

# LINEE GUIDA PER LA GESTIONE INTEGRATA DEL PAZIENTE CON TUMORE POLMONARE



**EDIZIONE 2020**

# LINEE GUIDA PER LA GESTIONE INTEGRATA DEL PAZIENTE CON TUMORE POLMONARE

## EDITORI:

**FILIPPO DE MARINIS**

Divisione di Oncologia Toracica,  
Istituto Europeo di Oncologia, Milano

**CESARE GRIDELLI**

U.O.C. Oncologia Medica,  
Azienda Ospedaliera S.G. Moscati, Avellino



Questo manuale è disponibile e scaricabile  
in formato pdf visitando il sito  
**[www.oncologiatoracica.it](http://www.oncologiatoracica.it)**

## AGGIORNAMENTO 2020

a cura di

**ILARIA ATTILI**

Divisione di Oncologia Toracica,  
Istituto Europeo di Oncologia, Milano



ASSOCIAZIONE ITALIANA ONCOLOGIA TORACICA



**CONSIGLIO DIRETTIVO**  
**ASSOCIAZIONE ITALIANA DI ONCOLOGIA TORACICA**

---

PAST PRESIDENT: **CESARE GRIDELLI**

PRESIDENTE: **FORTUNATO CIARDIELLO**

SEGRETARIO: **FILIPPO DE MARINIS**

TESORIERE: **ROSSELLA SPINETTI**

CONSIGLIERI: **LUCIO CRINÒ**

**MARINA CHIARA GARASSINO**

**NICOLA NORMANNO**

**LORENZO SPAGGIARI**

---

Anni 2017-2022



## TERAPIE ANTITUMORALI

8

SCLC - MALATTIA LIMITATA

9

QUALE REGIME DI CHEMIOTERAPIA?

13

QUALI DOSI, CAMPI E MODALITÀ DELLA RT TORACICA?

19

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

23

VI È UN RUOLO PER LA TERAPIA DI MANTENIMENTO?

27

TRATTAMENTO DEI PAZIENTI ANZIANI O CON PS 2

31

PCI, QUANDO E COME?

34

SCLC - MALATTIA ESTESA

35

TRATTAMENTO DI CHEMIOTERAPIA STANDARD IN I LINEA

40

CISPLATINO O CARBOPLATINO?

43

RUOLO DELLA RT TORACICA

46

TRATTAMENTO DEI PAZIENTI ANZIANI O CON PS 2

50

PCI, QUANDO E COME?

52

ESISTE UN RUOLO PER L'IMMUNOTERAPIA?

56

SCLC - TERAPIA DI II LINEA

57

TRATTAMENTO STANDARD IN II LINEA - RISULTATI E LIMITI

61

SCLC - ALGORITMI

62

I LINEA PS 0-1

63

I LINEA PS  $\geq 2$  o PAZIENTE FRAGILE

64

II LINEA

65

NSCLC - STADIO I E II

66

QUALE CHIRURGIA NEL PAZIENTE FIT E NON FIT ALLO STADIO CLINICO I E II?

70

QUALI TRATTAMENTI LOCOREGIONALI NEL PAZIENTE INOPERABILE PER COMORBIDITÀ?

75

QUALE È IL RUOLO DELLA VATS NEGLI STADI PRECOCI?

79

LINFOADENECTOMIA NELLA CHIRURGIA DEGLI STADI PRECOCI: SAMPLING O LINFOADENECTOMIA RADICALE?

83

LINFOADENECTOMIA RADICALE: QUALI STAZIONI E QUANTI LINFONODI?

86

VI È UN RUOLO PER LA RADIOTERAPIA POST-OPERATORIA NEGLI STADI PRECOCI OPERATI?

90

CHEMIOTERAPIA ADIUVANTE STADIO I-II

98

PROBLEMATICHE NEI PAZIENTI ANZIANI AGLI STADI PRECOCI

<b>NSCLC - STADIO IIIA</b>		<b>102</b>
QUANDO FARE LA MEDIASTINOSCOPIA?		103
CHEMIOTERAPIA ADIUVANTE O NEOADIUVANTE NELLO STADIO IIIA?		109
TRIPLETTA O DOPPIETTA IN NEOADIUVANTE?		114
VI È UN RUOLO PER LA RADIOTERAPIA POST-OPERATORIA NELLO STADIO IIIA-N2?		117
ALTRE STRATEGIE DI TERAPIA NEOADIUVANTE NON CHEMIO		122
RUOLO DELLA RADIOTERAPIA CONCOMITANTE ALLA CHEMIOTERAPIA		124
RUOLO DELLA CHIRURGIA DOPO TERAPIA DI INDUZIONE NEGLI N2		129
PROBLEMATICHE NEI PAZIENTI ANZIANI ALLO STADIO IIIA		139
<b>NSCLC - STADIO IIIB-C</b>		<b>143</b>
CHEMIO/RADIOTERAPIA CONCOMITANTE O SEQUENZIALE COME SI INSERISCE L'IMMUNOTERAPIA?		144
QUALE CHEMIOTERAPIA IN ASSOCIAZIONE CON LA RADIOTERAPIA?		153
QUALE RADIOTERAPIA NEGLI STADI IIIB-C?		156
PROBLEMATICHE NEI PAZIENTI ANZIANI ALLO STADIO IIIB-C		165
<b>NSCLC - RUOLO DEL PATOLOGO</b>		<b>168</b>
RUOLO DEL PATOLOGO NELL'ERA DELLE TERAPIE PERSONALIZZATE		169
<b>NSCLC STADIO IV - I LINEA</b>		<b>177</b>
QUALE TRATTAMENTO DI I LINEA NEI PAZIENTI "FIT" CON MALATTIA AVANZATA, PD-L1 < 50% SENZA ALTERAZIONI GENICHE DRIVER		178
CISPLATINO O CARBOPLATINO?		190
IL RUOLO DELLA TERAPIA DI MANTENIMENTO		194
QUALE TRATTAMENTO DI I LINEA PER I PAZIENTI ANZIANI CON MALATTIA AVANZATA, PD-L1 < 50% SENZA ALTERAZIONI GENICHE DRIVER		200
QUALE TRATTAMENTO DI I LINEA PER I PAZIENTI CON MALATTIA AVANZATA, PD-L1 < 50%, SENZA ALTERAZIONI GENICHE DRIVER E PERFORMANCE STATUS 2?		207
QUALE TRATTAMENTO DI I LINEA PER I PAZIENTI CON MALATTIA AVANZATA E MUTAZIONI ATTIVANTI DI EGFR?		213
QUALE TRATTAMENTO DI I LINEA PER I PAZIENTI CON MALATTIA AVANZATA E RIARRANGIAMENTO DI ALK?		222
QUALE TRATTAMENTO DI I LINEA PER I PAZIENTI CON MALATTIA AVANZATA E RIARRANGIAMENTO DI ROS1 O MUTAZIONE DI BRAF V600E?		225
QUALE TRATTAMENTO IMMUNOTERAPICO DI I LINEA NEI PAZIENTI CON MALATTIA AVANZATA SENZA ALTERAZIONI GENICHE DRIVER CON PD-L1 ≥ 50%?		228
QUALE ATTEGGIAMENTO TERAPEUTICO IN PAZIENTI CON ALTERAZIONI GENICHE NON EGFR/ALK/ROS1/BRAF?		232
<b>NSCLC LINEE SUCCESSIVE</b>		<b>236</b>
QUALE TRATTAMENTO PER I PAZIENTI IN PROGRESSIONE AGLI ANTI-EGFR?		237
QUALE TRATTAMENTO PER I PAZIENTI ALK+ / ROS1+ IN PROGRESSIONE?		239



243 QUALI CHEMIOTERAPIE SUCCESSIVE  
NEI PAZIENTI NON ONCOGENE-ADDICTED?

246 QUALE TRATTAMENTO IMMUNOTERAPICO DI II LINEA  
NEI PAZIENTI NON ONCOGENE-ADDICTED?

## 252 NSCLC - ALGORITMI

253 STADIO I E II

254 STADIO IIIA RESECABILE

255 STADIO IIIA-C

256 STADIO IV ONCOGENE-ADDICTED

257 STADIO IV, NON ONCOGENE-ADDICTED, PD-L1  $\geq$  50%

259 STADIO IV, NON ONCOGENE-ADDICTED, PD-L1  $<$  50%

260 STADIO IV, PAZIENTE FRAGILE, NON ONCOGENE-ADDICTED, PD-L1  $<$  50%

## 261 NSCLC - QUADRI CLINICI PARTICOLARI

262 TRATTAMENTO DEL TUMORE DI PANCOAST

267 TRATTAMENTO DELLO STADIO CLINICO IIIB PER T4N<sub>0-1</sub>M0

272 TRATTAMENTO DEL/DEI NODULO/I SATELLITE NELLO STESSO LOBO

275 TRATTAMENTO DI SINGOLA METASTASI CEREBRALE E DI UNA T RESECABILE:  
CHIRURGIA E/O RADIOTERAPIA?

280 TERAPIA DOPO ASPORTAZIONE DI METASTASI CEREBRALE  
UNICA: RADIOTERAPIA E/O CHEMIOTERAPIA, DOSI, SCHEMI, TEMPISTICA

282 TRATTAMENTO DI SINGOLA METASTASI SURRENALICA E DI UNA T RESECABILE:  
CHIRURGIA E/O RADIOTERAPIA?

286 METASTASI CEREBRALI MULTIPLE ASINTOMATICHE ALL'ESORDIO:  
WBRT O CHEMIOTERAPIA?

## 289 TRATTAMENTO DELLE COMPLICANZE

291 SVCV COME SINDROME D'ESORDIO: PALLIAZIONE O CURA?

294 TERAPIA BRONCOSCOPICA DEL CANCRO DEL POLMONE

308 TRATTAMENTO DEI VERSAMENTI PLEURICI

314 TRATTAMENTO DELLE METASTASI OSSEE

## TERAPIE DI SUPPORTO

### 335 SINTOMI RESPIRATORI

338 TOSSE

342 DISPNEA

348 EMOTTISI

353 RUOLO PALLIATIVO DELLA CHEMIO/RADIOTERAPIA

	<b>DOLORE</b>	<b>358</b>
	DOLORE	359
	<b>TROMBOEMBOLISMO VENOSO</b>	<b>370</b>
	TROMBOEMBOLISMO VENOSO	371
	<b>TOSSICITÀ GASTROINTESTINALE</b>	<b>383</b>
	EMESI	384
	DIARREA	396
	REFLUSSO GASTROESOFAGEO	401
	SINGHIOZZO	405
	<b>NEUTROPENIA FEBBRILE</b>	<b>410</b>
	PROFILASSI PRIMARIA E SECONDARIA CON G-CSF	401
	TERAPIA ANTIBIOTICA E TRATTAMENTO DELLA NEUTROPENIA FEBBRILE	423
	USO DEI G-CSF	429
	FATTORI DI CRESCITA BIOSIMILARI	433
	<b>ANEMIA</b>	<b>436</b>
	TRASFUSIONE DI EMAZIE	437
	EPOETINE	442
	INTEGRAZIONE MARZIALE	448
	<b>IPONATREMIA</b>	<b>451</b>
	IPONATREMIA	452
	<b>I NET TORACICI</b>	<b>461</b>
	ANATOMIA PATOLOGICA	464
	CHIRURGIA	471
	CHEMIOTERAPIA	476
	TERAPIA BIOLOGICA	480
	RUOLO DELLA MEDICINA NUCLEARE	487
	<b>OTTIMIZZAZIONE DEL TRATTAMENTO IN PAZIENTI CON TUMORE POLMONARE IN ERA COVID-19</b>	<b>503</b>
	<b>APPENDICE</b>	<b>511</b>
	TNM	512
	CRITERI DEI LIVELLI DI EVIDENZA	514



## TERAPIE ANTITUMORALI



## A CURA DI:

### **CHIARA CATANIA**

Divisione di Oncologia Toracica Istituto Europeo di Oncologia, Milano

### **FORTUNATO CIARDIELLO**

Divisione di Oncologia Medica ed Ematologia,  
Università degli Studi della Campania Luigi Vanvitelli, Napoli

### **LUCIO CRINÒ**

Consulente Scientifico, IRST, Meldola

### **GIOVANNI DE CHIARA**

U.O.C. di Anatomia Patologica, Azienda Ospedaliera S.Giuseppe Moscati, Avellino

### **MASSIMO DI MAIO**

Dipartimento di Oncologia, Università degli Studi di Torino

### **DOMENICO GALETTA**

Divisione di Chirurgia Toracica, Istituto Europeo di Oncologia, Milano

### **MARINA CHIARA GARASSINO**

Struttura Semplice di Oncologia Medica Toraco-Polmonare, INT, Milano

### **STEFANO GASPARINI**

SOD Pneumologia, Azienda Ospedaliero Universitaria, Ospedali Riuniti, Ancona

### **PAOLO GRAZIANO**

U.O. di Anatomia Patologica, IRCCS Casa Sollievo della Sofferenza, San Giovanni Rotondo FG

### **SALVATORE INTAGLIATA**

Oncologia Medica, ASST Spedali Civili, Brescia

### **NICOLA NORMANNO**

Struttura Complessa Biologia Cellulare e Bioterapie, INT Fondazione G. Pascale, Napoli

### **ANTONIO PASSARO**

Divisione di Oncologia Toracica, Istituto Europeo di Oncologia, Milano

### **FEDERICO REA**

Divisione di Chirurgia Toracica, Azienda Ospedaliera Universitaria, Padova

### **SERENA RICCIARDI**

U.O.C. di Pneumologia Oncologica 1ª, Azienda Ospedaliera S. Camillo Forlanini, Roma

### **ANTONIO ROSSI**

U.O. Anatomia Patologica, IRCCS Casa Sollievo della Sofferenza, San Giovanni Rotondo FG

### **DANIELE SANTINI**

Oncologia Medica, Università Campus Biomedico, Roma

### **MARTA SCORSETTI**

U.O. Radioterapia e Radiochirurgia, Humanitas Research Hospital, Rozzano (MI)

### **LORENZO SPAGGIARI**

Divisione di Chirurgia Toracica, Istituto Europeo di Oncologia, Milano

## AGGIORNAMENTO 2020 A CURA DI:

### **ILARIA ATTILI**

Divisione di Oncologia Toracica, Istituto Europeo di Oncologia, Milano

## GRUPPO DI CONSENSO 2009-2010:

### **ANDREA ARDIZZONI**

Oncologia Medica, Policlinico S. Orsola-Malpighi, Bologna

### **GAETANO ROCCO**

Divisione Chirurgia Toracica, Istituto Nazionale Tumori Pascale, Napoli

### **LUCIO TRODELLA**

Area Specialistica di Radioterapia, Policlinico Universitario Campus Biomedico di Roma



## SCLC - MALATTIA LIMITATA

9

QUALE REGIME DI CHEMIOTERAPIA?

13

QUALI DOSI, CAMPI E MODALITÀ  
DELLA RT TORACICA?

19

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

23

VI È UN RUOLO PER LA TERAPIA  
DI MANTENIMENTO?

27

TRATTAMENTO DEI PAZIENTI ANZIANI  
O CON PS 2

31

PCI, QUANDO E COME?

## SCLC - MALATTIA LIMITATA QUALE REGIME DI CHEMIOTERAPIA?

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

Lo schema di chemioterapia attualmente più impiegato, in considerazione dell'evidenza disponibile, è la combinazione di cisplatino ed etoposide. Tale schema si è dimostrato superiore, in uno studio randomizzato di fase III, rispetto alla combinazione a 3 farmaci comprendente ciclofosfamide, epirubicina e vincristina [3]. La combinazione contenente antraciline 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  $100 \text{ mg/m}^2$  per via endovenosa al giorno 1, cisplatino alla dose di  $75 \text{ mg/m}^2$  sempre al giorno 1, seguiti da etoposide alla dose di  $200 \text{ mg/m}^2$  per via orale nei giorni 2-4, ogni 3 settimane. I pazienti assegnati alla combinazione a 3 farmaci ricevevano invece cinque cicli di epirubicina, alla dose di  $50 \text{ mg/m}^2$ , ciclofosfamide, alla dose di  $1000 \text{ mg/m}^2$  e vincristina, alla dose di  $2 \text{ mg/m}^2$ , al giorno 1, ogni 3 settimane. Il protocollo prevedeva che i pazienti LD ricevessero radioterapia concomitante al terzo ciclo di chemioterapia, e che quelli che ottenevano risposta completa eseguissero radioterapia encefalica profilattica. Il risultato dello studio favorisce la combinazione di cisplatino ed etoposide, specialmente nel sottogruppo di pazienti LD. In particolare, la percentuale di pazienti vivi a 2 e a 5 anni risultava, nell'intera popolazione migliore nel braccio trattato con cisplatino ed etoposide (**Tabella 1**). Nel sottogruppo di pazienti LD, la sopravvivenza globale risultava significativamente migliore per la combinazione di cisplatino ed etoposide, mentre non si evidenziavano differenze significative nei pazienti ED.

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

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

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

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

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

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

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

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

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

## RACCOMANDAZIONI

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

LIVELLO DI EVIDENZA **IB**

GRADO DI RACCOMANDAZIONE **A**

**BIBLIOGRAFIA**

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

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

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

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

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

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

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

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

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



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

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

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

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

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

## RACCOMANDAZIONI

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

LIVELLO DI EVIDENZA IA

GRADO DI RACCOMANDAZIONE A

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

LIVELLO DI EVIDENZA IB

GRADO DI RACCOMANDAZIONE A

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

LIVELLO DI EVIDENZA III

GRADO DI RACCOMANDAZIONE B

**BIBLIOGRAFIA**

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

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

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

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

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

**RACCOMANDAZIONI**

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

LIVELLO DI EVIDENZA IA

GRADO DI RACCOMANDAZIONE A

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

LIVELLO DI EVIDENZA IA

GRADO DI RACCOMANDAZIONE A

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

LIVELLO DI EVIDENZA IA

GRADO DI RACCOMANDAZIONE A

**BIBLIOGRAFIA**

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



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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

## RACCOMANDAZIONI

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

LIVELLO DI EVIDENZA **IA**

GRADO DI RACCOMANDAZIONE **A**

**BIBLIOGRAFIA**

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

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

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

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

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

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

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

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

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

\*inclusi pazienti con PS 2;

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

RP: risposta parziale; SM: sopravvivenza mediana;

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

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

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

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

rapico simile a quello riservato ai pazienti adulti.

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

## RACCOMANDAZIONI

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

LIVELLO DI EVIDENZA IA

GRADO DI RACCOMANDAZIONE A

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

LIVELLO DI EVIDENZA IIA

GRADO DI RACCOMANDAZIONE B

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

LIVELLO DI EVIDENZA IA

GRADO DI RACCOMANDAZIONE A

**BIBLIOGRAFIA**

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



## SCLC - MALATTIA LIMITATA: PCI QUANDO E COME?

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

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

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

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

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

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

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

## RACCOMANDAZIONI

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

LIVELLO DI EVIDENZA IA

GRADO DI RACCOMANDAZIONE A

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

LIVELLO DI EVIDENZA III

GRADO DI RACCOMANDAZIONE B

**BIBLIOGRAFIA**

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



## SCLC - MALATTIA ESTESA

35

TRATTAMENTO DI CHEMIOTERAPIA  
STANDARD IN I LINEA

40

CISPLATINO O CARBOPLATINO?

43

RUOLO DELLA RT TORACICA

46

TRATTAMENTO DEI PAZIENTI  
ANZIANI O CON PS 2

50

PCI, QUANDO E COME?

52

ESISTE UN RUOLO PER L'IMMUNOTERAPIA?

## SCLC - MALATTIA ESTESA TRATTAMENTO DI CHEMIOTERAPIA STANDARD IN I LINEA

La chemioterapia di combinazione contenente platino è diventata da diversi anni il trattamento standard dei pazienti con carcinoma del polmone a piccole cellule (SCLC) o microcitoma 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 (nello specifico, ciclofosfamide + epirubicina + vincristina) [1] **(Tabella 1)**.

Va sottolineato che lo studio non era dedicato ai pazienti con malattia estesa, ma prevedeva anche l'inserimento di pazienti allo stadio limitato. Per la precisione, sono stati randomizzati 436 pazienti, dei quali quasi la metà (n = 214) presentavano uno stadio limitato e i rimanenti 222 avevano malattia estesa. 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, significativamente migliore nel braccio trattato con cisplatino ed etoposide. Va sottolineato però che, 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 una doppietta di farmaci, in cui al cisplatino si affiancava un farmaco diverso dall'etoposide. Nel 2002, notevole risoranza hanno avuto i risultati di uno studio randomizzato di fase III, condotto in Giappone [2] che confrontava la combinazione di cisplatino ed irinotecan con la combinazione standard di cisplatino ed etoposide

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

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

**(Tabella 2).** 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 giapponese a vantaggio della combinazione con irinotecan non sono stati confermati in due studi simili condotti negli Stati Uniti [3, 4] **(Tabella 2)**, e quindi la

**TABELLA 2.** Studi di fase III di confronto tra platino + irinotecan vs platino + etoposide nel SCLC cellule in fase di malattia estesa: sopravvivenza globale

<b>Studio</b>	<b>Platino + irinotecan</b>	<b>Platino + etoposide</b>	
Noda [2]			
Schedula di trattamento	Irinotecan + cisplatino	Etoposide e.v. + cisplatino	
Numero di pazienti	77	77	
Sopravvivenza globale			p=0.002
Mediana	12.8 mesi	9.4 mesi	
Vivi a 1 anno	58.4%	37.7%	
Hazard Ratio	0.60 (95%CI 0.43 - 0.83)		
Hanna [4]			
Schedula di trattamento	Irinotecan + cisplatino	Etoposide e.v. + cisplatino	
Numero di pazienti	221	110	
Sopravvivenza globale			p=0.74
Mediana	9.3 mesi	10.2 mesi	
Vivi a 1 anno	35.0%	35.2%	
Hazard Ratio	n.r.		
Lara [3]			
Schedula di trattamento	Irinotecan + cisplatino	Etoposide e.v. + cisplatino	
Numero di pazienti	324	327	
Sopravvivenza globale			p=0.71
Mediana	9.9 mesi	9.1 mesi	
Vivi a 1 anno	41%	34%	
Hazard Ratio	n.r.		
Hermes [5]			
Schedula di trattamento	Irinotecan + carboplatino	Etoposide p.o. + carboplatino	
Numero di pazienti	105	104	
Sopravvivenza globale			p=0.02
Mediana	8.5 mesi	7.1 mesi	
Vivi a 1 anno	n.r.	n.r.	
Hazard Ratio	0.71 (95% 0.53 – 0.94)		

e.v.: endovena; p.o.: per os; n.r.: non riportato

combinazione di cisplatino ed irinotecan, almeno negli Stati Uniti ed in Europa, non ha sostituito la “classica” combinazione di platino ed etoposide come trattamento standard del microcitoma avanzato. A proposito della sostituzione dell’etoposide con l’irinotecan, vanno anche citati i risultati di un piccolo studio randomizzato di fase III, condotto in Scandinavia, che ha confrontato la combinazione di carboplatino e irinotecan con la combinazione di carboplatino ed etoposide per via orale. Lo studio era condotto in una popolazione comprendente molti pazienti anziani (35% con età maggiore di 70 anni) e molti pazienti in condizioni scadute (circa la metà dei pazienti avevano un PS 2-4). I risultati dello studio evidenziavano un vantaggio significativo a favore della doppietta con irinotecan in termini di sopravvivenza globale (Hazard Ratio [HR] 1.41, intervallo di confidenza al 95% 1.06-1.87,  $p = 0.02$ ), con una sopravvivenza mediana pari a 8.5 versus 7.1 mesi e una proporzione di pazienti vivi a 1 anno pari a 34% versus 24% [5]. I risultati contrastanti riportati da questi studi hanno portato alla pubblicazione di numerose meta-analisi sui dati di letteratura. La più recente meta-analisi ha riunito tutti gli studi randomizzati di confronto fra platino + etoposide versus platino + irinotecan, per un totale di 2027 pazienti. Non è stata riportata alcuna differenza tra i due trattamenti eccetto in sopravvivenza, in cui il braccio con irinotecan è risultato statisticamente superiore (HR 0.81, intervallo di confidenza al 95% 0.71-0.93;  $p = 0,003$ ), e in tossicità, platino + irinotecan con più tossicità gastro-intestinale, platino + etoposide con più mielotossicità [6]. I risultati riportati sono ulteriormente confondenti e solo una meta-analisi per dati individuali potrebbe chiarire alcuni dati. La durata ottimale del trattamento chemioterapico è controversa. Negli studi clinici vengono solitamente considerati 6 cicli, mentre nella pratica clinica i cicli somministrati variano tra 4 e 6 senza evidenza per raccomandare uno specifico numero di cicli di terapia. Per quanto riguarda la possibilità di impiegare il carboplatino invece del cisplatino, si rimanda al quesito dedicato.

## RACCOMANDAZIONI

- **Nei pazienti affetti da SCLC con malattia estesa è raccomandata la combinazione di cisplatino o carboplatino + etoposide.**

LIVELLO DI EVIDENZA IA

GRADO DI RACCOMANDAZIONE A



**BIBLIOGRAFIA**

1. Sundstrom S, Bremnes RM, Kaasa S, et al. Cisplatin and etoposide regimen is superior to cyclophosphamide, epirubicin and vincristine regimen in small-cell lung cancer: results from a randomized phase III trial with 5 years' follow-up. *J Clin Oncol* 2002; 20:4665-4672.
1. Sundstrom S, Bremnes RM, Kaasa S, et al. Cisplatin and etoposide regimen is superior to cyclophosphamide, epirubicin and vincristine regimen in small-cell lung cancer: results from a randomized phase III trial with 5 years' follow-up. *J Clin Oncol* 2002; 20:4665-4672.
2. Noda K, Nishiwaki Y, Kawahara M, et al. Irinotecan plus cisplatin compared with etoposide plus cisplatin for extensive small-cell lung cancer. *N Engl J Med* 2002; 346:85-91.
3. Hanna N, Bunn PA Jr, Langer C, et al. Randomized phase III trial comparing irinotecan/cisplatin with etoposide/cisplatin in patients with previously untreated extensive-stage disease small-cell lung cancer. *J Clin Oncol* 2006; 24:2038-2043.
4. Lara PN, Natale RB, Crowley J, et al. Phase III trial of irinotecan/cisplatin compared with etoposide/cisplatin in extensive-stage small-cell lung cancer: clinical and pharmacogenomic results from SWOG S0124. *J Clin Oncol* 2009; 27:2530-2535.
5. Hermes A, Bergman B, Bremnes B et al. Irinotecan plus carboplatin versus oral etoposide plus carboplatin in extensive small-cell lung cancer: a randomized phase III trial. *J Clin Oncol* 2008; 26:4261-4267.
6. Shao N, Jin S, Zhu W. An updated meta-analysis of randomized controlled trials comparing irinotecan/platinum with etoposide/platinum in patients with previously untreated extensive-stage small cell lung cancer. *J Thorac Oncol* 2012; 7:470-472.

## SCLC - MALATTIA ESTESA CISPLATINO O CARBOPLATINO?

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. Circa il 70% delle nuove diagnosi di SCLC avviene in fase di malattia estesa e solo nel 30% dei pazienti il SCLC è diagnosticato in fase di malattia limitata [1]. Le principali linee guida internazionali raccomandano regimi contenenti platino come terapia di induzione standard per i pazienti affetti da SCLC [2-4]. Tuttavia, ancora oggi è oggetto di discussione se i regimi a base di cisplatino o di carboplatino siano egualmente efficaci. In realtà, questi due sali di platino differiscono tra loro per il profilo di tollerabilità essendo il cisplatino associato a maggiore tossicità gastro-intestinale, neurologica e renale ed il carboplatino maggiormente mielotossico [5, 6]. Nella maggior parte dei casi la scelta del platino nella pratica clinica dipende proprio dal loro diverso profilo di tossicità.

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 [7-10] (**Tabella 1**). Questi studi sono stati oggetto di una meta-analisi condotta su dati individuali, per un totale di 663 pazienti, che non ha mostrato alcuna differenza in termini di sopravvivenza globale (hazard ratio [HR] 1.08, intervallo di confidenza al 95% 0.92-1.27;  $p = 0.37$ ) e sopravvivenza libera da progressione (HR 1.10, intervallo di confidenza al 95% 0.94-1.29;  $p = 0.25$ ) tra i regimi a base di cisplatino versus 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 [11]. Nell'analisi dei sottogruppi non è stata riportata alcuna differenza in base al sesso, allo stadio, all'età e al performance status. Purtroppo, non è possibile trarre conclusioni certe sulla malattia limitata in quanto la maggior parte dei pazienti con malattia limitata inclusa negli studi era a cattiva prognosi o con malattia "bulky". Pertanto nella pratica clinica la scelta del tipo di platino da somministrare dovrebbe essere basato sul profilo di tossicità, la funzionalità d'organo e le patologie concomitanti.

**TABELLA 1.** Studi di fase III randomizzati di regimi a base di carboplatino vs regimi a base di cisplatino nel trattamento dello SCLC

Autore	Stadio	Terapia	N. pz	RO %	PFS mesi	SM mesi
Skarlos 1994 [7]	LD/ED	PE vs CE	71	LD 76; ED 60	8.4*	12.5
			72	LD 86; ED 67	8.6*	11.8
Joss 1995 [8]	ED	PEA/CyMVL vs CT	27	65	n.r.	8.6
			32	29		4.8
Okamoto 2007 [9]	ED	PE vs CE	110	73	4.7	9.9
			110	73	5.2	10.6
Lee 2009 [10]	LD/ED	PE vs CG	120	63	6.3	8.1
			121	63	5.9	8.0

\*tempo alla progressione;

LD: malattia limitata; ED: malattia estesa; N. pz: numero pazienti; RO: risposta obiettiva;

PFS: sopravvivenza libera da progressione; SM: sopravvivenza mediana; PE: cisplatino + etoposide;

CE: carboplatino + etoposide; PEA: cisplatino + etoposide + adriamicina;

CyMVL: ciclofosfamide, metotrexate, vincristina, lomustina; CG: carboplatino + gemcitabina;

CT: carboplatino + teniposide; n.r.: non riportato

## RACCOMANDAZIONI

- **Nei pazienti affetti da SCLC sia con malattia limitata che estesa la scelta tra carboplatino e cisplatino dovrebbe essere basata sul profilo di tossicità, sulla funzionalità d'organo e sulle patologie concomitanti.**

LIVELLO DI EVIDENZA **IA**

GRADO DI RACCOMANDAZIONE **A**

**BIBLIOGRAFIA**

1. Govindan R, Page N, Morgensztern D, et al. Changing epidemiology of small-cell lung cancer in the United States over the last 30 years: analysis of the Surveillance, Epidemiologic, and End Results database. *J Clin Oncol* 2006; 24:4539-4544.
2. Jett JR, Schild SE, Kesler KA, et al. Treatment of small cell lung cancer: ACCP evidence-based clinical practice guidelines (3rd Edition). *Chest* 2013; 143 (suppl. 5):e400S-e419S.
3. National Cancer Comprehensive Center – Clinical Practice Guidelines in Oncology – Small cell Lung Cancer. Version v1.2018. [www.nccn.org](http://www.nccn.org) (accessed on April 30, 2018).
4. Stahel R, Thatcher N, Früh M, et al. 1st ESMO Consensus Conference in lung cancer; Lugano 2010: small-cell lung cancer. *Ann Oncol* 2011; 22:1973-1980.
5. Johnson SW, O'Dwyer PJ. Pharmacology of cancer chemotherapy: cisplatin and its analogues. In: De Vita VT Jr, Hellman S, Rosenberg SA, editors. *Cancer: principles and practice of oncology*. 7th ed. Philadelphia (PA): Lippincott Williams & Wilkins; 2005. p. 344-358.
6. Go RS, Adjei AA. Review of the comparative pharmacology and clinical activity of cisplatin and carboplatin. *J Clin Oncol* 1999; 17:409-422.
7. Skarlos DV, Samantas E, Kosmidis P, et al. Randomized comparison of etoposide-cisplatin vs. etoposide-carboplatin in small-cell lung cancer. *Ann Oncol* 1994; 5:601-607.
8. Joss RA, Alberto P, Hurny C, et al. Quality versus quantity of life in the treatment of patients with advanced small-cell lung cancer? A randomized phase III comparison of weekly carboplatin and teniposide versus cisplatin adriamycin, etoposide alternating with cyclophosphamide, methotrexate, vincristine and lomustine. *Ann Oncol* 1995; 6:41-48.
9. Okamoto H, Watanabe K, Kunikane H, et al. Randomised phase III trial of carboplatin plus etoposide vs split doses of cisplatin plus etoposide in elderly or poor-risk patients with extensive disease small-cell lung cancer: JCOG 9702. *Br J Cancer* 2007; 97:162-169.
10. Lee SM, James LE, Qian W, et al. Comparison of gemcitabine and carboplatin versus cisplatin and etoposide for patients with poor-prognosis small cell lung cancer. *Thorax* 2009; 64:75-80.
11. Rossi A, Di Maio M, Chiodini P, et al. Carboplatin- or cisplatin-based chemotherapy in first-line treatment of small-cell lung cancer: The COCIS meta-analysis of individual patient data. *J Clin Oncol* 2012; 30:1692-1698.

## SCLC - MALATTIA ESTESA: RUOLO DELLA RT TORACICA

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 (LD) cioè comprensibile in un unico campo di irradiazione. Il SCLC-ED comprende circa i 2/3 dei pazienti alla prima diagnosi, e in tali condizioni la radioterapia trova indicazione solo per finalità palliativo/sintomatiche.

Importanti fattori prognostici sono il performance status (PS) ed il calo ponderale (> 5% in 6 mesi) [1]. 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 [2], 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 [3]. 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 comple-

ta 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. Una meta-analisi 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%,  $p < 0.001$ ) [4].

Comunque, nonostante le evidenze supportino l'impiego della radioterapia toracica anche nei pazienti con SCLC-ED, questo approccio terapeutico è da riservare solo a pazienti ben selezionati.

## RACCOMANDAZIONI

- **Il trattamento radioterapico toracico 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 chemioterapia a base di platino.**

LIVELLO DI EVIDENZA IA

GRADO DI RACCOMANDAZIONE A

**BIBLIOGRAFIA**

1. Paesmans M, Sculier JP, Lecomte J, et al. Prognostic factors for patients with small cell lung carcinoma: analysis of a series of 763 patients included in 4 consecutive prospective trials with a minimum follow-up of 5 years. *Cancer* 2000; 89:523-533.
2. Jassem J. The role of radiotherapy in lung cancer: Where is the evidence? *Radiother Oncol* 2007; 83:203–213.
3. Jeremic B, Shibamoto B, Nikolic N, et al. Role of radiation therapy in the combined-modality treatment of patients with extensive disease small-cell lung cancer: A randomized study. *J Clin Oncol* 1999; 17:2092-2099.
4. Palma DA, Warner A, Louie AV et al. Thoracic radiotherapy for extensive stage small-cell lung cancer: A meta-analysis. *Clin Lung Cancer* 2016; 17:239-244.

## **SCLC - MALATTIA ESTESA: TRATTAMENTO DEI PAZIENTI ANZIANI O CON PS 2**

Circa un quarto dei pazienti affetti da carcinoma del polmone a piccole cellule (SCLC) o microcitoma ha un'età superiore a 70 anni. Nel SCLC l'utilizzo della chemioterapia non è messo in discussione. Piuttosto è da valutare quale chemioterapia effettuare, avvertendo l'esigenza di identificare schemi chemioterapici attivi e meno tossici appositamente disegnati per gli anziani. Infatti, sia nella malattia limitata che in quella estesa il trattamento chemioterapico da scegliere nell'anziano è ad oggi dibattuto.

Le opzioni potrebbero essere tre: stessa chemioterapia utilizzata nei pazienti più giovani, riduzione empirica (20-25%) delle dosi, impiego di schemi specifici.

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

Nella malattia estesa (ED), l'approccio terapeutico standard prevede 4-6 cicli di chemioterapia con platino + etoposide e nei pazienti con risposta, la successiva radioterapia profilattica cerebrale (PCI) si è mostrata in grado di migliorare la sopravvivenza riducendo l'incidenza del rischio di recidiva cerebrale [2].

Un farmaco ampiamente utilizzato come agente singolo per il trattamento del SCLC in fase di malattia estesa dei pazienti anziani è stato l'etoposide orale. In realtà, uno studio randomizzato verso la combinazione CAV in pazienti a cattiva prognosi con numerosi pazienti anziani inseriti, ha notevolmente ridimensionato questo approccio rispetto alla polichemioterapia non solo nei risultati, ma anche in relazione all'effetto di palliazione dei sintomi e al miglioramento della qualità di vita [1]. I principali studi di polichemioterapia hanno utilizzato l'associazione di carboplatino ed etoposide con quest'ultimo somministrato o per via endovenosa oppure orale.

Con tale associazione sono stati riportati interessanti risultati in termini



di risposte obiettive e sopravvivenza ma la tossicità, prevalentemente midollare, è stata rilevante [1].

Uno studio randomizzato di fase II, ha arruolato 95 pazienti a ricevere cisplatino/etoposide a dose piena con il supporto del fattore di crescita granulocitario (G-CSF) o a dose ridotta.

L'arruolamento è stato interrotto per una minore attività e peggiore sopravvivenza registrata nel braccio in cui erano somministrate le dosi ridotte [3].

Uno studio di fase III randomizzato ha confrontato, in 220 pazienti anziani, la combinazione di carboplatino + etoposide versus dosi frazionate di cisplatino + etoposide. Entrambi i bracci di trattamento prevedevano la somministrazione di G-CSF. Non è stata riportata alcuna differenza in termini di attività, efficacia e tollerabilità tra i due bracci di trattamento [4] **(Tabella 1)**.

**TABELLA 1.** Principali studi randomizzati condotti in pazienti anziani affetti da SCLC con malattia estesa

<b>Autore</b>	<b>Tipo di studio</b>	<b>Stadio di malattia</b>	<b>Trattamento</b>	<b>N. pz</b>	<b>RO %</b>	<b>SM mesi</b>
Ardizzoni 2005 [3]	II Randomizzato	LD-ED	PE low dose	28	39	7.7
			vs PE + G-CSF full dose	67	69	10.2
Okamoto 2007* [4]	III	ED	CE	102	73	10.8
			vs SPE	100	73	10

\*inclusi anche 18 pazienti < 70 anni;

N. pz = numero di pazienti; RO = risposta obiettiva; SM = sopravvivenza mediana;

PE = cisplatino + etoposide; G-CSF = granulocyte-colony stimulating factor;

CE = carboplatino + etoposide; SPE = dosi frazionate di PE

Per quanto concerne i pazienti con performance status (PS) > 2, recentemente uno studio randomizzato di fase III ha confrontato in questa popolazione di pazienti affetti sia da malattia limitata che estesa, carboplatino/gemcitabina con cisplatino/etoposide. Nei 138 pazienti con malattia estesa la combinazione di carboplatino/gemcitabina

bina ha riportato risultati sovrapponibili in termini di attività ed efficacia ma con un migliore profilo di tossicità rispetto al trattamento standard [5]. Pertanto, essendo il SCLC particolarmente chemiosensibile, anche in presenza di pazienti con PS 2 il trattamento chemioterapico è consigliabile.

## RACCOMANDAZIONI

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

LIVELLO DI EVIDENZA **IB**

GRADO DI RACCOMANDAZIONE **A**

- **I pazienti anziani affetti da SCLC con malattia estesa o PS 2 o con patologie concomitanti dovrebbero essere comunque considerati per un iniziale trattamento chemioterapico.**

LIVELLO DI EVIDENZA **IB**

GRADO DI RACCOMANDAZIONE **A**

**BIBLIOGRAFIA**

1. Girling DJ. Comparison of oral etoposide and standard intravenous multidrug chemotherapy for small-cell lung cancer: a stopped multicentre randomised trial. Medical Research Council Lung Cancer Working Party. *Lancet* 1996; 348:559.
2. Jett JR, Schild SE, Kesler KA, et al. Treatment of small cell lung cancer: ACCP evidence-based-clinical practice guidelines (3rd Edition). *Chest* 2013; 143 (suppl. 5):e400S-e419S.
3. Simon GR, Turrisi A. Management of small cell lung cancer. ACCP evidence-based clinical practice guidelines (2nd Edition). *Chest* 2007; 132:324S-339S.
4. Ardizzoni A, Favaretto A, Boni L, et al. Platinum-etoposide chemotherapy in elderly patients with small-cell lung cancer: results of a randomized multicenter phase II study assessing attenuated-dose or full-dose with lenograstim prophylaxis – A Forza Operativa Nazionale Italiana Carcinoma Polmonare and Gruppo Studio Tumori Polmonari Veneto (FONICAP-GSTPV) study. *J Clin Oncol* 2005; 23:569-575.
5. Okamoto H, Watanabe K, Kunikane H, et al. Randomised phase III trial of carboplatin plus etoposide vs split doses of cisplatin plus etoposide in elderly or poor-risk patients with extensive disease small-cell lung cancer: JCOG 9702. *Br J Cancer* 2007; 97:162-169.
6. Lee SM, James LE, Qian W, et al. Comparison of gemcitabine and carboplatin versus cisplatin and etoposide for patients with poor-prognosis small cell lung cancer. *Thorax* 2009; 64:75-80.

## SCLC - MALATTIA ESTESA: PCI, QUANDO E COME?

La radioterapia profilattica cerebrale (PCI) riduce l'incidenza di metastasi cerebrali sintomatiche e prolunga la sopravvivenza libera da malattia (DFS) e globale (OS) dei pazienti affetti da carcinoma del polmone a piccole cellule (SCLC) in fase di malattia estesa (ED) che hanno mostrato risposta al trattamento chemioterapico o radio-chemioterapico [1]. Questo dato emerge da uno studio randomizzato condotto su 286 pazienti. La PCI, in tale studio, incrementa la DFS (14.7 versus 12 settimane) e la OS (6.7 versus 5.4 mesi) con sopravvivenza ad 1 anno pari al 27.1% (intervallo di confidenza [IC] al 95% 19.4-35.5) versus 13.3% (IC al 95% 8.1-19.9). Varie dosi e frazionamenti sono stati impiegati: 20 Gy in 5 o 8 fx, 24 Gy in 12 fx, 25 Gy in 10 fx, 30 Gy in 10 o 12 fx, con dose biologica efficace (BED) tra 25 e 39 Gy, senza evidenza di maggior efficacia o ridotti effetti collaterali di uno schema rispetto all'altro anche per il ridotto numero di pazienti. 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 [2].

