- Copyright - Il Pensiero Scientifico Editore downloaded by IP 18.117.91.153 Sat, 27 Apr 2024, 22:35:36

Recenti Prog Med 2021; 112: 639-646

Gestione del paziente con microcitoma nelle regioni Lazio, Umbria e Sardegna

GABRIELE MINUTI[1], ALESSIO STEFANI[2], SILVIA CARPANO[1], ETTORE D'ARGENTO[2], RAFFAELE GIUSTI[3], OLGA MARTELLI[4], GIULIO METRO[5], ALAIN J. GELIBTER[6], GIAN CARLO ANTONINI CAPPELLINI[7], ANNAMARIA CARTA[8], GIOVANNI MARIA FADDA[9], FABRIZIO NELLI[10], SERENA RICCIARDI[11], MARCO RUSSANO[12], EMILIO BRIA[2]*, FEDERICO CAPPUZZO[1]*

[1]Unità di Oncologia Medica 2, Istituto Nazionale Tumori Regina Elena, Roma; [2]Comprehensive Cancer Center, Fondazione Policlinico Universitario "A. Gemelli" IRCCS, Roma; Dipartimento di Medicina e Chirurgia Traslazionale, Università Cattolica del Sacro Cuore, Roma; [3]UOC Oncologia, AOU Sant'Andrea, Roma; [4]Divisione di Oncologia, ASL Frosinone; [5]Dipartimento di Oncologia Medica, Ospedale Santa Maria Della Misericordia, AO Perugia; [6]UOC Oncologia Medica "B", Policlinico Umberto I, Sapienza Università di Roma; [7]UOC Oncologia Interpresidio, Ospedale Sandro Pertini, ASL Roma2; [8]SC Oncologia Medica, Ospedale Businco – ARNAS G. Brotzu, Cagliari; [9]UOC Oncologia Medica, AO Universitaria di Sassari; [10]UOC Oncologia, AO Belcolle, Viterbo; [11]UOSD Pneumologia Oncologica, AO San Camillo Forlanini, Roma; [12]UOC Oncologia Medica, Policlinico Universitario Campus Bio-Medico, Roma.

Pervenuto il 16 luglio 2021. Accettato il 29 luglio 2021.

Riassunto. Il carcinoma del polmone a piccole cellule (SCLC), o microcitoma, è una patologia estremamente aggressiva e difficile da trattare. Negli ultimi 20 anni non vi sono stati significativi avanzamenti terapeutici rispetto alla chemioterapia con platino ed etoposide, fino all'introduzione dell'immunoterapia. Nel 2020 atezolizumab, un immune checkpoint inhibitor contro PD-L1, è stato approvato in Italia in associazione a carboplatino ed etoposide per il trattamento di prima linea dei pazienti con malattia in stadio esteso (ES-SCLC), diventando lo standard di trattamento. Lo scorso 20 maggio 2021 si è svolto un meeting virtuale a cui hanno partecipato 14 clinici di diversi centri oncologici del Lazio, dell'Umbria e della Sardegna riguardante il trattamento dei pazienti con ES-SCLC con l'avvento dell'immunoterapia, diretto dai proff. Federico Cappuzzo ed Emilio Bria. L'obiettivo dell'incontro è stato quello di condividere la propria esperienza clinica e di fornire una serie di indicazioni pratiche che possano supportare il clinico nel trattamento chemio-immunoterapico di prima linea dello ES-SCLC.

Parole chiave. Atezolizumab, immunoterapia, malattia in stadio esteso, SCLC, tumore del polmone.

Management of small cell lung cancer patient in the regions of Lazio, Umbria and Sardinia.

Summary. Small cell lung cancer (SCLC) is an aggressive disease, difficult to treat. There have been no significant therapeutic advances over platinum and etoposide chemotherapy in the last 20 years until the introduction of immunotherapy. In 2020 atezolizumab, an immune checkpoint inhibitor against PD-L1 was approved in Italy in combination with carboplatin and etoposide for the first-line treatment of patients with extensive stage disease (ES-SCLC), becoming the new standard treatment. On May 20, 2021, a virtual meeting, directed by profs. Federico Cappuzzo and Emilio Bria, was held in which 14 clinicians from different oncology centers in Lazio, Umbria and Sardinia discussed the issues of ES-SCLC patients treatment, after the advent of immunotherapy. The aim of the meeting was to share their clinical experience and to provide a series of practical indications that can support clinicians in the management of ES-SCLC patients in first-line with chemo-immunotherapy.

Key words. Atezolizumab, extensive disease, immunotherapy, lung cancer, SCLC.

Introduzione

Il carcinoma polmonare a piccole cellule (small cell lung cancer - SCLC), o microcitoma, rappresenta circa il 15-20% di tutti i carcinomi polmonari. È una neoplasia particolarmente aggressiva caratterizzata da fenotipo neuroendocrino con elevato indice proliferativo e rapida tendenza alla metastatizzazione, tanto che il 70-80% dei pazienti riceve una diagnosi di malattia avanzata definita come stadio esteso (ES) secondo il sistema di stadiazione Veterans' Administration Lung Study Group (VALG). L'eziopatogenesi del microcitoma è strettamente correlata all'abitudine tabagica; questa neoplasia viene infatti diagnosticata pressoché esclusivamente nei fumatori, in specifico nei forti fumatori.

