

# **“IO CAMPUS - Gli Esperti si confrontano sulla gestione del Non Small Cell Lung Cancer. Corso 3”**

**14 dicembre 2023 – 13 dicembre 2024  
Provider: Clinical Forum - Id: n.11**

**CORSO DI FORMAZIONE A DISTANZA ASINCRONO:  
Id: 388426 - Edizione: 1**

RAZIONALE SCIENTIFICO .....	2
L'immunoterapia nel trattamento di prima linea del NSCLC nei pazienti “non-oncogene addicted” .....	3
Tavola rotonda: trattamento del paziente con NSCLC: quali differenze tra i Centri?.....	4
Esperienze cliniche sul trattamento di prima linea dei pazienti con NSCLC .....	4
Take home message - Definizione di un potenziale algoritmo terapeutico .....	4
DESTINATARI, DURATA E CREDITI FORMATIVI DEL CORSO .....	4
SEDE DELLA PIATTAFORMA ONLINE .....	4
OBIETTIVO FORMATIVO.....	4

## RAZIONALE SCIENTIFICO

Nell'ultimo decennio, l'immunoterapia si è dimostrata un valido approccio terapeutico per il carcinoma polmonare non a piccole cellule (NSCLC). Diversi studi clinici hanno stabilito l'efficacia del blocco del checkpoint immunitario (ICB), in particolare sotto forma di anticorpi anti-morte programmata 1 (PD-1), anticorpi anti-citotossici T-lymphocyte-associated protein 4 (CTLA-4) e anticorpi anti - anticorpi del ligando della morte programmata 1 (PD-L1). Molti studi hanno mostrato vantaggi in termini di sopravvivenza libera da progressione (PFS) e sopravvivenza globale (OS) con l'ICB da solo o in combinazione con la chemioterapia rispetto alla sola chemioterapia. L'identificazione di biomarcatori per prevedere la risposta all'immunoterapia continua a essere valutata. Il futuro dell'immunoterapia nel cancro del polmone continua a essere promettente con lo sviluppo di terapie combinate, terapie di modulazione delle citochine e terapie cellulari. Infine, prevediamo che i progressi innovativi della tecnologia, come l'intelligenza artificiale (AI) e l'apprendimento automatico, inizieranno a svolgere un ruolo nella cura futura dei pazienti con cancro ai polmoni.

La modulazione immunitaria è stata a lungo studiata come potenziale bersaglio terapeutico nella Nel 1909, Paul Ehrlich propose l'ipotesi che la trasformazione aberrante delle cellule fosse un processo intrinseco e comune, ma i meccanismi di difesa dell'ospite impedissero loro di trasformarsi in cancro. L'ipotesi di Paul Ehrlich fu ulteriormente perfezionata negli anni '50 e '60 da Lewis Thomas e Frank Burnet, i quali ipotizzarono che una risposta antigenica del sistema immunitario contro le cellule tumorali costituisse la base dell'ipotesi dell'immunosorveglianza del cancro. Verso la fine del XX secolo, questa ipotesi è stata ulteriormente plasmata nell'ipotesi dell'immunoediting del cancro, ampiamente conosciuta dalle sue tre "E": eliminazione, equilibrio e fuga. Le cellule normali subiscono una trasformazione maligna a causa di un numero qualsiasi di fattori, che induce l'espressione di antigeni associati al tumore che promuovono l'eliminazione immuno-correlata delle cellule maligne, classicamente indicata come immunosorveglianza. In un sottoinsieme di queste situazioni, il sistema immunitario non sarà in grado di sradicare completamente un gruppo di cellule maligne e queste cellule esisteranno in equilibrio. Infine, alcune di queste cellule subiranno una fuga immunitaria per svilupparsi infine in tumori clinicamente significativi.

La scoperta e la descrizione del percorso della morte programmata (PD) come mediatori dell'evasione immunitaria del tumore ha cambiato la traiettoria dell'immuno-oncologia. Il processo di attivazione delle cellule T inizia quando il recettore delle cellule T si impegna con l'antigene presentato da una delle principali proteine di istocompatibilità (MHC). Tuttavia, l'attivazione delle cellule T non si verifica a meno che non venga ricevuto un secondo segnale costimolatorio. D'altra parte, i punti di controllo inibitori, come CTLA-4 e PD-1, portano all'anergia o all'apoptosi delle cellule T quando vengono attivati. In condizioni normali, questi punti di controllo sono cruciali nel controllo dell'attivazione immunitaria e nella prevenzione del danno tissutale collaterale causato dall'autoimmunità. Negli stati di infiammazione cronica o cancro le cellule T esauste sovregolano l'espressione delle molecole inibitorie di CTLA-4 e PD-1. Gli anticorpi monoclonali contro CTLA-4, PD-1/PD-L1 sono progettati per rinvigorire le cellule T esauste e ripristinare l'eliminazione immuno-mediata delle cellule maligne, una strategia che ha molto successo contro più sottotipi tumorali incluso NSCLC (13-19).

