

Medicina personalizzata e tumore del polmone

Personalized Medicine and lung cancer

Riassunto

Lo sviluppo della medicina personalizzata (o di precisione) sta assumendo un ruolo sempre più importante nella gestione del cancro del polmone. Soprattutto per il tumore del polmone non a piccole cellule (*non-small cell lung cancer* o NSCLC), la medicina di precisione ha segnato un notevole miglioramento nella diagnostica, nel trattamento con farmaci più specifici e mirati e nella prognosi dei pazienti. L'approccio terapeutico è sempre più basato su una definizione il più possibile completa ed accurata del sottotipo istologico, sostenuta da indagini immunostochimiche e da una serie di indagini biomolecolari di tipo predittivo di risposta alle terapie mirate ai difetti genetici causali. La transizione dal paradigma di un tipo di chemioterapia standard valido per quasi tutti i pazienti ad un trattamento personalizzato è già una realtà nella gestione del NSCLC in stadio avanzato, e si sta estendendo a tutti gli stadi della malattia, migliorando considerevolmente la gestione clinica e la prognosi della maggior parte dei pazienti.

Summary

The development of personalised medicine is playing an increasingly important role in cancer prevention, tumour pathology diagnosis, availability of more specific treatments and improvement in the prognosis of patients with lung cancer, especially for those with non-small cell lung cancer (NSCLC). The approach to a treatment decision is done by performing a complete and accurate histological subtyping, supported by predictive immunohistochemistry and the assessment of relevant biomarkers by different tests. The paradigm shift from chemotherapy for almost all patients to a more personalised treatment is nowadays routine practice in the management of NSCLC in advanced stage. However, it is extending to all stages of NSCLC, improving the outcome of the majority of patients with lung cancer.

La medicina personalizzata, o di precisione, è un approccio emergente nella cura dei pazienti con patologie croniche o non curabili, basato sulle caratteristiche intrinseche dell'individuo, incluso il profilo genetico. Il suo obiettivo è quello di trattare il paziente con i farmaci più adatti e nel momento migliore, tenendo conto delle caratteristiche intrinseche del singolo paziente durante il corso della malattia.

Il tumore del polmone è attualmente la causa più comune di morte per cancro nel mondo, con più di 1,4 milioni di decessi l'anno.

Il tumore del polmone è attualmente la causa più comune di morte per cancro nel mondo, con più di 1,4 milioni di decessi l'anno. Nonostante i miglioramenti nella

diagnostica e nella disponibilità di nuovi trattamenti, la sopravvivenza a cinque anni rimane limitata, con valori di circa il 16% negli Stati Uniti. Tradizionalmente, il cancro del polmone è classificato in sottogruppi sulla base dell'aspetto istologico: nel carcinoma a piccole cellule (*small cell lung cancer* o SCLC, che rappresenta circa il 15% dei casi) e nel carcinoma non a piccole cellule (*non-small cell lung cancer* o NSCLC) che rappresenta la grande maggioranza dei casi. In realtà la categoria NSCLC è un raggruppamento difficile da giustificare, in quanto racchiude una varietà di neoplasie (soprattutto carcinomi squamosi ed una varietà di adenocarcinomi) con aspetti istologici e caratteri biomolecolari assai differenti, come sottolineato dalla attuale classificazione WHO del 2015. La maggior parte dei casi di tumore del polmone sono oggi NSCLC (85%), di cui il 40% sono adenocarcinomi (AC), car-



Cristian Ortiz-Villalón^{1,2}

¹ Department of Pathology and cytology, Karolinska University Hospital-Sweden; ² Department of Oncology-Pathology (OnkPat), K7, Karolinska Institute-Sweden

Parole chiave

Medicina personalizzata •
NSCLC • ALK • EGFR •
Marcatori molecolari • Istologia

Key words

Personalised medicine •
NSCLC • ALK • EGFR •
Molecular markers • Histology

Ricevuto il 14-7-2016.

Accettato il 18-7-2016.



Cristian Ortiz-Villalón
Department of Pathology and
Cytology
Karolinska University Hospital
Solna, 171 76 Stockholm (Sweden)
cristian.ortiz-villalon@karolinska.se

cinomi a cellule squamose nel 25%, e tra il 10 e il 15% sono carcinomi a grandi cellule (*large cell carcinoma* o LCC) ^{1 2}. La prognosi del carcinoma polmonare è determinata in parte dall'istotipo ma soprattutto dallo stadio al momento della diagnosi; purtroppo, ancora oggi, la maggior parte dei pazienti sono diagnosticati in una fase avanzata della malattia, con risultati di sopravvivenza limitati ³.

L'istotipo dei tumori polmonari gioca un ruolo molto importante nella scelta della terapia in pazienti con NSCLC avanzato, dove una corretta e precisa caratterizzazione del sottotipo è cruciale per ottimizzare la risposta alla chemioterapia.

L'istotipo dei tumori polmonari gioca un ruolo molto importante nella scelta della terapia in pazienti con NSCLC avanzato, dove una corretta e precisa caratterizzazione del sottotipo (caratterizzazione istologica) è cruciale per ottimizzare la risposta alla chemioterapia ⁴. Ad esempio, è stato dimostrato che il pemetrexed è più efficace in pazienti con adenocarcinoma polmonare ⁵, mentre il trattamento con bevacizumab in pazienti con carcinoma a cellule squamose è gravato da un elevato rischio di sanguinamento ⁶.

La caratterizzazione molecolare dei tumori polmonari sta assumendo in questo senso un ruolo sempre più importante. Le indagini di istopatologia e di analisi molecolare dei materiali biotici sono sempre più mirate allo studio delle mutazioni genetiche che sono alla base del cancro del polmone e delle molecole che sono responsabili o la conseguenza di tali mutazioni. Queste nuove metodologie hanno portato allo sviluppo di nuovi trattamenti specifici e mirati, con una diversa stratificazione dei pazienti e nuove strategie di monitoraggio della malattia ⁷.

