già noto, registrato in precedenza per il trattamento dei pazienti affetti da NSCLC in progressione dopo almeno linea di chemioterapia. Lo studio multicentrico OPTIMAL di fase 3 [40] ha confrontato, per la prima volta, l'efficacia e la tolleranza di erlotinib con la chemioterapia standard in prima linea per i pazienti con NSCLC e mutazione di EGFR (in particolare, delezione dell'esone 19 o mutazione puntiforme L858R). Un gruppo di 83 pazienti è stato randomizzato a ricevere trattamento con erlotinib, un altro gruppo di 82 pazienti ha ricevuto un regime di chemio-terapia a base di carboplatino-gemcitabina. L'analisi ha dimostrato una PFS media di 13,1 mesi nel gruppo trattato con erlotinib rispetto ai 4,6 mesi del gruppo trattato con chemioterapia (HR= 0,16; 95% CI da 0,10 a 0,26;  $p < 0.0001$ ). Inoltre, il trattamento chemioterapico ha dimostrato un'incidenza maggiore di tossicità di grado 3 e 4 (comprese neutropenia e trombocitopenia). Lo studio multicentrico EURTAC di fase 3 [41], invece, si è occupato di effettuare la stessa analisi (ovvero, confronto erlotinib *versus* chemioterapia standard nella malattia EGFR mutata) a livello europeo, raccogliendo dati provenienti da Italia, Spagna e Francia. La chemioterapia è stata rappresentata da combinazioni di cisplatino/carboplatino-docetaxel/pemetrexed. Un numero di 86 pazienti è stato randomizzato a ricevere erlotinib come trattamento, mentre 87 pazienti hanno ricevuto la chemioterapia. Dai risultati è emersa una PFS media in favore di erlotinib (HR= 0,37; 95% CI da 0,25 a 0,54;  $p < 0,0001$ ), con 9,7 mesi, mentre per la chemioterapia è risultata di 5,2 mesi.

In termini di efficacia erlotinib e gefitinib possono essere considerati paritari. Infatti, gli studi di fase 3 "CTONG 009" e "WJOG 5108L" [42, 43], condotti nel continente asiatico, hanno messo in confronto questi due farmaci, non evidenziando alcuna differenza statisticamente significativa in termini di PFS, OS e RR.

### *TKI di seconda generazione: afatinib*

Afatinib è un inibitore irreversibile dei recettori appartenenti alla famiglia HER, tra cui anche EGFR. È stato registrato per la prima volta nel 2015 per il trattamento del NSCLC con mutazioni di EGFR classiche. Lo studio randomizzato di fase 3 LUX-Lung 3 [44] ha confrontato afatinib con la combinazione chemioterapica di cisplatino-pemetrexed nell'adenocarcinoma metastatico con mutazione di EGFR. I pazienti arruolati sono stati sottoposti ad analisi di laboratorio per confermare la mutazione attivante di EGFR; successivamente sono stati stratificati in base al tipo di mutazione sottostante (delezione esone 19, mutazione L858R, altre) e in base alla razza (asiatica e non asiatica). Sono stati selezionati e inclusi 345 pazienti, 230 sono stati assegnati al braccio con afatinib e 115 al braccio con chemioterapia. La PFS si è rivelata a vantaggio di

afatinib con 11,1 mesi rispetto ai 6,9 mesi del trattamento con chemioterapia (HR= 0.58; 95% CI 0.43-0.78; P= 0.001). Inoltre, tra le mutazioni comuni di EGFR (del19 e L858R) si è registrata una PFS media ancora più vantaggiosa (13,6 mesi *versus* 6,9 mesi; HR= 0.47; 95% CI, 0.34-0.65; P= 0.001). I principali effetti collaterali correlati al trattamento con afatinib sono stati diarrea, rash cutaneo, secchezza della cute e delle mucose. Successivamente, lo studio di fase 3 LUX-Lung 6 [45] ha confrontato afatinib con il trattamento chemioterapico composto da cisplatino-gemcitabina in una popolazione di pazienti asiatici con NSCLC e mutazione di EGFR. Su un totale di 364 pazienti, 242 hanno ricevuto afatinib come prima linea di trattamento, mentre 122 hanno ricevuto chemioterapia. Anche in questo caso la PFS media è risultata statisticamente superiore per il gruppo trattato con afatinib (11 mesi *versus* 5,6 mesi; HR= 0,28; 95% CI 0,20-0,39; p< 0,0001). Anche in questo caso, le principali reazioni avverse ad afatinib sono state diarrea, stomatiti e mucositi. Successivamente alla pubblicazione di questi ultimi due studi, ne è stata effettuata un'analisi comparativa [46] che ha continuato a valutare il follow-up a lunga distanza dei pazienti arruolati, in modo da definire una stima più accurata della sopravvivenza globale e dell'efficacia di afatinib. Il follow-up medio in LUX-Lung 3 è stato di 41 mesi, sono stati registrati 213 decessi nei 345 pazienti arruolati; in LUX-Lung 6 il follow-up medio è stato di 33 mesi, sono stati registrati 246 decessi nei 364 pazienti arruolati. Dalle analisi dei sottogruppi è emerso che, sebbene afatinib non abbia migliorato la sopravvivenza globale all'interno dei due studi (28.2 *vs* 28.2 mesi; HR= 0.88, p= 0.39 in LUX-Lung 3; 23.1 *vs* 23.5 mesi, HR= 0.93, p= 0.61 in LUX-Lung 6), ciò non si può affermare per i portatori della mutazione di EGFR del19, per i quali la sopravvivenza globale si è dimostrata statisticamente superiore rispetto al trattamento chemioterapico. Infatti, in LUX-Lung 3 la OS media dei pazienti con questa mutazione è stata di 33,3 mesi per afatinib rispetto a 21,1 mesi per la chemioterapia (HR= 0.54, 95% CI 0.36-0.79; p=0.0015), in LUX-Lung 6, rispettivamente, le sopravvivenze sono state di 31,4 e 18,4 mesi (HR= 0.64, 95% CI 0.44-0.94, p=0.023). Per contro, afatinib non è risultato vantaggioso, in termini di sopravvivenza globale, nei confronti della mutazione di EGFR L858R rispetto al trattamento chemioterapico (26,6 *vs* 40,3 mesi, HR 1.30, 95% CI 0.80-2.11, p=0.29 in LUX-Lung 3; 19,6 *vs* 24,3 mesi, HR 1.22, 95% CI 0.81-1.83, p=0.34 in LUX-Lung 6).

Per quanto concerne il confronto tra TKI di prima e seconda generazione, non è possibile affermare con certezza la superiorità di uno rispetto all'altro, essendo tale argomento ancora oggi fonte di dibattito. Lo studio multicentrico LUX-Lung 7 [47] ha confrontato afatinib con gefitinib come trattamento di prima linea

nei pazienti con NSCLC e mutazioni classiche di EGFR, avendo come obiettivo la PFS e il TTF (*time-to-treatment failure*). Sono stati selezionati 319 pazienti e sono stati randomizzati a ricevere afatinib (160) o gefitinib (159). Afatinib è risultato essere statisticamente più vantaggioso rispetto a gefitinib in termini di PFS (rispettivamente, 11 vs 10,9 mesi, HR= 0.73, 95% CI 0,57-0,95], p= 0,017) e TTF (rispettivamente, 13,7 vs 11,5 mesi, HR= 0,73, 95% CI 0,58-0,92, p= 0,0073). I dati riguardanti la sopravvivenza globale sono stati pubblicati successivamente [48] e non hanno dimostrato la superiorità di un farmaco rispetto all'altro, con una OS di 27,9 mesi nel gruppo trattato con afatinib rispetto a 24,5 mesi nel gruppo trattato con gefitinib (HR= 0.86, 95% CI 0.66–1.12, P= 0.2580). Al contrario, lo studio di fase 3 ARCHER 1050 [49, 50] ha confrontato dacomitinib (TKI di seconda generazione) con gefitinib, dimostrando un vantaggio in termini di OS e di PFS in favore di dacomitinib (PFS media: rispettivamente, 14.7 vs 9.2 mesi, HR 0.59, IC 95% 0.47–0.74; p< 0.0001; OS media: rispettivamente, 34.1 vs 26.8 mesi; HR= 0.760; IC 95% 0.582-0.993; p= 0.0438). Tuttavia, questo studio risulta essere il solo a dimostrare un vantaggio di un TKI di seconda generazione rispetto ad uno di prima, con il limite di aver escluso dall'analisi pazienti con metastasi cerebrali e mutazioni di EGFR non classiche.

### *TKI di terza generazione: osimertinib*

Osimertinib è un inibitore orale irreversibile dei recettori tirosin-chinasici attivati. La peculiarità di questo farmaco è che risulta essere attivo contro le mutazioni acquisite, associate a resistenza nei confronti dei trattamenti di prima linea con TKI. È infatti noto come i pazienti con NSCLC e mutazione di EGFR, a seguito di un trattamento di prima linea con TKI di prima o seconda generazione, vadano incontro ad una resistenza acquisita nei confronti di questi farmaci, dopo un periodo variabile di circa 9-13 mesi. Come conseguenza di questo, si osserva una progressione clinico-radiologica di malattia. In questo contesto, la mutazione dell'esone 20 T790M risulta essere la responsabile della progressione nel 50-60% dei casi [1]. Lo studio AURA 3 [51] ha confrontato osimertinib con il regime di terapia chemioterapica a base di derivati del platino e pemetrexed in pazienti con mutazione di EGFR T790M come terapia di seconda linea, dopo progressione di malattia, a seguito di un primo trattamento con TKI. Sono stati selezionati 419 pazienti portatori della mutazione T790M, di questi 219 sono stati randomizzati a ricevere osimertinib, mentre 140 hanno ricevuto la combinazione chemioterapica. Al momento dell'analisi, circa il 50% dei pazienti trattati con osimertinib e circa il 79% di quelli trattati con chemioterapia hanno registrato progressione di malattia,

registrando una PFS mediana, rispettivamente, di 10,1 vs 4,4 mesi (HR= 0.30; 95% CI, 0.23-0.41; P< 0.001). Il tasso di risposta è stato statisticamente superiore nel gruppo trattato con osimertinib rispetto al gruppo trattato con chemioterapia (rispettivamente, 71% vs 31%; OR, 5.39; 95% CI, 3.47-8.48; P< 0.001). Di conseguenza, si evince il vantaggio di osimertinib rispetto alla chemioterapia. Lo studio di fase 3 FLAURA [52] si è occupato di valutare la differenza in termini di PFS tra il trattamento di prima linea con osimertinib ed il trattamento con TKI standard (gefitinib o erlotinib) nei pazienti con NSCLC in stadio avanzato e con qualsiasi mutazione di EGFR. Sono stati arruolati 556 pazienti e sono stati randomizzati a ricevere osimertinib (279) o trattamento standard TKI (277). Al momento dell'analisi, sono stati registrati decessi o progressione di malattia nel 49% dei pazienti trattati con osimertinib e nel 74% dei pazienti trattati con TKI standard. In termini di PFS, osimertinib è risultato statisticamente superiore rispetto al trattamento standard (18,9 vs 10,2 mesi, HR= 0.46; 95% CI, 0.37-0.57; P< 0.001). Dall'analisi successiva dei dati riguardanti la sopravvivenza globale [53], quest'ultima è risultata maggiore nel gruppo trattato con osimertinib rispetto agli altri TKI (rispettivamente, 38,6 vs 31,8 mesi; HR= 0.80; 95% CI, 0.64-1.00; P= 0.046). Tossicità di grado 3 o superiore è stata registrata nel 42% dei pazienti trattati con osimertinib e nel 47% dei pazienti nel gruppo di controllo. Alla luce di questi dati, risulta evidente come osimertinib rappresenti il miglior farmaco inibitore delle tirosin-chinasi da impiegare in prima linea nella malattia avanzata EGFR mutata.

### 5.1.2 Trattamento della malattia con riarrangiamento di ALK

#### *TKI di prima generazione: crizotinib*

Crizotinib è stato il primo TKI ad essere approvato per il trattamento in prima linea della malattia ALK-riarrangiata. Lo studio PROFILE 1014 [54, 55] ha indagato l'efficacia di crizotinib come trattamento di prima linea confrontandolo con la chemioterapia standard a base di platino e pemetrexed. Sono stati selezionati 373 pazienti e, di questi, 172 sono stati randomizzati a ricevere crizotinib e 171 a ricevere chemioterapia. La PFS si è dimostrata statisticamente a favore del gruppo trattato con crizotinib, rivelando una mediana di 10,9 mesi rispetto a 7,0 mesi del braccio trattato con chemioterapia (HR= 0.45; 95% CI, 0.35-0.60; P< 0.001). Anche il tasso di risposta obiettivo è risultato a favore del trattamento con crizotinib (rispettivamente, 74% vs 45%; p< 0.001). I dati riguardanti la sopravvivenza globale non hanno dimostrato nessuna superiorità statistica, ma questo dato va correlato col fatto che i pazienti trattati con chemioterapia hanno ricevuto crizotinib dopo progressione di malattia (84,2%). In ogni caso, dopo correzione per il *cross-*

over, la sopravvivenza a 4 anni è stata del 56.6% (95% CI, 48.3%-64.1%) con crizotinib e del 49.1% (95% CI, 40.5%-57.1%) con platino-pemetrexed. Lo studio PROFILE 1029 [56], sovrapponibile al precedente, ha ottenuto risultati simili a PROFILE 1014. La PFS registrata, rispetto al braccio trattato con chemioterapia, è stata di 11,1 mesi per crizotinib vs 6,8 mesi (HR= 0.402; 95% CI, 0.286-0.565;  $p < 0.001$ ). Il tasso di risposta obiettivo è risultato di 87,5% per crizotinib e 45,6% per platino-pemetrexed. Tuttavia, buona parte dei pazienti, entro i 12 mesi di trattamento con crizotinib, sviluppano progressione di malattia, dovuto principalmente a meccanismi di resistenza. Questi meccanismi di resistenza possono essere ALK-dipendenti (mutazioni puntiformi) o ALK-indipendenti (per up-regolazione degli oncogeni o per attivazione di altre vie di trasduzione del segnale). A questo, inoltre, contribuiscono sia la predilezione della malattia ALK-riarrangiata a metastatizzare in sede encefalica sia la diffusione di crizotinib oltre la barriera emato-encefalica non ottimale [57].

### *TKI di seconda generazione: ceritinib, alectinib, brigatinib*

Ceritinib è un inibitore orale di ALK, IGF-1 (*Insuline-like growth factor 1*) e di ROS-1. È stato il primo TKI di seconda generazione ad essere registrato come trattamento di prima linea nella malattia con riarrangiamento di ALK. Lo studio multicentrico di fase 3 ASCEND-4 [58] ha confrontato il trattamento con ceritinib in prima linea con il trattamento chemioterapico a base di platino e pemetrexed in pazienti con NSCLC e riarrangiamento di ALK. 376 pazienti sono stati randomizzati a ricevere ceritinib (n=189) o chemioterapia (n=187). La PFS mediana è risultata statisticamente a favore del trattamento con ceritinib (rispettivamente, 16, vs 8,1 mesi; HR= 0.55, 95% CI 0.42-0.73;  $p < 0.00001$ ). I principali effetti collaterali registrati nel gruppo trattato con ceritinib sono stati diarrea (85%), nausea (69%), vomito (66%) ed incremento degli enzimi epatici (alanina-amminotransferasi, 60%).

Alectinib è un inibitore selettivo di ALK. Lo studio di fase 3 ALEX [59] ha confrontato l'efficacia di alectinib con crizotinib come trattamento di prima linea nel NSCLC avanzato e riarrangiamento di ALK. Sono stati arruolati 303 pazienti e sono stati randomizzati a ricevere alectinib (n=152) o crizotinib (n=151). Le caratteristiche dei pazienti sono state bilanciate in modo equo tra i due gruppi, compresa la presenza di metastasi cerebrali (42% nel gruppo di alectinib, 38% nel gruppo di crizotinib). La progressione di malattia o il decesso durante il periodo di follow-up sono stati registrati nel gruppo trattato con alectinib in una percentuale pari al 41% e pari al 68% nel gruppo trattato con crizotinib. Il tasso a 12 mesi di PFS è risultato

significativamente a favore di alectinib rispetto a crizotinib (rispettivamente, 68,4% vs 48,7%; HR= 0.47, 95% CI, 0.34-0.65; P< 0.001). Un dato interessante emerso è il tasso di progressione encefalica della malattia: nel gruppo di alectinib si è verificata solo nel 12% dei pazienti (n=18) rispetto al 45% dei pazienti (n=68) trattati con crizotinib (HR= 0.16; 95% CI, 0.10-0.28; P< 0.001). Tra i pazienti con metastasi cerebrali, in 38 su 64 pazienti nel gruppo di alectinib e in 15 su 58 pazienti nel gruppo di crizotinib è stata registrata una risposta a livello encefalico (tasso di risposta, rispettivamente, 59% e 26%). Nel gruppo di alectinib, 29 pazienti hanno registrato una risposta completa a livello encefalico. Lo studio di fase 3 J-ALEX [60] ha valutato l'efficacia di alectinib in pazienti asiatici (Giappone) con NSCLC e riarrangiamento di ALK. Sono stati arruolati 207 pazienti e assegnati a ricevere come trattamento alectinib (n=103) o crizotinib (n=104). La PFS mediana non è stata raggiunta nel gruppo di alectinib rispetto a 10,2 mesi con crizotinib (HR= 0.34, IC 95% 0.17-0.71, P< 0.0001). Tuttavia, alectinib ha ridotto il rischio di progressione di malattia a livello sia cerebrale che extracranico. Rispetto a crizotinib, quindi, alectinib risulta un'opzione terapeutica di trattamento migliore da considerare come terapia di prima linea nel paziente con NSCLC in stadio avanzato e malattia ALK-riarrangiata. Alectinib ha, quindi, dimostrato di essere superiore a crizotinib in termini di sopravvivenza libera da progressione e di avere un controllo migliore sulle metastasi cerebrali.

