



## LINEE GUIDA 2024 PER IL TRATTAMENTO DEL MICROCITOMA POLMONARE

100

### TRATTAMENTO DEL MICROCITOMA POLMONARE IN STADIO LIMITATO

100

CHEMIOTERAPIA NELLO STADIO LIMITATO

101

RADIOTERAPIA TORACICA NELLO STADIO LIMITATO

102

TERAPIA DI MANTENIMENTO NELLO STADIO LIMITATO

104

APPROCCIO AL 'VERY LIMITED STAGE' SCLC

105

IRRADIAZIONE PROFILATTICA DELL'ENCEFALO (PCI)  
NELLO STADIO LIMITATO





## TRATTAMENTO DEL MICROCITOMA POLMONARE IN STADIO LIMITATO

Lo stadio limitato (LD) è definito dalla neoplasia confinata ad un solo emitorace, incluso l'interessamento linfonodale loco-regionale ipsi- e controlaterale, mediastinico e sovraclaveare, determinante quindi un volume tumorale includibile in un campo radioterapico limitato. La definizione originale includeva anche la presenza di versamento pleurico, tuttavia è necessario operare una distinzione tra un versamento pleurico con citologia negativa (ancora identificabile come uno stadio limitato) ed un liquido pleurico positivo per cellule neoplastiche (che invece identifica uno stadio metastatico).

L'obiettivo terapeutico nello stadio limitato è potenzialmente quello curativo, ma la sopravvivenza mediana è di 15-20 mesi e la sopravvivenza a 2 anni rimane del 20-40%, mentre quella a 5 anni del 20-25% [6, 7].

### CHEMIOTERAPIA NELLO STADIO LIMITATO

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 chemio-radioterapia concomitante con cisplatino ed etoposide [8-12].

Questo approccio si basa sui dati di metanalisi 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 (overall survival - OS) [9, 10]. 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 ciclofosfamida, epirubicina e vincristina [13]. 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<sup>2</sup> per via endovenosa al giorno 1, cisplatino alla dose di 75 mg/m<sup>2</sup> sempre al giorno 1, seguiti da etoposide alla dose di 200 mg/m<sup>2</sup> 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<sup>2</sup>, ciclofosfamida, alla dose di 1000 mg/m<sup>2</sup> e vincristina, alla dose di 2 mg/m<sup>2</sup>, 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. 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. Per quanto riguarda la possibilità di impiegare il carboplatino invece del cisplatino, 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 [14, 15].



## RADIOTERAPIA TORACICA NELLO STADIO LIMITATO

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 [16], 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 bid) 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 [17-19].

Uno dei dibattiti sempre molto attuali riguarda il timing tra chemioterapia e radioterapia. 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). La review di Merie pubblicata nel 2022 esamina tutti gli studi che confrontano una radioterapia precoce o earlier verso una tardiva/late: nessuno degli studi mostra differenze di sopravvivenza nelle due schedule anche se lo studio JCOG ha mostrato un trend di miglioramento di sopravvivenza mediana nel gruppo trattato con schedula "earlier" [20]. La definizione di radioterapia precoce non è univoca; entro 9 settimane dall'avvio della chemioterapia per alcuni, entro 30 giorni per altri.

La metanalisi di De Ruysscher [21] pubblicata nel 2016 che analizza i dati di 2668, in 12 trial randomizzati, non ha dimostrato significative differenze nei due gruppi in termini di OS, anche se il risultato migliore si ha nei pazienti che hanno buona compliance al trattamento radioterapico e fanno una radioterapia precoce.

La tossicità cardiaca, esofagea e polmonare sono però maggiori in maniera statisticamente significativa nei pazienti trattati con radioterapia precoce.

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 [22] bisogna irradiare la neoplasia primitiva ed i linfonodi patologici evidenti al momento della stadiazione (definiti alla PET o con evidenza cito-istologica positiva, o se > 1.5 cm alla 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 sovradosaggio 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 and extraregional") [23]. 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. 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 ristadiatione 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 ristadiatione. 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) [24], ma anche da studi più recenti che dimostrano che la riduzione "correttamente" eseguita dei volumi non implica incremento delle recidive locali [25].

In analogia al NSCLC, sono state pubblicate nel 2020 linee guida ESTRO\_ACROP per il contouring del microcitoma [26]. In caso di trattamento non precoce, è prevista una ristadiatione con TC total body prima dell'avvio della radioterapia. La PET FDG non è considerata obbligatoria, ma raccomandata. E' estremamente utile acquisirla se possibile in posizione di trattamento, per fonderla con la TC simulazione e utilizzarla nella definizione del target.

Il GTV sia del primitivo che a livello linfonodale va definito sulla base degli esami PRE chemioterapia; in caso di risposta completa alla chemioterapia vanno irradiate le stazioni linfonodali, inizialmente coinvolte. Come nel NSCLC, la irradiazione profilattica delle stazioni non coinvolte (ENI) non viene più praticata. [26]

## TERAPIA DI MANTENIMENTO NELLO STADIO LIMITATO

I dati ad oggi disponibili suggeriscono che la terapia di mantenimento/consolidamento non può essere considerata uno standard di terapia da utilizzare nella pratica clinica.