Per oltre 30 anni, lo standard terapeutico di prima linea per il microcitoma in stadio esteso è stato la chemioterapia a base di derivati del platino ed etoposide, ottenendo un alto tasso di risposte obiettive a fronte, tuttavia, di un controllo di malattia, per lo più, di breve durata nel tempo. Nel setting di seconda linea, la malattia refrattaria al platino (con recidiva entro 90 giorni dal termine del trattamento) è gravata da una prognosi particolarmente severa e le chance terapeutiche sono, a oggi, estremante limitate, con una probabilità di ottenere risposta, con l'impiego di topotecan, inferiori al 5%.

La prognosi dei pazienti affetti da microcitoma polmonare con malattia estesa è particolarmente infausta, con sopravvivenza globale (OS) mediana, invariata da anni, inferiore ai 12 mesi[1].

Razionale dell'utilizzo dell'immunoterapia nel microcitoma

Lo scenario terapeutico del microcitoma è recentemente cambiato, dopo circa due decenni, grazie

- Copyright - Il Pensiero Scientifico Editore downloaded by IP 18.117.91.153 Sat, 27 Apr 2024, 22:35:36

all'avvento dell'immunoterapia. I farmaci immunoterapici (immune checkpoint inhibitors - ICI), il cui meccanismo d'azione si basa sulla stimolazione del sistema immunitario contro le cellule tumorali attraverso l'inibizione di regolatori negativi (*checkpoint immunitari*) quali PD-L1/PD-1 e CTLA-4, hanno portato a una rivoluzione del trattamento di numerose neoplasie, tra cui spiccano il melanoma, il carcinoma polmonare non a piccole cellule (non-small cell lung cancer - NSCLC) e il carcinoma renale a cellule chiare.

L'utilizzo dell'immunoterapia nel microcitoma è supportato da diverse motivazioni correlate alla biologia e al rispettivo microambiente tumorale:

- le cellule di SCLC, a causa della forte esposizione al fumo di tabacco, presentano un alto carico mutazionale tumorale (TMB) prevalentemente di mutazioni "passengers", stimato tra 7,4 e 8,62 mutazioni per milione di basi, che a sua volta si traduce in un elevato carico di neo-antigeni in grado di essere riconosciuti dalle cellule del sistema immunitario (figura 1)[2];
- è possibile riscontrare l'espressione di PD-L1, a seconda delle casistiche, in circa il 50% dei campioni di SCLC, specialmente a carico delle cellule del sistema immunitario e con maggiore frequenza nello stadio limitato[3];
- lo SCLC è una delle neoplasie maggiormente associate a sindromi para-neoplastiche, in particolare derivanti dalla cross-reattività di anticorpi rivolti contro neo-antigeni tumorali con antigeni self (per esempio appartenenti al sistema nervoso centrale, come nelle sindromi cerebellari o nelle encefaliti para-neoplastiche).

Recentemente, sono stati pubblicati i risultati degli studi IMpower133, KEYNOTE-604, ECOG-ACRIN EA5161 e CASPIAN che hanno valutato l'efficacia della combinazione di chemio-immunoterapia rispetto alla chemioterapia standard con platino/etoposide, nel setting di prima linea nel microcitoma malattia estesa. Pur tenendo in considerazione la negatività formale dello studio KN-604, nel complesso gli studi evidenziano, per la prima volta dopo anni di trial sperimentali negativi, un modesto, ma significativo, vantaggio in PFS e OS a favore della combinazione di chemio-immunoterapia.

IMpower133 e MAURIS

Lo studio di fase III IMpower133 è stato il primo a dimostrare un vantaggio in termini di sopravvivenza statisticamente significativo grazie all'aggiunta di atezolizumab, anticorpo monoclonale diretto contro PD-L1, alla chemioterapia a base di carboplatino ed etoposide[4].

Si tratta di un trial randomizzato in doppio cieco che prevedeva, per il braccio sperimentale, una fase di induzione con atezolizumab 1200 mg (flat dose) die 1, carboplatino AUC 5 mg/ml/min die 1, etoposide 100 mg/mq die 1-3 per 4 cicli ogni 21 giorni, seguita da un mantenimento con solo atezolizumab 1200 mg ogni 21 giorni fino a progressione o tossicità inaccettabile. Sono stati arruolati pazienti con diagnosi di ES-SCLC, ECOG-PS 0-1 e con metastasi encefaliche, purché fossero radiotrattate e stabili da un punto di vista radiologico e clinico. L'IMpower133 è l'unico dei tre studi che ha incluso anche pazienti che avessero