Il Premio Nobel 2018 per la Fisiologia o la Medicina è stato assegnato a Drs. James P. Allison e Tasuku Honjo per il loro lavoro nel descrivere le vie dell'antigene 4 associato ai linfociti T citotossici (CTLA-4) e PD-1 come checkpoint e mostrare ulteriormente che l'inibizione di questi checkpoint migliora gli effetti antitumorali mediati dalle cellule T. Ipilimumab, un anticorpo anti-CTLA-4, ha ottenuto un'attenzione diffusa quando è stato dimostrato che migliora la sopravvivenza nel melanoma avanzato. Nivolumab, il primo anticorpo monoclonale (mAb) contro PD-1, ha dimostrato per la prima volta la sua utilità nel trattamento del melanoma metastatico, del carcinoma polmonare non a piccole cellule (NSCLC) e del carcinoma a cellule renali avanzato (RCC) e ha inoltre dimostrato un beneficio in termini di sopravvivenza in una varietà di tumori maligni come il carcinoma a cellule squamose della testa e del collo (HNSCC) tra gli altri. Un altro noto mAb PD-1, pembrolizumab, ha generato un'eccitazione simile. Pembrolizumab ha mostrato un'attività positiva in molti tumori, tra cui

melanoma, NSCLC, carcinoma mammario triplo negativo (TNBC) e HNSCC. Oltre a nivolumab e pembrolizumab, molti altri modulatori PD-1 e PD-L1 sono stati sviluppati e hanno mostrato attività nel carcinoma polmonare a piccole cellule (SCLC), nel carcinoma cutaneo a cellule squamose, nel carcinoma della vescica e nel TNBC.<sup>1</sup>

Nel contesto di prima linea, per i pazienti con NSCLC non squamoso e squamoso con PD-L1 tumorale elevato (PD-L1 TPS  $\geq$  50%) che sono asintomatici, che hanno un buon performance status e un basso carico di malattia, o hanno una malattia oligometastatica, appare preferibile l'immunoterapia a singolo agente (KEYNOTE-024, IMpower110, EMPOWER-Lung 1). Questa strategia di trattamento è associata a minori effetti collaterali e costi inferiori rispetto all'immunoterapia combinata o alla chemioimmunoterapia. Al contrario, per i pazienti con NSCLC che manifestano sintomi correlati al cancro clinicamente rilevanti (ad es. emottisi, mancanza di respiro, dolore correlato al cancro) o hanno una malattia voluminosa che richiede una risposta più rapida, appare preferibile la chemioimmunoterapia combinata (KEYNOTE-189, KEYNOTE-407, IMpower150, IMpower 130, CheckMate 9LA), indipendentemente dallo stato PD-L1. Per i pazienti con TMB tumorale elevato (TMB > 10 mut/MB), l'immunoterapia combinata (CheckMate 227) potrebbe essere presa in considerazione al posto dell'immunoterapia a singolo agente o della chemioimmunoterapia, a condizione che i pazienti non siano sostanzialmente sintomatici a causa della loro neoplasia. Se presentano sostanziali sintomi correlati al cancro e un TMB tumorale elevato, può essere preferita l'immunoterapia combinata con la chemioterapia (CheckMate 9LA). Inoltre, nei pazienti con istologia non squamosa, appaiono preferibili i regimi contenenti pemetrexed invece di quelli contenenti taxani, data la maggiore tollerabilità del primo. Tuttavia, per i pazienti con NSCLC non squamoso i cui tumori presentano alterazioni di EGFR o ALK o PD-L1 TPS < 1% e che hanno un carico elevato di metastasi epatiche, può essere presa in considerazione una terapia quadrupla con carboplatino, paclitaxel, atezolizumab e bevacizumab (IMpower150) di altri regimi, a condizione che i pazienti abbiano un eccellente performance status clinico. Infine, per i pazienti con un discreto performance status (performance status dell'Eastern Cooperative Oncology Group  $\geq$  2) e il cui tumore PD-L1 TPS è  $\geq$  1%, può essere presa in considerazione l'immunoterapia con agente singolo (KEYNOTE-042). È anche importante considerare il trattamento nell'ambito degli studi clinici disponibili, che aiuta ad espandere e sviluppare meglio nuove opzioni terapeutiche per i pazienti con NSCLC avanzato.

L'innovazione dell'immunoterapia ha inaugurato una serie di opzioni terapeutiche efficaci nel campo dell'oncologia e, così facendo, ha alzato l'asticella per la gestione del NSCLC metastatico. I progressi con l'immunoterapia hanno offerto ai pazienti con cancro del polmone miglioramenti sostanziali nella sopravvivenza e nella qualità della vita. La nostra speranza è che questo sia solo l'inizio di una nuova era nel riformulare il panorama della lotta contro il cancro ai polmoni.<sup>2</sup>

