
8. NUOVI TRATTAMENTI PER IL TUMORE POLMONARE NON A PICCOLE CELLULE: ESPERIENZA NELL'INTERPRETAZIONE DEI DATI DEI PAZIENTI DIAGNOSTICATI NELL'OSPEDALE DI SIENA

Giuseppe Roberto, Claudia Bartolini, Rosa Gini - Agenzia regionale di sanità della Toscana

Andrea Spini, Sandra Donnini - Università di Siena

Cristiana Bellan, Folco Furiesi, Lorenzo Leoncini, Silvano Giorgi, Pietro Rosellini, Alessandra Pascucci,

Marina Ziche - Azienda ospedaliera universitaria Senese

Alessandro Barchielli, Adele Caldarella, Marco Zappa - Istituto per lo studio e la prevenzione oncologica.

DOMANDA

È possibile utilizzare in modo integrato le banche dati dell'anatomia patologica e i database amministrativi per tracciare come si sono evoluti l'approccio terapeutico e la sopravvivenza nei pazienti con tumore polmonare non a piccole cellule tra il 2009 e il 2017?

CONTESTO DELLA DOMANDA

Nel 2018 sono attese in Italia più di 41.500 nuove diagnosi di tumore del polmone. Negli ultimi anni si è registrata una marcata riduzione di incidenza tra gli uomini, pari a -1,6% all'anno, mentre tra le donne si è registrato un aumento medio di 1,7% all'anno. L'osservazione si associa alla marcata riduzione dell'abitudine al fumo tra gli uomini e all'aumento tra le donne [1].

Sulla base delle caratteristiche biologiche, l'Organizzazione mondiale della sanità divide il cancro del polmone in due classi: il carcinoma polmonare a piccole cellule e il carcinoma polmonare non a piccole cellule (*Non Small Cell Lung Cancer* - NSCLC). Quest'ultimo rappresenta l'85% di tutti i casi di cancro al polmone [2].

La formulazione di una diagnosi di NSCLC avviene solitamente sulla base di una radiografia del torace, di un successivo esame di tomografia computerizzata e con un'adeguata diagnosi istologica [2].

Nelle fasi iniziali della malattia il NSCLC non mostra sintomi clinici evidenti e il trattamento di prima scelta è la chirurgia. Spesso la diagnosi invece viene fatta quando il tumore è già in fase avanzata (metastatico) e non eleggibile alla resezione chirurgica.

La terapia farmacologica può essere utilizzata sia nel trattamento del NSCLC eleggibile per la chirurgia sia che in quello metastatico o recidivante.

Nel primo caso il trattamento può essere sia neoadiuvante sia adiuvante: il primo ha l'obiettivo di ridurre le dimensioni del tumore prima dell'intervento chirurgico

(chemioterapia standard con o senza radioterapia), il secondo ha lo scopo di diminuire il rischio di recidiva dopo l'intervento chirurgico (chemioterapia standard con o senza radioterapia) [2;3].

Nel secondo caso, negli ultimi quindici anni il trattamento farmacologico del NSCLC metastatico o recidivante ha subito una vera e propria rivoluzione grazie all'entrata in commercio delle nuove terapie mirate verso specifici bersagli molecolari, la cosiddetta *target therapy*, e dei farmaci immunoterapici [4]. Alcuni di questi nuovi farmaci possono essere utilizzati in prima linea oppure possono essere utilizzati in seconda linea dopo chemioterapia standard [2].

Chemioterapia standard

La chemioterapia standard si basa su farmaci quali: paclitaxel, docetaxel, pemetrexed, cisplatino, carboplatino, gemcitabina, etoposide e vinorelbina. Carboplatino o cisplatino possono essere somministrati in schemi di combinazione a due farmaci e l'associazione e l'utilizzo variano in base alle comorbidità, all'età, all'istologia del NSCLC: un esempio è il pemetrexed che è più attivo della gemcitabina per i tumori non squamosi, mentre per quelli squamosi vale il contrario.

Target therapy

Nella categoria della *target therapy* rientrano alcune classi di farmaci in grado di contrastare i meccanismi specifici alla base dello sviluppo dei singoli tumori. Tra questi ci sono inibitori del fattore di crescita vascolare, o VEGF, gli inibitori tirosin-chinasici diretti verso il recettore del fattore di crescita epiteliale, o EGFR, e gli inibitori del gene del recettore tirosin-chinasico del linfoma anaplastico, o ALK. I farmaci che appartengono a queste ultime due categorie vengono utilizzati esclusivamente in presenza di mutazioni, rispettivamente, dei geni EGFR e ALK, individuabili con apposite analisi molecolari, la cui esecuzione è quindi diventata routinaria negli ultimi anni.

Un solo farmaco che ha come bersaglio VEGF è stato commercializzato per il trattamento del NSCLC: bevacizumab (approvato nel 2005). Questo farmaco viene utilizzato nel trattamento in prima linea, o in associazione a chemioterapia a base di platino oppure, quando viene riscontrata la mutazione per l'EGFR, in associazione con erlotinib [12].

