



SCLC - MALATTIA LIMITATA

9

QUALE REGIME DI CHEMIOTERAPIA?

13

QUALI DOSI, CAMPI E MODALITÀ
DELLA RT TORACICA?

19

VI È UN RUOLO PER LA CHIRURGIA
NELLO SCLC “VERY” LD?

23

VI È UN RUOLO PER LA TERAPIA
DI MANTENIMENTO?

27

TRATTAMENTO DEI PAZIENTI ANZIANI
O CON PS 2

31

PCI, QUANDO E COME?

SCLC - MALATTIA LIMITATA QUALE REGIME DI CHEMIOTERAPIA?

La chemioterapia rappresenta parte essenziale del trattamento dei pazienti con carcinoma del polmone a piccole cellule (SCLC) o microcistoma allo stadio limitato (LD), che sono però candidati a ricevere anche radioterapia, sulla base dei dati di meta-analisi che, pubblicate nei primi anni '90, hanno dimostrato che l'impiego della radioterapia nella malattia limitata determina un significativo beneficio, non solo in termini di progressione di malattia locale, ma anche di sopravvivenza globale [1, 2].

Lo schema di chemioterapia attualmente più impiegato, in considerazione dell'evidenza disponibile, è la combinazione di cisplatino ed etoposide. Tale schema si è dimostrato superiore, in uno studio randomizzato di fase III, rispetto alla combinazione a 3 farmaci comprendente ciclofosfamide, epirubicina e vincristina [3]. La combinazione contenente antracicline era stata largamente impiegata negli anni precedenti. Va sottolineato che lo studio prevedeva l'inserimento sia di pazienti in stadio limitato che di pazienti con malattia estesa (ED). In totale, sono stati randomizzati 436 pazienti, dei quali quasi la metà ($n = 214$) presentavano LD, mentre i rimanenti 222 avevano ED. I pazienti assegnati alla combinazione a 2 farmaci ricevevano cinque cicli con etoposide alla dose di 100 mg/m^2 per via endovenosa al giorno 1, cisplatino alla dose di 75 mg/m^2 sempre al giorno 1, seguiti da etoposide alla dose di 200 mg/m^2 per via orale nei giorni 2-4, ogni 3 settimane. I pazienti assegnati alla combinazione a 3 farmaci ricevevano invece cinque cicli di epirubicina, alla dose di 50 mg/m^2 , ciclofosfamide, alla dose di 1000 mg/m^2 e vincristina, alla dose di 2 mg/m^2 , al giorno 1, ogni 3 settimane. Il protocollo prevedeva che i pazienti LD ricevessero radioterapia concomitante al terzo ciclo di chemioterapia, e che quelli che ottenevano risposta completa eseguissero radioterapia encefalica profilattica. Il risultato dello studio favorisce la combinazione di cisplatino ed etoposide, specialmente nel sottogruppo di pazienti LD. In particolare, la percentuale di pazienti vivi a 2 e a 5 anni risultava, nell'intera popolazione migliore nel braccio trattato con cisplatino ed etoposide (**Tabella 1**). Nel sottogruppo di pazienti LD, la sopravvivenza globale risultava significativamente migliore per la combinazione di cisplatino ed etoposide, mentre non si evidenziavano differenze significative nei pazienti ED.

TABELLA 1. Studio randomizzato di fase III di confronto tra cisplatino + etoposide vs ciclofosfamide + epirubicina + vincristina in pazienti con SCLC in fase di malattia limitata: risultati complessivi e analisi di sottogruppo in base allo stadio di malattia [3]

	Cisplatino + etoposide	Ciclofosfamide + epirubicina + vincristina	
Popolazione totale			
Numero di pazienti	218	218	p=0.0004
Sopravvivenza globale			
Mediana	10.2 mesi	7.8 mesi	
% vivi a 2 anni	14	6	
% vivi a 5 anni	5	2	
Analisi di sottogruppo in base allo stadio di malattia			
A. Malattia limitata			
Numero di pazienti	105	109	p=0.001
Sopravvivenza globale			
Mediana	14.5 mesi	9.7 mesi	
% vivi a 2 anni	25	8	
% vivi a 5 anni	10	3	
B. Malattia estesa			
Numero di pazienti	113	109	p=0.21
Sopravvivenza globale			
Mediana	8.4 mesi	6.5 mesi	
% vivi a 2 anni	4	4	
% vivi a 5 anni	1	1	

Esistono in letteratura schemi di cisplatino ed etoposide leggermente diversi in termini di dosi rispetto alla combinazione impiegata nello studio di Sundstrom [3]. Tra questi schemi, la maggior parte sono stati sperimentati in pazienti con malattia avanzata. Lo studio di Turrise era invece basato sul quesito del confronto tra radioterapia in una o due somministrazioni quotidiane in pazienti con malattia limitata, e prevedeva per i pazienti di entrambi i bracci di trattamento, la somministrazione della medesima schedula di combinazione di cisplatino ed etoposide: cisplati-

no alla dose di 60 mg/m² al giorno 1 e etoposide alla dose di 120 mg/m² ai giorni 1, 2, e 3 per 4 cicli ogni 3 settimane [4]. Lo schema di Sundstrom e lo schema di Turrisi sono sintetizzati, quali esempi di regimi da impie-

TABELLA 2. Esempi di regimi di cisplatino + etoposide da impiegare nei pazienti con SCLC in fase di malattia limitata (candidati a ricevere trattamento concomitante chemio-radioterapico)

Studio	Numero di cicli e cadenza	Cisplatino	Etoposide
Sundstrom [3]	5 cicli, ogni 3 settimane	75 mg/m ² giorno 1	100 mg/m ² (e.v.) giorno 1 200 mg/m ² (p.o.) giorni 2,3,4
Turrisi [4]	4 cicli, ogni 3 settimane	60 mg/m ² giorno 1	120 mg/m ² (e.v.) giorni 1,2,3

gare nei pazienti con SCLC - LD, nella **Tabella 2**.

Per quanto riguarda la possibilità di impiegare il carboplatino invece del cisplatino, si rimanda al quesito dedicato.

In sintesi, l'evidenza disponibile indica che i due farmaci, negli studi in cui sono stati impiegati come parte di un trattamento di combinazione per i pazienti con microcitoma, differiscono per il profilo di tossicità ma hanno prodotto risultati sostanzialmente sovrapponibili in termini di efficacia. Va sottolineato comunque che non sono stati condotti studi di confronto tra i due farmaci dedicati ai pazienti LD, e che questi ultimi pazienti rappresentavano solo un sottogruppo in alcuni degli studi esistenti, mentre non erano rappresentati in altri. Essendo inoltre la meta-analisi degli studi esistenti basata sui dati estratti dalla letteratura, e non sui dati individuali dei pazienti, non è possibile, al momento, ottenere dall'evidenza disponibile informazioni specifiche sul confronto tra i due farmaci nel sottogruppo di pazienti LD ma solo applicare a questi ultimi il dato ottenuto nella popolazione complessiva, comprendente anche la malattia estesa.