Anche brigatinib, rispetto a crizotinib, risulta un trattamento migliore per la terapia di prima linea. Lo studio di fase 3 ALTA-1L [61] ha confrontato brigatinib con crizotinib, valutandone l'efficacia. Sono stati selezionati 275 pazienti, tra cui un 26% aveva ricevuto un precedente trattamento chemioterapico. Un gruppo ha ricevuto brigatinib (n=137) e un gruppo crizotinib (n=138). Dai risultati dell'analisi, il tasso di risposta è risultato maggiore nel gruppo trattato con brigatinib (rispettivamente, 67% vs 43%; HR= 0.49, 95% CI, 0.33-0.74; P< 0.001). Il tasso di risposta è stato del 71% nei pazienti trattati con brigatinib e 60% in quelli trattati con crizotinib, mentre i tassi di risposta encefalica sono stati, rispettivamente, del 78% e 29%. Nel 2020 è stata pubblicata l'analisi più recente dei dati dello studio ALTA-1L [62]. Dopo un follow-up di 40,2 mesi, il tasso di PFS a 3 anni ammonta al 43% per brigatinib e 19% per crizotinib (HR = 0.48, 95% CI 0.35–0.66, p< 0.0001). Il tasso di PFS dei pazienti con metastasi intracraniche a 3 anni è stato rispettivamente del 31% e 9% (HR= 0.29, 95% CI 0.17–0.51, p< 0.0001), mentre, considerando la totalità dei pazienti arruolati, queste percentuali salgono, rispettivamente, al 57% e 38% (HR= 0.44, 95% CI 0.30–0.65). Brigatinib ha quindi dimostrato di poter incrementare la sopravvivenza libera da progressione e di ritardare la progressione

encefalica rispetto a crizotinib. Brigatinib in Italia è approvato come farmaco di seconda linea dopo trattamento con crizotinib. Anche i TKI di seconda generazione possono essere oggetto di resistenza alla terapia, che si manifesta come progressione clinico-radiologica, con la stessa modalità descritta per crizotinib [57].

### *TKI di terza generazione: lorlatinib*

Lorlatinib è un potente inibitore selettivo delle tirosin-chinasi di ALK e ROS-1, con elevata capacità di penetrare la barriera emato-encefalica. Ha inoltre dimostrato una attività verso le mutazioni acquisite che conferiscono resistenza crizotinib, ceritinib e alectinib. Lo studio di fase 3 CROWN [63] ha confrontato lorlatinib con crizotinib come terapia di prima linea nei pazienti con malattia ALK-riarrangiata. La percentuale di pazienti vivi a 12 mesi senza progressione di malattia è risultata statisticamente più elevata nel gruppo di lorlatinib rispetto a crizotinib (rispettivamente, 78% vs 39%; HR= 0.28; 95% CI, 0.19-0.41; P< 0.001). Il tasso di risposta oggettivo è stato del 76% nel gruppo trattato con lorlatinib e del 58% nel gruppo trattato con crizotinib. Una risposta intracranica al trattamento è stata registrata nell'82% dei pazienti con metastasi cerebrali che hanno ricevuto lorlatinib, di questi il 71% ha sviluppato una risposta completa; nel gruppo trattato con crizotinib la risposta è stata del 23%. Per quanto riguarda l'efficacia di lorlatinib sulle metastasi cerebrali ed extracraniche, uno studio [64] ha raccolto 139 pazienti che avevano ricevuto una o più linee di terapia TKI, prima di essere trattati con lorlatinib, e sono stati suddivisi in base al numero di farmaci ricevuti. Il primo gruppo, trattato con uno o più TKI di seconda generazione, ha registrato i seguenti dati: ORR 39,6%, ORR intracranica (IC) 56,1%, ORR extracranica (EC) 36,7%, durata media della risposta 9,6 mesi, PFS mediana di 6,6 mesi, OS 20,7 mesi. Il secondo gruppo è stato trattato con un solo TKI di seconda generazione (ORR 42,9%, IC-ORR 66,7%, EC-ORR 32,1%), mentre il terzo gruppo ha ricevuto due o più TKI di prima o seconda generazione (ORR 38,7%, IC-ORR 54,2%, EC-ORR 37,8%). Quindi, lorlatinib ha dimostrato un'efficacia significativa nel controllo clinico delle localizzazioni metastatiche di malattia, con tassi di risposta molto elevati per quelle intracraniche.

#### **5.1.3 Trattamento della malattia con riarrangiamento di ROS-1**

Nonostante ROS-1 ed ALK siano diversi tra di loro, presentano molti punti in comune in termini di struttura. Anche in termini di terapia possono essere usati farmaci in comune con il riarrangiamento di ALK. In Italia

l'unico farmaco attualmente approvato per il trattamento del NSCLC con riarrangiamento di ROS-1 è crizotinib. Lo studio PROFILE 1001 [65, 66] ha valutato l'efficacia di crizotinib in questi pazienti con malattia metastatica. I 50 pazienti arruolati nello studio hanno ricevuto crizotinib alla dose di 250 mg due volte al giorno, circa l'86% aveva ricevuto la terapia standard per la malattia avanzata. Il tasso di risposta è risultato del 72%, registrando 6 risposte complete e 32 parziali. La PFS mediana è risultata di 19,3 mesi, mentre la sopravvivenza globale mediana di 51,4 mesi, con una probabilità di sopravvivenza a 12, 24, 36 e 48 mesi, rispettivamente, del 79%, 67%, 53% e 51%. Oltre a crizotinib, sono oggetto di studio altri inibitori di ROS-1, come ad esempio lorlatinib e repotrectinib, i più importanti, data la loro attività sulla progressione di malattia encefalica e non dopo trattamento con crizotinib. Lo studio di fase 2 EXP-6 [67] ha arruolato 47 pazienti, tra cui 34 pretrattati con crizotinib e 13 crizotinib-naive. È stato somministrato lorlatinib a questi pazienti. Dai primi risultati, è emerso che il tasso di risposta è stato del 61,5% nei pazienti non pretrattati con crizotinib, mentre per quelli pretrattati è stato del 26,5%. La PFS mediana è risultata di 21 mesi per i pazienti non pretrattati e 8,5 mesi per quelli pretrattati. Lo studio di fase 1 TRIDENT-1 (ancora in corso) [68], sovrapponibile al precedente, ha valutato l'efficacia di repotrectinib. Dall'analisi dei primi dati, l'ORR nei pazienti non pretrattati con TKI ha raggiunto il 90%, mentre nei pazienti pretrattati è stata del 28%. Da questo studio è emersa anche l'attività sulle metastasi cerebrali del farmaco e sulle mutazioni di resistenza acquisite in particolare sulla mutazione G2032R, la più comune dopo trattamento con crizotinib. Quindi, al momento della progressione clinico-radiologica, dopo trattamento con crizotinib, i pazienti possono beneficiare di una terapia successiva con TKI, analogamente a quanto accade per la malattia EGFR mutata e per la malattia ALK-riarrangiata. Entrectinib è attualmente disponibile come trattamento di prima linea, mentre dal 2017 lorlatinib è accessibile come trattamento di seconda linea dopo progressione a crizotinib [69].

#### 5.1.4 Trattamento della malattia con mutazione di BRAF

Il ruolo di BRAF è stato descritto per la prima volta in associazione al melanoma maligno. Successivamente, la sua presenza è stata associata anche ad altri tipi di tumore, tra cui il tumore polmonare. Vemurafenib è stato il primo inibitore di BRAF a dimostrare un'efficacia nel NSCLC. Uno studio "basket" di fase 2 [70] ha arruolato 122 pazienti che presentavano la mutazione di BRAF V600, indipendente dal tipo di tumore, che sono stati sottoposti a trattamento con vemurafenib. Nella coorte dei pazienti con NSCLC (n=20) è stato

registrato un tasso di risposta del 42% e una PFS mediana di 7,3 mesi. Lo studio di coorte EURAF [71] ha confermato la rilevanza clinica del trattamento con inibitori di BRAF. Il tasso di risposta globale, infatti, è stato del 53%, mentre PFS mediana e sopravvivenza globale sono state, rispettivamente, di 5 e 10,8 mesi. Come avvenuto per il melanoma, l'associazione di inibitori di MEK ha permesso di ottenere risposte più durature. Uno studio di coorte multicentrico di fase 2 [72] ha valutato l'efficacia dell'associazione dabrafenib-trametinib in pazienti con mutazione di BRAF V600E, precedentemente trattati con chemioterapia (coorte B, 57 pazienti) o come terapia di prima linea (coorte C, 36 pazienti). Rispettivamente, il tasso di risposta globale è stato di 68,4% e di 63,9%, la PFS mediana di 10,2 e 10,8 mesi, la sopravvivenza globale mediana di 18,2 e 17,3 mesi. I tassi di sopravvivenza a 5 e 4 anni sono stati, rispettivamente, del 26% e 19% per la coorte B e del 34% e 22% per la coorte C. Quindi, la combinazione dabrafenib-trametinib ha ottenuto un beneficio clinico sostanziale e duraturo, indipendentemente dall'aver ricevuto un trattamento precedente, ed è quindi stata registrata in Italia per il trattamento del NSCLC con mutazione di BRAF V600 in stadio avanzato.

### 5.1.5 Nuovi bersagli molecolari

Sebbene in Italia ancora non siano stati approvati, diversi studi evidenziano un buon profilo di efficacia e di tollerabilità per i nuovi farmaci diretti contro altri *driver* molecolari, come, per esempio, KRAS p.G12C, mutazioni di HER-2, *skipping* dell'esone 14 di MET. I pazienti affetti da NSCLC con riarrangiamenti di RET possono beneficiare di un trattamento con pralsetinib e selpercatinib [73, 74], mentre in presenza di mutazioni a carico di HER-2 è risultato vantaggioso il trattamento con trastuzumab deruxtecan [75], mentre capmatinib e tepotinib sono efficaci nei pazienti con *skipping* dell'esone 14 di MET [76, 77].

Di maggior rilievo, ai fini di questa tesi, risultano le nuove possibilità terapeutiche per la mutazione KRAS p.G12C. Storicamente, i pazienti con questa mutazione potevano avvalersi esclusivamente di terapie standard, gravate da alti tassi di tossicità, mentre al giorno d'oggi esistono nuove terapie, rappresentate da adagrasib e sotorasib. Uno studio di fase 2 [78] ha valutato l'efficacia di sotorasib in un singolo gruppo di 126 pazienti, trattati precedentemente con le chemio-immunoterapie standard. Una risposta obiettiva è stata registrata nel 37,1% dei pazienti, il 3,2% ha risposto in maniera completa. È stato possibile ottenere in 100 pazienti un controllo adeguato della malattia. La PFS mediana si è attestata a 6,8 mesi, mentre la sopravvivenza globale a 12,5 mesi. Gli eventi avversi più frequenti sono stati diarrea (50.8%), nausea

(31.0%), astenia (25.4%), artralgia (21.4%), incremento degli enzimi epatici (20,6%-21,4%). Tossicità di grado 3, 4 e 5 sono state riscontrate, rispettivamente, nel 42,1%, 3,2% e 15,9% dei casi.

Lo studio di fase 1 KRYSTAL-1 [79] sta valutando l'efficacia di adagrasib nella mutazione KRAS p.G12C, avendone dimostrato una buona tollerabilità e una buona attività clinica nei pazienti che hanno già ricevuto una linea di trattamento.

## 5.2 Malattia non oncogene-addicted

Nel paziente con NSCLC avanzato senza alterazioni molecolari, suscettibili di terapia a bersaglio molecolare, la scelta di un trattamento terapeutico deve prendere in considerazione la condizione clinica del paziente, l'istologia della neoplasia e l'espressione di PD-L1 (*Programmed Death Ligand 1*), che apre la possibilità di avvalersi di un regime terapeutico immunoterapico. Gli anticorpi monoclonali umanizzati agiscono sui checkpoint del sistema immunitario, andando ad agire o a livello del recettore inibitorio PD-1 dei linfociti T citotossici o su PD-L1, suo ligando, ottenendo come risultato finale un'attivazione del sistema immunitario stesso contro la neoplasia. In questo contesto, pembrolizumab e nivolumab sono inibitori di PD-1, mentre atezolizumab e durvalumab sono inibitori di PD-L1.

### 5.2.1 Terapia di prima linea nella malattia non oncogene-addicted

Pembrolizumab è stato il primo farmaco immunoterapico ad essere approvato come trattamento di prima linea per il NSCLC in stadio avanzato, a prescindere dall'istotipo, con espressione di PD-L1  $\geq 50\%$ . Lo studio di fase 3 KEYNOTE-024 [80] ha confrontato pembrolizumab con la chemioterapia standard come trattamento di prima linea nei pazienti con NSCLC avanzato ed espressione di PD-L1 di almeno il 50%. Sono stati arruolati 305 pazienti e randomizzati a ricevere pembrolizumab (n=154) o chemioterapia a base di platino (n=151). Inoltre, è stato concesso di effettuare *cross-over* da chemioterapia a pembrolizumab dopo progressione di malattia. La PFS mediana è risultata statisticamente più lunga nel gruppo trattato con pembrolizumab, registrando 10,3 mesi rispetto ai 6 mesi del gruppo trattato con chemioterapia (HR= 0.50; 95% CI, 0.37-0.68; P< 0.001). Il tasso di risposta obiettivo è risultato del 44,8% per pembrolizumab contro il 27,8% della chemioterapia. Successivamente, nel 2021 è stata pubblicata l'analisi [81] relativa alla sopravvivenza globale dopo 5 anni di follow-up, risultandone una mediana di 26,3 mesi per pembrolizumab rispetto a 13,4 mesi per chemioterapia (HR= 0.62; 95% CI, 0.48-0.81). Il tasso di OS a 5 anni secondo le

stime di Kaplan-Meier è stato di 31,9% per il gruppo trattato con pembrolizumab e 16,3% del gruppo trattato con chemioterapia. Inoltre, è stata registrata una frequenza minore di tossicità di grado da 3 a 5 nel trattamento con pembrolizumab (31.2% versus 53.3%), dimostrando una migliore tollerabilità. Lo studio di fase 3 KEYNOTE-042 [82] ha confrontato pembrolizumab con chemioterapia come trattamento di prima linea nel NSCLC avanzato con espressione di PD-L1  $\geq 1\%$ . Sono stati selezionati 1274 pazienti e sono stati randomizzati a ricevere pembrolizumab (n=637) o chemioterapia a base di platino (n=637). Il 64% dei pazienti presentava un'espressione di PD-L1 di almeno il 20% e il 47% di almeno il 50%. Pembrolizumab ha registrato una sopravvivenza globale statisticamente superiore in tutti e tre i sottogruppi sulla base dell'espressione di PD-L1 rispetto alla chemioterapia (PD-L1  $\geq 50\%$ : rispettivamente, 20 vs 12,2 mesi, HR= 0.69, 95% CI 0.56–0.85, p= 0.0003; PD-L1  $\geq 20\%$ : rispettivamente, 17,7 vs 13 mesi, HR= 0.77, 95% CI 0.64–0.92, p= 0.0020; PD-L1  $\geq 1\%$ : rispettivamente, 16,7 vs 12,1 mesi, HR= 0.81, 95% CI 0.71–0.93, p= 0.0018). Lo studio di fase 3 IMpower110 [83] ha arruolato 572 pazienti con NSCLC avanzato ed espressione di PD-L1 di almeno l'1%, che sono stati suddivisi in due gruppi di trattamento, uno con atezolizumab (n=285) e l'altro con chemioterapia (n=287). I risultati, anche in questo caso, hanno dimostrato una sopravvivenza globale statisticamente superiore nel gruppo trattato con immunoterapia rispetto a quello trattato con chemioterapia (rispettivamente, 20,2 vs 13,1 mesi, HR= 0.59; P=0.01). È stato anche evidenziato un migliore profilo di tollerabilità di atezolizumab rispetto alla chemioterapia.

Nei pazienti con NSCLC ad istologia non squamosa ed espressione di PD-L1 tra l'1% e il 49% con buon performance status (0-1) è possibile prendere in considerazione come terapia di prima scelta l'associazione di chemioterapia (platino-pemetrexed) e pembrolizumab, seguita da cicli di mantenimento a base di pemetrexed e pembrolizumab. Lo studio KEYNOTE-021 di fase 2 [84] ha arruolato 123 pazienti affetti da NSCLC avanzato, ad istologia non squamosa, senza mutazioni di ALK o EGFR e con qualsiasi livello di espressione di PD-L1. 60 pazienti hanno ricevuto pembrolizumab associato a carboplatino-pemetrexed, seguito da terapia di mantenimento, 63 pazienti hanno ricevuto la sola chemioterapia, seguita da pemetrexed di mantenimento. Dall'analisi aggiornata [85], il tasso di risposta oggettivo è stato superiore nel gruppo della chemio-immunoterapia rispetto alla sola chemioterapia (58% vs 33%), così come la PFS mediana (24,5 vs 9,9 mesi, HR= 0.54; 95% CI, 0.35–0.83). Nonostante nel gruppo trattato con sola chemioterapia ci sia stato un *cross-over* a pembrolizumab dopo progressione nel 70%, la sopravvivenza globale mediana è stata di 34,5

mesi nel gruppo di chemio-immunoterapia e di 21,1 mesi nel gruppo con sola chemioterapia (HR= 0.71; 95% CI 0.45–1.12). Lo studio KEYNOTE-189 [86] è uno studio di fase 3 in doppio cieco che ha arruolato 616 pazienti con NSCLC non squamoso, senza alterazioni molecolari a carico di ALK o EGFR, randomizzati 2:1 a ricevere come prima linea di terapia la combinazione platino-pemetrexed e pembrolizumab (n=410) o la combinazione platino-pemetrexed e placebo (n=206). Al momento dell'analisi, nel gruppo trattato in combinazione con pembrolizumab era vivo il 69,2% dei pazienti, mentre nel gruppo trattato in combinazione col placebo il 49,4%. L'analisi aggiornata [87] dello studio, dopo 46,3 mesi, ha registrato una sopravvivenza globale mediana di 22 mesi nella combinazione con pembrolizumab rispetto a 10,6 mesi nella combinazione con placebo (HR= 0.60; 95% CI, 0.50–0.72). Il tasso di sopravvivenza a 3 anni è stato, rispettivamente, del 31.3% vs 17.4%. La PFS mediana, rispettivamente, ha raggiunto i 9.0 mesi rispetto a 4.9 (HR, 0.50; 95% CI, 0.41–0.59). Anche il tasso di risposta oggettivo è stato significativamente superiore nella combinazione con pembrolizumab (48.3% vs 19.9%). L'aggiunta di pembrolizumab alla chemioterapia, inoltre, si è rivelata vantaggiosa per tutti i sottogruppi che esprimevano livelli diversi di PD-L1, inclusi i pazienti con PD-L1 negativo (n=190, HR 0.52, IC 95% 0.37-0.72) e quelli con espressione di PD-L1 1-49% (n = 186, HR 0.66, IC 95% 0.47-0.93).