Mutazioni di rilevanza clinica nell'adenocarcinoma

Il sequenziamento genomico degli adenocarcinomi polmonari ha identificato un'ampia varietà di mutazioni di geni connesse allo sviluppo ed alla proliferazione delle cellule neoplastiche tra cui le più rilevanti dal punto di vista terapeutico sono le mutazioni dell'EGFR (*epidermal growth factor receptor*), l'attivazione di KRAS (*Kirsten rat sarcoma viral oncogene homolog*), l'attivazione di BRAF, l'attivazione di stk11, PI3KCA, e varie traslocazioni fra cui quelle che coinvolgono i geni di fusioni RET ("rearranged during transfection") ALK e ROS1 ^{8 9} (Tabella I).

Tabella I. Terapie molecolari mirate e corrispondenti biomarker nel tumore del polmone non a piccole cellule (*non small cell lung cancer* o NSCLC).

| Tipo di agente | Molecola specifica | Biomarcatore | Farmaco |
|---|---|--|--|
| • Inibitore della tirosin chinasi di EGFR | Tirosina chinasi del EGFR | Mutazioni del gene di EGFR | Gefitinib, erlotinib, afatinib, osimertinib. |
| • Inibitore della tirosina chinasi di ALK | Proteine di fusione ALK Proteine di fusione ROS1 | Espressione della proteina di fusione ALK Traslocazione ALK (fusione) Traslocazione ROS1 (fusione) | Crizotinib |
| • Anticorpo monoclonale anti-EGFR | Dominio extracellulare EGFR | Espressione della proteina EGFR | Cetuximab |
| • Inibitore di BRAF | Serin-treonin chinasi di B-raf | Mutazione BRAF MEK | Vemurafenib |
| • Anticorpo monoclonale anti-MET | Tirosin chinasi del recettore MET | Espressione della proteina MET, numero di copie del gene MET | MetMAb |
| • Inibitore di HER2 | Tirosin chinasi del recettore erbB-2 | Mutazione o amplificazione HER2 | Trastuzumab Lapatinib |
| • Inibitore Pan-kinasi | VEGFR, EGFR, RET, BRAF, CRAF | Fusione KIF5B-RET Mutazione KRAS e LKB1 | Vandetanib, Sorafenib, Sunitinib |
| • Inibitore PI3K | Complesso lipidico – chinasi PI3K | Mutazione PI3K | In fase di studio |
| • Inibitore mTOR | mTOR Serine-treonine chinasi | Espressione mTOR | Rapamicin |
| • Inibitore MEK | MEK1/2 chinasi | Espressione MEK, Mutazione KRAS, LKB1 e BRAF. | Selumetinib |
| • Inibitore PD1/PD-L1 | PD-L1 | Checkpoint immunitario PD1/ PD-L1 | Nivolumab Pembrolizumab Durvalumab Atezolizumab |

EGFR: epidermal growth factor receptor; ALK: anaplastic lymphoma kinase; ROS1: proto-oncogene della tirosin chinasi ROS; BRAF: proto-oncogene della serin-treonin chinasi B-Raf; MEK: protein-chinasi chinasi mitogeno-attivata; MET: proto oncogene della tirosin chinasi del recettore MET; HER2: gene della tirosin chinasi del recettore erbB-2; VEGFR: vascular endothelial growth factor receptor; RET: proto oncogene "rearranged during transfection" della tirosin chinasi RET; CRAF: proto oncogene della serin-tirosin chinasi del recettore CRAF; PI3K: fosfoinositide 3-chinasi; LKB1: gene oncosoppressore umano LKB1; PD1/PD-L1: programmed cell death-1 ligand.

Analisi delle mutazioni nel NSCLC hanno rivelato la presenza di mutazioni KRAS in circa il 25% dei casi ¹⁰, ma attualmente non esistono terapie mirate già in commercio per tali alterazioni. È noto tuttavia che le mutazioni di KRAS sono fortemente associate a resistenza agli inibitori delle tirosin-chinasi (*tyrosin-kinase inhibitors* o TKI) ¹¹ ed alla presenza di altri proto-oncogeni, come l'amplificazione di HER2 (*human epidermal growth factor receptor 2*) o MET/HGF (*hepatocyte growth factor*) ^{12 13} (Figura 1).

Il sequenziamento genomico degli adenocarcinomi polmonari ha identificato un'ampia varietà di mutazioni di geni connesse allo sviluppo ed alla proliferazione delle cellule neoplastiche.

Altre mutazioni, invece, sono già oggi target terapeutici che riescono spesso ad assicurare un'efficacia clinica ed una sopravvivenza superiori alla chemioterapia convenzionale, oltre ad un profilo di tollerabilità di molto superiore nei pazienti con malattia in fase avanzata. I TKI mirati alle proteine mutate di EGFR ne rappresentano il classico paradigma: è stato dimostrato che il gefitinib assicura una *progression-free survival* a 12 mesi nel 24,9% dei pazienti trattati con il TKI rispetto al gruppo di controllo trattato solo con chemioterapia convenzionale, che invece mo-

strava una percentuale di pazienti con malattia stabile a 12 mesi del 6,7% ¹⁴.