RACCOMANDAZIONI

- **Nei pazienti affetti da SCLC con malattia limitata e con buon performance status, è raccomandata la combinazione di cisplatino ed etoposide, che può essere somministrata nell'ambito di un trattamento chemio-radioterapico anche concomitante.**

LIVELLO DI EVIDENZA **IB**

GRADO DI RACCOMANDAZIONE **A**

BIBLIOGRAFIA

1. Pignon JP, Arriagada R, Ihde DC, et al. A meta-analysis of thoracic radiotherapy for small cell lung cancer. *N Engl J Med* 1992; 327:1618-1624.
2. Warde P, Payne D. Does thoracic irradiation improve survival and local control in limited-stage small-cell carcinoma of the lung? A meta-analysis. *J Clin Oncol* 1992; 10:890-895.
3. Sundstrom S, Bremnes RM, Kaasa S, et al. Cisplatin and etoposide regimen is superior to cyclophosphamide, epirubicin and vincristine regimen in small-cell lung cancer: results from a randomized phase III trial with 5 years' follow-up. *J Clin Oncol* 2002; 20:4665-4672.
4. Turrisi AT 3rd, Kim K, Blum R, et al. Twice-daily compared with once-daily thoracic radiotherapy in limited-stage small-cell lung cancer treated concurrently with cisplatin and etoposide. *N Engl J Med* 1999; 340:265-271.

SCLC - MALATTIA LIMITATA: QUALI DOSI, CAMPI E MODALITÀ DELLA RT TORACICA?

Il trattamento standard nei pazienti con carcinoma del polmone a piccole cellule con malattia limitata (SCLC-LD) e con buon performance status (PS ECOG 0-1) è la radio-chemioterapia concomitante con cisplatino ed etoposide [1-7].

L'irradiazione toracica fino alla dose di 45 Gy con 2 frazioni giornaliere di 1.5 Gy (bid) è il regime radioterapico di riferimento quando possibile con la chemioterapia concomitante. Questo è quanto riportato dallo studio randomizzato INT-0096 [8], condotto su 417 pazienti sottoposti ad un trattamento chemioterapico con cisplatino/etoposide concomitante a radioterapia con frazionamento accelerato 45 Gy (30 frazioni da 1.5 Gy b.i.d.) o con frazionamento convenzionale di 45 Gy (25 frazioni giornaliere di 1.8 Gy). In questo studio si è evidenziato un incremento significativo della mediana di sopravvivenza nel braccio bid (23 versus 19 mesi; $p = 0.04$) con solo modesto incremento della tossicità acuta (specie esofagiti di grado 3: 27% versus 11%). E' evidente però che i due bracci di radioterapia differiscono notevolmente per la dose totale, che nonostante sia la stessa (45 Gy), è da considerare superiore nel braccio bid in cui la BED (biological equivalent dose) risultante è di 51 Gy versus 45 Gy. Tale dose non è solo evidentemente maggiore, ma anche particolarmente efficace per le caratteristiche radiobiologiche delle cellule del SCLC, che presentano scarsa capacità di recupero del danno subletale e pertanto particolare sensibilità ai frazionamenti multipli giornalieri.

Nel caso di frazionamento convenzionale giornaliero per raggiungere risultati comparabili al regime accelerato di 45 Gy, dovrebbero essere impiegate dosi di almeno 50.4 Gy, fino a 60 Gy ed oltre, sempre con chemioterapia concomitante [9-11]. L'ulteriore incremento della dose potrebbe anche migliorare il controllo della malattia, come riportato in uno studio di fase I in cui si sono aumentate le dosi da 56 a 70 Gy con 4 cicli di chemioterapia con regime platino/etoposide [12]. Nel successivo studio di fase II [13] condotto su 65 pazienti, lo schema prevedeva chemioterapia di induzione con topotecan e paclitaxel, e successiva radioterapia 70 Gy in concomitanza a chemioterapia (etoposide e carboplatino) in frazionamento convenzionale. Anche tale trattamento ha prodotto risultati interessanti con sopravvivenza mediana complessiva di 22.4 mesi e tossicità polmonari, ematologiche ed

esofagee analoghe ad altri regimi di radioterapia. Lo studio di fase III CONVERT ha confrontato due regimi di radioterapia, accelerato (45 Gy in 30 frazione due volte al giorno in 3 settimane) versus convenzionale (66 Gy in 33 frazioni giornaliere in 6,5 settimane), in concomitanza a cisplatino ed etoposide in 574 pazienti con LD-SCLC. L'obiettivo primario è stata la sopravvivenza a 2 anni che è risultata di 56% versus 51% con una mediana di 30 e 25 mesi (hazard ratio [HR] 1.17, 95% intervallo di confidenza [CI] 0.95-1.45; $p = 0.15$), rispettivamente. La tossicità è stata simile tra i due bracci di trattamento [14]. Questo studio non ha mostrato differenze in attività e tollerabilità tra le due strategie radioterapiche sottolineando che l'impiego di nuove apparecchiature radioterapiche ottimizza i risultati riducendo la tossicità. Anche lo studio CALGB 30610/RTOG 0538, attualmente in corso, sta confrontando questi due regimi radioterapici.

L'impiego di un regime iperfrazionato alternato ("split course"), non ha dimostrato, invece, migliori risultati rispetto al trattamento a frazionamento convenzionale e non va impiegato nella pratica clinica. Tale evidenza deriva da uno studio randomizzato di fase III [15], che, pur comparando dati eterogenei, evidenzia che il tempo totale richiesto per erogare il trattamento è fattore condizionante e predittivo del controllo locale e della sopravvivenza, e si correla in maniera direttamente proporzionale ad un peggiore risultato clinico, come riportato anche in un altro studio [16].

La radioterapia toracica va, inoltre, anticipata il più possibile, anche in concomitanza alla somministrazione di chemioterapia, quando i volumi di irradiazione, specie di entrambi i polmoni, rientrano nei limiti di dose per gli organi critici (vedi anche: "Quale radioterapia negli stadi IIIB del NSCLC), consentendo l'irradiazione dei volumi target a dosi terapeutiche. Il "timing" chemio-radioterapia si è dimostrato importante in numerosi studi da portare ad identificare il SER (Start Chemotherapy End RT: periodo intercorrente tra l'avvio della chemioterapia ed il termine del trattamento radiante toracico) come una variabile predittiva di efficacia [17].

Motivi di natura biologica fanno certamente preferire la radioterapia erogata precocemente nel corso della chemioterapia (selezione di cloni resistenti, ripopolamento accelerato, sinergismo e radio-sensibilizzazione). Comunque, in caso di ampi volumi da irradiare, con relative potenziali tossicità severe, la possibilità di irradiare un volume più contenuto post-chemioterapia può giustificare un trattamento radioterapico sequenziale alla chemioterapia. Per quanto concerne i volumi, è evidente che essi varieranno in base alla fase di utilizzo della radioterapia, precoce o tardiva rispetto alla chemioterapia.

Infatti, se la radioterapia è precoce [18] bisogna irradiare la neoplasia primitiva ed i linfonodi patologici evidenti al momento della stadiazione (definiti alla tomografia ad emissione di positroni [PET] o con evidenza cito-istologica positiva, o se > 1.5 cm alla tomografia computerizzata [TC]) con un margine di 1 cm sul piano trasverso, e 2 cm sul piano sagittale. La riduzione dei campi di irradiazione anche in corso di trattamento con sopradosaggio dei residui neoplastici, (adaptive radiation therapy - ART) analogamente alla strategia adottata nel NSCLC, è derivata sia dall'osservazione della bassa frequenza di recidiva loco-regionale nelle stazioni linfonodali non coinvolte alla diagnosi, che dall'evidenza che la recidiva di malattia si presenta per lo più nel contesto del volume di radioterapia (30% "in-field", 20% "infield recurrence & extraregionale") [19].