Uno studio giapponese, presentato all'ASCO 2014, ha valutato l'efficacia della PCI in pazienti con SCLC-ED in risposta, nei quali l'assenza di metastasi encefaliche prima della PCI era valutata mediante risonanza magnetica. Lo studio è risultato negativo, evidenziando un effetto detrimentalmente sulla OS, per quanto non statisticamente significativo, nel gruppo trattato con PCI. Lo studio è stato interrotto a metà del reclutamento previsto in seguito ad un'analisi ad interim per futilità [3]. Nell'analisi finale la OS mediana è stata di 11.6 mesi nel gruppo PCI versus 13.7 mesi nel gruppo di controllo (hazard ratio [HR] 1.27, IC 95% 0.96-1.68;  $p = 0.094$ ). Il gruppo PCI ha riportato un'incidenza inferiore di metastasi cerebrali rispetto al gruppo di controllo (48% versus 69%, rispettivamente).

Alcune considerazioni relative allo studio giapponese sono che la risonanza magnetica cerebrale non è lo standard nello screening dei pazienti con ED-SCLC, che il numero di linee chemioterapiche successive sono state inferiori nel braccio PCI rispetto al controllo. Inoltre, lo studio è stato condotto su pazienti con etnia asiatica per cui i risultati potrebbero essere difficilmente esportabili alle altre etnie.

**RACCOMANDAZIONI**

- **In tutti i pazienti affetti da SCLC con malattia estesa in risposta al trattamento chemioterapico la PCI è raccomandata. Dosi e timing sono sovrapponibili a quanto riportato per la malattia limitata (LD) 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 B****BIBLIOGRAFIA**

1. National Cancer Comprehensive Center – Clinical Practice Guidelines in Oncology – Small cell Lung Cancer. Version v1.2018. [www.nccn.org](http://www.nccn.org) (accessed on April 30, 2018).
2. Slotman B, Faivre-Finn C, Kramer G, et al. Prophylactic cranial irradiation in extensive small-cell lung cancer. *N Engl J Med* 2007; 371:664-672
3. Takahashi T, Yamanaka T, Seto T et al. Prophylactic cranial irradiation versus observation in patients with extensive-disease small-cell lung cancer: a multicentre, randomised, open-label, phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2017; 18:663-671.

## SCLC - MALATTIA ESTESA: ESISTE UN RUOLO PER L'IMMUNOTERAPIA?

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 [1]. 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, 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 [2]. 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 [3]. 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) in combinazione con la chemioterapia per il trattamento di prima linea del SCLC. Atezolizumab è stato approvato dalla European Medicines Agency (EMA). In Italia, la rimborsabilità di questo regime è in corso di discussione. 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 [4]. Anche l'associazione di nivolumab alla doppietta chemioterapica standard è stata valutata, nello studio di fase II ECOG-ACRIN EA5161, dimostrando un vantaggio in PFS e OS [5]. I risultati degli studi di combinazione chemio-immunoterapica sono riassunti nella **Tabella 1**.

Al contrario della prima linea, tutti gli studi sinora condotti nel setting della terapia di mantenimento dopo chemioterapia standard non hanno dimostrato un vantaggio per l'immunoterapia rispetto al placebo [1,6].

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, e hanno ottenuto l'approvazione da parte di FDA [7,8].

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

Studio	EA5161 <sup>5</sup>	KEYNOTE 604 <sup>4</sup>	CASPIAN <sup>3</sup>	IMPOWER 133 <sup>2</sup>
Fase	<b>Fase II</b>	<b>Fase III</b>	<b>Fase III</b>	<b>Fase III</b>
Terapia	<b>Platino-Etoposide x 4 ± NIVOLUMAB</b>	<b>Platino-Etoposide x 4 ± PEMBROLIZUMAB</b>	<b>Platino-Etoposide x 4 ± DURVALUMAB</b>	<b>Platino-Etoposide x 4 ± ATEZOLIZUMAB</b>
N	80	223	268	201
PFS (mesi)	5.5	4.5	5.1	5.2
OS (mesi)	<b>11.3 vs 9.3</b>	<b>10.8 vs 9.7</b>	<b>12.9 vs 10.5</b>	<b>12.3 vs 10.3</b>
HR%	<b>0.73</b> P=0.14	<b>0.80</b> P=0.0164	<b>0.75</b> P=0.003	<b>0.70</b> 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

**RACCOMANDAZIONI**

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

LIVELLO DI EVIDENZA **IA**

GRADO DI RACCOMANDAZIONE **B**

- **Nei pazienti con SCLC con malattia estesa, l'utilizzo di immunoterapia nel setting di mantenimento dopo la prima linea non è raccomandato.**

LIVELLO DI EVIDENZA **IA**

GRADO DI RACCOMANDAZIONE **A**

**\*al momento della stesura delle presenti linee guida, atezolizumab in questa indicazione è in fase di discussione per la rimborsabilità in Italia .**



**BIBLIOGRAFIA**

1. Pavan A, Attili I, Pasello G, et al. Immunotherapy in small-cell lung cancer: from molecular promises to clinical challenges. *J Immunother Cancer* 2019; 7 (1): 205.
2. Horn L, Mansfield AS, Szczesna A, et al. Atezolizumab plus Chemotherapy in Small-Cell Lung Cancer. Reply. *N Engl J Med*, 2019. 380(9): p. 889-890.
3. Paz-Ares L, Dvorkin M, Chen Y, et al., Durvalumab plus platinum-etoposide versus platinum-etoposide in first-line treatment of extensive-stage small-cell lung cancer (CASPIAN): a randomised, controlled, open-label, phase 3 trial. *Lancet*, 2019. 394(10212): p. 1929-1939.
4. Rudin CM, Awad MM, Navarro A, et al. KEYNOTE-604: Pembrolizumab (pembro) or placebo plus etoposide and platinum (EP) as first-line therapy for extensive-stage (ES) small-cell lung cancer (SCLC). *J Clin Oncol* 38: 2020 (suppl; abstr 9001
5. Leal T, Wang Y, Dawlati A, et al. Randomized phase II clinical trial of cisplatin/carboplatin and etoposide (CE) alone or in combination with nivolumab as frontline therapy for extensive-stage small cell lung cancer (ES-SCLC): ECOG-ACRIN EA5161. *J Clin Oncol* 38: 2020 (suppl; abstr 9000
6. Gadgeel SM, Pennell NA, Fidler MJ, et al. Phase II study of maintenance Pembrolizumab in patients with extensive-stage small-cell lung cancer (SCLC). *J Thorac Oncol*. 2018;13(9):1393-9.
7. Antonia SJ, Lopez-Martin JA, Bendell J, et al. Nivolumab alone and nivolumab plus ipilimumab in recurrent small-cell lung cancer (CheckMate 032): a multicentre, open-label, phase 1/2 trial. *Lancet Oncol*. 2016;17(7):883-95
8. Chung CH, Piha-Paul SA, Lopez-Martin J, et al. Pembrolizumab After Two or More Lines of Previous Therapy in Patients With Recurrent or Metastatic SCLC: Results From the KEYNOTE-028 and KEYNOTE-158 Studies. *J Thorac Oncol* 2020; 15 (4): 618 - 626  
ficilmente esportabili alle altre etnie.



## SCLC - TERAPIA DI II LINEA

57

TRATTAMENTO STANDARD IN  
II LINEA - RISULTATI E LIMITI

## SCLC - TERAPIA DI II LINEA TRATTAMENTO STANDARD IN II LINEA - RISULTATI E LIMITI

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 particolarmente lungo (> 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 [1]. 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 [2]. 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 [3]. 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 [4]. Sulla base dei suddetti risultati (**Tabella 1**) 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 performance status (PS) e della sopravvivenza libera da progressione (PFS) risulta importante per una decisione terapeutica. Nei pazienti con PS > 2 è consigliata la sola terapia di supporto. Nella terapia di II linea del SCLC, si sta valutando l'amrubicina che è 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 [5]. 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'amru-

**TABELLA 1.** Studi di fase III con il topotecan nel trattamento del SCLC recidivato

<b>Autore</b>	<b>Terapia</b>	<b>N. pz</b>	<b>RO %</b>	<b>TTP settimane</b>	<b>SM settimane</b>
von Pawel, 1999 [2]	CAV	104	18	12.3	24.7
	vs Topotecan e.v.	107	24	13,3	25
O'Brien, 2006 [3]	BSC	70	0	n.r.	13.9
	vs Topotecan p.o.	71	7	16.3	25.9
Eckardt, 2007 [4]	Topotecan e.v.	151		14.6	35
	vs Topotecan p.o.	153	18	11.9	33

N. pz: numero pazienti; RO: risposta obiettiva; TTP: tempo alla progressione; SM: sopravvivenza mediana; CAV: ciclofosfamide, adriamicina, vincristina; e.v.: endovena; BSC: best supportive care; p.o.: per os; n.r.: non riportato

bicina 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 [6]. Pertanto, per meglio definire il ruolo dell'amrubicina sono necessari ulteriori studi prospettici.

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 [7]. 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% [7]. L'associazione di lurbinectidina e doxorubicina è stata valutata nello studio ATLANTIS, di cui non sono disponibili i risultati al momento della stesura delle presenti linee guida [8]. 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 [9]. Altri target in studio sono quelli relativi ai pathway di riparazione del DNA e del ciclo cellulare, come CDK4/6 (trilaciclib), EZH2, PARP (olaparib) [9].

## RACCOMANDAZIONI

- **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.**

LIVELLO DI EVIDENZA IB

GRADO DI RACCOMANDAZIONE A

- **I pazienti affetti da SCLC recidivato e con un performance status > 2 (sensibili, resistenti e refrattari) dovrebbero ricevere la sola terapia di supporto.**

LIVELLO DI EVIDENZA IB

GRADO DI RACCOMANDAZIONE A

## BIBLIOGRAFIA

1. Cheng S, Evans WK, Stys-Norman D, et al. Chemotherapy for relapsed small cell lung cancer: a systematic review and practice guideline. *J Thorac Oncol* 2007; 2:348-354.
2. von Pawel J, Schiller JH, Shepherd FA, et al. Topotecan versus cyclophosphamide, doxorubicin, and vincristine for the treatment of recurrent small-cell lung cancer. *J Clin Oncol* 1999; 17:658-667.
3. O'Brien ME, Ciuleanu TE, Tsekov H et al. Phase III trial comparing supportive care alone with supportive care with oral topotecan in patients with elapsed small-cell lung cancer. *J Clin Oncol* 2006; 24:5441-5447.
4. Eckardt JR, von Pawel J, Pujol JL, et al. Phase III study of oral compared with intravenous topotecan as second-line therapy in small-cell lung cancer. *J Clin Oncol* 2007; 25:2086-2092.
5. Inoue A, Sugawara S, Yamazaki K, et al. Randomized phase II trial comparing amrubicin with topotecan in patients with previously treated small-cell lung cancer: North Japan Lung Cancer StudyGroup Trial 0402. *J Clin Oncol* 2008; 26:5401-5406.
6. von Pawel J, Jotte R, Spigel DR et al. Randomized phase III trial of amrubicin versus topotecan as second-line treatment for patients with small-cell lung cancer. *J Clin Oncol* 2014; 32:4012-4019.
7. Paz-Ares L, Perez JM, Besse B et al. Efficacy and safety profile of lurbinectedin in second-line SCLC patients: Results from a phase II single-agent trial. *J Clin Oncol* 2019 37: 15\_suppl 8506-8506.
8. Farago AF, Drapkin BJ, Lopez-Vilarino de Ramos JA, et al. ATLANTIS: A Phase III Study of Lurbinectedin/Doxorubicin Versus Topotecan or Cyclophosphamide/Doxorubicin/Vincristine in Patients With Small-Cell Lung Cancer Who Have Failed One Prior Platinum-Containing Line. *Future Oncol.* 2019;15(3):231-239.
9. Pavan A, Attili I, Pasello G, et al. Immunotherapy in small-cell lung cancer: from molecular promises to clinical challenges. *J Immunother Cancer* 2019; 7 (1): 205



## SCLC - ALGORITMI

I LINEA PS 0-1

62

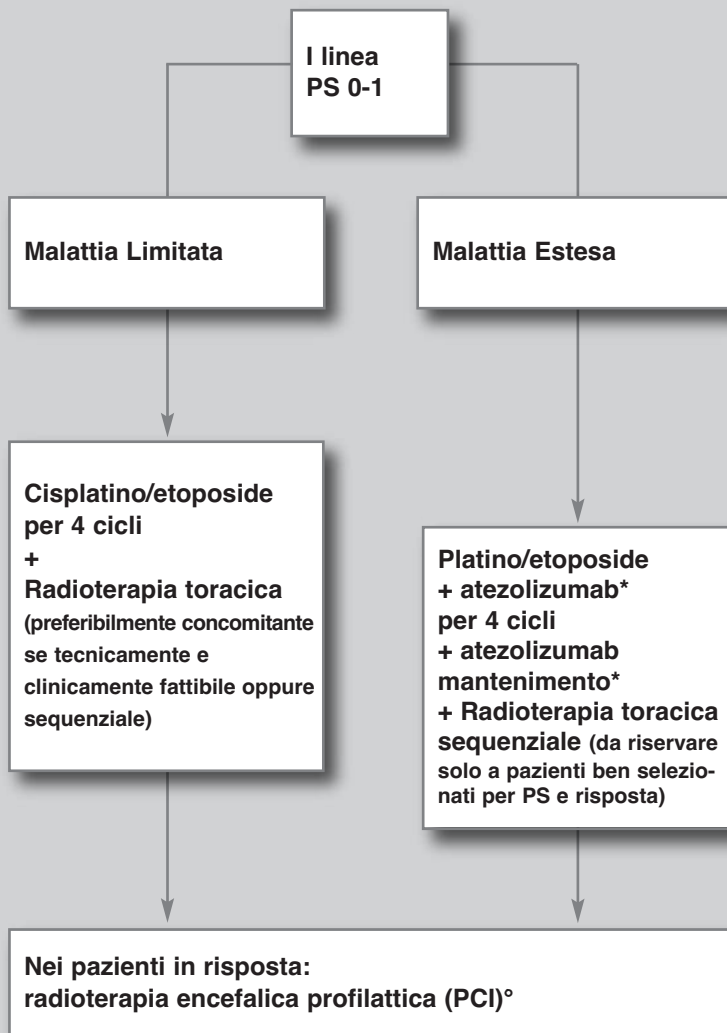
I LINEA PS  $\geq 2$  O PAZIENTE FRAGILE

63

II LINEA

65

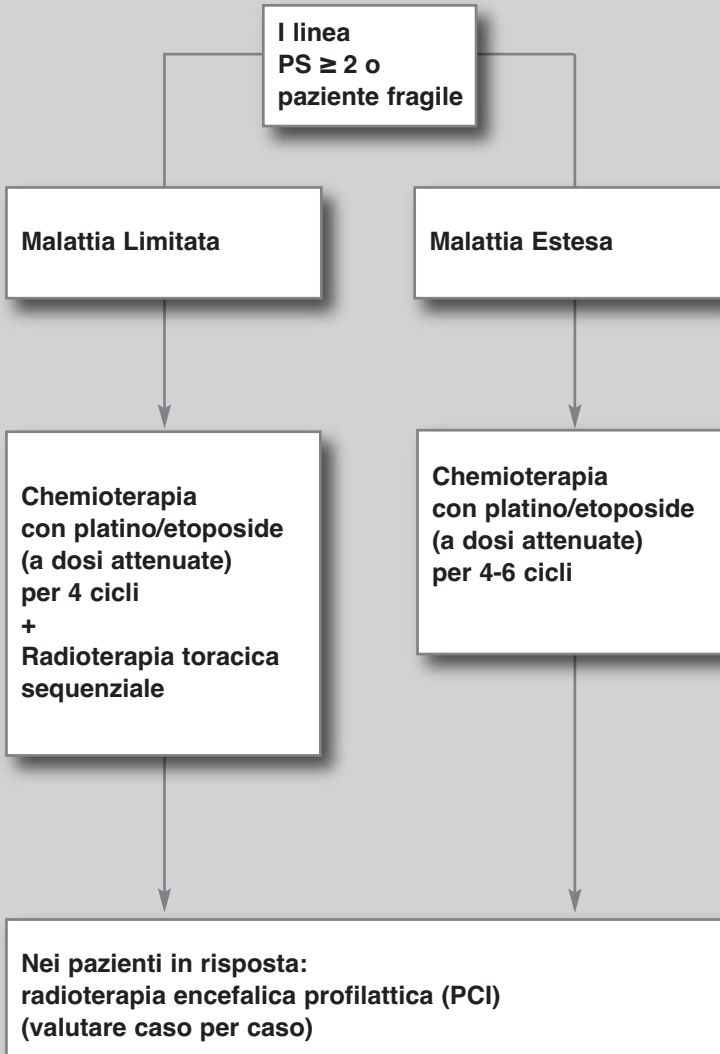
## SCLC - I LINEA PS 0-1



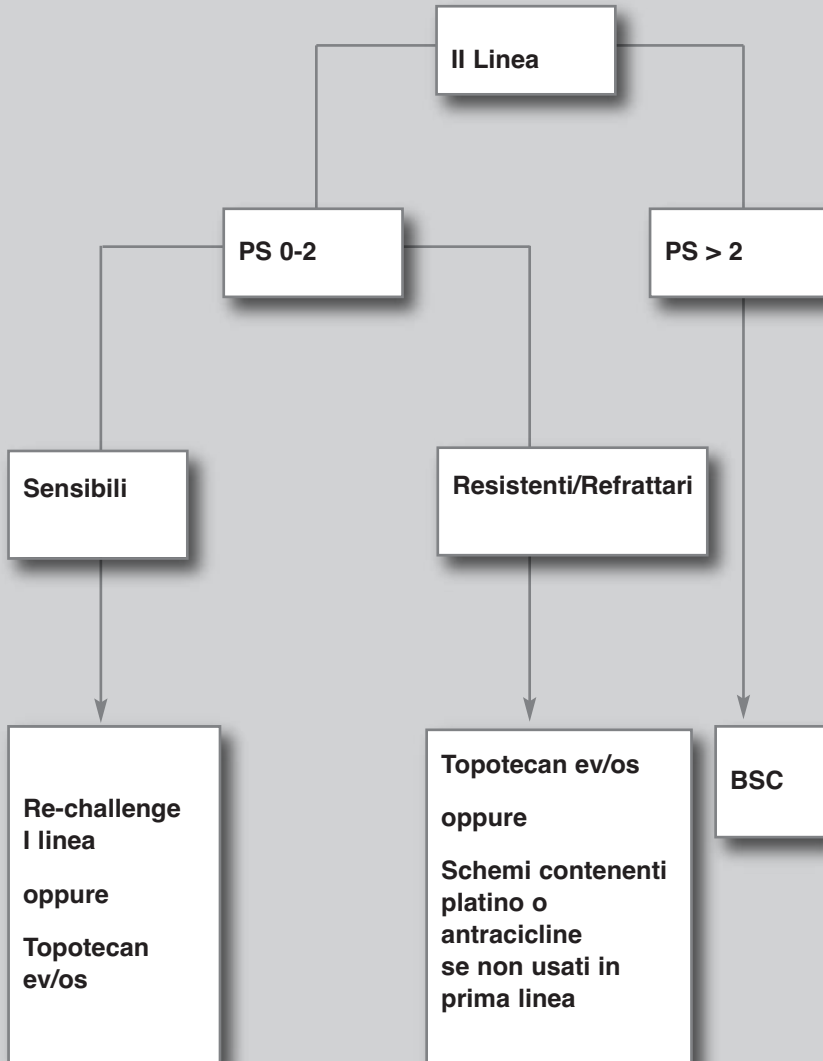
\*in assenza di controindicazioni cliniche all'immunoterapia

° Pazienti selezionati per PS e risposta



**SCLC - I LINEA PS  $\geq 2$  O PAZIENTE FRAGILE**

## SCLC - II LINEA





## NSCLC - STADIO I E II

QUALE CHIRURGIA NEL PAZIENTE FIT E  
NON FIT ALLO STADIO CLINICO I E II?

66

QUALI TRATTAMENTI LOCOREGIONALI NEL  
PAZIENTE INOPERABILE PER COMORBIDITÀ?

70

QUALE È IL RUOLO DELLA VATS  
NEGLI STADI PRECOCI?

75

LINFOADENECTOMIA NELLA CHIRURGIA DEGLI  
STADI PRECOCI: SAMPLING  
O LINFOADENECTOMIA RADICALE?

79

LINFOADENECTOMIA RADICALE:  
QUALI STAZIONI E QUANTI LINFONODI?

83

VI È UN RUOLO PER LA RADIOTERAPIA  
POST-OPERATORIA NEGLI STADI  
PRECOCI OPERATI?

86

CHEMIOTERAPIA ADIUVANTE STADIO I-II

90

PROBLEMATICHE NEI PAZIENTI  
ANZIANI AGLI STADI PRECOCI

98

## NSCLC - STADIO I E II QUALE CHIRURGIA NEL PAZIENTE FIT E NON FIT ALLO STADIO CLINICO I E II?

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. La sopravvivenza a 5 anni per lo stadio I varia dal 60% all'89% mentre per lo stadio II la sopravvivenza varia dal 40% al 50%.

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

Il Lung Cancer Study Group ha riportato nel 1995 [1] 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.

Molti clinici che si occupano di trattamento del tumore del polmone concordano sul fatto che la resezione chirurgica completa offra al paziente la miglior probabilità di guarigione. Rimane comunque accesa la discussione 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. Un gruppo di pazienti per il quale è stata proposta una resezione limitata include quelli con ridotta funzionalità polmonare. Linden [2] 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 [3] 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 [4] 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 [5] 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 T<sub>1-2</sub>N0 e non in presenza di malattia N1 o N2.

Tsubota [6] 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 [7] 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 video-toracosopia (video-assisted thoracic surgery – 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.

Negli ultimi anni le tecniche video-toroscopiche sono state amplia-

mente utilizzate per l'esecuzione di resezioni parenchimali polmonari anatomiche (segmentectomia o lobectomia) in pazienti con NSCLC allo stadio I [8]. Una recente serie [9] ed una revisione sistematica [10] sulle lobectomie in VATS confrontate con le lobectomie in toracotomia hanno dimostrato nel gruppo VATS una riduzione della morbilità ed un incremento della sopravvivenza.

Il ruolo della linfadenectomia nello stadio clinico I e II NSCLC viene discusso nel capitolo sulla chirurgia negli stadi precoci.

## 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.**

LIVELLO DI EVIDENZA IA

GRADO DI RACCOMANDAZIONE A

- **In pazienti affetti da NSCLC allo stadio I-II che sono "fit" da un punto di vista medico 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 IA

GRADO DI RACCOMANDAZIONE A

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

LIVELLO DI EVIDENZA IIB

GRADO DI RACCOMANDAZIONE B

- **In pazienti affetti da NSCLC allo stadio I-II considerati candidati idonei ad un trattamento chirurgico toracoscopico anatomico (lobectomia o segmentectomia) l'uso della VATS è una alternativa alla toracotomia.**

LIVELLO DI EVIDENZA IIB

GRADO DI RACCOMANDAZIONE B

**BIBLIOGRAFIA**

1. Ginsberg RJ, Rubinstein LV. Randomized trial of lobectomy versus limited resection for T1N0 non-small cell cancer by the Lung Cancer Study Group. *Ann Thorac Surg* 1995; 60:615-623.
2. Linden PA, Bueno R, Colson YL, et al. Lung resection in patients with preoperative FEV1 35% predicted. *Chest* 2005; 127:1984-1990.
3. Martin-Ucar AE, Nakas A, Pilling JE, et al. A case-matched study of anatomical segmentectomy versus lobectomy for stage I lung cancer in high-risk patients. *Eur J Cardiothorac Surg* 2005; 27:675-695.
4. Watanabe S, Asamura H, Suzuki K, et al. Recent results of postoperative mortality for surgical resections in lung cancer. *Ann Thorac Surg* 2004; 78:999-1025.
5. Jackevicius A, Cicenias S, Naujokaitis P. Limited resection of lung cancer. *Acta Chir Hung* 1999; 38:49-51.
6. Tsubota N, Ayabe K, Doi O, et al. Ongoing prospective study of segmentectomy for small lung tumors. *Ann Thorac Surg* 1998; 66:1781-1790.
7. Landrenau RJ, Sugarbaker DJ, Mack MJ, et al. Wedge resection versus lobectomy for stage I (T1N0) non-small cell lung cancer. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1997; 113:691-698.
8. Solaini L, Orusciano F, Bagioni P, et al. Video-assisted thoracic surgery major pulmonary resections. *Eur J Cardiothorac Surg* 2001; 20:437-442.
9. McKenna RJ, Houck W, Fuller CB. Video-assisted thoracic surgery lobectomy: experience with 1,100 cases. *Ann Thorac Surg* 2006; 81:421-426.
10. Whitson BA, Groth SS, Duval SJ, et al. Surgery for early-stage non-small cell lung cancer: a systematic review of the video-assisted thoracoscopic surgery versus thoracotomy approaches to lobectomy. *Ann Thorac Surg* 2008; 86:2008-2016.

## NSCLC - STADIO I E II QUALI TRATTAMENTI LOCOREGIONALI NEL PAZIENTE INOPERABILE PER COMORBIDITÀ?

La chirurgia rappresenta la terapia standard nel carcinoma del polmone non a piccole cellule (NSCLC) agli stadi iniziali I e II [1]. Tuttavia, considerando che la maggior parte dei pazienti affetti da NSCLC sono anziani (circa il 50% ha più di 70 anni) e presentano spesso patologie concomitanti di tipo cardiorespiratorio, la chirurgia potrebbe essere associata a significativa morbilità e mortalità [2]. L'età di per sé è un fattore indipendente di sopravvivenza post-chirurgica nei pazienti con NSCLC [3]. 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 [4, 5].

Pertanto in pazienti non operabili per comorbidity, 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 (vedi quesito: Quale chirurgia per il paziente fit e non fit nello stadio clinico I e II?).

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 [6]. Risultati purtroppo non soddisfacenti e verosimilmente imputabili alle dosi non sufficienti somministrate ed agli errori nel trattamento per il movimento della neoplasia [7].

In questo ambito si sta invece affermando come terapia preferenziale per questo subset di pazienti, la radioterapia stereotassica (SRT), che utilizzata fin dagli anni '50 a livello encefalico, grazie alle innovazioni tecnologiche si sta affermando anche in ambito extracranico [8].

La SRT è una forma di RT ad elevata precisione, caratterizzata da:

- a) un sistema di immobilizzazione riproducibile di elevata precisione, frequentemente dotato di sistema di rivelamento stereotassico di posizione;



- 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 5-6 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%) [9];
- e) nessuna limitazione legata ai test di funzionalità respiratoria [10];
- 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 [11].

Nei pazienti T<sub>1-2</sub>, 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% [12].

In una recente revisione, è stata dimostrata una diretta correlazione fra dose somministrata e controllo locale di malattia, laddove quando venivano superati i 100 Gy BED10 (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%. Il BED è una unità di misura radiobiologica che permette di confrontare le dosi di trattamenti radioterapici differenti per dose frazione e/o dose totale, basandosi sul modello lineare quadratico, legato alle caratteristiche radiobiologiche specifiche per il tumore e per ciascuno organo a rischio. Anche in un'altra casistica, in presenza di BED > 100, il numero di recidive a 2 anni era di 6 su 210 pazienti trattati [13].

Non è possibile confrontare i risultati della sopravvivenza complessiva

fra SRT e chirurgia, perchè è chiaro che la maggior parte dei pazienti trattati con SRT 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 dalla chirurgia. Recentemente, i risultati e le tossicità del trattamento chirurgico mediante toracosopia video assistita (VATS) sono stati confrontati, in una revisione retrospettiva, con quelli della SRT, dimostrando in quest'ultima risultati identici o, talora, migliori nel controllo locale e sopravvivenza ma con minor tossicità.

All'ASCO 2010 Grills et al. hanno presentato i risultati del trattamento stereotassico effettuato su 434 pazienti (la cui età mediana è di 74 anni) trattati con radioterapia guidata dalle immagini (VIGRT). La sopravvivenza globale a 2 anni e quella causa-specifica sono risultate rispettivamente del 58% e dell'84% [14]. All'ASTRO del 2010 invece è stato riportato un lavoro su 65 pazienti allo stadio T1N0M0 tecnicamente operabili ma sottoposti a trattamento stereotassico [15]. 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. In tale setting di pazienti, particolarmente interessante è lo studio retrospettivo di Palma et al. [16], che ha dimostrato l'incremento della "overall survival" nei pazienti anziani affetti da neoplasie polmonari allo stadio I negli anni dal 1999 al 2007 grazie all'analisi del registro tumori di Amsterdam. Tale miglioramento della sopravvivenza è imputabile esclusivamente alla diffusione capillare della radioterapia stereotassica con evidente incremento dei pazienti trattati nel corso degli anni e miglioramento evidente della prognosi di tali pazienti.

Questi risultati hanno consigliato la programmazione di uno studio randomizzato di confronto fra chirurgia e SRT nelle neoplasie periferiche agli stadi iniziali [17].

Altra opzione terapeutica è la termoablazione a radiofrequenza (RFA), che ha un suo ben definito ruolo nel trattamento delle neoplasie epatiche [18] e, di recente, è stata utilizzata anche nel trattamento di piccole neoplasie polmonari sotto guida TC [19]. Di questa tecnica mancano i controlli a lungo termine, mentre i dati di controllo iniziale sono incoraggianti [20], 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% [21]. 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 [22]. Inoltre, la RFA non è indicata nelle lesioni centrali ed in quelle difficilmente accessibili: piccoli tumori apicali, postero-inferiori in prossimità del diaframma ed al di sotto della scapola. Attualmente sono in corso numerosi studi di fase II ed in particolare anche uno studio di fase III, denominato ROSEL, dedicato a pazienti affetti da NSCLC allo stadio I suscettibili di chirurgia, in cui vengono randomizzati fra chirurgia (lobectomia preferenziale, ma anche resezioni minori) e RTS (3 x 20 Gy preferenziali, ma anche 5 x 12 Gy).

## RACCOMANDAZIONI

- **Per i pazienti affetti da NSCLC T<sub>1-2</sub>N0M0, non suscettibili di trattamento chirurgico per motivi di ordine medico o per rifiuto, una valida alternativa terapeutica è rappresentata dalla radioterapia stereotassica con una dose complessiva superiore a 100 Gy BED10, con frazionamenti diversi se lesione periferica (3 x 16 Gy, almeno, all'isodose dell'80%) o centrale (almeno 5 frazioni x 10 Gy).**

LIVELLO DI EVIDENZA IB

GRADO DI RACCOMANDAZIONE A

- **Per i pazienti affetti da NSCLC T<sub>1-2</sub>N0M0, non suscettibili di trattamento chirurgico per motivi di ordine medico o per rifiuto, la terapia di elezione è la radioterapia frazionata con una dose di almeno 70 Gy.**

LIVELLO DI EVIDENZA IIA

GRADO DI RACCOMANDAZIONE B

- **Per i pazienti affetti da NSCLC T<sub>1-2</sub>N0M0, 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

**BIBLIOGRAFIA**

1. Manser R, Wright G, Hart D, et al. Surgery for early stage non-small cell lung cancer. *Cochrane Database Syst Rev* 2005;(1):CD004699.
2. Janssen-Heijnen ML, Schipper RM, Razenberg PP, et al. Prevalence of comorbidity in lung cancer patients and its relationship with treatment: A population-based study. *Lung Cancer* 1998; 21:105-113.
3. Mery CM, Pappas AN, Bueno R, et al. Similar long-term survival of elderly patients with non-small cell lung cancer treated with lobectomy or wedge resection within the Surveillance, Epidemiology, and End Results database. *Chest* 2005; 128:237-245.
4. Wisnivesky JP, Bonomi M, Henschke C, et al. Radiation therapy for the treatment of unresected stage I-II non-small cell lung cancer. *Chest* 2005; 128:1461-1467.
5. Raz DJ, Zell JA, Ou SH, et al. Natural history of stage I non-small cell lung cancer: Implications for early detection. *Chest* 2007; 132:193-199.
6. Qiao X, Tullgren O, Lax I, et al. The role of radiotherapy in treatment of stage I non-small cell lung cancer. *Lung Cancer* 2003; 41:1-11.
7. Mehta M, Scrimger R, Mackie R, et al. A new approach to dose escalation in non-small-cell lung cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2001; 49:23-33.
8. Blomgren H, Lax I, Näslund I, et al. Stereotactic high dose fraction radiation therapy of extracranial tumors using an accelerator: *Acta Oncologica* 1995; 34:861-870.
9. Herder GJ, van Tinteren H, Golding RP, et al. Clinical prediction model to characterize pulmonary nodules: validation and added value of 18F-fluorodeoxyglucose positron emission tomography. *Chest* 2005;128:2490-2496.
10. Purdy JA. Dose to normal tissues outside the radiation therapy patient's treated volume: a review of different radiation therapy techniques. *Health Phys* 2008; 95:666-676.
11. Timmerman R, McGary R, Yuianoutsos C, et al. Excessive toxicity when treating central tumors in a phase II study of stereotactic body radiation therapy for medically inoperable early-stage lung cancer. *J Clin Oncol* 2006; 24:4833-4839.
12. Onishi H, Shirato H, Nagata Y, et al. Hypofractionated stereotactic radiotherapy for stage I non-small cell lung cancer: updated results of 257 patients in a Japanese multi-institutional study. *J Thorac Oncol* 2007; 2:S94-S100
13. Lagerwaard FJ, Haasbeek CJ, Smit EF, et al. Outcomes of risk-adapted fractionated stereotactic radiotherapy for stage I non-small cell lung cancer. *Int J Radiat Biol Phys* 2008; 70:685-692.
14. Grills IS, Hope AJ, Guckenberger M et al: A multinational pooled analysis of 434 cases of stage I Non-Small Cell Lung Cancer (NSCLC) treated with volumetrically image-guided (VIGRT) stereotactic lung radiotherapy (SBRT): Results from the Elekta Collaborative Lung Research Group. *J Clin Oncol*, 28:15s, 2010 (suppl; abstr 7015).
15. Yasushi Nagata et al. A Phase II Trial of Stereotactic Body Radiation Therapy for Operable T1N0M0 Non-Small Cell Lung Cancer (NSCLC). Japan Clinical Oncology Group (JCOG0403). ASTRO Oral presentation November 1, 2010
16. Palma D, Visser O., Lagerwaard F. Et al. Impact of Introducing Stereotactic Lung Radiotherapy for Elderly Patients With Stage I Non-Small-Cell Lung Cancer: A Population-Based Time-Trend Analysis. *JCO* December 10, 2010 vol. 28 no. 35 5153-5159 .
17. Nguyen NP, Garland L, Welsh J, et al. Can stereotactic fractionated radiation therapy become the standard of care for early stage non-small cell lung carcinoma. *Cancer Treat Rev* 2008; 34:719-727.
18. Higgins H, Berger DL. RFA for liver tumors: Does it really work? *Oncologist* 2006; 11:801-808.
19. Lencioni R, Crocetti L, Cioni R, et al. Radiofrequency ablation of lung malignancies: Where do we stand? *Cardiovasc Intervent Radiol* 2004; 27:581-590.
20. Abbas G, Schuchert MJ, Pennathur A, et al. Ablative treatments for lung tumors: Radiofrequency ablation, stereotactic radiosurgery, and microwave ablation. *Thorac Surg Clin* 2007; 17:261-271.
21. Hiraki T, Tajiri N, Mimura H, et al. Pneumothorax, pleural effusion, and chest tube placement after radiofrequency ablation of lung tumors: Incidence and risk factors. *Radiology* 2006; 241:275-283.
22. FDA Public Health Notification: Deaths Reported Following Radio Frequency Ablation of Lung Tumors. Publication Date: December 11, 2007.

## **NSCLC - STADIO I E II QUALE È IL RUOLO DELLA VATS NEGLI STADI PRECOCI?**

Negli stadi precoci di neoplasia polmonare non a piccole cellule (NSCLC) la chirurgia rappresenta l'opzione terapeutica di scelta consentendo il raggiungimento di un tasso di sopravvivenza a 5 anni variabile dal 40% al 70% [1].

Il tradizionale approccio chirurgico della toracotomia con lobectomia polmonare non è scevro da rischi; i pazienti infatti possono sviluppare, seppur raramente, infezioni della ferita, sanguinamenti, dolore cronico dovuto alla compressione dei nervi intercostali, aritmie cardiache e morte. I tassi di morbidità e di mortalità per la toracotomia variano in base all'età del paziente ed alla presenza di comorbidità. Il tasso di morbidità varia dal 30% al 50% mentre la mortalità varia dal 4% al 12% [2]. Per tali ragioni, molti chirurghi toracici utilizzano un approccio mini-invasivo chirurgico la video-toracosopia (video-assisted thoracic surgery – VATS) per eseguire interventi chirurgici di lobectomia in caso di neoplasia polmonare in stadio precoce con l'obiettivo di ridurre la morbidità postoperatoria raggiungendo un ottimale risultato oncologico.

Questa tecnica chirurgica consiste nell'eseguire, in anestesia generale ed attraverso quattro piccoli orifici 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.

Sebbene le tecniche poco invasive siano state utilizzate in chirurgia toracica da molti anni, il dibattito circa il loro utilizzo nel trattamento del tumore del polmone è stato per molto tempo dibattuto per il rischio di eseguire un intervento incompleto e di determinare in ultima analisi una riduzione dell'intervallo libero da malattia. Valutando tuttavia i dati della letteratura scientifica, appare chiaro come la lobectomia toracosopia eseguita mediante VATS offra 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 [1].

In uno studio retrospettivo su 66 pazienti, allo stadio clinico I NSCLC, Nomori et al. [3] hanno comparato i fattori intraoperatori quali il numero di linfonodi asportati, la durata della procedura, le perdite ematiche, e la degenza postoperatoria in 33 pazienti sottoposti a lobectomia in VATS con un gruppo di controllo di 33 pazienti sottoposti a lobectomia per via toracotomica anteriore. Gli Autori non hanno riscontrato significative differenze tra i due gruppi in nessuno dei fattori considerati ad eccezione del dolore postoperatorio. L'entità del dolore riportato (utilizzando la "visual analog scale" – VAS) era significativamente inferiore nel gruppo sottoposto a VATS rispetto al gruppo sottoposto a toracotomia ( $p = 0.001$ ). Il dolore è rimasto significativamente basso nel gruppo VATS sino al quattordicesimo giorno postoperatorio. Questo studio non ha inoltre evidenziato alcuna differenza tra la durata dei drenaggi toracici, atelettasia postoperatoria, polmoniti ed aritmie [3]. Altri studi hanno dimostrato simili risultati con 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 [4-6].

Sebbene questi aspetti appaiano essenziali per i pazienti, il fattore realmente più importante è l'incremento della sopravvivenza. La lobectomia con linfadenectomia radicale è riconosciuta come la procedura chirurgica che migliora la sopravvivenza. Di conseguenza appare logico valutare se la lobectomia toracoscopica raggiunge gli stessi risultati della procedura toracotomica. Numerosi studi hanno cercato di dare una risposta a questa domanda [1, 4-7].

Nello studio di Nomori et al. [3] il numero di linfonodi asportati era simile nei due gruppi ("open" e toracoscopico). Ulteriori studi hanno dimostrato che la sopravvivenza a 5 anni è simile tra i pazienti sottoposti a lobectomia toracotomica con linfadenectomia radicale e quelli sottoposti ad una procedura toracoscopica [5-8]. In uno studio multicentrico Giapponese [6] che aveva come obiettivo primario la valutazione della sopravvivenza a 5 anni in 145 pazienti con NSCLC allo stadio IA suddivisi in due differenti gruppi (lobectomia toracoscopica versus lobectomia toracotomica), i tassi di sopravvivenza a 5 anni sono stati simili (96.7% per il gruppo VATS versus 97.2% nel gruppo toracotomico). Inoltre, le complicanze intraoperatorie e la durata dell'intervento non sono risultati differenti tra i due gruppi quando le procedure sono state eseguite da chirurghi con provata esperienza anche se la lobec-

tomia polmonare in VATS necessita di un maggior curva di apprendimento [9].

Una recente revisione sistematica della letteratura sui risultati della lobectomia polmonare in VATS confrontata con la lobectomia toracotomica per il NSCLC allo stadio iniziale [10] ha documentato come la lobectomia toracoscopica risulti associata ad una minor permanenza del tubo di drenaggio, una riduzione della degenza ospedaliera, ad un minor tasso di morbidità e ad un incremento della sopravvivenza.

## RACCOMANDAZIONI

- **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

**BIBLIOGRAFIA**

1. McKenna RJ Jr, Wolf RK, Brenner M, et al. Is lobectomy by video-assisted thoracic surgery an adequate cancer operation? *Ann Thorac Surg* 1998; 66:1903-1908.
2. Swanson S, Herndon JD II, D'Amico TA, et al. Video-assisted thoracic surgery lobectomy: Report of CALGB 39802—a prospective, multi-institution feasibility study. *J Clin Oncol* 2007; 25:4993-4997.
3. Nomori H, Horio H, Naruke T, et al. What is the advantage of a thoracoscopic lobectomy over a limited thoracotomy procedure for lung cancer surgery? *Ann Thorac Surg* 2001; 72:879-884.
4. Iwasaki A, Shirakusa T, Kawahara K, et al. Is video-assisted thoracoscopic surgery suitable for resection of primary lung cancer? *Thorac Cardiovasc Surgeon* 1997; 45:13-15.
5. Roviato G, Varoli F, Vergani C, et al. Long-term survival after videothoracoscopic lobectomy for stage I lung cancer. *Chest* 2004; 126:725-732.
6. Shigemura N, Akashi A, Funaki S, et al. Long-term outcomes after a variety of video-assisted thoracoscopic lobectomy approaches for clinical stage IA lung cancer: a multi-institutional study. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2006; 132:507-512.
7. Walker WS, Codispoti M, Soon SY, et al. Long-term outcomes following VATS lobectomy for non-small cell bronchogenic carcinoma. *Eur J Cardiothorac Surg* 2003; 23:397-402.
8. Sugiura H, Morikawa T, Kaji M, et al. Long-term benefits for the quality of life after videoassisted thoracoscopic lobectomy in patients with lung cancer. *Surg Laparosc Endosc Percutan Tech* 1999; 9:403-408.
9. Ng T, Ryder BA. Evolution to video-assisted thoracic surgery lobectomy after training: initial results of the first 30 patients. *J Am Coll Surg* 2006; 203:551-557.
10. Whitson BA, Groth SS, Duval SJ, et al. Surgery for early-stage non-small cell lung cancer: a systematic review of the video-assisted thoracoscopic surgery versus thoracotomy approaches to lobectomy. *Ann Thorac Surg* 2008; 86:2008-2016.



