



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/m² per via endovenosa al giorno 1, cisplatino alla dose di 75 mg/m² sempre al giorno 1, seguiti da etoposide alla dose di 200 mg/m² 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/m², ciclofosfamide, alla dose di 1000 mg/m² e vincristina, alla dose di 2 mg/m², 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 ⁶⁶	KEYNOTE 604 ⁶⁵	CASPIAN ⁶⁴	IMPOWER 133 ⁶³
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

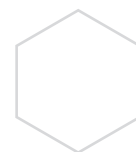
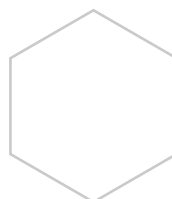
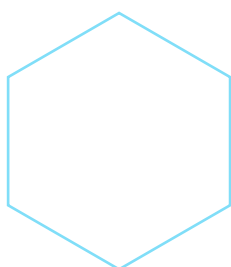
Al contrario della combinazione upfront, gli studi sinora condotti nel setting della terapia di mantenimento dopo chemioterapia standard non hanno dimostrato un vantaggio per l'immunoterapia rispetto al placebo [67].



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 ± 26 mesi versus 14 ± 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].

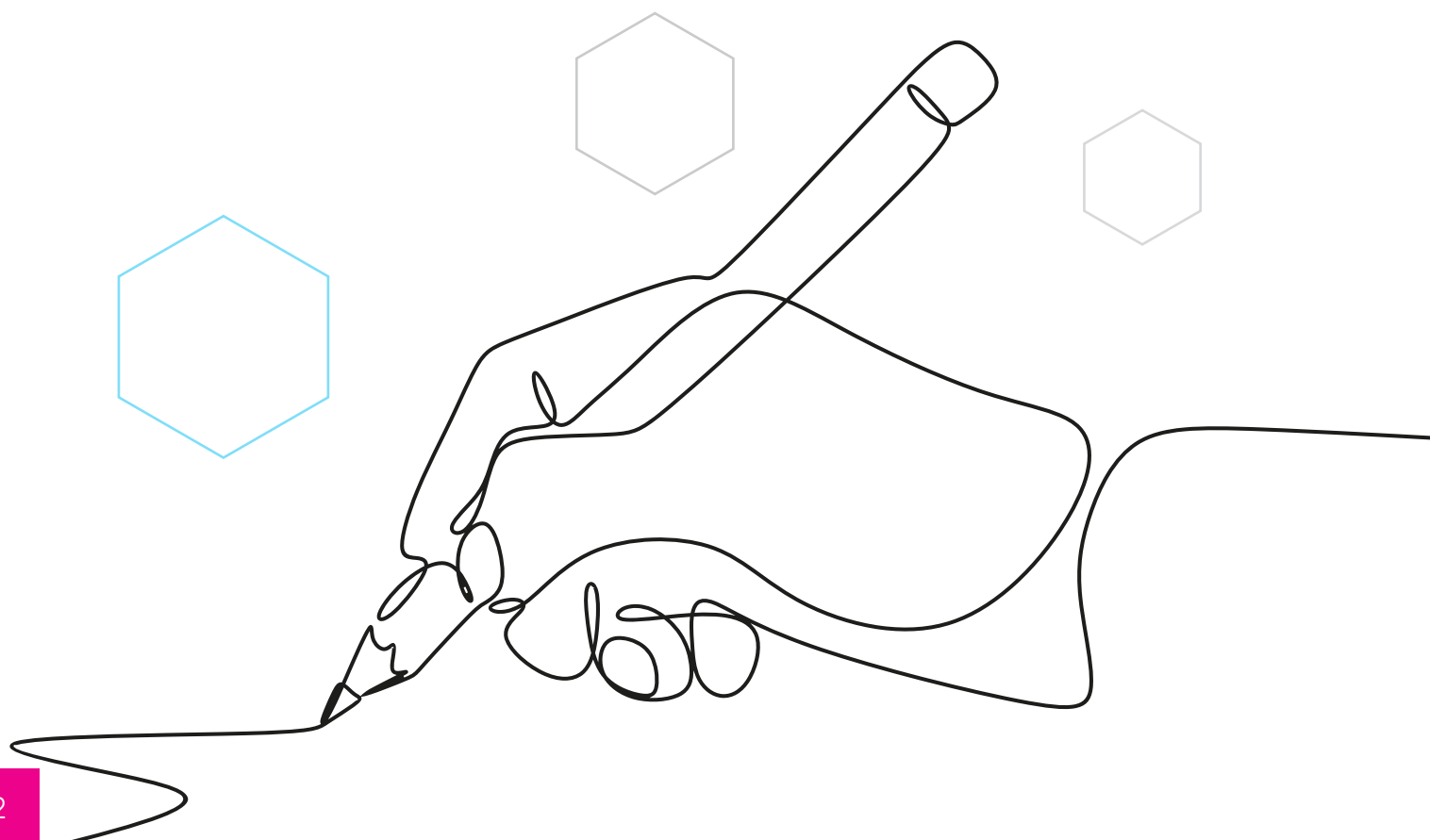




RADIOTERAPIA PROFILATTICA CEREBRALE NEL SCLC ED

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].





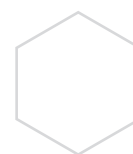
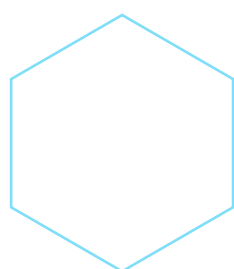
LINEE SUCCESSIVE DI TRATTAMENTO NEL SCLC ED

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/m²/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/m²/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