Inoltre, la riduzione volumetrica della neoplasia potrebbe essere significativa per la chemio-radioterapia concomitante in fase precoce. Non c'è evidenza, invece, che l'irradiazione profilattica di sedi di malattia sub-clinica, negative alle immagini radiologiche, impiegando "large-field technique" possa migliorare il risultato quando la radioterapia venga erogata in concomitanza alla chemioterapia nel SCLC-LD, per la scarsa percentuale di recidive intratoraciche al di fuori del campo di irradiazione.

Pertanto, non vi è indicazione all'irradiazione di stazioni linfonodali distanti non coinvolte, tranne nel caso dei linfonodi della fossa sopraclaveare in pazienti con malattia del lobo superiore, perché in questo caso l'eventuale tossicità aggiuntiva sarebbe poco rilevante [20]. Nei casi in cui la chemioterapia sia stata iniziata prima dell'avvio della radioterapia per almeno 2 cicli, il volume neoplastico da irradiare in corrispondenza della sede del T è quello evidenziato alla ristadiazione dopo il "debulking" dovuto alla chemioterapia, ma vanno comprese nel volume bersaglio tutte le stazioni (ma non i volumi) linfonodali metastatiche all'esordio, anche quelle negativizzate alla TC e/o alla PET di ristadiazione. Tale evidenza emerge dallo studio condotto su 191 pazienti con SCLC-LD ed in risposta dopo induzione in cui non sono state riscontrate differenze nella sopravvivenza e nel controllo locale di malattia in relazione all'estensione del volume target (pre- o postchemioterapia) [20], ma anche da studi più recenti che dimostrano che la riduzione "correttamente" eseguita dei volumi non implica incremento delle recidive locali [21].

Inoltre, quando la malattia si presenta all'esordio con volumi notevoli (masse "bulky" e coinvolgimento mediastinico), la possibilità di erogare dosi omogenee con finalità radicali nel rispetto delle dosi di tolleranza per polmone sano, esofago, cuore, e midollo spinale (per la definizione dei

quali si rinvia a quanto esposto nel trattamento del NSCLC) sarebbe estremamente limitata. Un'opportunità interessante potrebbe essere offerta dall'impiego della PET benché il suo valore nell'ambito della stadiazione e pianificazione dello SCLC è ancora da validare. Alcuni studi che ne propongono l'impiego riportano una specificità elevatissima nel rilievo di lesioni correlate a riscontro patologico [22]. Questo lascia ritenere che la PET sia più accurata rispetto alla diagnostica morfologica nell'identificazione delle linfadenopatie mediastiniche e sopraclaveari riducendo il rischio di "geographical miss". Le prime esperienze sulla irradiazione selettiva dei linfonodi "PET-based", ha evidenziato l'incidenza di "isolated nodal failure" del 3%, paragonabile a quanto succede nel NSCLC [23], con possibilità di riduzione dei volumi target per incrementare la dose con aumento della "therapeutic ratio".

RACCOMANDAZIONI

- **La radioterapia toracica combinata alla chemioterapia è fortemente raccomandata nel trattamento dei pazienti affetti da SCLC con malattia limitata. Il trattamento radiante toracico dovrebbe essere erogato contemporaneamente all'inizio della chemioterapia o quantomeno entro il secondo ciclo di chemioterapia.**

LIVELLO DI EVIDENZA IA

GRADO DI RACCOMANDAZIONE A

- **La radioterapia con frazione singola giornaliera concomitante alla chemioterapia è raccomandata. Laddove possibile, la radioterapia con regime accelerato ed iperfrazionato fino alla dose di 45 Gy (1.5 Gy/fx/ bid in 21 giorni) sul volume tumorale e sulle linfadenopatie macroscopicamente dimostrabili con TC e PET concomitante alla chemioterapia è raccomandato.**

LIVELLO DI EVIDENZA IB

GRADO DI RACCOMANDAZIONE A

- **La radioterapia, laddove non sia possibile la concomitante per le dimensioni della malattia, deve essere avviata quanto prima rispetto all'inizio della chemioterapia ed è raccomandata con regime convenzionale almeno fino alla dose di 60 Gy.**

LIVELLO DI EVIDENZA III

GRADO DI RACCOMANDAZIONE B

BIBLIOGRAFIA

1. Bunn PA Jr, Lichter AS, Makuch RW, et al. Chemotherapy alone or chemotherapy with chest irradiation therapy in limited stage small cell lung cancer: a prospective randomized trial. *Ann Intern Med* 1987; 106:655-662.
2. Perez CA, Krauss S, Bartolucci AA, et al. Thoracic and elective brain irradiation with concomitant or delayed multiagent chemotherapy in the treatment of localized small cell carcinoma of the lung: a randomized prospective study by the Southeastern Cancer Study Group. *Cancer* 1981; 47:2407-2413.
3. Perez CA, Einhorn L, Oldham RK, et al. Randomized trial of radiotherapy to the thorax in limited small cell carcinoma of the lung treated with multiagent chemotherapy and elective brain irradiation: a preliminary report. *J Clin Oncol* 1984; 2:1200-1208.
4. Pignon JP, Arriagada R, Ihde DC, et al. A meta-analysis of thoracic radiotherapy for small-cell lung cancer. *N Engl J Med* 1992; 327:1618-1624.
5. Warde P, Payne D. Does thoracic irradiation improve survival and local control in limited stage small cell carcinoma of the lung? A meta-analysis. *J Clin Oncol* 1992; 6:890-895.
6. Jänne PA, Freidlin B, Saxman S, et al. Twenty-five years of clinical research for patients with limited-stage small cell lung carcinoma in North America. *Cancer* 2002; 95:1528-1538.
7. Schild SE, Stella PJ, Brooks BJ, et al. Results of combined-modality therapy for limited-stage small cell lung carcinoma in the elderly. *Cancer* 2005; 103:2349-2354.
8. Turrisi AT 3rd, Kim K, Blum R, et al. Twice-daily compared with once-daily thoracic radiotherapy in limited small-cell lung cancer treated concurrently with cisplatin and etoposide. *N Engl J Med* 1999; 340:265-271.
9. Schild SE, Bonner JA, Hillman S, et al. Results of a phase II study of high-dose thoracic radiation therapy with concurrent cisplatin and etoposide in limited-stage small-cell lung cancer (NCCTG 95-20-53). *J Clin Oncol* 2007; 25:3124-3129.
10. Miller KL, Marks LB, Sibley GS, et al. Routine use of approximately 60 Gy once-daily thoracic irradiation for patients with limited-stage small-cell lung cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2003; 56:355-359.
11. Roof KS, Fidias P, Lynch TJ, et al. Radiation dose intensification in limited-stage small-cell lung cancer. *Clin Lung Cancer* 2003; 4:339-346.
12. Choi NC, Carey RW. Importance of radiation dose in achieving improved loco-regional tumor control in limited stage small cell lung carcinoma: an update. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1989; 17:307-310.
13. Bogart JA, Herndon JE 2nd, Lyss AP, et al. 70 Gy thoracic radiotherapy is feasible concurrent with chemotherapy for limited-stage small-cell lung cancer: analysis of Cancer and Leukemia Group B study 39808. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2004; 59:460-468.
14. Faivre-Finn C, Snee M, Ashcroft L, et al. Concurrent once-daily versus twice-daily chemoradiotherapy in patients with limited-stage small-cell lung cancer (CONVERT): an open-label, phase 3, randomised, superiority trial. *Lancet Oncol* 2017; 18:1116-1125.
15. Bonner JA, Sloan JA, Shanahan TG, et al. Phase III comparison of twice-daily split-course irradiation versus once-daily irradiation for patients with limited stage small-cell lung carcinoma. *J Clin Oncol* 1999; 17:2681-2691.