In merito all'aggiunta di altri agenti immunoterapici alla chemioterapia standard, lo studio IMpower131 [88] ha valutato atezolizumab in associazione alla chemioterapia a base di carboplatino e nab-paclitaxel rispetto alla sola chemioterapia, osservando un incremento della PFS mediana in favore dell'aggiunta di atezolizumab (6.3 mesi vs 5.6 mesi, HR= 0.71; p= 0.0001), mentre non è risultata statisticamente significativa la differenza in termini di OS (14.2 vs 13.5; HR= 0.88; p= 0.1581). Un'altra strategia terapeutica che ha ottenuto risultati rilevanti è stata la combinazione di ipilimumab e nivolumab, ovvero di agenti anti PD-L1/PD-1 e anti CTLA4. Lo studio CheckMate 227 [89] ha dimostrato come tale combinazione risulti vantaggiosa in termini di OS, rispetto alla sola chemioterapia, nei pazienti con NSCLC avanzato, indipendentemente dall'istotipo e dai livelli di espressione di PD-L1. Controversa risulta l'aggiunta di bevacizumab, agente anti VEGF (*Vascular Endothelial Growth Factor*), allo standard chemioterapico, in quanto diversi studi hanno evidenziato un vantaggio in termini di OS, PFS, RR, ma a prezzo di un incremento dell'incidenza di tossicità di grado 3-5 che ne limitano di molto l'uso nella pratica clinica [90-92]. Al momento attuale, questi farmaci non sono stati oggetto di approvazione per il trattamento

in prima linea del NSCLC avanzato, per cui l'unico farmaco autorizzato per il trattamento risulta essere pembrolizumab.

Fino a qualche anno fa, il trattamento del carcinoma polmonare squamoso con bassa espressione di PD-L1 prevedeva esclusivamente l'impiego di chemioterapia con una doppietta composta da un derivato del platino e un agente di terza generazione (vinorelbina, gemcitabina, taxano) per 4-6 cicli. Adesso, pembrolizumab è stato approvato in Italia come farmaco utilizzabile in prima linea, associato a chemioterapia a base di platino e paclitaxel o nab-paclitaxel, nel NSCLC ad istologia squamosa con espressione di PD-L1 >50%. Infatti, lo studio KEYNOTE-407 [93] ha dimostrato come l'aggiunta di pembrolizumab alla chemioterapia abbia incrementato in maniera significativa la sopravvivenza globale e la PFS. Sono stati arruolati 559 pazienti e sono stati randomizzati a ricevere chemioterapia e pembrolizumab (n=278) o chemioterapia e placebo (n=281). I risultati aggiornati dello studio [94] hanno registrato una sopravvivenza globale statisticamente superiore e a favore dell'aggiunta di pembrolizumab rispetto al placebo (17.2 mesi vs 11.6 mesi; HR= 0.71; IC 95% 0.59-0.86), così come lo è stata la PFS (8.0 vs 5.1 mesi; HR= 0.59; IC 95% 0.49-0.71). Il tasso di risposta obiettivo è stato, rispettivamente, 62,2% rispetto al 38,8%.

Per i pazienti senza alterazioni molecolari suscettibili di trattamento ed espressione di PD-L1 <1% lo standard terapeutico è rappresentato dalla chemioterapia, che si è rivelata superiore alla miglior terapia di supporto (*best supportive care*, BSC) [95]. Le combinazioni più efficaci prevedono l'utilizzo di un derivato del platino associato ad un agente di terza generazione per 4-6 cicli. Nel paziente con basso *performance status* o molto anziano viene proposto un regime mono-chemioterapico, che non preveda l'uso del platino, o l'esclusiva BSC [96].

### 5.2.2 Terapia di seconda linea e successive nella malattia non oncogene-addicted

Il principale farmaco impiegato nella terapia di seconda linea del NSCLC è stato sicuramente il docetaxel, che ha dimostrato una superiorità in termini di OS rispetto alla BSC o altri farmaci quali vinorelbina ed ifosfamide [97, 98]. Tuttavia, negli ultimi anni si è assistito al prendere sempre più campo da parte dell'immunoterapia, che è diventata oggi lo standard nella seconda linea di terapia nei pazienti non pretrattati con immunoterapia, sostituendosi al docetaxel o alla sua combinazione con nintedanib. Il ruolo di nivolumab è stato valutato dagli studi CheckMate 017 [99] e CheckMate 057 [100]. Il primo è uno studio di

fase 3 e ha valutato l'efficacia di nivolumab nel NSCLC ad istologia squamosa, confrontato con docetaxel, dopo progressione di malattia a seguito di un primo trattamento a base di platino. Il gruppo di pazienti trattati con nivolumab ha ottenuto un vantaggio in termini di OS, con una mediana di 9.2 mesi, rispetto ai 6.0 mesi del gruppo trattato con docetaxel (HR= 0.59, IC 95% 0.44-0.71, P< 0.001). La PFS mediana è stata, rispettivamente, di 3.5 e 2.8 mesi (HR= 0.62, IC 95% 0.47-0.81, P< 0.001) ed il RR è stato, rispettivamente, del 20% vs 9% (P = 0.008). Inoltre, il trattamento con nivolumab ha avuto un profilo di tollerabilità migliore, con un tasso di incidenza di effetti collaterali pari al 58% rispetto all'86% registrato con docetaxel. Lo studio CheckMate 057 è anch'esso uno studio di fase 3 che ha valutato, in modo più o meno analogo, l'efficacia di nivolumab in seconda linea rispetto a docetaxel nei pazienti con NSCLC ad istologia non squamosa. Nivolumab si è dimostrato superiore a docetaxel in termini di OS con una mediana 12.2 vs 9.4 mesi (HR= 0.73, IC 95% 0.59-0.89, P = 0.002) ed un RR del 19% rispetto al 12% di docetaxel. Tuttavia, non sono emerse differenze statisticamente significative in termini di PFS (2,3 mesi per nivolumab rispetto a 4,2 mesi per docetaxel; HR= 0.92, IC 95% 0.77-1.1, P= 0.39). Anche pembrolizumab ha dimostrato la sua efficacia rispetto a docetaxel [101], indipendentemente dal dosaggio, sia in termini di OS che di PFS, ma, essendo il farmaco maggiormente adoperato in prima linea, questo ne limita il suo utilizzo in seconda linea, per cui docetaxel resta ancora oggi un punto di riferimento. Per l'istologia non squamosa le linee guida italiane suggeriscono di aggiungere nintedanib a docetaxel oppure di impiegare pemetrexed se non utilizzato in prima linea.

### 5.3 Malattia oligometastatica

Circa il 20-50% dei pazienti con NSCLC presenta una malattia oligometastatica alla diagnosi, considerando che questa percentuale è destinata ad aumentare per l'accuratezza sempre maggiore delle tecniche di *imaging*. Ad oggi, non esiste una definizione univoca di malattia oligometastatica in termini di numero di lesioni e di organi coinvolti, data anche dalla presenza di lesioni sincrone o metacrone, oligopersistenti od oligoresidue dopo trattamento sistemico. La Consensus EORTC Lung Cancer Group ha condotto un sondaggio [102] per cercare di dare una definizione alla malattia oligometastatica ottenendo questo risultato: gli esperti concordano nel definire malattia oligometastatica la presenza di massimo 3 o 5 lesioni in un massimo di 3 sedi, eccetto gli organi non suscettibili di trattamento locale ablativo (pleura, peritoneo, leptomeningi) e le sedi di malattia linfonodale locoregionale. È stato dimostrato come vi sia un beneficio

nell'effettuare un trattamento ablativo locale della malattia oligometastatica in termini di PFS e OS [103]. Le principali tecniche di trattamento sono rappresentate dalla metastasectomia, dalla radioterapia stereotassica, che via via sta prendendo sempre più campo, dalla ablazione a radiofrequenza e dalla crioablazione, le quali hanno, tuttavia, un impiego più limitato. Per quanto riguarda le sedi di metastasi, queste sono rappresentate dall'encefalo, dal fegato, dalle ghiandole surrenali, dalle ossa e dal polmone stesso. Una metanalisi [104] pubblicata nel 2014 ha revisionato i dati provenienti da 757 pazienti affetti da NSCLC oligometastatico (da 1 fino a 5 lesioni sincrone o metacrone), sottoposti a trattamento sulle metastasi (chirurgico, radioterapico/radiochirurgico) e sulla neoplasia polmonare primitiva. I risultati hanno dimostrato una sopravvivenza media di 26 mesi e una sopravvivenza globale a 5 anni del 29,4%. La chirurgia è stata la metodica più utilizzata sia per il trattamento del primitivo sia delle metastasi. Sono stati definite tre categorie di rischio utilizzando come metodo la *recursive partitioning analysis* (RPA): basso rischio, metastasi metacrone (5-year OS, 47.8%); intermedio rischio, metastasi sincrone e malattia N0 (5-year OS, 36.2%); alto rischio, metastasi sincrone e malattia N1/N2 (5-year OS, 13.8%). Lo studio randomizzato di fase II SABR-COMET [105] indaga il ruolo della radioterapia stereotassica nell'impiego della malattia oligometastatica. Lo studio ha arruolato 99 pazienti, di cui 18 affetti da neoplasia polmonare primitiva. Un braccio è stato trattato con terapia palliativa sistemica, mentre l'altro con radioterapia stereotassica palliativa. La sopravvivenza globale media è stata di 28 mesi (95% CI da 18 a 39 mesi) nel braccio di controllo *versus* 50 mesi nel braccio della radioterapia stereotassica (95% CI da 29 a 83 mesi), con un HR= 0,47 (95% CI da 0.27 a 0.81; P= 0.006). I tassi di sopravvivenza a 5 anni sono, rispettivamente, 17.7% (95% CI da 6% a 34%) *versus* 42.3% (95% CI da 28% a 56%). Un altro studio del 2018 [106] indaga come l'impiego di una terapia ablativa (*local ablative therapy*; LAT) locale possa migliorare la sopravvivenza dei pazienti affetti da NSCLC oligometastatico con mutazione di EGFR in terapia di prima linea con TKI. Sono stati arruolati 145 pazienti, di cui 51 (35,2%) hanno ricevuto LAT su tutti i siti di metastasi, 55 (37,9%) hanno ricevuto LAT o sui siti metastatici o sul tumore primitivo, 39 (26,9%) non hanno ricevuto LAT. La PFS è stata di 20,6 mesi per il gruppo LAT completa, 15,6 mesi per il gruppo LAT parziale e 13,9 mesi per il gruppo senza LAT (p< 0.001), mentre la sopravvivenza globale media è stata rispettivamente di 40,9, di 34,1 e di 30,8 mesi (p< 0.001). I risultati dimostrano, quindi, come un trattamento ablativo locale in questi pazienti abbia portato ad un aumento della PFS e della sopravvivenza globale media. Per i pazienti che presentano mutazione di

EGFR è possibile prendere in considerazione un trattamento con TKI specifici di seconda o terza generazione, vista la loro capacità di oltrepassare più facilmente la barriera ematoencefalica e raggiungere meglio i siti di metastasi.

## 6. Sviluppo della tesi

### 6.1 Abstract

Nato da un'osservazione puramente clinica, questo studio ha come scopo quello di valutare nei pazienti con NSCLC e mutazione di KRAS la correlazione con lo sviluppo di alterazioni radiologiche a vetro smerigliato e se la comparsa di quest'ultime infici la sopravvivenza. Dopo aver selezionato 90 pazienti, sono state raccolte e valutate le scansioni TC basali antecedenti la terapia di I linea od il follow-up: 56 pazienti (62.2%) presentavano GGO e 33 pazienti (36.7%) non presentavano GGO, per un paziente (1.1%) il dato non era disponibile. Sono stati poi confrontati le OS dei pazienti senza GGO e di quelli con GGO nei vari sottogruppi, elaborando apposite curve di Kaplan-Meier. Nei pazienti trattati con terapia sistemica (n=70) è stata registrata una OS mediana di, rispettivamente, 18,57 vs 8,43 mesi (HR= 0.75; 95% CI, 0.43-1.32; p= 0.33). Nel sottogruppo trattato con immunoterapia (n=37) le OS mediane sono state, rispettivamente di 10,10 vs 7,13 mesi (HR= 0.76; 95% CI, 0.37-1.58; p= 0.47). Ma il dato interessante è situato nei pazienti che hanno ricevuto esclusivamente pembrolizumab (n=24) come trattamento di I linea: la PFS mediana nei pazienti senza GGO (n=10) rispetto a quelli con GGO (n=14) è stata di, rispettivamente, di 17,33 vs 0,70 mesi (HR= 0.52; 95% CI, 0.21-1.29; p= 0.15), mentre la OS mediana registrata è risultata, rispettivamente, di 23,17 vs 2,57 mesi (HR= 0.52; 95% CI, 0.21-1.28; p= 0.15).

In conclusione, è stata osservata una correlazione tra la mutazione di KRAS e lo sviluppo di GGO a livello radiologico. Sebbene non raggiungano la significatività statistica, i dati relativi alla sopravvivenza, non trascurabili dal punto di vista clinico, suggeriscono come lo sviluppo di GGO corredi con una prognosi peggiore, specialmente nei pazienti trattati con immunoterapia, in particolare per quelli trattati solo con pembrolizumab. Si ritiene che studi successivi con un numero di pazienti maggiore possano confermare il dato statistico.

## 6.2 Materiali e metodi

### 6.2.1 Pazienti

Partendo da un elenco di pazienti affetti da adenocarcinoma polmonare con mutazione di RAS, trattati presso il centro Neoplasie Polmonari dell'IRCCS Ospedale policlinico San Martino di Genova, sono state valutate le TC basali antecedenti l'inizio delle varie linee di terapia o dell'intervento chirurgico e del follow-up per i pazienti sottoposti ad intervento chirurgico. Laddove non fosse stato possibile, è stato preso in esame il primo controllo TC disponibile, immediatamente successivo all'inizio della rispettiva linea di trattamento. Sono stati considerati eleggibili i pazienti sulla base della diagnosi istologica di adenocarcinoma polmonare, della presenza della mutazione di RAS e della disponibilità delle immagini TC basali almeno della prima linea di trattamento o del primo follow-up. È stato, quindi, generato un database in cui sono stati raccolti i seguenti parametri: generalità dei pazienti, sesso, data di nascita, status di fumatore, pacchetti/anno consumati, analisi mutazionale di RAS specifica, indicazione al trattamento o al follow-up, PS ECOG alla presa in carico, età all'avvio della terapia o del follow-up, farmaci impiegati nella terapia sistemica fino alla terza linea di trattamento, impiego dell'immunoterapia nelle varie linee di trattamento, data inizio terapia o follow-up fino alla terza linea di trattamento o alla terza visita di controllo, data TC basale per ogni linea di trattamento fino alla terza o di follow-up, presenza o meno delle GGO, presenza di linee successive di trattamento oltre la terza, data del decesso o dell'ultimo contatto.

### 6.2.2 Analisi delle scansioni TC

È stata presa visione delle scansioni TC dei vari pazienti nella finestra polmonare con spessore di taglio di 1,25 mm o 1,5 mm al fine di analizzare meglio il parenchima stesso. Sono state preferite le scansioni eseguite successivamente alla somministrazione di mezzo di contrasto iodato. Qualora quest'ultimo fosse stato controindicato per comorbidità del paziente, sono state visionate le scansioni senza mezzo di contrasto. Nel caso di indisponibilità o assenza di esami TC convenzionali, sono state analizzate le scansioni eseguite durante agobiopsia polmonare TC-guidata, prima dell'inizio della procedura. Nella *Figura 3* è possibile osservare qualche esempio di alterazione a vetro smerigliato.

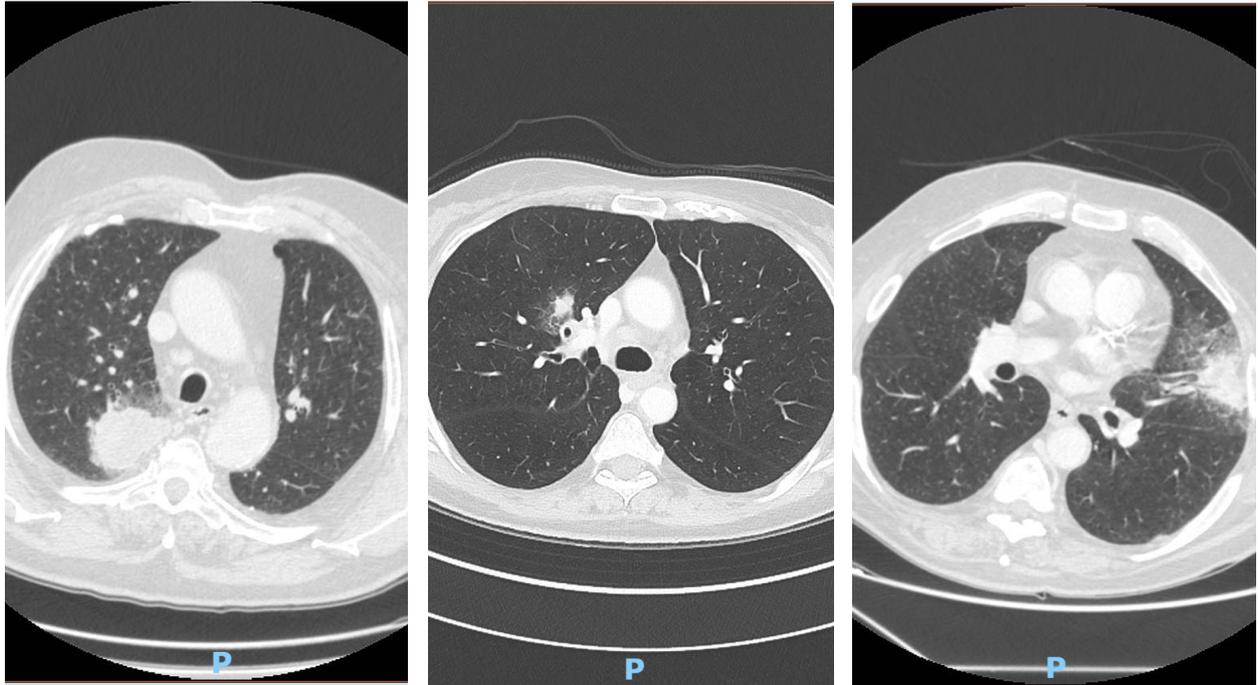


Figura 3. Alcuni esempi di alterazioni a vetro smerigliato osservate nelle scansioni TC dei pazienti presi in esame.