Nei pazienti che presentano una mutazione del gene EGFR (circa il 15% di tutti i NSCLC) la terapia prevede l'utilizzo dei farmaci anti EGFR menzionati sopra: gefitinib (approvato nel 2005), erlotinib (approvato nel 2009), afatinib (approvato nel 2013), e osimertinib (approvato nel 2016). Tutti sono indicati per il tumore localmente avanzato o metastatico, e la scelta tra essi è parzialmente guidata da sottocategorie di

tipizzazioni molecolari. Inoltre l'erlotinib può essere usato, come abbiamo visto, in associazione con bevacizumab [5;6;7;8].

Circa il 4-5% dei NSCLC presenta l'alterazione genetica denominata traslocazione del gene ALK. Questa alterazione, che favorisce la crescita cellulare e la formazione di nuovi vasi, è presente principalmente nei pazienti con adenocarcinoma, giovani e non fumatori. I farmaci che hanno come bersaglio ALK, le sue varianti oncogeniche, e interferiscono con la sua attivazione sono: crizotinib (approvato nel 2012), ceritinib (approvato nel 2015) e alectinib (approvato nel 2017) [9;10;11].

Immunoterapia

Tra gli ultimi farmaci autorizzati dall'European Medicine Agency (EMA) per il trattamento del NSCLC ci sono gli anticorpi monoclonali immunoterapici. Nivolumab (approvato nel 2015) e pembrolizumab (approvato a dicembre 2016) inibiscono il legame tra PD-1 del linfocita con il PD-L1 tumorale mantenendo attiva la risposta del sistema immunitario nei confronti del tumore. Questi farmaci vengono utilizzati per il trattamento del NSCLC localmente avanzato o metastatico dopo una precedente chemioterapia negli adulti [13;14].

L'obiettivo di questo studio è stato quello di sperimentare se combinando i dati dell'anatomia patologica con i database amministrativi è possibile descrivere l'approccio terapeutico nei pazienti con diagnosi di NSCLC. Come caso di studio è stata studiata una coorte dei pazienti diagnosticati dal gennaio 2009 all'agosto 2017 all'interno dell'Azienda ospedaliera universitaria Senese.

COME SIAMO ARRIVATI ALLA RISPOSTA

Previa autorizzazione del comitato etico dell'Area vasta Sud-Est sono state estratte le informazioni registrate nella banca dati dell'anatomia patologica dell'Azienda ospedaliera universitaria Senese relative a pazienti con diagnosi di NSCLC tra il 1 gennaio 2009 e il 31 agosto 2017. È stato creato un algoritmo per l'identificazione dei pazienti diagnosticati con questa patologia attraverso codici topografici, codici morfologici specifici e parole chiave nel campo della diagnosi. La sensibilità dell'algoritmo è stata stimata la sensibilità attraverso il linkage con una coorte di pazienti estratta dalla Farmacia oncologica di Siena con indicazione d'uso "polmone non microcitoma", ed è risultata del 79%.

L'Ente di supporto tecnico amministrativo regionale ha attribuito a ciascuno dei pazienti l'identificativo anonimo regionale, permettendo così di agganciare al *dataset* le informazioni contenute nel database amministrativo regionale a disposizione di ARS.

La data indice (entrata nella coorte) è stata definita come la prima data tra quella di diagnosi in anatomia patologica o, quando presente, alla data diagnosi di tumore polmonare registrata in una scheda di dimissione ospedaliera.

I casi estratti dalla banca dati dell'anatomia patologica di Siena relativi all'intero periodo di studio erano 2.370. Di questi il 72% avevano codici morfologici specifici, 1% codici generici, e il restante 26% erano estratti con stringhe di testo nel campo della diagnosi ('non microcit', 'adenocarcin', 'squamocel' oppure 'grandi cell'). A questa coorte iniziale sono stati applicati alcuni criteri di esclusione: 73 casi perché con record precedente al 2009, 282 casi perché non presenti in anagrafe, 1 caso perché il paziente era minorenne e 11 casi perché emigrati prima della data indice. I restanti 2.003 soggetti sono entrati nello studio. Utilizzando il numero di casi registrati nel 2013 nel Registro Tumori della regione Toscana è stato stimato che il 74% di questi soggetti avesse realmente una diagnosi di NSCLC.

Le caratteristiche della coorte sono riassunte in **Tabella 1**.