16. Blackstock AW, Bogart JA, Matthews C, et al. Split-course versus continuous thoracic radiation-therapy for limited-stage small-cell lung cancer: final report of a randomized phase III trial. *Clin Lung Cancer* 2005; 6:287-292.
17. De Ruysscher D, Pijls-Johannesma M, Bentzen SM, et al. Time between the first day of chemotherapy and the last day of chest irradiation is the most important predictor of survival in limited-disease small-cell lung cancer. *J Clin Oncol* 2006; 24:1057-1063.
18. Curran WJ Jr. Combined-modality therapy for limited-stage small cell lung cancer. *Semin Oncol* 2001; 28(Suppl 4):14-22.
19. Brodin O, Rikner G, Steinholtz L, et al. Local failure in patients treated with radiotherapy and multidrug chemotherapy for small cell lung cancer. *Acta Oncol* 1990; 29:739-746.
20. Kies MS, Mira JG, Crowley JJ, et al. Multimodal therapy for limited small-cell lung cancer: a randomized study of induction combination chemotherapy with or without thoracic radiation in complete responders; and with wide-field versus reduced field radiation in partial responders: a Southwest Oncology Group Study. *J Clin Oncol*. 1987; 5:592-600.
21. Liengswangwong V, Bonner JA, Shaw EG, et al. Limited-stage small-cell lung cancer: patterns of intrathoracic recurrence and the implications for thoracic radiotherapy. *J Clin Oncol* 1994;12:496-502.
22. Bradley JD, Dehdashti F, Mintun MA, et al. Positron emission tomography in limited-stage small-cell lung cancer: a prospective study. *J Clin Oncol* 2004; 22:3248-3254.
23. van Loon J, Offermann C, Bosmans G, et al. 18FDG-PET based radiation planning of mediastinal lymph nodes in limited disease small cell lung cancer changes radiotherapy fields: a planning study. *Radiother Oncol* 2008; 87:49-54.

SCLC - MALATTIA LIMITATA: VI È UN RUOLO PER LA CHIRURGIA NELLO SCLC “VERY” LD?

Il carcinoma del polmone a piccole cellule (SCLC) è una neoplasia aggressiva con una sopravvivenza mediana da 2 a 4 mesi dopo la diagnosi e in assenza di trattamento [1]. I pazienti con un malattia limitata (LD – malattia confinata all'emitorace, al mediastino o ai linfonodi sovraclavari) rappresentano circa il 30% al momento della diagnosi [1]. I risultati del trattamento chirurgico nello SCLC sono stati spesso controversi. Negli anni '70 il Medical Research Council [2] pubblicava uno studio relativo al confronto tra chirurgia e radioterapia in una popolazione di 144 pazienti con SCLC diagnosticati con broncoscopia. Nel gruppo sottoposto a chirurgia non fu registrato alcun paziente sopravvissuto a lungo termine mentre nel gruppo sottoposto a radioterapia 3 pazienti erano viventi a 10 anni. Sulla base di tale evidenza la radioterapia fu considerata il trattamento standard per lo SCLC e la chirurgia fu abbandonata. Dagli inizi degli anni '80 la chirurgia ha assunto un proprio ruolo nel trattamento del SCLC “very” LD a seguito di alcuni risultati che confermavano una lunga sopravvivenza in questo gruppo di pazienti trattati unicamente con chirurgia. Il gruppo che maggiormente si avvantaggia della chirurgia è quello con neoplasia T1-2N0 identificata intra-operatoriamente o alla valutazione patologica [3-5]. Al fine di definire l'impatto dei fattori prognostici sullo SCLC operato, Shields et al. [5] ha rivalutato una serie di 148 pazienti sottoposti a resezione curativa per SCLC-LD: un gruppo di pazienti che avevano ricevuto chemioterapia adiuvante (n = 80) è stato comparato con un gruppo di pazienti sottoposti soltanto a chirurgia resettiva (n = 68). In questo studio la sopravvivenza globale è stata del 23% a 5 anni. Inoltre tale studi hanno evidenziato come lo stadio I presentava la migliore prognosi a lungo termine (circa il 60% a 5 anni) mentre la presenza di un interessamento linfonodale ilare (N1) riduceva la sopravvivenza del 50%. Un possibile beneficio della chemioterapia è stato indicato in questo studio ma il regime usato non era basato sul platino ed il vantaggio sulla sopravvivenza non è stato chiaramente evidente. Circa 20 anni dopo [1] si raggiunse la medesima conclusione consigliando il trattamento chirurgico negli stadi T1-2 SCLC seguiti da chemioterapia a base di platino. Ulteriori analisi hanno confermato l'efficacia di un

trattamento chemioterapico adiuvante negli stadi precoci di malattia [4, 6-8] evidenziando un miglioramento della sopravvivenza a lungo termine. Il ruolo della chirurgia in pazienti con SCLC associato ad adenopatie positive (T1-2N1) è stato valutato prospetticamente dal Lung Cancer Study Group [9] in uno studio randomizzato. Pazienti allo stadio I sono stati esclusi da questo studio. I pazienti sono stati trattati inizialmente con 5 cicli di chemioterapia secondo lo schema CAV (ciclofosfamide, adriamicina, vincristina). I pazienti con risposta clinicoradiologica sono stati poi randomizzati in due gruppi: chirurgia versus no chirurgia ricevendo tutti un trattamento radioterapico toracico ed encefalico. Tale studio ha dimostrato l'assenza di differenza in termini di sopravvivenza tra i due gruppi. La sopravvivenza mediana dell'intera popolazione è stata di 15 mesi mentre il tasso di sopravvivenza a 2 anni è stato del 20%. Un'analisi retrospettiva ha riportato i risultati su 8791 pazienti affetti da SCLC-LD di cui 915 (10.4%) erano stati sottoposti a chirurgia. I pazienti operati hanno riportato una migliore sopravvivenza rispetto al gruppo che era stato trattato con radio-chemioterapia [10]. I pazienti affetti da SCLC-LD candidati ad intervento chirurgico resettivo dovrebbero essere sottoposti ad una completa stadiazione clinico strumentale preoperatoria includente tomografia computerizzata (TC) torace ed addome, TC o risonanza magnetica nucleare (RMN) dell'encefalo e tomografia ad emissione di positroni (PET) total-body. Tale valutazione deve essere completata da broncoscopia, test di funzionalità polmonare e cardiologica per la stima del rischio chirurgico. Sebbene non vi siano chiare linee guida relative al ruolo della mediastinoscopia nello SCLC, tale procedura dovrebbe essere inclusa nella stadiazione preoperatoria. La sua utilità è stata infatti validata da un piccolo trial prospettico giapponese [11] in cui la procedura è risultata avere una sensibilità ed una accuratezza del 40% e del 83%, rispettivamente. Va comunque considerata la problematica relativa ai tempi necessari per la procedura mediastinoscopia pre-intervento e i tempi di raddoppiamento brevi dello SCLC. In caso di SCLC diagnosticato durante la toracotomia la procedura chirurgica dipenderà dall'estensione della malattia (presenza di singolo nodulo periferico in assenza di adenopatie metastatiche o lesione centrale con coinvolgimento linfonodale ilare). In caso di T1-2N0 SCLC la lobectomia con linfadenectomia appare la procedura di scelta [12].