### 6.2.3 Analisi statistica

Sulla base dei dati ottenuti, sono state elaborate delle curve di Kaplan-Meier relative alla sopravvivenza globale per quanto riguarda i pazienti con indicazione al trattamento sistemico, facendo un confronto tra presenza o assenza di GGO. È stata poi effettuata l'analisi del sottogruppo di pazienti sottoposti ad immunoterapia con stesura delle curve di Kaplan-Meier relative alla sopravvivenza libera di malattia e globale, confrontando la presenza o l'assenza di GGO. La significatività statistica è stata analizzata tramite *Log-rank test*.

## 6.3 Risultati

### 6.3.1 Caratteristiche dei pazienti

All'interno dello studio (*Tabella 3*) sono stati arruolati 90 pazienti in totale, di cui 60 (66.7%) di sesso maschile e 30 (33.3%) di sesso femminile. L'età mediana al momento dell'arruolamento è risultata di 69.3 anni (min. 41 - max. 89 anni). Per quanto riguarda lo status di fumatore, 40 (44.4%) erano ex-fumatori, 29 (32,2%) i fumatori attivi, mentre un solo paziente (1.1%) è mai fumatore. Per 20 pazienti (22.2%) non è stato

Caratteristiche dei pazienti		
<b>Sesso</b>		
Maschi	60	
Femmine	30	
<b>Status fumatore</b>		
Fumatore attivo	29 (32,2%)	
Ex-fumatore	40 (44.4%)	
Mai fumatore	1 (1.1%)	
ND	20 (22.2%)	
<b>Mutazione di KRAS</b>		
G12C	49 (56.4%)	
G12val	15 (17.2%)	
G12asp	12 (13.8%)	
Altre	11 (12.6%)	
<b>Alterazioni a vetro smerigliato</b>		
Presenza GGO	56 (62.2%)	
Assenza GGO	33 (36.7%)	
ND	1 (1.1%)	
<b>PS ECOG</b>	<b>NO GGO</b>	<b>SI GGO</b>
PS ECOG 0	7	19
PS ECOG 1	21	25
PS ECOG 2	4	10
PS ECOG 3	1	2

*Tabella 3. Tabella relativa alle caratteristiche dei pazienti*

possibile determinare il loro status di fumatore. La media dei pacchetti/anno assunti dai pazienti fumatori ed ex-fumatori è di circa 57 p/y. Dall'analisi dello stato mutazionale è stato possibile evidenziare la presenza della mutazione di KRAS in 87 pazienti (96.7%) e della mutazione NRAS in 3 pazienti (3.3%). In particolare, l'alterazione molecolare di KRAS più frequente è risultata la mutazione G12C (n=49; 56.4%), seguita dalle mutazioni G12val (n=15; 17.2%) e G12asp (n=12; 13.8%), mentre le mutazioni meno frequenti, come la mutazione del codone 13, del codone 61 e altre del codone 12, sono risultate in tutto

11 (12.6%). Come trattamento di prima linea 41 pazienti (45.6%) sono stati sottoposti ad un regime esclusivamente immunoterapico o di combinazione, 33 pazienti (36.7%) ad un regime solo chemioterapico e 15 pazienti (16.7%) non hanno ricevuto terapia sistemica, ma sottoposti a follow-up o radioterapia esclusiva. Per un solo paziente questo dato non era disponibile. Alla TC basale 56 pazienti (62.2%) presentavano

alterazioni a vetro smerigliato, mentre i restanti 33 pazienti (36.7%) non presentavano alterazioni a vetro smerigliato, per un paziente (1.1%) il dato non era disponibile.

I dati relativi alle sopravvivenze hanno dimostrato una PFS mediana di 4,97 mesi, che raggiunge i 5,57 mesi nei pazienti senza GGO e i 4,33 mesi nei pazienti con GGO. La OS mediana è risultata di 7,13 mesi, in particolare di 7,08 mesi per i pazienti senza GGO e di 2,87 mesi per i pazienti con GGO alle scansioni TC.

### 6.3.2 Analisi del sottogruppo con mutazione KRAS G12C

All'interno della popolazione presa in esame, 49 pazienti presentano la mutazione di KRAS G12C. Di questi, 31 pazienti su 48 valutabili (64.6%) hanno sviluppato alterazioni a vetro smerigliato, mentre 17 no (35.4%). All'interno di questo sottogruppo, è stata registrata una PFS mediana di 4,33 mesi, in particolare di 3,77 mesi nei pazienti che non ha sviluppato GGO e di 4,91 mesi per i pazienti che hanno sviluppato GGO. La sopravvivenza globale mediana, invece, è stata di 7,13 mesi, in particolare, è stata di 9,87 mesi nei pazienti senza GGO rispetto a 7,03 mesi nei pazienti con GGO.

### 6.3.3 Analisi del sottogruppo sottoposto a trattamento sistemico

Data la popolazione presa in esame, un totale di 70 pazienti con TC valutabile sono stati sottoposti a trattamento sistemico, vista la presenza di malattia metastatica in stadio avanzato. Tra questi, 45 pazienti (64.3%) presentavano GGO alle scansioni in esame e 25 (35.7%) non presentavano GGO. È stata, quindi, realizzata una curva di Kaplan-Meier (*Figura 4*) relativa alle sopravvivenze tra il gruppo che presentava GGO e quello che non presentava GGO. La sopravvivenza globale mediana per i due gruppi è stata di 8,43 mesi, in particolare si è dimostrata superiore nei pazienti che non presentavano GGO rispetto a quelli che invece presentavano GGO, con il dato che, rispettivamente, ammonta a 18,57 mesi (95% CI, 5,10-35,10) rispetto a 8,43 mesi (95% CI, 4,27-12,43), registrando un HR= 0.75 (95% CI, 0.43-1.32; p= 0.33).

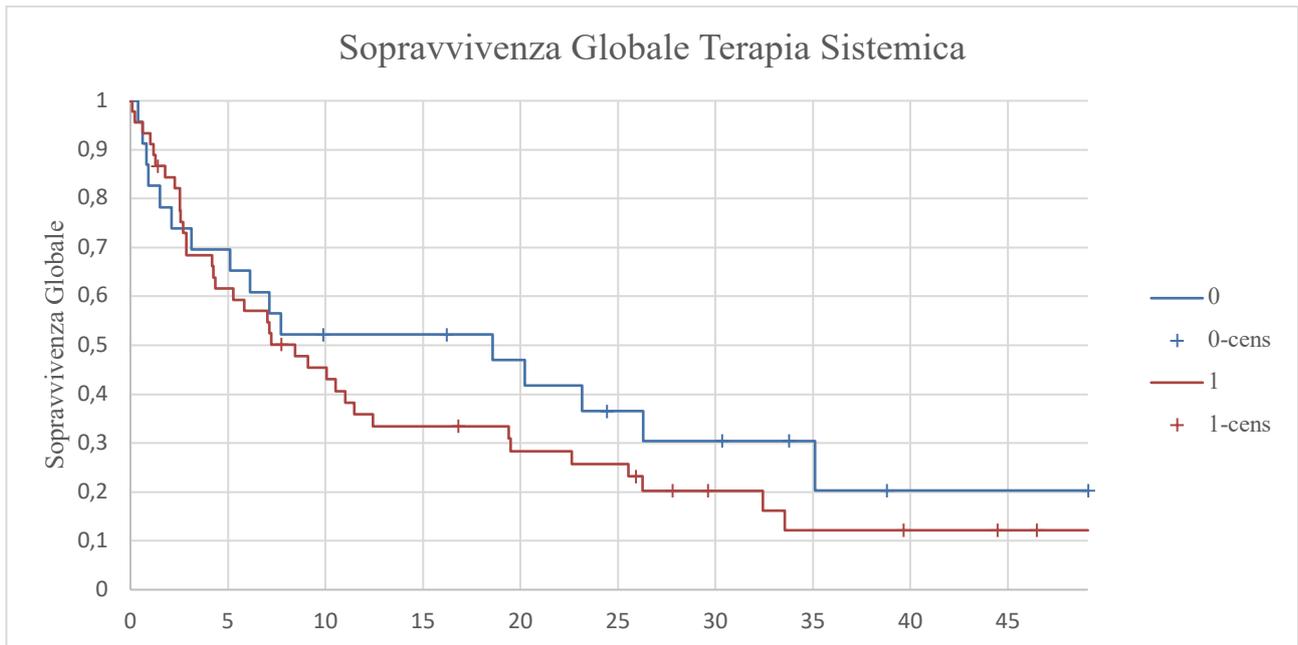


Figura 4. Curve di Kaplan-Meier relative alla sopravvivenza dei pazienti sottoposti a terapia sistemica. La dicitura "0" (curva blu) corrisponde ai pazienti senza GGO, "1" (curva rossa) ai pazienti con GGO

#### 6.3.4 Analisi del sottogruppo trattato con immunoterapia in prima linea

Un totale di 37 pazienti ha ricevuto immunoterapia, da sola o in combinazione, come trattamento di prima linea. Tra questi, 23 pazienti presentavano GGO nelle scansioni TC basali e 14 non presentavano GGO. È stata, quindi, realizzata una curva di Kaplan-Meier (Figura 5) relativa alle sopravvivenze tra i pazienti con GGO e quelli senza GGO (vedi immagine). Dai risultati delle analisi, la sopravvivenza globale mediana dei due gruppi è risultata di 7,73 mesi, in particolare di 10,1 mesi (95% CI, 1,50-35,10) per i pazienti senza GGO e di 7,13 mesi (95% CI, 2,57-19,50) per i pazienti con GGO (HR= 0.76; 95% CI, 0.37-1.58; p= 0.47).

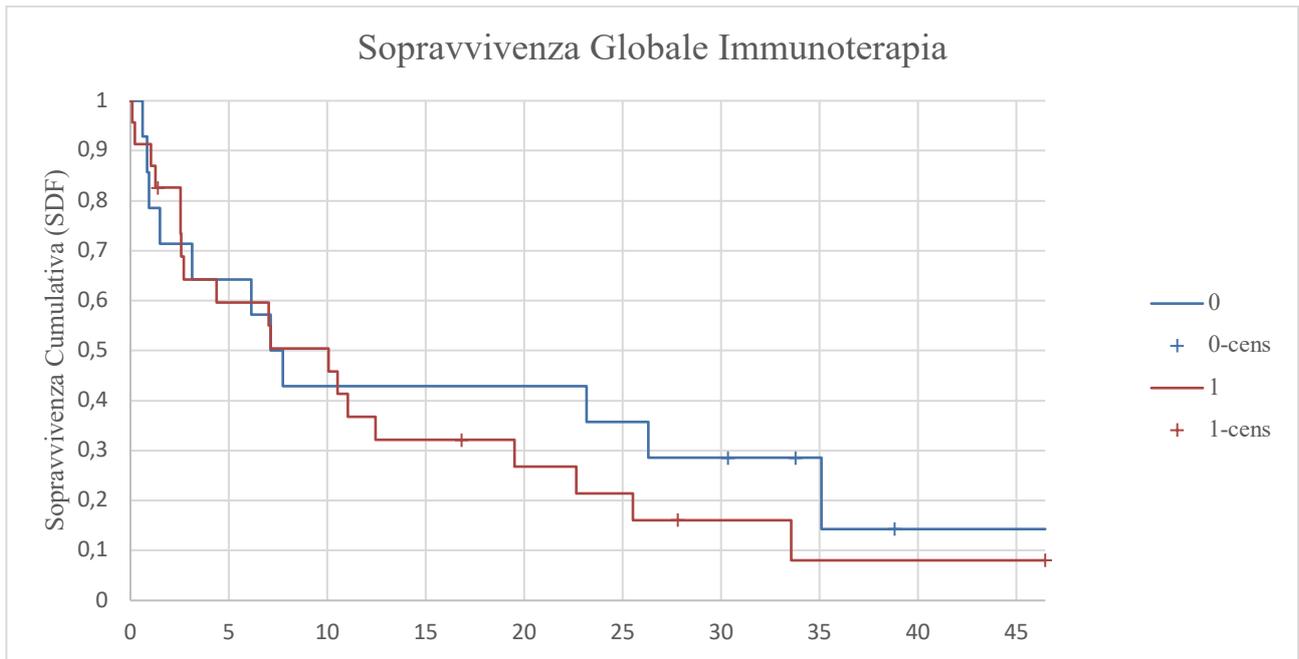


Figura 5. Curve di Kaplan-Meier relative alla sopravvivenza dei pazienti che hanno ricevuto trattamento immunoterapico. La dicitura "0" (curva blu) corrisponde ai pazienti senza GGO, "1" (curva rossa) ai pazienti con GGO

All'interno di questo gruppo, è stata realizzata successivamente la curva di Kaplan-Meier relativamente alla PFS (Figura 6) e alla sopravvivenza globale (Figura 7) dei pazienti che hanno ricevuto esclusivamente pembrolizumab (n=24) come trattamento di prima linea, di cui 10 non presentavano GGO e 14 presentavano GGO. Dal confronto tra questi dati, è stata evidenziata una PFS mediana di 5,30 mesi, in particolare, di 17,33 mesi per i pazienti senza GGO e di 0,70 mesi per i pazienti con GGO (HR= 0.52; 95% CI, 0.21-1.29; p= 0.15). La sopravvivenza globale mediana è risultata di 7,13 mesi, in particolare di 23,17 mesi (95% CI, 7,13-35,10) per i pazienti senza GGO e di 2,57 mesi (95% CI, 1,27-10,1) per i pazienti con GGO (HR= 0.52; 95% CI, 0.21-1.28; p= 0.15).

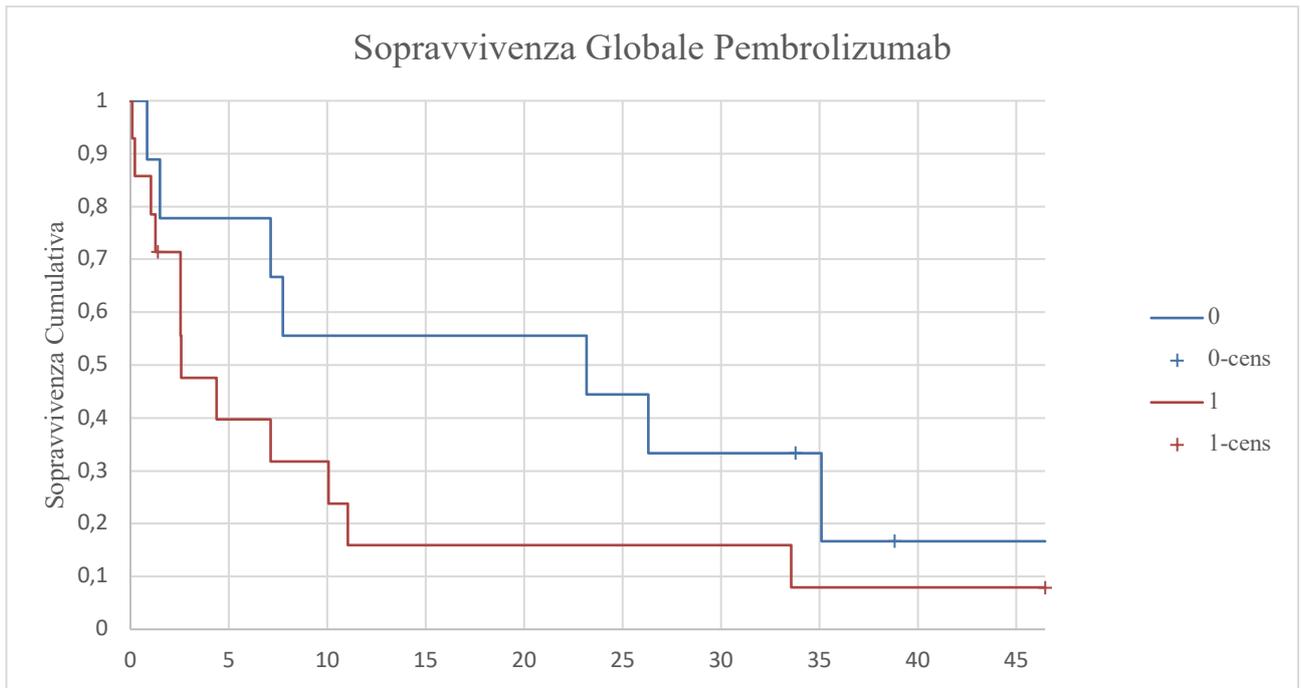


Figura 6. Curve di Kaplan-Meier relative alla sopravvivenza libera di malattia dei pazienti trattati esclusivamente con pembrolizumab in prima linea. La dicitura "0" (curva blu) corrisponde ai pazienti senza GGO, "1" (curva rossa) ai pazienti con GGO