I geni di fusione derivati da traslocazioni cromosomiche producono proteine che a loro volta hanno una forte azione oncogenica. Uno dei più importanti esempi di questo tipo è la traslocazione del gene ALK, associato al EML4, che porta all'attivazione ed espressione esagerata delle tirosin chinasi ALK ¹⁵⁻¹⁸. Gli adenocarcinomi polmonari che sono causati da questa traslocazione rappresentano circa il 3-6% dei pazienti con NSCLC. Per questi pazienti, il crizotinib, un altro TKI, ha dimostrato di avere un effetto positivo ed è stato approvato dalla Food and Drug Administration (Dipartimento di alimenti e drud amministrazione-USA) statunitense per l'uso clinico nei pazienti in stadio IV. È da notare che la prevalenza dei tumori con traslocazione ed attivazione ALK aumenta tra il 10 e il 20% nei pazienti giovani non-fumatori con adenocarcinoma polmonare ¹⁹.

Uno studio di fase III con 347 pazienti con NSCLC che esprimevano EML4-ALK positività ha mostrato un sostanziale miglioramento della *progression-free survival* con crizotinib rispetto alla chemioterapia convenzionale, con 7,7 mesi rispetto ai 3 mesi in pazienti trattati con pemetrexeb o docetaxel, con una riduzione del 51% del rischio di progressione della malattia ^{20 21}. La risposta valutata mediante imaging ha mostrato un aumento della *progression-free survival* del 65% in pazienti trattati con crizotinib, rispet-

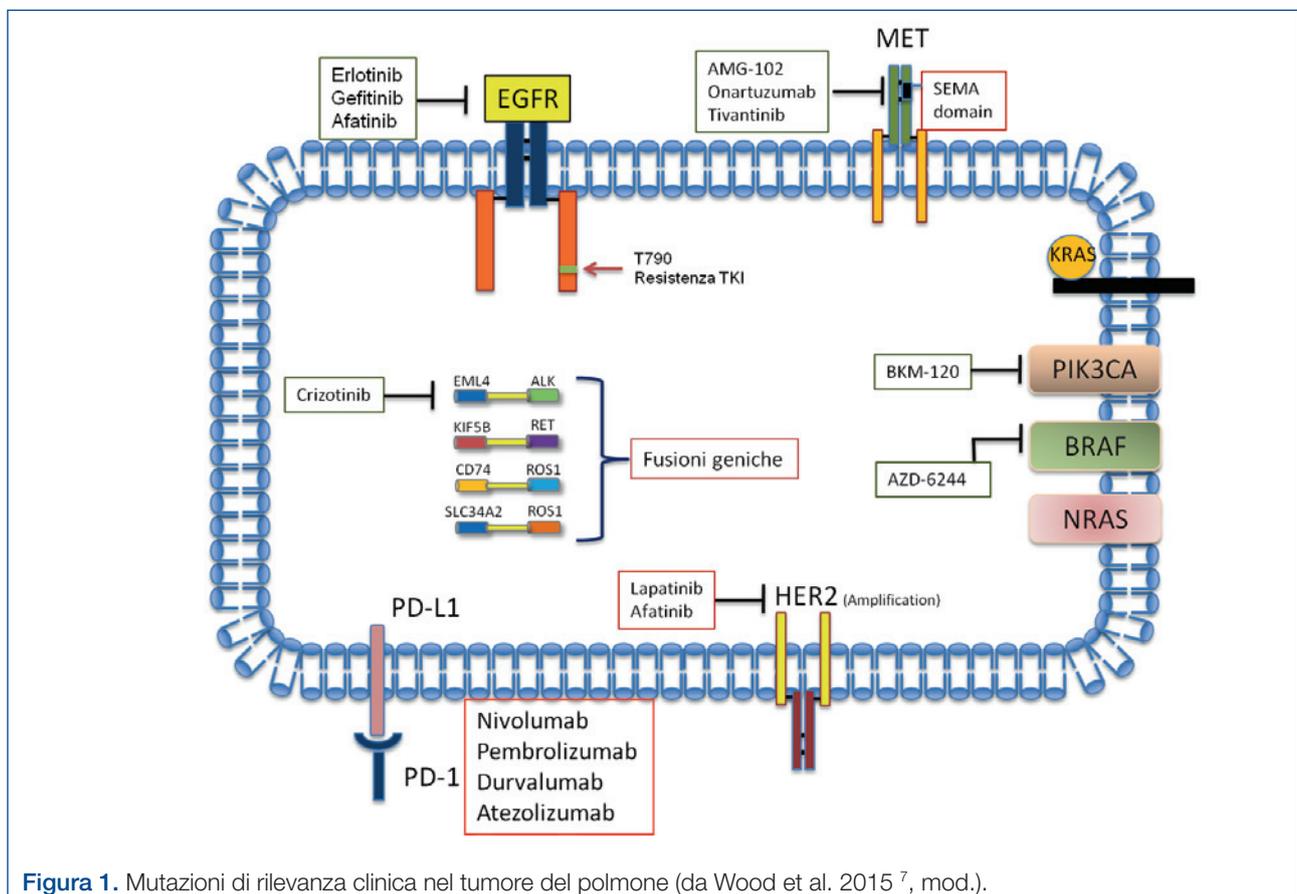


Figura 1. Mutazioni di rilevanza clinica nel tumore del polmone (da Wood et al. 2015 ⁷, mod.).

to al 20% dei pazienti non trattati col TKI, osservando molto spesso una chiara riduzione delle lesioni tumorali (Figura 2).

Le mutazioni di EGFR sono presenti in circa il 15% degli adenocarcinomi polmonari, sono più frequenti nelle donne e nei non fumatori e vengono diagnosticate in fase avanzata nella maggior parte dei casi.

Le mutazioni di EGFR sono presenti in circa il 15% degli adenocarcinomi polmonari, soprattutto in quelli

ad istologia papillare e lepidica, sono più frequenti nelle donne e nei non fumatori e vengono diagnosticate in fase avanzata nella maggior parte dei casi^{22,23}. Le mutazioni interessano principalmente l'esone 21 (soprattutto la mutazione L858), e l'esone 19, ove si verificano delle microdelezioni che coinvolgono principalmente il tratto ELREA²⁴.