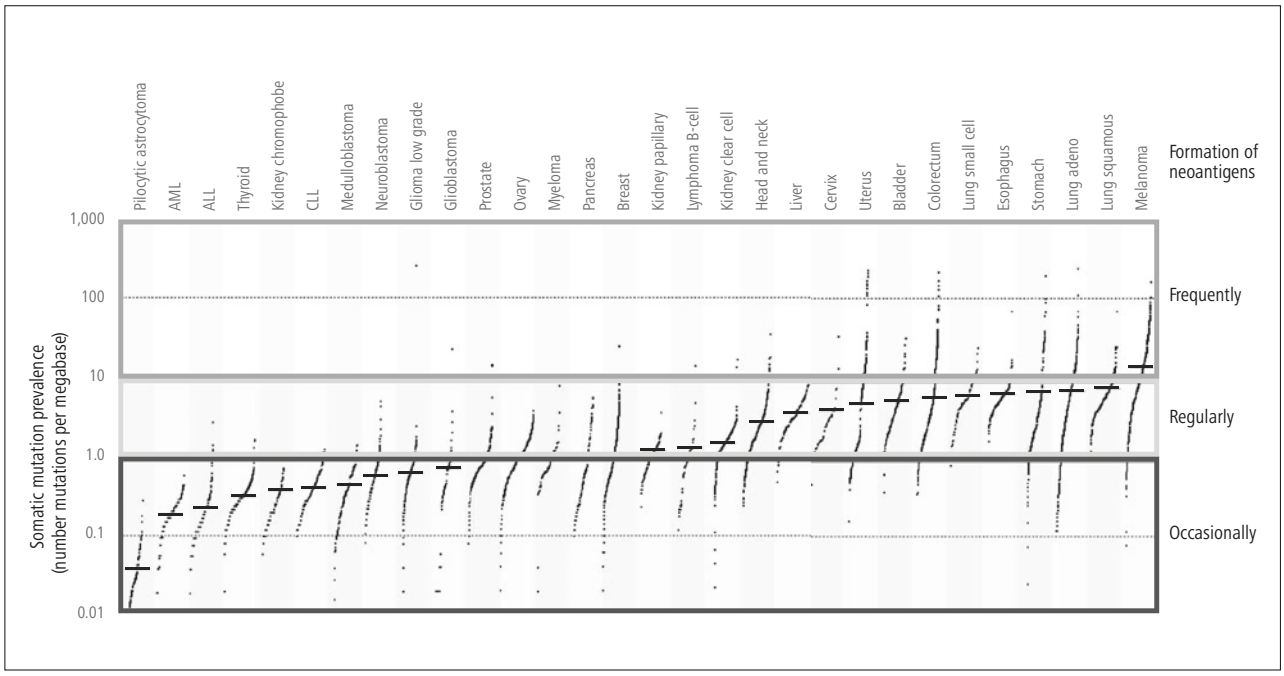

Figura 1. SCLC e immunogenicità.
Modificato da: Schumacher e Schreiber[2].

- Copyright - Il Pensiero Scientifico Editore downloaded by IP 18.117.91.153 Sat, 27 Apr 2024, 22:35:36

effettuato un trattamento chemio-radioterapico per la malattia limitata (casistica limitata <15%).

I co-primary endpoint dello studio erano la OS e l'investigator-assessed PFS, mentre gli endpoint secondari erano il tasso di risposte obiettive (ORR), la durata della risposta (DOR) e la safety. Lo studio è risultato positivo su entrambi gli endpoint. A un follow-up mediano di circa 23 mesi, la mOS è risultata di 12,3 versus 10,3 mesi a favore del braccio sperimentale, con riduzione del rischio di morte del 24% (HR 0,76, p=0,0154) (figura 2). La PFS rate a 12 mesi è risultata più che raddoppiata (12,6% nel braccio sperimentale versus 5,4% nel braccio di controllo). Grazie ai risultati ottenuti, atezolizumab ha ottenuto nel settembre 2020 la rimborsabilità da parte dell'AIFA nel trattamento del microcitoma polmonare in stadio esteso in prima linea in combinazione con carboplatino ed etoposide.

Nonostante il beneficio in sopravvivenza mediana statisticamente significativo risulti moderato in termini numerici (circa 2 mesi), l'aggiunta dell'immunoterapia con atezolizumab determina un significativo aumento della quota di *long-term survivors*, definiti come pazienti vivi oltre i 18 mesi dall'inizio del trattamento, con una differenza di circa 10-15% tra i due bracci di trattamento (34% versus 21%). A oggi, non sono disponibili dei biomarcatori predittivi di risposta all'immunoterapia nel microcitoma polmonare che ci permettano di identificare i pazienti che traggono un maggiore beneficio dall'aggiunta dell'immunoterapia. Analisi *post hoc* condotte nello studio IMpower133 e nello studio CASPIAN non hanno infatti dimostrato una differenza statisticamente significativa nell'efficacia dell'immunoterapia in relazione all'espressione di PD-L1 o allo stato del TMB.

Lo studio IMpower133 presenta alcuni limiti in termini di applicabilità nella realtà clinica dei pazienti con microcitoma polmonare:

- era esclusa dallo studio la consistente quota (circa il 30%) di pazienti con ECOG-PS pari a due, ma candidabili da pratica clinica a un trattamento antineoplastico;
- non erano arruolabili pazienti con metastasi encefaliche asintomatiche non radio-trattate;
- i cicli previsti nella fase di induzione erano quattro, come negli studi del NSCLC;
- il regime di chemioterapia prevedeva esclusivamente l'utilizzo del carboplatino e non del cisplatino;
- non era possibile effettuare un trattamento radioterapico di consolidamento sul torace.

Il disegno dello studio di fase IIIb MAURIS trova il razionale in questi limiti. Si tratta di uno studio italiano "real world" a singolo braccio in cui erano arruolati pazienti con ES-SCLC, ECOG-PS 0-2 ed erano ammessi pazienti con metastasi cerebrali non radiotrattate purché asintomatiche. I pazienti venivano trattati con carboplatino, etoposide e atezolizumab per 4-6 cicli nella fase di induzione, seguiti da mantenimento con atezolizumab fino a progressione o tossicità inaccettabile; era permesso il trattamento *beyond progression* nel caso di documentato beneficio clinico. Infine, era consentito il trattamento radioterapico sul residuo toracico di malattia.

