



TRATTAMENTO DEL NSCLC IN STADIO PRECOCE (EARLY STAGE)

I tumori polmonari non a piccole cellule (NSCLC) allo stadio clinico I e II sono considerati delle neoplasie allo stadio precoce e beneficiano di un trattamento chirurgico resettivo. In accordo alla recente ottava edizione della classificazione Tumor Node Metastasis (TNM 8), la sopravvivenza a 5 anni per lo stadio I radicalmente operato varia dal 68% al 92% mentre per lo stadio II dal 53% al 60% [1]. Sfortunatamente, nonostante i progressi nelle procedure diagnostiche, il NSCLC si presenta generalmente in fase avanzata di malattia, e solo circa il 20% può essere considerato in fase precoce ("early stage") al momento della diagnosi e quindi potenzialmente resecabile [2].

TRATTAMENTO CHIRURGICO

La procedura chirurgica standard per il paziente fit è rappresentata dalla *lobectomia polmonare con linfadenectomia radicale*.

Il tradizionale approccio chirurgico della toracotomia con lobectomia polmonare comporta un rischio di complicanze, seppur raramente, quali infezioni della ferita, sanguinamenti, dolore cronico dovuto alla compressione dei nervi intercostali, aritmie cardiache e morte. I tassi di morbilità e di mortalità per la toracotomia variano in base all'età del paziente ed alla presenza di comorbidità. Il tasso di morbilità varia dal 30% al 50% mentre la mortalità varia dal 4% al 12% [3]. Per tali ragioni, negli ultimi anni un approccio miniinvasivo chirurgico, la video-toracosopia (video-assisted thoracic surgery - VATS), è stato ampiamente adottato per l'esecuzione di resezioni parenchimali polmonari anatomiche (segmentectomia o lobectomia) in pazienti con NSCLC allo stadio I [4], con l'obiettivo di ridurre la morbilità postoperatoria raggiungendo un ottimale risultato oncologico. Questa tecnica chirurgica consiste nell'eseguire, in anestesia generale ed attraverso quattro piccoli orifizi cutanei a livello toracico, una resezione anatomica (lobectomia o segmentectomia) associata a linfadenectomia radicale consentendo un trattamento chirurgico radicale del tumore polmonare nello stadio iniziale. Una recente serie [5] ed una revisione sistematica [6] sulle lobectomie in VATS confrontate con le lobectomie in toracotomia hanno dimostrato nel gruppo VATS una riduzione della morbilità ed un incremento della sopravvivenza. La lobectomia toracosopia eseguita mediante VATS offre quindi risultati simili a quelli ottenuti mediante toracotomia e quando eseguita in centri dotati di notevole esperienza tecnica nell'ambito delle procedure mini-invasive, può anche portare ad una riduzione della sintomatologia dolorosa postoperatoria, ad una riduzione della degenza ospedaliera, ad una subitanea ripresa delle normali attività quotidiane ed infine ad un miglioramento del risultato estetico [7]. Altri studi hanno dimostrato simili una globale riduzione del dolore postoperatorio, una riduzione del tempo necessario alla ripresa delle normali attività quotidiane, nessuna significativa differenza nel numero di linfonodi asportati, e nessuna differenza nell'incidenza delle complicanze postoperatorie e della mortalità [8-11].

Il numero di linfonodi asportati e la sopravvivenza a 5 anni si sono dimostrate simile tra i pazienti sottoposti a lobectomia toracotomica con linfadenectomia radicale e quelli sottoposti ad una procedura toracoscopica [8, 10-13].

Nei pazienti affetti da NSCLC la dissezione linfonodale radicale o sistemica indica la dissezione e la rimozione del tessuto mediastinico contenente i linfonodi all'interno di specifici confini anatomici. Almeno tre stazioni linfonodali mediastiniche (sempre i sottocarenali) dovrebbero



essere asportate insieme ai linfonodi ilari ed intrapolmonari [14, 15]. I vari linfonodi così asportati devono essere correttamente indicati e le varie stazioni linfonodali devono essere inviate separatamente per l'esame istologico [14]. La dissezione linfonodale estesa include la dissezione linfonodale mediastinica bilaterale per via sternotomica e cervicotomica. La rimozione di almeno 6 linfonodi dalle stazioni ilari e mediastiniche è raccomandata per definire la stadiazione linfonodale accuratamente e determinare lo status pN0 [14]. La maggior parte degli Autori, tuttavia, raccomanda l'esecuzione di una linfadenectomia radicale in tutti i casi in cui venga eseguita una resezione polmonare [16, 17]. Idealmente, la linfadenectomia dovrebbe essere una resezione "en bloc" dei linfonodi mediastinici superiori a destra (R2 ed R4). Ogni linfonodo visibile anteriormente alla vena cava superiore o posteriormente alla trachea (stazioni 3A e 3P) dovrebbe essere asportato. Inoltre il tessuto adiposo del mediastino inferiore compreso tra il diaframma e lo spazio sottocarenale (stazione 7, 8 e 9) dovrebbe essere asportato "en bloc". In corrispondenza del lato sinistro, la linfadenectomia include l'asportazione dei linfonodi subaortici (stazione 5), para-aortici (stazione 6) e paratracheale inferiore (L4). Per una completa dissezione linfonodale del mediastino superiore sinistro sarebbe opportuno eseguire la sezione del ligamento arterioso per mobilizzare l'arco aortico.

In casi particolari, come per esempio nel caso di una neoplasia squamosa periferica T1, è possibile eseguire una linfadenectomia radicale lobo-specifica considerando il drenaggio linfatico lobo-specifico pubblicato da Naruke [18] e Ichinose [19]. E' stato infatti dimostrato che in questi pazienti la probabilità di localizzazioni linfonodali misconosciute è < 5% [20, 21]. Il Bronchogenic Carcinoma Operative Group della Società Spagnola di Pneumologia e Chirurgia Toracica, basandosi sull'esperienza di Naruke e di Ichinose, raccomanda la dissezione minima di almeno 3 stazioni mediastiniche in rapporto alla localizzazione della neoplasia polmonare primitiva [22]. Ciò implica la dissezione e l'esame istologico dei linfonodi ilari ed interlobari che devono risultare liberi da neoplasia all'esame estemporaneo e la dissezione linfonodale lobospecifica dei seguenti linfonodi: per il lobo superiore e medio destro, le stazioni R2, R4 e 7; per il lobo inferiore destro, le stazioni R4, 7, 8 e 9; per il lobo superiore sinistro, le stazioni 5, 6, e 7; per il lobo inferiore sinistro, le stazioni 7, 8 e 9. In totale, i campioni linfonodali asportati per singola stazione dovrebbero includere almeno sei linfonodi.

In letteratura vi sono dati che chiaramente mostrano che il "sampling" sistematico o la dissezione linfonodale migliorano la stadiazione patologica rispetto al "sampling" linfonodale selettivo, specialmente nel riscontro di una malattia neoplastica linfonodale N2 multilivello [15, 23]. Nonostante alcuni studi che includono la mediastinoscopia mostrino l'assenza di adenopatie nella stadiazione preoperatoria, circa un quarto dei pazienti con NSCLC presentano all'intervento chirurgico resettivo polmonare una malattia metastatica linfonodale N2 [24, 25]. Se alla toracotomia si riscontra una sola stazione linfonodale sede di metastasi e appare tecnicamente possibile asportare tutti i linfonodi e la neoplasia polmonare primitiva, il chirurgo dovrebbe provvedere ad eseguire la prevista resezione parenchimale associata alla linfadenectomia ilare e mediastinica. Nel caso in cui non fosse possibile eseguire una resezione completa della neoplasia primitiva o in presenza di un interessamento di differenti stazioni linfonodali o, ancora, in presenza di una malattia linfonodale "bulky" ed extracapsulare non resecabile, la programmata resezione polmonare non dovrebbe essere eseguita.