Tabella 1
Caratteristiche demografiche e esami diagnostici dei pazienti incidenti per anno

	2009	2010	2011	2012	2013	2014	2015	2016	2017	Test for trend
casi entrati nella coorte, n	169	205	212	225	239	273	238	258	184	-
Donne, %	25,4	28,3	32,5	26,2	34,3	31,5	31,1	32,2	38,0	0,0177
Età media	68,2	68,5	68,8	68,6	67,5	68,8	68,6	68,0	69,9	-
Fasce d'età										
18-49	5,9	6,3	3,3	4,0	5,4	5,1	4,2	6,6	1,1	-
50-69	43,8	41,0	46,2	49,3	45,6	42,1	48,3	46,9	44,0	-
70-79	35,5	36,1	35,4	31,1	38,9	41,4	33,6	32,6	40,2	-
80+	14,8	16,6	15,1	15,6	10,0	11,4	13,9	13,9	14,7	-
Tac con o senza contrasto, %*	46,7	49,3	53,8	52,9	48,5	50,5	49,6	53,1	64,1	0,0223
Radiografia, %**	55,6	57,1	50,0	44,9	52,3	52,4	55,5	39,9	46,2	0,0086
Pazienti operati, %***	40,8	38,5	37,7	47,6	45,2	46,9	38,7	42,2	47,3	0,1966

* Tomografia computerizzata identificata nei 6 mesi precedenti la data indice

** Radiografia identificata nei 6 mesi precedenti la data indice

*** Intervento chirurgico al torace identificato in qualsiasi momento precedente o successivo la data indice

I casi identificati in ciascun anno sono cresciuti da 169 a 273 nel periodo 2009-2014 per poi rimanere costanti nei successivi due anni. Nel 2017 i casi inclusi sono stati solo 184 a causa dell'interruzione del periodo di studio ad agosto.

L'età media dei pazienti era di 69 anni e il 45,3% dei pazienti aveva un'età compresa tra 50 e 69 anni. La percentuale di pazienti per fasce d'età restava pressoché invariata durante gli anni di studio.

La percentuale di donne invece presentava un trend in aumento statisticamente significativo ($p=0,0177$) crescendo dal 25 al 38%. In totale 624 su 2003 pazienti erano di sesso femminile.

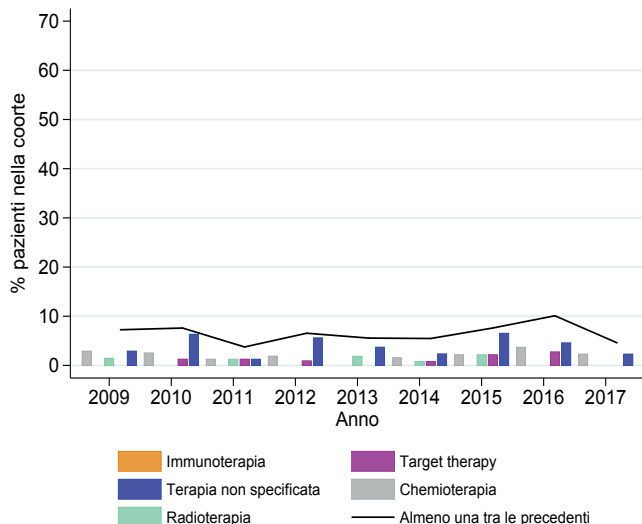
I pazienti che avevano avuto almeno un esame diagnostico per immagini (RX torace o TAC) nei sei mesi precedenti la data indice erano 1.440 (71,9%). La percentuale di pazienti che avevano fatto una tomografia computerizzata ha avuto un trend in aumento dal 2009 (46,5%) al 2017 (64,1%) statisticamente significativo ($p=0,0223$). La radiografia al torace ha avuto invece un trend in calo dal 2009 (55,6%) al 2017 (46,2%) statisticamente significativo ($p=0,0086$). È probabile che tra coloro che non hanno mostrato una registrazione di esame diagnostico vi siano molti casi in cui esso è stato eseguito comunque, ma al di fuori del servizio sanitario regionale.

I pazienti con intervento chirurgico sono stati 859 (43%) senza differenze significative nel corso degli anni ($p=0,1966$).

Pazienti operati

L'età media dei pazienti operati era di 67 anni con una percentuale media di donne del 33%.

I pazienti operati con almeno un test molecolare registrato nei tre mesi successivi o precedenti alla data indice erano 243 su 859 (28%). La proporzione di pazienti testati per EGFR è variata dal 31 al 33% nel corso degli anni di studio per entrambi i test ($p=0,7$). La percentuale dei pazienti che aveva ricevuto il test per il riarrangiamento di ALK è variata dal 3% nel 2012 (entrata in commercio della prima terapia mirata per ALK) al 25% nel 2017. I test per la valutazione del PD-L1 sono stati osservati quasi esclusivamente nel 2017 (soltanto 4 pazienti negli anni precedenti) dove la percentuale era del 11,5%.