RACCOMANDAZIONI

- I pazienti affetti da SCLC con malattia limitata candidati a resezione chirurgica con intento curativo dovrebbero essere sottoposti a stadiazione strumentale extratoracica (TC/RMN encefalica, TC addome, PET total-body).

LIVELLO DI EVIDENZA IA

GRADO DI RACCOMANDAZIONE A

- Per i pazienti affetti da SCLC allo stadio I una chirurgia resettiva (lobectomia polmonare) con intento curativo è raccomandata.

LIVELLO DI EVIDENZA IA

GRADO DI RACCOMANDAZIONE A

- Per i pazienti affetti da SCLC allo stadio I sottoposti a chirurgia resettiva (lobectomia polmonare) con intento curativo è raccomandato un trattamento chemioterapico adiuvante a base di platino.

LIVELLO DI EVIDENZA IA

GRADO DI RACCOMANDAZIONE A

BIBLIOGRAFIA

1. National Cancer Institute, National Institutes of Health. Physicians data query (PDQ): small cell lung cancer treatment (health professional version). Available at: <http://www.cancer.gov/cancertopics/pdq/treatment/small-cell-lung/HealthProfessional/page2>
Accessed June 15, 2016.
2. Simon GR, Wagner H. Small cell lung cancer. *Chest* 2003; 123(suppl): 259S–271S.
3. Miller A, Fox W, Tall R. Five-year follow-up of the Medical Research Council comparative trial of surgery and radiotherapy for the primary treatment of small celled or oat celled carcinoma of the bronchus. *Lancet* 1969; 2:501–505.
4. Higgins GA, Shields TW, Keehn RJ. The solitary pulmonary nodule: ten-year follow-up of Veterans Administration-Armed Forces Cooperative Study. *Arch Surg* 1975; 110:570–575.
5. Miyazawa N, Tsuchiya R, Naruke T, et al. A clinicopathological study of surgical treatment for small cell carcinoma of the lung. *Jpn J Clin Oncol* 1986; 16:297–307.
6. Shields TW, Higgins GA Jr, Matthews MJ, et al. Surgical resection in the management of small cell carcinoma of the lung. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1982; 84:481–488.
7. Lucchi M, Mussi A, Chella A, et al. Surgery in the management of small cell lung cancer. *Eur J Cardiothorac Surg* 1997; 12:689–693.
8. Shepherd FA, Ginsberg RJ, Feld R, et al. Surgical treatment for limited small-cell lung cancer: the University of Toronto Lung Oncology Group experience. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1991; 101:385–393.
9. Friess GG, McCracken JD, Troxell ML, et al. Effect of initial resection of small-cell carcinoma of the lung: a review of Southwest Oncology Group Study 7628. *J Clin Oncol* 1985; 3:964–968.
10. Lad T, Piantadosi S, Thomas P, et al. A prospective randomized trial to determine the benefit of surgical resection of residual disease following response of small cell lung cancer to combination chemotherapy. *Chest* 1994; 106:320S–323S.
11. Tashi T, Aldoss IT, Gonsalves W, et al. Surgical resection in early limited-stage small cell lung cancer: Time to rethink? A retrospective analysis of VA Central Cancer Registry. *J Clin Oncol* 2011; 29(15S):458s (abstr 7021).
12. Koletsis EN, Prokakis C, Karanikolas M, et al. Current role of surgery in small cell lung carcinoma. *J Cardiothorac Surg* 2009; 4:30.

SCLC - MALATTIA LIMITATA VI È UN RUOLO PER LA TERAPIA DI MANTENIMENTO?

Il carcinoma del polmone a piccole cellule (SCLC) è caratterizzato da un decorso clinico molto aggressivo, e da una rapida crescita tumorale con precoce ed elevato potere metastatico. Purtroppo, nonostante la sua elevata chemio- e radio-sensibilità, la maggior parte dei pazienti recidiva dopo una risposta al trattamento di I linea [1].

La difficoltà nel distruggere le cellule residue fa supporre l'esistenza di cellule tumorali staminali resistenti alle terapie citotossiche. Per superare questa chemioresistenza, sono state valutate diverse strategie terapeutiche e tra queste la terapia di mantenimento/consolidamento. Una meta-analisi dei dati pubblicati in letteratura sul ruolo della chemioterapia di mantenimento/consolidamento nel SCLC ha considerato 14 studi randomizzati per un totale di 2.550 pazienti. In questa meta-analisi è stato riportato un prolungamento della sopravvivenza nel braccio dei pazienti sottoposti a chemioterapia di mantenimento/consolidamento rispetto al braccio di controllo. In particolare, la sopravvivenza ad 1 anno è incrementata del 9% passando dal 30 al 39%, mentre a 2 anni l'incremento è stato del 4% (dal 10 al 14%). L'odds ratio (OR) per la sopravvivenza ad 1 e 2 anni è stato rispettivamente di 0.67 (intervallo di confidenza al 95% 0.56- 0.79; $p = 0.001$) e 0.67 (intervallo di confidenza al 95% 0.53-0.86; $p = 0.001$).

Anche la sopravvivenza libera da progressione (PFS) ad 1 e 2 anni è stata migliore per il braccio sottoposto a chemioterapia di mantenimento/consolidamento, con gli ORs di 0.49 (intervallo di confidenza al 95% 0.37-0.63; $p = 0.001$) e 0.64 (intervallo di confidenza al 95% 0.45-0.92; $p = 0.015$), rispettivamente. Diversi studi inclusi in questa meta-analisi hanno, però, riportato un aumento della tossicità a sfavore di tale approccio chemioterapico [2].