Almeno il 27-36% dei pazienti con malattia metastatica alle stazioni linfonodali mediastiniche (N2) non presentano un coinvolgimento linfonodale ilare o lobare [26, 27]. In altre parole, in circa un terzo dei pazienti le cellule tumorali bypassano le stazioni ilari N1 raggiungendo le stazioni



linfonodali mediastiniche (N2). Se la linfadenectomia delle stazioni mediastiniche clinicamente negative non venisse eseguita durante l'intervento di resezione polmonare, è possibile che una malattia linfonodale mediastinica occulta e subclinica possa essere non diagnosticata; in tal modo la stadiazione patologica sarebbe poco accurata potendo alterare il decorso clinico del paziente. Se l'estensione della dissezione linfonodale influenzi la sopravvivenza o il tasso di recidiva di malattia non è stato ancora determinato, essendo contrastanti i risultati riportati [15, 23, 28, 29]. Pochi studi randomizzati hanno riportato dati relativi al "sampling" versus la dissezione linfonodale. In uno studio prospettico randomizzato [15] non è stata riscontrata alcuna differenza in termini di sopravvivenza tra la dissezione linfonodale mediastinica "en bloc" rispetto al "sampling" linfonodale sistematico. Tuttavia, i dati provenienti dal North American Intergroup Trial hanno mostrato una più lunga sopravvivenza rispetto al gruppo sottoposto a "sampling" linfonodale un modesto beneficio per il gruppo di pazienti sottoposto a dissezione linfonodale [23].

Per quanto riguarda l'indicazione alla linfadenectomia in pazienti con neoplasia polmonare allo stadio iniziale, la presenza di metastasi linfonodali è stata riscontrata nel 17% dei linfonodi asportati in neoplasie polmonare di 1.1-2 cm di diametro, mentre in neoplasie subcentimetriche metastasi linfonodali sono state riscontrate in percentuale variabile dallo 0% al 15% in diverse casistiche [30-33]. La presenza di linfonodi metastatici nei tumori polmonari subcentimetrici ha influenzato negativamente la prognosi a 5 anni (87% versus 64%) sebbene la differenza non sia risultata statisticamente significativa ($p = 0.08$) [32]. Sulla base di tali evidenze quindi, sebbene non sia stata chiaramente dimostrata la correlazione tra il tipo di linfadenectomia e la sopravvivenza anche per le neoplasie polmonari allo stadio iniziale, molti autori concordano nell'indicare come necessaria l'esecuzione della linfadenectomia radicale anche per queste neoplasie polmonari limitate.

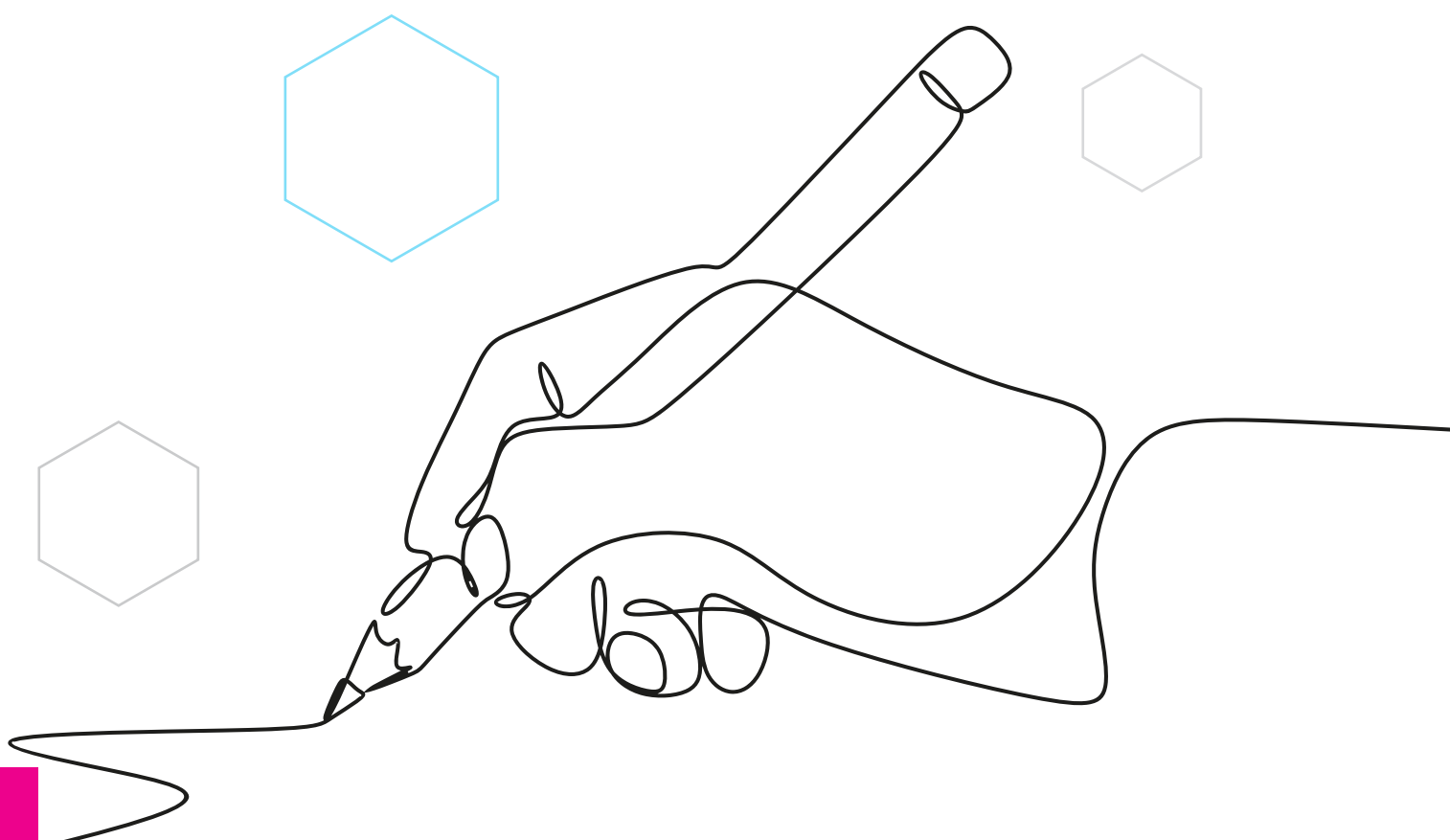
RESEZIONI LIMITATE

Vi è molto dibattito sul rapporto rischio-beneficio tra lobectomia e resezioni minori (segmentectomia o resezione cuneiforme) in gruppi selezionati di pazienti con tumore del polmone allo stadio I, in particolare per i pazienti con ridotta funzionalità polmonare. Il Lung Cancer Study Group ha riportato nel 1995 [34] i risultati di uno studio randomizzato prospettico che comparava la resezione limitata alla lobectomia in pazienti con NSCLC allo stadio I periferico. In questo studio i pazienti con resezione limitata hanno presentato un aumento del tasso di recidiva locale di tre volte, un 75% di aumento del tasso di recidiva locale e a distanza ed un incremento del 50% del tasso di mortalità per neoplasia. Non vi era alcuna differenza nella mortalità operatoria tra i due gruppi sebbene vi fosse un più alto tasso di insufficienza respiratoria richiedente un supporto ventilatorio nel gruppo sottoposto a lobectomia. Linden [35] ha riportato i risultati delle resezioni in 100 pazienti con ridotta funzionalità polmonare (FEV1 preoperatorio < 35% del predetto). Non vi è stata nessuna mortalità operatoria (30 giorni) nei 14 pazienti con NSCLC trattati con lobectomia per via toracotomica ($n = 10$) o per via toracoscopica ($n = 4$). Un piccolo studio caso-controllo eseguito da Martin-Ucar [36] ha comparato pazienti con stadio I NSCLC con un FEV1 postoperatorio predetto < 40% trattati con una resezione segmentaria o con lobectomia anatomica. I risultati di questo studio hanno mostrato una eguale mortalità ospedaliera nei due gruppi (5.9%). Rispetto al Lung Cancer Study Group non vi è stata una significativa differenza nel tasso di recidiva locale o nella sopravvivenza globale comparando le resezioni segmentarie con le lobectomie. Questo studio ha sorprendentemente dimostrato un



incremento della recidiva locale nel gruppo sottoposto a lobectomia e delle recidive a distanza nel gruppo delle resezioni segmentarie. In un'analisi retrospettiva giapponese, Watanabe [37] ha rivisto i dati relativi a 3.270 pazienti senza rilevare differenze statisticamente significative tra il gruppo sottoposto a lobectomia e quello trattato con resezione minore in termini di mortalità postoperatoria. In una revisione retrospettiva di 1.137 pazienti, Jackevicius [38] ha riportato i risultati di 42 pazienti trattati con resezione limitata (segmentectomia o resezione cuneiforme). Il tasso di sopravvivenza globale a 5 anni è stato del 29%. Il miglior tasso di sopravvivenza è stato registrato nel gruppo di pazienti allo stadio T1N0 sottoposti a resezione chirurgica (46%) mentre i pazienti allo stadio I e II sottoposti a radioterapia adiuvante non hanno presentato alcun beneficio in termini di sopravvivenza. Gli Autori hanno concluso affermando che le resezioni limitate dovrebbero essere eseguite solo in caso di NSCLC allo stadio T1-2N0 e non in presenza di malattia N1 o N2. Tsubota [39] ha riportato i risultati preliminari di uno studio prospettico multicentrico di resezione polmonare limitate per noduli periferici < 2 cm escludendo i pazienti con neoplasia N1 e N2 identificati con esame istologico estemporaneo. Non vi è stata alcuna mortalità perioperatoria nei 55 pazienti trattati con segmentectomia e la sopravvivenza a 5 anni è stata dell'85%. Il tasso di recidiva locale è stato del 4%.