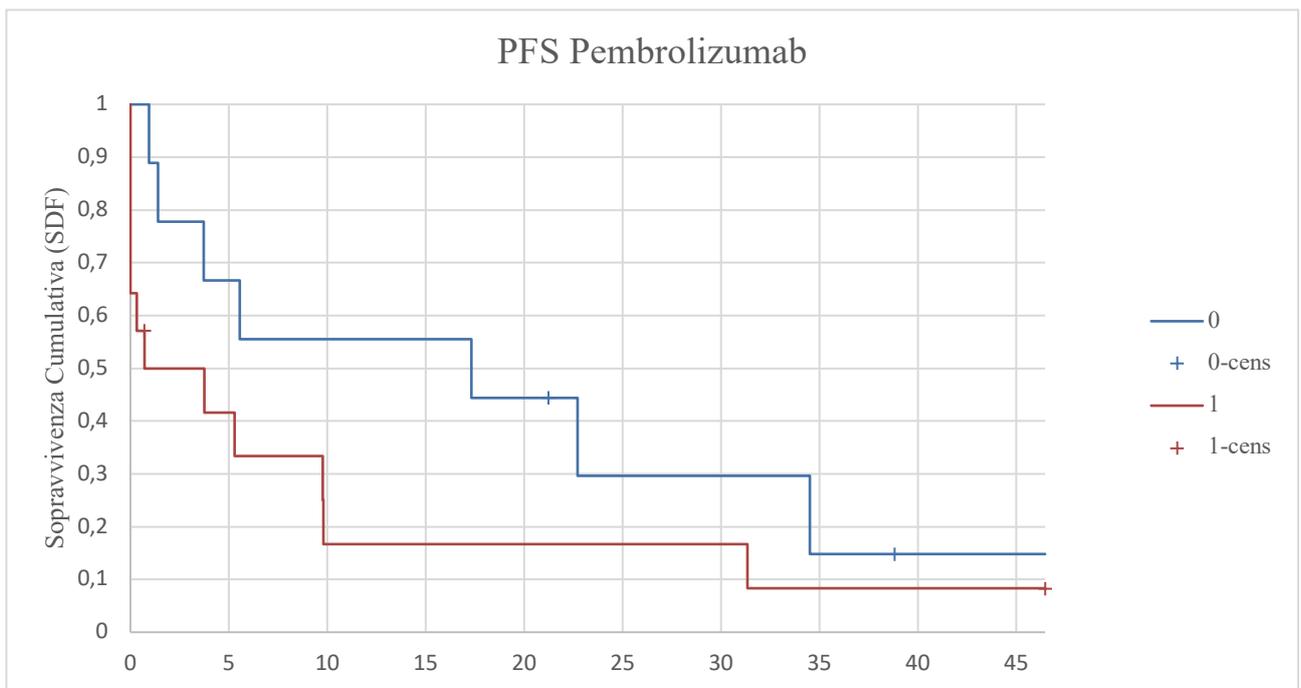


Figura 7. Curve di Kaplan-Meier relative alla sopravvivenza globale dei pazienti trattati esclusivamente con pembrolizumab in prima linea. La dicitura "0" (curva blu) corrisponde ai pazienti senza GGO, "1" (curva rossa) ai pazienti con GGO

## 6.4 Discussione

Alla luce dei risultati, nella popolazione presa in esame è stato possibile osservare una correlazione tra lo sviluppo di alterazioni radiologiche a vetro smerigliato e il NSCLC con mutazione di KRAS, più di quanto non sia descritto in letteratura, in cui sono presenti ancora pochi articoli a riguardo. Da questa prima analisi, inoltre, si può osservare come, tra le mutazioni di KRAS, la G12C sia più predisposta a sviluppare alterazioni radiologiche a vetro smerigliato, data la presenza di queste ultime in 31 pazienti su 48 (64.6%) che presentavano tale mutazione.

In termini di sopravvivenza globale, la presenza di GGO è, invece, correlata ad una prognosi peggiore, dato ancora più evidente nel sottogruppo di pazienti trattati con pembrolizumab. Infatti, l'analisi del sottogruppo di pazienti trattati con immunoterapia e, in particolare, di quelli trattati con pembrolizumab ha dimostrato la presenza di una OS mediana peggiore per i pazienti con GGO rispetto a quelli senza GGO, come dimostrato dall'andamento sempre più discostante dalle curve di Kaplan-Meier sviluppate, da considerare rilevante dal punto di vista clinico, sebbene il dato non raggiunga la significatività statistica.

Uno studio condotto da Fenglei Yu et al. [107], tramite tecniche di immunofluorescenza e immunostochimica, ha, infatti, dimostrato come nei noduli tumorali con pattern a vetro smerigliato e mutazione di KRAS, la componente linfocitaria sia molto rappresentata, riscontrando la presenza di linfociti T Reg CD4+ e T-CD8+. Al netto della valutazione, sembra che il microambiente tumorale dei pazienti KRAS mutati con alterazioni a vetro smerigliato condizioni sfavorevolmente la loro prognosi, quando sottoposti a trattamento immunoterapico. Sebbene non sia stata raggiunta la significatività statistica, per la rilevanza clinica sarebbe opportuno considerare l'argomento preso in esame come oggetto di studi successivi, arruolando un numero maggiore di pazienti.

## Ringraziamenti

E così si conclude un lungo percorso, fatto, sì, di sacrifici e di sforzi, ma compiuto con grande passione, la quale mi ha da sempre accompagnato ed aiutato a non mollare mai. Porterò sempre con me il ricordo di questi bellissimi anni.

In primis, vorrei ringraziare i miei genitori per avermi sempre sostenuto e per non avermi mai fatto mancare niente sin da quando sono nato, questo successo lo devo anche a loro. In particolare, è mio babbo, l'artefice di tutto, che ha fatto nascere in me questa passione per l'Arte Medica; mia mamma, invece, mi ha sempre insegnato ad inseguire i miei sogni.

A mia nonna, che mi ha fatto il regalo più bello, riuscendo ad essere arrivata a condividere con me questo momento a quasi 95 anni, ci ho sempre sperato. E a mio nonno, lui mi ha dimostrato che si può essere sempre buoni, approcciandosi alla vita con la spensieratezza che solo un livornese può avere.

Ad Elisa, per avermi accompagnato e sostenuto sempre durante tutti questi anni. Grazie a lei ho superato ed affrontato i momenti più duri, è stata sempre al mio fianco, il mio punto di riferimento e la persona in cui ho sempre creduto.

Un ringraziamento speciale va al Professor Genova e al Dottor Rossi per avermi accolto e seguito nel loro ambulatorio e per il gran lavoro svolto, aiutandomi nella stesura di questo elaborato sin dalla scelta dell'argomento, fornendomi sempre consigli utili e dimostrando infinita disponibilità.

Ai miei amici, a quelli di una vita e a quelli che ho incontrato nel corso degli anni. Con tutti loro ho avuto il piacere di aver condiviso momenti di confronto, ma soprattutto momenti unici di pura spensieratezza e divertimento, che non saranno mai abbastanza. La pesantezza delle cose, in loro compagnia, si dissolve in un attimo.

Infine, un ringraziamento a tutte le mie sorelle, zii, zie, cugini, cugine, nipoti e parenti per avermi sempre incitato ed incoraggiato. Ognuno meriterebbe più spazio, ma sappiate che ci siete anche voi!

## Bibliografia

1. Linee Guida NEOPLASIE DEL POLMONE AIOM Ed. 2021
2. I numeri del cancro in Italia AIOM-AIRTUM 2022
3. <https://seer.cancer.gov/statfacts/html/lungb.html> aggiornato a marzo 2023
4. Godtfredsen NS, Prescott E, Osler M. Effect of Smoking Reduction on Lung Cancer Risk. *JAMA*. 2005;294(12):1505–1510. doi: 10.1001/jama.294.12.1505
5. [https://www.cdc.gov/nchs/nhis/tobacco/tobacco\\_glossary.htm#print](https://www.cdc.gov/nchs/nhis/tobacco/tobacco_glossary.htm#print)
6. de Koning HJ, van der Aalst CM, de Jong PA, Scholten ET, Nackaerts K, Heuvelmans MA, Lammers JJ, Weenink C, Yousaf-Khan U, Horeweg N, van 't Westeinde S, Prokop M, Mali WP, Mohamed Hoesein FAA, van Ooijen PMA, Aerts JGJV, den Bakker MA, Thunnissen E, Verschakelen J, Vliegthart R, Walter JE, Ten Haaf K, Groen HJM, Oudkerk M. Reduced Lung-Cancer Mortality with Volume CT Screening in a Randomized Trial. *N Engl J Med*. 2020 Feb 6;382(6):503-513. doi: 10.1056/NEJMoa1911793. Epub 2020 Jan 29. PMID: 31995683.
7. Ruilong Z, Daohai X, Li G, Xiaohong W, Chunjie W, Lei T. Diagnostic value of 18F-FDG-PET/CT for the evaluation of solitary pulmonary nodules: a systematic review and meta-analysis. *Nucl Med Commun*. 2017 Jan;38(1):67-75. doi: 10.1097/MNM.0000000000000605. PMID: 27741214.
8. Wu Y, Li P, Zhang H, Shi Y, Wu H, Zhang J, Qian Y, Li C, Yang J. Diagnostic value of fluorine 18 fluorodeoxyglucose positron emission tomography/computed tomography for the detection of metastases in non-small-cell lung cancer patients. *Int J Cancer*. 2013 Jan 15;132(2):E37-47. doi: 10.1002/ijc.27779. Epub 2012 Sep 1. PMID: 22890912.
9. Lababede O, Meziane MA. The Eighth Edition of TNM Staging of Lung Cancer: Reference Chart and Diagrams. *Oncologist*. 2018 Jul;23(7):844-848. doi: 10.1634/theoncologist.2017-0659. Epub 2018 Apr 12. PMID: 29650687; PMCID: PMC6058324.
10. Nicholson AG, Tsao MS, Beasley MB, Borczuk AC, Brambilla E, Cooper WA, Dacic S, Jain D, Kerr KM, Lantuejoul S, Noguchi M, Papotti M, Rekhman N, Scagliotti G, van Schil P, Sholl L, Yatabe Y, Yoshida A, Travis WD. The 2021 WHO Classification of Lung Tumors: Impact of Advances Since 2015. *J Thorac Oncol*. 2022 Mar;17(3):362-387. doi: 10.1016/j.jtho.2021.11.003. Epub 2021 Nov 20. PMID: 34808341.
11. Chevallerier M, Borgeaud M, Addeo A, Friedlaender A. Oncogenic driver mutations in non-small cell lung cancer: Past, present and future. *World J Clin Oncol*. 2021 Apr 24;12(4):217-237. doi: 10.5306/wjco.v12.i4.217. PMID: 33959476; PMCID: PMC8085514.
12. Hong DS, Fakih MG, Strickler JH, Desai J, Durm GA, Shapiro GI, Falchook GS, Price TJ, Sacher A, Denlinger CS, Bang YJ, Dy GK, Krauss JC, Kuboki Y, Kuo JC, Coveler AL, Park K, Kim TW, Barlesi F, Munster PN, Ramalingam SS, Burns TF, Meric-Bernstam F, Hearn H, Ngang J, Ngarmchamnanrith G, Kim J, Houk BE, Canon J, Lipford JR, Friberg G, Lito P, Govindan R, Li BT. KRASG12C Inhibition with Sotorasib in Advanced Solid Tumors. *N Engl J Med*. 2020 Sep 24;383(13):1207-1217. doi: 10.1056/NEJMoa1917239. Epub 2020 Sep 20. PMID: 32955176; PMCID: PMC7571518.
13. Jänne PA, Riely GJ, Gadgeel SM, Heist RS, Ou SI, Pacheco JM, Johnson ML, Sabari JK, Leventakos K, Yau E, Bazhenova L, Negrao MV, Pennell NA, Zhang J, Anderes K, Der-Torossian H, Kheoh T, Velastegui K, Yan X, Christensen JG, Chao RC, Spira AI. Adagrasib in Non-Small-Cell Lung Cancer Harboring a KRASG12C Mutation. *N Engl J Med*. 2022 Jul 14;387(2):120-131. doi: 10.1056/NEJMoa2204619. Epub 2022 Jun 3. PMID: 35658005.
14. Farjah F, Flum DR, Varghese TK Jr, Symons RG, Wood DE. Surgeon specialty and long-term survival after pulmonary resection for lung cancer. *Ann Thorac Surg*. 2009 Apr;87(4):995-1004; discussion 1005-6. doi: 10.1016/j.athoracsur.2008.12.030. PMID: 19324119.
15. Jiang L, Yin W, Peng G, Wang W, Zhang J, Liu Y, Zhong S, He Q, Liang W, He J. Prognosis and status of lymph node involvement in patients with adenocarcinoma in situ and minimally invasive adenocarcinoma-a systematic literature review and pooled-data analysis. *J Thorac Dis*. 2015 Nov;7(11):2003-9. doi: 10.3978/j.issn.2072-1439.2015.11.48. PMID: 26716039; PMCID: PMC4669280.
16. Li C, Wang L, Wu Q, Zhao J, Yi F, Xu J, Wei Y, Zhang W. A meta-analysis comparing stereotactic body radiotherapy vs conventional radiotherapy in inoperable stage I non-small cell lung cancer. *Medicine (Baltimore)*. 2020 Aug 21;99(34):e21715. doi: 10.1097/MD.00000000000021715. PMID: 32846789; PMCID: PMC7447473.

17. Pignon JP, Tribodet H, Scagliotti GV, Douillard JY, Shepherd FA, Stephens RJ, Dunant A, Torri V, Rosell R, Seymour L, Spiro SG, Rolland E, Fossati R, Aubert D, Ding K, Waller D, Le Chevalier T; LACE Collaborative Group. Lung adjuvant cisplatin evaluation: a pooled analysis by the LACE Collaborative Group. *J Clin Oncol.* 2008 Jul 20;26(21):3552-9. doi: 10.1200/JCO.2007.13.9030. Epub 2008 May 27. PMID: 18506026.
18. Burdett S, Pignon JP, Tierney J, Tribodet H, Stewart L, Le Pechoux C, Aupérin A, Le Chevalier T, Stephens RJ, Arriagada R, Higgins JP, Johnson DH, Van Meerbeeck J, Parmar MK, Souhami RL, Bergman B, Douillard JY, Dunant A, Endo C, Girling D, Kato H, Keller SM, Kimura H, Knuutila A, Kodama K, Komaki R, Kris MG, Lad T, Mineo T, Piantadosi S, Rosell R, Scagliotti G, Seymour LK, Shepherd FA, Sylvester R, Tada H, Tanaka F, Torri V, Waller D, Liang Y; Non-Small Cell Lung Cancer Collaborative Group. Adjuvant chemotherapy for resected early-stage non-small cell lung cancer. *Cochrane Database Syst Rev.* 2015 Mar 2;(3):CD011430. doi: 10.1002/14651858.CD011430. PMID: 25730344.
19. Strauss GM, Herndon JE 2nd, Maddaus MA, Johnstone DW, Johnson EA, Harpole DH, Gillenwater HH, Watson DM, Sugarbaker DJ, Schilsky RL, Vokes EE, Green MR. Adjuvant paclitaxel plus carboplatin compared with observation in stage IB non-small-cell lung cancer: CALGB 9633 with the Cancer and Leukemia Group B, Radiation Therapy Oncology Group, and North Central Cancer Treatment Group Study Groups. *J Clin Oncol.* 2008 Nov 1;26(31):5043-51. doi: 10.1200/JCO.2008.16.4855. Epub 2008 Sep 22. PMID: 18809614; PMCID: PMC2652093.
20. Postmus PE, Kerr KM, Oudkerk M, Senan S, Waller DA, Vansteenkiste J, Escriu C, Peters S; ESMO Guidelines Committee. Early and locally advanced non-small-cell lung cancer (NSCLC): ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol.* 2017 Jul 1;28(suppl\_4):iv1-iv21. doi: 10.1093/annonc/mdx222. PMID: 28881918.
21. Pisters KM, Evans WK, Azzoli CG, Kris MG, Smith CA, Desch CE, Somerfield MR, Brouwers MC, Darling G, Ellis PM, Gaspar LE, Pass HI, Spigel DR, Strawn JR, Ung YC, Shepherd FA; Cancer Care Ontario; American Society of Clinical Oncology. Cancer Care Ontario and American Society of Clinical Oncology adjuvant chemotherapy and adjuvant radiation therapy for stages I-IIIa resectable non small-cell lung cancer guideline. *J Clin Oncol.* 2007 Dec 1;25(34):5506-18. doi: 10.1200/JCO.2007.14.1226. Epub 2007 Oct 22. PMID: 17954710.
22. Le Pechoux C, Pourel N, Barlesi F, Lerouge D, Antoni D, Lamezec B, Nestle U, Boisselier P, Dansin E, Paumier A, Peignaux K, Thillays F, Zalcman G, Madelaine J, Pichon E, Larrouy A, Lavole A, Argo-Leignel D, Derollez M, Faivre-Finn C, Hatton MQ, Riesterer O, Bouvier-Morel E, Dunant A, Edwards JG, Thomas PA, Mercier O, Bardet A. Postoperative radiotherapy versus no postoperative radiotherapy in patients with completely resected non-small-cell lung cancer and proven mediastinal N2 involvement (Lung ART): an open-label, randomised, phase 3 trial. *Lancet Oncol.* 2022 Jan;23(1):104-114. doi: 10.1016/S1470-2045(21)00606-9. Epub 2021 Dec 15. Erratum in: *Lancet Oncol.* 2022 Jul;23(7):e319. PMID: 34919827.
23. Felip E, Altorki N, Zhou C, Csósz T, Vynnychenko I, Goloborodko O, Luft A, Akopov A, Martinez-Marti A, Kenmotsu H, Chen YM, Chella A, Sugawara S, Voong D, Wu F, Yi J, Deng Y, McClelland M, Bennett E, Gitlitz B, Wakelee H; IMpower010 Investigators. Adjuvant atezolizumab after adjuvant chemotherapy in resected stage IB-IIIa non-small-cell lung cancer (IMpower010): a randomised, multicentre, open-label, phase 3 trial. *Lancet.* 2021 Oct 9;398(10308):1344-1357. doi: 10.1016/S0140-6736(21)02098-5. Epub 2021 Sep 20. Erratum in: *Lancet.* 2021 Sep 23;: PMID: 34555333.
24. O'Brien M, Paz-Ares L, Marreaud S, Dafni U, Oselin K, Havel L, Esteban E, Isla D, Martinez-Marti A, Faehling M, Tsuboi M, Lee JS, Nakagawa K, Yang J, Samkari A, Keller SM, Mauer M, Jha N, Stahel R, Besse B, Peters S; EORTC-1416-LCG/ETOP 8-15 – PEARLS/KEYNOTE-091 Investigators. Pembrolizumab versus placebo as adjuvant therapy for completely resected stage IB-IIIa non-small-cell lung cancer (PEARLS/KEYNOTE-091): an interim analysis of a randomised, triple-blind, phase 3 trial. *Lancet Oncol.* 2022 Oct;23(10):1274-1286. doi: 10.1016/S1470-2045(22)00518-6. Epub 2022 Sep 12. PMID: 36108662.
25. Wu YL, Tsuboi M, He J, John T, Grohe C, Majem M, Goldman JW, Laktionov K, Kim SW, Kato T, Vu HV, Lu S, Lee KY, Akewanlop C, Yu CJ, de Marinis F, Bonanno L, Domine M, Shepherd FA, Zeng L, Hodge R, Atasoy A, Rukazenkov Y, Herbst RS; ADAURA Investigators. Osimertinib in Resected EGFR-Mutated Non-Small-Cell Lung Cancer. *N Engl J Med.* 2020 Oct 29;383(18):1711-1723. doi: 10.1056/NEJMoa2027071. Epub 2020 Sep 19. PMID: 32955177.
26. Lou F, Huang J, Sima CS, Dycoco J, Rusch V, Bach PB. Patterns of recurrence and second primary lung cancer in early-stage lung cancer survivors followed with routine computed tomography surveillance. *J Thorac*