Lo studio ha arruolato circa 150 pazienti da fine 2019 a metà del 2020. Gli end-point primari dello studio erano mirati alla tolleranza (*safety*) in termini di incidenza di eventi avversi gravi legati al trattamento

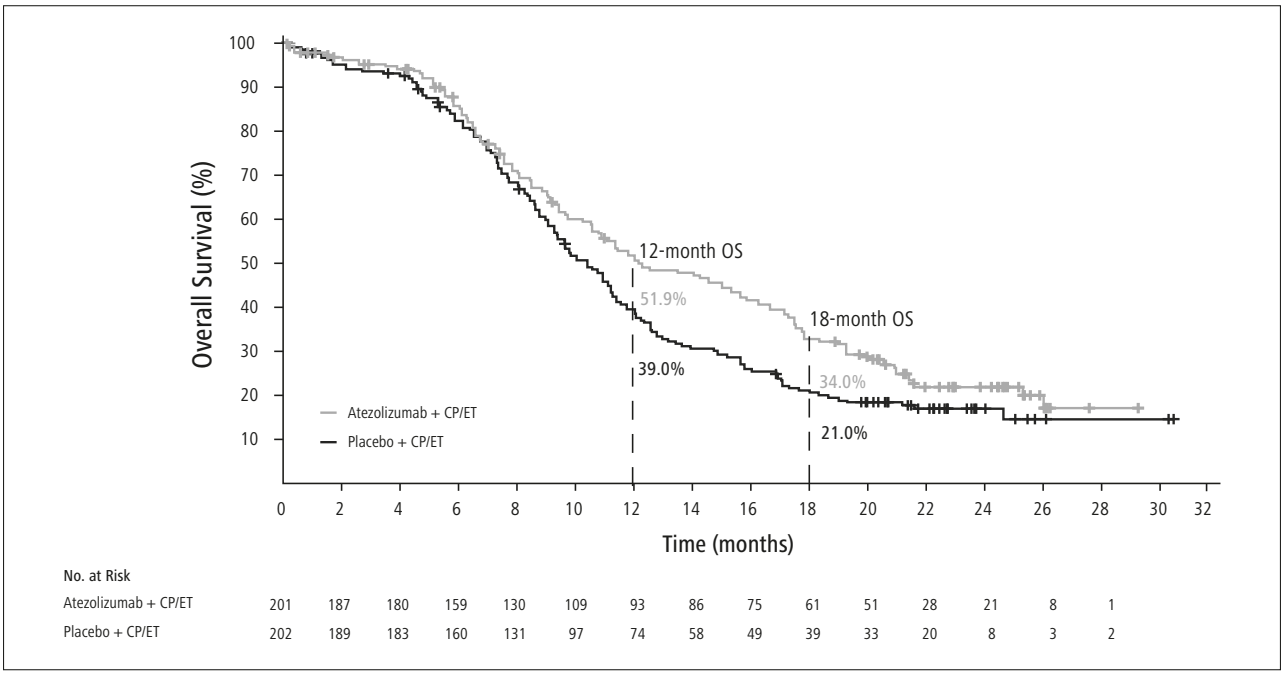

Figura 2. Curva di Kaplan-Meier per la OS nello studio IMpower133.

- Copyright - Il Pensiero Scientifico Editore downloaded by IP 18.117.91.153 Sat, 27 Apr 2024, 22:35:36

e incidenza di eventi avversi immuno-relati gravi o non gravi.

Sulla scorta dei potenziali limiti di applicabilità dell'IMpower133 alla realtà clinica, in attesa dei risultati dello studio MAURIS, rimangono a oggi numerosi interrogativi circa la corretta scelta del trattamento multimodale del microcitoma polmonare in stadio esteso. Al fine di rispondere alle tematiche di maggiore interesse clinico nella gestione dello ES-SCLC e delineare un approccio condiviso, in data 20 maggio 2021 si è svolto un meeting virtuale che ha coinvolto 14 clinici provenienti da diversi centri oncologici delle regioni Lazio, Umbria e Sardegna.

Temi

L'incontro virtuale è stato preceduto da una survey per identificare gli snodi decisionali di maggiore interesse, in particolare a seguito dell'avvento dell'immunoterapia nel trattamento del microcitoma polmonare. Gli argomenti sono stati affrontati mediante la presentazione di un caso clinico emblematico da parte di ciascun oncologo partecipante, al fine di creare spunti di riflessione.

Sono stati selezionati e affrontati i seguenti topic:

- corretta stadiazione: il confine tra malattia estesa e limitata;
- tempistica della rivalutazione e criteri di sospensione del trattamento (oligoprogressione versus progressione multi-distrettuale, trattamenti locali e mantenimento dell'immunoterapia);
- tossicità e gestione;
- comorbilità, età;
- metastasi cerebrali e trattamento radioterapico;
- paziente ECOG 2.

Gli obiettivi del progetto comprendevano la definizione di un approccio pratico condiviso nella gestione paziente con ES-SCLC nelle regioni Lazio, Umbria e Sardegna e la successiva redazione di un documento di consenso di facile consultazione, mirato anche ai centri oncologici di minore volume e con conseguente minore esperienza.

Corretta stadiazione: il confine tra esteso e limitato

Il sistema di classificazione a due stadi del VALG, successivamente modificato dalla International Association for the Study of Lung Cancer (IASLC) nel 1989, rimane a oggi il più immediato e validato sistema di staging per lo SCLC. La corretta stadiazione è necessaria per l'impostazione del percorso terapeutico, in quanto l'immunoterapia è approvata soltanto nel setting di malattia in stadio esteso.