Landrenau [40] ha analizzato i risultati di una serie di pazienti con tumore polmonare periferico allo stadio IA (T1N0) trattati con lobectomia toracotomica (n = 117), resezione cuneiforme in toracotomia (n = 42) o resezione cuneiforme in VATS (n = 60). Le complicanze postoperatorie sono state del 16% nel gruppo VATS, del 28% nel gruppo resezione cuneiforme in toracotomia e del 31% nei pazienti trattati con lobectomia. Sebbene non vi fosse alcuna differenza tra i pazienti trattati con VATS ed il gruppo sottoposto a lobectomia, vi è stata una significativa riduzione della sopravvivenza nel gruppo trattato con resezione cuneiforme in toracotomia. La sopravvivenza a 5 anni dei pazienti con resezione cuneiforme (sia "open" che VATS) è stata del 48% versus il 67% nel gruppo di lobectomia in toracotomia.





OPZIONI NON CHIRURGICHE PER I PAZIENTI IN STADIO LIMITATO (T1-T2N0)

In presenza di pazienti non suscettibili di trattamento chirurgico, la sola osservazione è inappropriata perché la sopravvivenza a 5 anni degli stadi I non trattati è del solo 6-14%, con una mediana di sopravvivenza di circa 1 anno [41, 42]. Pertanto, in pazienti non operabili per comorbidità, i trattamenti a scopo curativo non devono essere ritardati anche perché nuove e sempre più efficaci opzioni terapeutiche si stanno affermando proprio in questo tipo di pazienti. In pazienti anziani, che presentano spesso patologie concomitanti di tipo cardiorespiratorio, la chirurgia potrebbe essere associata a significativa morbidità e mortalità [43]. L'età di per sé è un fattore indipendente di sopravvivenza post-chirurgica nei pazienti con NSCLC [44].

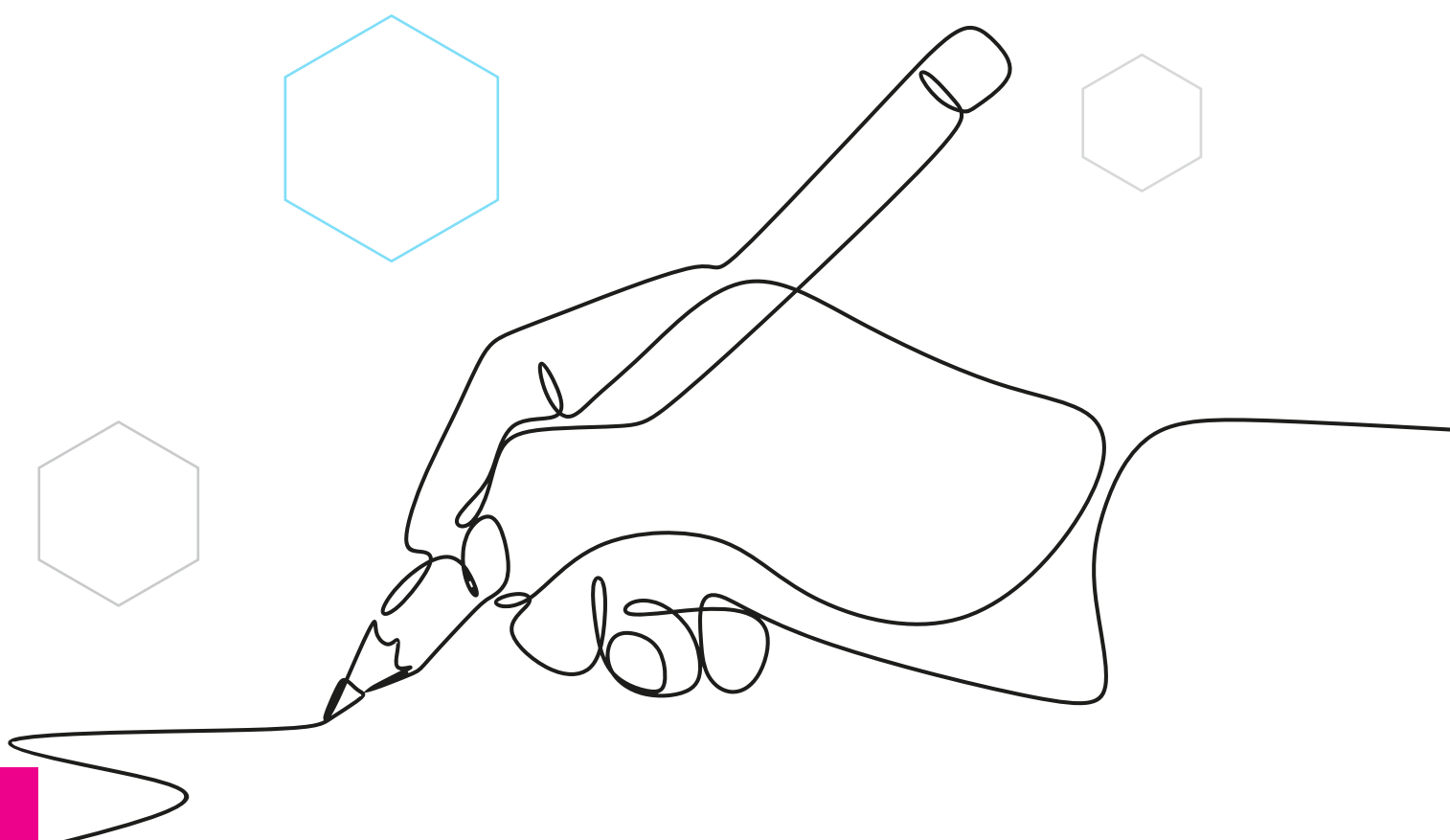
La radioterapia (RT) convenzionale ha costituito fino ad un recente passato la terapia d'elezione in questa tipologia di pazienti, con dosi in frazionamento convenzionale di 1.8 – 2 Gy e dose totale di 70-90 Gy, ma con recidive locali in media del 40% e sopravvivenze complessive e causa-specifiche a 3 anni del 34 e 39%, rispettivamente [45]. In questo ambito si è affermata e considerata come standard per questo subset di pazienti, la radioterapia stereotassica (SBRT, Stereotactic Body Radiation Therapy). La SBRT è una forma di RT ad elevata precisione, caratterizzata da: a) un sistema di immobilizzazione riproducibile di elevata precisione; b) una serie di presidi per tener conto del movimento della neoplasia durante la simulazione ed il trattamento radioterapico; c) tecniche sofisticate di trattamento per ottenere distribuzioni di dose estremamente conformate e precise al target con rapida caduta periferica per presenza di elevati gradienti di dose stessa; d) dosi frazioni estremamente elevate e generalmente in numero complessivo di 3-8 con una durata del trattamento in un massimo di 2 settimane.

I criteri di eleggibilità a SRT possono essere così definiti: a) target di dimensioni contenute, rapportate alle dimensioni di entrambi i polmoni ed alle dosi da somministrare, generalmente non superiore ai 5 cm; b) pazienti collaboranti, con dimensioni della lesione adatti a questi tipi di trattamento; c) conferma da parte della tomografia ad emissione di positroni (PET) di NO o/e MO; d) consigliabile, ma non indispensabile la definizione cito-istologica, in presenza di lesione PET positiva o con aspetti alla tomografia computerizzata (TC) di malignità in crescita durante il follow-up (possibilità di lesione benigna < 2%) [46]; e) quasi nessuna limitazione legata ai test di funzionalità respiratoria [47]; f) qualsiasi sede, seppur nelle neoplasie centrali, cioè ai 2 cm dall'ilo, vanno considerati frazionamenti più lunghi, per la presenza di effetti collaterali gravi [48].