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 [27]. Per superare questa chemio-resistenza, sono state valutate diverse strategie terapeutiche e tra queste la terapia di mantenimento/consolidamento. Una metanalisi 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. E' 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 (95% CI 0.56-0.79; p = 0.001) e 0.67 (95% CI 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 OR di 0.49 (95% CI 0.37-0.63;  $p = 0.001$ ) e 0.64 (95% CI 0.45-0.92;  $p = 0.015$ ), rispettivamente. Diversi studi inclusi in questa metanalisi hanno, però, riportato un aumento della tossicità a sfavore di tale approccio chemioterapico [28]. Oltre alla chemioterapia, anche gli agenti biologici sono stati sperimentati come terapia di mantenimento/consolidamento. Una metanalisi 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;  $p = 0.69$ ) [29]. Una metanalisi dei dati pubblicati in letteratura ha 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 (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 HR, 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 metanalisi 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. 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 sicurezza che sono risultati più facili da gestire rispetto agli altri gruppi di farmaci [30].

Il ruolo dell'immunoterapia nel setting di mantenimento del SCLC-LD era stato inizialmente valutato, con uno studio randomizzato di fase II, STIMULI, in cui l'aggiunta di una terapia di mantenimento con nivolumab ed ipilimumab dopo chemio-radioterapia nello stadio limitato non ha dimostrato alcun vantaggio in termini di OS e PFS [31]. Lo studio di fase III randomizzato ADRIATIC (durvalumab vs durvalumab + tremelimumab vs placebo per 2 anni dopo chemio-radioterapia concomitante) ha invece dimostrato un vantaggio in OS di 2 anni (OS mediana 55.9 vs 33.4 mesi, HR 0.73, 95% CI 0.57-0.93) e in PFS (PFS mediana 16.6 vs 9.2 mesi, HR 0.76, 95% CI 0.61-0.95)[32,33].



## APPROCCIO AL 'VERY LIMITED STAGE' SCLC

Un sottogruppo particolare di pazienti con microcitoma polmonare limitato è rappresentato dal 'very limited stage', che si identifica nei tumori T1-T2 N0-N1 M0, riguardanti il 5% dei pazienti affetti da SCLC. In questi pazienti è stato osservato un outcome nettamente più favorevole rispetto ai tumori N2-N3, con una sopravvivenza a 5 anni di circa il 50% [34-37]. In questo setting, una recente metanalisi Cochrane ha concluso che non vi siano sufficienti evidenze a supporto dell'utilizzo della chirurgia [38]. Shields et al. [39] ha valutato 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. 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%. Il ruolo controverso della chirurgia nei pazienti con T1-2 N1 è stato valutato prospetticamente dal Lung Cancer Study Group [40] in uno studio randomizzato, in cui erano esclusi i pazienti allo stadio I. I pazienti sono stati trattati inizialmente con 5 cicli di chemioterapia secondo lo schema CAV (ciclofosfamide, adriamicina, vincristina). I pazienti con risposta clinico-radiologica 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 [41]. Sovrapponibili i risultati di uno studio retrospettivo del National Cancer Database, in cui 507 pazienti con SCLC allo stadio I/II sottoposti a chirurgia e chemioterapia adiuvante sono stati confrontati con un gruppo di pazienti che hanno ricevuto chemio-radioterapia: la OS mediana è stata di 48.6 mesi nei pazienti operati e 28.7 mesi nei pazienti sottoposti a trattamento standard ( $p < 0.0001$ ), [42] con una sopravvivenza a 5 anni dei pazienti sottoposti a resezione radicale del 47% [43].

Ulteriori analisi hanno confermato l'efficacia di un trattamento chemioterapico adiuvante negli stadi precoci di malattia [39, 44] evidenziando un miglioramento della sopravvivenza a lungo termine.

Per tali osservazioni, un approccio chirurgico è ipotizzabile in questo sottogruppo di pazienti, previa stadiazione completa e mediastinica adeguata, includente tomografia computerizzata (TC) torace ed addome con mezzo di contrasto, 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. 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 [41]. Il trattamento chirurgico deve essere seguito da una chemioterapia adiuvante per 4 cicli.



## IRRADIAZIONE PROFILATTICA DELL'ENCEFALO (PCI) NELLO STADIO LIMITATO

L'irradiazione profilattica dell'encefalo (PCI) costituisce una fase del trattamento del SCLC LD in risposta completa dopo chemioterapia o chemio-radioterapia [45].

Una metanalisi su oltre 950 pazienti ha evidenziato che in presenza di una risposta completa, la PCI determina un significativo incremento delle probabilità di sopravvivenza (OS a tre anni 20.7% versus 15.3%, HR 0.84; 95% CI 0.73–0.97;  $p = 0.01$ ) e tale beneficio persiste oltre i 3 anni. Tale metanalisi dimostra, inoltre, la riduzione del 25.3% del rischio di sviluppare metastasi cerebrali sintomatiche a tre anni (dal 58.6% al 33.3% nei pazienti trattati con PCI: HR 0.46; 95% CI 0.38–0.57;  $p < 0.001$ ), l'aumento della probabilità di sopravvivenza libera da malattia (DFS) (HR 0.75; 95% CI 0.65–0.86;  $p < 0.001$ ) pur senza avere effetto sulle metastasi extra-cerebrali o sulle recidive locoregionali [46]. Un aspetto da tenere in considerazione è che i pazienti in condizioni generali mediocri (PS  $>2$ ) non sono stati inclusi nella maggior parte delle valutazioni sulla PCI negli studi clinici e metanalisi. 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; 95% CI 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; 95% CI 0.44–1.08;  $p = 0.10$ ), pur conservando la probabilità significativa di ritardarne la comparsa ( $p = 0.01$ ) [47]. 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) [48].