Tuttavia, oltre alla chemioterapia anche gli agenti biologici sono stati sperimentati come terapia di mantenimento/consolidamento. Un possibile vantaggio dell'uso di questi agenti potrebbe risiedere nella loro migliore tollerabilità rispetto ai chemioterapici convenzionali, nella migliore selettività per il target, auspicabile per un trattamento cronico e in alcuni casi, nella somministrazione orale, che li renderebbe ideali per una tale strategia terapeutica. Recentemente, è stata presentata

una meta-analisi dei dati pubblicati in letteratura in cui si è cercato di delineare un quadro completo dell'efficacia, in termini di sopravvivenza mediana (OS) e PFS, della terapia di mantenimento/consolidamento sia relativa all'insieme dei diversi trattamenti farmacologici che agli specifici gruppi di terapia (chemioterapia, interferone-alfa, interferone-gamma, e altri farmaci biologici) per valutarne un possibile differente impatto su questi parametri. Sono stati inclusi nell'analisi 21 studi clinici randomizzati di cui 11 impiegavano la chemioterapia come trattamento di mantenimento/consolidamento, 6 studi impiegavano gli interferoni (4 studi l'interferone-alfa e 2 l'interferone-gamma), e 4 studi altri agenti biologici. Complessivamente, la terapia di mantenimento/consolidamento non ha riportato alcun vantaggio in OS (hazard ratio [HR] 0.93, intervallo di confidenza al 95% 0.87-1.00; $p = 0.05$) o in PFS (HR 0.98, intervallo di confidenza al 95% 0.91-1.06; $p = 0.63$). Tuttavia, una riduzione statisticamente significativa della mortalità è stata riportata negli studi in cui veniva utilizzata la chemioterapia (HR 0.89, intervallo di confidenza al 95% 0.81-0.98; $p = 0.02$) e l'interferone-alfa (HR 0.78, intervallo di confidenza al 95% 0.64-0.96; $p = 0.02$). In base al valore degli HRs, il vantaggio in OS è di 2 settimane per la chemioterapia e di 3.5 settimane per l'interferone-alfa. Questi dati corrispondono ad un miglioramento assoluto in sopravvivenza ad 1 anno del 4% (dal 30 al 34 %) per la chemioterapia e del 9% (dal 30 al 39 %) per l'interferone-alfa. I risultati di questa meta-analisi sono però gravati da un elevato valore del test di eterogeneità che potrebbe dipendere dalla diversità dei farmaci impiegati nella terapia di mantenimento/consolidamento ma anche dalla tipologia dei pazienti trattati. Infatti in alcuni studi erano arruolati solo i pazienti che avevano avuto una risposta parziale o completa alla terapia di induzione mentre in altri erano candidati solo quelli che non avevano una progressione di malattia. Inoltre, alcuni studi hanno randomizzato solo i pazienti con malattia limitata, altri solo pazienti con malattia estesa, ed altri ancora entrambi. Le terapie biologiche adoperate in questi studi non sembrano aggiungere benefici. Tuttavia, la maggior parte di questi agenti biologici sono passati da sperimentazioni nell'ambito di studi di fase I direttamente a studi randomizzati di fase III senza alcuna evidenza della loro attività clinica nel SCLC. Per quanto concerne la tossicità, la tollerabilità alla chemioterapia è sembrata in qualche modo migliore rispetto agli altri agenti, probabilmente perché sulla chemioterapia somministrata nel SCLC sono stati condotti molti studi con una ben nota attività ed un profilo di sicu-

rezza che sono risultati più facili da gestire rispetto agli altri gruppi di farmaci [3].

Purtroppo entrambe queste meta-analisi sono state condotte su dati pubblicati in letteratura con tutti i limiti ad essa correlati. Infatti, non è chiaro se alcuni gruppi di pazienti possano beneficiare o meno di questo approccio terapeutico.

I dati suggeriscono che la terapia di mantenimento/consolidamento non può essere considerata uno standard di terapia da utilizzare nella pratica clinica. In realtà, è possibile che tale strategia non si sia dimostrata efficace a causa della scelta dei farmaci somministrati e non per il ridotto valore dell'approccio.

Un'altra meta-analisi ha incluso 9 studi randomizzati che valutavano la terapia di mantenimento con farmaco biologico per un totale di 1.385 pazienti. Nessuna differenza è stata riscontrata in termini di OS, obiettivo primario, tra mantenimento attivo e placebo (HR 1.02, 95% CI 0.91-1.15; $p = 0.69$) [4].

Il ruolo dell'immunoterapia nel setting di mantenimento del SCLC-LD non è stato ancora definito, ma è in corso uno studio di fase III, ADRIATIC, volto a valutare l'efficacia di un trattamento con durvalumab (con aggiunta o meno di tremelimumab) rispetto a placebo in questo setting di trattamento [5].

RACCOMANDAZIONI

- **Nei pazienti affetti da SCLC sia con malattia limitata che estesa, in risposta dopo terapia di induzione e al di fuori di studi clinici, la terapia di mantenimento/consolidamento non è raccomandata.**

LIVELLO DI EVIDENZA **IA**

GRADO DI RACCOMANDAZIONE **A**

BIBLIOGRAFIA

1. Murren JR. Progress in the therapy of small cell lung cancer. *Crit Rev Oncol Hematol* 2004; 49:119-133.
2. Bozcuk H, Artac M, Ozdogan M, et al. Does maintenance/consolidation chemotherapy have a role in the management of small cell lung cancer (SCLC)? *Cancer* 2005; 104:2650-2657.
3. Rossi A, Garassino MC, Cinquini M, et al. Maintenance or consolidation therapy in small cell lung cancer: a systematic review and meta-analysis. *Lung Cancer*, 2010; 70:119-128.
4. Roviello G, Zanotti L, Cappelletti MR, et al. No advantage in survival with targeted therapies as maintenance in patients with limited and extensive-stage small cell lung cancer: a literature based meta-analysis of randomized trials. *Clin Lung Cancer* 2016; 17:334-340.
5. Senan S, Shire N, Mak G, et al. 67TiP ADRIATIC: a phase III trial of durvalumab ± tremelimumab after concurrent chemoradiation for patients with limited stage small cell lung cancer. *Ann Oncol* 2019; 30(2):ii25.

SCLC - MALATTIA LIMITATA: TRATTAMENTO DEI PAZIENTI ANZIANI O CON PS 2

Circa il 40% dei pazienti affetti da carcinoma del polmone a piccole cellule (SCLC) o microcitoma ha un'età superiore a 70 anni. Nel SCLC l'utilizzo della chemioterapia non è messo in discussione. Piuttosto è da valutare quale chemioterapia effettuare, perché sia nella malattia limitata che in quella estesa il trattamento chemioterapico da scegliere nell'anziano è ad oggi dibattuto. Le opzioni potrebbero essere tre: stessa chemioterapia utilizzata nei pazienti più giovani o riduzione empirica (20-25%) delle dosi o impiego di schemi specifici.

Il primo tipo di approccio in diversi studi retrospettivi ha evidenziato che la tossicità riportata è rilevante per cui non può considerarsi ottimale. Il secondo si presta a varie problematiche anche per l'impossibilità talora ad impiegare farmaci quali le antracicline e il cisplatino. Sicuramente l'approccio ottimale è quello di disegnare studi clinici specifici per gli anziani allo scopo di identificare schemi chemioterapici appropriati [1].

Nella malattia limitata (LD), l'approccio terapeutico standard in pazienti non selezionati prevede 4-6 cicli di terapia con platino + etoposide in combinazione, concomitante o sequenziale, alla radioterapia toracica. La successiva radioterapia profilattica cerebrale (PCI) è da riservare ai pazienti con risposta al trattamento [2].