Nei pazienti T1-2, il controllo locale con tale tecnica è di circa il 90% a 2 anni, con una tossicità di grado > 3 intorno al 3%. La sopravvivenza a 5 anni in questo tipo di pazienti può giungere fino all'88%. È stata chiaramente dimostrata una diretta correlazione fra dose somministrata e controllo locale di malattia, laddove quando venivano superati i 100 Gy BED (Biological equivalent dose), la percentuale di recidive locali era dell'8%, ma saliva al 27% a dosi inferiori, mentre la sopravvivenza scendeva dall'88 al 70% [49]. Nel 2019 su Lancet Oncology è stato pubblicato lo studio CHISEL, studio australiano multicentrico randomizzato di fase III che confrontava SBRT vs RT convenzionale con stratificazione 2:1. Sono stati arruolati 101 pazienti; la SBRT ha dimostrato miglior controllo locale, in assenza di aumento della tossicità [50]. Non è possibile confrontare i risultati della sopravvivenza complessiva fra SBRT e chirurgia, perché è chiaro che la maggior parte dei pazienti trattati con SBRT sono pazienti non eleggibili alla chirurgia per motivi medici, per cui viene introdotto un evidente bias di selezione per quanto concerne la sopravvivenza complessiva in questo tipo di paziente. Pur tuttavia, in un gruppo di 100 pazienti che, pur essendo eleggibili alla chirurgia l'avevano rifiutata, le sopravvivenze a 3 e 5 anni sono



state del 72.3% e del 65.9%, rispettivamente. Questi risultati sono equivalenti a quelli riportati per la chirurgia. Recentemente, i risultati e le tossicità del trattamento chirurgico mediante VATS sono stati confrontati, in una revisione retrospettiva, con quelli della SBRT, dimostrando in quest'ultima risultati identici o, talora, migliori nel controllo locale e sopravvivenza ma con minor tossicità. Sia la scarsa tossicità, sia gli ottimi risultati hanno portato gli autori a concludere che la tecnica stereotassica rappresenta una valida alternativa al trattamento chirurgico, soprattutto nei pazienti anziani [51, 52]. Altra opzione terapeutica è la termoablazione a radiofrequenza (RFA), che ha un suo ben definito ruolo nel trattamento delle neoplasie epatiche e, di recente, è stata utilizzata anche nel trattamento di piccole neoplasie polmonari sotto guida TC [53]. Di questa tecnica mancano i controlli a lungo termine, mentre i dati di controllo iniziale sono incoraggianti [54], seppur gravati di una percentuale di tossicità acute come il pneumotorace riportato tra il 10 e 20%, ed una mortalità alquanto elevata nei primi 30 giorni, pari a circa il 4% [55]. Questo dato ha determinato un "warning" da parte della US Food and Drug Administration (FDA) sull'utilizzo di tale metodica al di fuori di studi clinici controllati. Inoltre, la RFA non è indicata nelle lesioni centrali ed in quelle difficilmente accessibili: piccoli tumori apicali, posteroinferiori in prossimità del diaframma ed al di sotto della scapola.



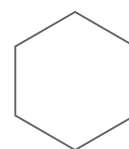
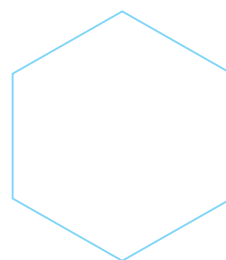
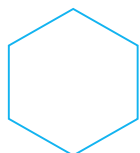
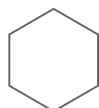
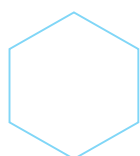


CHEMIOTERAPIA ADIUVANTE

La metanalisi del NSCLC Collaborative Group pubblicata nel 1995 aveva dimostrato, analizzando i risultati di studi condotti fra il 1965 ed il 1991, che la chemioterapia adiuvante con regimi contenenti cisplatino era in grado di determinare una riduzione del 13% del rischio di morte e un beneficio in sopravvivenza rispetto alla sola chirurgia del 5% a 5 anni, anche se statisticamente non significativo ($p = 0.08$) [56]. Una nuova metanalisi definita LACE (Lung Adjuvant Cisplatin Evaluation) ha valutato i dati individuali di 4.584 pazienti [57]. Con un follow-up mediano di 5.2 anni, l'hazard ratio (HR) è stato di 0.89 ($p = 0.005$), che corrisponde ad un beneficio assoluto in sopravvivenza a 5 anni del 5.4% a favore della chemioterapia adiuvante. Il beneficio varia con lo stadio di malattia alla diagnosi: HR di 1.40 per lo stadio IA, HR di 0.93 per lo stadio IB, HR di 0.83 sia per lo stadio II che III. L'effetto della chemioterapia non varia significativamente (test di interazione, $p = 0.11$) in base al farmaco somministrato in combinazione con il cisplatino. L'efficacia della chemioterapia è stato più evidente nei pazienti con un buon performance status (PS) [57]. Tra le varie combinazioni a base di cisplatino usate negli studi precedentemente riportati, l'associazione di cisplatino + vinorelbina con la schedula impiegata nello studio JBR.10 (cisplatino 50 mg/m² al giorno 1 e 8 ogni 4 settimane e vinorelbina 25 mg/m² a settimana per 16 settimane) è quella maggiormente raccomandata. Tuttavia, se motivi correlati al paziente o alla struttura precludono l'uso di questa combinazione, qualsiasi regime a base di cisplatino con cui l'investigatore ha familiarità al fine di garantire la sicurezza del paziente è raccomandato. È sconsigliato l'uso di combinazioni a base di carboplatino [58]. I risultati di sopravvivenza dello studio IALT (International Adjuvant Lung Cancer Trial) dopo un follow-up mediano di 8 anni, nonostante un vantaggio in sopravvivenza libera da malattia a favore della chemioterapia (HR 0.88; $p = 0.02$), non hanno evidenziato alcun vantaggio in termini di sopravvivenza (HR 0.91; $p = 0.10$). Inoltre, la percentuale di pazienti deceduti per motivi non correlati al cancro del polmone nel braccio chemioterapia è stata superiore a quella riportata nel braccio di controllo (HR 1.34; $p = 0.06$). Tutto ciò potrebbe essere spiegato con il fatto che oltre il 50% dei pazienti trattati ha ricevuto la combinazione di cisplatino + etoposide ed è proprio l'etoposide con la sua tossicità ad essere indicato come potenziale responsabile dei risultati negativi riportati [59]. Infatti, nello studio ANITA, in cui la chemioterapia adiuvante prevede la somministrazione di cisplatino e vinorelbina, sono stati riportati i risultati con un follow-up mediano di 76 mesi, e la chemioterapia ha migliorato, rispetto al braccio di sola osservazione, la sopravvivenza dell'8.6% a 5 anni e dell'8.4% a 7 anni [60]. Analogamente, anche nello studio JBR.10, in cui cisplatino+vinorelbina era lo schema adiuvante somministrato, dopo un follow-up mediano di 9.3 anni, si è confermato il vantaggio in sopravvivenza a favore della chemioterapia (HR 0.78, 95% CI 0.61-0.99; $p = 0.04$) [61]. La più ampia ed aggiornata metanalisi per dati individuali da 26 studi clinici randomizzati per un totale di 8447 pazienti ha confermato un vantaggio in sopravvivenza a 5 anni del 4% (HR 0.86, $p < 0.0001$) a favore della chemioterapia adiuvante a prescindere se i pazienti abbiano ricevuto o meno anche la radioterapia post-operatoria [62]. Se nello stadio IA la chemioterapia adiuvante non va somministrata senza alcun dubbio, così non sembrerebbe per lo stadio IB secondo TNM VII. In particolare, i dati riportati nello studio CALGB 9633 [63], nonostante siano complessivamente negativi, sottolineano come ci sia un vantaggio a favore della chemioterapia adiuvante in pazienti con il tumore (T) > 4 cm (HR 0.69, intervallo di confidenza al 95% 0.49-0.99; $p = 0.043$). Analogamente, anche nello studio JBR.10 è stato riportato un vantaggio in sopravvivenza per la chemioterapia adiuvante nello stadio IB con T > 4 cm [13]. Da tenere in considerazione che, secondo il nuovo TNM adottato (8° edizione) un T > 4 configura non più uno stadio IB ma uno stadio II.



