**SINTESI DELL’INTERVENTO**

**DEL PROF. FILIPPO DE MARINIS**

Negli ultimi anni è cambiato il quadro epidemiologico del tumore del polmone nel nostro Paese. Complessivamente nel 2016 sono state stimate in Italia oltre41.000 nuove diagnosi di tumore del polmone (più del 30% fra le donne). Queste rappresentano l’11% di tutti i nuovi casi di cancro nella popolazione generale (più in particolare, il 15% di questi nei maschi e il 6% nelle femmine). Nelle aree italiane coperte dai Registri tumore, tra il 1999 e il 2011 l’incidenza di questa neoplasia è diminuita del 20,4% tra gli uomini mentre è aumentata del 34% nelle donne. Un fenomeno strettamente legato all’abitudine al fumo di sigaretta che sta diventando sempre più un vizio “femminile”: il 23% delle italiane è fumatore abituale.

Il tumore del polmone non a piccole cellule non squamoso (adenocarcinoma) rappresenta circa il 60% dei casi, l’istotipo non a piccole cellule squamoso il 20-25%, il carcinoma a piccole cellule (microcitoma) circa il 15%. Le possibilità terapeutiche variano in base allo stadio di malattia. La chirurgia è un’opzione valida negli stadi I e II. Per lo stadio III sono disponibili terapie multidisciplinari: vengono cioè messe in atto strategie che dovrebbero concorrere a “recuperare” una percentuale di pazienti che possono essere indirizzati all’intervento chirurgico e una al trattamento combinato con la radioterapia. Una parte dei pazienti con malattia allo stadio III segue invece lo stesso trattamento utilizzato per i pazienti in stadio IV.

Finora per i pazienti in stadio IV non operabile l’unica opzione disponibile era rappresentata dalla chemioterapia. Infatti, solo in presenza di specifiche mutazioni geniche era possibile adottare un approccio personalizzato con terapie a bersaglio molecolare. In particolare nel 20-25% dei casi di tumore del polmone non a piccole cellule non squamoso (adenocarcinoma) che presentano specifiche mutazioni geniche, possono essere utilizzate terapie target. Il restante 75% fino a oggi poteva ricorrere solo alla chemioterapia. Nell’istotipo squamoso invece non vi è la possibilità di utilizzare terapie a bersaglio molecolare perché questo tipo di tumore non esprime mutazioni geniche, per cui in stadio avanzato l’unica opzione terapeutica disponibile è rappresentata dalla chemioterapia. Quindi il 75% dei pazienti con istotipo non squamoso e tutti quelli con istotipo squamoso in fase metastatica, che oggi in prima linea sono trattati con chemioterapia, potrebbero trarre importanti benefici dall’immuno-oncologia.

Pembrolizumab, farmaco immuno-oncologico anti PD-1, può essere considerato la prima applicazione del concetto di medicina di precisione all’immuno-oncologia nel tumore del polmone.

La medicina di precisione nasce dalle terapie a bersaglio molecolare che agiscono proprio in relazione alle mutazioni genetiche. Abbiamo oggi a disposizione biomarcatori che ci permettono di identificare pazienti che potranno essere trattati con i farmaci biologici. Quelli attualmente utilizzati nella pratica clinica, per i quali si abbinano trattamenti già considerati "standard" e disponibili presso tutte le strutture italiane sono la mutazione del gene di EGFR (Epidermal Growth Factor Receptor) e il riarrangiamento del gene di ALK (Anaplastic lymphoma Kinase).

I dati che hanno portato all’approvazione di pembrolizumab, prima negli Stati Uniti poi in Europa, sono “rivoluzionari”, perché per la prima volta in oltre 40 anni un gruppo di pazienti ha ricevuto un vantaggio in termini di sopravvivenza in prima linea con una molecola immuno-oncologica, cioè con un trattamento diverso in prima linea dalla chemioterapia, che ha rappresentato fino ad oggi lo standard di cura per il carcinoma polmonare. Siamo di fronte a una rivoluzione perché per la prima volta in prima linea nei carcinomi polmonari non microcitomi, da sempre meno responsivi, vi è la possibilità di somministrare in prima linea non la chemioterapia ma un farmaco, pembrolizumab, più efficace e tollerabile, con un impatto decisivo sia sull’allungamento della sopravvivenza che sulla qualità di vita.

Con pembrolizumab quindi si amplia il concetto di medicina di precisione: è l’unico farmaco immuno-oncologico basato sulla definizione di un biomarcatore, PD-L1, che permette di scegliere il trattamento “giusto” per il paziente “giusto”. In base cioè al livello di espressione di PD-L1 può essere utilizzata l’immuno-oncologia in modo efficace: possiamo così identificare i pazienti che ne trarranno davvero vantaggio, con grandi risparmi di risorse. E proprio questa opportunità ha sicuramente accelerato i tempi di approvazione della molecola.

Sono molto ampie le prospettive di utilizzo di pembrolizumab anche nei pazienti che non esprimono il biomarcatore PD-L1. Recentemente la Food and Drug Administration (FDA), l’ente regolatorio americano, ha approvato la combinazione pembrolizumab e chemioterapia anche per i pazienti con tumore del polmone non a piccole cellule il cui tumore esprima bassi livelli di PD-L1 o in assenza di PD-L1 (inferiori all’1%). L’approvazione è avvenuta sulla base di uno studio di fase II, il KEYNOTE-021G, che ha dimostrato un vantaggio in termini di sopravvivenza libera da progressione (PFS). L’approvazione dell’FDA è molto importante perché evidenzia che la combinazione di pembrolizumab con chemioterapia permette di oltrepassare il limite della negatività di PD-L1.

**IL PROF. FILIPPO DE MARINIS È DIRETTORE DELLA DIVISIONE DI ONCOLOGIA TORACICA ALL’ISTITUTO EUROPEO DI ONCOLOGIA (IEO) DI MILANO**