Per la conferma della diagnosi di malattia in stadio limitato, o nel caso di lesioni dubbie, la 18FDG-PET si dimostra uno strumento estremamente utile grazie alla avidità di glucosio da parte delle cellule del microcitoma. La PET è superiore all'imaging convenzionale sia nella sensibilità (97-100%) che nella specificità (78-96%) per l'individuazione della malattia nella maggior parte dei siti metastatici, escludendo l'encefalo. Inoltre, per quanto riguarda la corretta stadiazione dell'estensione di malattia, la risonanza magnetica (RM) encefalica risulta più sensibile della tomografia computerizzata (TC) cranica nel poter diagnosticare diffusione cerebrale.

In questo periodo di emergenza sanitaria legata alla pandemia da SARS-CoV-2, è importante considerare, nella diagnosi differenziale di lesioni polmonari, anche quadri potenzialmente covid-relati. Rimane fondamentale la discussione in ambito multidisciplinare in caso di imaging dubbia. In tale contesto, è utile ricordare che lesioni cavitate, solitamente relate a malattia oncologica e/o infezioni batteriche/fungine, sono difficilmente riconducibili a infezione da SARS-CoV-2, più frequentemente associata a quadri di interstiziopatia polmonare.

Infine, in soggetti con anamnesi positiva per polmonite da SARS-CoV-2 è importante considerare i possibili esiti post-infettivi con quadri di distruzione parenchimale e ridotta riserva funzionale polmonare, prima di valutare una potenziale radioterapia toracica o l'impiego di agenti immunoterapici, dato il rischio di tossicità polmonari.

Tempistica della rivalutazione e criteri di sospensione del trattamento

L'approvazione di atezolizumab ha introdotto per la prima volta il concetto di terapia di mantenimento anche nel microcitoma polmonare. A fronte del notevole tasso di ORR (circa il 60%) che normalmente si ottiene nella fase di induzione con la chemioterapia a base di platino, è molto importante gestire correttamente i quadri di progressione di malattia, soprattutto nel contesto della terapia di mantenimento con atezolizumab, anche alla luce della limitata efficacia offerta dalle terapie di seconda linea attualmente disponibili.

Rimane fondamentale il concetto di "beneficio clinico" del paziente: nel caso di limitata progressione radiologica, di oligo-progressione o risposta "dissociata" (mista), se le condizioni del paziente rimangono buone o comunque migliorate rispetto al quadro basale di inizio, è possibile considerare, in base alla valutazione clinica, un trattamento *beyond progression*, eventualmente associato a trattamenti loco-regionali a livello dei siti di progressione.

In caso di oligo-progressione encefalica rimane fondamentale il contributo della radioterapia, con possibilità di trattamento radioterapico *whole brain* standard o, in casi selezionati, a carattere stereotassico se lesioni metastatiche inferiori ai 3 cm in numero minore o uguale a quattro, proseguendo il trattamento sistemico in corso.

Nel caso di oligo-progressione di malattia a livello osseo, soprattutto se sintomatica, è possibile consi-

- Copyright - Il Pensiero Scientifico Editore downloaded by IP 18.117.91.153 Sat, 27 Apr 2024, 22:35:36

derare un trattamento radioterapico, eventualmente associato ad agenti anti-riassorbimento osseo, quali bifosfonati o denosumab, al fine di ridurre il rischio di eventi ossei.

Va tenuta in considerazione la possibilità di una pseudo-progressione, anche durante la fase di induzione con chemio-immunoterapia, in particolar modo se il paziente manifesta un evidente beneficio clinico durante il trattamento e si ottiene una risposta radiologica "dissociata".

Per quanto riguarda le tempistiche di rivalutazione, è indicata una prima valutazione strumentale di malattia a circa 8-10 settimane, con la possibilità, in caso di evidente beneficio clinico e in base alle esigenze locali, di poterla posticipare al termine della fase di induzione (quindi a circa 12 settimane). Successivamente il timing ottimale delle rivalutazioni strumentali si mantiene tra i due e i tre mesi, oltre a essere chiaramente guidato dalla clinica del paziente.

Nel caso di franca progressione di malattia, qualora possibile, sarebbe auspicabile indirizzare il paziente a protocolli sperimentali, data la limitata efficacia delle armi terapeutiche a oggi disponibili.

Tossicità e gestione

L'esperienza mutuata dal trattamento di prima linea del NSCLC, dove le combinazioni di chemio-immunoterapia sono a oggi standard di trattamento, ha comportato una migliore gestione delle tossicità immuno-mediate nella pratica clinica anche nel microcitoma, seppure tale patologia risulti più difficile da trattare rispetto al NSCLC. Lo studio IMpower133 ci dimostra chiaramente l'assenza di tossicità inattese di tipo immuno-relato dalla combinazione di atezolizumab con carboplatino ed etoposide, anche per quanto riguarda i pazienti sottoposti a radioterapia pan-encefalica (in termini di eventi avversi centrali)[5]. E seppure vi sia con la chemio-immunoterapia un atteso incremento degli eventi avversi globali e in specifico correlati all'iperattivazione del sistema immunitario, il trattamento di combinazione comporta un oggettivo miglioramento della qualità di vita (QoL) in chi effettua chemio-immunoterapia[6].

Il regime chemioterapico comprendente carboplatino ed etoposide è associato a un rischio intermedio di neutropenia febbrile (G4) con possibilità di dover valutare, in base alle raccomandazioni cliniche e la pratica locale, una potenziale profilassi con fattori di crescita granulocitari (G-CSF) in specifico in caso di fattori di rischio (età ≥65 anni, performance status ≥2, comorbilità rilevanti, precedenti trattamenti chemio- o radio-terapici, evidenza di coinvolgimento midollare da parte della malattia, valori bassi di neutrofili al baseline, recenti interventi chirurgici o ferite aperte, insufficienza renale con CrCl <50 ml/min, insufficienza epatica con bilirubinemia >2 mg/dl).