## **NSCLC - STADIO I E II LINFOADENECTOMIA NELLA CHIRURGIA DEGLI STADI PRECOCI: SAMPLING O LINFOADENECTOMIA RADICALE?**

La stadiazione linfonodale nel tumore del polmone non a piccole cellule (NSCLC) dovrebbe essere più accurata possibile; ciononostante la valutazione linfonodale è ancora controversa e non vi è un definitivo consenso.

Vengono utilizzate alcune tecniche che variano dalla semplice ispezione visuale del mediastino senza la sua apertura, alla dissezione linfonodale bilaterale. Inoltre, differenti termini, vengono impiegati per definire queste tecniche.

Con il termine di “sampling” linfonodale si intende l’asportazione di uno o più linfonodi rappresentativi in base alle caratteristiche pre- o intraoperatorie. L’espressione “sampling” sistematico indica una predeterminata selezione di stazioni linfonodali specificate dal chirurgo.

La dissezione linfonodale sistemica invece 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 asportati. Oltre i linfonodi mediastinici, anche i linfonodi ilari e intrapolmonari devono essere asportati.

La dissezione linfonodale estesa include la dissezione linfonodale mediastinica bilaterale per via sternotomica e cervicotomica.

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 [1, 2].

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 [3, 4]. 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 linfoadenectomia

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 [5, 6]. 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 [1, 2, 7, 8]. Teoricamente, la completa asportazione dei linfonodi mediastinici consente la valutazione patologica di un elevato numero di linfonodi garantendo una stadiazione più accurata.

Pochi studi randomizzati hanno riportato dati relativi al “sampling” versus la dissezione linfonodale. In uno studio prospettico randomizzato [1] 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 [2] hanno mostrato un modesto beneficio per il gruppo di pazienti sottoposto a dissezione linfonodale. In una successiva analisi sulla tecnica di asportazione linfonodale dello stesso studio [9], il gruppo sottoposto a dissezione linfonodale mediastinica è risultato avere una più lunga sopravvivenza rispetto al gruppo sottoposto a “sampling” linfonodale.

Un importante argomento di discussione nell'ambito della chirurgia toracica è rappresentato dalla indicazione alla linfadenectomia in pazienti con neoplasia polmonare allo stadio iniziale. Ishida et al. [10] hanno riscontrato la presenza di metastasi linfonodali nel 17% dei linfonodi asportati in neoplasie polmonare di 1.1-2 cm di diametro, ma nessuna metastasi linfonodale è stata riscontrata in neoplasie subcen-

timetriche. Konaka et al. [11] hanno confermato nella loro analisi l'assenza di metastasi linfonodali nei tumori polmonari subcentimetrici. Sulla scorta di tali esperienze, tali Autori concludono che in caso di neoplasia subcentimetrica la linfadenectomia può essere omessa. Per contro, nell'esperienza di Miller [12] e di Zhou [13] il tasso di metastasi linfonodali mediastiniche nei tumori subcentimetrici è risultato essere, rispettivamente, del 7% e del 15%. Inoltre la presenza di linfonodi metastatici nei tumori polmonari subcentimetrici ha influenzato negativamente la prognosi a 5 anni (87% versus 64%) sebbene la differenza non è risultata statisticamente significativa ( $p = 0.08$ ) [12]. 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.

## RACCOMANDAZIONI

- **In pazienti affetti da NSCLC sottoposti a resezione chirurgica anche se allo stadio precoce si raccomanda la dissezione linfonodale sistematica.**

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 sistematica.**

LIVELLO DI EVIDENZA IIB

GRADO DI RACCOMANDAZIONE C

**BIBLIOGRAFIA**

1. Izbicki JR, Passlick B, Karg O, et al. Impact of radical systematic mediastinal lymphadenectomy on tumor staging in lung cancer. *Ann Thorac Surg* 1995; 59:209-214.
2. Keller SM, Adak S, Wagner H, et al. Mediastinal lymph node dissection improves survival in patients with stages II and IIIA NSCLC. *Ann Thorac Surg* 2000; 70:358-366.
3. Fernando HC, Goldstraw P. The accuracy of clinical evaluative intrathoracic staging in lung cancer as assessed by postsurgical pathologic staging. *Cancer* 1990; 65:2503-2506.
4. Goldstraw P, Mannam GC, Kaplan DK, et al. Surgical management of non-small cell lung cancer with ipsilateral mediastinal node metastases (N2 disease). *J Thorac Cardiovasc Surg* 1994; 107:19-27.
5. Martini N, Flehinger BJ. The role of surgery in N2 lung cancer. *Surg Clin North Am* 1987; 67:1037-1049.
6. Maggi GCC, Mancuso M, Oliaro A, et al. Resection and radical lymphadenectomy for lung cancer: prognostic significance of lymphatic metastases. *Int Surg* 1990; 75:17-21.
7. Wu Y, Huang Z, Wang S, et al. A randomized trial of systematic nodal dissection in resectable NSCLC. *Lung Cancer* 2002; 36:1-6.
8. Lardinois D, Suter H, Hakki H, et al. Morbidity, survival, and site of recurrence after mediastinal lymph-node dissection versus systematic sampling after complete resection for non-small cell lung cancer. *Ann Thorac Surg* 2005; 80:268-274.
9. Keller SM, Adak S, Wagner H, et al. Mediastinal lymph node dissection improves survival in patients with stages II and IIIA non-small cell lung cancer: Eastern Cooperative Oncology Group. *Ann Thorac Surg* 2000; 70:358-365.
10. Ishida T, Yano T, Maeda K, et al. Strategy for lymphadenectomy in lung cancer three centimeters or less in diameter. *Ann Thorac Surg* 1990; 50:708-713.
11. Konaka C, Ikeda N, Hiyoshi T, et al. Peripheral non-small cell lung cancers 2.0 cm or less in diameter: proposed criteria for limited pulmonary resection based upon clinicopathological presentation. *Lung Cancer* 1998; 21:185-191.
12. Miller DL, Rowland CM, Deschamps C, et al. Surgical treatment of non-small cell lung cancer 1 cm or less in diameter. *Ann Thorac Surg* 2002; 73:1545-1550.
13. Zhou Q, Suzuki K, Anami Y, et al. Clinicopathologic features in resected subcentimeter lung 5 cancer – status of lymph node metastases. *Interact Cardiovasc Thorac Surg* 2010; 10:53-57.

## NSCLC - STADIO I E II LINFOADENECTOMIA RADICALE: QUALI STAZIONI E QUANTI LINFONODI?

Nei pazienti affetti da carcinoma del polmone non a piccole cellule (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 [1]. I vari linfonodi così asportati devono essere correttamente indicati e le varie stazioni linfonodali devono essere inviate separatamente per l'esame istologico [1]. Luzzi et al. [2] hanno evidenziato come il numero delle stazioni linfonodali coinvolte dalla neoplasia e la loro localizzazione anatomica costituiscono importanti fattori prognostici.

La rimozione di almeno 6 linfonodi dalle stazioni ilari e mediastiniche è raccomandata per definire la stadiazione linfonodale accuratamente e determinare lo status pN0 [1].

La maggior parte degli Autori tuttavia raccomanda l'esecuzione di una linfoadenectomia radicale in tutti i casi in cui venga eseguita una resezione polmonare [3, 4]. Idealmente, la linfoadenectomia dovrebbe essere una resezione "en bloc" dei linfonodi mediastinici superiori a destra (R2 ed R4), i limiti dei quali sono rappresentati in alto dal tronco brachiocefalico; medialmente dall'aorta ascendente e dall'origine dell'arco aortico; anteriormente dalla vena cava superiore; posteriormente dall'esofago; inferiormente dall'arteria polmonare. 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 linfoadenectomia 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 linfoadenectomia radicale lobo-specifica considerando il drenaggio linfatico lobo-specifico

pubblicato da Naruke [5] e Ichinose [6]. E' stato infatti dimostrato che in questi pazienti la probabilità di localizzazioni linfonodali misconosciute è < 5% [7, 8].

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 delle seguenti stazioni mediastiniche in rapporto alla localizzazione della neoplasia polmonare primitiva [9]. 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 lobo-specifica 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.

Dopo terapia di induzione si dovrebbero applicare le medesime raccomandazioni sopra riportate. Tuttavia, la linfadenectomia del mediastino superiore dopo trattamento chemioterapico, radioterapico soprattutto dopo mediastinoscopia, può essere tecnicamente difficile [10].

## RACCOMANDAZIONI

- **Per i pazienti affetti da NSCLC nell'ambito della chirurgia radicale si raccomanda l'esecuzione della linfadenectomia sistematica includendo le stazioni linfonodali ilari, interlobari e mediastiniche.**

LIVELLO DI EVIDENZA IIB

GRADO DI RACCOMANDAZIONE A

**BIBLIOGRAFIA**

1. Goldstraw P. Report on the international workshop on intrathoracic staging. London, October 1996. *Lung Cancer* 1997; 18:107-111.
2. Luzzi L, Paladini P, Ghiribelli C, et al. Assessing the prognostic value of the extent of mediastinal lymph node infiltration in surgically treated non-small cell lung cancer (NSCLC). *Lung Cancer* 2000; 30:99-105.
3. Graham A, Chan K, Pastorino U, et al. Systematic nodal dissection in the intrathoracic staging of patients with non-small-cell lung cancer. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1999; 117:246-251.
4. Rami-Porta R, Wittekind C, Goldstraw P. Complete resection in lung cancer surgery: proposed definition. *Lung Cancer* 2005; 49:25-33.
5. Naruke T, Tsuchiya R, Kondo H, et al. Lymph node sampling in lung cancer: how should it be done? *Eur J Cardiothorac Surg* 1999; 16:S17-S24.
6. Ichinose Y, Kato H, Koike T, et al. Completely resected stage IIIA non-small cell lung cancer: the significance of primary tumor location and N2 station *J Thorac Cardiovasc Surg* 2001; 122:803-808.
7. De Leyn P, Vansteenkiste J, Cuypers P, et al. Role of cervical mediastinoscopy in staging of non-small cell lung cancer without enlarged mediastinal lymph nodes on CT-scan. *Eur J Cardiothorac Surg* 1997; 12:706-712.
8. Verhagen A, Bootsma G, Tjan-Heijnen V, et al. FDG-PET in staging lung cancer. How does it change the algorithm? *Lung Cancer* 2004; 44:175-181
9. GCCB-S (Grupo Cooperativo de Carcinoma Broncogencio de la Sociedad Espanola de Neumologia y Cirugia Toracica). Intraoperative lymph node staging in bronchogenic carcinoma surgery. Consensus report. *Arch Bronconeumol* 2001; 37:495-503.
10. Liptay MJ, Fry WA. Complications from induction regimens for thoracic malignancies. *Chest Surg Clin N Am* 1999; 9:79-95.

## NSCLC - STADIO I E II VI È UN RUOLO PER LA RADIOTERAPIA POST-OPERATORIA NEGLI STADI PRECOCI OPERATI?

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 varia casistiche chirurgiche vari dall'8 al 40% nei primi 2 anni [1, 2].

La meta-analisi PORT (Post-Operative Radio-Therapy) pubblicata nel 1998 [3] ha dimostrato un significativo effetto detrimentalmente per la radioterapia adiuvante toracica sulla sopravvivenza negli stadi I e II. Tale risultato è stato confermato anche da un studio europeo [4] condotto in pazienti NSCLC radicalmente operati allo stadio I-III in cui venivano randomizzati fra chirurgia e chirurgia con radioterapia adiuvante. La sopravvivenza a 5 anni è stata del 43% e 30%, rispettivamente (lo studio stesso era compreso nella meta-analisi fornendone oltre il 30% dei pazienti complessivi).

In effetti, numerose critiche dal mondo radioterapico sono state mosse sia alla meta-analisi 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 [4] 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 meta-analisi sarebbe considerato accettabile nel contesto di una moderna radioterapia: sarebbe come valutare l'utilità della chemioterapia (CT) adiuvante somministrando come farmaco un alchilante!

Recentemente, sono stati riportati i dati relativi alla PORT somministrata in uno studio randomizzato di CT adiuvante [5]. Infatti, lo studio ANITA (Adjuvant Navelbine International Trialist Association), che utilizzava come CT adiuvante la combinazione di cisplatino e vinorelbina e in cui la PORT non era mandatoria ma consigliata in presenza di linfonodi positivi (N+), ha dimostrato un effetto negativo complessivo sulla sopravvivenza in tutti gli stadi, e specialmente nello stadio N1.

Infine, in un'analisi retrospettiva [6] 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 (hazard ratio [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. Al contrario, è chiaro che negli stadi più avanzati, come il IIIA-N2, l'incremento del controllo locale controbilancia, almeno parzialmente, l'aumento delle morti tossiche.

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 adiuvante, con una sopravvivenza a 5 anni, statisticamente significativo, del 67 versus il 58%, con una buona tollerabilità [7]. 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 [8] la

meta-analisi PORT è stata aggiornata [9] e attualmente comprende 11 studi (4 non pubblicati) 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%. È da sottolineare, comunque, che gli ultimi 2 studi comprendono 215 pazienti totali, meno del 10% dei pazienti complessivi, per cui i dati della meta-analisi non potevano certamente essere rivoluzionati.

Tuttavia la nuova metanalisi della Burdett et al. pubblicata nel 2005, a differenza della precedente, trova una differenza statisticamente significativa tra il trattamento eseguito con il Cobalto e quello eseguito con l'Acceleratore Lineare sottolineando il ruolo fondamentale anche della tecnologia applicata [10].

## RACCOMANDAZIONI

- **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

**BIBLIOGRAFIA**

1. Sawyer TE, Bonner JA, Gould PM, et al. The impact of surgical adjuvant thoracic radiation therapy for patients with non-small cell lung carcinoma with ipsilateral mediastinal lymph node involvement. *Cancer* 1997; 80:1399-1408.
2. Taylor NA, Liao ZX, Stevens C, et al. Postoperative radiotherapy increases locoregional control of patients with stage IIIA non-small-cell lung cancer treated with induction chemotherapy followed by surgery. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2003; 56:616-625.
3. PORT Meta-analysis Trialists Group. Postoperative radiotherapy in non-small cell lung cancer: systematic review and meta-analysis of individual patient data from nine randomized controlled trials. *Lancet* 1998; 352:257-263.
4. Dautzenberg B, Arriagada R, Chammard AB, et al. A controlled study of postoperative radiotherapy for patients with completely resected non-small cell lung carcinoma. *Groupe d'Etude et de Traitement des Cancers Bronchiques. Cancer* 1999; 86:265-273.
5. Douillard J, Rosell R, De Lena M, et al. Impact of postoperative radiation therapy on survival in patients with complete resection and stage I, II, or IIIa non-small-cell lung cancer treated with adjuvant chemotherapy: the Adjuvant Navelbine International Trialist Association (ANITA) randomized trial. *Int J Rad Oncol Biol Phys* 2008; 72:695-701.
6. Lally BE, Zelterman D, Colasanto JM, et al. Postoperative radiotherapy for stage II or III non-small-cell lung cancer using the Surveillance, Epidemiology, and End Results database. *J Clin Oncol* 2006; 24:2998-3006.
7. Trodella L, Granone P, Valente S, et al. Adjuvant radiotherapy in non-small cell lung cancer with pathological stage I: definitive results of a phase III randomized trial. *Radiother Oncol* 2002; 62:11-19.
8. Park JH. Postoperative adjuvant therapy for stage IIIa non-small cell lung cancer. *J Thorac Oncol* 2007; 2 (Suppl 4):S6.
9. PORT Meta-analysis Trialists Group. Postoperative radiotherapy in non-small cell lung cancer: systematic review and meta-analysis of individual patient data from nine randomized controlled trials *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2009; issue 3.
10. Burdett S, Stewart L. on behalf of the PORT Meta-analysis Group; Postoperative Radiotherapy in NSCLC: update of an individual patient data meta analysis. *Lung Cancer* (2005) 47: 81-83

## NSCLC - STADIO I E II CHEMIOTERAPIA ADIUVANTE STADIO I-II

La sopravvivenza dei pazienti affetti da carcinoma del polmone non a piccole cellule (NSCLC) è direttamente correlata allo stadio di malattia. La chirurgia può essere considerata il trattamento curativo per gli stadi iniziali raggiungendo una sopravvivenza a 5 anni del 40-60% nello stadio I e del 20-35% nello stadio II. 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 [1]. La meta-analisi 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 ( $p = 0.08$ ) [2]. Questi risultati hanno avuto il merito di rinnovare l'interesse per l'argomento con una serie di studi randomizzati partiti in tutto il mondo che sono stati completati e pubblicati con risultati in parte discordanti [3-9] (**Tabelle 1 e 2**).

Pertanto 5 di questi studi sono stati oggetto di una nuova meta-analisi defi-

**TABELLA 1.** Studi clinici randomizzati di fase III nel NSCLC radicalmente operato

Studio	Nazione	Chemioterapia adiuvante	Stadio	N. pz	Risultato
INT 0115 [3]	USA	CDDP-VP-16 x 4 cicli	II-IIIa	462	Negativo
ALPI/EORTC [4]	Italia/Europa	MVP x 3 cicli	I-IIIa	1197	Negativo
JBR.10 [5]	Canada/USA	CDDP-VNB x 4 cicli	IB-II	482	Positivo
IALT [6]	Internazionale	CDDP-based x 4 cicli	I-III	1867	Positivo
ANITA-01 [7]	Internazionale	CDDP-VNB x 4 cicli	IB-IIIa	831	Positivo
CALGB 9633 [8]	USA	CBDCA-PAC x 4 cicli	IB	504	Negativo
BLT [9]	Internazionale	CDDP-based x 4 cicli	I-III	481	Negativo

N.pz: numero pazienti; CDDP: cisplatino; VP-16: etoposide; MVP: mitomicina, vindesina, cisplatino; CBDCA: carboplatino; PAC: paclitaxel; VNB: vinorelbina

**TABELLA 2.** Sopravvivenza e tossicità G 3-4 riportate negli studi randomizzati di fase III di chemioterapia adiuvante del NSCLC

Studio	Sopravvivenza p	N/V %	Neutropenia %	Anemia %	PLT %	ID %	Morti tossiche %
INT 0115 [3]	p = 0.56	35	74	14	18	69	1.6
ALPI/EORTC [4]	p = 0.589	17	28	2	5	69	0.54
IALT (5 anni) [6]	p < 0.03	3.3	17.5	<1	2.6	74	0.86
IALT (8 anni) [12]	p = 0.10	-	-	-	-	-	-
BLT [9]	p = 1.02	25	40	NR	NR	64	3.1
JBR.10 [5]	p = 0.04	17	73	7	1	45	0.8
CALGB 9633 [8]	p = 0.12	6	36	NR	5	85	0
ANITA-01 [7]	p = 0.017	27	85	14	3	50	2

N/V: nausea/vomito; PLT: piastrinopenia; ID: intensità di dose

nita LACE (Lung Adjuvant Cisplatin Evaluation) in cui sono stati valutati i dati individuali di 4.584 pazienti. 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) [10].

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/m<sup>2</sup> al giorno 1 e 8 ogni 4 settimane e vinorelbina 25 mg/m<sup>2</sup> 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 [11].

I risultati di sopravvivenza dello studio IALT 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 chemioterapico 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 [12]. 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 [7]. 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, intervallo di confidenza al 95% 0.61-0.99;  $p = 0.04$ ) [13].

La più ampia ed aggiornata meta-analisi 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 [14].

Se nello stadio IA la chemioterapia adiuvante non va somministrata senza alcun dubbio, così non sembrerebbe per lo stadio IB. In particolare, i dati riportati nello studio CALGB 9633 [8], 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]. Secondo il nuovo TNM adottato (8° edizione) un T > 4 e < 5 cm, in assenza di interessamento linfonodale, configura uno stadio IIA e non più IB come nella versione precedente [15].

Un altro aspetto emerso nel trattamento del NSCLC avanzato è il ruolo dell'istologia sia nella scelta terapeutica che come potenziale fattore prognostico. Il ruolo dell'istologia negli stadi precoci di NSCLC è stato valutato in maniera retrospettiva. Infatti, i dati della meta-analisi LACE ci indicano che i pazienti affetti da adenocarcinoma hanno un vantaggio statisticamente significativo dalla chemioterapia adiuvante sia in termini di sopravvivenza libera da malattia che di

sopravvivenza globale al contrario dell'istotipo squamoso che nonostante un vantaggio significativo in sopravvivenza libera da malattia non ha un vantaggio significativo in sopravvivenza globale [16]. Recentemente, un'analisi retrospettiva dello studio ANITA non ha evidenziato differenze in sopravvivenza globale e a 5 anni tra i diversi istotipi [15].

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 (**Tabella 2**), 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 stata correlata 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;  $p = 0.009$ ) [17]. 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,  $p = 0.02$ ) [12]. 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.

Uno studio di fase III ha randomizzato 222 pazienti affetti da NSCLC e radical-

mente 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;  $p = 0.0054$ ) [18].

Tuttavia, questo non si è tradotto in un vantaggio in sopravvivenza globale [19]. Studi analoghi con EGFR inibitori di prima e seconda generazione nel setting adiuvante hanno dimostrato un vantaggio in DFS, ma nessun vantaggio in OS è stato ad oggi dimostrato [20,21,22].

In questo scenario, sono stati presentati i risultati dello studio di fase III ADAURA, che confronta osimertinib verso placebo nel setting adiuvante in pazienti con mutazione di EGFR stadio IB-IIIa (secondo TNM 7), dopo chemioterapia standard quando indicata [23]. L'obiettivo primario dello studio, DFS per stadio II-IIIa, è stato raggiunto ad una analisi precoce dei dati (HR 0.17, 95% CI 0.12-0.23), risultato che ha condotto ad un precoce unblinding [23]. Questo risultato potrebbe determinare un cambiamento nella pratica clinica, sebbene i dati non siano ancora maturi e potrebbe osservarsi una riduzione del vantaggio osservato con l'aumentare del follow up, e non vi sia ad oggi un dato di OS.

**La Tabella 3** riassume i risultati dei principali studi con EGFR inibitori nel setting adiuvante. Lo studio MAGRIT ha valutato il potenziale ruolo di un vaccino diretto contro l'antigene MAGE-A3 versus placebo, come trattamento adiuvante in pazienti allo stadio IB-IIIa radicalmente operati e positivi per l'antigene MAGE-A3, dopo eventuale chemioterapia adiuvante. Anche in questo studio nessuna differenza è stata riportata in termini di sopravvivenza [24]. Lo studio E1505 ha randomizzato 1.501 pazienti affetti da NSCLC e radicalmente operati a ricevere 4 diverse combinazioni a base di cisplatino (vinorelbina, gemcitabina, docetaxel, pemetrexed) con o senza bevacizumab. L'aggiunta del bevacizumab non ha migliorato l'obiettivo primario della sopravvivenza nè i diversi regimi a base di platino hanno riportato differenze in efficacia [25].

Per quanto riguarda l'immunoterapia, è in corso uno studio di fase III, denominato BR.31, per valutare l'efficacia di durvalumab (anti-PDL1) nel setting adiuvante (NCT02273375). I risultati di questi studi ad oggi non impattano nella pratica clinica pertanto, nessun farmaco biologico è raccomandato come terapia adiuvante al di fuori degli studi clinici.



**TABELLA 3.** 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
P-C-G22	2	IIIA-N2	Gefitinib + CP vs CP	6 mesi	60	<b>0.37</b> (0.16-0.85)	39.8 vs 27 m	<b>2-yr DFS</b> 78.9% vs 54.2%
ADJUVANT-CTONG 1104 <sup>19</sup>	3	II-IIIa <sup>a</sup>	Gefitinib vs Cisplatino-vinorelbina	2 anni	222	<b>0.60</b> (0.42-0.87)	28.7 vs 18 m	<b>3-yr DFS</b> 40.3% vs 33.2%
EVAN <sup>20</sup>	2	IIIa <sup>a</sup>	Gefitinib vs Cisplatino-vinorelbina	2 anni	102	<b>0.268</b> (0.13-0.53)	42.4 vs 21 m	<b>2-yr DFS</b> 81.4% vs 44.6%
SELECT <sup>21</sup>	2	IA-IIIa	Erlotinib *	2 anni	100	–	Non raggiunta	<b>2-yr DFS</b> 88%
ADAURA <sup>23</sup>	3	IB-IIIa	Osimertinib vs placebo *	3 anni	682	<b>0.17</b> (0.12-0.23) stadio II-IIIa <b>0.21</b> (0.16-0.28) stadio IB-IIIa	<b>NR vs 20.4 m</b>	<b>2-yr DFS</b> <b>90% vs 44%</b> stadio II-IIIa  89% vs 53% stadio IB-IIIa

<sup>a</sup> solo asiatici

\* consentito trattamento standard adiuvante

CP= carboplatin + pemetrexed

## RACCOMANDAZIONI

- **Per i pazienti affetti da NSCLC allo stadio IA radicalmente operato, la chemioterapia adiuvante non è raccomandata.**

 LIVELLO DI EVIDENZA **IA**

 GRADO DI RACCOMANDAZIONE **A**

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

 LIVELLO DI EVIDENZA **IB**

 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**

## BIBLIOGRAFIA

- Jemal A, Siegel R, Ward E, et al. Cancer Statistics, 2009. *CA Cancer J Clin* 2008; 59:225-249.
- Non-Small Cell Lung Cancer Collaborative Group. Chemotherapy in non-small cell lung cancer: a meta-analysis using updated data on individual patients from 52 randomized clinical trials. *Br Med J* 1995; 311:899-909.
- Keller SM, Adak S, Wagner H, et al. A randomized trial of postoperative adjuvant therapy in patients with completely resected stage II or IIIA non-small-cell lung cancer. Eastern Cooperative Oncology Group. *N Engl J Med* 2000; 343:1217-1222.
- Scagliotti GV, Fossati R, Torri V, et al. Randomized study of adjuvant chemotherapy for completely resected stage I, II, or IIIA non-small-cell lung cancer. *J Natl Cancer Inst* 2003; 95:1453-1461.
- Winton T, Livingston R, Johnson D, et al. Vinorelbine plus cisplatin vs. observation in resected non-small-cell lung cancer. *N Engl J Med* 2005; 352:2589-2597.
- The International Adjuvant Lung Cancer Trial Collaborative Group. Cisplatin-based adjuvant chemotherapy in patients with completely resected non-small-cell lung cancer. *N Engl J Med* 2004; 350:351-360.
- Douillard JY, Rosell R, De Lena M, et al. Adjuvant vinorelbine plus cisplatin versus observation in patients with completely resected stage IB-IIIa non-small-cell lung cancer (Adjuvant Navelbine International Trialist Association [ANITA]): a randomised controlled trial. *Lancet Oncol* 2006; 7:719-727.
- Strauss GM, Herndon JE 2nd, Maddaus MA, et al. Adjuvant paclitaxel plus carboplatin compared with observation in stage IB non-small-cell lung cancer: CALGB 9633 with the Cancer and Leukemia Group B, Radiation Therapy Oncology Group, and North Central Cancer Treatment Group Study Groups. *J Clin Oncol* 2008; 26:5043-5051.
- Waller D, Peake MD, Stephens RJ, et al. Chemotherapy for patients with non-small cell lung cancer: the surgical setting of the Big Lung Trial. *Eur J Cardiothorac Surg* 2004; 26:173-182.
- Pignon JP, Tribodet H, Scagliotti GV, et al. Lung adjuvant cisplatin evaluation: a pooled analysis by the LACE Collaborative Group. *J Clin Oncol* 2008; 26:3552-3559.
- Pisters KMW, Evans WK, Azzoli CG, et al. Cancer Care Ontario and American Society of Clinical Oncology adjuvant chemotherapy and adjuvant radiation therapy for stages I-IIIa resectable non-small-cell lung cancer guideline. *J Clin Oncol* 2007; 25:5506-5518.
- Arriagada R, Dunant A, Pignon JP, et al. Long-term results of the international adjuvant lung cancer trial evaluating adjuvant Cisplatin-based chemotherapy in resected lung cancer. *J Clin Oncol* 2010; 28:35-42.
- Butts CA, Ding K, Seymour L, et al. Randomized phase III trial of vinorelbine plus cisplatin compared with observation in completely resected stage IB and II non-small-cell lung cancer: updated survival analysis of JBR-10. *J Clin Oncol* 2010; 28:29-34.
- Burdett S, Pignon JP, Tierney J et al. Adjuvant chemotherapy for resected early-stage non-small cell lung cancer. *Cochrane Database Syst Rev* 2015; Mar 2; 3:CD011430. doi:10.1002/14651858.CD011430.
- Goldstraw P, Chansky K, Crowley J et al. The IASLC Lung Cancer Staging Project; proposals for the revisions of the TNM stage groupings in the forthcoming (eight) edition of the TNM classification for lung cancer. *J Thorac Oncol* 2016; 11:39-51.
- Bennouna J, Senellart H, Hirt S et al. Impact of histology on survival of resected non-small cell lung cancer (NSCLC) receiving adjuvant chemotherapy: subgroup analysis of the adjuvant vinorelbine (NVB) cisplatin (CDDP) versus observation in the ANITA trial. *Lung Cancer* 2011;74:30-34.
- Olaussen KA, Dunant A, Fouret P, et al. DNA repair by ERCC1 in non-small-cell lung cancer and cisplatin-based adjuvant chemotherapy. *N Engl J Med* 2006; 355:983-991.
- Zhaong WZ, Wang Q, Mao WM et al. Gefitinib versus vinorelbine plus cisplatin as adjuvant treatment for stage II-IIIa (N1-N2) EGFR-mutant NSCLC (ADJUVANT/CTONG1104): a randomised, open-label, phase 3 study. *Lancet Oncol* 2018; 9:139-148.
- Wu YL, Zhong W, Wang Q, et al. CTONG1104: Adjuvant gefitinib versus chemotherapy for resected N1-N2 NSCLC with EGFR mutation—Final overall survival analysis of the randomized phase III trial 1 analysis of the randomized phase III trial. *J Clin Oncol* 38: 2020 (suppl; abstr 9005)

20. Yue D, Xu S, Wang Q, et al. Erlotinib versus vinorelbine plus cisplatin as adjuvant therapy in Chinese patients with stage IIIA EGFR mutation-positive non-small-cell lung cancer (EVAN): a randomised, open-label, phase 2 trial. *Lancet Respir Med*. 2018;6(11):863-73.
21. Pennell NA, Neal JW, Chaft JE, et al. SELECT: A Phase II Trial of Adjuvant Erlotinib in Patients With Resected Epidermal Growth Factor Receptor-Mutant Non-Small-Cell Lung Cancer. *J Clin Oncol*. 2019;37(2):97-104.
22. Li N, Ou W, Ye X, et al. Pemetrexed-carboplatin adjuvant chemotherapy with or without gefitinib in resected stage IIIA-N2 non-small cell lung cancer harbouring EGFR mutations: a randomized, phase II study. *Ann Surg Oncol*. 2014;21(6):2091-6.
23. Herbst RS, Tsuboi M, John T, et al. Osimertinib as adjuvant therapy in patients (pts) with stage IB-IIIa EGFR mutation positive (EGFRm) NSCLC after complete tumor resection: ADAURA. *J Clin Oncol* 38: 2020 (suppl; abstr LBA5)
24. Vansteenkiste JF, Cho BC, Vanakesa T et al. Efficacy of the MAGE-A3 cancer immunotherapeutic as adjuvant therapy in patients with resected MAGE-A3-positive non-small-cell lung cancer (MAGRIT): a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2016; 17:822-835.
25. Wakelee HA, Dahlberg SE, Keller SM, et al. Adjuvant chemotherapy with or without bevacizumab in patients with resected non-small-cell lung cancer (E1505): an open-label, multicentre, randomised, phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2017; 18:1610-1623.

## NSCLC - STADIO I E II PROBLEMATICHE NEI PAZIENTI ANZIANI AGLI STADI PRECOCI

Il carcinoma polmonare è un tumore frequente nell'età avanzata. Difatti, oltre il 50% dei pazienti affetti da neoplasia polmonare ha più di 65 anni e circa il 30% ha più di 70 anni [1]. Il limite di età oltre il quale il paziente può essere definito anziano resta ancora controverso. Gli studi epidemiologici indicano i 65 anni come età limite per individuare un anziano, ma generalmente negli studi clinici vengono utilizzati i 70 anni, età in cui si cominciano ad evidenziare maggiormente i processi della senescenza [2]. Un altro aspetto da considerare è una ridotta funzionalità d'organo, soprattutto quella renale, epatica e midollare, che potrebbero determinare un incremento degli effetti collaterali correlati alla chemioterapia. A questo, vanno poi aggiunte le patologie concomitanti, soprattutto quelle cardiovascolari. Tutti fattori da tenere in considerazione per la chemioterapia adiuvante poiché essa si avvale di regimi a base di cisplatino con tutte le problematiche di tossicità ed infusione, come la necessità di iperidratazione, ad esso correlate. Ad oggi, sono pochi i dati sulla terapia adiuvante del carcinoma del polmone non a piccole cellule (NSCLC) nel paziente anziano e tutti provengono da analisi retrospettive. Infatti, sono stati riportati i dati relativi ai 155 pazienti con età > 65 anni arruolati nello studio JBR.10 che randomizzava i pazienti allo stadio IB-II radicalmente operati a ricevere cisplatino + vinorelbina o controllo. Le caratteristiche dei pazienti erano ben bilanciate ad eccezione dell'istologia (adenocarcinoma: 58% nei giovani, 43% negli anziani; squamoso: 32% nei giovani, 49% negli anziani;  $p = 0.001$ ) e il PS (PS 0: 53% nei giovani, 41% negli anziani;  $p = 0.01$ ). La chemioterapia adiuvante ha significativamente migliorato la sopravvivenza degli anziani con un hazard ratio (HR) di 0.61 ( $p = 0.04$ ), beneficio simile a quello riportato nella popolazione generale. L'intensità di dose mediana è stata significativamente inferiore negli anziani rispetto ai giovani con il cisplatino 14.1 mg/m<sup>2</sup>/settimana versus 18 mg/m<sup>2</sup>/settimana ( $p = 0.001$ ) e la vinorelbina 9.9 mg/m<sup>2</sup>/settimana versus 13.2 mg/m<sup>2</sup>/settimana ( $p = 0.004$ ), rispettivamente. Pertanto, gli anziani hanno ricevuto una intensità di dose più bassa di vinorelbina ( $p = 0.014$ ) e cisplatino ( $p = 0.006$ ) e hanno completato il trattamento in percentuale minore ( $p = 0.03$ ). Per quanto con-

cerne la tollerabilità, non è stata riportata alcuna differenza in tossicità, ospedalizzazione o morti tossiche tra i giovani e gli anziani. I dati di quest'analisi retrospettiva indicherebbero che anche il paziente anziano può beneficiare di una chemioterapia adiuvante [3]. Un altro dato retrospettivo deriva da una "pooled analysis" condotta sui dati individuali dei 4.584 pazienti inclusi nella meta-analisi LACE (Lung Adjuvant Cisplatin Evaluation). I pazienti sono stati suddivisi in tre gruppi in base alle seguenti fasce di età: 3.269 giovani (71% con età < 65 anni), 901 pazienti con età intermedia (20% con età tra 65 e 69 anni), e 414 anziani (9% con età > 70 anni). L'HR di mortalità è stato per i giovani dello 0.86, per la categoria intermedia 1.01, e per gli anziani 0.90. L'HR per la sopravvivenza libera da eventi è stato per i giovani 0.82, per la categoria intermedia 0.90, e per gli anziani 0.87. La percentuale di pazienti anziani che sono deceduti per cause non correlate al NSCLC è stata più elevata (12% nei giovani, 19% nella categoria intermedia, 22% negli anziani;  $p < .0001$ ). Anche in questa analisi non è stata riscontrata alcuna differenza in tossicità e gli anziani hanno ricevuto meno chemioterapia [4].

Alla luce di questi dati si conferma che la chemioterapia adiuvante a base di cisplatino non dovrebbe essere preclusa agli anziani con NSCLC radicalmente operato solo in base all'età cronologica anche se rimangono perplessità sulla tollerabilità di schemi chemioterapici aggressivi contenenti platino in pazienti anziani nella pratica clinica. Va comunque considerato che i dati nella popolazione > 75 anni sono molto esigui essendo pochi i pazienti con tale età inseriti negli studi clinici e che la scelta di effettuare il trattamento deve essere presa sempre con grande cautela (**Tabella 1**).

**TABELLA 1.** Dati retrospettivi di chemioterapia adiuvante del NSCLC in base alle diverse fasce di età

<b>Autore</b>	<b>Età (anni)</b>	<b>Numero pazienti</b>	<b>Hazard Ratio per morte</b>	<b>Hazard Ratio per sopravvivenza libera da eventi</b>
Pepe 2007 [3]	≤ 65	327	Non riportata	Non riportata
	> 65	155	0.61	0.66
Fruh 2008 [4]	< 65	3,269	0.86	0.82
	65-69	901	1.01	0.90
	≥ 70	414	0.90	0.87

Ad ogni modo i dati oggi disponibili sulla chemioterapia adiuvante del NSCLC dei pazienti anziani sono solo retrospettivi e solo studi randomizzati prospettici potranno fornire risultati adeguati. In questa ottica, lo studio ANITA-02, che prevedeva la randomizzazione tra chemioterapia con vinorelbina come agente singolo ed osservazione, avrebbe potuto essere di grande aiuto essendo uno studio dedicato a pazienti considerati non suscettibili per un trattamento con schemi a base di platino in quanto anziani o portatori di patologie concomitanti ma, purtroppo, lo studio è stato interrotto per scarso arruolamento dopo l'inserimento di circa 200 degli 800 pazienti previsti.

## RACCOMANDAZIONI

- **Per i pazienti anziani (> 70 anni) affetti da NSCLC allo stadio I radicalmente operato, la chemioterapia adiuvante non è raccomandata.**

LIVELLO DI EVIDENZA III

GRADO DI RACCOMANDAZIONE B

- **Per i pazienti anziani (età 70-75 anni) affetti da NSCLC allo stadio II radicalmente operato, con un buon performance status, in assenza di patologia concomitanti maggiori, con un buon recupero post-operatorio la chemioterapia adiuvante con regimi a base di cisplatino è una opzione terapeutica.**

LIVELLO DI EVIDENZA III

GRADO DI RACCOMANDAZIONE B

- **Per i pazienti anziani (età > 75 anni) affetti da NSCLC allo stadio II radicalmente operato, la chemioterapia adiuvante non è raccomandata.**

LIVELLO DI EVIDENZA III

GRADO DI RACCOMANDAZIONE B

**BIBLIOGRAFIA**

1. Parkin DM, Bray F, Ferlay J, et al. Global cancer statistics, 2002. *CA Cancer J Clin* 2005; 55:74-108.
2. Balducci L. Geriatric oncology: challenges for the new century. *Eur J Cancer* 2000; 36:1741-1754.
3. Pepe C, Hasan B, Winton TL, et al. Adjuvant vinorelbine and cisplatin in elderly patients: National Cancer Institute of Canada and Intergroup Study JBR.10. *J Clin Oncol* 2007; 25:1553-1561.
4. Fruh M, Rolland E, Pigno JP, et al. Pooled analysis of the effect of age on adjuvant cisplatin-based chemotherapy for completely resected non-small-cell lung cancer. *J Clin Oncol* 2008; 26:3573-3681.



## NSCLC - STADIO IIIA

103

QUANDO FARE LA MEDIASTINOSCOPIA?

109

CHEMIOTERAPIA ADIUVANTE O  
NEOADIUVANTE NELLO STADIO IIIA?

114

TRIPPLETTA O DOPPIETTA IN NEOADIUVANTE?

117

VI È UN RUOLO PER LA RADIOTERAPIA  
POST-OPERATORIA NELLO STADIO IIIA-N2?

122

ALTRE STRATEGIE DI TERAPIA NEOADIUVANTE  
NON CHEMIOTERAPICO

124

RUOLO DELLA RADIOTERAPIA CONCOMITANTE  
ALLA CHEMIOTERAPIA

129

RUOLO DELLA CHIRURGIA DOPO TERAPIA  
DI INDUZIONE NEGLI N2

139

PROBLEMATICHE NEI PAZIENTI  
ANZIANI ALLO STADIO IIIA



La definizione di NSCLC allo stadio III prevede una tipizzazione cito istologica della malattia ed una stadiazione completa. Il tumore polmonare in questo sottogruppo di pazienti è eterogeneo nella sua presentazione sia per l'estensione della malattia (T) sia per il coinvolgimento di grossi vasi ed estensione e invasione di strutture mediastiniche (T3-4) sia per il coinvolgimento linfonodale (N1-3) in assenza di metastasi a distanza (M0). I pazienti quindi che hanno un tumore polmonare allo stadio III hanno malattie differenti, con prognosi differenti e modalità di trattamento differenti a secondo del sottostadio. Quindi la accuratezza nella stadiazione iniziale è essenziale perché questa avrà poi una ricaduta sulla scelta terapeutica e un errore in questa fase porterebbe a un errore terapeutico con ricadute sull' outcome. La stadiazione deve prevedere una TC body (encefalo, collo, torace, addome, pelvi), una PET FDG e una broncoscopia EBUS/TBNA o mediastinoscopia per definire in maniera precisa la diffusione della malattia toracica che permetta di stabilire poi un programma terapeutico che potrebbe avvalersi della chirurgia, chemioterapia, radioterapia, immunoterapia. Questi tipi di trattamento potranno anche integrarsi fra loro.

## **NSCLC - STADIO IIIA QUANDO FARE LA MEDIASTINOSCOPIA?**

La maggior parte dei pazienti con neoplasia polmonare non a piccole cellule (NSCLC) allo stadio clinico IIIA presenta un interessamento linfonodale mediastinico (N2) che si evidenzia alla tomografia computerizzata (TC) del torace con un aumento del diametro dell'asse minore  $\geq 1$  cm o alla tomografia ad emissione di positroni (PET) con l'accumulo del radiocomposto in tali sedi.