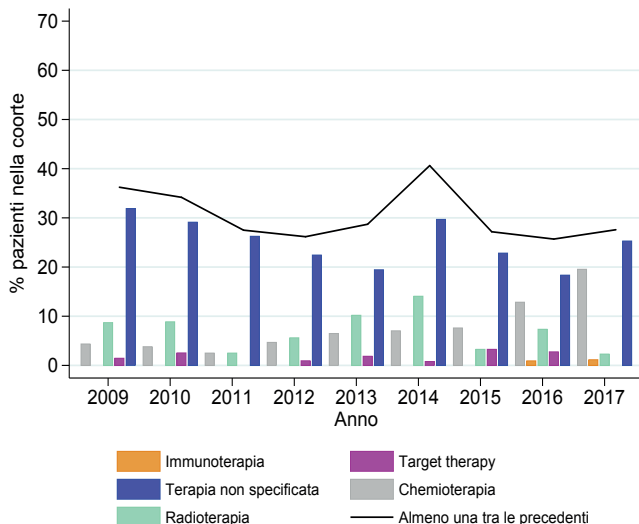
Figura 1**Trattamento nei 3 mesi prima dell'operazione nei pazienti operati**

Cinquantasei pazienti su 859 (6,5%) avevano un trattamento registrato nei tre mesi prima dell'intervento. Di questi, 31 avevano ricevuto almeno un trattamento non specificato registrato in un campo diagnosi di una scheda di dimissione ospedaliera (64%), 9 *target therapy* (16%) e 11 chemioterapia (19%). Solo una piccola parte dei pazienti aveva fatto radioterapia da sola o associata a chemioterapia (rispettivamente 1 e 4 pazienti).

Non si osservano particolari differenze in termini del numero della casistica nel corso degli anni tra i vari trattamenti anche se bisogna notare che il trattamento non specificato potrebbe comprendere sia radioterapia, che chemioterapia o entrambe.

Sul totale dei pazienti che hanno avuto una operazione in media il 93,5% dei pazienti non aveva ricevuto nessun trattamento nei tre mesi precedenti l'intervento chirurgico durante gli anni di studio (**Figura 1**).

Le cause di utilizzo di *target therapy* e immunoterapia prima di un intervento chirurgico, quando è indicata la terapia neoadiuvante, si possono ricercare in una possibile misclassificazione dell'algoritmo o nell'arruolamento da studi clinici. Un'altra possibilità è che alcuni pazienti metastatici in trattamento di prima linea possano aver avuto una buona risposta al trattamento ed essere diventati eleggibili per intervento chirurgico (ad esempio pazienti che hanno utilizzato cisplatino/etoposide in combinazione al bevacizumab). Infine, una parte degli interventi osservati potrebbero essere interventi a scopo diagnostico, e non di resezione del tumore.

Figura 2**Trattamento nei sei mesi dopo l'operazione nei pazienti operati**

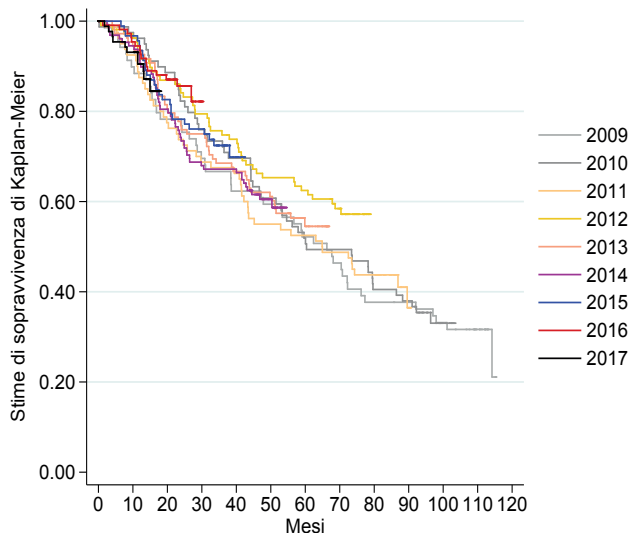
Su 869 pazienti, 262 (30,1%) avevano almeno una registrazione di trattamento nei sei mesi successivi all'intervento.

Di questi, 204 pazienti avevano ricevuto un trattamento non specificato registrato in un campo diagnosi di una scheda di dimissione ospedaliera (78%), 2 immunoterapia (0,7%), 13 *target therapy* (5%) e 5 chemioterapia (2%). La radioterapia non associata a chemioterapia era stata utilizzata in 36 pazienti (di cui 14 soltanto nell'anno 2014) mentre era stata utilizzata in combinazione 2 pazienti.

Sul totale dei pazienti operati in media il 69,5% dei pazienti non aveva ricevuto nessun trattamento nei sei mesi dopo l'intervento durante gli anni di studio (**Figura 2**).

Le cause di utilizzo di *target therapy* e immunoterapia durante il periodo successivo all'intervento, quando è invece indicata una terapia adiuvante, si possono ricercare in una possibile misclassificazione dell'algoritmo o nell'arruolamento da studi clinici. Un'altra possibilità è che alcuni pazienti in stadio avanzato abbiano sviluppato metastasi tra la data della diagnosi del tumore e la data dell'intervento chirurgico, o successivamente, e siano diventati quindi eleggibili per la *target therapy*. Anche in questo caso, infine, è possibile che una quota degli interventi osservati sia stata condotta a scopo diagnostico in un tumore metastatico, e non a scopo di resezione di un tumore localizzato.