Più raramente, le mutazioni coinvolgono l'esone 18 e 21 (soprattutto la T790M). Tali mutazioni, ad eccezione della mutazione T790M, sono predittive di sensibilità del tumore alla terapia con (TKI).

I TKI di prima generazione (erlotinib e gefitinib) sono attualmente la terapia di prima linea nel trattamento

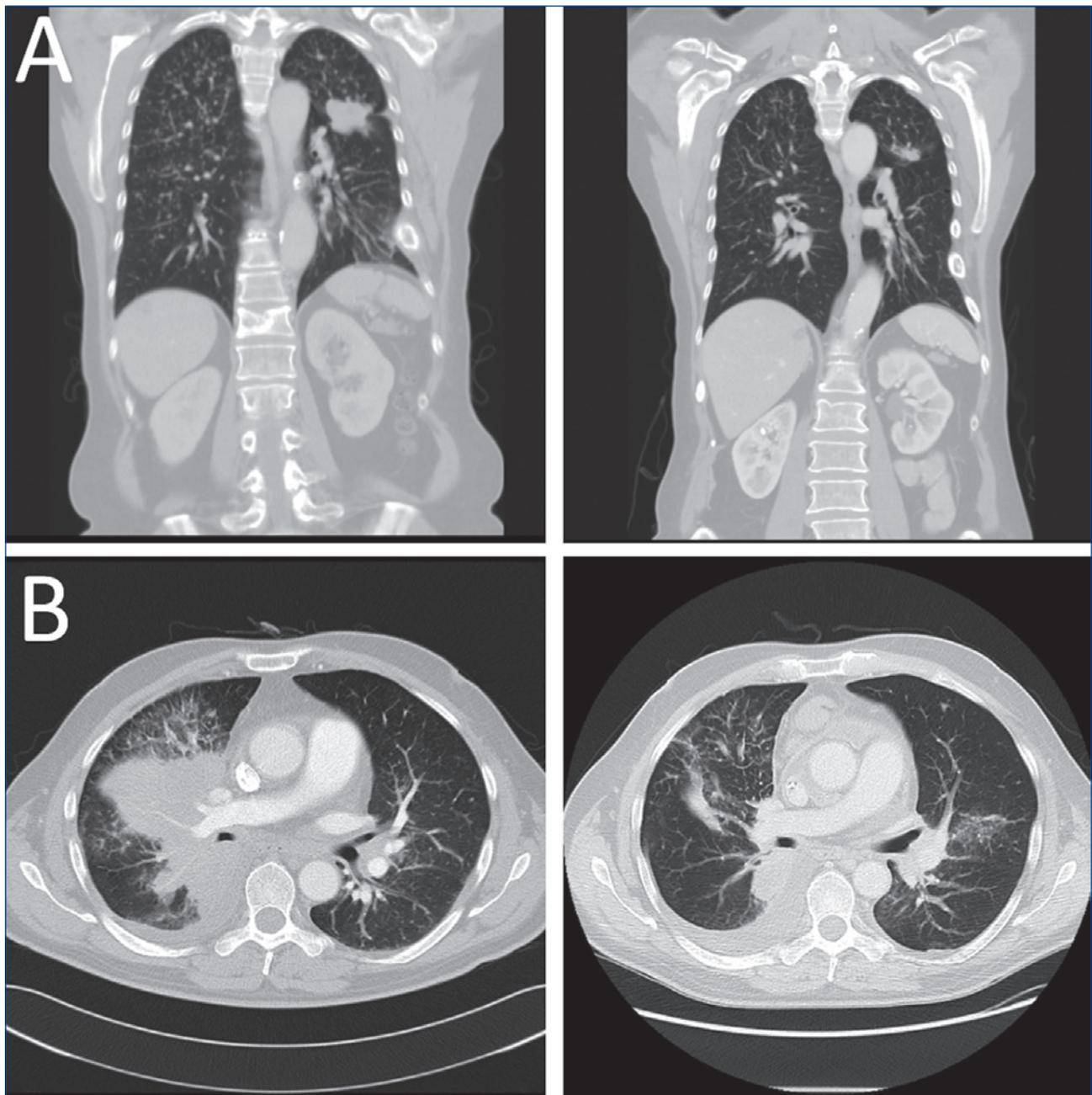


Figura 2. A) Risposta clinica dopo 3 mesi di trattamento con erlotinib in un paziente con adenocarcinoma polmonare con mutazione del gene di EGFR. B) Risposta clinica dopo 3 mesi di trattamento con crizotinib in un paziente con adenocarcinoma polmonare con traslocazione del gene ALK.

dell'adenocarcinoma polmonare con mutazioni del gene EGFR, in quanto numerosi studi hanno confermato che questi farmaci consentono importanti vantaggi in termini di sopravvivenza e di qualità di vita^{14,25}. Recentemente è stato introdotto un nuovo TKI, l'afatinib, che è un inibitore covalente irreversibile di EGFR. Diversi studi hanno mostrato una maggiore efficacia nei pazienti con mutazioni di EGFR trattati con afatinib rispetto alla chemioterapia tradizionale, in termini di miglioramento della qualità della vita, controllo dei sintomi, ottimizzazione della dose, sopravvivenza e minore incidenza di effetti collaterali²⁶⁻³⁰.