- Cardiovasc Surg. 2013 Jan;145(1):75-81; discussion 81-2. doi: 10.1016/j.jtcvs.2012.09.030. Epub 2012 Nov 3. PMID: 23127371.
27. NSCLC Meta-analysis Collaborative Group. Preoperative chemotherapy for non-small-cell lung cancer: a systematic review and meta-analysis of individual participant data. *Lancet*. 2014 May 3;383(9928):1561-71. doi: 10.1016/S0140-6736(13)62159-5. Epub 2014 Feb 25. PMID: 24576776; PMCID: PMC4022989.
  28. Zhang Y, Hu X, Liu D, Wang R, Sun X, Peng Z, Ren H, Du N. Effectiveness of neoadjuvant chemotherapy on the survival outcomes of patients with resectable non-small-cell lung cancer: A meta-analysis of randomized controlled trials. *Surg Oncol*. 2021 Sep;38:101590. doi: 10.1016/j.suronc.2021.101590. Epub 2021 May 26. PMID: 34091269.
  29. Forde PM, Spicer J, Lu S, Provencio M, Mitsudomi T, Awad MM, Filip E, Broderick SR, Brahmer JR, Swanson SJ, Kerr K, Wang C, Ciuleanu TE, Saylor GB, Tanaka F, Ito H, Chen KN, Liberman M, Vokes EE, Taube JM, Dorange C, Cai J, Fiore J, Jarkowski A, Balli D, Sausen M, Pandya D, Calvet CY, Girard N; CheckMate 816 Investigators. Neoadjuvant Nivolumab plus Chemotherapy in Resectable Lung Cancer. *N Engl J Med*. 2022 May 26;386(21):1973-1985. doi: 10.1056/NEJMoa2202170. Epub 2022 Apr 11. PMID: 35403841; PMCID: PMC9844511.
  30. O'Rourke N, Roqué I Figuls M, Farré Bernadó N, Macbeth F. Concurrent chemoradiotherapy in non-small cell lung cancer. *Cochrane Database Syst Rev*. 2010 Jun 16;(6):CD002140. doi: 10.1002/14651858.CD002140.pub3. PMID: 20556756.
  31. Aupérin A, Le Péchoux C, Rolland E, Curran WJ, Furuse K, Fournel P, Belderbos J, Clamon G, Ulutin HC, Paulus R, Yamanaka T, Bozonnet MC, Uitterhoeve A, Wang X, Stewart L, Arriagada R, Burdett S, Pignon JP. Meta-analysis of concomitant versus sequential radiochemotherapy in locally advanced non-small-cell lung cancer. *J Clin Oncol*. 2010 May 1;28(13):2181-90. doi: 10.1200/JCO.2009.26.2543. Epub 2010 Mar 29. PMID: 20351327.
  32. Hotta K, Matsuo K, Ueoka H, Kiura K, Tabata M, Tanimoto M. Meta-analysis of randomized clinical trials comparing Cisplatin to Carboplatin in patients with advanced non-small-cell lung cancer. *J Clin Oncol*. 2004 Oct 1;22(19):3852-9. doi: 10.1200/JCO.2004.02.109. Epub 2004 Aug 23. PMID: 15326195.
  33. Steuer CE, Behera M, Ernani V, Higgins KA, Saba NF, Shin DM, Pakkala S, Pillai RN, Owonikoko TK, Curran WJ, Belani CP, Khuri FR, Ramalingam SS. Comparison of Concurrent Use of Thoracic Radiation With Either Carboplatin-Paclitaxel or Cisplatin-Etoposide for Patients With Stage III Non-Small-Cell Lung Cancer: A Systematic Review. *JAMA Oncol*. 2017 Aug 1;3(8):1120-1129. doi: 10.1001/jamaoncol.2016.4280. PMID: 27978552.
  34. Liang J, Bi N, Wu S, Chen M, Lv C, Zhao L, Shi A, Jiang W, Xu Y, Zhou Z, Wang W, Chen D, Hui Z, Lv J, Zhang H, Feng Q, Xiao Z, Wang X, Liu L, Zhang T, Du L, Chen W, Shyr Y, Yin W, Li J, He J, Wang L. Etoposide and cisplatin versus paclitaxel and carboplatin with concurrent thoracic radiotherapy in unresectable stage III non-small cell lung cancer: a multicenter randomized phase III trial. *Ann Oncol*. 2017 Apr 1;28(4):777-783. doi: 10.1093/annonc/mdx009. PMID: 28137739.
  35. Antonia SJ, Villegas A, Daniel D, Vicente D, Murakami S, Hui R, Yokoi T, Chiappori A, Lee KH, de Wit M, Cho BC, Bourhaba M, Quantin X, Tokito T, Mekhail T, Planchard D, Kim YC, Karapetis CS, Hirt S, Ostoros G, Kubota K, Gray JE, Paz-Ares L, de Castro Carpeño J, Wadsworth C, Melillo G, Jiang H, Huang Y, Dennis PA, Özgüroğlu M; PACIFIC Investigators. Durvalumab after Chemoradiotherapy in Stage III Non-Small-Cell Lung Cancer. *N Engl J Med*. 2017 Nov 16;377(20):1919-1929. doi: 10.1056/NEJMoa1709937. Epub 2017 Sep 8. PMID: 28885881.
  36. Spigel DR, Faivre-Finn C, Gray JE, Vicente D, Planchard D, Paz-Ares L, Vansteenkiste JF, Garassino MC, Hui R, Quantin X, Rimner A, Wu YL, Özgüroğlu M, Lee KH, Kato T, de Wit M, Kurata T, Reck M, Cho BC, Senan S, Naidoo J, Mann H, Newton M, Thiyagarajah P, Antonia SJ. Five-Year Survival Outcomes From the PACIFIC Trial: Durvalumab After Chemoradiotherapy in Stage III Non-Small-Cell Lung Cancer. *J Clin Oncol*. 2022 Apr 20;40(12):1301-1311. doi: 10.1200/JCO.21.01308. Epub 2022 Feb 2. Erratum in: *J Clin Oncol*. 2022 Jun 10;40(17):1965. PMID: 35108059; PMCID: PMC9015199.
  37. Mok TS, Wu YL, Thongprasert S, Yang CH, Chu DT, Saijo N, Sunpaweravong P, Han B, Margono B, Ichinose Y, Nishiwaki Y, Ohe Y, Yang JJ, Chewaskulyong B, Jiang H, Duffield EL, Watkins CL, Armour AA, Fukuoka M. Gefitinib or carboplatin-paclitaxel in pulmonary adenocarcinoma. *N Engl J Med*. 2009 Sep 3;361(10):947-57. doi: 10.1056/NEJMoa0810699. Epub 2009 Aug 19. PMID: 19692680.
  38. Maemondo M, Inoue A, Kobayashi K, Sugawara S, Oizumi S, Isobe H, Gemma A, Harada M, Yoshizawa H, Kinoshita I, Fujita Y, Okinaga S, Hirano H, Yoshimori K, Harada T, Ogura T, Ando M, Miyazawa H, Tanaka

- T, Saijo Y, Hagiwara K, Morita S, Nukiwa T; North-East Japan Study Group. Gefitinib or chemotherapy for non-small-cell lung cancer with mutated EGFR. *N Engl J Med.* 2010 Jun 24;362(25):2380-8. doi: 10.1056/NEJMoa0909530. PMID: 20573926.
39. Douillard JY, Ostoros G, Cobo M, Ciuleanu T, McCormack R, Webster A, Milenkova T. First-line gefitinib in Caucasian EGFR mutation-positive NSCLC patients: a phase-IV, open-label, single-arm study. *Br J Cancer.* 2014 Jan 7;110(1):55-62. doi: 10.1038/bjc.2013.721. Epub 2013 Nov 21. PMID: 24263064; PMCID: PMC3887309.
  40. Zhou C, Wu YL, Chen G, Feng J, Liu XQ, Wang C, Zhang S, Wang J, Zhou S, Ren S, Lu S, Zhang L, Hu C, Hu C, Luo Y, Chen L, Ye M, Huang J, Zhi X, Zhang Y, Xiu Q, Ma J, Zhang L, You C. Erlotinib versus chemotherapy as first-line treatment for patients with advanced EGFR mutation-positive non-small-cell lung cancer (OPTIMAL, CTONG-0802): a multicentre, open-label, randomised, phase 3 study. *Lancet Oncol.* 2011 Aug;12(8):735-42. doi: 10.1016/S1470-2045(11)70184-X. Epub 2011 Jul 23. PMID: 21783417.
  41. Rosell R, Carcereny E, Gervais R, Vergnenegre A, Massuti B, Felip E, Palmero R, Garcia-Gomez R, Pallares C, Sanchez JM, Porta R, Cobo M, Garrido P, Longo F, Moran T, Insa A, De Marinis F, Corre R, Bover I, Illiano A, Dansin E, de Castro J, Milella M, Reguart N, Altavilla G, Jimenez U, Provencio M, Moreno MA, Terrasa J, Muñoz-Langa J, Valdivia J, Isla D, Domine M, Molinier O, Mazieres J, Baize N, Garcia-Campelo R, Robinet G, Rodriguez-Abreu D, Lopez-Vivanco G, Gebbia V, Ferrera-Delgado L, Bombaron P, Bernabe R, Bearz A, Artal A, Cortesi E, Rolfo C, Sanchez-Ronco M, Drozdowskyj A, Queralt C, de Aguirre I, Ramirez JL, Sanchez JJ, Molina MA, Taron M, Paz-Ares L; Spanish Lung Cancer Group in collaboration with Groupe Français de Pneumo-Cancérologie and Associazione Italiana Oncologia Toracica. Erlotinib versus standard chemotherapy as first-line treatment for European patients with advanced EGFR mutation-positive non-small-cell lung cancer (EURTAC): a multicentre, open-label, randomised phase 3 trial. *Lancet Oncol.* 2012 Mar;13(3):239-46. doi: 10.1016/S1470-2045(11)70393-X. Epub 2012 Jan 26. PMID: 22285168.
  42. Yang JJ, Zhou Q, Yan HH, Zhang XC, Chen HJ, Tu HY, Wang Z, Xu CR, Su J, Wang BC, Jiang BY, Bai XY, Zhong WZ, Yang XN, Wu YL. A phase III randomised controlled trial of erlotinib vs gefitinib in advanced non-small cell lung cancer with EGFR mutations. *Br J Cancer.* 2017 Feb 28;116(5):568-574. doi: 10.1038/bjc.2016.456. Epub 2017 Jan 19. PMID: 28103612; PMCID: PMC5344291.
  43. Urata Y, Katakami N, Morita S, Kaji R, Yoshioka H, Seto T, Satouchi M, Iwamoto Y, Kanehara M, Fujimoto D, Ikeda N, Murakami H, Daga H, Oguri T, Goto I, Imamura F, Sugawara S, Saka H, Nogami N, Negoro S, Nakagawa K, Nakanishi Y. Randomized Phase III Study Comparing Gefitinib With Erlotinib in Patients With Previously Treated Advanced Lung Adenocarcinoma: WJOG 5108L. *J Clin Oncol.* 2016 Sep 20;34(27):3248-57. doi: 10.1200/JCO.2015.63.4154. Epub 2016 Mar 28. PMID: 27022112.
  44. Sequist LV, Yang JC, Yamamoto N, O'Byrne K, Hirsh V, Mok T, Geater SL, Orlov S, Tsai CM, Boyer M, Su WC, Bannouna J, Kato T, Gorbunova V, Lee KH, Shah R, Massey D, Zazulina V, Shahidi M, Schuler M. Phase III study of afatinib or cisplatin plus pemetrexed in patients with metastatic lung adenocarcinoma with EGFR mutations. *J Clin Oncol.* 2013 Sep 20;31(27):3327-34. doi: 10.1200/JCO.2012.44.2806. Epub 2013 Jul 1. PMID: 23816960.
  45. Wu YL, Zhou C, Hu CP, Feng J, Lu S, Huang Y, Li W, Hou M, Shi JH, Lee KY, Xu CR, Massey D, Kim M, Shi Y, Geater SL. Afatinib versus cisplatin plus gemcitabine for first-line treatment of Asian patients with advanced non-small-cell lung cancer harbouring EGFR mutations (LUX-Lung 6): an open-label, randomised phase 3 trial. *Lancet Oncol.* 2014 Feb;15(2):213-22. doi: 10.1016/S1470-2045(13)70604-1. Epub 2014 Jan 15. PMID: 24439929.
  46. Yang JC, Wu YL, Schuler M, Sebastian M, Popat S, Yamamoto N, Zhou C, Hu CP, O'Byrne K, Feng J, Lu S, Huang Y, Geater SL, Lee KY, Tsai CM, Gorbunova V, Hirsh V, Bannouna J, Orlov S, Mok T, Boyer M, Su WC, Lee KH, Kato T, Massey D, Shahidi M, Zazulina V, Sequist LV. Afatinib versus cisplatin-based chemotherapy for EGFR mutation-positive lung adenocarcinoma (LUX-Lung 3 and LUX-Lung 6): analysis of overall survival data from two randomised, phase 3 trials. *Lancet Oncol.* 2015 Feb;16(2):141-51. doi: 10.1016/S1470-2045(14)71173-8. Epub 2015 Jan 12. PMID: 25589191.
  47. Park K, Tan EH, O'Byrne K, Zhang L, Boyer M, Mok T, Hirsh V, Yang JC, Lee KH, Lu S, Shi Y, Kim SW, Laskin J, Kim DW, Arvis CD, Kölbl K, Laurie SA, Tsai CM, Shahidi M, Kim M, Massey D, Zazulina V, Paz-Ares L. Afatinib versus gefitinib as first-line treatment of patients with EGFR mutation-positive non-small-cell lung cancer (LUX-Lung 7): a phase 2B, open-label, randomised controlled trial. *Lancet Oncol.* 2016 May;17(5):577-89. doi: 10.1016/S1470-2045(16)30033-X. Epub 2016 Apr 12. PMID: 27083334.