Il frazionamento più utilizzato nella pratica clinica è attualmente 25 Gy in 10 frazioni (2,5 Gy/ fx) [49, 50]. La maggior preoccupazione della PCI rimane quella degli effetti collaterali a lungo termine ed in particolare dei deficit cognitivi che possono derivare dall'irradiazione panencefalica. Nel tentativo quindi di limitare i possibili danni, si è studiata la possibilità di irradiare l'encefalo con risparmio dell'ippocampo, ovvero di quella zona profonda, dove ci sono sia cellule neuronali staminali, sia dove avvengono processi di apprendimento e memoria [51].

Uno studio di fase II, fatto su pazienti con secondarismi encefalici da vari primitivi, trattati con il frazionamento standard di 30 Gy in 10 frazioni, ha dimostrato che il declino cognitivo nei pazienti in cui è stato risparmiato l'ippocampo, è stato del 30% inferiore rispetto alla coorte storica di controllo valutata con test neurocognitivi [52].

In anni più recenti sono stati pubblicati due studi randomizzati sull'efficacia del risparmio ippocampo, uno olandese (NCT 01780675) [53] e uno spagnolo (PREMER) [54], molto simili nella costruzione e nei pazienti inclusi: stessi risultati in termini di OS, DFS e incidenza di metastasi encefaliche, ma contrastanti in termini di preservazione delle funzioni cognitive, per cui non vi sono indicazioni con alto livello di evidenza sull'utilizzo di questa tecnica.

Il ruolo della PCI è inoltre molto dibattuto in alcuni sottogruppi di pazienti: anziani, con PS 2, i pazienti operati e quelli in stadio molto limitato (NO), dove l'incidenza di metastasi è inferiore al 10%. In queste categorie è, infatti, proponibile, come alternativa alla PCI, uno stretto follow up con RMN encefalica con contrasto, esame ormai imprescindibile per la stadiazione e, necessario in caso di definizione dell'ippocampo. Gli studi in corso (es MAVERICK) ci forniranno indicazione in merito alla possibilità di abolire la PCI [55].



## TRATTAMENTO DEL SCLC-LD | RIEPILOGO 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**

- *Una combinazione di carboplatino ed etoposide può essere utilizzata in alternativa al cisplatino ed etoposide, sulla base del differente profilo di tossicità e tollerabilità.*

**LIVELLO DI EVIDENZA IIA**  
**GRADO DI RACCOMANDAZIONE A**

- *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**

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

**LIVELLO DI EVIDENZA IV**  
**GRADO DI RACCOMANDAZIONE A**







## TRATTAMENTO DEL SCLC-LD | RIEPILOGO RACCOMANDAZIONI

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

**LIVELLO DI EVIDENZA IIB**  
**GRADO DI RACCOMANDAZIONE B**

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

**LIVELLO DI EVIDENZA III**  
**GRADO DI RACCOMANDAZIONE A**

- *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 buone condizioni generali in risposta completa o parziale dopo chemio-radioterapia.*

**LIVELLO DI EVIDENZA IA**  
**GRADO DI RACCOMANDAZIONE A**

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

**LIVELLO DI EVIDENZA IIB**  
**GRADO DI RACCOMANDAZIONE B**





109

## TRATTAMENTO DEL MICROCITOMA POLMONARE IN STADIO ESTESO (ED)

109

TRATTAMENTO DI PRIMA LINEA NEL SCLC ED

111

RADIOTERAPIA TORACICA NEL SCLC ED

112

RADIOTERAPIA PROFILATTICA CEREBRALE NEL SCLC ED

113

LINEE SUCCESSIVE DI TRATTAMENTO NEL SCLC ED





## TRATTAMENTO DEL MICROCITOMA POLMONARE IN STADIO ESTESO

La definizione di carcinoma del polmone a piccole cellule (SCLC) in fase di malattia estesa (ED) comprende tutte le condizioni cliniche di malattia che sfuggono alla definizione di malattia limitata, cioè comprensibile in un unico campo di irradiazione, e riguarda circa i due terzi dei pazienti alla prima diagnosi [1].