Nonostante il miglioramento della sopravvivenza ottenuto con questi preparati "mirati" di prima generazione, una percentuale elevata di pazienti sviluppa resistenza a questi farmaci nel corso del trattamento. Spesso tale resistenza è dovuta alla comparsa della mutazione T790M: tale mutazione compare nel 50% dei casi trattati con TKI di prima generazione³¹⁻³³. È stato dimostrato che lo sviluppo di resistenza ai TKI per EGFR è un processo acquisito e dinamico che richiede la contaminante somministrazione dei farmaci: è stata osservata la recidiva di cloni di cellule tumorali che sono sensibili al trattamento con TKI dopo una sospensione del trattamento stesso³⁴, un fenomeno questo che potrebbe spiegare la risposta dei pazienti ri-trattati a distanza di tempo³⁵.

Alterazioni molecolari nel carcinoma polmonare a cellule squamose o squamocellulare (SCC)

Il carcinoma polmonare a cellule squamose (SCC) costituisce il 30% dei NSCLC. Ad oggi poche terapie personalizzate sono state utilizzate nel SCC. Si è dimostrato che alcune mutazioni somatiche come PIK3CA (6,5%) o PTEN (10,2%) sono più frequenti nel SCC³⁶. Questo suggerisce che potenziali inibitori contro PI3KCA possano essere efficaci nel trattamento del SCC. Studi di sequenziamento in biopsie di SCC hanno identificato il gene mutato discoidin-dominio del recettore-2 (DDR2) in 3,8% di tutte le linee cellulari e nei tessuti studiati³⁷. Altre alterazioni genomiche rilevate nel SCC includono TP53 (90% dei tumori) e l'inattivazione del soppressore tumorale CDKN2A (72%). Al momento non sono disponibili terapie mirate per queste mutazioni, ma è probabile che queste diverranno disponibili nei prossimi anni.

Alterazioni molecolari nel carcinoma polmonare a piccole cellule (SCLC)

Il carcinoma polmonare a piccole cellule (*small cell lung cancer* o SCLC) è un tipo di cancro del polmo-

ne molto aggressivo, che dà metastasi precoci con un elevato indice di proliferazione cellulare. Attualmente, siamo ancora in una fase iniziale di identificazione delle amplificazioni e fusioni geniche che potrebbero essere geni candidati per la terapia di precisione in questa forma di cancro del polmone. Analisi molecolari di tessuti di SCLC hanno identificato un gene di fusione, RLF/MYCL1 e sovra-espressione di MYCL1, SOX2 e SOX4³⁸.

L'alterata espressione di PD-L1 associata alla terapia del cancro del polmone

Risultati promettenti sono stati ottenuti nel trattamento del NSCLC con trattamenti mirati ai cosiddetti "checkpoint immunitari" quali il PD1/PD-L1 (*Programmed death-1/Programmed death-ligand 1*).

Risultati promettenti sono stati ottenuti nel trattamento del NSCLC con trattamenti mirati ai cosiddetti "checkpoint immunitari" quali il PD1/PD-L1.

Le molecole della *pathway* PD1/PD-L1 sono state recentemente riconosciute come un critico meccanismo inibitorio dell'apoptosi cellulare mediata dai linfociti T ed importanti per il mantenimento di condizioni di immunosoppressione locale. Solo un gruppo limitato di pazienti risponde a questi trattamenti: l'identificazione di biomarker in grado di identificare il blocco di checkpoint della risposta immune è essenziale per predire la risposta a questi trattamenti. La valutazione dell'espressione di PD-L1 con tecniche di immunohistochimica tissutale è stata proposta come un possibile marker in questo contesto, ma il suo uso pone molte domande e difficoltà sia per il patologo che per il clinico³⁹. Alcuni studi hanno mostrato che la chemioterapia potrebbe indurre l'espressione di PD-L1, così che tumori all'inizio "PD-L1 negativi" alla biopsia al momento della diagnosi potrebbero diventare "PD-L1 positivi" dopo il trattamento con chemioterapici ed al momento della progressione di malattia o recidiva. C'è bisogno di una più approfondita comprensione di questi fenomeni, che andranno caratterizzati con studi appropriatamente disegnati. Al momento sono in fase di studio 4 nuovi farmaci mirati alla *pathway* PD1/PD-L1, ognuno dei quali ha il suo biomarker in formato commerciale per immunohistochimica: Nivolumab anti-PD-L1 (con biomarker clone 28-8 Dako), Pembrolizumab anti-PD-L1 (con biomarker clone 22C3 Dako), Durvalumab anti-PD-L1 (con biomarker clone SP263, Ventana) e Atezolizumab anti-PD-L1 (con biomarker clone SP142, Ventana)^{40,41}.

Materiali biotici e analisi molecolare

Le analisi predittive vengono di solito eseguite sui materiali biotici usati per la diagnosi di istotipo, e di solito si tratta di materiali molto limitati: per questo è necessaria una stretta collaborazione tra il patologo ed il clinico per decidere come analizzare il materiale.

La disponibilità di terapie mirate e la condizione clinica sono i fattori principali nella scelta di quali test eseguire, in quale ordine ed in quale momento della storia clinica del singolo paziente.

In generale, la disponibilità di terapie mirate e la condizione clinica sono i fattori principali nella scelta di quali test eseguire, in quale ordine ed in quale momento della storia clinica del singolo paziente.

L'esecuzione di un test predittivo può essere decisa in seno ad una conferenza multidisciplinare, al momento della diagnosi, o in un secondo momento. Le analisi molecolari dovrebbero essere eseguite in maniera sequenziale, per risparmiare materiali e costi, partendo dal test con la più alta probabilità pre-test di risultare positivo, e procedendo secondo precisi algoritmi. Questo è un processo che richiede tempo e diversi passaggi; oggi sono disponibili nuove piattaforme tecnologiche che permettono l'analisi simultanea di più biomarker, e che possono ridurre in maniera considerevole i tempi delle indagini.