48. Paz-Ares L, Tan EH, O'Byrne K, Zhang L, Hirsh V, Boyer M, Yang JC, Mok T, Lee KH, Lu S, Shi Y, Lee DH, Laskin J, Kim DW, Laurie SA, Kölbeck K, Fan J, Dodd N, Märten A, Park K. Afatinib versus gefitinib in patients with EGFR mutation-positive advanced non-small-cell lung cancer: overall survival data from the phase IIb LUX-Lung 7 trial. *Ann Oncol*. 2017 Feb 1;28(2):270-277. doi: 10.1093/annonc/mdw611. PMID: 28426106; PMCID: PMC5391700.
49. Wu YL, Cheng Y, Zhou X, Lee KH, Nakagawa K, Niho S, Tsuji F, Linke R, Rosell R, Corral J, Migliorino MR, Pluzanski A, Sbar EI, Wang T, White JL, Nadanaciva S, Sandin R, Mok TS. Dacomitinib versus gefitinib as first-line treatment for patients with EGFR-mutation-positive non-small-cell lung cancer (ARCHER 1050): a randomised, open-label, phase 3 trial. *Lancet Oncol*. 2017 Nov;18(11):1454-1466. doi: 10.1016/S1470-2045(17)30608-3. Epub 2017 Sep 25. PMID: 28958502.
50. Mok TS, Cheng Y, Zhou X, Lee KH, Nakagawa K, Niho S, Lee M, Linke R, Rosell R, Corral J, Migliorino MR, Pluzanski A, Sbar EI, Wang T, White JL, Wu YL. Improvement in Overall Survival in a Randomized Study That Compared Dacomitinib With Gefitinib in Patients With Advanced Non-Small-Cell Lung Cancer and EGFR-Activating Mutations. *J Clin Oncol*. 2018 Aug 1;36(22):2244-2250. doi: 10.1200/JCO.2018.78.7994. Epub 2018 Jun 4. Erratum in: *J Clin Oncol*. 2020 Nov 1;38(31):3725. PMID: 29864379.
51. Mok TS, Wu Y-L, Ahn M-J, Garassino MC, Kim HR, Ramalingam SS, Shepherd FA, He Y, Akamatsu H, Theelen WS, Lee CK, Sebastian M, Templeton A, Mann H, Marotti M, Ghiorghiu S, Papadimitrakopoulou VA; AURA3 Investigators. Osimertinib or Platinum-Pemetrexed in EGFR T790M-Positive Lung Cancer. *N Engl J Med*. 2017 Feb 16;376(7):629-640. doi: 10.1056/NEJMoa1612674. Epub 2016 Dec 6. PMID: 27959700; PMCID: PMC6762027.
52. Soria JC, Ohe Y, Vansteenkiste J, Reungwetwattana T, Chewaskulyong B, Lee KH, Dechaphunkul A, Imamura F, Nogami N, Kurata T, Okamoto I, Zhou C, Cho BC, Cheng Y, Cho EK, Voon PJ, Planchard D, Su WC, Gray JE, Lee SM, Hodge R, Marotti M, Rukazenzov Y, Ramalingam SS; FLAURA Investigators. Osimertinib in Untreated EGFR-Mutated Advanced Non-Small-Cell Lung Cancer. *N Engl J Med*. 2018 Jan 11;378(2):113-125. doi: 10.1056/NEJMoa1713137. Epub 2017 Nov 18. PMID: 29151359.
53. Ramalingam SS, Vansteenkiste J, Planchard D, Cho BC, Gray JE, Ohe Y, Zhou C, Reungwetwattana T, Cheng Y, Chewaskulyong B, Shah R, Cobo M, Lee KH, Cheema P, Tiseo M, John T, Lin MC, Imamura F, Kurata T, Todd A, Hodge R, Saggese M, Rukazenzov Y, Soria JC; FLAURA Investigators. Overall Survival with Osimertinib in Untreated, EGFR-Mutated Advanced NSCLC. *N Engl J Med*. 2020 Jan 2;382(1):41-50. doi: 10.1056/NEJMoa1913662. Epub 2019 Nov 21. PMID: 31751012.
54. Solomon BJ, Mok T, Kim DW, Wu YL, Nakagawa K, Mekhail T, Felip E, Cappuzzo F, Paolini J, Usari T, Iyer S, Reisman A, Wilner KD, Tursi J, Blackhall F; PROFILE 1014 Investigators. First-line crizotinib versus chemotherapy in ALK-positive lung cancer. *N Engl J Med*. 2014 Dec 4;371(23):2167-77. doi: 10.1056/NEJMoa1408440. Erratum in: *N Engl J Med*. 2015 Oct 15;373(16):1582. PMID: 25470694.
55. Solomon BJ, Kim DW, Wu YL, Nakagawa K, Mekhail T, Felip E, Cappuzzo F, Paolini J, Usari T, Tang Y, Wilner KD, Blackhall F, Mok TS. Final Overall Survival Analysis From a Study Comparing First-Line Crizotinib Versus Chemotherapy in ALK-Mutation-Positive Non-Small-Cell Lung Cancer. *J Clin Oncol*. 2018 Aug 1;36(22):2251-2258. doi: 10.1200/JCO.2017.77.4794. Epub 2018 May 16. PMID: 29768118.
56. Wu YL, Lu S, Lu Y, Zhou J, Shi YK, Sriuranpong V, Ho JCM, Ong CK, Tsai CM, Chung CH, Wilner KD, Tang Y, Masters ET, Selaru P, Mok TS. Results of PROFILE 1029, a Phase III Comparison of First-Line Crizotinib versus Chemotherapy in East Asian Patients with ALK-Positive Advanced Non-Small Cell Lung Cancer. *J Thorac Oncol*. 2018 Oct;13(10):1539-1548. doi: 10.1016/j.jtho.2018.06.012. Epub 2018 Aug 14. PMID: 29966800.
57. Gainor JF, Dardaei L, Yoda S, Friboulet L, Leshchiner I, Katayama R, Dagogo-Jack I, Gadgeel S, Schultz K, Singh M, Chin E, Parks M, Lee D, DiCecca RH, Lockerman E, Huynh T, Logan J, Ritterhouse LL, Le LP, Muniappan A, Digumarthy S, Channick C, Keyes C, Getz G, Dias-Santagata D, Heist RS, Lennerz J, Sequist LV, Benes CH, Iafrate AJ, Mino-Kenudson M, Engelman JA, Shaw AT. Molecular Mechanisms of Resistance to First- and Second-Generation ALK Inhibitors in ALK-Rearranged Lung Cancer. *Cancer Discov*. 2016 Oct;6(10):1118-1133. doi: 10.1158/2159-8290.CD-16-0596. Epub 2016 Jul 18. PMID: 27432227; PMCID: PMC5050111.
58. Soria JC, Tan DSW, Chiari R, Wu YL, Paz-Ares L, Wolf J, Geater SL, Orlov S, Cortinovis D, Yu CJ, Hochmair M, Cortot AB, Tsai CM, Moro-Sibilot D, Campelo RG, McCulloch T, Sen P, Dugan M, Pantano S, Branle F, Massacesi C, de Castro G Jr. First-line ceritinib versus platinum-based chemotherapy in advanced

- ALK-rearranged non-small-cell lung cancer (ASCEND-4): a randomised, open-label, phase 3 study. *Lancet*. 2017 Mar 4;389(10072):917-929. doi: 10.1016/S0140-6736(17)30123-X. Epub 2017 Jan 24. Erratum in: *Lancet*. 2017 Mar 4;389(10072):908. PMID: 28126333.
59. Peters S, Camidge DR, Shaw AT, Gadgeel S, Ahn JS, Kim DW, Ou SI, Pérol M, Dziadziuszko R, Rosell R, Zeaiter A, Mitry E, Golding S, Balas B, Noe J, Morcos PN, Mok T; ALEX Trial Investigators. Alectinib versus Crizotinib in Untreated ALK-Positive Non-Small-Cell Lung Cancer. *N Engl J Med*. 2017 Aug 31;377(9):829-838. doi: 10.1056/NEJMoa1704795. Epub 2017 Jun 6. PMID: 28586279.
  60. Hida T, Nokihara H, Kondo M, Kim YH, Azuma K, Seto T, Takiguchi Y, Nishio M, Yoshioka H, Imamura F, Hotta K, Watanabe S, Goto K, Satouchi M, Kozuki T, Shukuya T, Nakagawa K, Mitsudomi T, Yamamoto N, Asakawa T, Asabe R, Tanaka T, Tamura T. Alectinib versus crizotinib in patients with ALK-positive non-small-cell lung cancer (J-ALEX): an open-label, randomised phase 3 trial. *Lancet*. 2017 Jul 1;390(10089):29-39. doi: 10.1016/S0140-6736(17)30565-2. Epub 2017 May 10. PMID: 28501140.
  61. Camidge DR, Kim HR, Ahn MJ, Yang JC, Han JY, Lee JS, Hochmair MJ, Li JY, Chang GC, Lee KH, Gridelli C, Delmonte A, Garcia Campelo R, Kim DW, Bearz A, Griesinger F, Morabito A, Felip E, Califano R, Ghosh S, Spira A, Gettinger SN, Tiseo M, Gupta N, Haney J, Kerstein D, Popat S. Brigatinib versus Crizotinib in ALK-Positive Non-Small-Cell Lung Cancer. *N Engl J Med*. 2018 Nov 22;379(21):2027-2039. doi: 10.1056/NEJMoa1810171. Epub 2018 Sep 25. PMID: 30280657.
  62. Camidge DR, Kim HR, Ahn MJ, Yang JCH, Han JY, Hochmair MJ, Lee KH, Delmonte A, Garcia Campelo MR, Kim DW, Griesinger F, Felip E, Califano R, Spira AI, Gettinger SN, Tiseo M, Lin HM, Liu Y, Vranceanu F, Niu H, Zhang P, Popat S. Brigatinib Versus Crizotinib in ALK Inhibitor-Naive Advanced ALK-Positive NSCLC: Final Results of Phase 3 ALTA-1L Trial. *J Thorac Oncol*. 2021 Dec;16(12):2091-2108. doi: 10.1016/j.jtho.2021.07.035. Epub 2021 Sep 16. Erratum in: *J Thorac Oncol*. 2022 Oct 14;: PMID: 34537440.
  63. Shaw AT, Bauer TM, de Marinis F, Felip E, Goto Y, Liu G, Mazieres J, Kim DW, Mok T, Polli A, Thurm H, Calella AM, Peltz G, Solomon BJ; CROWN Trial Investigators. First-Line Lorlatinib or Crizotinib in Advanced ALK-Positive Lung Cancer. *N Engl J Med*. 2020 Nov 19;383(21):2018-2029. doi: 10.1056/NEJMoa2027187. PMID: 33207094.
  64. Felip E, Shaw AT, Bearz A, Camidge DR, Solomon BJ, Bauman JR, Bauer TM, Peters S, Toffalorio F, Abbattista A, Thurm H, Peltz G, Wiltshire R, Besse B. Intracranial and extracranial efficacy of lorlatinib in patients with ALK-positive non-small-cell lung cancer previously treated with second-generation ALK TKIs. *Ann Oncol*. 2021 May;32(5):620-630. doi: 10.1016/j.annonc.2021.02.012. Epub 2021 Feb 24. PMID: 33639216.
  65. Shaw AT, Ou SH, Bang YJ, Camidge DR, Solomon BJ, Salgia R, Riely GJ, Varella-Garcia M, Shapiro GI, Costa DB, Doebele RC, Le LP, Zheng Z, Tan W, Stephenson P, Shreeve SM, Tye LM, Christensen JG, Wilner KD, Clark JW, Iafrate AJ. Crizotinib in ROS1-rearranged non-small-cell lung cancer. *N Engl J Med*. 2014 Nov 20;371(21):1963-71. doi: 10.1056/NEJMoa1406766. Epub 2014 Sep 27. PMID: 25264305; PMCID: PMC4264527.
  66. Shaw AT, Riely GJ, Bang YJ, Kim DW, Camidge DR, Solomon BJ, Varella-Garcia M, Iafrate AJ, Shapiro GI, Usari T, Wang SC, Wilner KD, Clark JW, Ou SI. Crizotinib in ROS1-rearranged advanced non-small-cell lung cancer (NSCLC): updated results, including overall survival, from PROFILE 1001. *Ann Oncol*. 2019 Jul 1;30(7):1121-1126. doi: 10.1093/annonc/mdz131. PMID: 30980071; PMCID: PMC6637370.
  67. Ou, S.; Shaw, A.; Riely, G.; Chiari, R.; Bauman, J.; Clancy, J.; Thurm, H.; Peltz, G.; Abbattista, A.; Solomon, B. OA02.03 Clinical Activity of Lorlatinib in Patients with ROS1+ Advanced Non-Small Cell Lung Cancer: Phase 2 Study Cohort EXP-6. *J. Thorac. Oncol.* 2018, 13 (10), S322-S323. <https://doi.org/10.1016/j.jtho.2018.08.241>.
  68. Cho, B. C.; Drilon, A. E.; Doebele, R. C.; Kim, D.-W.; Lin, J. J.; Lee, J.; Ahn, M.-J.; Zhu, V. W.; Ejadi, S.; Camidge, D. R.; Liu, Y. J.; Stopatschinskaja, S.; Cui, J. J.; Hyman, D. M.; Ou, S.-H. I.; Shaw, A. T. Safety and Preliminary Clinical Activity of Repotrectinib in Patients with Advanced ROS1 Fusion-Positive Non-Small Cell Lung Cancer (TRIDENT-1 Study). *J. Clin. Oncol.* 2019, 37 (15\_suppl), 9011-9011. [https://doi.org/10.1200/JCO.2019.37.15\\_suppl.9011](https://doi.org/10.1200/JCO.2019.37.15_suppl.9011).
  69. Cetoretta, V.; Cecchi, C.; Capelletto, E. Terapie a bersaglio molecolare: update in *Pneumologia Oncologica*.
  70. Hyman DM, Puzanov I, Subbiah V, Faris JE, Chau I, Blay JY, Wolf J, Raje NS, Diamond EL, Hollebecque A, Gervais R, Elez-Fernandez ME, Italiano A, Hofheinz RD, Hidalgo M, Chan E, Schuler M, Lasserre SF, Makrutzki M, Sirzen F, Veronese ML, Taberero J, Baselga J. Vemurafenib in Multiple Nonmelanoma Cancers with BRAF V600 Mutations. *N Engl J Med*. 2015 Aug 20;373(8):726-36. doi:

- 10.1056/NEJMoa1502309. Erratum in: *N Engl J Med.* 2018 Oct 18;379(16):1585. PMID: 26287849; PMCID: PMC4971773.
71. Gautschi O, Milia J, Cabarro B, Bluthgen MV, Besse B, Smit EF, Wolf J, Peters S, Früh M, Koeberle D, Oulkhovir Y, Schuler M, Curioni-Fontecedro A, Huret B, Kerjouan M, Michels S, Pall G, Rothschild S, Schmid-Bindert G, Scheffler M, Veillon R, Wannesson L, Diebold J, Zalcman G, Filleron T, Mazières J. Targeted Therapy for Patients with BRAF-Mutant Lung Cancer: Results from the European EURAF Cohort. *J Thorac Oncol.* 2015 Oct;10(10):1451-7. doi: 10.1097/JTO.0000000000000625. PMID: 26200454.
  72. Planchard D, Besse B, Groen HJM, Hashemi SMS, Mazieres J, Kim TM, Quoix E, Souquet PJ, Barlesi F, Baik C, Villaruz LC, Kelly RJ, Zhang S, Tan M, Gasal E, Santarpia L, Johnson BE. Phase 2 Study of Dabrafenib Plus Trametinib in Patients With BRAF V600E-Mutant Metastatic NSCLC: Updated 5-Year Survival Rates and Genomic Analysis. *J Thorac Oncol.* 2022 Jan;17(1):103-115. doi: 10.1016/j.jtho.2021.08.011. Epub 2021 Aug 26. PMID: 34455067.
  73. Gainor JF, Curigliano G, Kim DW, Lee DH, Besse B, Baik CS, Doebele RC, Cassier PA, Lopes G, Tan DSW, Garralda E, Paz-Ares LG, Cho BC, Gadgeel SM, Thomas M, Liu SV, Taylor MH, Mansfield AS, Zhu VW, Clifford C, Zhang H, Palmer M, Green J, Turner CD, Subbiah V. Pralsetinib for RET fusion-positive non-small-cell lung cancer (ARROW): a multi-cohort, open-label, phase 1/2 study. *Lancet Oncol.* 2021 Jul;22(7):959-969. doi: 10.1016/S1470-2045(21)00247-3. Epub 2021 Jun 9. Erratum in: *Lancet Oncol.* 2021 Aug;22(8):e347. PMID: 34118197.
  74. Drilon A, Oxnard GR, Tan DSW, Loong HHH, Johnson M, Gainor J, McCoach CE, Gautschi O, Besse B, Cho BC, Peled N, Weiss J, Kim YJ, Ohe Y, Nishio M, Park K, Patel J, Seto T, Sakamoto T, Rosen E, Shah MH, Barlesi F, Cassier PA, Bazhenova L, De Braud F, Garralda E, Velcheti V, Satouchi M, Ohashi K, Pennell NA, Reckamp KL, Dy GK, Wolf J, Solomon B, Falchook G, Ebata K, Nguyen M, Nair B, Zhu EY, Yang L, Huang X, Olek E, Rothenberg SM, Goto K, Subbiah V. Efficacy of Selpercatinib in RET Fusion-Positive Non-Small-Cell Lung Cancer. *N Engl J Med.* 2020 Aug 27;383(9):813-824. doi: 10.1056/NEJMoa2005653. PMID: 32846060; PMCID: PMC7506467.
  75. Li BT, Smit EF, Goto Y, Nakagawa K, Udagawa H, Mazières J, Nagasaka M, Bazhenova L, Saltos AN, Felip E, Pacheco JM, Pérol M, Paz-Ares L, Saxena K, Shiga R, Cheng Y, Acharyya S, Vitazka P, Shahidi J, Planchard D, Jänne PA; DESTINY-Lung01 Trial Investigators. Trastuzumab Deruxtecan in HER2-Mutant Non-Small-Cell Lung Cancer. *N Engl J Med.* 2022 Jan 20;386(3):241-251. doi: 10.1056/NEJMoa2112431. Epub 2021 Sep 18. PMID: 34534430; PMCID: PMC9066448.
  76. Wolf J, Seto T, Han JY, Reguart N, Garon EB, Groen HJM, Tan DSW, Hida T, de Jonge M, Orlov SV, Smit EF, Souquet PJ, Vansteenkiste J, Hochmair M, Felip E, Nishio M, Thomas M, Ohashi K, Toyozawa R, Overbeck TR, de Marinis F, Kim TM, Laack E, Robeva A, Le Mouhaer S, Waldron-Lynch M, Sankaran B, Balbin OA, Cui X, Giovannini M, Akimov M, Heist RS; GEOMETRY mono-1 Investigators. Capmatinib in MET Exon 14-Mutated or MET-Amplified Non-Small-Cell Lung Cancer. *N Engl J Med.* 2020 Sep 3;383(10):944-957. doi: 10.1056/NEJMoa2002787. PMID: 32877583.
  77. Paik PK, Felip E, Veillon R, Sakai H, Cortot AB, Garassino MC, Mazieres J, Viteri S, Senellart H, Van Meerbeeck J, Raskin J, Reinmuth N, Conte P, Kowalski D, Cho BC, Patel JD, Horn L, Griesinger F, Han JY, Kim YC, Chang GC, Tsai CL, Yang JC, Chen YM, Smit EF, van der Wekken AJ, Kato T, Juraeva D, Stroh C, Bruns R, Straub J, Johne A, Scheele J, Heymach JV, Le X. Tepotinib in Non-Small-Cell Lung Cancer with MET Exon 14 Skipping Mutations. *N Engl J Med.* 2020 Sep 3;383(10):931-943. doi: 10.1056/NEJMoa2004407. Epub 2020 May 29. PMID: 32469185; PMCID: PMC8422679.
  78. Skoulidis F, Li BT, Dy GK, Price TJ, Falchook GS, Wolf J, Italiano A, Schuler M, Borghaei H, Barlesi F, Kato T, Curioni-Fontecedro A, Sacher A, Spira A, Ramalingam SS, Takahashi T, Besse B, Anderson A, Ang A, Tran Q, Mather O, Henary H, Ngarmchamnanrith G, Friberg G, Velcheti V, Govindan R. Sotorasib for Lung Cancers with KRAS p.G12C Mutation. *N Engl J Med.* 2021 Jun 24;384(25):2371-2381. doi: 10.1056/NEJMoa2103695. Epub 2021 Jun 4. PMID: 34096690; PMCID: PMC9116274.
  79. Riely, G. J.; Ou, S.-H. I.; Rybkin, I.; Spira, A.; Papadopoulos, K.; Sabari, J. K.; Johnson, M.; Heist, R. S.; Bazhenova, L.; Barve, M.; Pacheco, J. M.; Velastegui, K.; Cilliers, C.; Olson, P.; Christensen, J. G.; Kheoh, T.; Chao, R. C.; Jänne, P. A. 990\_PR KRYSTAL-1: Activity and Preliminary Pharmacodynamic (PD) Analysis of Adagrasib (MRTX849) in Patients (Pts) with Advanced Non-Small Cell Lung Cancer (NSCLC) Harboring KRASG12C Mutation. *J. Thorac. Oncol.* 2021, 16 (4), S751-S752. [https://doi.org/10.1016/S1556-0864\(21\)01941-9](https://doi.org/10.1016/S1556-0864(21)01941-9).