### TRATTAMENTO DI PRIMA LINEA NEL SCLC ED

La chemioterapia di combinazione contenente platino è stata per decenni il trattamento standard dei pazienti con carcinoma del polmone a piccole cellule in fase di malattia estesa (ED). In uno studio randomizzato di fase III, la combinazione di cisplatino ed etoposide si è dimostrata superiore rispetto alla diffusa combinazione a 3 farmaci contenente un'antraciclina (ciclofosfamide + epirubicina + vincristina) [13]. Va sottolineato che lo studio non era dedicato ai pazienti con malattia estesa (n=222), ma prevedeva anche l'inserimento di pazienti allo stadio limitato (n = 214). I pazienti assegnati alla combinazione a 2 farmaci ricevevano cinque cicli con etoposide alla dose di 100 mg/m<sup>2</sup> per via endovenosa al giorno 1, cisplatino alla dose di 75 mg/m<sup>2</sup> sempre al giorno 1, seguiti da etoposide alla dose di 200 mg/m<sup>2</sup> 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<sup>2</sup>, ciclofosfamide, alla dose di 1000 mg/m<sup>2</sup> e vincristina, alla dose di 2 mg/m<sup>2</sup>, al giorno 1 ogni 3 settimane. I risultati dello studio favoriscono la combinazione di cisplatino ed etoposide, con un significativo prolungamento della sopravvivenza mediana. Inoltre, la percentuale di pazienti vivi a 2 e a 5 anni risultava, nella popolazione complessiva, è significativamente migliore nel braccio trattato con cisplatino ed etoposide. Nell'analisi per sottogruppi in base allo stadio di malattia, la combinazione di cisplatino ed etoposide risultava superiore nel sottogruppo di pazienti con malattia limitata, mentre non si evidenziavano differenze significative nei pazienti con malattia estesa. Alcuni studi randomizzati hanno confrontato la combinazione di cisplatino ed etoposide con un'altra doppietta in cui al cisplatino si affiancava un farmaco diverso dall'etoposide. Nel 2002, notevole risonanza hanno avuto i risultati di uno studio randomizzato di fase III, condotto in Giappone [56] che confrontava la combinazione di cisplatino ed irinotecan con la combinazione standard di cisplatino ed etoposide. Il trattamento sperimentale si dimostrava superiore alla combinazione di cisplatino + etoposide in termini di sopravvivenza globale, e la differenza (12.8 versus 9.4 mesi) risultava statisticamente significativa. Purtroppo, come accaduto anche per altri studi condotti in altre patologie, i risultati ottenuti sulla popolazione asiatica a vantaggio della combinazione con irinotecan non sono stati confermati in due studi simili condotti negli Stati Uniti [57, 58]. Una recente metanalisi di 12 studi randomizzati non ha dimostrato differenze di efficacia tra i due regimi di trattamento [59]. Numerosi studi randomizzati hanno confrontato regimi contenenti cisplatino con schemi contenenti carboplatino nel trattamento del SCLC senza riportare alcun sostanziale vantaggio per nessuno schema impiegato [60, 61]. Una metanalisi condotta su dati individuali, per un totale di 663 pazienti, non ha mostrato alcuna differenza in termini di sopravvivenza globale (HR 1.08, 95% CI 0.92-1.27; p = 0.37) e sopravvivenza libera da progressione (HR 1.10, 95% CI 0.94-1.29; p = 0.25) tra i regimi a base di cisplatino e quelli a base di carboplatino, rispettivamente. La differenza è stata riportata in termini di tossicità in quanto i regimi contenenti carboplatino sono risultati maggiormente mielotossici mentre quelli contenenti cisplatino sono stati gravati di maggiore tossicità non-ematologica [15].

L'immunoterapia è stata studiata in diversi setting nel microcitoma polmonare, dove va inquadrata clinicamente nel contesto di una malattia che spesso si presenta con quadri clinici che richiedono



l'utilizzo di elevate dosi di steroide [62]. Nella terapia di prima linea della malattia estesa, l'aggiunta di atezolizumab (anti-PD-L1) alla chemioterapia standard con sale di platino ed etoposide in combinazione per 4 cicli, seguita da atezolizumab di mantenimento, ha dimostrato un incremento nella sopravvivenza globale (OS) di 2 mesi e della sopravvivenza libera da progressione (PFS) di 0.9 mesi nello studio di fase III IMpower133 [63]. Un risultato analogo è stato ottenuto in prima linea con l'aggiunta di durvalumab (anti-PD-L1) in combinazione alla chemioterapia standard, seguita da mantenimento con durvalumab, ottenendo un incremento in OS di 2.7 mesi nello studio di fase III CASPIAN [64]. I risultati di entrambi gli studi sono statisticamente significativi, e, sebbene l'entità del beneficio in sopravvivenza globale sia modesto, rappresentano il primo risultato positivo con un incremento di sopravvivenza per il microcitoma polmonare dopo oltre 30 anni. Atezolizumab e durvalumab, alla luce di questi risultati, sono stati approvati dalla Food and Drug Administration (FDA), dalla European Medicines Agency (EMA), in combinazione con la chemioterapia per il trattamento di prima linea del SCLC. In Italia, l'Agenzia Italiana del Farmaco (AIFA) ha determinato la rimborsabilità di atezolizumab in combinazione con carboplatino ed etoposide, e della combinazione di durvalumab con carbo/cisplatino ed etoposide. Al contrario, lo studio KEYNOTE 604, con pembrolizumab in associazione a platino ed etoposide, ha fallito nel dimostrare un vantaggio in OS rispetto alla sola chemioterapia [65]. Anche l'associazione di nivolumab alla doppietta chemioterapica standard è stata valutata, nello studio di fase II ECOG-ACRIN EA5161, dimostrando un vantaggio sia in PFS che in OS [66]. I risultati degli studi di combinazione chemio-immunoterapica sono riassunti nella **Tabella 1**.

**TABELLA 1.** Risultati dei principali studi di combinazione chemio-immunoterapica nella I linea del SCLCL-ED.

Studio	EA5161 <sup>66</sup>	KEYNOTE 604 <sup>65</sup>	CASPIAN <sup>64</sup>	IMPOWER 133 <sup>63</sup>
Fase	Fase II	Fase III	Fase III	Fase III
Terapia	CDDP/CBDCA-VP16 x 4 ± NIVOLUMAB	CDDP/CBDCA-VP16 x 4 ± EMBROLIZUMAB	CDDP/CBDCA-VP16 x 4 ± DURVALUMAB	CBDCA-VP16 x 4 ± ATEZOLIZUMAB
N	80	223	268	201
PFS (mesi)	5.5	4.5	5.1	5.2
OS (mesi)	11.3 vs 9.3	10.8 vs 9.7	12.9 vs 10.5	12.3 vs 10.3
HR	0.73 P=0.14	0.80 P=0.0164	0.75 P=0.003	0.70 P=0.007
12 m OS	~48	45.1	52.8	51.7
24 m OS	NR	22.5	22.2	~22
%AE ≥ G3	77.0	83.0	62.3	67.2

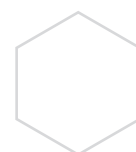
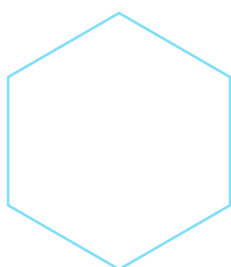
Al contrario della combinazione upfront, gli studi sinora condotti nel setting della terapia di mantenimento dopo chemioterapia standard non hanno dimostrato un vantaggio per l'immunoterapia rispetto al placebo [67].