La differenziazione e la eterogenea distribuzione delle cellule tumorali all'interno di una massa tumorale è un fattore importante da tenere in considerazione sia al momento delle procedure biotiche che al momento delle analisi molecolari: è fondamentale che il tessuto analizzato sia rappresentativo della composizione del tumore, e che le analisi molecolari siano mirate ai geni più rilevanti per il singolo quadro clinico e per il singolo paziente⁴².

Prima di iniziare l'analisi del materiale biotico, è fondamentale assicurarsi che questo contenga tessuto tumorale: per questo è necessario fissare il materiale in formalina, prepararne il blocco, sezionarlo e colorarlo con ematossilina-eosina, ed esaminarlo al microscopio: solo dopo questo passaggio è possibile eseguire le analisi immunoistochimiche e molecolari⁴³. Bisogna tener conto che ogni passaggio (analisi morfologica al microscopio, immunoistochimica ed analisi molecolari) richiede almeno una sezione di tessuto, per cui spesso il patologo ha solo un campione disponibile per eseguire le analisi predittive, che vanno eseguite nel miglior modo possibile e secondo protocolli standardizzati per ottenere i risultati più attendibili (Tabella I). A questo scopo è necessario ottimizzare l'uso dei materiali sin dall'inizio delle procedure, dalla biopsia alle analisi predittive, per assicurare un risultato con valore clinico attendibile durante tutto il flusso diagnostico.

Il futuro della terapia personalizzata nel NSCLC

L'importanza di una medicina mirata e di precisione nella gestione dei pazienti con NSCLC viene riconosciuta come una priorità, con la necessità di una collaborazione tra clinici e laboratoristi per integrare la diagnostica molecolare nella diagnostica di routine nella pratica clinica oncologica.

L'importanza di una medicina mirata e di precisione nella gestione dei pazienti con NSCLC viene riconosciuta come una priorità.

Numerosi studi clinici sono in corso per valutare l'efficacia di diversi farmaci basati sulla medicina di precisione per il cancro del polmone. Lo studio BATTLE in pazienti con NSCLC in stadio IIIB/IV è un ottimo esempio di potenziale beneficio per i pazienti trattati con la medicina personalizzata; questo studio ha dimostrato che i trattamenti mirati, basati su caratterizzazione molecolare, erano in grado di stabilizzare per almeno 8 settimane tumori polmonari in fase di forte progressione e resistenti alla terapia tradizionale⁴⁴.

Il successo della terapia di precisione del tumore del polmone dipenderà anche dalla possibilità di diagnosticare ed aggirare i fenomeni di resistenza al trattamento. Questi sono dovuti a meccanismi di resistenza intrinseca e tumore-acquisita. Ad esempio, è noto che le forme di NSCLC con traslocazione EML4-ALK vanno incontro a resistenza acquisita in seguito a trattamento iniziale con crizotinib; questo ha portato allo sviluppo di inibitori EML4-ALK di seconda generazione.

L'uso di inibitori di EGFR può portare alla resistenza attraverso la mutazione secondaria di EGFR o attraverso amplificazione dell'oncogene MET, un fenomeno che è stato descritto solo recentemente⁴⁵.

L'identificazione di questi meccanismi di resistenza è fondamentale per la messa a punto di terapie di seconda linea o per usare terapie di combinazione nei tumori con sottopopolazioni cellulari resistenti.

Le nuove acquisizioni nel campo della terapia personalizzata rappresentano un'area di grande interesse per lo studio del cancro del polmone.

Le nuove acquisizioni nel campo della terapia personalizzata rappresentano un'area di grande interesse per lo studio del cancro del polmone, con varie applicazioni; questo approccio sembra in grado di offrire miglioramenti sostanziali per i pazienti con uno specifico profilo genetico che possa essere "target" di una terapia specifica.

L'importanza della terapia personalizzata nel cancro del polmone è già oggi dimostrata dalla rapida in-

tegrazione di diagnostica di precisione e terapie individualizzate nella pratica clinica di routine. Tutto questo ci fa sperare che ci stiamo avvicinando ad un'epoca in cui la decisione sul trattamento da seguire sarà basata sul profilo molecolare del tumore (o "firma del tumore") associato al sottotipo istologico per tutti i tumori del polmone, e che questo permetterà un notevole miglioramento della sopravvivenza e della qualità della vita dei nostri pazienti.