Le sedi linfonodali mediastiniche potenzialmente interessate da localizzazione neoplastica da NSCLC sono le stazioni linfonodali paratracheali superiori (R2 ed L2), paratracheali inferiori (R4 ed L4), pretracheali (stazione 3), sottocarenali (stazione 7), para-aortiche (stazione 6), della finestra aortopolmonare (stazione 5), para-esofagei (stazione 8) e del ligamento polmonare inferiore (stazione 9) [1].

In caso di sospetta localizzazione neoplastica in una o più di queste sedi è indispensabile accertarne il coinvolgimento mediante una procedura chirurgica per poter valutare la prognosi e meglio pianificare la strategia terapeutica successiva (chirurgia, in caso di assenza di metastasi o terapia neoadiuvante in caso di localizzazione neoplastica linfonodale non "bulky"). La mediastinoscopia è una procedura chirurgica mini-invasiva che viene

eseguita in anestesia generale pertanto necessita di una breve ospedalizzazione. Essa consente di raggiungere le stazioni linfonodali paratracheali superiori ed inferiori, sottocarenali e pretracheali. Le stazioni para-aortiche e della finestra aorto-polmonare sono invece raggiungibili mediante video-toracosopia o mediastinotomia anteriore sinistra. Le stazioni 8 e 9 sono invece raggiungibili mediante video-toracosopia o metodiche endoscopiche.

Gli obiettivi della mediastinoscopia possono essere:

- tipizzare istologicamente le lesioni mediastiniche;
- tipizzare biologicamente la neoplasia;
- stadare il tumore polmonare correttamente;
- impostare una corretta terapia multimodale;

**TABELLA 1.** Performance delle differenti tecniche di stadiazione mediastinica [5, 6]

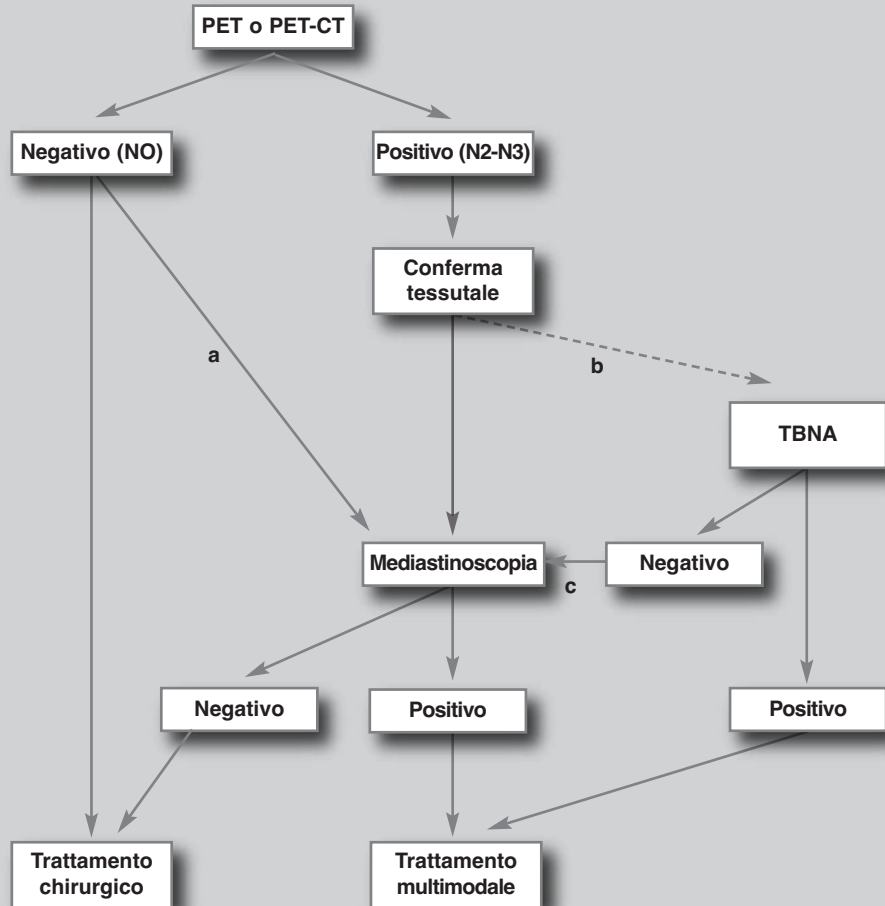
	Sensibilità %	Specificità %	VPN %	VPP %
<b>TC</b>	86	79	82	84
<b>PET</b>	95	90	94	92
<b>TBNA</b>	78	99	100*	28°
<b>EUS-FNA</b>	84	99	70*	19°
<b>Mediastinoscopia</b>	78 (90)^	100	0*	11°

\* Falso Positivo; °Falso Negativo; ^Video-mediastinoscopia; VPN: valore predittivo negativo; VPP: valore predittivo positivo

- valutare la risposta ad un trattamento di induzione precedentemente somministrato.

La procedura consiste in una piccola incisione cutanea a livello del giugulo con esposizione del piano tracheale. Previa tunnellizzazione digitoclasica lungo il piano pretracheale, si introduce il mediastinoscopio e si esplorano le stazioni linfonodali mediastiniche eseguendone prelievi biotipici multipli necessari alla tipizzazione della neoplasia e/o alla conferma della presenza o assenza di localizzazione di malattia neoplastica. I tassi di morbilità e mortalità di questa procedura sono bassi (2% e 0.08%, rispettivamente) [2]. La disponibilità di un video-mediastinoscopio consente una miglior visualizzazione di tutte le stazioni linfonodali e delle strutture anatomiche adiacenti

**FIGURA 2.** Algoritmo per la stadiazione mediastinica (da De Leyn P, Eur J Cardiothorac Surg 2007; 32:1-8) [8]



a) nei tumori centrali, nei tumori con bassa definizione FDG, nei tumori con LN<sub>s</sub>  $\geq 1,6$  cm e/o PET N1 di malattia lo staging invasivo resta indicato

b) le tecniche endoscopiche sono minimalmente invasive e possono essere la prima scelta

c) a causa del suo più elevato NPV la mediastinoscopia resta indicata

e la possibilità di eseguire prelievi biotipici più estesi e talvolta anche dissezioni linfonodali complete [3, 4].

Nella **Tabella 1** sono riportati i dati relativi alla performance delle procedure (sensibilità, specificità, valore predittivo negativo e valore predittivo positivo) di stadiazione mediastinica invasive e non [5, 6].

Non esistono raccomandazioni accettate internazionalmente su quante stazioni linfonodali dovrebbero essere esaminate con la mediastinoscopia cervicale. Le opinioni in merito sono variabili: l'American Thoracic Society afferma che dovrebbero essere esplorate tutte le stazioni linfonodali raggiungibili. Per Detterbech [6], sono cinque le stazioni linfonodali (R2, R4, 7, L4 ed L2) da esplorare routinariamente con la mediastinoscopia con almeno un prelievo biotipico da ciascuna stazione. Smulders [7] suggerisce che un'esplorazione mediastinoscopica accettabile deve includere almeno le biopsie delle stazioni paratracheali basse bilateralmente e della stazione sottocarenale. Il gruppo di lavoro della European Society of Thoracic Surgeons [8] raccomanda di esplorare sistematicamente e di biotipizzare sempre i linfonodi paratracheali inferiori (di destra e di sinistra) e della stazione 7. In aggiunta, se presenti, si dovrebbero esplorare e biotipizzare i linfonodi paratracheali superiori. Tale società ha inoltre proposto un algoritmo per la stadiazione mediastinica (**Figura 2**).

La procedura mediastinoscopica, seppure abbia una elevata sensibilità e accuratezza, è oggi stata sostituita, laddove fattibile, da ecografia endobronchiale con aspirazione tramite ago per via transbronchiale in tempo reale (EBUS-TBNA). Tale procedura è oggi divenuta uno standard diagnostico di prima scelta. Mantiene infatti una elevata accuratezza diagnostica nella stadiazione dei linfonodi mediastinici (N2,N3) e ilari, con minore invasività e rischio di complicanze rispetto alla mediastinoscopia; permette inoltre di ottenere una quantità di tessuto abitualmente sufficiente per eseguire sia una tipizzazione di malattia sia le analisi molecolari necessarie [6,9].

La mediastinoscopia mantiene un ruolo diagnostico primario nella tipizzazione delle linfadenopatie non raggiungibili con EBUS-TBNA. Va inoltre utilizzata in quei casi in cui un forte sospetto clinico di linfadenopatia patologica non sia stato confermato da EBUS-TBNA. Ad una meta-analisi condotta su quasi 2000 pazienti, la mediastinoscopia ha infatti ottenuto una percentuale inferiore di falsi negativi rispetto ad EBUS-TBNA, seppure gravata da più complicanze procedurali [10].

In conclusione quindi, la conferma tissutale di linfadenopatia N2,N3 va eseguita con EBUS-TBNA laddove fattibile, con mediastinoscopia nelle sedi non accessibili ad EBUS o allorquando esista un forte sospetto di falso negativo alla EBUS-TBNA precedentemente eseguita (Tabella 1).

EBUS-TBNA può essere eseguita in una sala appositamente allestita in

presenza di un anatomo-patologo che confermi dell'immediato, durante la procedura stessa, la adeguatezza del prelievo (tecnica ROSE: Rapid on-site cytology evaluation). Questa tecnica permette di evitare procedure non diagnostiche per inadeguatezza del materiale prelevato, riducendo conseguentemente il rischio di dover ripetere la procedura, evitando una dilazione della diagnosi e conseguente trattamento.

Studi suggeriscono che i pazienti con iniziale stadio IIIA e "downstaging" mediastinico dopo trattamento neoadiuvante ottengono un beneficio, in termini di sopravvivenza, dal trattamento chirurgico [11-13]. Tuttavia la morbidità e la mortalità può essere più elevata dopo resezione successiva a trattamento neoadiuvante rispetto alla resezione senza trattamento neoadiuvante.

Pertanto, la re-stadiazione mediastinica dopo terapia di induzione sarebbe necessaria per selezionare correttamente i pazienti che possono realmente beneficiare del trattamento chirurgico ma nella pratica clinica per la sua difficoltà di esecuzione e le comorbidità viene generalmente non eseguita.

Solo pochi centri hanno riportato la propria esperienza con la re-mediastinoscopia [8] evidenziando una sensibilità variabile dal 29% al 78% ed un valore predittivo negativo dal 52% all'86%.

## RACCOMANDAZIONI

- **In pazienti affetti da NSCLC IIIA e incremento dimensionale dei linfonodi mediastinici (cN2) è raccomandata la conferma citologica della stadiazione radiologica (con TC) anche in assenza di positività alla PET del tessuto linfonodale mediastinico (non è raccomandata in casi di assenza di incremento dimensionale dei linfonodi mediastinici alla TC e PET negativa sul mediastino).**

LIVELLO DI EVIDENZA **IB**

GRADO DI RACCOMANDAZIONE **A**

- **In pazienti affetti da NSCLC ed incremento dimensionale dei linfonodi mediastinici si suggeriscono varie tecniche invasive come approcci ragionevoli per la conferma dello status linfonodale N2 o N3 (mediastinoscopia, biopsia trans-bronchiale, biopsia trans-esofagea) in base all'esperienza ed alla disponibilità tecnica.**

LIVELLO DI EVIDENZA **IB**

GRADO DI RACCOMANDAZIONE **A**

**BIBLIOGRAFIA**

1. Mountain CF, Dresler CM. Regional lymph node classification for lung cancer staging. *Chest* 1997; 11:1718-1723.
2. Kiser AC, Deterbeck FC. General aspects of surgical treatment. In: Deterbeck FC, Rivera MP, Socinski MA, et al, eds. *Diagnosis and treatment of lung cancer: an evidence based guide for the practicing clinician*. Philadelphia, PA: WB Saunders, 2001; pg. 133-147.
3. Venissac N, Alifano M, Mouroux J. Video-assisted mediastinoscopy: experience from 240 consecutive cases. *Ann Thorac Surg* 2003; 76:208-212.
4. Leschber G, Holinka G, Linder A. Video-assisted mediastinoscopic lymphadenectomy (VAMLA): a method for systematic mediastinal lymphnode dissection. *European J Cardiothorac Surg* 2003; 24:192-195.
5. Silvestri GA, Gould MK, Margolis ML, et al. Noninvasive staging of non-small cell lung cancer: ACCP evidence-based clinical practice guidelines (2nd edition). *Chest* 2007; 132:178S-201S.
6. Deterbeck FC, Jantz MA, Wallace M, et al. Invasive mediastinal staging of lung cancer: ACCP evidence-based clinical practice guidelines (2nd edition). *Chest* 2007; 132:202S-220S.
7. Smulders SA, Smeenk FWJM, Janssen-Heijnen MLG, et al. Surgical mediastinal staging in daily practice. *Lung Cancer* 2005; 47:243-251.
8. De Leyn P, Lardinois D, Van Schil PE, et al. ESTS guidelines for preoperative lymph node staging for non-small cell lung cancer. *Eur J Cardiothorac Surg* 2007; 32:1-8.
9. Guarize J, Casiraghi M, Donghi S, et al. Endobronchial Ultrasound Transbronchial Needle Aspiration in Thoracic Diseases: Much More than Mediastinal Staging. *Can Respir J*. 2018 Mar 4
10. Xiahui G, Wenbin G, Fengfeng H, et al. Comparison of Endobronchial Ultrasound-Guided Fine Needle Aspiration and Video-Assisted Mediastinoscopy for Mediastinal Staging of Lung Cancer. *Lung* October 2015
11. Lorent N, De Leyn P, Lievens Y, et al. Long-term survival of surgically staged IIIA-N2 non-small cell lung cancer treated with surgical combined modality approach: analysis of a 7-year experience. *Ann Oncol* 2004; 15:1645-1653.
12. Albain KS, Swann RS, Rusch VR, et al. Radiotherapy plus chemotherapy with or without surgical resection for stage III non-small-cell lung cancer: a phase III randomized controlled trial. *Lancet* 2009; 374:379-386.
13. van Meerbeeck JP, Kramer G, Van Schil PE, et al. Randomized controlled trial of resection versus radiotherapy after induction chemotherapy in stage IIIA-N2 non-small-cell lung cancer. *J Natl Cancer Inst* 2007; 99:442-450.

## NSCLC - STADIO IIIA CHEMIOTERAPIA ADIUVANTE O NEOADIUVANTE NELLO STADIO IIIA?

La prognosi dei pazienti affetti da carcinoma del polmone non a piccole cellule (NSCLC) allo stadio IIIA varia in base all'interessamento linfonodale. All'interno dello stesso stadio IIIAN2 alcuni pazienti sono considerati potenzialmente operabili, mentre quelli con un esteso coinvolgimento dei linfonodi mediastinici (N2 multistazionale e/o bulky), non sono candidabili a chirurgia e la finalità di una eventuale chemioterapia neoadiuvante diventa quella di un down-staging della malattia.

### CHEMIOTERAPIA ADIUVANTE NELLO STADIO pIIIA

La terapia di prima istanza nei pazienti in stadio IIIA N 0-1 è quella chirurgica [1, 2]. Sulla scorta della meta-analisi del 1995 [3] e del vantaggio del 5% a 5 anni dimostrato dall'aggiunta di una chemioterapia contenente cisplatino alla chirurgia, nell'ottica di ridurre la presenza di micrometastasi e quindi la possibilità di eventuali recidive, con l'utilizzo di una chemioterapia più moderna, numerosi studi prospettici di fase III hanno indagato il ruolo della chemioterapia adiuvante (**Tabella 1**).

La meta-analisi LACE (Lung Adjuvant Cisplatin Evaluation) [8], è giunta alla conclusione che anche lo stadio IIIAN0-1 potesse beneficiare della chemioterapia adiuvante.

Infatti ha analizzato 4.584 pazienti randomizzati in 5 studi clinici con regimi a base di platino ed ha evidenziato un beneficio assoluto a 5 anni del 4.2% per i pazienti sottoposti a chemioterapia adiuvante (HR 0.89; intervallo di confidenza al 95% 0.82-0.96;  $p = 0.005$ ).

Su quale sia la chemioterapia ideale da poter utilizzare la questione è ancora aperta anche se le evidenze sono a favore della combinazione di cisplatino e vinorelbina (HR per la vinorelbina = 0.80 [intervallo di confidenza al 95% 0.70-0.91], per etoposide/alcaloidi della vinca HR 0.93 [intervallo di confidenza al 95% 0.80-1.07], per gli altri farmaci HR 0.98 [intervallo di confidenza al 95% 0.84-1.14]).

**TABELLA 1.** Risultati degli studi sulla chemioterapia adiuvante comprendente anche gli stadi III

<b>Trial</b>	<b>Stadio</b>	<b>N. pz</b>	<b>Vantaggio nella sopravvivenza a 5 anni</b>	<b>HR (95% IC)</b>	<b>p</b>
INT0115 [4]	II-III	488	ND	0,93 (0,74 - 1,18)	0,56
ALPI [5]	I-II-III	1209	+3%	0,96 (0,81 - 1,13)	0,589
IALT [6]	I-II-III	1867	+4,1%	0,86 (0,76 - 0,98)	<0,03
ANITA [7]	IB-II-IIIa	840	+8,6	0,79 (0,66 - 0,95)	0,013

N. pz: numero pazienti; HR: hazard ratio; IC: intervallo di confidenza; ND: non disponibile

### **CHEMIOTERAPIA NEOADIUVANTE NELLO STADIO cIIIA N<sub>0-1</sub>**

Lo scopo della chemioterapia neoadiuvante in questi pazienti, candidabili ad una chirurgia di prima istanza, è simile a quello della terapia adiuvante, cioè di controllare eventuali micrometastasi presenti e di conseguenza ridurre il rischio di recidive locali e a distanza ma in un paziente “migliore” dal punto di vista della “compliance”. Nel 2009 Lim et al. [9] hanno pubblicato una meta-analisi di 32 studi randomizzati confrontando la chemioterapia adiuvante con la neoadiuvante per tutti gli stadi operabili. Per quanto riguarda la sopravvivenza (OS) l'hazard ratio (HR) è stata di 0.80 (0.74-0,87; p = 0.001) nel gruppo della chemioterapia postoperatoria e di 0.81 (intervallo di confidenza al 95% 0.68-0.97; p = 0.024) nel gruppo della chemioterapia preoperatoria. Per la sopravvivenza libera da malattia (DFS) l'HR è stato di 0.76 (intervallo di confidenza al 95% 0.67-0.86; p < 0.001) per la chemioterapia adiuvante e di 0.79 (intervallo di confidenza al 95% 0.63-1.00; p = 0.050) per la chemioterapia neoadiuvante. Gli autori concludono dicendo di non riscontrare nessuna differenza sia nella OS che nella DFS fra i pazienti sottoposti a chemioterapia neoadiuvante o adiuvante.

Un'altra meta-analisi pubblicata nel 2014 [10], ha raccolto i dati individuali di 15



studi randomizzati per un totale di 2385 pazienti allo stadio I-IIIa. La OS è risultata statisticamente migliore nel gruppo di pazienti trattato con la chemioterapia neoadiuvante con HR 0.87 che corrisponde ad un miglioramento della sopravvivenza a 5 anni del 5% che corrisponde allo steso vantaggio riportato dalla chemioterapia adiuvante.

Attualmente la chemioterapia neoadiuvante nello stadio IIIAN<sub>0-1</sub> non fa ancora parte della pratica clinica, ma è utilizzata solo nell'ambito di studi clinici.

### **CHEMIOTERAPIA NEOADIUVANTE NELLO STADIO cIIIA N2**

Obiettivo della chemioterapia neoadiuvante in questo stadio è aumentare le possibilità sia di una riduzione delle dimensioni della neoplasia che della presenza di micrometastasi. Somministrare la chemioterapia come primo approccio terapeutico determina un trattamento precoce della malattia e permette di valutare immediatamente la responsività ai farmaci chemioterapici [11].

Nel 2006 Burdett [12] pubblicò una revisione della letteratura con una meta-analisi degli studi clinici randomizzati sull'efficacia della chemioterapia preoperatoria nel NSCLC. I dati di OS furono analizzati in 12 studi, per un totale di 988 pazienti. L'analisi dei dati dimostra un significativo incremento in sopravvivenza associato all'utilizzo della chemioterapia neoadiuvante ( $p = 0.02$ ). Il valore di HR era 0.82 (intervallo di confidenza al 95% 0.69-0.97) indica un 18% di riduzione relativa del rischio di morte con la chemioterapia neoadiuvante. Questo dato corrisponde ad un miglioramento assoluto del 6% in 5 anni, ed un aumento della OS dal 14% al 20%. Nel 2007 van Meerbeeck et al. [13] hanno pubblicato i risultati di uno studio in cui 332 pazienti allo stadio IIIA N2 non resecabile sono stati trattati con chemioterapia neoadiuvante a base di platino e successivamente randomizzati a ricevere chirurgia o radioterapia. Non sono state dimostrate differenze significative in sopravvivenza tra i due bracci. I pazienti sottoposti a pneumonectomia hanno avuto, però, una prognosi peggiore rispetto a chi ha ricevuto una chirurgia minore (lobectomia) con una sopravvivenza a 5 anni del 12% versus 27% ( $p = 0.009$ ). Uno studio intergruppo americano [14] ha randomizzato 492 pazienti allo stadio IIIA N2 resecabile, a ricevere dopo chemio-radioterapia neoadiuvante un complemento di radioterapia od intervento chirurgico. La sopravvivenza mediana non sembra essere differente nei due bracci (OS 23.6 versus 22.2 mesi), ma anche in questo caso la prognosi dei pazienti sottoposti a pneumonectomia è risultata peggiore di quella dei pazienti con lobectomia (vedi anche il quesito: Il ruolo della chirurgia dopo terapia di induzione negli N2).

Attualmente l'impiego della chemioterapia neoadiuvante nello stadio cIIIAN2 è largamente utilizzato nella pratica clinica, con l'intento di migliorare la prognosi di questi pazienti.

**RACCOMANDAZIONI**

- **Nei pazienti affetti da NSCLC, allo stadio pIII, sottoposti ad intervento chirurgico è raccomandata la chemioterapia adiuvante con regimi a due farmaci contenenti cisplatino.**

LIVELLO DI EVIDENZA I

GRADO DI RACCOMANDAZIONE A

- **Nei pazienti affetti da NSCLC, allo stadio cIIIA N<sub>0-1</sub> la chemioterapia neoadiuvante non è attualmente raccomandata se non nell'ambito di studi clinici.**

LIVELLO DI EVIDENZA IC

GRADO DI RACCOMANDAZIONE B

- **Nei pazienti affetti da NSCLC allo stadio IIIAN2 è raccomandata la chemioterapia neoadiuvante con regimi a due farmaci contenenti platino.**

LIVELLO DI EVIDENZA I

GRADO DI RACCOMANDAZIONE A

**BIBLIOGRAFIA**

1. Burt ME, Pomerantz AH, Bains MS, et al. Results of surgical treatment of stage III lung cancer invading the mediastinum. *Surg Clin North Am* 1987; 67:987-1000.
2. McCaughan BC, Martini N, Bains MS, et al: Bronchogenic carcinoma with chest wall invasion of carcinoma of the lung: therapeutic and prognostic implications. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1985; 89:836-841.
3. Non-Small Cell Lung Cancer Collaborative Group: Chemotherapy in non-small cell lung cancer: a meta-analysis using updated data on individual patients from 52 randomized clinical trials. *Br Med J*, 1995; 311:899-909
4. Keller SM, Adak S, Wagner H, et al. A randomized trials of postoperative adjuvant therapy in patients with completely resected stage II or IIIA non-small-cell lung cancer. *N Engl J Med* 2000; 343:1217-1222.
5. Scagliotti GV, Fossati R, Torri V, et al: Randomized study of adjuvant chemotherapy for completely resected stage I, II or IIIA non-small cell lung cancer. *J Natl Cancer Inst* 2003; 95:1453-1461.
6. The International Adjuvant Lung Collaborative Group: Cisplatin based-adjuvant chemotherapy in patients with completely resected NSCLC. *N Engl J Med* 2004; 350: 351-360.
7. Douillard JY, Rosell R, De Lena M, et al. Adjuvant vinorelbine plus cisplatin versus observation in patients with completely resected stage IB-IIIa non-small-cell lung cancer (Adjuvant Navelbine International Trialist Association [ANITA]): a randomised controlled trial. *Lancet Oncol* 2006; 7 :719-727.
8. Pignon JP, Tribodet H, Scagliotti GV, et al. Lung adjuvant cisplatin evaluation: a pooled analysis by the LACE Collaborative Group. *J Clin Oncol* 2008; 26:3552-3559.
9. Lim E, Harris G, Patel A, et al. Preoperative vs postoperative chemotherapy in patients with resectable NSCLC: a systematic review and indirect comparison meta-analysis of randomized trial. *J Thorac Oncol* 2009; 4:1380-1388.
10. NSCLC Meta-Analysis Collaborative Group. Preoperative chemotherapy for non-small cell lung cancer: a systematic review and meta-analysis of individual participant data. *Lancet* 2014;383:1561-1571.
11. Pastorino U. Benefits of neoadjuvant chemotherapy in NSCLC. *Chest* 1996; 109 (Suppl 5):96S-101S.
12. Burdett S, Stewart LA, Ryzewska L. A systematic review and meta-analysis of the literature: chemotherapy and surgery versus surgery alone in non-small cell lung cancer. *J Thorac Oncol* 2006; 1:611-621.
13. Van Meerbeeck J, Kramer GW, Van Schill PE, et al. Randomized controlled trial of resection versus radiotherapy after induction chemotherapy in stage IIIA non small cell lung cancer. *J Natl Cancer Inst* 2007; 99:442-450.
14. Albain KS, Swann RS, Rusch VW, et al. Radiotherapy plus chemotherapy with or without surgical resection for stage III non-small cell lung cancer: a phase III randomized controlled trial. *Lancet* 2009; 373:379-386.

## NSCLC - STADIO IIIA N2 TRIPLETTA O DOPPIETTA IN NEOADIUVANTE?

Lo standard della chemioterapia neoadiuvante è rappresentato da regimi a due farmaci a base di platino: cisplatino-gemcitabina [1], cisplatino-docetaxel [2] e carboplatino-paclitaxel [3] con tassi di risposta media tra il 70.2% [1] ed il 63% [3].

L'ipotesi di utilizzo di combinazioni a tre farmaci è stata posta dapprima nella malattia avanzata del carcinoma del polmone non a piccole cellule (NSCLC) con un confronto fra regimi a tre farmaci e le convenzionali doppiette terapeutiche formate dal platino e da un farmaco di seconda o terza generazione, nel tentativo di migliorare i risultati. Nel 2004 Debaldo et al. [4] ha pubblicato una meta-analisi in cui nel NSCLC avanzato i regimi di monochemioterapia venivano confrontati con le combinazioni a due farmaci e queste ultime con le triplette terapeutiche. I risultati hanno confermato il vantaggio di due farmaci verso uno mentre le triplette hanno dimostrato un netto vantaggio in termini di risposta verso le doppiette, senza però alcun impatto sulla sopravvivenza ma gravate da una importante tossicità.

Considerando che la prognosi dei pazienti in stadio III dipende dalla diffusione dell'interessamento linfonodale [5], si pensò di trasferire il vantaggio in attività delle triplette dalla malattia avanzata alla fase neoadiuvante, per arrivare ad incrementare il "downstaging" della malattia ai fini chirurgici.

De Marinis ha arruolato 49 pazienti allo stadio IIIA N2 trattati con la tripla a base di cisplatino, gemcitabina e paclitaxel [6]. Il tasso di risposte è stato del 73.5% con il 16% di risposta patologica completa con una tossicità ematologica di grado 3/4 del 33%. Questi risultati sono stati confermati da Cappuzzo [7] che con la stessa tripla nel 2003 ha pubblicato i dati di uno studio policentrico su pazienti allo stadio IIIA N2-IIIB in cui ha ottenuto un tasso di risposte del 71%. Nel 2007 Garrido [8] ha arruolato 124 pazienti allo stadio IIIA N2-IIIB utilizzando un regime a 3 farmaci con cisplatino-gemcitabina-docetaxel con un tasso di risposte del 56% a fronte di una tossicità di grado 3/4 del 65.5%. La **Tabella 1** riassume gli studi di fase II di chemioterapia neoadiuvante in pazienti affetti da carcinoma NSCLC allo stadio III con triplette di terza generazione contenenti platino.

**TABELLA 1.** Studi di fase II di chemioterapia neoadiuvante in pazienti affetti da NSCLC allo stadio III con triplette di terza generazione contenenti platino

Studio	Stadio	N. pz	Trattamento	Risposta %
De Marinis 2003 [6]	IIIAN2	49	Cisplatino-gemcitabina-paclitaxel	73.5
Cappuzzo 2003 [7]	IIIAN2-IIIB	42	Cisplatino-gemcitabina-paclitaxel	71
Garrido 2007 [8]	IIIAN2-IIIB	129	Cisplatino-gemcitabina-docetaxel	56

I dati fino ad oggi a disposizione indicano che l'utilizzo delle triplette è possibile in pazienti selezionati allo stadio IIIA N2 con un vantaggio in termine di risposte anche se mancano studi di confronto con lo standard rappresentato dalle doppiette.

Attualmente l'utilizzo di due farmaci basati sul platino nella terapia neoadiuvante rimane l'opzione standard.

## RACCOMANDAZIONI

- **Nei pazienti affetti da NSCLC allo stadio IIIA N2 che eseguono chemioterapia neoadiuvante è appropriato utilizzare un regime a due farmaci contenente platino.**

LIVELLO DI EVIDENZA **IB**

GRADO DI RACCOMANDAZIONE **A**

- **L'utilizzo della tripletta contenente platino è una opzione terapeutica da riservare a pazienti selezionati con buone condizioni generali e assenza di comorbidità**

LIVELLO DI EVIDENZA **IC**

GRADO DI RACCOMANDAZIONE **B**

**BIBLIOGRAFIA**

1. Van Zandwijk N, Smit EF, Kramer GW, et al. Gemcitabine and cisplatin as induction regimen for patients with biopsy-proven stage IIIA N2 non-small-cell lung cancer: a phase II study of the European Organization for Research and Treatment of Cancer Lung Cancer Cooperative Group (EORTC 08955). *J Clin Oncol* 2000; 18:2658-2664.
2. Biesma B, Manegold C, Smit HJ et al. Docetaxel and cisplatin as induction chemotherapy in patients with pathologically-proven stage IIIA N2 non-small cell lung cancer: a phase II study of the European organization for research and treatment of cancer (EORTC 08984). *Eur J cancer* 2006; 42:1399-1406.
3. O'Brien ME, Splinter T, Smit EF, et al. Carboplatin and paclitaxel (Taxol) as an induction regimen for patients with biopsy-proven stage IIIA N2 non-small cell lung cancer. An EORTC phase II study (EORTC 08958). *Eur J Cancer* 2003; 39:1416-1422.
4. Debaldo C, Michiels S, Syz N, et al. Benefits of adding a drug to a single agent or a 2-agent chemotherapy regimen in advanced NSCLC. A meta-analysis. *JAMA* 2004; 292:470-484.
5. Mountain Cf, Dresler CM. Regional Lymph Node classification for lung cancer staging. *Chest* 1997; 6:1718-1723.
6. De Marinis F, Nelli F, Migliorino MR, et al. Gemcitabine, paclitaxel, and cisplatin as induction chemotherapy for patients with biopsy-proven Stage IIIA(N2) nonsmall cell lung carcinoma: a Phase II multicenter study. *Cancer* 2003; 98:1707-1715.
7. Cappuzzo F, de Marinis F, Nelli F, et al. Phase II study of gemcitabine-cisplatin-paclitaxel triplet as induction chemotherapy in inoperable, locally-advanced non small cell lung cancer. *Lung Cancer* 2003; 42:355-361.
8. Garrido P, Gonzales-Larriba JL, Insa A et al. Long-term survival associated with complete resection after induction chemotherapy in stage IIIA (N2) and IIIB (T4N0-1) non small-cell lung cancer patients: the Spanish Lung Cancer Group Trial 9901. *J Clin Oncol* 2007; 25:4736-4742.

## NSCLC - STADIO IIIA VI È UN RUOLO PER LA RADIOTERAPIA POST-OPERATORIA NELLO STADIO IIIA-N2?

La trattazione è limitata ai casi radicalmente operati R0, in quanto gli R1 e R2 rientrano nel trattamento della malattia localmente avanzata inoperabile. Per i pazienti affetti da carcinoma del polmone non a piccole cellule (NSCLC) allo stadio IIIA, la radioterapia post-operatoria (PORT) dimostra, negli studi randomizzati e nelle meta-analisi, un incremento del controllo locale di malattia, che non si traduce costantemente in incremento della sopravvivenza ed a costo di una certa tossicità, per cui l'indicazione è da considerarsi controversa.

L'aggiornamento della meta-analisi PORT [1] che ha incluso altri 2 studi [2, 3], per un totale di 11 studi (4 non pubblicati), continua a mostrare un effetto negativo significativo della PORT sulla sopravvivenza ( $p = 0.001$ ), con un hazard ratio (HR) di 1.18, che si traduce in una riduzione della sopravvivenza a 2 anni dal 58 al 53% cioè del 5%. Nell'analisi per sottogruppi, per i pazienti con N2 l'HR è 0.97 con dimostrazione di un seppur minimo vantaggio della PORT sulla sopravvivenza, mentre indubbio appare il vantaggio per il controllo locale (i problemi di tale meta-analisi sono stati già discussi nel quesito: vi è un ruolo per la RT postoperatoria negli stadi precoci operati?).

Ancora, in un'analisi retrospettiva [4] nel database del SEER (Surveillance, Epidemiology and End Results), su 7.465 pazienti radicalmente operati, la PORT dimostra un effetto positivo sulla sopravvivenza negli stadi N2 con HR di 0.855 che risulta statisticamente significativo ( $p = 0.0077$ ) ed un aumento della sopravvivenza a 5 anni (22 versus 16%).

Il quadro è ulteriormente complicato dal fatto che negli ultimi anni la chemioterapia adiuvante è diventata ormai pratica clinica, per cui più difficile è ritagliare un definito ruolo per la PORT ed il suo valore quando integrata con una terapia sistemica. Purtroppo nessun dato può essere rilevato dall'analisi del SEER sulla chemioterapia e radioterapia adiuvante.

Lo studio IALT (International Adjuvant Lung Cancer) [5] di confronto tra chemioterapia (CT) adiuvante e controllo in pazienti radicalmente operati, lasciava ai singoli centri la scelta di eseguire la PORT dopo la CT adiuvante (3-4 cicli) a una dose < 60 Gy. Circa il 30% dei pazienti (per lo più N2) furono selezionati per radioterapia, ma di questi solo il 70%

di quelli del gruppo CT furono sottoposti a RT, frequentemente per progressione di malattia durante la CT. Gli autori conclusero che era improbabile che la PORT avrebbe potuto ridurre gli effetti benefici della CT e che non vi era interazione fra gli effetti delle due metodiche. I risultati di questo moderno studio confermano che la PORT non peggiora i risultati della CT, anzi lo studio ALPI (Adjuvant Lung Project Italy) [6], altro studio di CT adiuvante, al contrario dimostrava che il maggior beneficio della CT adiuvante si riscontrava in quei pazienti in cui la RT era somministrata precocemente.

Uno studio del CALGB (Cancer And Leukemia Group B) [7], il 9734, prevedeva chirurgia e chemioterapia adiuvante con paclitaxel e carboplatino (4 cicli), con, nel braccio sperimentale, anche la PORT (50 Gy in 25 sedute). Lo studio chiuso prematuramente per scarso arruolamento mostrava una sopravvivenza libera da malattia e una sopravvivenza globale migliori per il braccio PORT (31 e 38.8 mesi versus 14 e 30.5 mesi), ma non statisticamente significativa per il numero limitato di pazienti.

Altro studio di CT adiuvante in cui è stata valutata anche l'impatto della PORT è lo studio ANITA (Adjuvant Navelbine International Trialist Association) [8]. Lo schema di CT adiuvante impiegato era la combinazione di cisplatino e vinorelbina, e la PORT non era mandatoria ma consigliata in caso di interessamento linfonodale (N+). Lo studio ha dimostrato un effetto negativo complessivo della PORT sulla sopravvivenza in tutti gli stadi ma, nell'analisi per sottogruppi, si mostrava in grado di incrementare la sopravvivenza negli N2, sottoposti o meno a CT adiuvante. In effetti solo il 52% dei pazienti N2 veniva sottoposto a RT post-operatoria, ma in questi la PORT mostrava una più elevata sopravvivenza a 5 anni sia nel braccio di sola chirurgia 21 versus 17% che nel braccio sperimentale 47 versus 34%, dati che, seppur gravati dal fatto che si tratti di un'analisi retrospettiva, sembrano mostrare che la PORT sia efficace negli N2, verosimilmente più efficace in concomitanza con un trattamento adiuvante chemioterapico altrettanto efficace. Uno studio retrospettivo [9] ha correlato l'importanza della PORT con il numero di linfonodi positivi e di stazioni linfonodali interessate, mostrando che, su 91 pazienti, di cui 45 sottoposti a PORT, si incrementava la sopravvivenza a 5 anni (53.2 versus 39.3%), e che l'incremento della sopravvivenza è maggiore laddove sono interessate più stazioni mediastiniche (51 versus 25%). Tale dato veniva dimostrato anche in un'altra analisi retrospettiva [10] che utilizzava il metodo della "regression tree" nel tentativo di selezionare più opportunamente i pazienti da sottoporre a PORT.

Ancora più complicata è la valutazione della PORT dopo CT neoadiuvante.



vante, che seppur prevista da studi miriadi di CT neoadiuvante [11, 12], non è stata a sufficienza valutata per fornire dati definitivi sull'efficacia e sulle indicazioni della PORT in questo gruppo di pazienti.

È invece presente in letteratura uno studio randomizzato di chemioradioterapia concomitante (4 cicli di cisplatino/etoposide, di cui i primi 2 concomitanti) versus RT esclusiva su 488 pazienti, che non dimostrava alcun vantaggio per il trattamento concomitante sia in termini di sopravvivenza globale che nel controllo locale di malattia [13], per cui le due modalità non vanno utilizzate in concomitanza in adiuvante nei pazienti radicalmente operati. Restano infine da definire le dosi ed i volumi della PORT, quando valutata nell'ambito di studi clinici randomizzati. Questi aspetti peculiari del planning radioterapico sono stati investigati dal LUNG ART Group [14] che ha recentemente pubblicato un lavoro di confronto tra diversi specialisti nella definizione del volume bersaglio nello stadio III radicalmente operato. I risultati hanno dimostrato variazioni molto considerevoli per cui all'interno degli studi clinici sono raccomandate procedure di controllo di qualità.

Una Survey italiana (Survey R.E.S.P.I.R.O.: Ricerca e Survey Polmonare in Radioterapia Oncologica) ha mostrato che il 98.5% dei centri di radioterapia che hanno partecipato alla survey prescrivono trattamento radioterapico adiuvante negli stadi III operati [15].

Nel 2010 due esperienze di tipo retrospettivo hanno confermato il ruolo della RT nei pazienti pN2 resecati. La prima dell'Università di Firenze [16] ha mostrato una riduzione dal 32.1 al 15.1% delle recidive locali in 175 pazienti con impatto sulla sopravvivenza libera da recidiva sia all'analisi uni variata che multivariata. La seconda pubblicata da Zou e colleghi [17] ha riportato un aumento della sopravvivenza a 5 anni dal 14.4% al 30.5% ( $p=0.007$ ) in 183 pazienti operati per NSCLC pN2. Una recente meta-analisi per dati estratti di 16 studi per un totale di 3.278 pazienti ha confermato un vantaggio in favore della PORT in termini di sopravvivenza con un beneficio assoluto a 5 anni dell'8% (HR 0.73, 95% CI 0.58-0.92;  $p = 0.008$ ), sopravvivenza libera da malattia (HR 0.70, 95% CI 0.60-0.83;  $p < 0.0001$ ), e sopravvivenza libera da recidiva loco-regionale (HR 0.37, 95% CI 0.24-0.58;  $p < 0.0001$ ) [18].

E' possibile affermare che la radioterapia adiuvante nei pazienti pN2 resta un trattamento largamente condiviso nel mondo radioterapico. Purtroppo in conclusione non vi sono dati a supporto dell'uso della radioterapia adiuvante nel NSCLC IIIAN2 radicalmente operato anche se vi sono dei dati che fanno intravedere una possibile potenzialità. Uno studio intergruppo (Lung-Art) sta valutando definitivamente il suo ruolo [19].

**RACCOMANDAZIONI**

- Nei pazienti affetti da NSCLC allo stadio IIIA-N2 radicalmente operati, il ruolo della radioterapia post-operatoria, anche se non ancora supportato da evidenze di fase III, è un trattamento che trova larga condivisione nel mondo oncologico. Le dosi impiegate non dovrebbero essere superiori ai 50 Gy erogati con frazionamento convenzionale e non in concomitanza alla chemioterapia.