A tutt'oggi è possibile affermare che la chemioterapia adiuvante impatta sulla storia naturale del NSCLC ma, per la tossicità ad essa correlata, non tutti i pazienti operati sono in grado di completare il numero di cicli previsto o ricevere un'adeguata intensità di dose, per cui non tutti i pazienti ne possono beneficiare. Per ottimizzare i risultati ottenuti dal trattamento, un'attenta selezione dei fattori clinici quali l'età, il performance status, la tipologia dell'intervento chirurgico ricevuto e la presenza di comorbidità, è assolutamente necessaria in attesa di poter selezionare al trattamento i pazienti secondo fattori biomolecolari. Si è cercato di individuare potenziali fattori biomolecolari che potessero indirizzare il trattamento chemioterapico adiuvante. Ad oggi, l'unico fattore prognostico disponibile validato prospetticamente, e che può essere usato per guidare la scelta terapeutica, è lo stadio patologico di malattia. La disponibilità di tessuto neoplastico archiviato da tutti i più recenti studi randomizzati ha consentito di valutare numerosi target molecolari come potenziali fattori prognostici e/o predittivi che potrebbero aiutare nella decisione terapeutica (Kras, p53, p27kip-1, ERCC1). In particolare, l'ERCC1 (Excision Repair Cross-Complementation Group 1) è un enzima di riparazione degli addotti che il cisplatino forma con il DNA. Pertanto, in presenza di una iperespressione di ERCC1 la possibilità che una chemioterapia a base di cisplatino sortisca il proprio effetto è inferiore. Nello studio IALT, il beneficio della chemioterapia adiuvante a base di cisplatino è stato correlato con l'assenza di espressione di ERCC1 (test per l'interazione, $p = 0.009$). Infatti, la chemioterapia migliora statisticamente la sopravvivenza, rispetto all'osservazione, nei pazienti con ERCC1-negativo (HR di 0.65; $p = 0.002$) ma non nei pazienti con ERCC1-positivo (HR di 1.14; $p = 0.40$). Tra i pazienti nel braccio di controllo, quelli con ERCC1-positivo avevano una sopravvivenza superiore rispetto a quelli con ERCC1-negativo (HR di 0.66; $p = 0.009$) [64]. Il vantaggio in sopravvivenza correlato all'espressione di ERCC1 è stato confermato anche nel follow-up a 8 anni con un HR di 0.76 nei pazienti con ERCC1-negativo a favore della chemioterapia e un HR di 1.20 negli ERCC1-positivi (test per l'interazione, $p=0.02$) [59]. Purtroppo, è da sottolineare che tutti questi dati derivano da analisi retrospettive che sono utili nel generare delle ipotesi che dovrebbero però essere verificate nell'ambito di studi prospettici al fine di potere essere validate.





TERAPIE SISTEMICHE NON CHEMIOTERAPICHE NEL SETTING ADIUVANTE

NSCLC CON MUTAZIONE DI EGFR

Uno studio di fase III ha randomizzato 222 pazienti affetti da NSCLC e radicalmente operati allo stadio II-IIIa (N1-2) con presenza di mutazione attivante comune (delezione dell'esone 19 o mutazione puntiforme Leu858Arg dell'esone 21) di EGFR (epidermal growth factor receptor) gefitinib, una piccola molecola anti-EGFR assunta per via orale, per 2 anni versus 4 cicli di chemioterapia con cisplatino+vinorelbina. La sopravvivenza libera da malattia, l'obiettivo primario, è stata di 28.7 e 18 mesi, rispettivamente (HR 0.6; $p = 0.0054$) [65]. Tuttavia, questo non si è tradotto in un vantaggio in sopravvivenza globale [66]. Studi analoghi con EGFR inibitori di prima e seconda generazione nel setting adjuvante hanno dimostrato un vantaggio in DFS, ma nessun vantaggio in OS è stato ad oggi dimostrato [67-69].

In questo scenario, sono stati pubblicati i risultati dello studio di fase III ADAURA, che confronta osimertinib verso placebo nel setting adjuvante in pazienti con mutazione di EGFR stadio IB-IIIa (secondo TNM 7), dopo chemioterapia standard quando indicata [70]. L'obiettivo primario dello studio, DFS per stadio II-IIIa, è stato raggiunto (HR 0.23, 95% CI 0.18-0.30), così come la DFS nel totale dei pazienti arruolati (HR 0.27, 95% CI 0.21-0.34), oltre ad una riduzione del rischio di recidive cerebrali (HR 0.24, 95% CI 0.14-0.42). [71]. Inoltre, questo vantaggio si è tradotto in un vantaggio in OS in tutta la popolazione inclusa (HR 0.49, 95% CI 0.34-0.70) [72]. Questo risultato assume netta rilevanza clinica, ed ha condotto rapidamente alla approvazione FDA, EMA, e alla rimborsabilità da parte di AIFA in Italia. La **Tabella 1** riassume i risultati dei principali studi con EGFR inibitori nel setting adjuvante.

NSCLC CON RIARRANGIAMENTO DI ALK

Lo studio di fase 3 ALINA ha randomizzato 257 pazienti con NSCLC operato in stadio IB(≥ 4 cm)-IIIa secondo TNM7, e riarrangiamento del gene ALK, a ricevere alectinib per 24 mesi oppure chemioterapia adjuvante standard [73]. La DFS, endpoint primario dello studio, è risultata significativamente superiore per il braccio alectinib rispetto alla chemioterapia, con DFS a 2 anni del 93.8% vs 63.0% (HR 0.24, 85%CI 0.13-0.45) per gli stadi II-IIIa (sovrapponibile nella ITT-population). Anche la DFS intracranica è risultata significativamente superiore con alectinib (HR 0.22, 95% CI 0.08-0.58). Alectinib per due anni nel setting adjuvante ha ricevuto la approvazione FDA ed EMA per i pazienti con NSCLC e riarrangiamento ALK. L'utilizzo in Italia di alectinib in questa indicazione non è ancora rimborsabile in Italia, ma, al momento della stesura delle presenti linee guida, è possibile richiederlo in uso terapeutico.

IMMUNOTERAPIA ADIUVANTE

Per quanto riguarda l'immunoterapia, due sono gli studi nel setting adjuvante di cui sono stati presentati i dati. Lo studio IMpower010 ha arruolato più di 1000 pazienti con NSCLC operato in stadio IB-III (secondo TNM 7), al termine della prevista chemioterapia adjuvante a base di cisplatino, che sono stati randomizzati a ricevere atezolizumab al dosaggio di 1200 mg o placebo ogni 21 giorni per 16 cicli (un anno). L'endpoint primario dello studio era la DFS nei pazienti in stadio II-IIIa con PD-L1 $\geq 1\%$. Il disegno dello studio prevedeva una analisi gerarchica degli endpoints, testando quindi a seguire la DFS in tutti i pazienti in stadio II-IIIa e, a seguire, nella intention to treat population. Nei pazienti in stadio II-IIIa, si è dimostrato un vantaggio in termini di DFS (DFS



a 24 mesi 74.6% vs 61%), DFS mediana non raggiunta vs 35.3 mesi nei pazienti con espressione di PD-L1 \geq 1% (HR 0.66, 95%CI 0.50-0.88), 42.3 vs 35.3 mesi in tutti i pazienti in stadio II-IIIa (HR 0.79, 95%CI 0.64-0.96), mentre la differenza in DFS non è risultata statisticamente significativa nella popolazione totale [74] **(Tabella 2)**.

Nel sottogruppo di pazienti in stadio II-IIIa con PD-L1 \geq 50%, il vantaggio in DFS è stato ancor più consistente (HR 0.43, 95% CI 0.26-0.71), il che ha condotto ad una registrazione EMA limitata a questa indicazione, in assenza di alterazioni di EGFR/ALK. Atezolizumab ha ricevuto la rimborsabilità AIFA ed è utilizzabile in Italia in questo setting.