Bibliografia

- Ginsberg MS, Grewal RK, Heelan RT, et al. *Lung cancer*. *Radiol Clin North Am* 2007;45:21-43.
- Novaes FT, Cataneo DC, Ruiz Junior RL, et al. *Lung cancer: histology, staging, treatment and survival*. *J Bras Pneumol* 2008;34:595-600.
- Youlden DR, Cramb SM, Brade PD, et al. *The international epidemiology of lung cancer: geographical distribution and secular trends*. *J Thorac Oncol* 2008;3:819-31.
- Kerr KM. *Personalized medicine for lung cancer: new challenges for pathology*. *Histopathology* 2012;60:531-46.
- Scagliotti GV, Parikh P, Pawel JV, et al. *Phase III study comparing cisplatin plus gemcitabine with cisplatin plus premedicated in chemotherapy-naïve patients with advanced-stage non-small cell lung cancer*. *J Clin Oncol* 2008;26:1-10.
- Johnson DH, Fehrenbacher L, Novotny WF, et al. *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;22:2184-91.
- Wood SL, Pernemalm M, Crosbie PA, et al. *Molecular histology of lung cancer: from targets to treatments*. *Cancer Treat Rev* 2015;41:361-75.
- Pietanza MC, Ladanyi M. *Bringing the genomic landscape of small-cell lung cancer into focus*. *Nat Genet* 2012;44:1074-5.
- Zimmermann S, Peters S. *Going beyond EGFR*. *Ann Oncol* 2012;23(Suppl 10):x197-203.
- Naidoo J, Drilon A. *KRAS-mutant lung cancers in the era of targeted therapy*. *Adv Exp Med Biol* 2016;893:155-78.
- Pao W, Wang TY, Riely GJ, et al. *KRAS mutations and primary resistance of lung adenocarcinomas to gefitinib or erlotinib*. *PLoS Med* 2005;2:e17.
- Yang Y, Wislez M, Fujimoto N, et al. *A selective small molecule inhibitor of c-Met, PHA-665752, reverses lung premetastatic induced by mutant K-ras*. *Mol Cancer Ther* 2008;7:952-60.
- Webb CP, Taylor GA, Jeffers M, et al. *Evidence for a role of Met-HGF/SF during Ras-mediated tumorigenesis/metastasis*. *Oncogene* 1998;17:2019-25.
- Mok TS, Wu YL, Thongprasert S, et al. *Gefitinib or carboplatin-paclitaxel in pulmonary adenocarcinoma*. *N Engl J Med* 2009;361:947-57.
- Palmer RH, Vernersson E, Grabbe C, et al. *Anaplastic lymphoma kinase: signalling in development and disease*. *Biochem J* 2009;420:345-61.
- Horn L, Pao W. *EML4-ALK: honing in on a new target in nonsmall-cell lung cancer*. *J Clin Oncol* 2009;27:4232-5.
- Camidge DR, Kono SA, Flacco A, et al. *Optimizing the detection of lung cancer patients harbouring anaplastic lymphoma kinase (ALK) gene rearrangements potentially suitable for ALK inhibitor treatment*. *Clin Cancer Res* 2010;16:5581-90.
- Yi ES, Boland JM, Maleszewski JJ, et al. *Correlation of immunohistochemistry (IHC) and fluorescent in-situ hybridization (FISH) for ALK gene rearrangement in non-small cell lung carcinoma: IHC score algorithm for FISH*. *J Thorac Oncol* 2011;6:459-65.
- Shaw AT, Yeap BY, Mino-Kenudson M, et al. *Clinical features and outcome of patients with non-small-cell lung cancer who harbor EML4-ALK*. *J Clin Oncol* 2009;27:4247-53.
- Shaw AT, Kim DW, Nakagawa K, et al. *Crizotinib versus chemotherapy in advanced ALK-positive lung cancer*. *N Engl J Med* 2013;368:2385-94.
- Solomon BJ, Mok T, Kim DW, et al. *First-line crizotinib versus chemotherapy in ALK-positive lung cancer*. *N Engl J Med* 2014;371:2167-77.
- Xu J, He J, Yang H, et al. *Somatic mutation analysis of EGFR, KRAS, BRAF and PIK3CA in 861 patients with non-small cell lung cancer*. *Cancer Biomark* 2011-2012;10:63-9.
- Girard N, Sima CS, Jackman DM, et al. *Nomogram to predict the presence of EGFR activating mutation in lung adenocarcinoma*. *Eur Respir J* 2012;39:366-72.
- Rosell R, Moran T, Queralt C, et al. *Screening for epidermal growth factor receptor mutations in lung cancer*. *N Engl J Med* 2009;361:958-67.
- Fukuoka M, Wu YL, Thongprasert S, et al. *Biomarker analyses and final overall survival results from a phase III, randomized, open-label, first-line study of gefitinib versus carboplatin/paclitaxel in clinically selected patients with advanced non-small-cell lung cancer in Asia (IPASS)*. *J Clin Oncol* 2011;29:2866-74.
- Wu YL, Zhou C, Hu CP, et al. *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;15:213-22.
- Yang JC, Hirsh V, Schuler M, et al. *Symptom control and quality of life in LUX-Lung 3: a phase III study of afatinib or cisplatin/pemetrexed in patients with advanced lung adenocarcinoma with EGFR mutations*. *J Clin Oncol* 2013;31:3342-50.
- Hirsh V, Cadranel J, Cong XJ, et al. *Symptom and quality of life benefit of afatinib in advanced non-small-cell lung cancer patients previously treated with erlotinib or gefitinib: results of a randomized phase II/III trial (LUX-Lung 1)*. *J Thorac Oncol* 2013;8:229-37.
- Katakami N, Atagi S, Goto K, et al. *LUX-Lung 4: a phase II trial of afatinib in patients with advanced non-small-cell lung cancer who progressed during prior treatment with erlotinib, gefitinib, or both*. *J Clin Oncol* 2013;31:3335-41.
- Yang JC, Shih JY, Su WC, et al. *Afatinib for patients with lung adenocarcinoma and epidermal growth factor receptor mutations (LUX-Lung 2): a phase 2 trial*. *Lancet Oncol* 2012;13:539-48.
- Tokumo M, Toyooka S, Kiura K, et al. *The relationship between epidermal growth factor receptor mutations and clinicopathologic features in non-small cell lung cancers*. *Clin Cancer Res* 2005;11:1167-73.
- Kobayashi S, Boggon TJ, Dayaram T, et al. *EGFR mutation and resistance of non-small-cell lung cancer to gefitinib*. *N Engl J Med* 2005;352:786-92.
- Sharma SV, Bell DW, Settleman J, et al. *Epidermal growth factor receptor mutations in lung cancer*. *Nat Rev Cancer* 2007;7:169-81.
- Sequist LV, Waltman BA, Dias-Santagata D, et al. *Genotypic and histological evolution of lung cancers acquiring resistance to EGFR inhibitors*. *Sci Transl Med* 2011;3:75ra26.
- Yoshimoto A, Inuzuka K, Kita T, et al. *Remarkable effect of gefitinib retreatment in a patient with nonsmall cell lung cancer who had a complete response to initial gefitinib*. *Am J Med Sci* 2007;333:221-5.
- Kan Z, Jaiswal BS, Stinson J, et al. *Diverse somatic mutation*

patterns and pathway alterations in human cancers. Nature 2010;466:869-73.