Le tossicità immuno-relate (irAE) riscontrate nei centri coinvolti in questo incontro virtuale risultavano in linea con quelle riportate nello studio IMpower133 e in generale negli studi di combinazione con chemio-immunoterapia.

L'alta incidenza di sindromi para-neoplastiche, in specifico di sindrome da inappropriata secrezione di ADH (SIADH), può essere un elemento confondente quando trattiamo un paziente con microcitoma polmonare avanzato con chemio-immunoterapia, potendo entrare in diagnosi differenziale con eventi immuno-relati. Nella maggior parte dei casi, però, tali sindromi presenti all'esordio o in concomitanza della malattia hanno una tendenza all'attenuazione o alla risoluzione in parallelo con la risposta al trattamento, mentre la tossicità immuno-mediata ha un andamento più peculiare correlato all'avvio dell'immunoterapia, oltre a una nota spiccata sensibilità/risposta alla terapia steroidea. Inoltre, quando valutiamo una dubbia tossicità immuno-mediata durante il trattamento, non possiamo escludere eventi avversi di altro genere (per es., a carattere infettivo) che possono mimare un quadro di iper-attivazione del sistema immunitario. A tal proposito per la corretta gestione e diagnosi differenziale anche da parte dell'Associazione Italiana di Oncologia Medica (AIOM) sono state promulgate delle linee guida specifiche[7].

Tra gli irAE di maggior frequenza si confermano le endocrinopatie (circa nel 10% dei pazienti), per cui si impone un regolare controllo della funzionalità tiroidea e surrenalica. Le endocrinopatie non rientrano, comunemente, nelle tossicità dose-limitanti. Nel caso di tossicità sintomatiche che richiedano la sospensione temporanea del farmaco, è possibile una successiva reintroduzione una volta ottenuta la stabilizzazione dei valori ormonali con adeguata terapia sostitutiva.

Un ulteriore evento avverso immuno-relato di interesse è la colite, per la quale è importante l'esecuzione di un adeguato pannello di analisi per diagnosi differenziale con coliti infettive (in particolare con la colite da *C. difficile*). Nei casi refrattari alla terapia steroidea, è indicata l'esecuzione di una colonscopia per la conferma istologica e l'eventuale impostazione di terapie immunosoppressive.

Metastasi cerebrali e trattamento radioterapico

L'incidenza di metastasi encefaliche nel microcitoma polmonare è elevata e rappresenta una problematica clinica maggiore con un chiaro impatto sulla qualità e sulle aspettative di vita. Al momento della diagnosi di SCLC circa il 10% dei pazienti presenta una diffusione encefalica sincrona nella maggior parte dei casi con multiple lesioni, e durante il corso di malattia dal 40% al 50% svilupperà metastasi cerebrali (tabella 1)[8].

L'accurata stadiazione cerebrale con TC e il crescente impiego nella pratica clinica della RM cerebrale, come esame di screening, alla diagnosi e durante il follow-up, hanno permesso una migliore diagnosi precoce e una più accurata programma-

- Copyright - Il Pensiero Scientifico Editore downloaded by IP 18.117.91.153 Sat, 27 Apr 2024, 22:35:36

Tabella 1. IMpower133: eventi avversi immuno-relati.

Tossicità immune-relate, n (%) >1% in entrambi i gruppi di trattamento	Atezo + CP/ET (n=198)		Placebo + CP/ET (n=196)
	Grado 1-2	Grado 3-4	Grado 1-2
Rash cutaneo	36 (18,2)	4 (2,0)	21 (10,7)
Epatite	12 (6,1)	3 (1,5)	9 (4,6)
Ipotiroidismo	25 (12,6)	0	1 (0,5)
Ipertiroidismo	11 (5,6)	0	5 (2,6)
Reazione correlata all'infusione	7 (3,5)	4 (2,0)	9 (4,6)
Polmonite	4 (2,0)	1 (0,5)	3 (1,5)
Colite	1 (0,5)	2 (1,0)	0
Insufficienza surrenalica	0	0	3 (1,5)

Modificato da: Quan et al.[8].

zione terapeutica, considerato il potenziale impatto prognostico nel valutare, sia per la malattia limitata sia per quella estesa, un trattamento profilattico con radioterapia pan-encefalica (PCI), in caso di assenza di diffusione centrale[9].

La PCI nella malattia estesa rimane un argomento controverso, come si evince dalla bassa percentuale di pazienti trattati con PCI profilattica negli studi di chemio-immunoterapia di fase III (IMpower133, KEYNOTE-604 e CASPIAN), che risulta inferiore al 15%, suggerendo quindi un prevalente atteggiamento di stretto monitoraggio strumentale e di trattamento radioterapico palliativo al momento della progressione encefalica. Questo atteggiamento conservativo è stato affrontato nelle recenti indicazioni condivise da ASCO (American Association for Clinical Onclogy) e ASTRO (American Society for Radiation Oncology) dove è raccomandato, nella malattia estesa al momento dell'ottenimento della risposta, di discutere collegialmente con il radioterapista l'indicazione alla PCI rispetto alla sola sorveglianza con RM in base alle caratteristiche paziente-specifiche e al quadro di malattia[10].