LIVELLO DI EVIDENZA II

GRADO DI RACCOMANDAZIONE C

**BIBLIOGRAFIA**

1. PORT Meta-analysis Trialists Group. Postoperative radiotherapy in non-small cell lung cancer: systematic review and meta-analysis of individual patient data from nine randomized controlled trials. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2009; issue 3.
2. Trodella L, Granone P, Valente S, et al. Adjuvant radiotherapy in non-small cell lung cancer with pathological stage I: definitive results of a phase III randomized trial. *Radiother Oncol* 2002;62:11-19.
3. Park JH. Postoperative adjuvant therapy for stage IIIa non-small cell lung cancer. *J Thorac Oncol* 2007; 2 (Suppl 4):S6.
4. Lally BE, Zelterman D, Colasanto JM, et al. Postoperative radiotherapy for stage II or III non-small-cell lung cancer using the Surveillance, Epidemiology, and End Results database. *J Clin Oncol* 2006; 24:2998-3006.
5. The International Adjuvant Lung Cancer Trial Collaborative Group. Cisplatin-based adjuvant chemotherapy in patients with completely resected non-small cell lung cancer. *N Engl J Med* 2004; 350:351-360.
6. Scagliotti GV, Fossati R, Torri V, et al. Randomized study of adjuvant chemotherapy for completely resected stage I, II, or IIIa non-small cell lung cancer. *J Natl Cancer Inst* 2003; 95:1453-1461.
7. Kohman LJ, Bonner JA, Zhang C, et al. A phase III study of surgical resection and chemotherapy (paclitaxel/ carboplatin) (CT) with or without adjuvant radiation therapy (RT) for resected stage III non-small cell lung cancer (NSCLC): CALGB 9734. *Lung Cancer* 2003; 41:55.
8. Douillard J, Rosell R, De Lena M, et al. Impact of postoperative radiation therapy on survival in patients with complete resection and stage I, II, or IIIa non-small-cell lung cancer treated with adjuvant chemotherapy: the Adjuvant Navelbine International Trialist Association (ANITA) randomized trial. *Int J Rad Oncol Biol Phys* 2008; 72:695-701.
9. Matsuguma H, Nakahara R, Ishikawa Y, et al. Postoperative radiotherapy for patients with completely resected pathological stage IIIA-N2 non-small cell lung cancer: focusing on an effect of the number of mediastinal lymph node stations involved. *Interact Cardiovasc Thorac Surg* 2008; 7:573-577.
10. Sawyer TE, Bonner JA, Gould PM, et al. Effectiveness of postoperative irradiation in stage IIIA non small cell lung cancer according to regression tree analyses of recurrence risks. *Ann Thorac Surg* 1997; 64:1402-1408.
11. Rosell R, Gomes-Codina J, Camps C, et al. A randomized trial comparing preoperative chemotherapy plus surgery alone in patients with non-small-cell lung cancer. *N Engl J Med* 1994; 330:153-158.
12. Roth JA, Fossella F, Komaki R, et al. A randomized trial comparing perioperative chemotherapy and surgery with surgery alone in resectable stage IIIA nonsmall-cell lung cancer. *J Natl Cancer Inst* 1994; 64:673-680.
13. Keller SM, Adak S, Wagner H, et al. A randomized trial of postoperative adjuvant therapy in patients with completely resected stage II or IIIA non-small-cell lung cancer. Eastern Cooperative Oncology Group. *N Engl J Med* 2000; 343:1217-1222.
14. Spoelstra FO, Senan S, Le Péchoux C, et al: Lung Adjuvant Radiotherapy Trial Investigators Group. Variations in target volume definition for postoperative radiotherapy in stage III non-small-cell lung cancer: analysis of an international contouring study. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 76(4):1106-13, 2010.
15. Italian Survey on Lung Cancer Radiotherapy; [http://www.radioterapiaitalia.it/cont\\_\\_95.phtml](http://www.radioterapiaitalia.it/cont__95.phtml)
16. Scotti V, Meattini I, Saieva C, et al: Post-operative radiotherapy in N2 non-small cell lung cancer: a retrospective analysis of 175 patients. *Radiother Oncol*, 96 (1):84-8, 2010.
17. Zou B, Xu Y, Li T et al: A Multicenter Retrospective Analysis of Survival Outcome Following Postoperative Chemoradiotherapy in Non-Small-Cell Lung Cancer Patients With N2 Nodal Disease. *Int. J. Radiation Oncology Biol. Phys.*, 77: 321-328, 2010
18. Sakib N, Li N, Zhou X, et al. Effect of postoperative radiotherapy on outcome in resectable stage IIIA-N2 non-small-cell lung cancer: an updated meta-analysis. *Nucl Med Commun* 2018; 39:51-59.
19. Le Pechoux C, Dunant A, Pignon JP, et al. Need for a new trial to evaluate adjuvant postoperative radiotherapy in non-small-cell lung cancer patients with N2 mediastinal involvement. *J Clin Oncol.*, 2007; 25:e10-e11.

## NSCLC - STADIO IIIA ALTRE STRATEGIE DI TERAPIA NEOADIUVANTE NON CHEMIO

Ad oggi, la chemioterapia è l'unico trattamento standard riconosciuto nel setting neoadiuvante dei tumori polmonari non a piccole cellule. Tuttavia, sempre maggiori evidenze suggeriscono la possibilità di una personalizzazione del trattamento neoadiuvante con nuove strategie terapeutiche sulla base di una adeguata selezione del paziente, con l'obiettivo di aumentare il tasso di down-staging mediastinico nonché di risposta patologica completa.

Dati preliminari sono disponibili nel setting di pazienti con mutazioni driver. In uno studio di fase II, la terapia neoadiuvante con erlotinib è stata valutata in sessanta pazienti con NSCLC EGFR mutato: alla valutazione anatomopatologica della chirurgia, nel 23% dei casi si è osservato un tasso di necrosi tumorale superiore al 50%; nel 5% di questi casi, il tasso di necrosi tumorale è stato superiore al 95% [1]. Un buon profilo di sicurezza, elevata compliance, e un buon tasso di risposta sono stati ottenuti in un ulteriore studio di fase II con gefitinib in pazienti con NSCLC allo stadio I [2]. Per quanto riguarda la malattia ALK riarangiata, dati preliminari sull'utilizzo di crizotinib neoadiuvante in 11 pazienti hanno mostrato un buon tasso di risposta [3].

Grande attenzione è posta sul potenziale utilizzo dell'immunoterapia nel setting neoadiuvante. Uno studio pilota con nivolumab (anti-PD1) ha dimostrato un tasso di risposta patologica maggiore (MPR) del 45% in pazienti con NSCLC operabile [4]. Risultati simili sono stati ottenuti con atezolizumab nello stesso setting, con un buon profilo di tollerabilità [5] e sono stati confermati nello studio di fase II NEOSTAR che prevedeva nivolumab da solo o in combinazione con ipilimumab (anti-citotossico T-lymphocyte antigen 4, CTLA-4) [6]. La chemio-immunoterapia neoadiuvante è stata valutata in uno studio di fase II con atezolizumab in associazione a chemioterapia a base di platino: il tasso di MPR è stato del 50% [7], paragonabile al risultato dello studio di fase II NADIM con la combinazione di nivolumab e chemioterapia [8].

**BIBLIOGRAFIA**

1. Schaake, E.E., et al., Tumor response and toxicity of neoadjuvant erlotinib in patients with early-stage non-small-cell lung cancer. *J Clin Oncol*, 2012. 30(22): p. 2731-8.
2. Lara-Guerra, H., et al., Phase II study of preoperative gefitinib in clinical stage I non-small-cell lung cancer. *J Clin Oncol*, 2009. 27(36): p. 6229-36.
3. Zhang, C., et al., Neoadjuvant Crizotinib in Resectable Locally Advanced Non-Small Cell Lung Cancer with ALK Rearrangement. *J Thorac Oncol*, 2019. 14(4): p. 726-731.
4. Forde, P.M., et al., Neoadjuvant PD-1 Blockade in Resectable Lung Cancer. *N Engl J Med*, 2018. 378(21): p. 1976-1986.
5. Rusch, V.W., et al., Neoadjuvant atezolizumab in resectable non-small cell lung cancer (NSCLC): Initial results from a multicenter study (LCMC3). *Journal of Clinical Oncology*, 2018. 36(15\_suppl): p. 8541-8541.
6. Cascone, T., et al., Neoadjuvant nivolumab (N) or nivolumab plus ipilimumab (NI) for resectable non-small cell lung cancer (NSCLC): Clinical and correlative results from the NEOSTAR study. *Journal of Clinical Oncology*, 2019. 37(15\_suppl): p. 8504-8504.
7. Shu, C.A., et al., Neoadjuvant atezolizumab + chemotherapy in resectable non-small cell lung cancer (NSCLC). *Journal of Clinical Oncology*, 2018. 36(15\_suppl): p. 8532-8532.
8. Provencio-Pulla, M., et al., Neoadjuvant chemo/immunotherapy for the treatment of stages IIIA resectable non-small cell lung cancer (NSCLC): A phase II multicenter exploratory study—NADIM study-SLCG. *Journal of Clinical Oncology*, 2018. 36(15\_suppl): p. 8521-8521.

## NSCLC - STADIO IIIA RUOLO DELLA RADIOTERAPIA CONCOMITANTE ALLA CHEMIOTERAPIA

La terapia standard per i pazienti affetti da carcinoma del polmone non a piccole cellule (NSCLC) allo stadio IIIA "bulky"/IIIB-C è la chemio-radioterapia (CT-RT) concomitante. Nei pazienti con volumi tumorali elevati (T+N), che non permettono di eseguire un trattamento radioterapico concomitante, se non a rischio elevato di polmoniti attiniche ( $V_{20} > 35-40\%$ , intendendosi per  $V_d$  il volume di polmone sano irradiato a una dose "d" o superiore) è consigliabile un trattamento chemioterapico di induzione seguito dalla radioterapia esclusiva a dosi curative. Nel tentativo di aumentare il non eccezionale controllo locale e la sopravvivenza, vi sono stati numerosi tentativi di incrementare le possibilità di resezione chirurgica, in questo gruppo di pazienti, utilizzando prevalentemente trattamenti di CT neoadiuvante, o, a volte, associazioni CT-RT per tentare di riportare nei limiti della resecabilità neoplasie anche avanzate e non operabili alla diagnosi.

Il primo studio interessante che ha affrontato questa problematica è lo SWOG 8805 [1] che ha impiegato la combinazione di etoposide e cisplatino concomitante a RT (45 Gy) seguito da chirurgia. I risultati sono stati incoraggianti in termini di sopravvivenza con la dimostrazione che la negativizzazione patologica dei linfonodi mediastinici dopo terapia neoadiuvante, era un importante fattore prognostico, a differenza della risposta riscontrabile dalle immagini radiologiche, che, al contrario, non correlava con la sopravvivenza. Certo la risposta patologica dei linfonodi mediastinici dopo CT-RT potrebbe avere un significato prognostico differente versus dopo sola CT, in quanto nel secondo caso sarebbe chiara evidenza di sensibilità della malattia neoplastica al trattamento in tutte le sedi, mentre nel primo caso potrebbe essere semplicemente segno di un'efficacia locale del trattamento combinato, ma non sufficiente per essere sicuri di un effetto sistemico.

Lo studio INT 0139 [2] ha arruolato circa 400 pazienti affetti da NSCLC allo stadio  $T_{1-3}N_2$  potenzialmente operabili a CT-RT concomitante (cisplatino/etoposide e 45 Gy) e, se non in progressione, randomizzati a chirurgia con successivi 2 cicli di CT di consolidamento o a RT curativa (fino a 61 Gy) anch'essa seguita da CT di consolidamento. I due

bracci non differivano nella sopravvivenza complessiva, sebbene la sopravvivenza libera da progressione era a favore del braccio chirurgico, 12.8 mesi versus 10.5 rispettivamente. Una maggior percentuale di pazienti erano vivi in assenza di malattia, ma più frequenti le morti legate al trattamento (16, di cui 10 nel mese dopo la chirurgia, 9 di queste in pazienti pneumonectomizzati). In un'analisi non programmata per sottogruppi, la sopravvivenza mediana era peggiore nei pazienti sottoposti a pneumonectomia rispetto a quella del gruppo che riceveva CT-RT esclusiva, seppur non in maniera statisticamente significativa. Al contrario nei pazienti sottoposti a lobectomia la sopravvivenza mediana era di 33.6 mesi versus i soli 21.7 del gruppo trattato con CT-RT ( $p < 0.002$ ) (il confronto, però, non è bilanciato anche perché non eseguito con i pazienti del gruppo CT-RT con le neoplasie di dimensioni inferiori o con i miglior "responders"). Una caratteristica importante del trattamento trimodale era la netta riduzione delle recidive locali rispetto al bimodale. Gli autori suggerivano sia che il mancato vantaggio chirurgico complessivo nella sopravvivenza era legato alla mortalità elevata dei pazienti da sottoporre a pneumonectomia (di cui circa il 45% yTONO), sia che la rivalutazione con le immagini radiologiche non era in grado di valutare correttamente il downstaging con le risposte diagnostiche che non si correlavano con la sopravvivenza al contrario di quelle patologiche. Pertanto, si concludeva che i pazienti potenzialmente eleggibili dovevano essere ben edotti dei possibili vantaggi e rischi della CT-RT definitiva senza o con resezione chirurgica (preferibilmente una lobectomia). Purtroppo, il successivo studio RTOG 0412/SWOG S0332 dedicato ai pazienti affetti da NSCLC allo stadio IIIA-N2 e che randomizzava fra CT preoperatoria (cisplatino/docetaxel) versus CT-RT concomitante è stato chiuso per scarso arruolamento.

La quasi totalità degli altri studi di CT-RT di induzione riportati sono prevalentemente di fase II o analisi retrospettive. Alcuni di essi riportano sopravvivenze interessanti (30% a 5 anni), ma frequentemente gravati da un incremento della tossicità del trattamento neoadiuvante (specie esofagea rispetto alla sola CT) e delle possibili complicanze chirurgiche. Prima del 2001, solo due studi randomizzati [3, 4] fra CT e CT-RT neoadiuvante sono stati riportati anche se con un numero esiguo di pazienti, entrambi non ancora pubblicati, e senza dimostrare alcun vantaggio significato in sopravvivenza per nessuno dei due bracci. Nel 2004, è stato invece pubblicato un trial tedesco di CT-RT preoperatoria versus CT neoadiuvante ed RT post-operatoria [5] su 524 pazienti, senza significative differenze nei risultati sia per la sopravvivenza complessiva che libera da malattia e con modesto incre-

mento della tossicità acuta e della mortalità postoperatoria del braccio con RT. Infine un'analisi retrospettiva condotta su oltre 100 pazienti trattati con la sola CT o con la CT-RT di induzione, ha riportato che l'aggiunta della RT incrementava le risposte complete patologiche in maniera significativa, e pertanto anche la sopravvivenza libera da malattia ed il controllo locale ma purtroppo non impattava sulla sopravvivenza complessiva [6].

Nel 2015 sono stati presentati i risultati di uno studio di fase che ha randomizzato 219 pazienti allo stadio IIIA N2 a ricevere tre cicli di di cisplatino e docetaxel seguiti da chirurgia versus radioterapia (44 Gy in 22 frazioni) e poi chirurgia. La sopravvivenza libera da malattia, obiettivo primario è stata simile con 11.8 e 12.8 mesi, rispettivamente [7].

Per quanto concerne i volumi della radioterapia neoadiuvante, è ormai pratica clinica consueta irradiare lì dove c'è evidenza di malattia alla TC, PET, mediastinoscopica o broncoscopia, senza irradiazione elettiva delle stazioni linfonodali del mediastino non interessate da malattia [8]. Le dosi consigliate sono non superiori ai 45-50 Gy con limiti di dose agli organi critici simili a quelli della RT radicale, in particolare V20 < 31%, V30 < 18%, MLD < 20 Gy (Mean Lung Dose = parametro dosimetrico indicativo della dose media al polmone sano), cui vanno aggiunti come ulteriori limiti il V20 ipsilaterale < 52% ed il V30 ipsi < 39% [9].

Lo studio di fase III PACIFIC [10], ha randomizzato, con rapporto 2:1, 713 pazienti allo stadio IIIA-B non resecabili, secondo il TNM 7, con performance status 0-1, a ricevere, dopo chemio-radioterapia di induzione terapia di consolidamento con durvalumab, anticorpo monoclonale diretto contro PD-L1 (programmed death-ligand 1) versus placebo per 12 mesi. Gli obiettivi primari erano la sopravvivenza libera da progressione (PFS) e la sopravvivenza globale (OS). La PFS mediana è stata di 17.2 mesi nel braccio trattato con durvalumab e 5.6 mesi nel braccio placebo (HR 0.51; 95% CI 0.41-0.63) [20]. La tossicità di grado 3-4 è stata del 30.5% versus 26.1%, rispettivamente con la temuta tossicità polmonare del 4.8% versus 2.6%. Per tutti i sottogruppi considerati, inclusi gli stadi IIIA non resecabili, i risultati sono stati a favore del consolidamento con durvalumab. I dati di sopravvivenza e la tossicità tardiva forniranno ulteriori informazioni sul rapporto costo/efficacia di questa strategia terapeutica. Alla luce di questi risultati il durvalumab è stato registrato da FDA e EMA ed è rimborsabile in Italia, tuttavia con la limitazione di utilizzo nei pazienti il cui tumore abbia una espressione del PD-L1 pari o superiore all'1%, dovuta ad una analisi di sottogruppo post-hoc non pre-pianificata richiesta da EMA. Il trattamento con durvalumab è approvato e rimborsato dopo chemio-radioterapia concomitante o sequen-



ziale, pur in assenza di dati solidi pubblicati relativamente all'utilizzo di durvalumab dopo trattamento sequenziale (lo studio PACIFIC-6 è in corso in questo setting specifico).

ottenere risultati il più possibile sovrapponibili a quelli dello studio PACIFIC, tutti i pazienti dovrebbero essere sottoposti a rivalutazione clinico-strumentale mediante TC total body con m.d.c entro 14-28 giorni dalla fine del trattamento chemio-radioterapico, in modo da confermare l'eventuale quadro di risposta o stabilità di malattia e consentire l'inizio dell'immunoterapia di consolidamento in un arco di tempo compreso fra 14 giorni e 6 settimane dal termine del suddetto trattamento. Il trattamento con durvalumab deve essere eseguito per un massimo di 12 mesi, in assenza di progressione della malattia o comparsa di tossicità inaccettabile.

Si raccomanda di continuare il trattamento nei pazienti clinicamente stabili con iniziale evidenza di progressione di malattia fino a che la progressione di malattia venga confermata.

In assenza di dati, durvalumab deve essere usato con cautela e dopo attenta valutazione del potenziale rapporto rischio/beneficio per ogni singolo soggetto in alcune popolazioni particolari: ECOG PS 2; malattia autoimmune attiva o precedentemente documentata entro 2 anni dall'inizio dell'immunoterapia; anamnesi positiva per immunodeficienza; anamnesi per reazioni avverse immuno-mediate severe; patologie che richiedano l'immunosoppressione sistemica, eccetto la dose fisiologica di corticosteroidi sistemici ( $\leq 10$  mg/giorno di prednisone o equivalente); tubercolosi attiva, epatite B o C, infezione da HIV o vaccinazione con vaccino vivo attenuato entro 30 giorni prima o dopo l'inizio del trattamento immunoterapico.

## RACCOMANDAZIONI

- **Nei pazienti affetti da NSCLC allo stadio IIIA non operabile “ab initio”, il trattamento neoadiuvante è una opzione terapeutica da considerare in casi selezionati. In tal caso la radioterapia, se associata alla chemioterapia, deve essere a dose non superiore ai 45 Gy con frazionamento da 1.8-2 Gy e nel rispetto dei limiti di dose.**

LIVELLO DI EVIDENZA IIB

GRADO DI RACCOMANDAZIONE C

- **Nei pazienti affetti da NSCLC allo stadio IIIA non operabile PD-L1 $\geq$ 1% il trattamento di consolidamento con durvalumab dopo chemio-radioterapia (almeno 2 cicli di chemioterapia) a dosi radicali è raccomandato in pazienti in cui l'immunoterapia non è controindicata**

LIVELLO DI EVIDENZA IA

GRADO DI RACCOMANDAZIONE A

## BIBLIOGRAFIA

1. Albain KS, Rusch VW, Crowley JJ, et al. Concurrent cisplatin/etoposide plus chest radiotherapy followed by surgery for stages IIIA (N2) and IIIB non-small-cell lung cancer: mature results of Southwest Oncology Group phase II study 8805. *J Clin Oncol* 1995; 13:1880-1892.
2. Albain KS, Swann RS, Rusch VW, et al. Radiotherapy plus chemotherapy with or without surgical resection for stage III non-small-cell lung cancer: a phase III randomised controlled trial. *Lancet* 2009; 374: 379-386.
3. Fleck J, Camargo J, Godoy D, et al. Chemoradiation therapy vs chemotherapy alone as a neoadjuvant treatment for stage III non-small-cell lung cancer: preliminary report of a phase III prospective randomized trial. *Proc Am Soc Clin Oncol* 1993; 12:333 (abstr 1108).
4. Sauvaget J, Rebischung JL, Vannetzel JM. Phase III study of neo-adjuvant MVP vs MVP plus chemo-radiotherapy in stage III NSCLC. *Proc Am Soc Clin Oncol* 2000; 19:495a (abstr 1935).
5. Semik M, Riesenbeck D, Linder A, et al. Preoperative chemotherapy with and without additional radiotherapy: benefit and risk for surgery of stage III non-small cell lung cancer. *Eur J Cardiothorac Surg* 2000; 26:1205-1210.
6. Higgins K et al. Preoperative chemotherapy versus preoperative chemoradiotherapy for stage III (N2) non-small-cell lung cancer. *Int J Radiation Oncology Biol Phys* 2009; 75:1462-1467.
7. Pless M, Stupp R, Ris H, et al. Induction chemoradiation in stage IIIA/N2 non-small-cell lung cancer: a phase 3 randomized trial. *Lancet* 2015;386:1049-1056.
8. Senan S, De Ruyscher D, Giraud P, et al. Radiotherapy Group of European Organization for Research and Treatment of Cancer. Literature-based recommendations for treatment planning and execution in high-dose radiotherapy for lung cancer. *Radiother Oncol* 2004;71:139-146.
9. Ramella S, Trodella L, Claudio Mineo T, et al. Adding Ipsilateral V(20) and V(30) to Conventional Dosimetric Constraints Predicts Radiation Pneumonitis in Stage IIIA-B NSCLC Treated With Combined-Modality Therapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2010; 76:110-115.
10. Antonia SJ, Villegas A, Daniel D, et al. Durvalumab after chemoradiotherapy in stage III non-small-cell lung cancer. *N Engl J Med* 2017; 377:1919-1929.
11. Antonia SJ, Villegas A, Daniel D, et al. Durvalumab after chemoradiotherapy in stage III non-small-cell lung cancer. *N Engl J Med* 2017; 377:1919-1929.
12. Antonia SJ, Villegas A, Daniel D, et al. Overall Survival with Durvalumab after Chemoradiotherapy in Stage III NSCLC. *N Engl J Med* 2018; 379:2342-2350.
13. Gray JE, Villegas A, Daniel D, et al. Brief report: Three-year overall survival with durvalumab after chemoradiotherapy in Stage III NSCLC - Update from PACIFIC. *J Thorac Oncol* 2019, 15(2): 288-293.

## NSCLC - STADIO IIIA RUOLO DELLA CHIRURGIA DOPO TERAPIA DI INDUZIONE NEGLI N2

Il riscontro clinico-patologico di metastasi ad una qualsiasi stazione linfonodale mediastinica N2 pone il paziente affetto da carcinoma del polmone non a piccole cellule (NSCLC) ad uno stadio localmente avanzato (stadio III) in cui non è consigliabile un trattamento chirurgico resettivo "ab initio".

Con lo sviluppo di numerosi agenti chemioterapici che presentano una importante attività contro il tumore polmonare (inizialmente con il cisplatino sin dagli anni '80) e con lo sviluppo delle moderne tecniche di radioterapia, vari studi hanno dimostrato l'efficacia della combinazione della chemioterapia più o meno radioterapia seguita dal trattamento chirurgico in pazienti selezionati allo stadio IIIA. Il basso tasso di sopravvivenza della sola chirurgia nei pazienti con neoplasia N2, anche se associata ad un trattamento chemioterapico o radioterapico adiuvante, ha portato a sviluppare nuove strategie di trattamento che prevedevano l'utilizzo di radioterapia e/o chemioterapia di induzione o neoadiuvante seguita dalla chirurgia allo scopo di aumentarne il tasso di reseccabilità e la sopravvivenza globale dei pazienti.

Un problema della chirurgia praticata dopo trattamenti neoadiuvanti è costituito da un possibile incremento del tasso di mortalità e di morbidità come riportato da vari autori [1-4] anche se questo rappresenta un problema del tutto relativo in assenza di qualsiasi altra ipotesi terapeutica egualmente efficace.

La **Tabella 1** [5-16] e la **Tabella 2** [14, 17-26] riportano una sintesi dei tassi di mortalità postoperatoria dopo chemioterapia o chemio-radioterapia in alcuni studi randomizzati o di fase II. Queste percentuali appaiono più alte rispetto ai tassi di mortalità in assenza di terapia di induzione (range, 1.3%-6.6%) e suggeriscono un aumentato rischio indotto dai trattamenti oncologici pre-operatori, soprattutto dalla chemio-radioterapia. Nella maggior parte degli studi viene evidenziato come la somministrazione di una dose totale di radiazioni maggiore di 45 Gy costituisca un fattore di rischio elevato per lo sviluppo di complicanze postoperatorie [15, 17, 18, 23, 25]. L'elevato tasso di mortalità si associa più frequentemente a complicanze come la fistola bronco-pleurica e la sindrome da distress respiratorio acuto (ARDS) che si presentano

**TABELLA 1.** Mortalità e morbidità dopo chemioterapia di induzione in studi di fase II-III

<b>Autore</b>	<b>Morbidità n / tot (%)</b>	<b>Mortalità n / tot (%)</b>
Martini, 1993 [5]	--	5/114 (4.4)
Rosell, 1994 [6]	--	(7)
Roth, 1994 [7]	--	(0)
Sugarbaker, 1995 [8]	20/63 (31)	2/63 (3.2)
Doddoli, 2001 [9]	35/69 (51)	6/69 (9)
Martin, 2001 [10]	179/470 (38.1)	18/470 (3.8)
Siegenthaler, 2001 [11]	34/76 (44.7)	1/76 (1.3)
Depierre, 2002 [12]	--	(6.7)
Perrot, 2005 [13]	33/114 (28.9)	2/114 (1.7)
Pezzetta, 2005 [14]	--	1/36 (3)
Van Schil, 2005 [15]	--	6/149 (4)
Brunelli, 2006 [16]	18/70 (26)	2/70 (2.9)

**TABELLA 2.** Mortalità e morbidità dopo chemio-radioterapia di induzione in studi di fase II-III

<b>Autore</b>	<b>Morbidità n / tot (%)</b>	<b>Mortalità n / tot (%)</b>
Fowler, 1993 [17]	8/13 (62)	3/13 (23)
Deutsch, 1994 [18]	3/16 (19)	3/16 (19)
Albain, 1995 [19]	20/63 (31)	2/63 (3.2)
Rice, 1995 [20]	11/36 (31)	4/36 (11)
De Camp, 2003 [21]	30/105 (31)	7/105 (6.6)
Stamatis, 2004 [22]	180/392 (46)	18/392 (4.6)
Semik, 2004 [23]	50/130 (38)	8/130 (6.2)
Albain, 2009 [24]	--	10/202 (5)
Pezzetta, 2005 [14]	--	2/46 (4)
Fujita, 2006 [25]	54/124 (43.5)	9/124 (7.3)
Galetta, 2006 [26]	4/29 (13.8)	(0)

sovente in pazienti sottoposti a pneumonectomia [10, 23, 27]. Tuttavia, negli ultimi anni, vari studi clinici hanno evidenziato una riduzione dei tassi di mortalità e morbilità passando all'1-2% per le lobectomie e meno del 6% per le pneumonectomie [13, 16, 28].

È indubbio che l'evolversi dei trattamenti neoadiuvanti (il passaggio dalle vecchie triplette con alti dosaggi di cisplatino alle nuove doppiette con una dose di cisplatino non superiore ai 70-75 mg/m<sup>2</sup>) caratterizzati da un aumento delle risposte obiettive e dalla riduzione delle tossicità proprie della chemioterapia, ha permesso negli ultimi 15 anni di ridurre l'estensione delle ablazioni chirurgiche e di migliorare i dati riguardanti morbilità e mortalità.

Quindi quanto esposto nei successivi paragrafi rappresenta più uno stimolo per i clinici ed i chirurghi toracici a selezionare i propri pazienti in base ad importanti parametri per lo più fisiopatologici che a condizionare la strategia terapeutica dei trattamenti neoadiuvanti. Quanto riportato dappresso rappresenta una conferma della necessità imprescindibile all'approccio multidisciplinare integrato "ab initio" del paziente allo stadio di malattia loco-regionale con la collaborazione di tutte le professionalità impegnate nella strategia terapeutica.

### COMPLICANZE RESPIRATORIE

La maggior parte dei pazienti sottoposti a resezione chirurgica polmonare per neoplasia polmonare sono fumatori e spesso presentano patologie croniche ostruttive polmonari o cardiovascolari. Di conseguenza, le complicanze polmonari e cardiovascolari (**Tabella 3**) [9-11, 13-15, 17, 21, 22] sono le più frequenti e rappresentano oltre l'85% di tutte le complicanze [10, 29, 30]. Il tasso di polmonite varia dal 3% al 19% (**Tabella 3**) ed è probabilmente legato ai differenti criteri utilizzati per la definizione della polmonite postoperatoria. Fattori che possono prevenire tale complicanza sono estubazione precoce, toilette bronco-polmonare mediante broncoscopia ed efficiente analgesia. Nella pratica clinica, il FEV1 predetto postoperatorio e la DLCO sono considerati potenziali elementi predittivi di complicanze respiratorie [10, 31].

In alcuni studi l'incidenza dell'ARDS è risultata più alta dopo chemioradioterapia neoadiuvante rispetto alla chemioterapia e soprattutto in pazienti sottoposti a pneumonectomia [14, 15, 17, 30, 32]. L'edema polmonare post-pneumonectomia compare di solito dopo 12-24 ore e vari meccanismi d'azione sono stati postulati quali l'incremento dei fluidi intra-operatori con conseguente sovraccarico ventricolare e del cir-

colo polmonare [30, 33], l'incremento delle tensione di ossigeno inspirato intraoperatorio in pazienti con deficit ventilatorio [17], e l'effetto dei chemioterapici e della radioterapia sulla membrana alveolo-capillare. Tali complicanze possono essere prevenute o ridotte mediante somministrazione di cortisonici [17, 21].

### COMPLICANZE CARDIOVASCOLARI

La presenza di pre-esistenti patologie cardiovascolari è un elevato fattore di rischio di mortalità postoperatoria soprattutto in pazienti sottoposti a pneumonectomia [30, 33]. Fenomeni aritmici sono presenti dal 4% al 18% dei pazienti (**Tabella 3**) e la coronaropatia rappresenta un importante fattore di rischio. L'incidenza dell'aritmia può inoltre essere conseguenza di inappropriato controllo del dolore, ipovolemia, anemia ed ipercoagulazione. Tuttavia la fibrillazione atriale è stata osservata anche in pazienti con coesistente polmonite ed insufficienza respiratoria [30]. L'età avanzata (> 70 anni) e le resezioni estese (pneumonectomia) sono risultate essere predittive di aritmia [30].

La tromboembolia polmonare dopo resezione polmonare è associata ad una alta mortalità soprattutto dopo pneumonectomia sebbene l'incidenza di episodi tromboembolici polmonari postoperatori è bassa, variabile tra lo 0% e l'1.7% [15, 30]. Doddoli [32] ha ipotizzato che le

**TABELLA 3.** Complicanze mediche dopo trattamento di induzione

Autore	ARDS n/tot (%)	Polmonite n/tot (%)	Atelettasia n/tot (%)	Aritmia n/tot (%)
Fowler, 1993 [17]	6/13 (46)	--	--	--
Martin, 2001 [10]	19/470 (4)	57/470 (12.1)	39/470 (8.3)	58/470 (12.3)
Doddoli, 2001 [9]	-	13/69 (19)	5/69 (7.2)	4/69 (5.7)
Siegenthaler, 2001 [11]	2/76 (2.6)	8/76 (10.5)	--	--
De Camp, 2003 [21]	3/98 (3)	3/98 (3)	--	18/98 (18)
Stamatis, 2004 [22]	7/392 (1.8)	19/392 (4.8)	17/392 (4.5)	41/392 (10.6)
Van Schil, 2005 [15]	4/149 (2.7)	9/149 (6)	4/149 (2.7)	13/149 (8.7)
Perrot, 2005 [13]	3/114 (2.6)	7/114 (6.1)	--	5/114 (4.4)
Pezzetta, 2005 [14]	8/82 (9.7)	4/82 (4.9)	--	--

morti improvvise senza una causa apparente in pazienti pneumonec-tomizzati dopo terapia di induzione possono essere causate da fenomeni tromboembolici. Utile, nella prevenzione, è la somministrazione profilattica di anticoagulanti con eparina a basso peso molecolare.

### COMPLICANZE CHIRURGICHE

I pazienti sottoposti a terapia di induzione presentano molto spesso un quadro di anemia che comporta la necessità di emotrasfusioni dopo l'intervento chirurgico; l'anemia ed il numero di sacche di emazie concentrate trasfuse rappresentano fattori di rischio di mortalità soprattutto dopo pneumonectomia [13, 30, 33].

Il trattamento di induzione, soprattutto se radio-chimioterapico, determina un incremento delle difficoltà tecniche operatorie per la presenza molto spesso di tenaci aderenze pleuro-parenchimali ed ispessimento ed imbibizione dei tessuti determinando un incrementato rischio di sanguinamento intraoperatorio e postoperatorio (**Tabella 4**) [9, 10, 13-15, 17, 21, 22] la cui incidenza (re-interventi) varia dallo 0.8% al 2.6% dei casi.

L'incidenza delle perdite aeree prolungate dopo lobectomia o bilobectomia nei pazienti sottoposti a terapia di induzione è più alta rispetto ai

**TABELLA 4.** Complicanze chirurgiche dopo trattamento di induzione

<b>Autore</b>	<b>BPF n/tot (%)</b>	<b>Empiema n/tot (%)</b>	<b>Sanguinamento n/tot (%)</b>	<b>Perdite aeree prolungate n/tot (%)</b>
Fowler, 1993 [17]	3/13 (23)	--	--	1/6 (16.6)
Martin, 2001 [10]	8/470 (1.7)	6/470 (1.3)	39/470 (8.3)	45/315 (14.2)
Doddoli, 2001 [9]	5/69 (7.2)	--	1/69 (1.4)	5/32 (16)
De Camp, 2003 [21]	3/98 (3)	--	1/98 (1)	13/98 (13)
Stamatis, 2004 [22]	16/392 (3.2)	6/392 (1.6)	10/392 (2.5)	34/244 (13.9)
Van Schil, 2005 [15]	5/149 (3.4)	11/149 (7.4)	4/149 (2.7)	12/149 (8)
Perrot, 2005 [13]	0/114 (0)	--	5/114 (4.4)	4/114 (3.5)
Pezzetta, 2005 [14]	4/82 (4.9)	--	--	--

BPF = Broncho-pleural fistula (Fistola bronco pleurica)

pazienti che non ricevono un trattamento neoadiuvante (**Tabella 4**). La causa è da imputare al danno tissutale indotto dalle radiazioni ed alla maggiore procedura di adesiolisi che è necessaria eseguire in pazienti sottoposti a terapia neoadiuvante. Le alterazioni indotte dalla chemioterapia o dalla radio-chemioterapia a livello delle strutture interlobari e linfonodali ilari provocano un incremento delle perdite aeree durante la liberazione delle scissure e l'asportazione dei linfonodi. L'incrementata degenza postoperatoria in questi pazienti variabile da 12 a 22 giorni conferma il diverso risultato chirurgico rispetto ai pazienti non chemio o chemio-radio trattati preoperatoriamente [9, 10, 14, 22, 27].

Nonostante i notevoli progressi nella gestione perioperatoria abbiano portato ad un miglioramento dei risultati chirurgici, la pneumonectomia continua ad essere associata ad un elevato tasso di complicanze e di mortalità postoperatoria [9, 17, 24, 30]. Martin [10] ha per primo segnalato l'incremento dei rischi della pneumonectomia dopo terapia di induzione riportando un 23.9% di mortalità a 3 mesi dopo pneumonectomia destra e nessuna mortalità dopo pneumonectomia sinistra. Molti altri autori hanno riportato un effetto avverso in pazienti sottoposti a pneumonectomia dopo chemioterapia [14, 27, 30, 32]. I risultati iniziali del North American Intergroup Trial 0139 hanno mostrato nel braccio sottoposto a chirurgia una mortalità del 22% (5/23) dopo pneumonectomia semplice e del 29% (9/31) dopo pneumonectomia complessa e di solo l'1% (1/98) dopo lobectomia. L'elevato tasso di mortalità dopo pneumonectomia destra può essere spiegato dall'incremento del già elevato rischio di fistola bronco-pleurica e di insufficienza respiratoria che si ha nelle procedure chirurgiche a destra.

L'incidenza delle fistole bronco-pleuriche nelle serie più recenti varia da 0% a 9% (**Tabella 5**) [10, 11, 13-15, 17, 22, 24, 32]. Il moncone bronchiale deve essere maneggiato con cura evitando devascularizzazione e l'eccessiva lunghezza. Un'estesa resezione bronchiale ed un'aggressiva linfadenectomia con asportazione di tutto il tessuto adipo-circostante associato alla devitalizzazione del tessuto peribronchiale e ad un'alta dose radioterapica sono considerati fattori favorevoli all'insorgenza di una fistola bronchiale. La più elevata frequenza di fistola bronchiale a destra può essere spiegata dalla differente anatomia caratterizzata da una maggior esposizione del moncone bronchiale nello spazio pleurico e dall'assenza di strutture mediastiniche di protezione rispetto a sinistra. La maggior parte dei chirurghi preferisce chiudere il bronco mediante suturatrice automatica e rinforzarlo con tessu-



**TABELLA 5.** Tassi di mortalità ed incidenza di fistola bronco-pleurica dopo trattamento di induzione e pneumonectomia

<b>Autore</b>	<b>N° di pneumonectomie</b>	<b>Mortalità %</b>	<b>BPF %</b>
Fowler, 1993 [17]	7	43	14
Martin, 2001 [10]	97	23.9	1.7
Siegenthaler, 2001 [11]	8	0	0
Stamatis, 2004 [22]	133	7.1	9
Doddoli, 2005 [32]	100	12	6
Perrot, 2005 [13]	27	1.8	0
Pezzetta, 2005 [14]	34	2.9	--
Van Schil, 2005 [15]	69	7.2	7.2
Albain, 2009 [24]	54	25	--

BPF = Broncho-pleural fistula (Fistola bronco pleurica)

to vitale di copertura (pericardio, vena azygos, muscolo intercostale, diaframma, tessuto adiposo mediastinico o omento) [9, 15, 22]. In alcuni casi sono utilizzate procedure alternative alla pneumonectomia con risparmio di parenchima polmonare come le tecniche di broncoplastica e di angioplastica [14, 15, 22] che sono accompagnate da un minor tasso di mortalità operatoria rispetto alla pneumonectomia (1.3% versus 5.3%).

**RACCOMANDAZIONI**

- In pazienti affetti da NSCLC N2 identificati preoperativamente dal punto di vista clinico-patologico, una valutazione oncologica multidisciplinare è raccomandata prima di iniziare un trattamento.

LIVELLO DI EVIDENZA IIB

GRADO DI RACCOMANDAZIONE B

- In pazienti affetti da NSCLC N2 identificati preoperativamente, un trattamento di induzione con regimi a base di platino seguito da chirurgia è fortemente raccomandato. Il trattamento chirurgico in questi pazienti non dovrebbe includere la pneumonectomia ma una lobectomia.

LIVELLO DI EVIDENZA IA

GRADO DI RACCOMANDAZIONE A

- In pazienti affetti da NSCLC N2 sottoposti ad un trattamento di induzione e ad intervento chirurgico resettivo si raccomanda una completa valutazione preoperatoria della funzionalità respiratoria e cardiovascolare allo scopo di valutarne i rischi postoperatori e prevenirne le complicanze correlate mediante una attenta gestione del paziente nel periodo postoperatorio.

LIVELLO DI EVIDENZA III

GRADO DI RACCOMANDAZIONE B

- In pazienti affetti da NSCLC N2 sottoposti ad un trattamento di induzione e ad intervento chirurgico resettivo si raccomanda di mettere in atto intraoperatoriamente le dovute precauzioni e tecniche chirurgiche per evitare le complicanze postoperatorie (perdita aerea prolungata, emorragie, fistole bronco-pleuriche ed empiema).

LIVELLO DI EVIDENZA III

GRADO DI RACCOMANDAZIONE B

**BIBLIOGRAFIA**

1. Roberts JR, Eustis C, DeVore RF, et al. Induction chemotherapy increases perioperative complications in patients undergoing resection for non-small cell lung cancer. *Ann Thorac Surg* 2001; 72:885-888.
2. Sonett JR, Krasna MJ, Suntharalingam M, et al. Safe pulmonary resection after chemotherapy and high dose thoracic radiation. *Ann Thorac Surg* 1999; 68:316-320.
3. Shaikh AY, Haraf DJ, Salama JK, et al. Chemotherapy and high dose radiotherapy followed by resection in locally advanced non-small cell lung cancer. *Am J Clin Oncol* 2007; 30:258-263.
4. Romano PS, Mark DH. Patient and hospital characteristics related to in-hospital mortality after lung resection. *Chest* 1992; 101:1332-1337.
5. Martini N, Kris MG, Flehinger LJ, et al. Preoperative chemotherapy for stage IIIA (N2), the Sloan Kettering experience with 136 patients. *Ann Thorac Surg* 1993; 55:1365-1374.
6. Rosell R, Gomez-Codina J, Camps C, et al. A randomized trial comparing preoperative chemotherapy plus surgery with surgery alone in patients with non-small cell lung cancer. *N Engl J Med* 1994; 330:153-158.
7. Roth JA, Fossella FV, Komaki R, et al. A randomized trial comparing preoperative chemotherapy and surgery with surgery alone in resectable stage IIIA non-small cell lung cancer. *J Natl Cancer Inst* 1994; 86:673-680.
8. Sugarbaker DJ, Herndorn J, Kohman LJ, et. Results of cancer and leukaemia group B protocol 8935: a multiinstitutional phase II trimodality trial for stage IIIA (N2) non-small cell lung cancer. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1995; 109:473-485.
9. Doddoli C, Thomas P, Thirion X, et al. Postoperative complications in relation with induction therapy for lung cancer. *Eur J Cardiothorac Surg* 2001; 20:385-390.
10. Martin J, Ginsberg RJ, Abolhoda A, et al. Morbidity and mortality after neoadjuvant therapy for lung cancer: the risk of right pneumonectomy. *Ann Thorac Surg* 2001; 72:1149-1154.
11. Siegenthaler MP, Pisters KM, Merriman KW, et al. Preoperative chemotherapy for lung cancer does not increase surgical morbidity. *Ann Thorac Surg* 2001; 71:1105-1112.
12. Depierre A, Milleron B, Moro-Sibilot D, et al. Preoperative chemotherapy followed by surgery compared with primary surgery in resectable stage I (except T1N0), II and IIIA non-small cell lung cancer. *J Clin Oncol* 2002; 20:247-253.
13. Perrot E, Guibert B, Mulsant P, et al. Preoperative chemotherapy does not increase complications after non-small cell lung cancer resection. *Ann Thorac Surg* 2005; 80:423-427.
14. Pezzetta E, Stupp R, Zouhair A, et al. Comparison of neoadjuvant cisplatin-based chemotherapy versus chemoradiotherapy followed by resection for stage IIIa (N2) NSCLC. *Eur J Cardiothorac Surg* 2005; 27:1092-1098.
15. Van Schil P, van Meerbeeck J, Kramer G, et al. Morbidity and mortality in surgery arm of EORTC 08941 trial. *Eur Resp J* 2005; 26:192-197.
16. Brunelli A, Xiumé F, Refai MA, et al. Gemcitabine-cisplatin chemotherapy before lung resection: a case-matched analysis of early outcome. *Ann Thorac Surg* 2006; 81:1963-1968.
17. Fowler WC, Langer CJ, Curran WJ, et al. Postoperative complications after combined neoadjuvant treatment of lung cancer. *Ann Thorac Surg* 1993; 55:986-989.
18. Deutsch M, Crawford J, Leopold K, et al. Phase II study of neoadjuvant chemotherapy and radiation therapy with thoracotomy in the treatment of clinically staged IIIA non-small cell lung cancer. *Cancer* 1994; 74:1243-1252.