37. Hammerman PS, Sos ML, Ramos AH, et al. *Mutations in the DDR2 kinase gene identify a novel therapeutic target in squamous cell lung cancer.* Cancer Discov 2011;1:78-89.
38. Rudin CM1, Durinck S, Stawiski EW, et al. *Comprehensive genomic analysis identifies SOX2 as a frequently amplified gene in small-cell lung cancer.* Nat Genet 2012;44:1111-6.
39. Chen DS, Irving BA, Hodi FS, et al. *Molecular pathways: next-generation immunotherapy - inhibiting programmed death-ligand 1 and programmed death-1.* Clin Cancer Res 2012;18:6580-7.
40. Brahmer J, Reckamp KL, Baas P, et al. *Nivolumab versus Docetaxel in advanced squamous-cell non-small-cell lung cancer.* N Engl J Med 2015;373:123-35.
41. Kerr KM, Nicolson MC. *Non-small cell lung cancer, PD-L1, and the pathologist.* Arch Pathol Lab Med 2016;140:249-54.
42. Gomez-Roca C, Reynaud CM, Penault-Llorca F et al. *Differential expression of biomarkers in primary non-small cell lung cancer and metastatic sites.* J Thorac Oncol 2009;4:1212-20.
43. Bussolati G, Leonardo E. *Technical pitfalls potentially affecting diagnoses in immunohistochemistry.* J Clin Pathol 2008;61:1184-92.
44. Kim ES, Herbst RS, Wistuba II, et al. *The BATTLE trial: personalizing therapy for lung cancer.* Cancer Discov 2011;1:44-53.
45. Pao W, Chmieleki J. *Rational, biologically based treatment of EGFR-mutant non-small-cell lung cancer.* Nat Rev Cancer 2010;10:760-74.

L'Autore dichiara di non avere alcun conflitto di interesse con l'argomento trattato nell'articolo.



A I P P O
ASSOCIAZIONE
ITALIANA
PNEUMOLOGI
OSPEDALIERI

**2° Congresso
Nazionale**

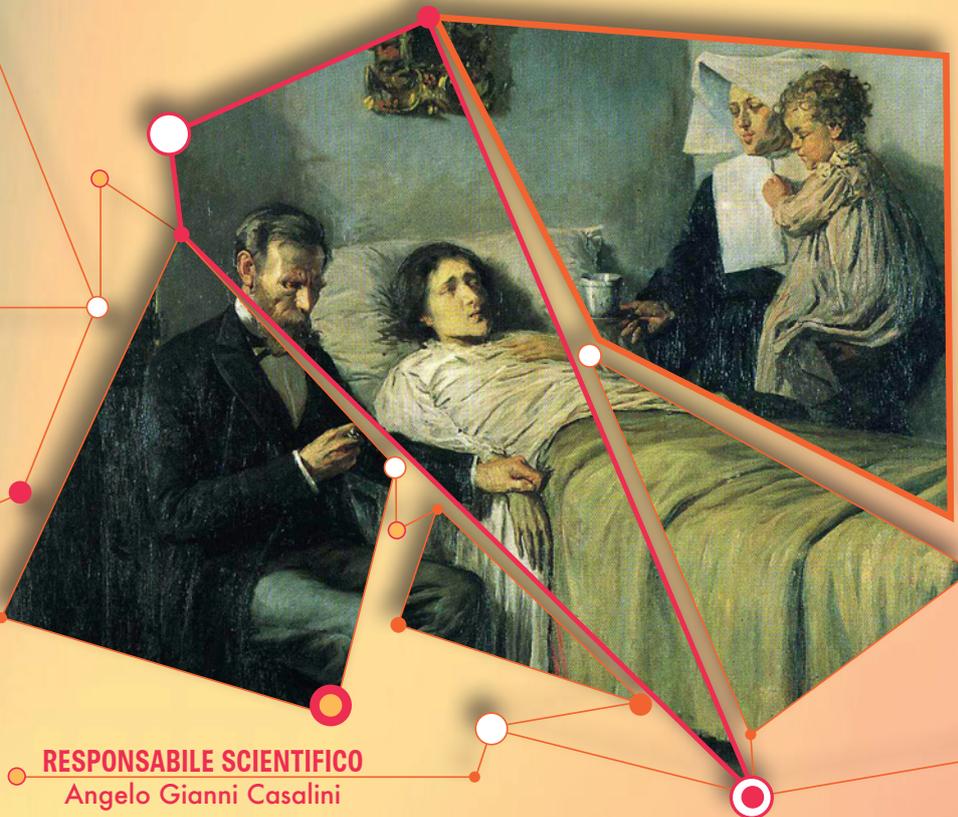
Il Malato Critico in Pneumologia 2017

Parma

**16-17 Febbraio
2017**

Aula Congressi

Azienda Ospedaliero-Universitaria di Parma



RESPONSABILE SCIENTIFICO
Angelo Gianni Casalini

SEGRETERIA ORGANIZZATIVA

A I P P O
RICERCHE



Via Antonio da Recanate, 2 – 20124 MILANO
Tel. +39 02 36590350 – Fax +39 02 67382337
segreteria@aiporicerche.it – www.aiporicerche.it

aiponet

Dal 2004 al servizio della Pneumologia Italiana
aiposegreteria@aiporicerche.it
www.aiponet.it

seguici su