## RADIOTERAPIA TORACICA NEL SCLC ED

Poiché la recidiva locale gioca un ruolo determinante nella prognosi della malattia, e si presenta nel primo anno dal termine della chemioterapia nell'89-93% dei pazienti [68], il trattamento radiante in casi selezionati, con un ridotto residuo neoplastico, con risposta completa extratoracica, può essere preso in considerazione e ridurre l'incidenza della recidiva toracica "in-field" al 24% dei casi. Uno studio randomizzato di fase III ha considerato la radioterapia di consolidamento dopo chemioterapia in questo gruppo di pazienti [69]. Tale studio ha randomizzato 210 pazienti ed è stato l'unico ad impiegare un regime a base di platino e radioterapia concomitante. In questo studio si è confrontata l'efficacia della sola chemioterapia (platino/etoposide) rispetto alla combinazione con radioterapia somministrata con regime accelerato iperfrazionato, "split course", fino a 54 Gy erogato dal 4° al 6° ciclo di chemioterapia. Nel gruppo sottoposto anche a radioterapia è stata riportata una sopravvivenza mediana di 17 mesi (versus 11, con sopravvivenza a 3 anni del 22% versus 13%,  $p = 0.041$ ) con sostanziale sovrapposibilità delle risposte nei pazienti con risposta completa e parziale intratoracica. Il controllo locale (sopravvivenza mediana libera da ripresa 13 mesi versus 9;  $p = 0.045$ ), il tasso di risposte complete toraciche a 21 settimane pari (96% versus 66%;  $p = 0.00005$ ), e la persistenza delle risposte complete toraciche ( $22 \pm 26$  mesi versus  $14 \pm 16$  mesi;  $p = 0.055$ ) si sono dimostrati incrementati anche nei pazienti in risposta completa extratoracica e parziale toracica, trattati con radioterapia. Tale risultato lascia ritenere che la radioterapia associata alla chemioterapia, abbia impatto sulla sopravvivenza, oltre che nei pazienti in risposta completa anche in coloro che conseguono risposta completa extratoracica e solo risposta parziale toracica dopo tre cicli di platino/etoposide. Lo stesso studio dimostra, invece, che la radioterapia non migliora il risultato nei pazienti con risposta parziale extratoracica in presenza di risposta completa toracica dopo 5 cicli di platino/etoposide (sopravvivenza a 3 anni pari al 3%) e riporta una elevata incidenza di tossicità di grado 3-4. Un altro studio di fase III ha randomizzato 495 pazienti in risposta alla chemioterapia, a ricevere PCI più o meno una radioterapia toracica, ottenendo un vantaggio nella sopravvivenza a 2 anni (13% vs 3%,  $p = 0.044$ ) in favore del gruppo sottoposto anche a radioterapia toracica [70]. Una metanalisi ha raccolto i dati di 604 pazienti con SCLC-ED da due studi randomizzati che prevedevano o meno la somministrazione della radioterapia toracica dopo trattamento chemioterapico. La radioterapia toracica era associata ad una migliore OS (HR 0.81,  $p = 0.014$ ) e PFS (HR 0.74,  $p < 0.001$ ). La tossicità polmonare di grado  $> 3$  è stata simile tra i due gruppi di trattamento mentre il gruppo che ha ricevuto la radioterapia toracica ha riportato una maggiore tossicità esofagea di grado  $> 3$  (6.6% versus 0%,  $p < 0.001$ ) [71].

Con l'introduzione della immunoterapia nel trattamento standard di prima linea, tuttavia, l'utilità della radioterapia toracica nei pazienti con risposta di malattia rimane ancor più oggetto di discussione, sia in termini di timing che di outcome, nonché di tossicità. Pertanto, questo approccio terapeutico è da riservare solo a pazienti ben selezionati [72].