Figura 3
Sopravvivenza di pazienti operati negli anni



Abbiamo successivamente valutato la sopravvivenza ad agosto 2018 nei pazienti operati nella coorte di studio (**Figura 3**).

La stima della probabilità di sopravvivere a 20 mesi era in media dell'82,7% e quella a 50 mesi (calcolata con i soli dati disponibili, ovvero fino alla coorte del 2013) di 60,3%, con lievi oscillazioni nel corso degli anni.

Alla luce di uno studio osservazionale condotto su un database americano [15] per gli anni 2003-2009 che considerava come outcome primario l'*overall survival* a 5 anni suddividendo la popolazione per due fasce d'età (20-46 anni e 47-89 anni) e per stadio della malattia, osserviamo risultati comparabili. Quello che gli autori osservavano è che per gli stadi precoci della malattia (ovvero in quei pazienti che potevano aver ricevuto un intervento chirurgico) la sopravvivenza a 5 anni variava a secondo dello stadio clinico (I o II) dal 29% al 52% per i pazienti più vecchi e dal 50% al 70% per i pazienti più giovani. Un altro studio [16] utilizzava i *medical record* e il registro tumori di un ospedale americano per calcolare la sopravvivenza negli anni 1998-2009 di 100 pazienti con NSCLC allo stadio III che avevano fatto intervento chirurgico. La sopravvivenza a 5 anni era del 38% ma saliva fino al 60% per quei pazienti che avevano ricevuto una terapia adiuvante.

Questi risultati pur mostrando una sopravvivenza più bassa rispetto alla nostra analisi sembrano in linea con i nostri risultati in quanto essi fanno riferimento a un periodo precedente al 2009, e considerano la sopravvivenza a 60 mesi piuttosto che a 50.

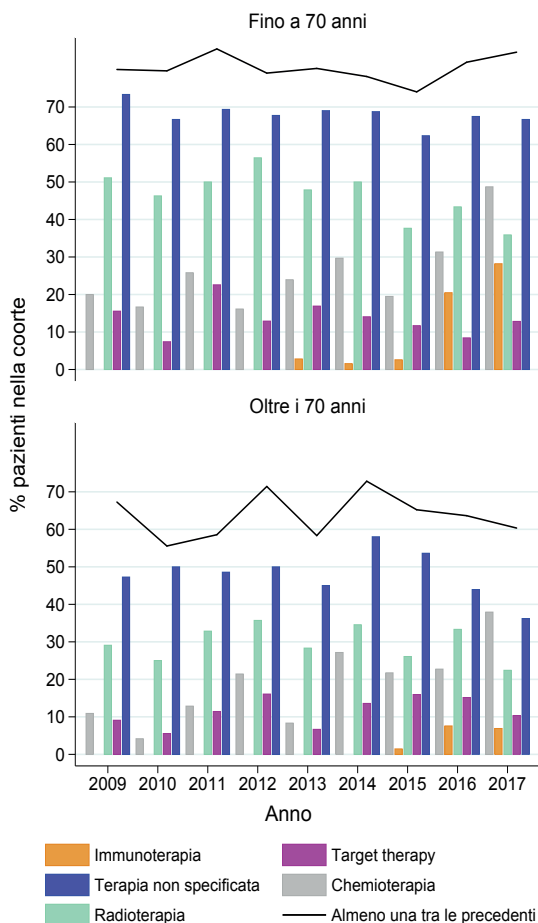
Pazienti non operati

L'età media dei pazienti non operati era di 69 anni con una percentuale media di donne negli anni del 29%.

I pazienti non operati con almeno un test molecolare registrato nei tre mesi successivi o precedenti alla data indice erano 417 su 1.144 (36%). La proporzione di pazienti testati per EGFR è variata dal 5 al 53% nel corso degli anni di studio in maniera statisticamente significativa ($p < 0,0001$). La percentuale dei pazienti che avevano ricevuto il test per il riarrangiamento di ALK è variata dallo 0% nel 2012 al 12,4% nel 2017. I test per la valutazione del PD-L1 sono stati osservati esclusivamente nel 2017 e la percentuale di pazienti che avevano ricevuto il test in quest'ultimo anno di studio era del 4,1%.