Una meta-analisi ha dimostrato che la radioterapia toracica è in grado di migliorare la sopravvivenza (5.4 + 1.4% a 3 anni) anche se tale vantaggio non era evidente in pazienti con età > 70 anni [3]. Al contrario, analisi retrospettive non giustificano un approccio per l'anziano (> 70 anni) diverso da quello utilizzato nei pazienti giovani [4-7]. Infatti, uno studio retrospettivo, condotto sul gruppo di pazienti anziani randomizzati nell'ambito di uno studio di confronto tra chemio-radioterapia concomitante con dose giornaliera di radioterapia singola o doppia, ha sottolineato come sia i risultati di sopravvivenza (16% per i pazienti anziani versus 22% dei pazienti d'età inferiore a 70 anni, $p = 0.051$) che il controllo locale erano simili tra i due gruppi di età. Sebbene nell'anziano sia stata riportata una maggiore incidenza di eventi avversi correlati al trattamento combinato, tossicità ematologica grave (grado 4-5: 84% versus 61%; $p = 0.01$) e tossicità di grado 5 (10% versus 1%;

$p = 0.01$), non vi è evidenza a sfavore di un trattamento standard nell'anziano con buon performance status (PS) [7]. Tuttavia, sono stati condotti studi di fase II, disegnati specificamente per pazienti anziani con SCLC in fase di malattia limitata, che hanno utilizzato due cicli di chemioterapia in combinazione con la radioterapia a dosi ridotte ed hanno riportato risultati interessanti sia in termini di attività che di tollerabilità [8, 9] (**Tabella 1**).

TABELLA 1. Studi di fase II di chemioterapia combinata con radioterapia toracica in pazienti anziani affetti da SCLC con malattia limitata

Autore	N. pz	Età anni	Trattamento	RT Gy	RO% (RC + RP)	SM mesi
Murray, 1998* [8]	55	>70	CAV (1 ciclo) + PE (1 ciclo)	20-30	89 (51+38)	12.6
Jeremic, 1998 [9]	72	72	CbE (2 cicli)	45 ACC HFX	75 (57+18)	15

*inclusi pazienti con PS 2;

Pz: pazienti; RT: radioterapia; RO: risposta obiettiva; RC: risposta completa;

RP: risposta parziale; SM: sopravvivenza mediana;

CAV: ciclofosfamide + doxorubicina + vincristina; PE: cisplatino + etoposide;

CbE: carboplatino + etoposide orale; ACC HFX: radioterapia accelerata iperfrazionata

Un'altra meta-analisi, che ha valutato il ruolo della PCI, ha riportato un miglioramento della sopravvivenza a 3 anni del 5.4%. Tale miglioramento non era dipendente dall'età [10]. Tuttavia, studi clinici hanno mostrato un peggioramento delle funzioni neuro-cognitive con alterazioni cerebrali visibili alla tomografia computerizzata potenzialmente correlate alla PCI [11]. Pertanto, l'uso della PCI dovrebbe essere accuratamente valutato nei pazienti anziani per la maggiore frequenza di alterazioni neuro-cognitive presenti in questa popolazione.

Nei pazienti anziani, il performance status e le comorbidità, piuttosto che l'età cronologica, dovrebbero guidare la decisione terapeutica. Pertanto, pazienti anziani con un buon PS (0-1) e senza patologie concomitanti maggiori dovrebbero ricevere un trattamento chemio-radiote-

rapico simile a quello riservato ai pazienti adulti.

Per quanto concerne i pazienti con PS > 2, recentemente uno studio randomizzato di fase III ha confrontato in questa popolazione di pazienti affetti sia da malattia limitata che estesa, carboplatino/gemcitabina con cisplatino/etoposide. Nei 103 pazienti con malattia limitata era prevista la radioterapia toracica in caso di risposta alla chemioterapia e la PCI in caso di risposta completa. La combinazione di carboplatino/gemcitabina ha riportato risultati sovrapponibili in termini di attività ed efficacia ma con un migliore profilo di tossicità rispetto al trattamento standard [12]. Pertanto, essendo il SCLC particolarmente chemiosensibile, anche in presenza di pazienti con PS 2 è consigliabile un trattamento.

RACCOMANDAZIONI

- **I pazienti anziani affetti da SCLC con malattia limitata con un buon PS (0-1) e senza patologie concomitanti maggiori dovrebbero essere trattati con regimi a base di platino in combinazione con radioterapia toracica**

LIVELLO DI EVIDENZA IA

GRADO DI RACCOMANDAZIONE A

- **I pazienti anziani affetti da SCLC con malattia limitata con PS > 2 o in presenza di patologie concomitanti dovrebbero essere comunque considerati per un iniziale trattamento chemioterapico con successiva valutazione, in caso di miglioramento del PS, per una radioterapia toracica sequenziale.**

LIVELLO DI EVIDENZA IIA

GRADO DI RACCOMANDAZIONE B

- **I pazienti anziani affetti da SCLC con malattia limitata che hanno ottenuto una risposta al trattamento chemioterapico e/o radioterapico dovrebbero essere considerati per la PCI da valutare caso per caso.**

LIVELLO DI EVIDENZA IA

GRADO DI RACCOMANDAZIONE A

BIBLIOGRAFIA

1. Rossi A, Maione P, Colantuoni G, et al. Treatment of small cell lung cancer in the elderly. *Oncologist* 2005; 10:399-411.
2. Jett JR, Schild SE, Kesler KA, et al. Treatment of small cell lung cancer: ACCP evidence-based clinical practice guidelines (3rd Edition). *Chest* 2013; 143 (suppl. 5):e400S-e419S.
3. Simon GR, Turrisi A. Management of small cell lung cancer. ACCP evidence-based clinical practice guidelines (2nd Edition). *Chest* 2007; 132:324S-339S.
4. Pignon JP, Arriagada R, Ihde DC, et al. A meta-analysis of thoracic radiotherapy for small-cell lung cancer. *N Engl J Med* 1992; 327:1618-1624.
5. Quon H, Shepard FA, Payne DG, et al. The influence of age on the delivery, tolerance and efficacy of thoracic irradiation in the combined modality treatment of limited stage small cell lung cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1999; 43: 39-45.
6. Schild SE, Stella PJ, Brooks BJ, et al. Results of combined-modality therapy for limited-stage small cell lung carcinoma in the elderly. *Cancer* 2005; 103:2349-2354.
7. Siu LL, Shepherd FA, Murray N, et al. Influence of age on the treatment of limited-stage small-cell lung cancer. *J Clin Oncol* 1996; 14:821-828.
8. Yuen AR, Zou G, Turrisi AT, et al. Similar outcome of elderly patients in intergroup trial 0096: Cisplatin, etoposide, and thoracic radiotherapy administered once or twice daily in limited stage small cell lung carcinoma. *Cancer* 2000; 89:1953-1960.
9. Murray N, Gratt C, Shah A, et al. Abbreviated treatment for elderly, infirm or noncompliant patients with limited-stage small-cell lung cancer. *J Clin Oncol* 1998; 16:3323-3328.
10. Jeremic B, Shibamoto Y, Acimovic L, et al. Carboplatin, etoposide and accelerated hyperfractionated radiotherapy for elderly patients with limited small lung carcinoma. *Cancer* 1998; 82:836-841.
11. Auperin A, Arriagada R, Pignon JP, et al. Prophylactic cranial irradiation for patients with small-cell lung cancer in complete remission. *N Engl J Med* 1999; 341:476-484.
12. Crossen JR, Garwood D, Glatstein E, et al. Neurobehavioral sequelae of cranial irradiation in adults: a review of radiation induced encephalopathy. *J Clin Oncol* 1994; 12:627-642.
13. Lee SM, James LE, Qian W, et al. Comparison of gemcitabine and carboplatin versus cisplatin and etoposide for patients with poor-prognosis small cell lung cancer. *Thorax* 2009; 64:75-80.