D'altrocanto, l'impiego della chemio-immunoterapia rispetto alla sola chemioterapia, come ci dimostra chiaramente una analisi esplorativa dello studio IMpower133, comporta un significativo vantaggio in termini di tempo libero alla progressione intracranica sia nella popolazione globale inclusa nello studio, sia per i pazienti non sottoposti a PCI, oltre a un peculiare pattern di progressione a favore delle note sedi di malattia, rispetto ad altri siti[11].

Oggetto di discussione e studio, con crescenti dati anche nel microcitoma polmonare, seppure in assenza di chiare raccomandazioni, risultano inoltre tecniche di radioterapia pan-encefalica con risparmio dell'ippocampo o l'impiego di trattamenti sterotassici o radio-chirurgici sulle singole lesioni cerebrali[12].

Comorbilità ed età

Data l'alta esposizione al fumo di sigaretta, la diagnosi di microcitoma polmonare avviene frequentemente in pazienti con comorbilità di tipo cardiovascolare, ma anche in pazienti affetti da sindromi metaboliche e broncopneumopatie croniche, oltre ad avere un'incidenza massima in pazienti con età superiore ai 70 anni (circa il 90%).

La presenza di significative comorbilità ed età avanzata rappresenta, da sempre, una problematica clinicamente rilevante nel trattamento del microcitoma polmonare, anche in epoca pre-immunoterapia, con la necessità nella pratica clinica in base alle caratteristiche paziente-specifiche (età, patologie concomitanti, riserva funzionale polmonare) e di carico di malattia di valutare eventuale personalizzazione dei trattamenti, l'impiego di profilassi con fattori di crescita (primaria o secondaria) o riduzione dei dosaggi in caso di avvenute tossicità.

Da una recente meta-analisi condotta nei vari trial di combinazione in prima linea possiamo dedurre come il beneficio dell'aggiunta dell'immunoterapia alla chemioterapia standard con platino ed etoposide si mantenga statisticamente significativo e invariato indipendentemente dal genere e dall'età dei pazienti trattati (pazienti con età inferiore o superiore a 65 anni)[13]. Globalmente, tale popolazione con età superiore ai 65 anni, inclusa nei vari trial, ne rappresentava circa la metà. Appare quindi plausibile, data l'assenza di specifiche segnalazioni, proporre la combinazione di chemio-immunoterapia anche in pazienti anziani e con comorbilità, a patto che il discrimine principale sia la specifica tolleranza del paziente a un trattamento di combinazione chemioterapico a base di platino. Inoltre, l'impiego del carboplatino, già farmaco di riferimento nel trattamento del paziente anziano o con comorbilità con

- Copyright - Il Pensiero Scientifico Editore downloaded by IP 18.117.91.153 Sat, 27 Apr 2024, 22:35:36

neoplasie polmonari, appare la scelta più razionale in specifico quando combinato ad altri agenti chemioterapici e/o immunoterapici.

ECOG PS 2

I pazienti con significativa compromissione delle condizioni generali (ECOG-PS 2 o superiore) rappresentano circa il 30% della popolazione con diagnosi di microcitoma polmonare, prevalentemente con malattia estesa. Tale popolazione, frequente in pratica clinica, è però assente negli studi clinici registrativi di chemio-immunoterapia, data l'esclusione di pazienti con un ECOG-PS superiore a 1. La compromissione delle condizioni generali può derivare direttamente dal quadro di malattia o dalle comorbilità/età del paziente o da una combinazione di questi elementi. Data l'alta probabilità di ottenere una risposta (circa il 60%) e la rapidità con cui si instaura il beneficio clinico, la chemioterapia con platino/etoposide solitamente viene proposta anche nei pazienti con condizioni cliniche scadute, in specifico se tale compromissione generale appare sostenuta o condizionata dal burden tumorale. Per quanto riguarda la chemio-immunoterapia e in specifico la combinazione di atezolizumab con carboplatino/etoposide, lo studio MAURIS, più simile alla pratica clinica come disegno e con minore selezione restrittiva dei pazienti, chiarirà il profilo di tollerabilità e l'efficacia in questo sottogruppo, grazie all'inclusione anche di pazienti con ECOG-PS 2. Al momento per i pazienti con ECOG-PS 2, come nei pazienti anziani o con comorbilità, il discrimine principale nel proporre una chemio-immunoterapia appare la possibilità del paziente di tollerare la combinazione di chemioterapia con platino/etoposide, rispetto al potenziale incremento delle tossicità da chemio-immunoterapia, in specifico se ci si rapporta al dimostrato miglioramento in termini di QoL che comporta l'aggiunta dell'immunoterapia rispetto alla sola chemioterapia[6].

Prospettive future e conclusioni

Durante il meeting virtuale del 20 maggio 2021 sono state discusse le maggiori problematiche inerenti la gestione del trattamento di prima linea del microcitoma polmonare malattia avanzata, oltre agli sviluppi terapeutici comportati dall'introduzione dell'immunoterapia.

Anche nel microcitoma polmonare con malattia in stadio esteso, dopo circa 20 anni di insuccessi terapeutici, l'introduzione degli *immune checkpoint inhibitors* associata alla chemioterapia standard a base di platino ed etoposide ha ottenuto un significativo vantaggio in attese di vita, tempo libero da progressione e QoL per i nostri pazienti. Per la prima volta, le aspettative di vita mediana, in pazienti in buone condizioni generali e candidati a chemio-immunoterapia di prima linea, hanno superato l'anno, con un terzo circa di pazienti lungo sopravviventi oltre i 18 mesi. Attualmente, in Italia, lo standard di trattamento in prima linea dal 2020, grazie ai dati dello studio IMpower133, è rappresentato dalla combinazione di atezolizumab con carboplatino ed etoposide.