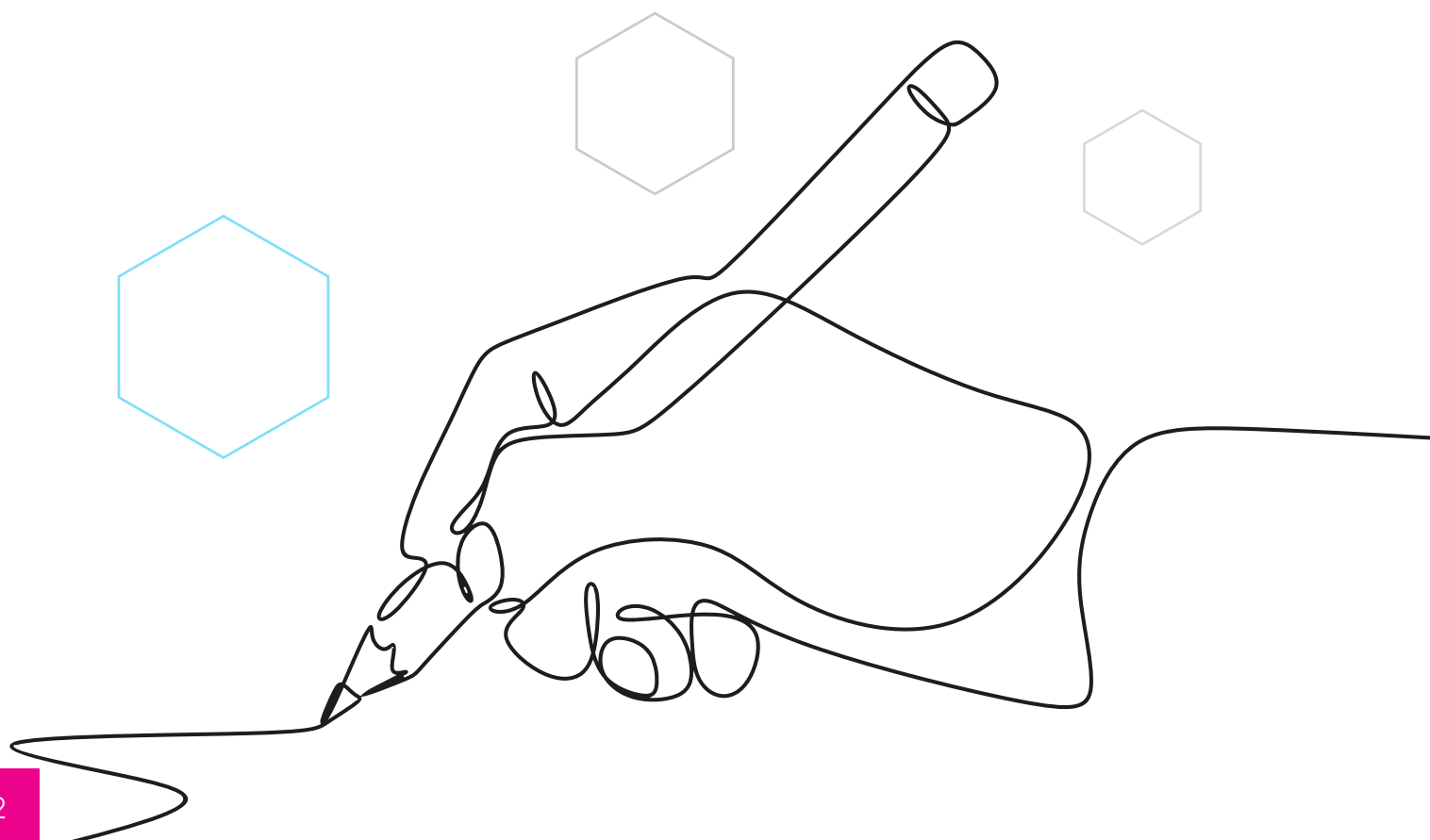




## RADIOTERAPIA PROFILATTICA CEREBRALE NEL SCLC ED

Nell'era della sola chemioterapia come trattamento standard del SCLC ED, la radioterapia profilattica cerebrale (PCI) ha dimostrato di ridurre l'incidenza di metastasi cerebrali sintomatiche e prolungare la sopravvivenza libera da malattia (DFS) e globale (OS) nei pazienti in risposta al trattamento chemioterapico o radio-chemioterapico. Questo dato emerge da uno studio randomizzato condotto su 286 pazienti, in cui si osserva un incremento della DFS (14.7 versus 12 settimane) e della OS (6.7 versus 5.4 mesi) con sopravvivenza ad 1 anno pari al 27.1% (95% CI 19.4-35.5) versus 13.3% (95% CI 8.1-19.9). La radioterapia è stata erogata tra 4 e 6 settimane dal termine della chemioterapia. La radioterapia è correlata a modesti effetti collaterali acuti e non causa riduzione delle capacità cognitive in maniera significativa; invece, la qualità di vita è significativamente migliorata nei pazienti trattati con PCI per la ridotta morbidità dovuta alle metastasi cerebrali [73]. Tuttavia, uno studio giapponese, valutando l'assenza di metastasi encefaliche prima della PCI mediante risonanza magnetica, ha evidenziato un effetto detrimentalmente sulla OS, per quanto non statisticamente significativo, nel gruppo trattato con PCI [74]. Nell'analisi finale la OS mediana è stata di 11.6 mesi nel gruppo PCI versus 13.7 mesi nel gruppo di controllo (HR 1.27, 95% CI 0.96-1.68;  $p = 0.094$ ), anche se il gruppo PCI ha riportato un'incidenza inferiore di metastasi cerebrali rispetto al gruppo di controllo (48% versus 69%, rispettivamente).

La PCI era consentita negli studi di combinazione chemio-immunoterapica di prima linea durante la fase di mantenimento [63-65]. Nello studio CASPIAN, dove la PCI era consentita solo nel braccio di controllo, è stato osservato un tasso di incidenza di metastasi encefaliche simile (11.6% vs 11.5%) tra il braccio di chemio-immunoterapia (senza PCI) ed il braccio di controllo (in cui era consentita la PCI) [64].