SCLC - MALATTIA LIMITATA: PCI QUANDO E COME?

L'irradiazione profilattica dell'encefalo (PCI) costituisce una fase del trattamento del carcinoma del polmone a piccole cellule (SCLC) in fase di malattia limitata (LD) in risposta completa dopo chemioterapia o chemio-radioterapia [1].

Una meta-analisi su oltre 950 pazienti ha evidenziato che in presenza di una risposta completa, la PCI determina un significativo incremento delle probabilità di sopravvivenza (20.7% versus 15.3%, Hazard Ratio [HR] 0.84; intervallo di confidenza al 95% 0.73–0.97; $p = 0.01$) e tale beneficio persiste oltre i 3 anni. Tale meta-analisi dimostra, inoltre, la riduzione del 25.3% del rischio di sviluppare metastasi cerebrali a tre anni (dal 58.6% al 33.3% nei pazienti trattati con PCI: HR 0.46; intervallo di confidenza al 95% 0.38–0.57; $p < 0.001$), l'aumento della probabilità di sopravvivenza libera da malattia (DFS) (HR 0.75; intervallo di confidenza al 95% 0.65–0.86; $p < 0.001$) pur senza avere effetto sulle metastasi extra-cerebrali o sulle recidive locoregionali [2].

Non è stata riscontrata relazione tra "timing" della PCI e sopravvivenza. Tuttavia, l'avvio della PCI a meno di 4 mesi dall'inizio della terapia (HR 0.27; intervallo di confidenza al 95% 0.16–0.46; $p < 0.0001$) o tra 4 e 6 mesi (HR 0.50; intervallo di confidenza al 95% 0.35–0.72; $p = 0.0002$) riduce sensibilmente il rischio di sviluppare metastasi encefaliche, mentre dilazionando l'inizio della PCI oltre i 6 mesi vi è evidenza della riduzione di tale probabilità (HR 0.69; intervallo di confidenza al 95% 0.44–1.08; $p = 0.10$), pur conservando la probabilità significativa di ritardarne la comparsa ($p = 0.01$) [3].

Differenti regimi con dosi e frazionamenti diversi sono stati impiegati in vari studi: 8 Gy/1 fx, 24–25 Gy/8–12 fx, 30 Gy/10 fx, e 36–40 Gy/18–20 fx. Il rischio di sviluppare metastasi encefaliche decresce significativamente con l'aumento della dose di PCI ($p = 0.02$), suggerendo un rapporto diretto dose-beneficio (ad es.: 8 Gy: HR 0.76; $p = 0.6$; 25 Gy: HR 0.52; $p < 0.00001$; 36 Gy: HR 0.27; $p = 0.00001$). Sono più frequentemente impiegate dosi di 25 Gy in 10 fx (2.5 Gy/die) e di 36 Gy (18 fx/2 Gy/die) [4].

Dosi frazione elevate possono essere causa di peggioramento delle funzioni cognitive e neurologiche, come profilato in due studi retrospettivi [5]. Tale evidenza emerge dalla meta-analisi dopo revisione dei dati

relativi a studi clinici randomizzati sulla PCI su 987 pazienti, trattati con regimi chemioterapici diversi con effetti avversi a distanza (disturbi neuro sensoriali e deficit cognitivi) comparabili alla popolazione di controllo [6].

È raccomandata quindi una dose/frazione non superiore a 3 Gy/die [7], ma anche dosi troppo basse non vanno utilizzate. Infatti, uno studio clinico ha messo in evidenza che la dose di 24 Gy in 12 fx (2 Gy/die) o dosi equivalenti inferiori (BED) a 24 Gy (rapportati a 2 Gy/fx/die), non migliorano la prognosi rispetto ai gruppi di controllo e non vanno impiegate per PCI [1]. E' controindicata inoltre la PCI in concomitanza con chemioterapia per l'evidenza di un incremento della neurotossicità [7]. Uno studio randomizzato ha verificato l'utilità di dosi di PCI maggiori. Infatti, 720 pazienti con malattia limitata in remissione completa sono stati randomizzati a ricevere PCI con dose di 25 Gy (2,5 Gy fx x 10 fx) versus 36 Gy (2 Gy fx/ 18 fx o 1,5 Gy /fx b.i.d./ x 16 giorni). Pur non evidenziandosi sostanziali differenze nell'incidenza di metastasi cerebrali a 2 anni tra i due gruppi (29% nel gruppo "standard" versus 23% nel gruppo "higher-dose"), la sopravvivenza a 2 anni si è dimostrata significativamente migliore nel gruppo "standard dose" (42% versus il 37% del gruppo "higher-dose"), concludendo che la PCI alla dose di 25 Gy è "standard of care" nel trattamento del SCLC-LD [8].

RACCOMANDAZIONI

- **L'irradiazione profilattica dell'encefalo (PCI) alla dose totale di 25 Gy in 10 frazioni è fortemente raccomandata in pazienti con SCLC con malattia limitata in risposta completa o parziale dopo chemioterapia o chemio-radioterapia.**

LIVELLO DI EVIDENZA IA

GRADO DI RACCOMANDAZIONE A

- **La PCI deve essere somministrata preferibilmente entro 6 mesi dalla diagnosi.**

LIVELLO DI EVIDENZA III

GRADO DI RACCOMANDAZIONE B

BIBLIOGRAFIA

1. Gregor A, Cull A, Stephens RJ, et al. Prophylactic cranial irradiation is indicated following complete response to induction therapy in small cell lung cancer: results of a multicentre randomized trial. United Kingdom Coordinating Committee for Cancer Research (UKCCCR) and the European Organization for Research and Treatment of Cancer (EORTC). *Eur J Cancer* 1997; 33:1752-1758
2. Auperin A, Arriagada R, Pignon JP, et al. Prophylactic cranial irradiation for patients with small-cell lung cancer in complete remission. Prophylactic Cranial Irradiation Overview Collaborative Group. *N Engl J Med* 1999; 341:476-484.
3. Suwinski R, Lee SP, Withers HR. Dose-response relationship for prophylactic cranial irradiation in small cell lung cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1998; 40:797-806.
4. Kotalik J, Yu E, Markman BR, et al. Practice guideline on prophylactic cranial irradiation in small-cell lung cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2001, 50:309-316.
5. Johnson BE, Patronas N, Hayes W, et al. Neurologic, computed cranial tomographic, and magnetic resonance imaging abnormalities in patients with small-cell lung cancer: further follow-up of 6- to 13-year survivors. *J Clin Oncol* 1990; 8:48-56.
6. Komaki R, Meyers CA, Shin DM, et al. Evaluation of cognitive function in patients with limited small-cell lung cancer prior to and shortly following prophylactic cranial irradiation. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1995; 33:179-182.
7. National Cancer Comprehensive Center – Clinical Practice Guidelines in Oncology – Small cell Lung Cancer. Version v1.2018. www.nccn.org (accessed on April 30, 2018).
8. Le Péchoux C, Dunant A, Senan S, et al. Standard-dose versus higher-dose prophylactic cranial irradiation (PCI) in patients with limited-stage small-cell lung cancer in complete remission after chemotherapy and thoracic radiotherapy (PCI 99-01, EORTC 22003-08004, RTOG 0212, and IFCT 99-01): a randomised clinical trial. *Lancet Oncol* 2009; 10:467-474.