In termini di prospettive future, per la malattia in stadio esteso, sono fortemente attesi i risultati dello studio SKYSCRAPER-02 (ClinicalTrials.gov Identifier: NCT04256421) che ha recentemente concluso l'arruolamento. Lo studio, aperto anche in Italia, di fase III in doppio cieco in prima linea ha confrontato con randomizzazione 1:1 l'attuale standard di trattamento con atezolizumab, carboplatino, etoposide rispetto alla medesima combinazione con l'aggiunta di un nuovo immunoterapico (ICI) chiamato "tiragolumab", un anticorpo monoclonale completamente umanizzato contro la via di segnalazione inibitoria di TIGIT (*T cell immunoglobulin and ITIM domain*). I modelli preclinici e le esperienze preliminari nel NSCLC hanno dimostrato un potente sinergismo tra anti-PD-1/PD-L1 e anti-TIGIT nel ripristinare la risposta anti-tumorale immuno-mediata. Il razionale dell'impiego di tiragolumab risiede nella diffusa espressione nelle cellule tumorali di SCLC di un recettore chiamato PVR (*poliovirus receptor*), ligando di TIGIT, rappresentando quindi un promettente target per l'immunoterapia nel microcitoma polmonare.

*E.B. and F.C. share the last co-authorship.

Conflitto di interessi: A. Gelibter has received honoraria or speaker's fees from AstraZeneca, MSD, Ipsen and Boehringer Ingelheim. M. Russano received speakers' and consultants' fee from Boehringer Ingelheim, Roche, MSD and Astrazeneca. E. Bria received speakers' and travels' fee from MSD, Astra-Zeneca, Celgene, Pfizer, Helsinn, Eli-Lilly, BMS, Novartis, and Roche. E. Bria also received consultant's fee from Roche, Pfizer, and institutional research grants from AstraZeneca, Roche. F. Cappuzzo played consultancy role and speaker for: Roche, AZ, BMS, MSD, Pfizer, Bayer, Takeda, Lilly, Pharmamar, Novartis, Sanofi, Amgen.

Bibliografia

1. Jackman DM, Johnson BE. Small-cell lung cancer. Lancet 2005; 366: 1385-96.
2. Schumacher TN, Schreiber RD. Neoantigens in cancer immunotherapy. Science 2015; 348: 69-74.
3. Bonanno L, Pavan A, Dieci MV, et al. The role of immune microenvironment in small-cell lung cancer: distribution of PD-L1 expression and prognostic role of FOXP3-positive tumour infiltrating lymphocytes. Eur J Cancer 2018; 101: 191-200.
4. Horn L, Mansfield AS, Szczęsna A, et al.; IMpower133 Study Group. First-line atezolizumab plus chemotherapy in extensive-stage small-cell lung cancer. N Engl J Med 2018; 379: 2220-9.
5. Mok TSK, Reck M, Horn L, et al. IMpower133: primary efficacy and safety + CNS-related adverse events in a phase I/III study of first-line (1L) atezolizumab + carboplatin + etoposide in extensive-stage SCLC (ES-SCLC). Ann Oncol 2018; 29 (suppl_9): ix173-ix178.
6. Califano R, Każarnowicz A, Karaseva N, et al. IMpower133: patient-reported outcomes (PROs) in a ph1/3 study of first-line (1L) atezolizumab (atezo) + carbopl-

- Copyright - Il Pensiero Scientifico Editore downloaded by IP 18.117.91.153 Sat, 27 Apr 2024, 22:35:36

atin + etoposide (CP/ET) in extensive-stage SCLC (ES-SCLC). Ann Oncol 2018; 29 (suppl_10): x17-x23.
7. AIOM. Gestione della tossicità da immunoterapia. Disponibile su: https://bit.ly/3wOEuBz [ultimo accesso 16 luglio 2021].
8. Quan AL, Videtic GMM, Suh JH. Brain metastases in small cell lung cancer. Oncology 2004; 18: 961-72.
9. Disponibile su: https://bit.ly/3xJMG7y [ultimo accesso 16 luglio 2021].
10. Daly ME, Ismaila N, Decker RH, et al. Radiation therapy for small-cell lung cancer: ASCO Guideline endorsement of an ASTRO guideline. JCO 2021; 39: 931-9.
11. Higgins KA, Curran Jr WJ, Liu SV, et al. Patterns of disease progression after carboplatin/etoposide + atezolizumab in Extensive-Stage Small-Cell Lung Cancer (ES-SCLC). Int J Radiat Oncol Biol Phys 2020;108: 1398.
12. Le Pechoux C, Levy A. Radiosurgery in patients with small cell lung cancer with brain metastasesa call for prospective evidence. JAMA Oncol 2020; 6: 1037-8.
13. Facchinetti F, Di Maio M, Tiseo M. Adding PD-1/PD-L1 inhibitors to chemotherapy for the first-line treatment of extensive stage Small Cell Lung Cancer (SCLC): a meta-analysis of randomized trials. Cancers 2020; 12: 2645.

Indirizzi per la corrispondenza:
Dott. Gabriele Minuti
E-mail: gabriele.minuti@gmail.com
Dott. Alessio Stefani
E-mail: ale.stef92@gmail.com