19. Albain KS, Rusch VW, Crowley J, et al. Concurrent cisplatin/etoposide plus chest radiotherapy followed by surgery for stage IIIA (N2) and IIIB non-small cell lung cancer: major mature results of Southwest Oncology Group phase II study 8805. *J Clin Oncol* 1995; 13:1880-1892.
20. Rice TW, Adelstein DJ, Koka A, et al. Accelerated induction therapy and resection for poor prognosis stage III non-small cell lung cancer. *Ann Thorac Surg* 1995; 60:586-592.
21. De Camp MM, Rice TW, Adelstein DJ, et al. Value of accelerated multimodality therapy in stage IIIA and IIIB non-small cell lung cancer. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2003; 121:17-27.
22. Stamatis G, Eberhardt W, Pottgen C. Surgery after multimodality treatment for non-small cell lung cancer. *Lung Cancer* 2004; 45 (suppl 2):107-112.
23. Semik M, Riesenbeck D, Linder A, et al. Preoperative chemotherapy with and without additional radiochemotherapy: benefit and risk for surgery of stage III IIIA non-small cell lung cancer. *Eur J Cardiothorac Surg* 2004; 26:1205-1210.
24. Albain KS, Swann RS, Rusch VR, et al. Radiotherapy plus chemotherapy with or without surgical resection for stage III non-small-cell lung cancer: a phase III randomized controlled trial. *Lancet* 2009; 374:379-386.
25. Fujita S, Katakami N, Takahashi Y, et al. Postoperative complications after induction chemoradiotherapy in patients with non-small cell lung cancer. *Eur J Cardiothorac Surg* 2006; 29:896-901.
26. Galetta D, Cesario A, Margaritora S, et al. Multimodality treatment of unresectable stage III non-small cell lung cancer: interim analysis of a phase II trial with preoperative gemcitabine and concurrent radiotherapy. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2006; 131:314-321.
27. Venuta F, Anile M, Diso D, et al. Operative complications and early mortality after induction therapy for lung cancer. *Eur J Cardiothorac Surg* 2007; 31:714-718.
28. Gilligan D, Nicolson M, Smith I, et al. Preoperative chemotherapy in patient with resectable non-small cell lung cancer: results of the MRC LU22/NVALT2/EORTC 08012 multicenter randomised trial and update of systematic review. *Lancet* 2007; 369:1929-1937.
29. Van Meerbeeck JP, van Schil P, Seuan S, et al. Randomized controlled trial of resection versus radiotherapy after induction chemotherapy in stage IIIA N2 non-small cell lung cancer. *J Natl Cancer Inst* 2007; 99:442-450.
30. Bernard A, Deschamps C, Allen MS, et al. Pneumonectomy for malignant disease: factors affecting early morbidity and mortality. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2001; 121:1076-1082.
31. Leo F, Solli P, Spaggiari L, et al. Respiratory function test after chemotherapy: an additional risk factor for postoperative respiratory complications. *Ann Thorac Surg* 2004; 77:260-265.
32. Doddoli C, Barlesi F, Trousse D, et al. One hundred consecutive pneumonectomies after induction therapy for non-small cell lung cancer: an uncertain balance between risks and benefits. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2005; 130:416-425.
33. Harpole DH, De Camp MM, Daley J, et al. Prognostic models of thirty-day mortality and morbidity after major pulmonary resection. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1999; 117:969-979.

## NSCLC - STADIO IIIA PROBLEMATICHE NEI PAZIENTI ANZIANI ALLO STADIO IIIA

Il carcinoma polmonare è un tumore frequente nell'età avanzata. Difatti, oltre il 50% dei pazienti affetti da neoplasia polmonare ha più di 65 anni e circa il 30% ha più di 70 anni [1]. Il limite di età oltre il quale il paziente può essere definito anziano resta ancora controverso. Gli studi epidemiologici indicano i 65 anni come età limite per individuare un anziano, ma generalmente negli studi clinici vengono utilizzati i 70 anni, età in cui si cominciano ad evidenziare maggiormente i processi della senescenza [2]. Un altro aspetto da considerare è una ridotta funzionalità d'organo, soprattutto quella renale, epatica e midollare, che potrebbero determinare un incremento degli effetti collaterali correlati alla chemioterapia. A questo, vanno poi aggiunte le patologie concomitanti, soprattutto quelle cardiovascolari. Tutti fattori da tenere in considerazione per la chemioterapia adiuvante poiché essa si avvale di regimi a base di cisplatino con tutte le problematiche di tossicità ed infusione, come la necessità di iperidratazione, ad esso correlate. Ad oggi, sono pochi i dati sulla terapia adiuvante del carcinoma del polmone a piccole cellule (NSCLC) del paziente anziano e tutti provengono da analisi retrospettive. Infatti, la meta-analisi LACE (Lung Adjuvant Cisplatin Evaluation) condotta sui dati individuali di 4.584 pazienti inclusi in 5 studi randomizzati di chemioterapia adiuvante ha valutato i risultati in base all'età dei pazienti randomizzati. I pazienti sono stati suddivisi in tre gruppi in base alle seguenti fasce di età: 3.269 giovani (71% con età < 65 anni), 901 pazienti con età intermedia (20% con età tra 65 e 69 anni), e 414 anziani (9% con età > 70 anni). Hazard ratio (HR) di mortalità è stato per i giovani del 0.86, per la categoria intermedia 1.01, e per gli anziani 0.90. L'HR per la sopravvivenza libera da eventi è stato per i giovani 0.82, per la categoria intermedia 0.90, e per gli anziani 0.87. La percentuale di pazienti anziani che sono deceduti per cause non correlate al NSCLC è stata più elevata (12% nei giovani, 19% nella categoria intermedia, 22% negli anziani;  $p < .0001$ ). Anche in questa analisi non è stata riscontrata alcuna differenza in tossicità e gli anziani hanno ricevuto meno chemioterapia [3]. Alla luce di questi dati si conferma che la chemioterapia adiuvante a base

di cisplatino non dovrebbe essere preclusa agli anziani con NSCLC radicalmente operato solo in base all'età cronologica anche se rimangono perplessità sulla tollerabilità di schemi aggressivi contenenti platino negli anziani nella pratica clinica. Va comunque considerato che i dati nella popolazione > 75 anni sono molto esigui essendo pochi i pazienti con tale età inseriti negli studi clinici e che la scelta di effettuare il trattamento deve essere presa sempre con grande cautela (vedi anche capitolo: NSCLC Problematiche nei pazienti anziani agli stadi precoci).

Lo stadio IIIA include anche gruppi di pazienti, come ad esempio i IIIA-N2, che possono beneficiare di un trattamento neoadiuvante. Un'analisi condotta su 1.507 pazienti inclusi in studi randomizzati di terapia neoadiuvante ha evidenziato un vantaggio in sopravvivenza a favore della chemioterapia del 12% (HR 0.88, intervallo di confidenza al 95% 0.76-1.01,  $p = 0.07$ ), equivalente ad un miglioramento assoluto in sopravvivenza a 5 anni del 5% [4]. Purtroppo, ad oggi, non sono disponibili studi clinici di chemioterapia neoadiuvante nei pazienti anziani affetti da NSCLC. Questo tipo di approccio terapeutico essendo generalmente meglio tollerato di quella adiuvante potrebbe essere particolarmente interessante proprio nei pazienti anziani che potrebbero sopportarla meglio rispetto alla terapia standard post-operatoria. Per tutti i sottogruppi considerati, inclusa l'età essendo stati arruolati pazienti con un range fino a 90 anni, i risultati sono stati a favore del consolidamento con durvalumab. I dati di sopravvivenza e la tossicità tardiva forniranno ulteriori informazioni sul rapporto costo/efficacia di questa strategia terapeutica. Ovviamente occorre molta attenzione nel selezionare pazienti ultrasessantenni da sottoporre ad un trattamento così intensivo.

## RACCOMANDAZIONI

- Per i pazienti anziani (età 70-75 anni) affetti da NSCLC allo stadio IIIA radicalmente operato, con un buon performance status, in assenza di patologie concomitanti maggiori, con un buon recupero post-operatorio, la chemioterapia adiuvante con regimi a base di cisplatino è una opzione terapeutica.

LIVELLO DI EVIDENZA III

GRADO DI RACCOMANDAZIONE B

- Per i pazienti anziani (età > 75 anni) affetti da NSCLC allo stadio IIIA radicalmente operato, la chemioterapia adiuvante non è raccomandata.

LIVELLO DI EVIDENZA III

GRADO DI RACCOMANDAZIONE B

- Per i pazienti anziani (età 70-75 anni) affetti da NSCLC allo stadio IIIA, con un buon performance status, in assenza di patologie concomitanti maggiori, la chemioterapia neoadiuvante con regimi a base di cisplatino rappresenta una opzione terapeutica.

LIVELLO DI EVIDENZA IV

GRADO DI RACCOMANDAZIONE C

- Per i pazienti anziani (età > 75 anni) affetti da NSCLC allo stadio IIIA, la chemioterapia neoadiuvante non è raccomandata.

LIVELLO DI EVIDENZA IV

GRADO DI RACCOMANDAZIONE C

- Per i pazienti anziani (età > 65 anni) affetti da NSCLC allo stadio IIIA non operabile con PD-L1  $\geq 1\%$ , con un buon performance status, in assenza di patologie concomitanti maggiori ed in cui l'immunoterapia non è controindicata, il trattamento di consolidamento con durvalumab dopo chemio-radioterapia (almeno 2 cicli di chemioterapia) a dosi radicali concomitante è raccomandato.

LIVELLO DI EVIDENZA III

GRADO DI RACCOMANDAZIONE B

**BIBLIOGRAFIA**

1. Parkin DM, Bray F, Ferlay J, et al. Global cancer statistics, 2002. *CA Cancer J Clin* 2005; 55:74-108.
2. Balducci L. Geriatric oncology: challenges for the new century. *Eur J Cancer* 2000; 36:1741-1754.
3. Fruh M, Rolland E, Pigno JP, et al. Pooled analysis of the effect of age on adjuvant cisplatin-based chemotherapy for completely resected non-small-cell lung cancer. *J Clin Oncol* 2008; 26:3573-3681.
4. Gilligan D, Nicolson M, Smith I, et al. Preoperative chemotherapy in patients with resectable non-small cell lung cancer: results of the MRC LU22/NVALT 2/EORTC 08012 multicentre randomised trial and update of systematic review. *Lancet* 2007; 369:1929-1937.
5. Antonia SJ, Villegas A, Daniel D, et al. Durvalumab after chemoradiation in stage III non-small-cell lung cancer. *N Engl J Med* 2017; 377:1919-1929.





## NSCLC - STADIO IIIB-C

CHEMIO/RADIOTERAPIA CONCOMITANTE O SEQUENZIALE? COME SI INSERISCE L'IMMUNOTERAPIA?

144

QUALE CHEMIOTERAPIA IN ASSOCIAZIONE CON LA RADIOTERAPIA?

153

QUALE RADIOTERAPIA NEGLI STADI IIIB-C?

156

PROBLEMATICHE NEI PAZIENTI ANZIANI ALLO STADIO IIIB-C

165

## NSCLC - STADIO IIIB-C CHEMIO/RADIOTERAPIA CONCOMITANTE O SEQUENZIALE? COME SI INSERISCE L'IMMUNOTERAPIA?

I pazienti affetti da carcinoma del polmone non a piccole cellule (NSCLC) con interessamento delle stazioni linfonodali controlaterali alla lesione primitiva o con metastasi ai linfonodi scalenici o sopraclavari (N3) e quindi classificati come stadio IIIB-C, vengono esclusi da ogni trattamento chirurgico. Sebbene, tutti gli studi condotti hanno arruolato pazienti allo stadio IIIB secondo i precedenti TNM, nel complesso i risultati ottenuti sono comunque ancora trasferibili nella pratica clinica.

Con l'intento di migliorare il controllo del NSCLC localmente avanzato, alla sola radioterapia (RT) è stata proposta da molti anni l'integrazione della chemioterapia (CT). La CT contribuisce a migliorare il controllo a distanza della malattia, e l'utilizzo di chemioterapici dotati di un'azione radiosensibilizzante potenzia l'attività tumoricida della RT, favorendo così il controllo locale della malattia.

L'integrazione tra RT e CT apre, tuttavia, molte problematiche legate alla tossicità che l'adozione combinata dei due trattamenti rende talora inaccettabile. Per poter ottimizzare dunque tale integrazione, ottenendo il massimo risultato terapeutico con il minimo incremento di tossicità, sono stati proposti approcci diversi:

- trattamento sequenziale (CT seguita da RT)
- trattamento concomitante (CT + RT)
- trattamento misto sequenziale-concomitante (CT seguita da CT + RT)

### TRATTAMENTO SEQUENZIALE VERSUS RT

La combinazione sequenziale ha un suo razionale nel fatto che la CT agisce contro la diffusione sistemica della malattia, mentre la RT tratta la neoplasia a livello locale.

Evitando la concomitanza delle due metodiche, si riduce l'entità degli effetti tossici dovuti alla sommazione dei due trattamenti; tuttavia, la dilazione della RT potrebbe ridurre il controllo locale.

Diversi studi randomizzati hanno messo a confronto la RT da sola rispetto allo stesso trattamento preceduto da CT di induzione, ma l'interpretabilità dei dati è spesso limitata da "bias" di selezione e metodologici.

Gli studi con maggior numero di pazienti sono il CALGB 8433 [1] e lo studio intergruppo RTOG 88-08/ECOG 4588 [2]. Il primo è uno studio

di confronto tra RT standard (60 Gy) versus cisplatino + vinblastina per 2 cicli seguiti da radioterapia standard (60 Gy).

Tale studio ha evidenziato una superiorità del trattamento combinato in termini di sopravvivenza a 7 anni che era significativamente migliore per il gruppo dei pazienti trattato anche con la CT (14 versus 10 mesi) così come il tasso di sopravvivenza (17% versus 6 %) [1]. Il secondo studio prevedeva tre bracci di terapia: RT standard (60 Gy) versus cisplatino + vinblastina per 2 cicli seguiti da radioterapia standard (60 Gy) versus RT iperfrazionata (69,6 Gy).

Anche in questo caso è stato confermato il vantaggio dell'associazione CT + RT [2]. Pochi anni prima anche uno studio Europeo [3] che confrontava RT (65 Gy) versus vinblastina + lomustina + ciclofosfamide + cisplatino seguiti da RT (65 Gy) aveva dimostrato un sia pur limitato vantaggio del trattamento combinato rispetto alla RT da sola. I risultati dei principali studi randomizzati, confermati anche da due meta-analisi [4, 5], hanno definitivamente dimostrato un vantaggio dei trattamenti chemio-radioterapici rispetto alla sola radioterapia, in termini di sopravvivenza, con riduzione del rischio di morte del 10% e con un aumento della sopravvivenza a 5 anni del 2%.

### **TRATTAMENTO CONCOMITANTE VERSUS TRATTAMENTO SEQUENZIALE**

Dimostrato che l'aggiunta della CT alla RT impatta positivamente sulla sopravvivenza dei pazienti rispetto alla sola RT, sia con modalità sequenziale che con quella concomitante, ci si è chiesti se esistesse un vantaggio nell'utilizzare una combinazione rispetto ad un'altra.

Uno studio del 1999 [6] ha confrontato la combinazione sequenziale versus la concomitante di RT (56 Gy) e CT (mitomicina + vindesina + cisplatino), ottenendo un aumento della sopravvivenza mediana nel braccio del trattamento combinato ma elevata tossicità.

Pochi anni dopo un altro studio [7] ha randomizzato circa 400 pazienti in due bracci: combinazione sequenziale versus concomitante di RT (60 Gy) e CT (cisplatino + vinblastina). Come nel precedente studio, nonostante un aumento della sopravvivenza mediana per i pazienti in trattamento combinato, si è registrata un'eccessiva tossicità ematologica. Una meta-analisi ha confrontato 7 studi di CT/RT concomitante versus CT/RT sequenziale negli stadi IIIB (8).

I dati sono stati disponibili di 6 dei 7 studi individuati per un totale di 1205 pazienti. La CT/RT concomitante aumenta la tossicità esofagea di grado 3-4 dal 4 al 18%.

Non ci sono invece differenze per quanto riguarda la tossicità polmonare. Gli autori concludono che si evidenzia beneficio assoluto nella sopravvivenza a 3 anni a favore della CT/RT concomitante del 5.7%

(23.8% versus 18.1% ), mentre non ci sono chiare evidenze su quale sia la miglior CT da utilizzare.

Sebbene la tossicità sia superiore nella terapia concomitante RT/CT a base di platino, l'efficacia è superiore alla modalità sequenziale. Recentemente lo studio RTOG 0617 ha randomizzato 544 pazienti con stadio III inoperabile a 4 bracci di trattamento: CT con carboplatino + paclitaxel e RT concomitante a dosi standard (60 Gy); stessa combinazione ma con RT ad alte dosi (74 Gy); CT/RT concomitante a dosi standard + cetuximab; CT/RT concomitante a dosi alte + cetuximab. Lo studio prevedeva un disegno fattoriale 2x2 per valutare l'impatto sulla sopravvivenza sia della radioterapia ad alte dosi che del cetuximab. La sopravvivenza mediana è stata di 28.7 mesi nel braccio di CT/RT standard e 20.3 mesi nel braccio CT/RT a dosi alte (hazard ratio [HR] 1.38,  $p = 0.0004$ ): la sopravvivenza mediana è stata di 25.0 mesi per il gruppo che ha ricevuto il cetuximab e 24.0 mesi per i pazienti che non sono stati trattati con il cetuximab (HR 1.07,  $p = 0.29$ ). Non sono state registrate differenze in tossicità di grado  $> 3$  tra i gruppi di RT; mentre il gruppo che ha ricevuto il cetuximab ha riportato una più alta incidenza di tossicità serie rispetto ai pazienti che non sono stati trattati con il cetuximab ( $p < 0.0001$ ) [9]. In conclusione, questo studio ha riportato un effetto detrimentalmente sia per la RT ad alte dosi che per l'aggiunta del cetuximab. L'utilizzo della modalità concomitante dovrebbe essere uno standard nello stadio IIIB, pur non essendo sempre possibile nella pratica clinica per motivi organizzativi legati prevalentemente alle liste di attesa per la radioterapia.

### CHEMIO-RADIOTERAPIA MISTA

Visti i risultati della radioterapia concomitante nello stadio IIIB del NSCLC, diversi studi sono stati condotti per indagare l'efficacia e la fattibilità delle combinazioni definite 'miste', cioè combinando la terapia concomitante con una chemioterapia che precede (induzione) o segue (consolidamento) la fase di chemio-radioterapia.

Lo studio di fase II randomizzato CALGB 9431 [10] è stato disegnato per evidenziare l'attività e la tossicità di tre diversi regimi di CT basati sul cisplatino utilizzati in induzione e poi seguiti da RT e la stessa CT a dosaggi ridotti somministrati in concomitanza.

Tutti e tre i bracci di trattamento prevedevano 2 cicli di CT di induzione con cisplatino + un farmaco di nuova generazione (paclitaxel, gemcitabina, vinorelbina) a dose piena, seguiti da RT somministrata in contemporanea ad altri 2 cicli della stessa combinazione della chemioterapia di induzione ma a dosi ridotte.

I risultati dello studio hanno evidenziato dei tassi di risposta compresi tra il 67% (braccio con paclitaxel) ed il 74% (braccio con gemcitabina) ed una

tossicità esofagea di grado 3-4 compresa tra il 25% (braccio con vinorelbina) ed il 52% (braccio con gemcitabina). La sopravvivenza mediana è stata di 14.8-18.3 mesi con una sopravvivenza a 3 anni del 12-28%.

Nonostante il disegno dello studio (randomizzato, ma di fase II) e la conseguente non confrontabilità fra i tre diversi bracci, lo studio CALGB 94-31 ha permesso di stabilire il profilo di tossicità e di attività di un trattamento associato in modo sequenziale o concomitante con tre diversi farmaci.

I risultati della tossicità dimostrano però come questa metodica non sia facilmente applicabile nonostante dal punto di vista organizzativo risulti più conveniente di quella immediatamente concomitante.

Anche un più recente studio randomizzato [11] che ha confrontato la concomitanza di CT e RT con la sequenza seguita da concomitanza ha ottenuto un vantaggio non significativo per quest'ultima ( $p = 0.154$ ) ma a fronte di una maggiore tossicità midollare (**Tabella 1**).

Altri due studi, uno tedesco [12] ed uno italiano [13] hanno indagato l'efficacia della chemioterapia di induzione con cisplatino/carboplatino + docetaxel seguita da radio-chemio concomitante o sequenziale. Complessivamente l'unica tossicità rilevante è stata quella esofagea, con buoni risultati nella sopravvivenza mediana e nella sopravvivenza libera da progressione. A causa del numero limitato dei pazienti di questi quattro

**TABELLA 1.** Studi randomizzati di fase III tra chemio-radioterapia concomitante o sequenziale versus chemioterapia di induzione seguita da chemio-radioterapia concomitante nei pazienti affetti da NSCLC localmente avanzato

Studio	N. pz	Braccio di controllo	Braccio sperimentale	MS mesi	PFS mesi	Tossicità G 3-4 %
Vokes [11]	366	CBDCA+PAC/RT	CBDCA+PAC → CBDCA+PAC /RT	12 vs 14	7 vs 8	Esofagite 32 vs 36 Dispnea 14 vs 19
Huber [12]	303	CBDCA+PAC →RT	CBDCA+PAC → PAC/RT	14.1 vs 18.7	6.3 vs 11.5	Esofagite 6.5 vs 12.8
Ardizzoni [13]	151	CBDCA(CIS)+PAC →RT	CBDCA(CIS)+PAC →PAC/RT	13.1 vs 15.1	7.1 vs 8.4	Esofagite 3 vs 8

N. pz: numero pazienti; MS: sopravvivenza mediana; PFS: sopravvivenza libera da progressione; G: grado; CBDCA: carboplatino; PAC: paclitaxel; RT: radioterapia; CIS: cisplatino

studi è difficile trarre conclusioni rilevanti.

Utilizzare quindi la chemioterapia di induzione seguita da un trattamento concomitante potrebbe offrire un aumento di efficacia, ma sono necessari altri studi per valutarne il beneficio e la tossicità. Successivamente si è ipotizzato che facendo seguire una terapia di consolidamento al trattamento standard concomitante di CT/RT, si potesse riuscire ad ottenere risultati migliori di quelli ottenuti con il solo trattamento concomitante (**Tabella 2**). In uno studio di fase II di Belani et al. [14] che ha confrontato la sequenza di CT e RT (chiusa per problemi di arruolamento) versus CT seguita da CT/RT (chiusa per inefficacia) versus CT/RT seguita da consolidamento, quest'ultima ha confermato una migliore sopravvivenza (sopravvivenza mediana di 16 mesi con una sopravvivenza a 2 anni del 33%, senza vantaggio statistico) versus la sequenza opposta, anche se si è verificata un'importante tossicità non ematologica (28% di esofagite G3) e solo il 67% dei pazienti ha completato il trattamento.

Nel 2003 furono pubblicati i risultati finali dello studio di fase II dello SWOG 9504 [15], in cui 83 pazienti con NSCLC allo stadio IIIB furono trattati con due cicli di cisplatino-etoposide e RT concomitante e successivi 3 cicli di chemioterapia di consolidamento con docetaxel. I risultati furono estremamente interessanti con una sopravvivenza mediana di 26 mesi. Nello studio di fase III di conferma del gruppo HOG (Hoosier Oncology Group) [16]

**TABELLA 2.** Studi randomizzati di fase III tra chemio-radioterapia concomitante versus chemio-radioterapia concomitante seguita da chemioterapia sequenziale nei pazienti affetti da NSCLC localmente avanzato

Studio	N. pz	Braccio di controllo	Braccio sperimentale	MS mesi	PFS mesi	Tossicità braccio sperimentale G 3-4
Hanna [16]	203	CDDP+VP16/RT	CDDP+VP16/RT→ TXT	23.2 vs 21.2	NR	Neutropenia 10.9% Polmonite 9.6%
Fournel [17]	205	CDDP+VNR→ RT	CDDP+VP16/RT→ CDDP+TXT	14.5 vs 16.3	NR	Esofagite 23%

N. pz: numero pazienti; MS: sopravvivenza mediana; PFS: sopravvivenza libera da progressione; G: grado; CDDP: cisplatino; VP16: etoposide; VNR: vinorelbina; TXT: docetaxel; RT: radioterapia; NR: non riportato

alla combinazione concomitante iniziale di CT e RT i pazienti sono stati randomizzati a CT di consolidamento con docetaxel o osservazione.

La CT di consolidamento ha determinato un aumento della tossicità ma sopravvivenza e tempo alla progressione uguali a quelle del braccio di osservazione. Uno studio di fase III [17] nel 2005 ha randomizzato i pazienti tra CT-RT sequenziale e regime concomitante con cisplatino-etoposide seguito da CT di consolidamento con cisplatino-vinorelbina. I risultati non statisticamente significativi, sono a favore del braccio con il consolidamento.

I dati a nostra disposizione non sembrano dimostrare che utilizzare chemioterapia di consolidamento dopo RT-CT concomitante determini un vantaggio significativo a fronte di un aumento della tossicità. Il ruolo della chemioterapia di consolidamento dopo terapia sequenziale necessita di ulteriori conferme ed attualmente sembra aumentare comunque la tossicità in modo importante.

### **CRITERI DI VALUTAZIONE MULTIDISCIPLINARE PER CT-RT CONCOMITANTE VS SEQUENZIALE**

Caratteristiche del paziente candidato a CT-RT CONCOMITANTE: età < 75 anni, ECOG-PS 0-1, assenza di comorbidità rilevanti, assenza di calo ponderale < 10 kg nell'ultimo mese, sufficiente funzionalità respiratoria, buona compliance del paziente ad aderire a un programma intensivo di trattamento. Qualora il piano di cura radioterapico, a causa della posizione e del diametro/volume della lesione, non rispetti adeguati constraints di dose (polmone: mean lung dose < 20 Gy, V20 < 35%; esofago: dose media < 34 Gy) è indicato modificare la terapia combinata da concomitante a sequenziale.

Caratteristiche del paziente candidato a CT-RT SEQUENZIALE: età > 75 anni, ECOG-PS 2, presenza di comorbidità cardiache e/o respiratorie, calo ponderale > 10 kg nell'ultimo mese, scarsa compliance del paziente. L'indicazione ad un trattamento radiante, con accettabili rischi di complicanza, prevede il rispetto di adeguati constraints di dose (polmone: mean lung dose < 20 Gy, V20 < 35%; esofago: dose media < 34 Gy).

Lo studio di fase III, START, ha valutato il ruolo del tecemotide (L-BLP25), immunoterapico diretto contro la glicoproteina mucina 1 (MUC1), in pazienti con NSCLC allo stadio III inoperabile, come terapia di consolidamento dopo CT-RT. I dati di tale studio non hanno evidenziato alcun vantaggio dall'impiego del tecemotide anche se una migliore sopravvivenza è stata riportata nel gruppo di pazienti che avevano ricevuto la CT-RT concomitante [18]. Pertanto, in base ai risultati di questo studio lo sviluppo di tecemotide è stato sospeso.

## IMMUNOTERAPIA DI CONSOLIDAMENTO

Lo studio di fase III PACIFIC [19], ha randomizzato, con rapporto 2:1, 713 pazienti allo stadio IIIA-B non resecabili, secondo il TNM 7, con performance status 0-1, a ricevere, dopo chemio-radioterapia di induzione terapia di consolidamento con durvalumab, anticorpo monoclonale diretto contro PD-L1 (programmed death-ligand 1) versus placebo per 12 mesi. Gli obiettivi primari erano la sopravvivenza libera da progressione (PFS) e la sopravvivenza globale (OS). La PFS mediana è stata di 17.2 mesi nel braccio trattato con durvalumab e 5.6 mesi nel braccio placebo (HR 0.51; 95% CI 0.41-0.63) [20]. La tossicità di grado 3-4 è stata del 30.5% versus 26.1%, rispettivamente con la temuta tossicità polmonare del 4.8% versus 2.6%. Per tutti i sottogruppi considerati, inclusi gli stadi IIIA non resecabili, i risultati sono stati a favore del consolidamento con durvalumab. I dati di sopravvivenza e la tossicità tardiva forniranno ulteriori informazioni sul rapporto costo/efficacia di questa strategia terapeutica. Alla luce di questi risultati il durvalumab è stato registrato da FDA e EMA ed è rimborsabile in Italia, tuttavia con la limitazione di utilizzo nei pazienti il cui tumore abbia una espressione del PD-L1 pari o superiore all'1%, dovuta ad una analisi di sottogruppo post-hoc non pre-pianificata richiesta da EMA. Il trattamento con durvalumab è approvato e rimborsato dopo chemio-radioterapia concomitante o sequenziale, pur in assenza di dati solidi pubblicati relativamente all'utilizzo di durvalumab dopo trattamento sequenziale (lo studio PACIFIC-6 è in corso in questo setting specifico).

ottenere risultati il più possibile sovrapponibili a quelli dello studio PACIFIC, tutti i pazienti dovrebbero essere sottoposti a rivalutazione clinico-strumentale mediante TC total body con m.d.c entro 14-28 giorni dalla fine del trattamento chemio-radioterapico, in modo da confermare l'eventuale quadro di risposta o stabilità di malattia e consentire l'inizio dell'immunoterapia di consolidamento in un arco di tempo compreso fra 14 giorni e 6 settimane dal termine del suddetto trattamento. Il trattamento con durvalumab deve essere eseguito per un massimo di 12 mesi, in assenza di progressione della malattia o comparsa di tossicità inaccettabile.

Si raccomanda di continuare il trattamento nei pazienti clinicamente stabili con iniziale evidenza di progressione di malattia fino a che la progressione di malattia venga confermata.

In assenza di dati, durvalumab deve essere usato con cautela e dopo attenta valutazione del potenziale rapporto rischio/beneficio per ogni singolo soggetto in alcune popolazioni particolari: ECOG PS 2; malattia autoimmune attiva o precedentemente documentata entro 2 anni dall'inizio dell'immunoterapia; anamnesi positiva per immunodeficienza; anamnesi per reazioni avverse immuno-mediate severe; patologie che richiedano l'immunosoppressione sistemica, eccetto la dose fisiologica di corticosteroidi sistemici ( $\leq 10$  mg/giorno di prednisone o equivalente); tubercolosi attiva, epatite B o C, infezione da HIV o vaccinazione con vaccino vivo attenuato entro 30 giorni prima o dopo l'inizio del trattamento immunoterapico.



**RACCOMANDAZIONI**

- **Nei pazienti affetti da NSCLC allo stadio IIIB-C il trattamento combinato chemio-radioterapico concomitante è raccomandato quando tecnicamente fattibile e in pazienti selezionati con buone condizioni generali e assenza di comorbidità.**

LIVELLO DI EVIDENZA **IB**

GRADO DI RACCOMANDAZIONE **A**

- **Nei pazienti affetti da NSCLC allo stadio IIIB-C non candidabili ad un trattamento combinato concomitante chemio-radioterapico è raccomandato un trattamento chemio-radioterapico sequenziale.**

LIVELLO DI EVIDENZA **IA**

GRADO DI RACCOMANDAZIONE **A**

- **Nei pazienti affetti da NSCLC allo stadio IIIB-C non sono raccomandati i trattamenti chemioterapici di induzione e di consolidamento rispetto al trattamento combinato chemio radioterapico.**

LIVELLO DI EVIDENZA **IC**

GRADO DI RACCOMANDAZIONE **B**

- **Nei pazienti affetti da NSCLC allo stadio IIIB-C con espressione di PD-L1 pari o superiore all'1%, in risposta o stabilità di malattia dopo un trattamento chemio-radioterapico (almeno 2 cicli di chemioterapia) a dosi radicali, il trattamento di consolidamento con durvalumab è raccomandato in pazienti in cui l'immunoterapia non è controindicata. Il trattamento con durvalumab deve essere avviato entro 6 settimane dal termine del trattamento chemio-radioterapico, e proseguito per 12 mesi, in assenza di progressione o di tossicità inaccettabile.**

LIVELLO DI EVIDENZA **IA**

GRADO DI RACCOMANDAZIONE **A**

## BIBLIOGRAFIA

1. Dillman RO, Herndon J, Seagren SL, et al. Improved survival in stage III NSCLC: seven-year follow up of Cancer and Leukemia Group B (CALGB) 8433 trial. *J Natl Cancer Inst* 1996; 88:1210-1215.
2. Sause W, Kolesar P, Taylor S, et al. Final results of phase III trial in regional advanced unresectable NSCLC: Radiation Therapy Oncology Group, Eastern Cooperative Oncology Group, Southwest Oncology Group. *Chest* 2000; 117:358-364.
3. Le Chevalier T, Arriagada R, Quiox E, et al. Radiotherapy alone versus combined chemotherapy and radiotherapy in unresectable NSCLC. *Lung Cancer* 1994; 10:S239-S244.
4. Non Small Cell Lung Cancer Collaborative Group. *Cochrane database syst rev* 2000; CD002139.
5. Okawara G, Mackay JA, Evans WK. Management of unresected stage III NSCLC: a systematic review. *J Thorac Oncol* 2006; 1:377-393.
6. Furuse K, Fukuoka M, Kawahara M, et al. Phase III study of concurrent versus sequential thoracic radiotherapy in combination with mitomycin, vindesine and cisplatin in unresectable stage III non small cell lung cancer. *J Clin Oncol* 1999; 17:2692-2699.
7. Curran WG, Paulus R, Langer CJ, et al. Sequential vs. concurrent chemoradiation for stage III non-small cell lung cancer: randomized phase III trial RTOG 9410. *J Natl Cancer Inst* 2011; 103:1452-1460.
8. Aupérin A, Le Péchoux C, Rolland E, et al. Meta-analysis of concomitant versus sequential radiochemotherapy in locally advanced non-small-cell lung cancer. *J Clin Oncol* 2010; 28:2181-2190.
9. Bradley JD, Paulus R, Komaki R et al. Standard-dose versus high-dose conformal radiotherapy with concurrent and consolidation carboplatin plus paclitaxel with or without cetuximab for patients with stage IIIA or IIIB non-small-cell lung cancer (RTOG 0617): a randomised, two-by-two factorial phase 3 study. *Lancet Oncol* 2015; 16:187-199.
10. Vokes EE, Herndon JE, Crawford J, et al. Randomized phase III study of cisplatin with gemcitabine or paclitaxel or vinorelbine as induction chemotherapy followed by concomitant radio-chemotherapy for stage IIIB non small cell lung cancer: Cancer and Leukemia Group B Study 9431. *J Clin Oncol* 2002; 20:4191-4198.
11. Vokes EE, Herndon JE, Kelley MJ, et al. Induction chemotherapy followed by concomitant chemoradiotherapy vs CT/RT alone for regional advanced unresectable NSCLC. *Cancer and Leukemia Group B. J Clin Oncol* 2007; 25:1698-1704.
12. Huber RM, Flentje M, Schmidt M, et al. Simultaneous chemoradiotherapy compared with radiotherapy alone after induction chemotherapy in inoperable stage IIIA or IIIB NSCLC: study CTRT99/97 by the Bronchial Carcinoma Therapy Group. *J Clin Oncol*, 2006; 24:4397-4404.
13. Ardizzoni A, Boni L, Sclero T, et al. Induction chemotherapy followed by thoracic irradiation with or without concurrent chemotherapy in locally advanced inoperable NSCLC: a randomized phase III trial. *J Clin Oncol* 2008; 26(15S):402s (abstr 7520).
14. Belani CP, Choy H, Bonomi P, et al. Combined chemoradiotherapy regimens of paclitaxel and carboplatin for locally advanced non small cell lung cancer. A randomized phase II locally advanced multi-modality protocol. *J Clin Oncol* 2005; 23:5883-5891.
15. Gandara DR, Chansky K, Albain KS, et al. Consolidation docetaxel after concurrent chemoradiotherapy in stage IIIB non-small-cell lung cancer: phase II Southwest Oncology Group Study S9504. *J Clin Oncol* 2003; 21:2004-2010.
16. Hanna N, Neubauer M, Yiannoutsos C. Phase III study of cisplatin, etoposide and concurrent chest radiation with or without consolidation docetaxel in patients with inoperable stage III NSCLC: The Hoosier Oncology Group and U.S. Oncology. *J Clin Oncol*, 2008; 26:5755-5760.
17. Fournel P, Robinet G, Thomas P, et al. Randomized phase III trial of sequential chemoradiotherapy compared with concurrent chemoradiotherapy in locally advanced NSCLC: Groupe Lyon-Saint-Etienne d' Oncologie Thoracique NPC 95-01 Study. *J Clin Oncol* 2005; 23:5910-5917.
18. Mitchell P, Thatcher N, Socinski MA, et al. Tecemotide in unresectable stage III non-small-cell lung cancer in the phase III START study: updated overall survival and biomarker analyses. *Ann Oncol* 2015;26:1134-1142.
19. Antonia SJ, Villegas A, Daniel D, et al. Durvalumab after chemoradiotherapy in stage III non-small-cell lung cancer. *N Engl J Med* 2017; 377:1919-1929.
20. Antonia SJ, Villegas A, Daniel D, et al. Overall Survival with Durvalumab after Chemoradiotherapy in Stage III NSCLC. *N Engl J Med* 2018; 379:2342-2350.
21. Gray JE, Villegas A, Daniel D, et al. Brief report: Three-year overall survival with durvalumab after chemoradiotherapy in Stage III NSCLC - Update from PACIFIC. *J Thorac Oncol* 2019, 15(2): 288-293.

## NSCLC - STADIO IIIB-C QUALE CHEMIOTERAPIA IN ASSOCIAZIONE CON LA RADIOTERAPIA?

Su quale sia la migliore scelta di farmaci da utilizzare insieme alla radioterapia nel trattamento del carcinoma del polmone non a piccole cellule (NSCLC) allo stadio III si dibatte da diverso tempo.

Nel 2004 uno studio di fase III [1] ha evidenziato come il cisplatino sia, in questo gruppo di pazienti, sicuramente più efficace del carboplatino. Una meta-analisi del 1995 [2] ha considerato gli studi di confronto tra la radioterapia da sola versus la stessa associata alla chemioterapia, in particolare contenente il cisplatino che è notoriamente un ottimo radio sensibilizzante. L'aggiunta della chemioterapia ha ridotto significativamente il rischio di morte ( $p = 0.005$ ), determinando un beneficio sulla sopravvivenza e sul tasso di risposte.

In due recenti studi di fase III, l'impiego di farmaci di terza generazione ha dimostrato un vantaggio significativo in termini di sopravvivenza [3] o di riduzione delle tossicità [4] rispetto agli schemi con vecchi farmaci, dimostrando la fattibilità e l'efficacia delle nuove associazioni. Lo studio di fase II randomizzato PulmonART [5] ha indagato il ruolo del cisplatino e del docetaxel in 70 pazienti in stadio IIIA/B sottoposti a radiochemioterapia preceduta o seguita da chemioterapia. I due bracci hanno mostrato uguale tossicità esofagea, ma un più alto tasso di neutropenia nel braccio di consolidamento (20% versus 40%).

Invece nel 2008 Hanna [6] in uno studio di fase III, non ha confermato il beneficio del docetaxel somministrato dopo una iniziale concomitanza di chemioterapia e radioterapia con i tassi di tossicità che sono stati a sfavore del braccio con il consolidamento.

Nel 2002 Vokes et al. [7] ha pubblicato i risultati di uno studio di fase II randomizzato in cui ha valutato 3 diversi regimi di chemioterapia di induzione (cisplatino associato a vinorelbina, gemcitabine o paclitaxel), seguiti da radio-chemioterapia concomitante con gli stessi farmaci. I tassi di risposta, la tossicità e la mediana di sopravvivenza sono stati simili in tutti i gruppi.

Lo stesso autore [8] pochi anni dopo ha randomizzato 366 pazienti a radiochemioterapia concomitante con carboplatino-taxolo o a 2 cicli di chemioterapia di induzione con carboplatino-paclitaxel seguiti da radiochemioterapia concomitante con lo stesso regime di chemioterapia.

pia. Non è stato evidenziato nessun vantaggio dall'aggiunta della chemioterapia di induzione.

Visto lo scarso numero di studi randomizzati, non è noto quale sia il regime chemioterapico ottimale da somministrare nell'approccio concomitante.

La combinazione cisplatino-etoposide è stata a lungo studiata ed è usata di routine negli Stati Uniti. In due studi di fase II dello South West Oncology Group (SWOG) [9, 10] 2 cicli di cisplatino-etoposide sono stati somministrati in concomitanza alla radioterapia seguita da cisplatino-etoposide o da cisplatino-docetaxel.

I tassi di risposta sono stati soddisfacenti in entrambi i casi, a fronte di un'accettabile tossicità.

Dagli studi presentati si evince come la scelta del tipo di chemioterapia da associare alla radioterapia nel trattamento del NSCLC allo stadio IIIB non abbia uno standard, anche se la scelta dovrebbe essere per una doppietta contenente platino.