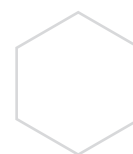
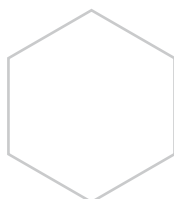
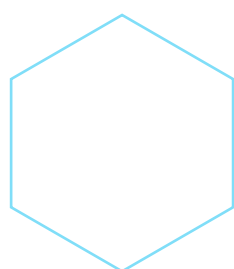
## LINEE SUCCESSIVE DI TRATTAMENTO NEL SCLC ED

Quasi la totalità dei pazienti affetti da carcinoma polmonare a piccole cellule (SCLC) ricade anche dopo avere ottenuto una risposta completa con un trattamento di I linea. I risultati conseguibili in II linea sono correlati alla durata del tempo intercorso tra il termine della terapia di prima linea e la progressione di malattia. In base a tale parametro è possibile suddividere i pazienti con SCLC recidivato in: "resistenti", ovvero con un intervallo libero da progressione inferiore a 3 mesi dal termine della terapia alla progressione stessa; "sensibili" quando si tratta di pazienti con una lunga durata della risposta alla terapia precedente; "refrattari" quando la progressione di malattia avviene durante il trattamento di I linea. Per i "resistenti" le possibilità di risposta al trattamento sono molto basse; per i "sensibili", in particolare se l'intervallo trascorso dal termine del trattamento di I linea è superiore ai 6 mesi, si può valutare l'impiego della stessa chemioterapia di I linea (cosiddetto "rechallenge"), ma va sottolineato che tale possibilità non è inequivocabilmente supportata da solide evidenze; per i "refrattari" il beneficio della terapia di salvataggio resta molto dubbio. In generale i pazienti che ricadono hanno una prognosi infausta con una sopravvivenza mediana di 2-3 mesi in assenza di un ulteriore trattamento e di circa 6 mesi in caso di risposta alla terapia di II linea [75]. Il primo studio randomizzato di fase III condotto su 211 pazienti con SCLC sensibile dopo un'iniziale risposta alla I linea, ha confrontato il topotecan endovena con uno schema di combinazione a 3 farmaci (ciclofosfamide, adriamicina, vincristina, CAV). Lo studio prevedeva l'arruolamento di pazienti in progressione dopo almeno 60 giorni dal precedente trattamento. Il topotecan, somministrato alla dose di 1.5 mg/m<sup>2</sup>/die per 5 giorni ogni 3 settimane, ha determinato una percentuale di risposte obiettive nel 24.3% dei casi rispetto al 18.3% riportato con la polichemioterapia (p = 0.285). Comunque, tale differenza non è risultata statisticamente significativa come simili erano anche i risultati in termini di tempo mediano alla progressione (13.3 versus 12.3 settimane, rispettivamente) e sopravvivenza globale (25 versus 24.7 settimane, rispettivamente). Per quanto concerne la tossicità, la neutropenia di grado 4 è stata statisticamente più frequente con la polichemioterapia mentre l'anemia e la piastrinopenia di grado 3-4 sono state statisticamente più frequenti con il topotecan. Tale studio valutava anche l'impatto della terapia su almeno otto sintomi correlati alla malattia polmonare e il topotecan è risultato superiore alla polichemioterapia, in maniera statisticamente significativa, su quattro sintomi, tra cui la dispnea, l'anoressia, l'astenia e la disfonia [76]. Un altro studio randomizzato di fase III ha confrontato il topotecan orale (alla dose di 2.3 mg/m<sup>2</sup>/die per 5 giorni, ogni 3 settimane) con la sola terapia di supporto in 141 pazienti in progressione dopo terapia di I linea, non giudicati eleggibili per un trattamento endovenoso. Il topotecan orale ha determinato rispetto alla sola terapia di supporto un significativo incremento della sopravvivenza globale (25.9 versus 13.9 settimane, p = 0.0104), un più lento deterioramento della qualità di vita e un migliore controllo dei sintomi, a prezzo di una prevedibile tossicità ematologica. Da sottolineare che un vantaggio significativo a favore del topotecan si è osservato anche nel sottogruppo di pazienti a prognosi peggiore, ovvero quelli con un breve intervallo dal termine della chemioterapia di I linea [77]. Successivamente, in uno studio di fase III, le due formulazioni di topotecan, endovena ed orale a dosi standard, sono state confrontate nel trattamento di 309 pazienti con SCLC recidivato ed intervallo libero da progressione di almeno 90 giorni. La sopravvivenza è stata di 32 settimane con il topotecan orale e 35 settimane con la formulazione endovena. Il profilo di tossicità ha evidenziato una maggiore incidenza di piastrinopenia e diarrea con la formulazione orale e una maggiore incidenza di anemia con il topotecan endovena [78]. Sulla base dei suddetti risultati il topotecan, sia nella formulazione endovena che quella orale, è l'unico farmaco ad essere stato registrato per il trattamento dei pazienti con SCLC in progressione dopo trattamento di I linea. In conclusione, qualora non fosse