Lo studio PEARLS ha invece valutato la terapia adiuvante con pembrolizumab o placebo per un anno (18 somministrazioni), nei pazienti con NSCLC operato in stadio IB-IIIa (TNM 7). In questo studio, l'utilizzo della chemioterapia adiuvante non era mandatorio. La DFS nella popolazione totale è stata positiva (HR 0.76, 95% CI 0.63-0.91), mentre l'endpoint coprimario, DFS nei pazienti con PD-L1 \geq 50%, non è stato raggiunto (HR 0.82, 95% CI 0.57-1.18), generando molte incertezze che potranno essere chiarite solo con un successivo aggiornamento dei dati [75]. Pembrolizumab ha ricevuto l'approvazione FDA ed EMA nel setting adiuvante nei pazienti in stadio IB-IIIa (secondo TNM 7) operato, indipendentemente dal valore di PD-L1 e dallo status molecolare.

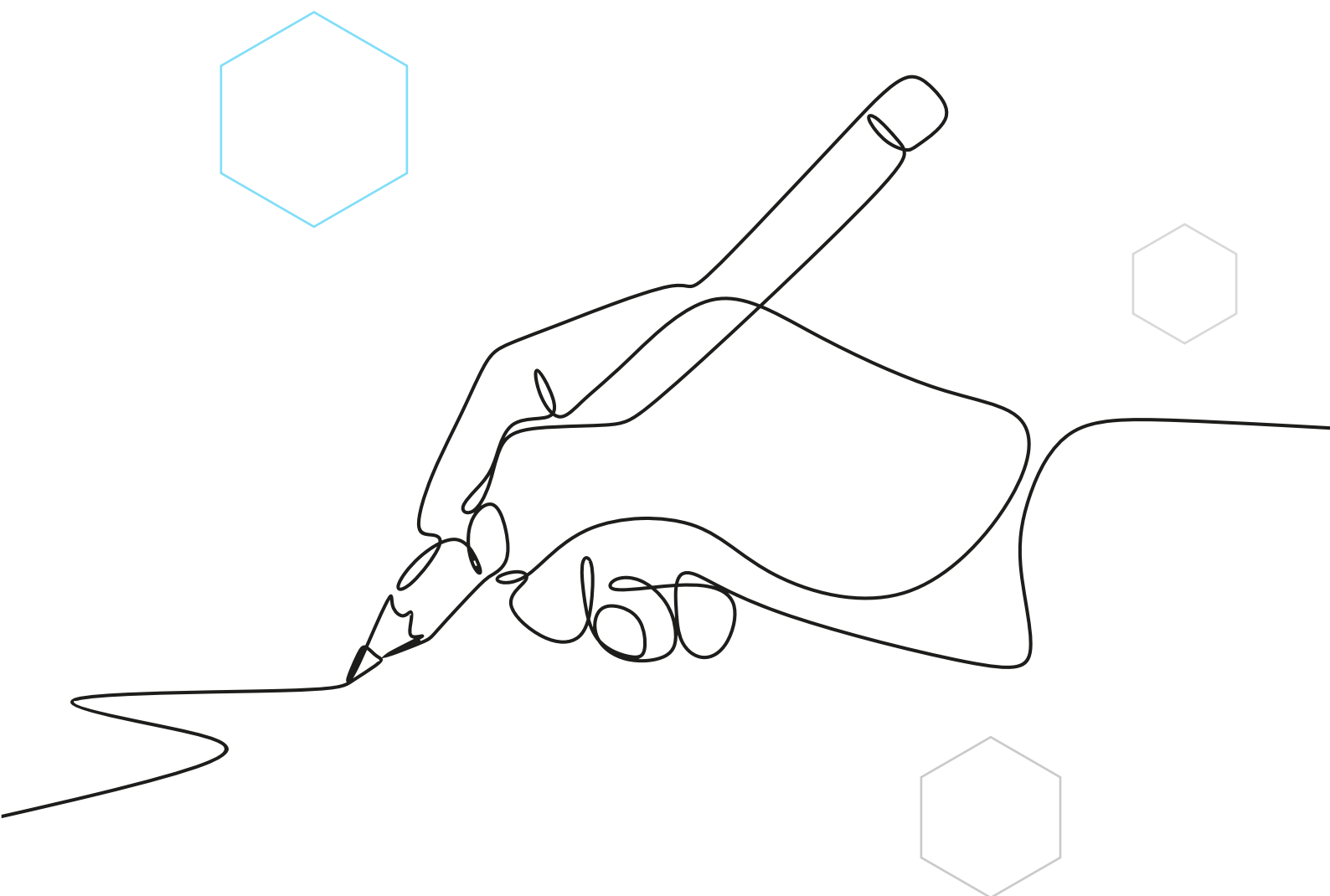




TABELLA 1. Principali studi con inibitori di EGFR nel setting adiuvante NSCLC

Studio	fase	setting	Trattamento	durata EGFR TKI	N	DFS HR (95% CI)	DFS mediana	DFS rate	OS HR
P-C-G ⁶⁹	2	IIIA-N2	Gefitinib + CP vs CP	6 mesi	60	0.37 (0.16-0.85)	39.8 vs 27 m	2-yr DFS 78.9% vs 54.2%	0.37 (0.12-1.11)
ADJUVANT-CTONG 1104 ⁶⁶	3	II-IIIa ^a	Gefitinib vs Cisplatino-vinorelbina	2 anni	222	0.60 (0.42-0.87)	28.7 vs 18 m	3-yr DFS 40.3% vs 33.2%	0.92 (0.62-1.36)
EVAN ⁶⁷	2	IIIa ^a	Gefitinib vs Cisplatino-vinorelbina	2 anni	102	0.268 (0.42-0.87)	42.4 vs 21 m	2-yr DFS 81.4% vs 44.6%	0.32 (0.15-0.67)
SELECT ⁶⁸	2	IA-IIIa	Erlotinib *	2 anni	100	-	Non raggiunta	2-yr DFS 88%	-
ADAURA ⁷⁰	3	IB-IIIa	Osimertinib vs placebo *	3 anni	682	0.23 (0.18-0.30) stadio II-IIIa 0.27 (0.21-0.34) stadio IB-IIIa	65.8 vs 21.9 m	4-yr DFS 70% vs 29% stadio II-IIIa 73% vs 38% stadio IB-IIIa	0.49 (0.33-0.73)

^a solo asiatici

* consentito trattamento standard adiuvante

CP= carboplatin + pemetrexed

TABELLA 2. Studi di fase 3 nel setting di immunoterapia adiuvante

Studio	Setting	N	Trattamento	Endpoint primario	DFS (HR, 95%CI)	OS
IMpower010	IB (≥4cm)-IIIa AJCC7	1280	Atezolizumab 1200 mg ev ogni 21 giorni per 16 cicli o 1 anno vs BSC (dopo chemioterapia adiuvante)	DFS con test gerarchico: - stadio II-IIIa PD L1≥1% - stadio II-IIIa - stadio IB-IIIa	Stadio II-IIIa PD-L1≥1% mediana NR vs 35.3 mesi HR 0.66 (0.50-0.88) p=0.0039	Stadio II-IIIa PD-L1≥1% HR 0.71 5y OS 76.8% vs 67.5% Stadio II-IIIa PD-L1≥50%: HR 0.43 5y OS 84.8% vs 67.5%
PEARLS	IB (≥4cm)-IIIa AJCC7	1177	Pembrolizumab vs placebo 200 mg ev ogni 21 giorni per 18 cicli (chemioterapia adiuvante opzionale)	DFS -nella popolazione totale (ITT) -nella popolazione con PD-L1≥50%	ITT: 53.6 vs 42 mesi mesi HR 0.76 (0.63-0.91) p=0.00014 PD-L1≥50% mediana NR vs NR HR 0.82 (0.57-1.18) p=0.14	Mediana NR HR 0.87 (0.67-1.15)