Figura 4

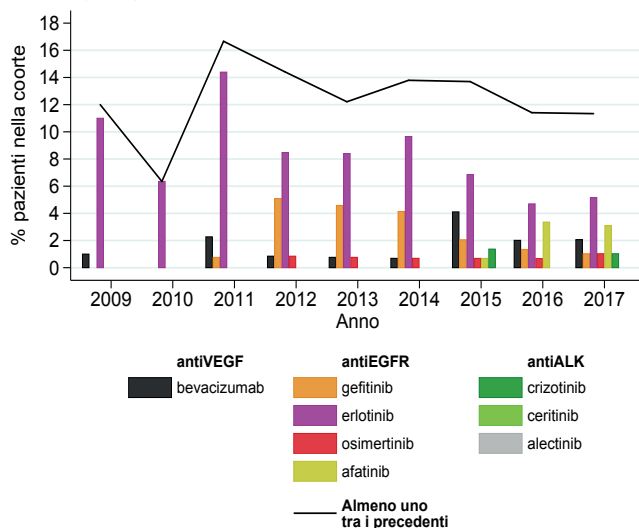
Trattamento nei sei mesi dopo la data indice nei pazienti non operati, stratificati per classe di età



Su un totale di 557 pazienti non operati che avevano un'età compresa tra i 18-69 anni 289 (51,9%) avevano ricevuto nei sei mesi successivi alla data indice un trattamento non specificato registrato in un campo diagnosi di una scheda di dimissione ospedaliera, 33 (5,9%) immunoterapia, 73 (13,1%) *target therapy*. Di questi pazienti, 66 avevano ricevuto almeno una volta un farmaco anti-EGFR (la percentuale dei pazienti cresceva dal 13,3% nel 2009 al 21% nel 2011 per poi calare intorno al 10% negli ultimi 3 anni) e 11 bevacizumab. I pazienti che avevano ricevuto radioterapia non in associazione a chemioterapia erano 47 (8,4%). Dal 2015 al 2017 la percentuale di pazienti in trattamento con immunoterapia è cresciuta dal 2,8% al 28,2%, con un trend statisticamente significativo ($p < 0.001$), mentre la percentuale dei pazienti che aveva ricevuto *target therapy* era diminuita dal 15,6% al 12,8% (**Figura 4**).

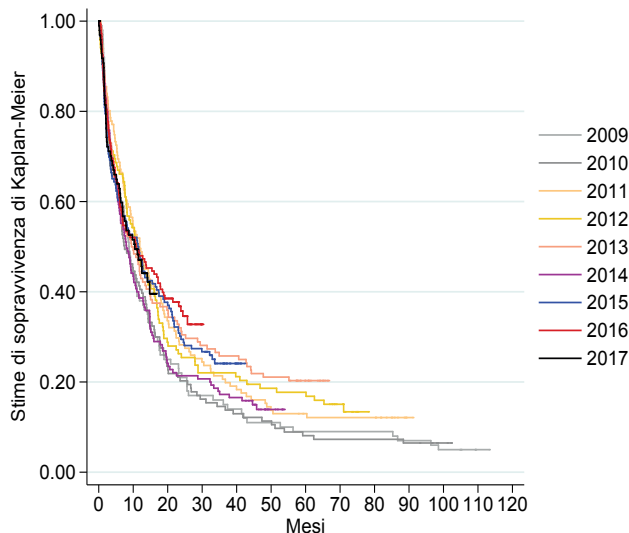
I pazienti non operati con più di 70 anni erano in totale 587. Di questi 232 (39,5%) avevano ricevuto un trattamento non specificato registrato in un campo diagnosi di una scheda di dimissione ospedaliera, 10 (1,7%) immunoterapia, 65 (11,1%) *target therapy*. Di questi, 7 pazienti avevano ricevuto almeno una volta bevacizumab, 3 un farmaco anti-ALK (nessun paziente prima del 2015), 58 pazienti un farmaco anti-EGFR. I pazienti che avevano ricevuto radioterapia non in associazione a chemioterapia erano 53 (9%). Dal 2015 al 2017 la percentuale di pazienti in trattamento con immunoterapia in questa fascia d'età è cresciuta dall'1,4% al 6,9% mentre dal 2009 al 2017 la percentuale di pazienti con *target therapy* è diminuita dal 9,1% al 6,9% (**Figura 4**).

Dai due pannelli della **figura 4** si può osservare che l'immunoterapia è utilizzata con più frequenza nei pazienti più giovani e di conseguenza il trend di utilizzo dal 2015 al 2017 è stato meno marcato nei pazienti con più di settanta anni. Questo approccio differente per fasce d'età può essere spiegato dalle poche evidenze riguardo alla sicurezza e all'efficacia dell'immunoterapia in pazienti anziani [17]. Inoltre studi osservazionali tra cui Champiat 2016 [18] mettono in evidenza un problema di iper-progressione della malattia dopo l'utilizzo di farmaci immunoterapici nei pazienti anziani, che può giustificare una maggiore diffidenza da parte dei clinici sull'utilizzo di queste terapie in questo sottogruppo di pazienti.