### ***L'immunoterapia nel trattamento di prima linea del NSCLC nei pazienti “non-oncogene addicted”***

L'immunoterapia ha rivoluzionato il paradigma terapeutico del carcinoma polmonare non a piccole cellule e ha migliorato la prognosi dei pazienti. Gli inibitori del checkpoint immunitario sono diventati rapidamente un trattamento di prima linea standard per la malattia metastatica non dipendente da oncogeni, sia come agente singolo che in strategie di combinazione. Tuttavia, solo pochi pazienti hanno benefici a lungo termine e la maggior parte di loro non risponde o sviluppa una malattia progressiva durante il trattamento. Pertanto, l'identificazione di biomarcatori predittivi e prognostici affidabili rimane cruciale per la selezione dei pazienti e per guidare le scelte terapeutiche. Nonostante le strategie di combinazione e i nuovi agenti aumentino ulteriormente i tassi di risposta, non è chiaro perché la maggior parte dei pazienti sviluppi una malattia progressiva. L'espressione di PD-L1 rimane il biomarcatore più utilizzato nella pratica clinica, ma da solo non può prevedere con precisione la risposta e la sopravvivenza durature, né può riflettere i complessi meccanismi che si verificano nella TME durante il trattamento con ICI. Ulteriori studi dovrebbero concentrarsi sull'identificazione di biomarcatori per la previsione delle risposte e delle resistenze al trattamento per ottimizzare la selezione dei pazienti e guidare le scelte terapeutiche.

<sup>1</sup> [Frontiers | Immunotherapy in non-small cell lung cancer: Past, present, and future directions \(frontiersin.org\)](https://www.frontiersin.org)

<sup>2</sup> [Immunotherapy for Advanced Non-Small Cell Lung Cancer: A Decade of Progress | American Society of Clinical Oncology Educational Book \(ascopubs.org\)](https://www.asco.org)

### ***Tavola rotonda: trattamento del paziente con NSCLC: quali differenze tra i Centri?***

Le differenze di modello organizzativo sorte nei SSR in virtù del "federalismo sanitario" si riflettono anche nel percorso del paziente con NSCLC e nell'approccio al trattamento; su questa considerazione, nell'ambito del corso è prevista una tavola rotonda per mettere a confronto questi diversi approcci e chiedersi cosa possa essere utile per migliorare la qualità della cura offerta.

### ***Esperienze cliniche sul trattamento di prima linea dei pazienti con NSCLC***

L'adozione delle nuove combinazioni di trattamento passa, come sempre, attraverso fasi progressive, legate al coinvolgimento dei Centri in studi registrativi o, in una realtà come quella europea in cui alla registrazione centralizzata corrispondono poi competenze "locali" degli enti regolatori nazionali, attività prodromiche all'introduzione nei prontuari dei singoli SSN. Le esperienze di questi Centri forniscono un'importante conoscenza perché permettono di unire al dato clinico la pratica all'interno di modelli organizzativi e di competenze simili.

Per condividere queste conoscenze è stato previsto un ampio momento di confronto sulle esperienze delle realtà ospedaliere per diverse tipologie di pazienti.

### ***Take home message - Definizione di un potenziale algoritmo terapeutico***

Una particolare modalità di "messaggi conclusivi" è proposta ai partecipanti al corso: una sintesi organica del percorso fatto in questo momento di studio per definire un potenziale algoritmo terapeutico per il paziente con NSCLC, un algoritmo che tenga conto dei risultati più recenti della ricerca, ma anche della realtà del nostro particolare modello sanitario.

## ***DESTINATARI, DURATA E CREDITI FORMATIVI DEL CORSO***

Il corso è indirizzato a Medici Chirurghi specializzati in Anatomia patologica, Malattie dell'apparato respiratorio, Medicina interna e Oncologia.

Durata complessiva della didattica del corso: **2 ore e 25 minuti**.  
Al corso sono stati assegnati **2 crediti formativi**.

## ***SEDE DELLA PIATTAFORMA ONLINE***

Il Corso di Formazione a Distanza "**IO CAMPUS – Gli Esperti si confrontano sulla gestione del Non Small Cell Lung Cancer. Corso 3**" è fruibile tramite il portale FaD di Clinical Forum al seguente indirizzo: [fad.clinicalforum.eu](http://fad.clinicalforum.eu).

La piattaforma attraverso cui viene erogato il Corso è ubicata: a Milano, in viale Gorizia, 22, presso la sede operativa del Provider Clinical Forum e presso Amazon Web Services (Dublino – IE, Francoforte – D).

## ***OBIETTIVO FORMATIVO***

Il corso FaD "**IO CAMPUS – Gli Esperti si confrontano sulla gestione del Non Small Cell Lung Cancer. Corso 3**" intende favorire, nelle équipes di Operatori sanitari che, a diverso titolo, si occupano di questi specifici e complessi pazienti, lo sviluppo delle conoscenze e delle competenze utili affinché possano essere messe in campo le attività e le procedure più idonee a promuoverne la migliore gestione, a fronte del possibile ventaglio di risorse disponibili, coerentemente con l'**obiettivo formativo n. 18 "Contenuti tecnico-professionali (conoscenze e competenze) specifici di ciascuna professione, di ciascuna specializzazione e di ciascuna attività ultraspecialistica, ivi incluse le malattie rare e la medicina di genere"**.