## RACCOMANDAZIONI

- **Nei pazienti affetti da NSCLC allo stadio IIIB-C si raccomanda, in combinazione alla radioterapia, la somministrazione di un regime chemioterapico costituito da una doppietta contenente platino.**

LIVELLO DI EVIDENZA IA

GRADO DI RACCOMANDAZIONE A

**BIBLIOGRAFIA**

1. Hotta K, Matsuo K, Ueoka H. Meta-analysis of randomized clinical trials comparing cisplatin to carboplatin in patients with advanced NSCLC. *J Clin Oncol* 2004; 22:3852-3859
2. Non Small Cell Lung Cancer Collaborative Group: Chemotherapy in NSCLC: a meta-analysis using update data on individual patients from 52 randomized clinical trial. *BMJ* 1995; 311:889-890.
3. Segawa Y, Kiura K, Takigawa N et al: Phase III Trial Comparing Docetaxel and Cisplatin Combination Chemotherapy With Mitomycin, Vindesine, and Cisplatin Combination Chemotherapy With Concurrent Thoracic Radiotherapy in Locally Advanced Non-Small-Cell Lung Cancer: OLCSG 0007 *J Clin Oncol*, 28:3299-3306, 2010 .
4. Yamamoto N, Nakagawa K, Nishimura Y et al: Phase III Study Comparing Second- and Third-Generation Regimens With Concurrent Thoracic Radiotherapy in Patients With Unresectable Stage III Non-Small-Cell Lung Cancer: West Japan Thoracic Oncology Group WJTOG0105 *J Clin Oncol*, 28:3739-3745, 2010.
5. Van Meerbeeck JP, Meersschout S, De Pauw R. Modern radiotherapy as part of combined modality treatment in locally advanced NSCLC: present status and future prospects. *Oncologist* 2008; 13:700-708.
6. Hanna N, Neubauer M, Yiannoutsos C. Phase III study of cisplatin, etoposide and concurrent chest radiation with or without consolidation docetaxel in patients with inoperable stage III NSCLC: The Hoosier Oncology Group and U.S. Oncology. *J Clin Oncol* 2008; 26:5755-5760.
7. Vokes EE, Herndon II JE, Crawford J, et al. Randomized phase II study of cisplatin with gemcitabine or paclitaxel or vinorelbine as induction chemotherapy followed by concomitant chemoradiotherapy for stage IIIB NSCLC: CALGB study 9431. *J Clin Oncol* 2002; 20:4191-4198.
8. Vokes EE, Herndon II JE, Kelley MJ, et al. Induction chemotherapy followed by chemoradiotherapy compared with chemoradiotherapy alone for regionally advanced unresectable stage III NSCLC: CALGB. *J Clin Oncol* 2007; 25:1698-1704.
9. Gandara DR, Chansky K. Long term survival with concurrent chemoradiation therapy followed by consolidation docetaxel in stage IIIB NSCLC: a phase II Southwest Oncology Group Study (S9504). *Clin Lung Cancer* 2006; 8:116-121.
10. Albain KS, Crowley JJ, Turrisi AT 3rd, et al. Concurrent cisplatin, etoposide and chest radiotherapy in pathologic stage IIIB NSCLC: a southwest Oncology Group phase II study, SWOG 9019. *J Clin Oncol* 2002; 20:3454-3460.

## NSCLC - STADIO IIIB-C QUALE RADIOTERAPIA NEGLI STADI IIIB-C?

La terapia standard nei pazienti affetti da carcinoma del polmone non a piccole cellule (NSCLC) localmente avanzato inoperabile è rappresentata storicamente dalla radioterapia seppur con controllo di malattia piuttosto limitato e con mediana di sopravvivenza intorno a 10-12 mesi e di sopravvivenza a 5 anni intorno al 10%. Uno studio randomizzato ha comunque dimostrato un vantaggio per la radioterapia vs la sola terapia di supporto [1]. Oggi il trattamento standard prevede la combinazione di chemio e radioterapia possibilmente concomitante o sequenziale. Vediamo però che tipo di radioterapia deve essere utilizzata.

Fino a pochi anni fa, anche la tecnica radioterapica era abbastanza standardizzata con una dose generalmente somministrata alla neoplasia di 60 Gy in 30 frazioni, 5 frazioni alla settimana, ed alle stazioni linfonodali ilari mediastiniche e sopraclavari a-d una dose fra 45-50 Gy, con una tecnica di trattamento molto semplice, generalmente 2 campi contrapposti antero-posteriori fino al raggiungimento della dose massima accettabile per il midollo spinale (45-50 Gy) e poi campi obliqui contrapposti [2]. Alla fine degli anni '80 quando il follow-up consisteva nella sola radiografia convenzionale, si pensava che il controllo locale di malattia con tale tecnica raggiungesse il 50% [3], mentre successivamente con l'introduzione della tomografia computerizzata (TC) e broncoscopia ci si accorse che era inferiore al 20% [4]. Per tale motivo, numerose modifiche e miglioramenti della tecnica radioterapica sono stati introdotti per aumentare l'efficacia nel controllo locale.

È considerato eleggibile a trattamento radioterapico a scopo curativo il paziente affetto da NSCLC IIIB, dimostrato cito-istologicamente, con indice di Karnofski (KPS) > 90, la cui stadiazione comprenda necessariamente una tomografia ad emissione di positroni (PET) o, meglio, una PET-TC e, se possibile, una valutazione mediastinoscopica o biptica transesofagea o bronchiale ecoguidata dei linfonodi aumentati di volume alla TC e negativi alla PET. Inoltre il paziente deve essere sottoposto ai test ematologici ed alle prove di funzionalità cardiaca e soprattutto respiratoria, con valutazione della FEV1 e DLCO, i cui limiti di accettabilità sono variabili a secondo del volume della neoplasia e, pertanto, della percentuale di parenchima polmonare sottoposto alle alte dosi di radioterapia.

Attualmente la radioterapia standard è quella 3D conformazionale accom-

pagnata da sofisticata pianificazione TC sebbene nessuno studio randomizzato abbia confrontato la 3D conformazionale con la RT convenzionale. La RT conformazionale, già precedentemente ottenibile previa lunga e difficoltosa preparazione di schermi personalizzati con leghe bassifondenti in piombo, oggi è facilmente realizzabile per l'introduzione ormai ubiquitaria nei nuovi acceleratori lineari del "Multileaf", un sistema di lamelle del diametro da 5 a 10 mm, che conformano il campo opportunamente per la corretta irradiazione del target ed il rispetto degli organi sani [5].

È stato infatti dimostrato che una pianificazione 2D come nella RT convenzionale può causare un errore di trattamento del volume bersaglio in oltre il 10% dei pazienti trattati, inficiando le possibilità terapeutiche della tecnica [6]. Infatti già negli anni '70 si affermava che l'irradiazione subottimale del 5% di una neoplasia polmonare poteva causare un fallimento terapeutico in almeno il 20% dei casi [7].

Invece, la RT 3D conformazionale riduce il rischio di "geographical miss" e permette un incremento di dose al volume bersaglio con risparmio degli organi critici: polmone, esofago e cuore (**Tabella 1**) [5].

**TABELLA 1.** Limiti di dose di radioterapia 3D erogata da rispettare per organo critico [5]

	<b>Parametro</b>	<b>Limite</b>
Midollo spinale	Dmax	<45-50 Gy
Polmoni bilaterali (-GTV)	V5	<42%
	V20	<31%
	V30	<18%
	MLD	<20 Gy
Polmone omolaterale (-GTV)	V20	<52%
	V30	<39%
Esofago	V35	<50%
	V50	<40%
	V70	<20%
	MED	<34 Gy
Cuore	V50	<40%

Del resto nello studio RTOG 7301 è stato dimostrato che per ogni 10 Gy di incremento di dose il controllo locale aumenta di circa il 15% e la sopravvivenza del 7% [8]. Pertanto, è ormai indispensabile un incremento delle dosi alla neoplasia per aumentare le possibilità di successo terapeutico. Inoltre gli studi in vitro hanno dimostrato che una dose tumoricida in almeno il 50% dei casi è 84,5 Gy [9], dose elevata difficilmente compatibile con i limiti dovuti alla presenza di organi critici.

Numerosi altri studi hanno esaminato la possibilità dell'incremento di dose, alcuni fino a superare i 100 Gy [10]. Alcuni studi di fase II hanno testato una dose di 74 Gy in concomitanza con la CT, con incremento del controllo locale e della sopravvivenza fino a 22 mesi ma è necessaria la conferma in studi randomizzati [11].

Infatti, nonostante il razionale sostenuto da numerosi studi prospettici di fase II volti a valutare l'utilità di una intensificazione della dose radioterapica (74 Gy), recentemente lo studio prospettico di fase III RTOG 0617 ha visto chiudere prematuramente all'analisi ad interim il braccio sperimentale con alte dosi. I dati di tale studio hanno evidenziato una miglior sopravvivenza globale e un miglior controllo locale con la dose di 60 Gy rispetto ai 74 Gy [12]. Pertanto, la dose minima di 60 Gy in 30 frazioni deve ancora essere considerata come la dose standard nel trattamento radicale del NSCLC localmente avanzato.

Un altro modo per incrementare l'efficacia del trattamento radiante è stato dimostrato essere anche la riduzione della durata complessiva del trattamento utilizzando frazionamenti atipici come la RT iperfrazionata o l'accelerata, che, ripetendo il trattamento radioterapico più volte al giorno, somministrano dosi giornaliere superiori al convenzionale [13].

La radioterapia iperfrazionata (più frazioni al giorno a dosi singole inferiori alle convenzionali generalmente < 1.5 Gy, e dosi totali generalmente superiori) non si è dimostrata significativamente più efficace della CT-RT concomitante (RTOG 9410) [14].

La radioterapia accelerata sperimentata nello studio randomizzato CHART (Continuous Hyperfractionated Accelerated Radiotherapy) ha impiegato 3 frazioni da 1.5 Gy fino a 54 Gy 7 giorni a settimana vs 60 Gy con frazionamento convenzionale [15]. Tale studio dimostrava un incremento della sopravvivenza a 2 anni del 9% (29 versus 29%) e del 5% a 5 anni (12 versus 7%) con un miglioramento paragonabile all'azione del platino in questo gruppo di pazienti, seppur con le ovvie



difficoltà organizzative e logistiche di un trattamento RT ripetuto 3 volte al giorno.

Le altre forme di radioterapia accelerata HART o CHARTWEL, entrambe con interruzioni dei trattamenti radioterapici nel weekend, non hanno mostrato vantaggi rispetto al trattamento convenzionale [16].

La radioterapia cosiddetta “split course” o “sandwich” (RT – interruzione per CT – RT) non deve essere usata nei trattamenti curativi [16].

L'ultima forma di frazionamento atipico è la radioterapia ipofrazionata, caratterizzata da elevate dosi/frazione ripetute poche volte, di cui l'esempio caratteristico è la radioterapia stereotassica body (per cui si rimanda alla RT nei pazienti agli stadi iniziali inoperabili per comorbidità) o il trattamento palliativo in 2 frazioni.

È importante però, per non compromettere l'efficacia del trattamento, ridurne od evitarne interruzioni, specie se concomitante, per cui vanno definiti alcuni limiti di dose per ciascun organo critico, che possono essere modificati ed adattato però in base alla tecnica radioterapica utilizzata [17].

La radioterapia 3D conformazionale è un processo “multi-step” tanto efficace e preciso quanto lo è il suo “step” peggiore (18). Gli “step” sono: riproducibilità del posizionamento del paziente, utilizzo di TC-simulatore dedicato, valutazione del movimento respiratorio della neoplasia e modalità di controllo e riduzione, definizione del volume bersaglio, pianificazione del trattamento, esecuzione del trattamento e valutazione della risposta e degli effetti collaterali. Per quanto concerne l'immobilizzazione del paziente, che ovviamente deve essere identica in fase di simulazione e di terapia, è consigliabile l'utilizzo di una barra a T ed un sistema personalizzato di immobilizzazione degli arti superiori (posti in alto ai lati della testa) del tipo cuscini a vuoto o “alpha-cradle” [18].

La simulazione del trattamento dovrebbe essere preferenzialmente eseguita su un TC-simulatore dedicato con posizionamento dell'isocentro durante la procedura (simulazione virtuale “on line”), eventualmente anche con utilizzo di mezzo di contrasto (mdc) endovena per facilitare il “contouring”, con pianificazione però eseguita su scansioni senza mdc per evitare errori dosimetrici legati all'utilizzo del mdc [19]. È fortemente consigliato, se non indispensabile, la fusione con la PET o PET-TC (eseguita nella stessa posizione di trattamento) o l'utilizzo di PET-TC simulatori [20].

La TC deve essere una TC almeno spirale, ma la multi-strato è fortemente suggerita, con scansioni di spessore di 3 mm od inferiori, per miglio-

rare la qualità delle DRR (digital reconstructed radiography), da confrontare con le immagini portalì eseguite all'acceleratore lineare [18].

Per quanto concerne il movimento respiratorio, di scarsa utilità si è rivelata la valutazione fluoroscopica [21], mentre possono utilizzarsi o più acquisizioni TC in varie fasi respiratorie o la cosiddetta "slow" TC, cioè un'acquisizione molto lenta per tenere da conto i possibili movimenti respiratori [22]. Sono da considerarsi procedure sperimentali, ma estremamente interessanti, l'utilizzo del "gating" (esclusivamente in fase di centratura TC con un tomografo 4-D, che permette, almeno, la valutazione personalizzata del movimento respiratorio del target, o meglio del "gating" anche in fase di irradiazione all'acceleratore lineare) [23] o i sistemi di "breath-holding" [24], che possono ridurre le quote di tessuto sano irradiato e che possono essere ancora più importanti nei pazienti i cui volumi neoplastici costringono a irradiazione degli organi critici a dosi elevate, superiori ai limiti accettabili.

I volumi bersaglio vanno definiti secondo ICRU (International Commission on Radiation Units and Measurements) 50 e 62: GTV (gross tumor volume), CTV (clinical target volume) e PTV (planned target volume). Per contornare il GTVt, bisogna utilizzare nella TC di centratura entrambe le finestre per mediastino e per parenchima necessarie [18]. Inoltre va usata anche la fusione di immagini con la PET, particolarmente nel distinguere l'atelettasia dalla neoplasia (anche se non valicata anatomo-patologicamente) [25]. Invece per il GTVn, sono considerati sede di neoplasia solo i linfonodi con ipercaptazione PET, o, se negativi alla PET, alla TC francamente necrotici o di dimensioni superiori ad 1 cm all'asse minore tenendo presente lo schema di Naruke adattato se il T è PET negativo, o, infine, positivi a eventuali prelievi bioptici [26]. Nei pazienti sottoposti a CT neoadiuvante, va tenuto in conto la positività alla PET prechemioterapia, e il GTVn corrisponde alla stazione con iperaccumulo del fluorodesossiglucosio (FDG), anche se scomparso alla PET prima della RT [25]. È sconsigliabile, allo stato, l'irradiazione profilattica di stazioni linfonodali non interessate da neoplasia, in quanto incrementa il controllo locale di malattia in maniera scarsamente significativa [27], ma soprattutto i volumi di organi critici irradiati con possibile incremento delle tossicità.

Per il CTVt, il margine consigliato è di 6 mm in caso di carcinoma epidermoide e di 8 mm se adenocarcinoma [28], mentre non vi sono dati di letteratura per il CTVn, che può essere circa 5 mm. Il margine per il PTV invece dipende dai sistemi di immobilizzazione utilizzati, dai sistemi di

controllo del movimento respiratorio, dalla sede della neoplasia, dai sistemi di verifica del posizionamento prima e durante il trattamento ("electronic portal image device" o EPID, "cone beam CT", cioè TC eseguibile con il "gantry" dell'acceleratore lineare). Infine, potrebbe essere interessante l'utilizzo dell' "Adaptive Radiation Therapy" (ART) con modifica dei volumi target durante il trattamento per permettere la dose escalation [29].

I sistemi di planning devono essere 3D, con correzione della disomogeneità della densità del parenchima polmonare. Dopo il midollo spinale, organo radiobiologicamente seriale la cui dose limite accettabile, nei frazionamenti convenzionali (1.8-2 Gy/frazioni) è 45-50 Gy a dose massima, l'organo critico principale è il polmone sano, organo parallelo, considerato sia nella sua complessità bilateralmente che omolaterale alla neoplasia, con  $V_{20} < 31\%$  (ove V significa la percentuale di polmone sano che riceve una dose di o superiore),  $V_{30} < 18\%$ ,  $MLD < 20$  Gy ("Mean Lung Dose" = parametro dosimetrico indicativo della dose media al polmone sano) [30], e soprattutto in concomitanza alla CT e in caso di utilizzo della IMRT,  $V_5 < 42\%$  cui vanno aggiunti come ulteriori limiti il  $V_{20}$  ipsilaterale  $< 52\%$  ed il  $V_{30}$  ipsi  $< 39\%$  [31]. Anche l'esofago, organo seriale, è da tenere in considerazione nei trattamenti curativi specie con CT concomitante con  $MED < 34$  Gy ("mean esophageal dose"),  $V_{35} < 50\%$ ,  $V_{50} < 40\%$  e  $V_{70} < 20\%$  [32]. Importante specie per la tossicità tardiva è anche la dose al cuore ed al pericardio, anche se dalla letteratura non ancora sono evidenti definiti limiti di dose.

Sarebbe consigliabile nei pazienti eleggibili a RT a dosi curative, eseguire una pianificazione radioterapica con precisa valutazione della dose agli organi critici in particolare il polmone, e, in base ad essa, decidere se eseguire CT-RT concomitante, CT di induzione (per ridurre i volumi e quindi le dosi al polmone sano) e poi RT e/o utilizzare sistemi di controllo del respiro, od infine proporre al paziente un trattamento palliativo [33]. La radioterapia ad intensità modulata può essere eseguita specie in queste situazioni: neoplasie vicino a strutture critiche (in particolare le neoplasie dell'apice polmonare) con volumi target complessi, di dimensioni elevate (con planning 3D che possono superare i limiti di dose accettabili) [34]. Utilizzando questa metodica, appare però ancora più importante l'utilizzo di sistemi di controllo del movimento respiratorio.

Per quanto riguarda l'energia dei fotoni da utilizzare, essa dipende dall'algoritmo di calcolo della distribuzione della dose dei sistemi di planning, che, se datato, permette l'utilizzo di fotoni di energia non superiore

ai 10 MV, mentre se sofisticato, del tipo Montecarlo o “collapsed cone” [35], consente l'utilizzo dell'energia più opportuna anche fino a 18 MV pericolose altrimenti per un incremento del trasferimento di energia laterale da parte degli elettroni con un allargamento della penombra e incremento della dose al polmone.

Per l'esecuzione del trattamento va stabilito un preciso protocollo di controllo e verifica con correzione del “set-up”, che può avvenire, anche in “off-line”, tranne nei casi di ipofrazionamento, con la ripetizione delle immagini portali più volte allo start-up e generalmente settimanalmente. Fortemente consigliato è l'utilizzo della “cone beam” CT.

## RACCOMANDAZIONI

- **In pazienti affetti da NSCLC allo stadio IIIB-C è raccomandata la combinazione di chemio-radioterapia possibilmente concomitante, o sequenziale. La radioterapia deve essere almeno 3D conformazionale con una dose non inferiore ai 66-70 Gy ICRU al GTV.**

LIVELLO DI EVIDENZA **IB**

GRADO DI RACCOMANDAZIONE **A**

**BIBLIOGRAFIA**

1. Reinfuss M, Gliński B, Kowalska T, et al. Radiotherapie du cancer bronchique non a petites cellules de stade III, inoperable, asymptomatique. Results definitifs d'un essai prospectif randomise (240 patients). *Cancer Radiother* 1997; 3:475-479.
2. Dillman RO, Seagren SL, Herndon J, et al. A randomized trial of induction chemotherapy plus high-dose radiotherapy vs. radiotherapy alone in stage III non-small cell lung cancer. *N Engl J Med* 1990; 323:940-945.
3. Perez CA, Stanley K, Rubin P, et al. A prospective randomized study of various irradiation doses and fractionation schedules in the treatment of inoperable non-oat-cell carcinoma of the lung. Preliminary report by the Radiation Therapy Oncology Group. *Cancer* 1980; 45:2744-2753.
4. Le Chevalier T, Arriagada R, Quiox E, et al. Radiotherapy alone versus combined chemotherapy and radiotherapy in unresectable non-small cell lung cancer: first analysis of a randomised trial in 353 patients. *J Natl Cancer Inst* 1991; 83:417-423.
5. A Price. Lung cancer • 5: State of the art: radiotherapy for lung cancer. *Thorax* 2003; 58:447-452.
6. Fletcher GH. *Textbook of Radiotherapy*, 2nd ed. Philadelphia: Lea and Febiger, 1973; pg. 166-348.
7. McGibney C, Holmberg O, McClean B, et al. Dose escalation of chart in non-small cell lung cancer: is three-dimensional conformal radiation therapy really necessary? *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1999; 45:339-350.
8. Perez CA, Bauer M, Edelstein S, et al. Impact of tumor control on survival in carcinoma of the lung treated with irradiation. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1986; 12:539-547.
9. Martel M, Strawderman M, Hazuka M, et al. Volume and dose parameters for survival of non-small cell lung cancer patients. *Radiother Oncol* 1997; 44:23-29.
10. Kong F, Ten Haken R, Schipper M, et al. High-dose radiation improved local tumor control and overall survival in patients with inoperable/unresectable non-small-cell lung cancer: long-term results of a radiation dose escalation study. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2005; 63:324-333.
11. Bradley JD, Moughan J, Graham MV et al. A phase I/II radiation dose escalation study with concurrent chemotherapy for patients with inoperable stages I to III non-small-cell lung cancer: phase I results of RTOG 0117. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2010; 77:367-372.
12. Bradley JD, Paulus R, Komaki R et al. Standard-dose versus high-dose conformal radiotherapy with concurrent and consolidation carboplatin plus paclitaxel with or without cetuximab for patients with stage IIIA or IIIB non-small-cell lung cancer (RTOG 0617): a randomised, two-by-two factorial phase 3 study. *Lancet Oncol* 2015; 16:187-199.
13. Cox JD, Sause WT, Byhardt RW, et al. Dose intensity of radiation therapy in non-small cell carcinoma of the lung: a review of RTOG data and strategies. *Lung Cancer* 1994; 10 (Suppl 1):S161-S166.
14. Sause W, Scott C, Taylor S, et al. RTOG 88-08, ECOG 4588, preliminary results of a phase III trial in regionally advanced, unresectable non-small cell lung cancer. *J Natl Cancer Inst* 1995; 87:198-205.
15. Saunders M, Dische S, Barrett A, et al. Continuous hyperfractionated accelerated radiotherapy (CHART) versus conventional radiotherapy in non-small-cell lung cancer: a randomised multicentre trial. *Lancet* 1997; 350:161-165.
16. Baumann M, Herrmann T, Koch R, et al. Continuous hyperfractionated accelerated radiotherapy – weekend less (CHARTWEL) versus conventionally fractionated (CF) radiotherapy in non-small-cell lung cancer (NSCLC): first results of a phase III randomised multicentre trial (ARO 971). *Eur J Cancer* 2005; 3:323.

17. Bese NS, Hendry J, Jeremic B. Effects of prolongation of overall treatment time due to unplanned interruptions during radiotherapy of different tumor sites and practical methods for compensation. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2007; 68:654-661.
18. Senan S, De Ruyscher D, Giraud P, et al. Literature-based recommendations for treatment planning and execution in high-dose radiotherapy for lung cancer. *Radiother Oncol* 2004; 71:139-146.
19. Burrige NA, Rowbottom CG, Burt PA. Effect of contrast enhanced CT scans on heterogeneity corrected dose computations in the lung. *J Appl Clin Med Phys* 2006; 7:1-12.
20. Gámez C, Rosell R, Fernández A, et al. PET/CT fusion scan in lung cancer: current recommendations and innovations. *J Thorac Oncol* 2006; 1:74-77.
21. Halperin R, Pobinson D, Murray B. Fluoroscopy for assessment of physiologic movement of lung tumors, a pitfall of clinical practice? *Radiother Oncol* 2002; 65:s1 (abstr 87).
22. Ford EC, Mageras GS, Yorke E, et al. Respiration-correlated spiral CT: a method of measuring respiratory-induced anatomic motion for radiation treatment planning. *Med Phys* 2003; 30:88-97.
23. Harsolia A, Hugo GD, Kestin LL, et al. Dosimetric advantages of four-dimensional adaptive image-guided radiotherapy for lung tumors using online cone-beam computed tomography. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2008; 70:582-589.
24. Partridge M, Tree A, Brock J, et al. Improvement in tumour control probability with active breathing control and dose escalation: a modelling study. *Radiother Oncol* 2009; 91:325-329.
25. Greco C, Rosenzweig K, Cascini GL, et al. Current status of PET/CT for tumour volume definition in radiotherapy treatment planning for non-small cell lung cancer (NSCLC). *Lung Cancer* 2007; 57:125-134.
26. Senan S, Chapet O, Lagerwaard FJ, et al. Defining target volumes for non-small cell lung carcinoma. *Sem Rad Onc* 2004; 14:308-314.
27. Emami B, Mirkovic N, Scott C, et al. The impact of regional nodal radiotherapy (dose/volume) on regional progression and survival in unresectable non-small cell lung cancer: an analysis of RTOG data. *Lung Cancer* 2003; 41:207-214.
28. Giraud P, Antoine M, Larrouy A, et al. Evaluation of microscopic tumor extension in non-small-cell lung cancer for three-dimensional conformal radiotherapy planning. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2000; 48:1015-1024.
29. Femke OB, Spoelstra JR, Pantarotto JR, et al. Role of adaptive radiotherapy during concomitant chemoradiotherapy for lung cancer: analysis of data from a prospective clinical trial. *Int J Radiat Biol Phys* 2009; 75:1092-1097.
30. Milano MT, Constine LS, Okunieff P. Normal tissue tolerance dose metrics for radiation therapy of major organs. *Sem Radiat Oncol* 2007; 17:131-140.
31. Ramella S, Trodella L, Mineo TC, et al. Adding ipsilateral V20 and V30 to conventional dosimetric constraints predicts radiation pneumonitis in stage IIIA-B NSCLC treated with combined-modality therapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2010; 76:110-115.
32. Bentzen SM, Constine LS, Deasy JO et al. Quantitative analyses of normal tissue effects in the clinic (QUANTEC): An introduction to the scientific issues. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2010; 76:S3-S9.
33. Haasbeek CJ, Slotman BJ, Senan S. Radiotherapy for lung cancer: clinical impact of recent technical advances. *Lung Cancer* 2009; 64:1-8.
34. Yom SS, Liao Z, Liu HH, et al. Initial evaluation of treatment-related pneumonitis in advanced-stage non-small-cell lung cancer patients treated with concurrent chemotherapy and intensity-modulated radiotherapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2007; 68:94-102.
35. Céfaro GA, Banci Buonamici F, Genovesi D, et al. Assicurazione di qualità in radioterapia: la pianificazione del trattamento 3d nei tumori polmonari non microcitoma (nscl). *Rapporti ISTISAN* 2007; 07/29, pag 31-48.

## NSCLC - STADIO IIIB-C PROBLEMATICHE NEI PAZIENTI ANZIANI ALLO STADIO IIIB-C

Il carcinoma polmonare è un tumore frequente nell'età avanzata. Difatti oltre il 50% dei pazienti affetti da neoplasia polmonare ha più di 65 anni e circa il 30% ha più di 70 anni [1]. Il limite di età oltre il quale il paziente può essere definito anziano resta ancora controverso.

Gli studi epidemiologici indicano i 65 anni come età limite per individuare un anziano, ma generalmente negli studi clinici vengono utilizzati i 70 anni, età in cui si cominciano ad evidenziare maggiormente i processi della senescenza [2].

Un altro aspetto da considerare è una ridotta funzionalità d'organo, soprattutto quella renale, epatica e midollare, che potrebbero determinare un incremento degli effetti collaterali correlati alla chemioterapia. Nella popolazione generale, il miglior approccio terapeutico nei pazienti affetti da carcinoma del polmone non a piccole cellule (NSCLC) in stadio localmente avanzato è rappresentato dalla chemio-radioterapia concomitante che si è dimostrata in grado di migliorare la sopravvivenza rispetto alla chemio-radioterapia sequenziale anche se gravata di maggiore tossicità.

Al momento, non è ancora chiaro quali farmaci e quanti cicli di terapia e quando somministrati in associazione con la radioterapia, possano fornire il massimo beneficio [3].

Considerando la maggiore tossicità dell'approccio terapeutico concomitante, risulta difficile pensare di poterlo impiegare anche nei pazienti anziani. Infatti, un'analisi retrospettiva ha correlato il beneficio all'età dei pazienti allo stadio III arruolati in uno studio di fase III randomizzato in cui si testavano due differenti regimi radioterapici (due somministrazioni giornaliere versus somministrazione giornaliera singola) in concomitanza alla chemioterapia.

Le percentuali di sopravvivenza a 2 e 5 anni erano del 39% e 18% nei pazienti con età < 70 anni rispetto al 36% e 13% degli anziani ( $p = 0.04$ ). Tossicità di grado > 4 sono state riportate nel 62% dei pazienti giovani e 81% degli anziani ( $p = 0.007$ ).

Nonostante l'incremento della tossicità, i pazienti anziani, trattati con la radio-chemioterapia concomitante, hanno riportato tassi di sopravvivenza simili ai più giovani [4]. Tuttavia, uno studio di fase III prospettico ha randomizzato pazienti anziani (> 70 anni) con NSCLC allo stadio III fra radioterapia o radioterapia e carboplatino giornaliero concomitante. Questo studio è

stato chiuso anticipatamente per 4 morti tossiche di cui una nel braccio solo radioterapia e 3 nel braccio concomitante. In totale sono stati randomizzati solo 46 pazienti con una sopravvivenza mediana di 14.3 mesi nel braccio radioterapia e 18.5 mesi nel braccio di terapia combinata [5].

Un dato interessante è emerso quest'anno dalla metanalisi di Auperin et al. che, confermando in oltre 1200 pazienti il beneficio del trattamento concomitante rispetto a quello sequenziale con un aumento della sopravvivenza del 4.5% a 5 anni [6], non trova nell'età una discriminante nell'ottenimento del beneficio che quindi viene confermato anche nella popolazione anziana (>70 anni).

Sempre più emerge quindi l'osservazione che non tanto l'età anagrafica quanto quella cosiddetta biologica sia uno dei fattori che deve orientare il clinico nella proposta del miglior approccio terapeutico.

Pertanto non sono al momento disponibili dati certi su quale possa essere il migliore approccio terapeutico nei pazienti anziani con NSCLC allo stadio IIIB. Anche se l'associazione risulta più efficace, l'approccio chemio-radioterapico sequenziale e la sola radioterapia potrebbero essere valide alternative nei casi in cui vi sono preoccupazioni sulla tollerabilità di un trattamento chemioterapico.

Lo studio di fase III PACIFIC [6], ha randomizzato, con rapporto 2:1, 713 pazienti allo stadio IIIA-B non resecabili, secondo il TNM 7, con performance status 0-1, a ricevere, dopo chemio-radioterapia di induzione terapia di consolidamento con durvalumab, anticorpo monoclonale diretto contro PD-L1 (programmed death-ligand 1) versus placebo per 12 mesi. Per tutti i sottogruppi considerati, inclusa l'età essendo stati arruolati pazienti con un range fino a 90 anni, i risultati sono stati a favore del consolidamento con durvalumab [7,8]. Ovviamente occorre molta attenzione nel selezionare pazienti ultrasessantenni da sottoporre ad un trattamento così intensivo.



**RACCOMANDAZIONI**

- **Per i pazienti anziani (età 70-75 anni) affetti da NSCLC allo stadio IIIB-C, con un buon performance status, in assenza di patologie concomitanti maggiori, è raccomandata la chemio-radioterapia sequenziale o, in casi estremamente selezionati, concomitante.**

LIVELLO DI EVIDENZA IV

GRADO DI RACCOMANDAZIONE D

- **Per i pazienti anziani (età > 75 anni) affetti da NSCLC allo stadio IIIB-C, è raccomandata la sola radioterapia o in casi molto selezionati, l'associazione radio chemio.**

LIVELLO DI EVIDENZA IV

GRADO DI RACCOMANDAZIONE D

- **Per i pazienti anziani (età > 65 anni) affetti da NSCLC allo stadio IIIB-C con una espressione di PDL1 pari o superiore al 1%, con un buon performance status, in assenza di patologie concomitanti maggiori ed in cui l'immunoterapia non è controindicata, il trattamento di consolidamento con durvalumab dopo chemio (almeno 2 cicli)-radioterapia a dosi radicali concomitante è raccomandato.**

LIVELLO DI EVIDENZA III

GRADO DI RACCOMANDAZIONE B

**BIBLIOGRAFIA**

1. Parkin DM, Bray F, Ferlay J, et al. Global cancer statistics, 2002. *CA Cancer J Clin* 2005; 55:74-108.
2. Balducci L. Geriatric oncology: challenges for the new century. *Eur J Cancer* 2000; 36:1741-1754.
3. Jett JR, Schild SE, Keith RL, et al. Treatment of Non-small Cell Lung Cancer, Stage IIIB. *Chest* 2007; 132 (Suppl 3):266S-276S.
4. Schild SE, Stella PJ, Geyer SM, et al. North Central Cancer Treatment Group: The outcome of combined-modality therapy for stage III non-small-cell lung cancer in the elderly. *J Clin Oncol* 2003; 21:3201-3206.
5. Atagi S, Kawahara M, Tamura T, et al. Standard thoracic radiotherapy with or without concurrent daily low-dose carboplatin in elderly patients with locally advanced non-small cell lung cancer: a phase III trial of the Japan Clinical Oncology Group (JCOG9812). *Jpn J Clin Oncol* 2005; 35:195-201.
6. Antonia SJ, Villegas A, Daniel D, et al. Durvalumab after chemoradiotherapy in stage III non-small-cell lung cancer. *N Engl J Med* 2017; 377:1919-1929.
7. Antonia SJ, Villegas A, Daniel D, et al. Overall Survival with Durvalumab after Chemoradiotherapy in Stage III NSCLC. *N Engl J Med* 2018; 379:2342-2350.
8. Gray JE, Villegas A, Daniel D, et al. Brief report: Three-year overall survival with durvalumab after chemoradiotherapy in Stage III NSCLC - Update from PACIFIC. *J Thorac Oncol* 2019, 15(2): 288-293.



## NSCLC - RUOLO DEL PATOLOGO

169

RUOLO DEL PATOLOGO NELL'ERA DELLE  
TERAPIE PERSONALIZZATE

## NSCLC - RUOLO DEL PATOLOGO RUOLO DEL PATOLOGO NELL'ERA DELLE TERAPIE PERSONALIZZATE

Nell'era delle terapie personalizzate, il patologo sta assumendo sempre più un ruolo rilevante anche in considerazione dell'incremento di marcatori biomolecolari utili alla selezione della più efficace terapia dei pazienti in stadio avanzato di malattia

In questo scenario, sta emergendo la consapevolezza dell'importanza di disporre di adeguato materiale biologico per raggiungere sia un'accurata definizione istologica delle neoplasie e sia un completo profilo biomolecolare [1].

Seguendo i criteri stabiliti dall'Organizzazione Mondiale della Salute (WHO), gli istotipi prevalenti di carcinoma del polmone sono rappresentati dal carcinoma squamoso (SQC), l'adenocarcinoma (ADC) ed il carcinoma a piccole cellule (SCC) [2].

Inizialmente, i protocolli chemioterapici si basavano esclusivamente sulla differenziazione cito/istologica tra il carcinoma a piccole cellule e tutti gli altri istotipi, globalmente inseriti in un'unica, eterogenea categoria, definita carcinoma non a piccole cellule (NSCLC) [3-4].

Nel 2008, l'introduzione di nuovi agenti chemioterapici e di farmaci biologici dimostratisi efficaci in specifiche categorie di NSCLC [5-8] ha rilevato l'importanza di un'accurata definizione istologica delle neoplasie polmonari [9-11].

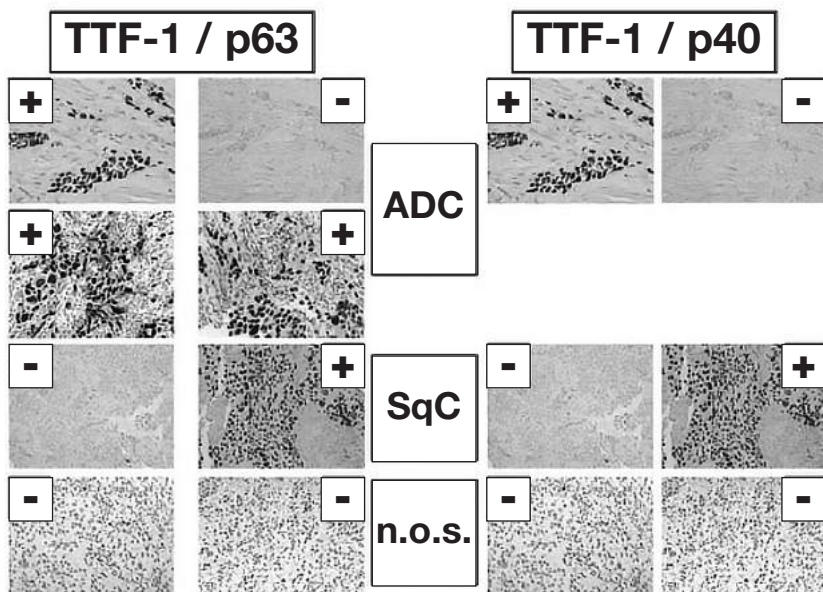
In oltre il 70% dei casi, il carcinoma del polmone si manifesta in uno stadio avanzato di malattia non rendendo il paziente, quanto meno inizialmente, eleggibile per terapia chirurgica. Anche in considerazione dello sviluppo di procedure diagnostiche interventistiche sempre meno invasive, il materiale biologico ottenibile per la tipizzazione della neoplasia, è rappresentato generalmente da piccole biopsie o da campioni esclusivamente citologici che ne rendono mandatoria un'accurata ed efficace gestione e manipolazione [12].

In circa il 50-70% dei casi, una definizione di istotipo di un campione citologico o piccola biopsia è raggiungibile su esclusiva base morfologica ed una oculata e circostanziata caratterizzazione immunohistochimica potrebbe inoltre ridurre al 5-10% la diagnosi generica di NSCLC [2].

In questo scenario, esclusivamente in assenza di una chiara differenziazione morfologica [13], un limitato pannello di anticorpi quali il thyroid tran-

scription factor-1 (TTF-1) e p40 potrebbe favorire rispettivamente una diagnosi di adenocarcinoma o di carcinoma squamoso [14-17]. Anche la Napsina A è un anticorpo frequentemente osservato nell'adenocarcinoma, ed ulteriori anticorpi a favore di una differenziazione squamosa sono rappresentati dalle citocheratine CK5/6 e da p63, anche se quest'ultima può essere espressa da un terzo circa degli adenocarcinomi [18]. In definitiva, in occasione di una diagnosi di carcinoma polmonare in cui non siano soddisfatti i soli criteri morfologici di differenziazione e con la contemporanea necessità di risparmiare il campione per le analisi molecolari, è raccomandabile l'impiego di tecniche istochimiche volte a determinare eventuale mucosecrezione ed immunohistochimiche che comprendano almeno uno, ma non più di due marcatori di differenziazione ghiandolare e squamosa [11] (**Figura 1**).

FIGURA 1.



E' opportuno inoltre rammentare che, esclusivamente in caso di caratteri morfologici di differenziazione neuroendocrina, ne è suggerita la dimostrazione mediante caratterizzazione immunostochimica con anticorpi anti-sinaptofisina, cromogranina e/o CD56 [2].

L'impiego della caratterizzazione immunofenotipica potrebbe essere di particolare aiuto nei casi in cui si abbia disponibilità di materiale diagnostico esclusivamente sotto forma di campioni citologici da agoaspirazione o di provenienza dalle sierose. In tali occasioni, parallelamente alla possibilità di rilevare l'espressione antigenica di differenti marcatori direttamente sui preparati citologici, l'utilizzo della tecnica del cell block [19] permette la concentrazione e l'inclusione in paraffina del materiale citologico, offrendo la possibilità di uno studio morfofenotipico del tutto sovrapponibile a quello impiegato su campioni tissutali.

E' da tener presente come la scelta e la valutazione dei differenti marcatori immunostochimici sia da effettuarsi in base alla disponibilità ed all'esperienza di ciascun laboratorio e si fondi sull'approfondita conoscenza da parte del patologo dei limiti delle tecniche adottate e dei caveat intrinseci a ciascun anticorpo.

Con l'avvento delle più recenti terapie basate su farmaci biologici, sempre maggiore rilievo ha assunto l'appropriata conservazione del materiale biotico o citologico da cui trarre informazioni critiche per il trattamento oncologico personalizzato dei pazienti affetti da carcinoma del polmone.

In caso di carcinoma polmonare metastatico, uno dei compiti più importanti affidato al patologo è quello di assicurare che ciascun campione diagnostico sia sottoposto alle analisi biomolecolari utili per la determinazione della strategia terapeutica maggiormente efficace.

In tutti i casi di NSCLC in stato avanzato di malattia, dopo aver assicurato la diagnosi e tentato di definirne l'istotipo, il patologo dovrebbe comprovare e riferire circa l'adeguatezza del campione per i test molecolari in termini di percentuale di cellule neoplastiche vitali in esso presenti. Un ulteriore contributo è offerto dal patologo anche nella individuazione e nella scelta del campione diagnostico maggiormente appropriato da indirizzare per i test molecolari. Infatti, gran parte del materiale biologico diagnostico di carcinoma polmonare è rappresentato da campioni tissutali usualmente fissati in formalina ed inclusi in paraffina, ottimi per l'analisi morfologica ed immunostochimica, ma in cui l'integrità degli acidi nucleici da sottoporre ad estrazione per i test molecolari può risultare compromessa.

In caso di disponibilità ed adeguatezza, il patologo dovrebbe preferire e destinare alle analisi molecolari i campioni citologici che generalmente

sono fissati in soluzioni a base di alcool e pertanto ottimali per la preservazione degli acidi nucleici [20, 21].