Figura 5**Utilizzo di *target therapy* negli anni nei pazienti non operati**

Dai risultati ottenuti sembra che l'utilizzo di *target therapy* oscilli durante gli anni con un aumento di utilizzo nei primi anni di studio (12% nel 2009 al 16,7% nel 2011) ma con un leggero calo negli ultimi tre anni (10,3% nel 2017). La percentuale di pazienti trattati con erlotinib si abbassa dal 11% nel 2009 all'5,1% nel 2017. Lo stesso vale per i pazienti trattati con gefitinib che si abbassano dal 5,1% nel 2012 al 1% nel 2017. Al contrario la percentuale di pazienti in trattamento con afatinib è aumentata dal 0,7% nel 2015 al 3,1% nel 2017. Osimertinib è stato utilizzato circa nell'1% dei pazienti negli anni in cui era disponibile. L'unico farmaco anti-ALK utilizzato è stato crizotinib (1 paziente nel 2015 e 2 nel 2017). La percentuale di pazienti in trattamento con bevacizumab è salita dal 1% nel 2009 al 4,1% nel 2015 per poi rimanere costante negli ultimi due anni (circa il 2%) (**Figura 5**). L'autorizzazione negli ultimi anni dello studio per i nuovi farmaci anti-EGFR e anti-ALK ha comportato il fatto che i nuovi pazienti assumano, almeno in parte, i farmaci più recenti, ma complessivamente il numero di pazienti trattati con questa classe di farmaci non è aumentato. L'aumento della percentuale di pazienti non operati che risultano avere un test molecolare (oltre la metà nell'ultimo anno di studio) può essere dovuto a una maggiore capacità dell'anatomia patologia di registrare tali test, mentre il numero di pazienti individuato con mutazione potrebbe essere rimasto costante. Purtroppo da queste analisi preliminari non è stato possibile analizzare la positività dei test molecolari.

Figura 6
Sopravvivenza di pazienti non operati per anno



Come per i pazienti operati, abbiamo valutato la sopravvivenza dall'ingresso nella coorte fino ad agosto 2018 nel corso degli anni per i pazienti non operati (**Figura 6**). La stima della probabilità di sopravvivere a 20 mesi era del 25% nel 2009, del 28% nel 2013 e del 38,5% nel 2016. La sopravvivenza a 50 mesi era dell'11% nel 2009 e del 21% nel 2013.

Alla luce dei risultati dello studio svolto da Arnold *et al.* la sopravvivenza è risultata essere in linea: gli autori osservavano che per gli stadi avanzati della malattia (ovvero in quei pazienti che non avevano ricevuto un intervento chirurgico) la sopravvivenza a 5 anni variava a seconda dello stadio clinico I o II dal 3% al 13% per i pazienti più vecchi e dal 5% al 22% per i pazienti più giovani [15]. Un altro studio osservazionale condotto su pazienti con NSCLC avanzato [19] mostrava una sopravvivenza a 5 anni del 5%, leggermente inferiore a quella ottenuta nella nostra coorte di studio.

Sviluppi dello studio

L'uso integrato di anatomia patologica e dati amministrativi ha mostrato di avere il potenziale di produrre informazioni compatibili con l'atteso in un caso di studio centrato sull'Azienda ospedaliera universitaria Senese. Una validazione della coorte, condotta manualmente, oppure tramite *record linkage* con il Registro Tumori, oppure tramite algoritmi di intelligenza artificiale, può consentire di ottenere risultati più affidabili.

Per poter rispecchiare i comportamenti terapeutici di altre strutture regionali è necessario estendere la metodologia a tutta la regione. Questa estensione può inoltre consentire di reclutare un numero di casi sufficiente a condurre studi su utilizzo, sicurezza ed efficacia comparativa dei farmaci che sono continuamente introdotti nella pratica clinica per combattere questa patologia.

Limiti dello studio

Studi condotti con questa modalità non sono in grado di analizzare il tragitto terapeutico della quota di pazienti con assente o inadeguata diagnosi anatomopatologica.

RISPOSTA

L'uso integrato di referti dell'anatomia patologica estratti dall'Azienda ospedaliera universitaria Senese e di database amministrativi ha consentito di costruire una coorte di pazienti in cui è probabile sia presente una consistente misclassificazione. Nonostante questo è stato possibile osservare in questa coorte l'andamento di diverse variabili al *baseline*, con risultati qualitativamente compatibili con l'atteso nella popolazione realmente affetta dalla patologia: la proporzione di donne è cresciuta e la prevalenza di test molecolari è cresciuta intensamente tra i non operati.

In questa coorte, tra i non operati, le nuove *target therapies* introdotte negli ultimi anni si sono in parte sostituite a quelle meno recenti, e l'utilizzo di immunoterapia è cresciuto in maniera significativa nell'ultimo periodo di studio, soprattutto nei pazienti più giovani, come è atteso sia avvenuto nella popolazione realmente affetta dalla patologia.

A questi andamenti si è associato in questa coorte un aumento di sopravvivenza nei pazienti non operati. Questa è risultata quasi del 40% a 20 mesi nei diagnosticati nel 2016, contro il 25% nei diagnosticati nel 2009. Il confronto della sopravvivenza a 50 mesi è stato possibile solo per le coorti meno recenti: nei diagnosticati nel 2013 è risultata del 21%, contro l'11% osservato nei diagnosticati nel 2009. Anche questi risultati sono compatibili con quelli osservati in popolazioni realmente affette dalla patologia.