80. Reck M, Rodríguez-Abreu D, Robinson AG, Hui R, Csőszi T, Fülöp A, Gottfried M, Peled N, Tafreshi A, Cuffe S, O'Brien M, Rao S, Hotta K, Leiby MA, Lubiniecki GM, Shentu Y, Rangwala R, Brahmer JR; KEYNOTE-024 Investigators. Pembrolizumab versus Chemotherapy for PD-L1-Positive Non-Small-Cell Lung Cancer. *N Engl J Med*. 2016 Nov 10;375(19):1823-1833. doi: 10.1056/NEJMoa1606774. Epub 2016 Oct 8. PMID: 27718847.
81. Reck M, Rodríguez-Abreu D, Robinson AG, Hui R, Csőszi T, Fülöp A, Gottfried M, Peled N, Tafreshi A, Cuffe S, O'Brien M, Rao S, Hotta K, Leal TA, Riess JW, Jensen E, Zhao B, Pietanza MC, Brahmer JR. Five-Year Outcomes With Pembrolizumab Versus Chemotherapy for Metastatic Non-Small-Cell Lung Cancer With PD-L1 Tumor Proportion Score  $\geq$  50. *J Clin Oncol*. 2021 Jul 20;39(21):2339-2349. doi: 10.1200/JCO.21.00174. Epub 2021 Apr 19. PMID: 33872070; PMCID: PMC8280089.
82. Mok TSK, Wu YL, Kudaba I, Kowalski DM, Cho BC, Turna HZ, Castro G Jr, Srimuninnimit V, Laktionov KK, Bondarenko I, Kubota K, Lubiniecki GM, Zhang J, Kush D, Lopes G; KEYNOTE-042 Investigators. Pembrolizumab versus chemotherapy for previously untreated, PD-L1-expressing, locally advanced or metastatic non-small-cell lung cancer (KEYNOTE-042): a randomised, open-label, controlled, phase 3 trial. *Lancet*. 2019 May 4;393(10183):1819-1830. doi: 10.1016/S0140-6736(18)32409-7. Epub 2019 Apr 4. PMID: 30955977.
83. Herbst RS, Giaccone G, de Marinis F, Reinmuth N, Vergnenegre A, Barrios CH, Morise M, Felip E, Andric Z, Geater S, Özgüroğlu M, Zou W, Sandler A, Enquist I, Komatsubara K, Deng Y, Kuriki H, Wen X, McClelland M, Mocchi S, Jassem J, Spigel DR. Atezolizumab for First-Line Treatment of PD-L1-Selected Patients with NSCLC. *N Engl J Med*. 2020 Oct 1;383(14):1328-1339. doi: 10.1056/NEJMoa1917346. PMID: 32997907.
84. Langer CJ, Gadgeel SM, Borghaei H, Papadimitrakopoulou VA, Patnaik A, Powell SF, Gentzler RD, Martins RG, Stevenson JP, Jalal SI, Panwalkar A, Yang JC, Gubens M, Sequist LV, Awad MM, Fiore J, Ge Y, Raftopoulos H, Gandhi L; KEYNOTE-021 investigators. Carboplatin and pemetrexed with or without pembrolizumab for advanced, non-squamous non-small-cell lung cancer: a randomised, phase 2 cohort of the open-label KEYNOTE-021 study. *Lancet Oncol*. 2016 Nov;17(11):1497-1508. doi: 10.1016/S1470-2045(16)30498-3. Epub 2016 Oct 10. PMID: 27745820; PMCID: PMC6886237.
85. Awad MM, Gadgeel SM, Borghaei H, Patnaik A, Yang JC, Powell SF, Gentzler RD, Martins RG, Stevenson JP, Altan M, Jalal SI, Panwalkar A, Gubens M, Sequist LV, Saraf S, Zhao B, Piperdi B, Langer CJ. Long-Term Overall Survival From KEYNOTE-021 Cohort G: Pemetrexed and Carboplatin With or Without Pembrolizumab as First-Line Therapy for Advanced Nonsquamous NSCLC. *J Thorac Oncol*. 2021 Jan;16(1):162-168. doi: 10.1016/j.jtho.2020.09.015. Epub 2020 Oct 15. PMID: 33069888.
86. Gandhi L, Rodríguez-Abreu D, Gadgeel S, Esteban E, Felip E, De Angelis F, Domine M, Clingan P, Hochmair MJ, Powell SF, Cheng SY, Bischoff HG, Peled N, Grossi F, Jennens RR, Reck M, Hui R, Garon EB, Boyer M, Rubio-Viqueira B, Novello S, Kurata T, Gray JE, Vida J, Wei Z, Yang J, Raftopoulos H, Pietanza MC, Garassino MC; KEYNOTE-189 Investigators. Pembrolizumab plus Chemotherapy in Metastatic Non-Small-Cell Lung Cancer. *N Engl J Med*. 2018 May 31;378(22):2078-2092. doi: 10.1056/NEJMoa1801005. Epub 2018 Apr 16. PMID: 29658856.
87. Gray, J.; Rodríguez-Abreu, D.; Powell, S. F.; Hochmair, M. J.; Gadgeel, S.; Esteban, E.; Felip, E.; Speranza, G.; Angelis, F. D.; Dómine, M.; Cheng, S. Y.; Bischoff, H. G.; Peled, N.; Reck, M.; Hui, R.; Garon, E. B.; Boyer, M.; Kurata, T.; Yang, J.; Jensen, E.; Souza, F.; Garassino, M. C. FP13.02 Pembrolizumab + Pemetrexed-Platinum vs Pemetrexed-Platinum for Metastatic NSCLC: 4-Year Follow-up From KEYNOTE-189. *J. Thorac. Oncol*. 2021, 16 (3), S224. <https://doi.org/10.1016/j.jtho.2021.01.141>.
88. Jotte R, Cappuzzo F, Vynnychenko I, Stroyakovskiy D, Rodríguez-Abreu D, Hussein M, Soo R, Conter HJ, Kozuki T, Huang KC, Graupner V, Sun SW, Hoang T, Jessop H, McClelland M, Ballinger M, Sandler A, Socinski MA. Atezolizumab in Combination With Carboplatin and Nab-Paclitaxel in Advanced Squamous NSCLC (IMpower131): Results From a Randomized Phase III Trial. *J Thorac Oncol*. 2020 Aug;15(8):1351-1360. doi: 10.1016/j.jtho.2020.03.028. Epub 2020 Apr 14. PMID: 32302702.
89. Paz-Ares, L. G.; Ciuleanu, T.-E.; Lee, J.-S.; Urban, L.; Bernabe Caro, R.; Park, K.; Sakai, H.; Ohe, Y.; Nishio, M.; Pluzanski, A.; Ramalingam, S. S.; Brahmer, J. R.; Borghaei, H.; O'Byrne, K. J.; Hellmann, M. D.; Memaj, A.; Bushong, J.; Tran, P.; Reck, M. Nivolumab (NIVO) plus Ipilimumab (IPI) versus Chemotherapy (Chemo) as First-Line (1L) Treatment for Advanced Non-Small Cell Lung Cancer (NSCLC): 4-Year Update from CheckMate 227. *J. Clin. Oncol*. 2021, 39 (15\_suppl), 9016-9016. [https://doi.org/10.1200/JCO.2021.39.15\\_suppl.9016](https://doi.org/10.1200/JCO.2021.39.15_suppl.9016).

90. Johnson DH, Fehrenbacher L, Novotny WF, Herbst RS, Nemunaitis JJ, Jablons DM, Langer CJ, DeVore RF 3rd, Gaudreault J, Damico LA, Holmgren E, Kabbinavar F. Randomized phase II trial comparing bevacizumab plus carboplatin and paclitaxel with carboplatin and paclitaxel alone in previously untreated locally advanced or metastatic non-small-cell lung cancer. *J Clin Oncol.* 2004 Jun 1;22(11):2184-91. doi: 10.1200/JCO.2004.11.022. PMID: 15169807.
91. Sandler A, Gray R, Perry MC, Brahmer J, Schiller JH, Dowlati A, Lilenbaum R, Johnson DH. Paclitaxel-carboplatin alone or with bevacizumab for non-small-cell lung cancer. *N Engl J Med.* 2006 Dec 14;355(24):2542-50. doi: 10.1056/NEJMoa061884. Erratum in: *N Engl J Med.* 2007 Jan 18;356(3):318. PMID: 17167137.
92. Reck M, von Pawel J, Zatloukal P, Ramlau R, Gorbounova V, Hirsh V, Leigh N, Mezger J, Archer V, Moore N, Manegold C. Phase III trial of cisplatin plus gemcitabine with either placebo or bevacizumab as first-line therapy for nonsquamous non-small-cell lung cancer: AVAIL. *J Clin Oncol.* 2009 Mar 10;27(8):1227-34. doi: 10.1200/JCO.2007.14.5466. Epub 2009 Feb 2. Erratum in: *J Clin Oncol.* 2009 May 10;27(14):2415. PMID: 19188680.
93. Paz-Ares L, Luft A, Vicente D, Tafreshi A, Gümüş M, Mazières J, Hermes B, Çay Şenler F, Csósz T, Fülöp A, Rodríguez-Cid J, Wilson J, Sugawara S, Kato T, Lee KH, Cheng Y, Novello S, Halmos B, Li X, Lubiniecki GM, Piperdi B, Kowalski DM; KEYNOTE-407 Investigators. Pembrolizumab plus Chemotherapy for Squamous Non-Small-Cell Lung Cancer. *N Engl J Med.* 2018 Nov 22;379(21):2040-2051. doi: 10.1056/NEJMoa1810865. Epub 2018 Sep 25. PMID: 30280635.
94. Robinson, A. G.; Vicente, D.; Tafreshi, A.; Parra, H. S.; Mazieres, J.; Cicin, I.; Medgyasszay, B.; Rodríguez-Cid, J.; Okamoto, I.; Lee, S.; Ramlau, R.; Vladimirov, V.; Cheng, Y.; Halmos, B.; Liu, C.-C.; Schwarzenberger, P.; Piperdi, B.; Paz-Ares, L. 970 First-Line Pembrolizumab plus Chemotherapy for Patients with Advanced Squamous NSCLC: 3-Year Follow-up from KEYNOTE-407. *J. Thorac. Oncol.* 2021, 16 (4), S748–S749. [https://doi.org/10.1016/S1556-0864\(21\)01939-0](https://doi.org/10.1016/S1556-0864(21)01939-0).
95. Chemotherapy in non-small cell lung cancer: a meta-analysis using updated data on individual patients from 52 randomised clinical trials. Non-small Cell Lung Cancer Collaborative Group. *BMJ.* 1995 Oct 7;311(7010):899-909. PMID: 7580546; PMCID: PMC2550915.
96. Gridelli C, Balducci L, Ciardiello F, Di Maio M, Felip E, Langer C, Lilenbaum RC, Perrone F, Senan S, de Marinis F. Treatment of Elderly Patients With Non-Small-Cell Lung Cancer: Results of an International Expert Panel Meeting of the Italian Association of Thoracic Oncology. *Clin Lung Cancer.* 2015 Sep;16(5):325-33. doi: 10.1016/j.clcc.2015.02.006. Epub 2015 Mar 7. PMID: 25862554.
97. Shepherd FA, Dancey J, Ramlau R, Mattson K, Gralla R, O'Rourke M, Levitan N, Gressot L, Vincent M, Burkes R, Coughlin S, Kim Y, Berille J. Prospective randomized trial of docetaxel versus best supportive care in patients with non-small-cell lung cancer previously treated with platinum-based chemotherapy. *J Clin Oncol.* 2000 May;18(10):2095-103. doi: 10.1200/JCO.2000.18.10.2095. PMID: 10811675.
98. Fossella FV, DeVore R, Kerr RN, Crawford J, Natale RR, Dunphy F, Kalman L, Miller V, Lee JS, Moore M, Gandara D, Karp D, Vokes E, Kris M, Kim Y, Gamza F, Hammershaimb L. Randomized phase III trial of docetaxel versus vinorelbine or ifosfamide in patients with advanced non-small-cell lung cancer previously treated with platinum-containing chemotherapy regimens. The TAX 320 Non-Small Cell Lung Cancer Study Group. *J Clin Oncol.* 2000 Jun;18(12):2354-62. doi: 10.1200/JCO.2000.18.12.2354. Erratum in: *J Clin Oncol.* 2004 Jan 1;22(1):209. PMID: 10856094.
99. Brahmer J, Reckamp KL, Baas P, Crinò L, Eberhardt WE, Poddubskaya E, Antonia S, Pluzanski A, Vokes EE, Holgado E, Waterhouse D, Ready N, Gainor J, Arén Frontera O, Havel L, Steins M, Garassino MC, Aerts JG, Domine M, Paz-Ares L, Reck M, Baudelet C, Harbison CT, Lestini B, Spigel DR. Nivolumab versus Docetaxel in Advanced Squamous-Cell Non-Small-Cell Lung Cancer. *N Engl J Med.* 2015 Jul 9;373(2):123-35. doi: 10.1056/NEJMoa1504627. Epub 2015 May 31. PMID: 26028407; PMCID: PMC4681400.
100. Borghaei H, Paz-Ares L, Horn L, Spigel DR, Steins M, Ready NE, Chow LQ, Vokes EE, Felip E, Holgado E, Barlesi F, Kohlhäufel M, Arrieta O, Burgio MA, Fayette J, Lena H, Poddubskaya E, Gerber DE, Gettinger SN, Rudin CM, Rizvi N, Crinò L, Blumenschein GR Jr, Antonia SJ, Dorange C, Harbison CT, Graf Finckenstein F, Brahmer JR. Nivolumab versus Docetaxel in Advanced Nonsquamous Non-Small-Cell Lung Cancer. *N Engl J Med.* 2015 Oct 22;373(17):1627-39. doi: 10.1056/NEJMoa1507643. Epub 2015 Sep 27. PMID: 26412456; PMCID: PMC5705936.
101. Herbst RS, Baas P, Kim DW, Felip E, Pérez-Gracia JL, Han JY, Molina J, Kim JH, Arvis CD, Ahn MJ, Majem M, Fidler MJ, de Castro G Jr, Garrido M, Lubiniecki GM, Shentu Y, Im E, Dolled-Filhart M, Garon

- EB. Pembrolizumab versus docetaxel for previously treated, PD-L1-positive, advanced non-small-cell lung cancer (KEYNOTE-010): a randomised controlled trial. *Lancet*. 2016 Apr 9;387(10027):1540-1550. doi: 10.1016/S0140-6736(15)01281-7. Epub 2015 Dec 19. PMID: 26712084.
102. Levy A, Hendriks LEL, Berghmans T, Faivre-Finn C, GiajLevra M, GiajLevra N, Hasan B, Pochesci A, Girard N, Greillier L, Lantuéjoul S, Edwards J, O'Brien M, Reck M, Besse B, Novello S, Dingemans AC; EORTC Lung Cancer Group (EORTC LCG). EORTC Lung Cancer Group survey on the definition of NSCLC synchronous oligometastatic disease. *Eur J Cancer*. 2019 Nov;122:109-114. doi: 10.1016/j.ejca.2019.09.012. Epub 2019 Oct 28. PMID: 31671363.
103. Juan O, Popat S. Ablative Therapy for Oligometastatic Non-Small Cell Lung Cancer. *Clin Lung Cancer*. 2017 Nov;18(6):595-606. doi: 10.1016/j.clcc.2017.03.002. Epub 2017 Mar 14. PMID: 28377206.
104. Ashworth AB, Senan S, Palma DA, Riquet M, Ahn YC, Ricardi U, Congedo MT, Gomez DR, Wright GM, Melloni G, Milano MT, Sole CV, De Pas TM, Carter DL, Warner AJ, Rodrigues GB. An individual patient data metaanalysis of outcomes and prognostic factors after treatment of oligometastatic non-small-cell lung cancer. *Clin Lung Cancer*. 2014 Sep;15(5):346-55. doi: 10.1016/j.clcc.2014.04.003. Epub 2014 May 15. PMID: 24894943.
105. Palma DA, Olson R, Harrow S, Gaede S, Louie AV, Haasbeek C, Mulroy L, Lock M, Rodrigues GB, Yaremko BP, Schellenberg D, Ahmad B, Senthil S, Swaminath A, Kopeck N, Liu M, Moore K, Currie S, Schlijper R, Bauman GS, Laba J, Qu XM, Warner A, Senan S. Stereotactic Ablative Radiotherapy for the Comprehensive Treatment of Oligometastatic Cancers: Long-Term Results of the SABR-COMET Phase II Randomized Trial. *J Clin Oncol*. 2020 Sep 1;38(25):2830-2838. doi: 10.1200/JCO.20.00818. Epub 2020 Jun 2. PMID: 32484754; PMCID: PMC7460150.
106. Xu Q, Zhou F, Liu H, Jiang T, Li X, Xu Y, Zhou C. Consolidative Local Ablative Therapy Improves the Survival of Patients With Synchronous Oligometastatic NSCLC Harboring EGFR Activating Mutation Treated With First-Line EGFR-TKIs. *J Thorac Oncol*. 2018 Sep;13(9):1383-1392. doi: 10.1016/j.jtho.2018.05.019. Epub 2018 May 29. PMID: 29852232.
107. Yu F, Peng M, Bai J, Zhu X, Zhang B, Tang J, Liu W, Chen C, Wang X, Chen M, Tan S, Sun Y, Liang Q, Li J, Hu Y, Liao A, Hu H, He Y, Xiao X, Wang B, Xing G, Xu Y, Chen R, Xia X, Chen X. Comprehensive characterization of genomic and radiologic features reveals distinct driver patterns of RTK/RAS pathway in ground-glass opacity pulmonary nodules. *Int J Cancer*. 2022 Dec 1;151(11):2020-2030. doi: 10.1002/ijc.34238. Epub 2022 Aug 27. PMID: 36029220; PMCID: PMC9805018.