RADIOTERAPIA ADIUVANTE

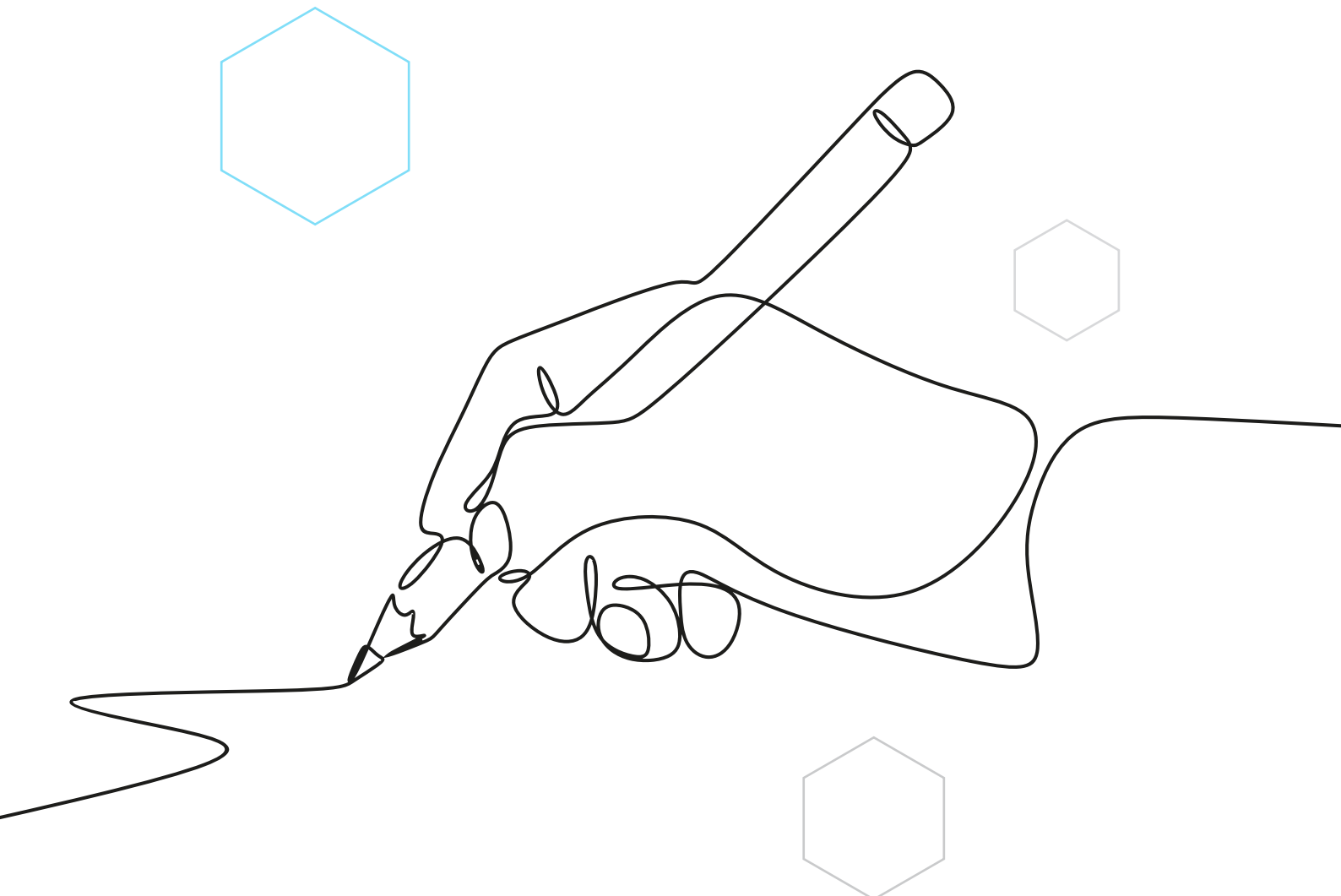
Per i pazienti affetti da carcinoma del polmone non a piccole cellule (NSCLC) allo stadio I e II, la radioterapia (RT) post-operatoria non è raccomandata dopo resezione completa, nonostante il numero di recidive locali nelle varie casistiche chirurgiche vari dall'8 al 40% nei primi 2 anni [76,77]. La metanalisi PORT (Post-Operative Radio-Therapy) pubblicata nel 1998 [78] ha dimostrato un significativo effetto detrimentalmente per la radioterapia adjuvante toracica sulla sopravvivenza negli stadi I e II. Tale risultato è stato confermato anche da uno studio europeo [79] condotto in pazienti NSCLC radicalmente operati allo stadio I-III in cui venivano randomizzati fra chirurgia e chirurgia con radioterapia adjuvante. La sopravvivenza a 5 anni è stata del 43% e 30%, rispettivamente (lo studio stesso era compreso nella metanalisi fornendone oltre il 30% dei pazienti complessivi). In effetti, numerose critiche dal mondo radioterapico sono state mosse sia alla metanalisi che allo studio randomizzato. Infatti, nella PORT sono stati esaminati tutti e nove gli studi randomizzati pubblicati fino al 1998 (circa 2000 pazienti), di cui alcuni iniziati anche nel 1965 e 4 mai pubblicati. Le critiche si concentrano su: a) Selezione dei pazienti: 4 trial includono pazienti N0 (almeno 25% dei pazienti analizzati) mentre meno del 50% sono N2; b) Tecnologia: in 7 trial su 9 si poteva utilizzare telecobaltoterapia (analisi per sottogruppi dimostra che in paziente trattati con cobaltoterapia la sopravvivenza a 5 anni è 8% verso 30% se trattati con acceleratori lineari); c) Tecnica: la gran parte dei trial prevedevano tecniche vetuste come blocchi posteriori sul midollo o campi laterali; d) Dose e frazionamento: 5 studi consigliavano una dose di 60 Gy e altri 2 studi dosi/frazione > a 2,5 Gy, entrambe eccessive e legate a incremento della tossicità tardiva, mentre lo studio LCSG 773 aveva dimostrato che 50 Gy sono sufficienti per ridurre le recidive locali. Lo studio prima riportato [79] concentra tutti questi problemi con una percentuale di morti "intercorrenti" (legate verosimilmente al trattamento) a 5 anni del 31% nei pazienti PORT rispetto all'8% della sola chirurgia. In effetti, nessuno degli studi inseriti nella metanalisi sarebbe considerato accettabile nel contesto di una moderna radioterapia.

Nello studio ANITA (Adjuvant Navelbine International Trialist Association), che utilizzava come CT adjuvante la combinazione di cisplatino e vinorelbina, sono stati riportati anche dati relativi alla radioterapia adjuvante, seppure non fosse obbligatoria ma consigliata in presenza di linfonodi positivi (N+), ed ha dimostrato un effetto negativo complessivo sulla sopravvivenza in tutti gli stadi, specialmente nello stadio N1 [60]. Infine, in un'analisi retrospettiva [80] del database del SEER (Surveillance, Epidemiology and End Results), su 7465 pazienti radicalmente operati, la PORT dimostrava un effetto negativo sulla sopravvivenza negli stadi N0 ed N1 ([HR 1.1176 e 1.097, rispettivamente]). Quindi, la PORT ha dimostrato l'incremento del controllo locale di malattia per riduzione delle recidive locali di malattia, che, però, non si traduce in aumento della sopravvivenza a causa della tossicità radioindotta specie cardiaca o polmonare, presumibilmente legata alle tecniche non ottimali e alle dosi di terapia somministrate, ovviamente più dannosa negli stadi precoci, ove la percentuale relativa di recidive è inferiore.

Uno studio randomizzato di fase III condotto su 104 pazienti affetti da NSCLC allo stadio clinico patologico I e radicalmente operati, ha trattato 51 pazienti con PORT con un'evidente riduzione, nel braccio sperimentale delle recidive locali ad 1 (2.2%) versus 12 (23%) casi evidenziati nel gruppo senza RT adjuvante, con una sopravvivenza a 5 anni, statisticamente significativo, del 67 versus il 58%, con una buona tollerabilità [81]. Il volume bersaglio comprendeva esclusivamente l'ilo polmonare e la trancia bronchiale e la dose era solo 50.4 Gy in 28 frazioni con tecnica 3D, pertanto una radioterapia moderna con campi di dimensioni limitate e dosi non elevate. In virtù di questo studio e di un ulteriore studio randomizzato [82] la meta-analisi PORT è stata



aggiornata [83] e attualmente comprende 11 studi con 2.343 pazienti di cui 1.511 morti (777 PORT, 734 sola chirurgia). I risultati complessivi mostrano ancora un effetto negativo significativo della PORT sulla sopravvivenza ($p = 0.001$), con un HR di 1.18, che si traduce in una riduzione della sopravvivenza a 2 anni dal 58 al 53% cioè del 5%.