Referenze

1. I numeri del cancro in Italia: 2018. Report AIRTUM.
2. Linee guida neoplasie al polmone 2017. Associazione Italiana di Oncologia Medica.
3. Zappa C, Mousa SA. Non-small cell lung cancer: current treatment and future advances. *Transl Lung Cancer Res.* 2016 Jun;5(3):288-300. doi: 10.21037/tlcr.2016.06.07. Review. PubMed PMID: 27413711; PubMed Central PMCID: PMC4931124.

4. Toschi L, Rossi S, Finocchiaro G, Santoro A. Non-small cell lung cancer treatment (r)evolution: ten years of advances and more to come. *Ecancermedalscience*. 2017 Nov 30;11:787. doi: 10.3332/ecancer.2017.787. eCollection 2017. Review. PubMed PMID: 29225694; PubMed Central PMCID:PMC5718252.
5. Afatinib: Scheda tecnica ema [http://www.ema.europa.eu/docs/it_IT/document_library/EPAR - Product Information/human/002280/WC500152392.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/it_IT/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/002280/WC500152392.pdf)
6. Erlotinib: Scheda tecnica ema [http://www.ema.europa.eu/docs/it_IT/document_library/EPAR - Product Information/human/000618/WC500033994.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/it_IT/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/000618/WC500033994.pdf)
7. Gefitinib: Scheda tecnica ema https://ec.europa.eu/health/documents/community-register/2017/20170329137415/anx_137415_it.pdf
8. Osimertinib: Scheda tecnica ema https://ec.europa.eu/health/documents/community-register/2017/20170424137471/anx_137471_it.pdf
9. Alecinib: Scheda tecnica ema <https://www.ema.europa.eu/medicines/human/EPAR/alecensa>
10. Ceritinib: Scheda tecnica ema [http://www.ema.europa.eu/docs/it_IT/document_library/EPAR - Product Information/human/003819/WC500187504.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/it_IT/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/003819/WC500187504.pdf)
11. Crizotinib: Scheda tecnica ema [http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR - Product Information/human/002489/WC500134759.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/002489/WC500134759.pdf)
12. Bevacizumab: Scheda tecnica ema [http://www.ema.europa.eu/docs/it_IT/document_library/EPAR - Product Information/human/000582/WC500029271.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/it_IT/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/000582/WC500029271.pdf)
13. Nivolumab: Scheda tecnica ema https://ec.europa.eu/health/documents/community-register/2017/20170127136928/anx_136928_it.pdf
14. Pembrolizumab: Scheda tecnica ema http://ec.europa.eu/health/documents/community-register/2017/20170502137716/anx_137716_it.pdf
15. Arnold BN, Thomas DC, Rosen JE, Salazar MC, Blasberg JD, Boffa DJ, Detterbeck FC, Kim AW. Lung Cancer in the Very Young: Treatment and Survival in the National Cancer Data Base. *J Thorac Oncol*. 2016 Jul;11(7):1121-31. doi: 10.1016/j.jtho.2016.03.023. Epub 2016 Apr 19. PubMed PMID: 27103511.
16. Saha SP, Kalathiya RJ, Davenport DL, Ferraris VA, Mullett TW, Zwischenberger JB. Survival after Pneumonectomy for Stage III Non-small Cell Lung Cancer. *Oman Med J*. 2014;29(1):24-7.
17. Remon J, Vilaríño N, Reguart N. Immune checkpoint inhibitors in non-small cell lung cancer (NSCLC): Approaches on special subgroups and unresolved burning questions. *Cancer Treat Rev*. 2018 Mar;64:21-29. doi: 10.1016/j.ctrv.2018.02.002. Epub 2018 Feb 8. Review. PubMed PMID: 29454155.
18. Champiat S, Dercle L, Ammari S, Massard C, Hollebecque A, Postel-Vinay S, Chaput N, Eggermont A, Marabelle A, Soria JC, Féré C. Hyperprogressive Disease Is a New Pattern of Progression in Cancer Patients Treated by Anti-PD-1/PD-L1. *Clin Cancer Res*. 2017 Apr 15;23(8):1920-1928. doi: 10.1158/1078-0432.CCR-16-1741. Epub 2016 Nov 8. PubMed PMID: 27827313.

19. Huang CY, Chen BH, Chou WC, Yang CT, Chang JW. Factors associated with the prognosis and long-term survival of patients with metastatic lung adenocarcinoma: a retrospective analysis. *J Thorac Dis.* 2018 Apr;10(4):2070-2078. doi: 10.21037/jtd.2018.03.143. Erratum in: *J Thorac Dis.* 2018 Jul;10(7):E604. PubMed PMID: 29850110; PubMed Central PMCID: PMC5949479.