possibile inserire il paziente in uno studio clinico, scelta comunque da preferire in tale gruppo di pazienti, la valutazione del PS e della PFS risulta importante per una decisione terapeutica. Nei pazienti con PS > 2 è consigliata la sola terapia di supporto. Un recente studio di fase III ha dimostrato risultati sovrapponibili nei pazienti platino-sensibili trattati con topotecan o con rechallenge di carboplatino ed etoposide [79]. Nella terapia di II linea del SCLC, è stata valutata anche l'amrubicina, una nuova antraciclina sintetica. Sono stati condotti diversi studi di fase II anche randomizzati che hanno dimostrato che l'amrubicina è attiva e relativamente ben tollerata in questo gruppo di pazienti [80]. Tuttavia, la maggior parte di questi studi sono stati condotti in pazienti asiatici. Uno studio di fase III randomizzato ha confrontato l'amrubicina con il topotecan in 673 pazienti occidentali con SCLC sensibili o refrattari al trattamento di prima linea. La randomizzazione era di 2:1 a favore dell'amrubicina che non ha mostrato alcuna differenza in sopravvivenza rispetto al topotecan migliorando solo il tasso di risposte (31% versus 17%). Un vantaggio in sopravvivenza è stato riportato dall'amrubicina nei 295 pazienti con SCLC refrattario (6.2 versus 5.7 mesi;  $p = 0.047$ ) che corrisponde ad un beneficio assoluto di soli 15 giorni [81]. Recentemente, è stata valutata l'attività della lurbinectidina in uno studio basket di fase II, che ha incluso 105 pazienti con SCLC esteso in seconda linea di trattamento, ottenendo una PFS mediana di 3.9 mesi [83]. Nel sottogruppo di pazienti con intervallo libero dalla chemioterapia precedente >90 giorni (definiti sensibili) la PFS mediana è stata di 4.6 mesi, con un PFS rate a 6 mesi del 44.6% [82] ed ha ricevuto l'approvazione sia da FDA che da EMA in questa indicazione. L'associazione di lurbinectidina e doxorubicina è stata valutata nello studio di fase III ATLANTIS [83], che ha fallito nel dimostrare un vantaggio in OS rispetto allo schema CAV. Numerose altre molecole sono oggetto di studio in linee successive alla prima, utilizzando target immunologici e checkpoints del ciclo cellulare. Tra questi, particolare interesse è posto sugli anti-PD1 e anti-PDL1, e DLL3, che sono in corso di valutazione da soli o in associazione. Tra essi tarlatamab, un immunoterapico bispecifico con target DLL3 e CD3, ha dimostrato in uno studio di fase II un tasso di risposte del 40% con una PFS mediana di 4.9 mesi al dosaggio di 10 mg ogni 2 settimane, in pazienti pretrattati [84]. Tarlatamab è ad oggi approvato da FDA in questo setting. Altri target in studio sono quelli relativi ai pathway di riparazione del DNA e del ciclo cellulare, come CDK4/6 (trilaciclib), EZH2, PARP (olaparib) [62].

Nelle linee successive alla prima, due immunoterapici anti-PD1, nivolumab e pembrolizumab, hanno ad oggi dimostrato risultati incoraggianti in studi di fase I e II, con tassi di risposte che raggiungono il 19% e un buon profilo di tollerabilità [85, 86]. Tuttavia, nonostante una prima approvazione da parte di FDA, le rispettive aziende hanno recentemente ritirato l'indicazione per entrambi i farmaci immunoterapici come monoterapia in linee successive alla prima.







## TRATTAMENTO DEL SCLC-ED RIEPILOGO RACCOMANDAZIONI

- *Atezolizumab, laddove compatibile con la clinica del paziente, è raccomandato in associazione alla doppietta con carboplatino ed etoposide in prima linea di trattamento per il SCLC-ED.*

**LIVELLO DI EVIDENZA IB**  
**GRADO DI RACCOMANDAZIONE B**

- *Non vi sono dati sufficienti a supportare l'utilizzo del trattamento radioterapico toracico in pazienti affetti da SCLC ED che ricevano trattamento standard con chemio-immunoterapia. Tale approccio può essere considerato in casi selezionati nei pazienti affetti da SCLC con malattia estesa con buon performance status, che abbiano conseguito risposta completa o risposta completa extratoracica e risposta parziale toracica dopo 3 cicli di sola*

**LIVELLO DI EVIDENZA IA**  
**GRADO DI RACCOMANDAZIONE A**

- *Nei pazienti affetti da SCLC con malattia estesa in risposta al solo trattamento chemioterapico la PCI è raccomandata, soprattutto in assenza di RMN encefalo di staging/follow up. Dosi e timing sono sovrapponibili a quanto riportato per la malattia limitata seppure possa essere preso in considerazione un regime di radioterapia ipofrazionato (20 Gy in 5-8 fx) in considerazione del limitato rischio di sviluppo di effetti neurocognitivi a distanza.*

**LIVELLO DI EVIDENZA IIB**  
**GRADO DI RACCOMANDAZIONE A**

- *Nei pazienti affetti da SCLC con malattia estesa in risposta al trattamento chemio-immunoterapico la PCI può essere presa in considerazione in casi selezionati.*

**LIVELLO DI EVIDENZA IB**  
**GRADO DI RACCOMANDAZIONE B**

- *I pazienti affetti da SCLC recidivato e con un performance status di 0-2 (sensibili, resistenti e refrattari) dovrebbero ricevere un trattamento di II linea. Il topotecan, sia nella formulazione endovenosa che orale, è l'unico farmaco ad essere registrato in questa indicazione. L'utilizzo del regime CAV è una alternativa valida. La scelta tra i due regimi dovrebbe basarsi sulla valutazione del diverso profilo di tossicità in base alle caratteristiche cliniche del paziente.*

**LIVELLO DI EVIDENZA IB**  
**GRADO DI RACCOMANDAZIONE A**





## TRATTAMENTO DEL SCLC-ED | RIEPILOGO RACCOMANDAZIONI

- *Nei pazienti platino-sensibili, un rechallenge di una doppietta con sale di platino può essere preso in considerazione.*

**LIVELLO DI EVIDENZA IIA**  
**GRADO DI RACCOMANDAZIONE A**

- *I pazienti affetti da SCLC recidivato e con un performance status > 2 dovrebbero ricevere la sola terapia di supporto.*

**LIVELLO DI EVIDENZA III**  
**GRADO DI RACCOMANDAZIONE A**