**NSCLC EARLY STAGE | RIEPILOGO RACCOMANDAZIONI**

- *Per i pazienti affetti da NSCLC allo stadio precoce (stadio I e II) ed in assenza di controindicazioni mediche all'intervento chirurgico si raccomanda la resezione chirurgica associata a dissezione linfonodale sistematica includendo le stazioni linfonodali ilari, interlobari e mediastiniche.*

LIVELLO DI EVIDENZA IA
GRADO DI RACCOMANDAZIONE A

- *In pazienti affetti da NSCLC allo stadio I-II che sono "fit" per una resezione chirurgica convenzionale, si raccomanda una lobectomia o una resezione chirurgica maggiore piuttosto che una resezione sublobare (segmentectomia o resezione cuneiforme).*

LIVELLO DI EVIDENZA IIA
GRADO DI RACCOMANDAZIONE A

- *Per i pazienti affetti da NSCLC allo stadio precoce (stadio I e II) ed in assenza di controindicazioni cliniche si raccomanda la lobectomia polmonare associata a linfadenectomia radicale per via toracoscopica video-assistita come alternativa alla via toracotomica.*

LIVELLO DI EVIDENZA IA
GRADO DI RACCOMANDAZIONE A

- *Per i pazienti affetti da NSCLC che presentano un riscontro incidentale di localizzazione linfonodale N2 (malattia N2 occulta) durante l'intervento chirurgico resettivo polmonare ed in cui la resezione completa del tumore primitivo e dei linfonodi appare tecnicamente possibile, si raccomanda l'esecuzione della resezione polmonare associata a linfadenectomia mediastinica sistemica.*

LIVELLO DI EVIDENZA IIB
GRADO DI RACCOMANDAZIONE C

- *In pazienti affetti da NSCLC allo stadio I-II che non sono "fit" da un punto di vista medico per la presenza di comorbidità cardiologiche o respiratorie e che possono tollerare un intervento chirurgico ma non una resezione chirurgica lobare o maggiore può essere considerata una resezione sublobare.*

LIVELLO DI EVIDENZA IIB
GRADO DI RACCOMANDAZIONE B

- *Per i pazienti affetti da NSCLC T1-2N0M0, non suscettibili di trattamento chirurgico per motivi di ordine medico o per rifiuto, una valida alternativa terapeutica è rappresentata dalla radioterapia frazionata o stereotassica con una dose complessiva superiore a 100 Gy BED.*

LIVELLO DI EVIDENZA IIA
GRADO DI RACCOMANDAZIONE A



**NSCLC EARLY STAGE | RIEPILOGO RACCOMANDAZIONI**

- *Per i pazienti affetti da NSCLC T1-2N0M0, non suscettibili di trattamento chirurgico per motivi di ordine medico o per rifiuto, la termoablazione a radiofrequenza o altre tecniche locali non sono raccomandate al di fuori di studi clinici.*

LIVELLO DI EVIDENZA III
GRADO DI RACCOMANDAZIONE C

- *Per i pazienti affetti da NSCLC allo stadio IA-B (secondo TNM 8) radicalmente operato, la chemioterapia adiuvante non è raccomandata.*

LIVELLO DI EVIDENZA IA
GRADO DI RACCOMANDAZIONE A

- *Per i pazienti affetti da NSCLC allo stadio II radicalmente operato e con un buon performance status, la chemioterapia adiuvante con regimi a base di cisplatino è raccomandata.*

LIVELLO DI EVIDENZA IA
GRADO DI RACCOMANDAZIONE A

- *Nei pazienti affetti da NSCLC allo stadio I-II radicalmente operati la radioterapia post-operatoria non è raccomandata.*

LIVELLO DI EVIDENZA IA
GRADO DI RACCOMANDAZIONE A

- *Nei pazienti con NSCLC radicalmente operato in stadio IB-IIIa che presentano delezione esone 19 o mutazione puntiforme L858R esone 21 di EGFR, la terapia adiuvante con osimertinib per 3 anni è raccomandata, da sola o dopo chemioterapia adiuvante in base ad indicazione clinica.*

LIVELLO DI EVIDENZA IB
GRADO DI RACCOMANDAZIONE A

- *Nei pazienti con NSCLC radicalmente operato in stadio II-IIIa, che presentano espressione di PD-L1 $\geq 50\%$, in assenza di alterazioni di EGFR/ALK, un trattamento adiuvante con atezolizumab per un anno è raccomandato, dopo chemioterapia adiuvante.*

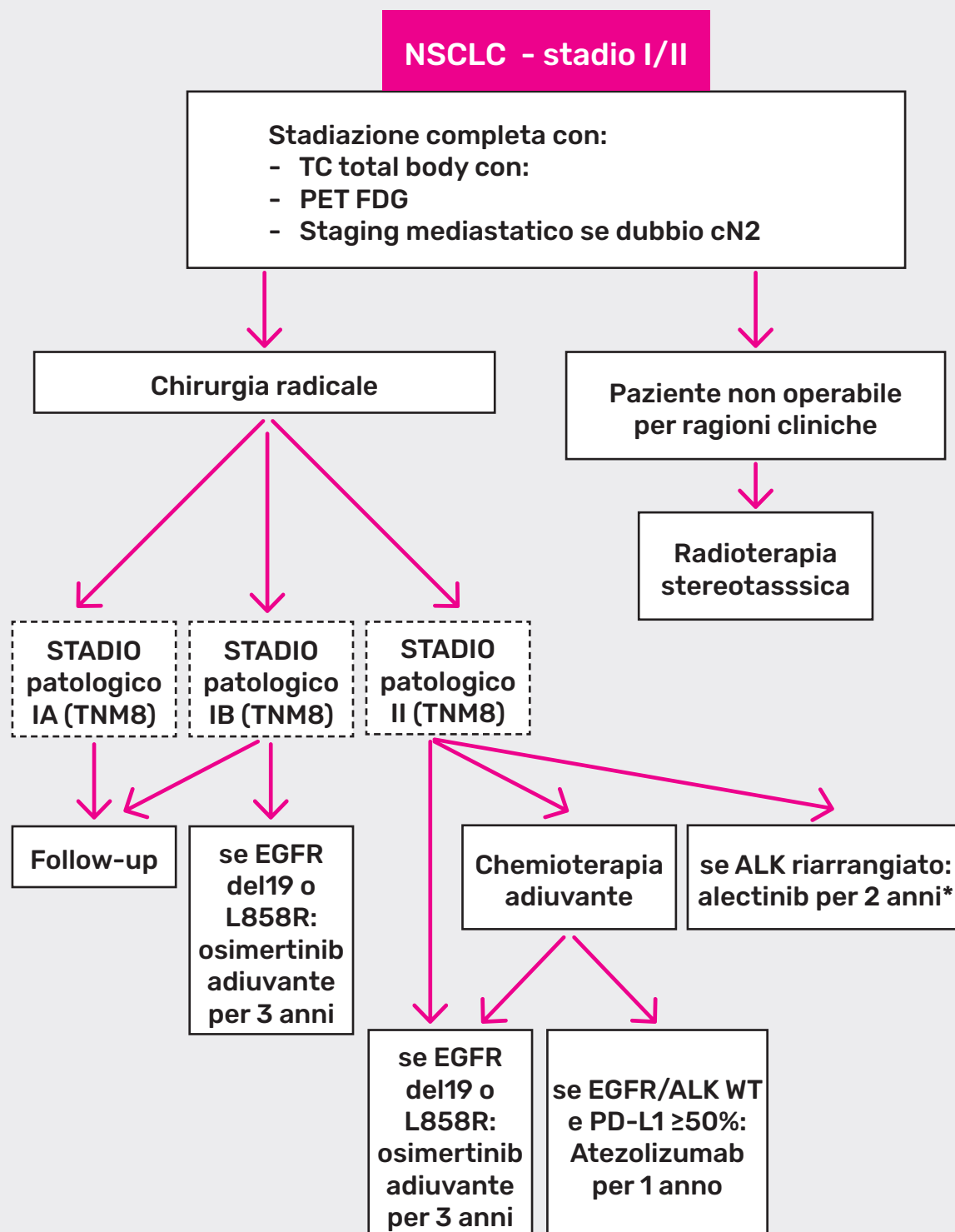
LIVELLO DI EVIDENZA IB
GRADO DI RACCOMANDAZIONE A

- *Nei pazienti con NSCLC radicalmente operato (stadio IB ≥ 4 cm-IIIa secondo TNM7) che presentano riarrangiamento del gene ALK, la terapia adiuvante con alectinib per 2 anni è raccomandata (al momento della stesura delle presenti linee guida non rimborsabile in AIFA ma disponibile in uso terapeutico)*

LIVELLO DI EVIDENZA IB
GRADO DI RACCOMANDAZIONE B



ALGORITMO DI TRATTAMENTO STADI PRECOCI



* al momento della stesura delle presenti linee guida non rimborsato da AIFA ma disponibile in uso terapeutico