Nell'ambito delle alterazioni molecolari da ricercare, prevalentemente nell'istotipo adenocarcinoma e preferenzialmente nei pazienti non fumatori, vi sono le mutazioni attivanti del gene dell'epidermal growth factor receptor (EGFR) contro le quali sono stati sviluppati farmaci inibitori delle tirosin chinasi (TKI) [22-24], attualmente in grado di superare anche le forme di resistenza acquisita rappresentate principalmente dalla mutazione somatica T790M a carico dell'esone 20 del gene EGFR [25-30]. Contestualmente alla ricerca delle mutazioni attivanti del gene EGFR, un campione biptico o citologico diagnostico di adenocarcinoma o di NSCLC deve essere sottoposto alla ricerca di traslocazione o delezione del gene ALK [31, 32]. La presenza di questa alterazione molecolare può essere agevolmente determinata mediante analisi immunocitochimica [33, 34]: sono disponibili sia kit certificati associati a specifiche piattaforme di immunocolorazione e sia differenti anticorpi indipendenti dalle piattaforme. In quest'ultimo caso il patologo deve specificare il grado di immunoreattività (scala da 0 a 3+) in cui 0 corrisponde a negativo, 3 a positivo ed 1 e 2 a valori che necessitano di validazione mediante metodica di ibridizzazione fluorescente in situ (FISH) che potrà assicurare o meno la presenza di eventuale traslocazione e/o delezione [35, 36]. Molto recentemente, anche in Italia, è stata codificata la necessità che sia ricercato il riarrangiamento del gene ROS1 in tutti i pazienti affetti da adenocarcinoma metastatico [37].

In considerazione della relativa rarità dell'alterazione genica di ROS1, anche in questo caso è suggeribile adottare uno screening immunocitochimico con anticorpo specifico e, in caso di risultato dubbio, validarlo con metodica FISH [38, 39]. Allo stato attuale non esistono farmaci rimborsati in prima linea al di fuori di quelli volti ad inibire i driver molecolari EGFR, ALK, ROS1 e BRAF. Tuttavia, esiste la possibilità di accedere a farmaci per linee successive, o nell'ambito di trials clinici, volti ad inibire nuovi target emergenti nel NSCLC, quali MET, RET, NTRK, HER2 (al momento della stesura delle presenti linee guida ancora non disponibili in Italia studi per KRAS G12C)[40]. In quest'ottica, è sempre più raccomandata la valutazione di un pannello genico ampio, possibilmente in next generation sequencing (NGS), per garantire un'analisi completa anche su materiale biptico limitato [41]. Infine, allo scopo di verificare la possibilità di adottare regimi immunoterapici, tutti i campioni biptici e/o citologici diagnostici di NSCLC in stadio avanzato privi di alterazioni molecolari in un pannello genico ampio, devono essere analizzati per l'espressione della proteina PD-L1

[42, 43]. In considerazione dei significativi risultati ottenuti dalla recente adozione, anche in prima linea, di farmaci inibitori degli immunocheck-points, una ulteriore richiesta che dovrebbe essere soddisfatta da parte del patologo, è rappresentata dalla ricerca dei livelli di espressione di PD-L1 determinati dall'elevata percentuale di cellule neoplastiche (>50%) di adenocarcinoma e/o di carcinoma squamoso che risultino immunoreattive agli anticorpi anti-PD-L1 [44, 45]. A tale riguardo, sempre più evidenze stanno emergendo sul ridotto beneficio dell'immunoterapia nei pazienti con PDL1 iperespresso in presenza di un driver molecolare alterato, per cui un ampio pannello genico è sempre raccomandato [46]. Inoltre, sempre più si sta affermando il ruolo della biopsia liquida per la ricerca di mutazioni, laddove per EGFR è considerata uno standard sufficiente alla prescrivibilità degli inibitori tirosinchinasici [47].

In tale scenario, il patologo dovrebbe cogliere l'occasione per essere coprotagonista, all'interno di un gruppo multidisciplinare integrato, nella gestione del materiale biologico da trasformare efficacemente nel necessario numero di informazioni morfologiche, fenotipiche e molecolari, indispensabili a soddisfare le richieste che provengono dagli oncologi a beneficio di un trattamento personalizzato dei pazienti affetti da carcinoma polmonare [48].

**RACCOMANDAZIONI**

Nei pazienti affetti da NSCLC metastatico, laddove non sia raggiunta su base morfologica, la sottotipizzazione in adenocarcinoma e carcinoma squamocellulare deve essere sempre perseguita, anche avvalendosi di un pannello immunohistochimico minimo, in maniera di ridurre al di sotto del 10% le diagnosi generiche di NSCLC e di preservare il campione biologico per le analisi biomolecolari.

LIVELLO DI EVIDENZA IA

GRADO DI RACCOMANDAZIONE A

Nei pazienti affetti da NSCLC metastatico, la determinazione dello stato mutazionale di EGFR e BRAF V600E e del riarrangiamento di ALK e ROS1 deve essere effettuata in tutti i casi di diagnosi di adenocarcinoma o di NSCLC ed in caso di carcinoma squamoso in pazienti non fumatori.

LIVELLO DI EVIDENZA IA

GRADO DI RACCOMANDAZIONE A

La determinazione dell'espressione di PD-L1, indipendentemente dalla sottotipizzazione di istotipo, deve essere effettuata in tutti i casi di prima diagnosi di NSCLC in stadio avanzato di malattia, ove possibile, contestualmente ad un ampio pannello genico.

LIVELLO DI EVIDENZA IA

GRADO DI RACCOMANDAZIONE A

Nei pazienti affetti da NSCLC metastatico, la determinazione di un ampio pannello genico volto ad identificare alterazioni di MET, BRAF, RET, HER2, NTRK, KRAS, è raccomandato nei casi ad istologia adenocarcinoma ed in caso di carcinoma squamoso in pazienti non fumatori. La valutazione di MET è raccomandata anche nell'istologia squamosa e sarcomatoide.

LIVELLO DI EVIDENZA IIB

GRADO DI RACCOMANDAZIONE B



## BIBLIOGRAFIA

1. Cagle PT, Dacic S. Lung cancer and the future of pathology. *Arch Pathol Lab Med.* 2011 Mar;135(3):293-5.
2. Travis WD, Brambilla E, Burke AP, Marx A, Nicholson AG eds. *Tumours of the lung, pleura, thymus and heart. WHO Classification of Tumours.* Lyon, France: IARC Press; 2015.
3. Schiller JH, Harrington D, Belani C, et al. Comparison of four chemotherapy regimens for advanced non-small cell lung cancer. *N Engl J Med.* 2002;346:92-98.
4. Pfister DG, Johnson DH, Azzoli CG, et al. American Society of Clinical Oncology treatment of unresectable non-small cell lung cancer guideline: update 2003. *J Clin Oncol.* 2004;22:330-353.
5. Scagliotti GV, Parikh P, von Pawel J et al. Phase III study comparing cisplatin plus gemcitabine with cisplatin plus pemetrexed in chemotherapy naive patients with advanced-stage non-small-cell lung cancer. *J Clin Oncol* 2008;26:3543-3551.
6. Sandler A, Gray R, Perry MC, et al. Paclitaxel-carboplatin alone or with bevacizumab for non-small-cell lung cancer. *N Engl J Med.* 2006;355:2542-2550.
7. Pirker R, Pereira JR, Szczesna A et al. Cetuximab plus chemotherapy in patients with advanced non-small-cell lung cancer (FLEX): An open-label randomised phase III trial. *Lancet* 2009;373:1525-1531.
8. Mok TS, Wu YL, Thongprasert S et al. Gefitinib or carboplatin-paclitaxel in pulmonary adenocarcinoma. *N Engl J Med* 2009;361:947-957.
9. Hirsch FR, Spreafico A, Novello S, et al. The prognostic and predictive role of histology in advanced non-small cell lung cancer. A literature review. *J Thorac Oncol.*2008;3:1468-1481.
10. Langer CJ, Besse B, Gualberto A, et al. The evolving role of histology in the management of advanced non-small-cell lung cancer. *J Clin Oncol.* 2010 Dec 20;28(36):5311-20.
11. Rossi G, Pelosi G, Graziano P et al. A reevaluation of the clinical significance of histological subtyping of non-small-cell lung carcinoma: diagnostic algorithms in the era of personalized treatments. *Int J Surg Pathol.* 2009 Jun;17(3):206-18.
12. Travis WD, Brambilla E, Noguchi M, et al. Diagnosis of lung cancer in small biopsies and cytology: implications of the 2011 International Association for the Study of Lung Cancer/American Thoracic Society/European Respiratory Society classification. *Arch Pathol Lab Med.* 2013 May;137(5):668-84.
13. Rossi G, Tiseo M, Cavazza A, et al. Is immunohistochemistry always required to diagnose lung cancer? *Adv Anat Pathol* 2013;20:327-33.
14. Rossi G, Pelosi G, Graziano P, et al. A reevaluation of the clinical significance of histological subtyping of non-small-cell lung carcinoma: diagnostic algorithms in the era of personalized treatments. *Int J Surg Pathol.* 2009 Jun;17(3):206-18.
15. Sigel CS, Moreira AL, Travis WD, et al. Subtyping of non-small cell lung carcinoma: a comparison of small biopsy and cytology specimens. *J Thorac Oncol.* 2011 Nov;6(11):1849-56.
16. Righi L, Graziano P, Fornari A, et al. Immunohistochemical subtyping of non small cell lung cancer not otherwise specified in fine-needle aspiration cytology: a retrospective study of 103 cases with surgical correlation. *Cancer.* 2011 Aug 1;117(15):3416-23.
17. Wallace WA. The challenge of classifying poorly differentiated tumours in the lung. *Histopathology.* 2009 Jan;54(1):28-42.
18. Mukhopadhyay S, Katzenstein AL. Subclassification of non-small cell lung carcinomas lacking morphologic differentiation on biopsy specimens: Utility of an immunohistochemical panel containing TTF-1, napsin A, p63, and CK5/6. *Am J Surg Pathol.* 2011 Jan;35(1):15-25.
19. Saqi A. The State of Cell Blocks and Ancillary Testing: Past, Present, and Future. *Arch Pathol Lab Med.* 2016 Dec;140(12):1318-1322.
20. Rekhtman N, Brandt SM, Sigel CS, et al. Suitability of thoracic cytology for new therapeutic paradigms in non-small cell lung carcinoma: high accuracy of tumor subtyping and feasibility of EGFR and KRAS molecular testing. *J Thorac Oncol.* 2011 Mar;6(3):451-8.
21. Bozzetti C, Naldi N, Nizzoli R, et al. Reliability of EGFR and KRAS mutation analysis on fine-needle aspiration washing in non-small cell lung cancer. *Lung Cancer.* 2013 Apr;80(1):35-8.
22. Paez JG, Jänne PA, Lee JC, et al. EGFR mutations in lung cancer: correlation with clinical response to gefitinib therapy. *Science.* 2004 Jun 4;304(5676):1497-500.
23. Lynch TJ, Bell DW, Sordella R, et al. Activating mutations in the epidermal growth factor receptor underlying responsiveness of non-small-cell lung cancer to gefitinib. *N Engl J Med.* 2004 May 20;350(21):2129-39.
24. Pao W, Miller V, Zakowski M, et al. EGF receptor gene mutations are common in lung cancers from "never smokers" and are associated with sensitivity of tumors to gefitinib and erlotinib. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2004 Sep 7;101(36):13306-11.

25. Kobayashi S, Boggon TJ, Dayaram T, et al. EGFR mutation and resistance of non-small-cell lung cancer to gefitinib. *N Engl J Med* 2005;352:786-92.
26. Pao W, Miller VA, Politi KA, et al. Acquired resistance of lung adenocarcinomas to gefitinib or erlotinib is associated with a second mutation in the EGFR kinase domain. *PLoS Med* 2005;2:e73.
27. Park K, Tan EH, O'Byrne K, et al. Afatinib versus gefitinib as first-line treatment of patients with EGFR mutation-positive non-small-cell lung cancer (LUX-Lung 7): a phase 2B, open-label, randomised controlled trial. *Lancet Oncol*. 2016 May;17(5):577-89.
28. Thress KS, Pawelcz CP, Felip E, et al. Acquired EGFR C797S mutation mediates resistance to AZD9291 in non-small cell lung cancer harboring EGFR T790M. *Nat Med*. 2015;21(6):560-562.
29. Jänne PA, Yang JC-H, Kim D-W, et al. AZD9291 in EGFR inhibitor-resistant non-small-cell lung cancer. *N Engl J Med*. 2015;372(18):1689-1699.
30. Cross DA, Ashton SE, Ghiorghiu S, et al. AZD9291, an irreversible EGFR TKI, overcomes T790M-mediated resistance to EGFR inhibitors in lung cancer. *Cancer Discov*. 2014;4(9):1046-1061.
31. Soda M, Choi YL, Enomoto M, et al. Identification of the transforming EML4-ALK fusion gene in non-small-cell lung cancer. *Nature*. 2007 Aug 2;448(7153):561-6
32. Kwak EL, Bang YJ, Camidge DR, et al. Anaplastic lymphoma kinase inhibition in non-small-cell lung cancer. *N Engl J Med*. 2010 Oct 28;363(18):1693-703.
33. Shaw AT, Yeap BY, Mino-Kenudson M, et al. Clinical features and outcome of patients with non-small-cell lung cancer who harbor EML4-ALK. *J Clin Oncol*. 2009 Sep 10;27(26):4247-53.
34. Paik JH, Choe G, Kim H, et al. Screening of anaplastic lymphoma kinase rearrangement by immunohistochemistry in non-small cell lung cancer: correlation with fluorescence in situ hybridization. *J Thorac Oncol*. 2011 Mar;6(3):466-72.
35. Marchetti A, Barberis M, Papotti M, et al. ALK rearrangement testing by FISH analysis in non-small-cell lung cancer patients: results of the first italian external quality assurance scheme. *J Thorac Oncol*. 2014 Oct;9(10):1470-6.
36. Wynes MW, Sholl LM, Dietel M, et al. An international interpretation study using the ALK IHC antibody D5F3 and a sensitive detection kit demonstrates high concordance between ALK IHC and ALK FISH and between evaluators. *J Thorac Oncol*. 2014 May;9(5):631-8.
37. Shaw AT, Ou SH, Bang YJ, et al. Crizotinib in ROS1-rearranged non-small-cell lung cancer. *N Engl J Med*. 2014 Nov 20;371(21):1963-71.
38. Sholl LM, Sun H, Butaney M, et al. ROS1 immunohistochemistry for detection of ROS1-rearranged lung adenocarcinomas. *Am J Surg Pathol*. 2013 Sep;37(9):1441-9.
39. Shan L, Lian F, Guo L, et al. Detection of ROS1 gene rearrangement in lung adenocarcinoma: comparison of IHC, FISH and real-time RT-PCR.
40. Prk Sj, More S, Murtuza A, et al. New targets in Non-Small Cell Lung Cancer. *Hematol Oncol Clin North Am* 2017; 31(1): 113-129.
41. Sabari JK, Santini F, Bergagnini I, et al. Changing the therapeutic landscape in Non-small cell lung cancers: the evolution of comprehensive molecular profiling improves access to therapy. *Curr Oncol Rep* 2017; 19(4): 24.
42. Garon EB, Rizvi NA, Hui R, et al. Pembrolizumab for the treatment of non-small-cell lung cancer. *N Engl J Med*. 2015 May 21;372(21):2018-28.
43. Herbst RS, Baas P, Kim DW, et al. Pembrolizumab versus docetaxel for previously treated, PD-L1-positive, advanced non-small-cell lung cancer (KEYNOTE-010): a randomised controlled trial. *Lancet*. 2016 Apr 9;387(10027):1540-50.
44. Reck M, Rodríguez-Abreu D, Robinson AG, et al. Pembrolizumab versus Chemotherapy for PD-L1-Positive Non-Small-Cell Lung Cancer. *N Engl J Med*. 2016 Nov 10;375(19):1823-1833
45. Marchetti A, Barberis M, Franco R, et al. Multicenter Comparison of 22C3 PharmDx (Agilent) and SP263 (Ventana) Assays to Test PD-L1 Expression for NSCLC Patients to Be Treated with Immune Checkpoint Inhibitors. *J Thorac Oncol*. 2017 Nov;12(11):1654-1663.
46. Mazieres J, Drilon A, Lusque A, et al. Immune Checkpoint Inhibitors for patients with advanced lung cancer and oncogenic driver alterations: results from the IMMUNOTARGET Registry. *Ann Oncol* 2019; 30(8): 1321-1328.
47. Mayo-de-Las-Casas C, Garzon Ibanez M, Jordana-Ariza N, et al. An update on liquid biopsy analysis for diagnostic and monitoring applications in non-small cell lung cancer. *Expert Rev Mol Diagn* 2018; 18(1): 35-45.44. Reck M, Rodríguez-Abreu D, Robinson AG, et al. Pembrolizumab versus Chemotherapy for PD-L1-Positive Non-Small-Cell Lung Cancer. *N Engl J Med*. 2016 Nov 10;375(19):1823-1833
48. Hirsch FR, Wynes MW, Gandara DR, et al. The tissue is the issue: personalized medicine for non-small cell lung cancer. *Clin Cancer Res*. 2010 Oct 15;16(20):4909-11.



## NSCLC STADIO IV - PRIMA LINEA

QUALE TRATTAMENTO DI I LINEA NEI PAZIENTI "FIT"  
CON MALATTIA AVANZATA PD-L1 < 50%  
SENZA ALTERAZIONI GENICHE DRIVER?

178

CISPLATINO O CARBOPLATINO?

190

IL RUOLO DELLA TERAPIA DI MANTENIMENTO

194

QUALE TRATTAMENTO DI I LINEA  
PER I PAZIENTI ANZIANI CON MALATTIA AVANZATA,  
PD-L1 < 50% E SENZA ALTERAZIONI GENICHE DRIVER?

200

QUALE TRATTAMENTO DI I LINEA PER  
I PAZIENTI CON MALATTIA AVANZATA, PD-L1 < 50%, SENZA  
ALTERAZIONI GENICHE DRIVER E PERFORMANCE STATUS 2?

207

QUALE TRATTAMENTO DI I LINEA PER I PAZIENTI CON  
MALATTIA AVANZATA E MUTAZIONI ATTIVANTI DI EGFR?

213

QUALE TRATTAMENTO DI I LINEA PER I PAZIENTI CON  
MALATTIA AVANZATA E RIARRANGIAMENTO DI ALK?

222

QUALE TRATTAMENTO DI I LINEA PER I PAZIENTI CON  
MALATTIA AVANZATA E RIARRANGIAMENTO DI ROS1 O  
MUTAZIONE DI BRAF V600E?

225

QUALE TRATTAMENTO IMMUNOTERAPICO DI I LINEA  
NEI PAZIENTI CON MALATTIA AVANZATA  
SENZA ALTERAZIONI GENICHE DRIVER CON PD-L1 ≥ 50%?

228

QUALE ATTEGGIAMENTO TERAPEUTICO IN PAZIENTI

232

## **NSCLC - STADIO IV QUALE TRATTAMENTO DI I LINEA NEI PAZIENTI “FIT” CON MALATTIA AVANZATA, PD-L1 < 50% E SENZA ALTERAZIONI GENICHE DRIVER?**

Nel 1995, un'importante meta-analisi basata su dati individuali ha dimostrato un significativo prolungamento della sopravvivenza globale per la chemioterapia (in particolare per la chemioterapia contenente platino) rispetto alla sola terapia di supporto nel trattamento di I linea del carcinoma del polmone non a piccole cellule (NSCLC) [1]. Negli anni seguenti, numerosi studi randomizzati hanno dimostrato un'efficacia sostanzialmente sovrapponibile per le differenti combinazioni a due farmaci comprendenti un derivato del platino (cisplatino o carboplatino) e un secondo farmaco di “III generazione” (gemcitabina, vinorelbina, paclitaxel, docetaxel) [2-4]. Varie meta-analisi, pubblicate negli ultimi anni, hanno valutato le eventuali differenze in efficacia tra le suddette combinazioni a due farmaci contenenti platino e un farmaco di III generazione [5-7]. La prima delle tre meta-analisi ha confrontato l'efficacia della combinazione di platino e gemcitabina rispetto ad altri schemi a base di platino, evidenziando un significativo vantaggio in termini di sopravvivenza globale a favore della combinazione contenente gemcitabina. D'altra parte, tale vantaggio non risultava più significativo considerando i soli confronti con combinazioni contenenti un farmaco di “III generazione” [5]. In una seconda meta-analisi, che ha unito i dati di sette studi che confrontavano terapia con docetaxel con terapia contenente alcaloidi della vinca, il docetaxel è risultato superiore in termini di sopravvivenza globale e tossicità [6].

Infine, in una recente meta-analisi basata sui dati della letteratura, è stato valutato l'impatto dei differenti farmaci di III generazione sull'attività della chemioterapia di I linea, misurata in termini di risposte obiettive e progressioni precoci [7]. La possibilità di ottenere una risposta obiettiva si è dimostrata simile tra i vari farmaci, mentre per quanto riguarda la progressione precoce, l'impiego di gemcitabina e paclitaxel sono risultati associati rispettivamente a un rischio minore e maggiore. Valutati complessivamente, i risultati di tali meta-analisi suggeriscono una modesta superiorità degli schemi a base di platino con

gemcitabina o docetaxel rispetto alle altre combinazioni di III generazione, ma le eventuali differenze di efficacia sono modeste, e nella scelta della combinazione da impiegare in I linea pesano considerazioni relative al profilo di tossicità dei farmaci e alla convenienza di somministrazione. Per quanto riguarda la scelta tra cisplatino e carboplatino, si rimanda al quesito specifico. La combinazione di cisplatino e pemetrexed è stata confrontata, in uno studio randomizzato di fase III, con la combinazione di cisplatino e gemcitabina [8].

Lo studio, disegnato per dimostrare la non inferiorità della combinazione sperimentale in termini di sopravvivenza globale, si è concluso con un risultato positivo. In particolare, la sopravvivenza mediana è risultata pari a 10.3 mesi in entrambi i bracci (Hazard Ratio [HR] 0.94, intervallo di confidenza al 95% 0.84-1.05). La combinazione di cisplatino e pemetrexed determinava una minore incidenza di neutropenia severa, anemia severa, neutropenia febbrile, alopecia, a prezzo di una maggiore incidenza di nausea e vomito.

L'analisi per sottogruppi basata sull'istotipo ha evidenziato un'interazione statisticamente significativa tra istotipo e efficacia del trattamento, con un'efficacia maggiore di cisplatino + pemetrexed nel sottogruppo di pazienti con tumore non squamoso, associata a un'efficacia inferiore per la combinazione sperimentale nel sottogruppo di pazienti con tumore squamoso [8, 9] (**Tabella 1**). Nell'interpretare tali risultati, va tenuto conto che lo studio era disegnato per dimostrare la non inferiorità del trattamento sperimentale, e che l'evidenza relativa alla maggiore efficacia nei tumori non squamosi viene da analisi di sottogruppo. D'altro canto, tale risultato è del tutto consistente con la medesima interazione osservata negli studi in cui il pemetrexed è stato impiegato come trattamento di II linea [9] e come terapia di mantenimento dopo chemioterapia di I linea [10]. Uno studio di fase III ha confrontato il carboplatino in combinazione con il paclitaxel trisettimanale o il nab-paclitaxel settimanale in 1.052 pazienti affetti da NSCLC avanzato. La combinazione con il nab-paclitaxel ha riportato una ORR del 33% versus il 25% del regime con il paclitaxel ( $p = 0.005$ ) e la ORR è stata più evidente nel sottogruppo di pazienti con NSCLC ad istologia squamosa (41% versus 24%;  $p < 0.001$ ). La PFS mediana è stata di 6.3 versus 5.8 mesi (HR 0.90, 95% CI 0.76-1.06;  $p = 0.89$ ) e la OS mediana di 12.1 versus 11.2 mesi (HR 0.92, 95% CI 0.79-1.06;  $p = 0.27$ ), rispettivamente. Il profilo di tossicità è stato diverso con meno incidenza di grado  $> 3$  neuropatia, neutropenia, artralgia e mialgia riportata nel braccio con

**TABELLA 1.** Studio randomizzato di confronto tra cisplatino + pemetrexed e cisplatino + gemcitabina: risultati complessivi e analisi di sottogruppo in base al sottotipo istologico [8, 9]

	<b>Cisplatino + pemetrexed</b>	<b>Cisplatino + gemcitabina</b>
<b>Popolazione complessiva</b>		
Numero di pazienti	862	863
Sopravvivenza globale		
Mediana	10.3 mesi	10.3 mesi
Hazard Ratio (95% CI)	0.94 (0.84 – 1.05)	
PFS		
Mediana	4.8 mesi	5.1 mesi
Hazard Ratio (95% CI)	1.04 (0.94 – 1.15)	
<b>Analisi di sottogruppo in base all'istotipo del tumore</b>		
<b>A. Pazienti con tumori non squamosi</b>		
Numero di pazienti	512	488
Sopravvivenza globale		
Mediana	11.8 mesi	10.4 mesi
Hazard Ratio (95% CI)	0.81 (0.70 – 0.94)	
PFS		
Mediana	5.3 mesi	4.7 mesi
Hazard Ratio (95% CI)	0.90 (0.79 – 1.02)	
<b>B. Pazienti con tumori squamosi</b>		
Numero di pazienti	244	229
Sopravvivenza globale		
Mediana	9.4 mesi	10.8 mesi
Hazard Ratio (95% CI)	1.23 (1.00 – 1.51)	
PFS		
Mediana	4.4 mesi	5.5 mesi
Hazard Ratio (95% CI)	1.36 (1.12 – 1.65)	
PFS: sopravvivenza libera da progressione		

il nab-paclitaxel e meno piastrinopenia e anemia di grado > 3 nel gruppo trattato con paclitaxel [11]. In base ai risultati di questo studio FDA ed EMA hanno registrato il nab-paclitaxel in combinazione con il carboplatino per il trattamento di prima linea del NSCLC avanzato (in Italia al momento della stesura delle presenti linee guida il nab-paclitaxel non è ancora registrato in questa indicazione). Una meta-analisi per dati individuali, ha confrontato 6 versus 3-4 cicli di chemioterapia con schemi a base di platino riportando una PFS mediana di 6.09 versus 5.33 mesi (HR 0.79, 95%CI 0.68-0.90;  $p = 0.0007$ ) e una OS mediana di 9.54 versus 8.68 mesi (HR 0.94, 95% CI 0.83-1.07;  $p = 0.33$ ), rispettivamente. La tossicità, soprattutto anemia di grado 3 è risultata lievemente peggiore nel braccio con 6 cicli di chemioterapia. I risultati di questa meta-analisi confermano che 4 cicli di schemi a base di platino sono sufficienti, come trattamento di prima linea, a prescindere dall'istologia di NSCLC [12]. L'aggiunta del bevacizumab alla combinazione di carboplatino e paclitaxel è stata sperimentata in uno studio randomizzato statunitense di fase III (ECOG 4599) in cui l'eleggibilità, in considerazione del rischio di sanguinamento legato all'impiego del bevacizumab nei tumori squamosi, era limitata ai pazienti con tumore non squamoso [13]. End-point primario era costituito dalla sopravvivenza globale.

L'anticorpo monoclonale diretto contro il vascular endothelial growth factor (VEGF) veniva somministrato, alla dose di 15 mg/kg, concomitante ai cicli di chemioterapia, e successivamente proseguito fino a progressione di malattia. Lo studio ha evidenziato un significativo beneficio in termini di prolungamento della sopravvivenza globale (sopravvivenza mediana 12.3 versus 10.3 mesi, HR 0.79, intervallo di confidenza al 95% 0.67-0.92,  $p = 0.003$ ). In un'analisi esplorativa condotta successivamente alla pubblicazione dello studio, nel sottogruppo di pazienti con adenocarcinoma l'aggiunta del bevacizumab alla chemioterapia è risultato associato a un vantaggio di circa 4 mesi di prolungamento della sopravvivenza globale (14.2 versus 10.3 mesi, HR 0.69, intervallo di confidenza al 95% 0.58-0.83) [14].

In un secondo studio randomizzato europeo denominato AVAiL, il bevacizumab è stato aggiunto, in due livelli di dose (7.5 e 15 mg/kg), alla combinazione di cisplatino e gemcitabina, determinando un incremento statisticamente significativo della sopravvivenza libera da progressione, end-point primario dello studio, senza dimostrare però un beneficio in termini di sopravvivenza globale [15, 16]. Nel dettaglio, la

**TABELLA 2.** Studi randomizzati di fase III che hanno sperimentato l'aggiunta di bevacizumab alla chemioterapia di I linea per NSCLC avanzato

	<b>ECOG 4599 [13]</b>	<b>AVAIL [15, 16]</b>
<b>Braccio di controllo</b>	Carboplatino + paclitaxel	Cisplatino + gemcitabina + placebo
<b>Braccio sperimentale</b>	Carboplatino + paclitaxel + bevacizumab	Cisplatino + gemcitabina + bevacizumab
<b>Numero di pazienti (controllo)</b>	444	347
<b>Numero di pazienti (bevacizumab)</b>	434	345: 7.5 mg/kg 351: 15 mg/kg:
<b>Endpoint primario</b>	Overall survival	Progression-free survival
<b>Criteri di eleggibilità</b>		
<b>Età</b>	Nessun limite superiore	Nessun limite superiore
<b>Performance Status</b>	ECOG 0 – 1	ECOG 0 – 1
<b>Istologia</b>	No tumori a predominante istologia squamosa	Solo NSCLC non squamosi
<b>Principali criteri di esclusione</b>	Emottisi Metastasi encefaliche Provata diatesi emorragica o coagulopatia Uso di anticoagulanti Uso regolare di aspirina o FANS Ipertensione non controllata	Emottisi Metastasi encefaliche Storia di patologie trombotiche o emorragiche Uso di anticoagulanti Uso recente o in corso di aspirina Ipertensione non controllata Massa tumorale adiacente o infiltrante i grossi vasi
<b>Risultati principali</b>		
<b>Sopravvivenza globale</b>		
<b>Mediana (bevacizumab)</b>	12.3 mesi	n.a.
<b>Mediana (controllo)</b>	10.3 mesi	n.a.
<b>Hazard Ratio (95% CI)</b>	0.79 (0.67 – 0.92)	0.80 (0.68 – 1.14): 7.5 mg/kg 1.02 (0.79 – 1.31): 15 mg/kg
<b>P (log rank test)</b>	0.003	n.a.
<b>Sopravvivenza libera da progressione</b>		
<b>Mediana (bevacizumab)</b>	6.2 mesi	6.7 mesi: 7.5 mg/kg 6.5 mesi: 15 mg/kg
<b>Mediana (controllo)</b>	4.5 mesi	6.1 mesi
<b>Hazard Ratio (95% CI)</b>	0.66 (0.57 – 0.77)	0.75 (0.62 – 0.91): 7.5 mg/kg vs placebo 0.82 (0.68 – 0.98): 15 mg/kg vs placebo
<b>P (log rank test)</b>	<0.001	0.003: 7.5 mg/kg vs placebo 0.03: 15 mg/kg vs placebo



PFS era pari a 6.1, 6.7 e 6.5 mesi rispettivamente nel braccio di sola chemioterapia, chemioterapia + bevacizumab 7.5 mg/kg e chemioterapia + bevacizumab 15 mg/kg, rispettivamente.

L'HR di progressione rispetto al braccio di controllo era pari a 0.75 (intervallo di confidenza al 95% 0.62-0.91) e 0.82 (intervallo di confidenza al 95% 0.68-0.98), rispettivamente per la dose più bassa e più alta di bevacizumab. Le caratteristiche dei 2 studi randomizzati che hanno testato l'efficacia del bevacizumab alla chemioterapia di I linea sono riassunte nella **Tabella 2**.

Vi sono alcune considerazioni da fare relative agli studi con bevacizumab:

- In primo luogo, bevacizumab, mentre ha prodotto un rilevante prolungamento della sopravvivenza globale quando aggiunto a carboplatino + paclitaxel, in aggiunta a cisplatino + gemcitabina ha dimostrato un modesto beneficio in un obiettivo surrogato (la PFS), senza peraltro dimostrare un prolungamento della sopravvivenza globale. Analisi retrospettive e grandi studi osservazionali condotti in migliaia di pazienti hanno documentato la buona tollerabilità del bevacizumab in aggiunta a numerosi farmaci impiegati come trattamento di I linea [17], ma non disponiamo di studi randomizzati che documentino l'efficacia del farmaco con combinazioni chemioterapiche diverse da quelle dei due studi randomizzati descritti.
- In secondo luogo, gli studi in questione prevedevano la somministrazione di bevacizumab come agente singolo al termine dei cicli di chemioterapia, fino a progressione di malattia, anche se non esistono studi randomizzati che abbiano provato l'efficacia di tale prosecuzione di trattamento.

## CHEMIOTERAPIA E IMMUNOTERAPIA

Lo studio KEYNOTE-189 ha randomizzato 616 pazienti con NSCLC metastatico ad istologia non-squamosa e non selezionati per l'espressione di PD-L1, a ricevere platino/pemetrexed con o senza pembrolizumab. Gli obiettivi primari dello studio erano la OS e la PFS. Lo studio prevedeva il crossover al pembrolizumab o ad altro immunoterapico nel gruppo di pazienti in progressione alla prima linea di chemioterapia/placebo [18]. La OS mediana è stata di 10.7 mesi nel braccio di sola chemioterapia e 22

mesi nel braccio con il pembrolizumab (HR 0.56; 95% CI, 0.45 to 0.70). Il miglioramento della OS è stato indipendente dall'espressione di PD-L1. La PFS mediana è stata di 4.9 e 9 mesi, rispettivamente (HR 0.48; 95% CI, 0.40 to 0.58) [19]. La ORR è stata di 47.6% e 18.9%, rispettivamente. La combinazione di pembrolizumab e chemioterapia ha riportato una percentuale di tossicità di grado 3-4 del 67.2% rispetto al 65.8% della sola chemioterapia [18].

La combinazione di pembrolizumab con platino/pemetrexed nel trattamento del NSCLC metastatico ad istotipo non-squamoso è attualmente rimborsata in Italia per i tumori con espressione di PD-L1 < 50%.

Lo studio KEYNOTE-407 ha randomizzato 559 pazienti con NSCLC ad istologia squamosa, a ricevere carboplatino e paclitaxel (o nab-paclitaxel) con o senza pembrolizumab. Anche in questo caso era ammesso il crossover. I due obiettivi primari, OS e PFS, sono stati raggiunti, con un vantaggio di 4.6 mesi in OS per il braccio sperimentale (15.9 vs 11.3 mesi, HR 0.64, p .001), con un tasso di incidenza di tossicità di grado 3-4 sovrapponibile tra i due bracci [20]. Questa terapia di combinazione è approvata EMA, al momento della stesura delle seguenti linee guida in discussione AIFA per la rimborsabilità in Italia.

L'associazione di una doppietta a base di platino e atezolizumab è stata valutata in due studi di fase III nell'istologia non-squamosa, IMpower 130, e IMpower 150, quest'ultimo con un regime che prevedeva anche l'aggiunta di bevacizumab [21-22]. Entrambi gli studi sono risultati positivi per un vantaggio in OS della terapia di combinazione [21-22].

Questi regimi di combinazione chemio-immunoterapica sono approvati EMA ma non sono rimborsabili in Italia al momento della stesura delle presenti linee guida.

Un altro farmaco anti-PD1, sintilimab, è stato valutato in due studi cinesi di fase III, ORIENT-11 e ORIENT-12, nell'istologia non-squamosa e squamosa, in associazione alla chemioterapia standard in prima linea (sale di platino e pemetrexed o sale di platino e gemcitabina, rispettivamente). Un incremento significativo in PFS, obiettivo principale, è stato raggiunto in entrambi gli studi [23,24]

Lo studio CheckMate 227 ha valutato la combinazione di due immunoterapici, nivolumab ed ipilimumab (anti-PD1 e anti-CTLA4), in due sottostudi: la parte 1, nei pazienti con espressione di PD-L1  $\geq$  1%, ha randomizzato 1:1:1 a nivolumab-ipilimumab, nivolumab, chemioterapia standard; la parte 2, nei pazienti con PD-L1 < 1%, ha randomizzato 1:1:1 a nivolumab-

ipilimumab, nivolumab più chemioterapia, chemioterapia standard [25]. I risultati di questo studio sono stati positivi in favore della combinazione immunoterapica, con una OS mediana di 17.1 mesi contro 13.9 mesi nel braccio di chemioterapia standard. L'obiettivo primario dello studio, OS nei pazienti con PD-L1 $\geq$  1%, è stato raggiunto, con una OS di 17.1 mesi contro 14.9 mesi ( $p=0.007$ ) [25]. Alla luce di questi risultati, la combinazione di nivolumab ed ipilimumab in prima linea è stata approvata da FDA per i pazienti con PD-L1 $\geq$ 1%. Sulla base dei risultati positivi dello studio CheckMate 227, un altro studio di fase III, il CheckMate 9LA, ha confrontato l'associazione di nivolumab e ipilimumab con due cicli di chemioterapia verso la sola chemioterapia standard [26]. Questa associazione ha raggiunto l'obiettivo primario dello studio, un vantaggio in OS (15.6 vs 10.9 mesi, HR 0.66, 95% CI: 0.55–0.80) rispetto alla sola chemioterapia, indipendentemente dal PD-L1 [26], e questo regime è stato approvato da FDA. Un'altra combinazione di immunoterapici, durvalumab e tremelimumab (anti-PDL1 e anti-CTLA4) è stata valutata nello studio di fase III MYSTIC, dove non ha ottenuto un vantaggio in OS rispetto alla chemioterapia standard [27]. La stessa combinazione è stata anche valutata in associazione alla chemioterapia, rispetto alla sola combinazione immunoterapica, nello studio BR.34 di fase II, senza ottenere un vantaggio in termini di OS [28].

I risultati dei principali studi di combinazione chemio-immunoterapica e immuno-immunoterapica sono riassunti nella **Tabella 3**.

Sebbene la immunoterapia di combinazione non sia attualmente registrata in Europa ed in Italia, i risultati positivi di questi studi porteranno nel prossimo futuro ad una modifica dello standard di pratica clinica, aggiungendo un'opzione di trattamento di prima linea nei pazienti senza alterazioni geniche driver.

**TABELLA 3.** Principali studi di fase III di associazione di chemioterapia e immunoterapia in I linea nei pazienti con NSCLC avanzato.

	Setting	Biomarcatore	Bracci di trattamento	N	Overall Survival HR (95% CI)
<b>KEYNOTE 407<sup>20</sup></b>	1L Squamoso	PD-L1 (stratificazione)	(Nab)-paclitaxel + CBDCA + pembrolizumab	278	0.64 (0.49-0.85)
			(Nab)-paclitaxel + CBDCA	281	
<b>KEYNOTE 189<sup>19</sup></b>	1L Non-Squamoso	PD-L1 (stratificazione)	Pemetrexed + platino + pembrolizumab	410	0.49 (0.38-0.68)
			Pemetrexed + platino	206	
<b>IMpower 130<sup>21</sup></b>	1L Non-Squamoso	PD-L1 (stratificazione)	Nab-paclitaxel + CBDCA + atezolizumab	483	0.80 (0.65-0.99)
			Nab-paclitaxel + CBDCA	240	
<b>IMpower 131<sup>29</sup></b>	1L Squamoso	PD-L1 (stratificazione)	Nab-paclitaxel + CBDCA + atezolizumab	343	0.88 (0.73-1.05)
			Nab-paclitaxel + CBDCA	340	
<b>IMpower 132<sup>30</sup></b>	1L Non-Squamoso	PD-L1 (stratificazione)	Pemetrexed + platino + pembrolizumab	292	0.81 (0.64 -1.03)
			Pemetrexed + platino	286	
<b>IMpower 150<sup>22</sup></b>	1L Non-Squamoso	PD-L1 (stratificazione)	Bevacizumab + carboplatino + paclitaxel + atezolizumab	400	0.78 (0.64-0.96)
			Bevacizumab + carboplatino + paclitaxel	400	
<b>Checkmate 227 - parte 2<sup>31</sup></b>	1L Non-Squamoso 72% Non-Squamoso 28%	PD-L1 (stratificazione)	Chemioterapia (in base a istologia) + nivolumab	377	0.81 (0.67-0.97)
			Chemioterapia (in base a istologia)	378	
<b>Checkmate 227 - parte 1<sup>25</sup></b>	1L Squamoso 28% Non-Squamoso 72%	PD-L1 e TMB (stratificazione)	Nivolumab + Ipilimumab	583	0.73 (0.64-0.84)
			Chemioterapia (in base a istologia)	583	
<b>MYSTIC<sup>27</sup></b>	1L Squamoso 32% Non-Squamoso 68%	PD-L1 $\geq$ 25% #	Durvalumab + Tremelimumab	163	D+T vs CT 0.85 (0.61-1.17)
			Durvalumab	163	
			Chemioterapia (in base a istologia)	162	
<b>Checkmate 9LA<sup>26</sup></b>	1L Squamoso 31% Non-Squamoso 69%	PD-L1 (stratificazione)	Nivolumab + Ipilimumab + (2 cicli) chemioterapia	361	0.66 (0.55-0.80)
			Chemioterapia (in base a istologia)	358	
<b>BR.34<sup>28</sup></b>	1L Squamoso 18% Non-Squamoso 82%	PD-L1 (stratificazione)	(Nab)-paclitaxel + CBDCA + pembrolizumab	150	0.88 (0.67-1.16)
			(Nab)-paclitaxel + CBDCA	151	

#PD-L1 fattore di stratificazione. Dati riportati per il sottogruppo con PDL1 $\geq$ 25%.

**RACCOMANDAZIONI**

- Una combinazione di chemio-immunoterapia a base di platino/pemetrexed e pembrolizumab rappresenta il trattamento standard per il paziente adulto affetto da NSCLC avanzato, ad istologia adenocarcinoma, PD-L1 < 50%, non oncogene-addicted, in assenza di condizioni concomitanti che ne controindichino l'impiego. Sono raccomandati quattro cicli di chemio-immunoterapia seguiti da mantenimento con pemetrexed e pembrolizumab fino a progressione.

LIVELLO DI EVIDENZA IA

GRADO DI RACCOMANDAZIONE A

- Una combinazione di chemio-immunoterapia a base di platino/paclitaxel e pembrolizumab per il paziente adulto affetto da NSCLC avanzato, ad istologia squamosa, PD-L1 < 50%, in assenza di condizioni concomitanti che ne controindichino l'impiego, non è ancora rimborsata in Italia.  
Il trattamento standard in questo setting è, al momento della stesura delle presenti linee guida, rappresentato dalla chemioterapia con sale di platino + chemioterapico di III generazione (ad esclusione del pemetrexed).

LIVELLO DI EVIDENZA IA

GRADO DI RACCOMANDAZIONE A

**BIBLIOGRAFIA**

1. Chemotherapy in non-small cell lung cancer: a meta-analysis using updated data on individual patients from 52 randomised clinical trials. Non-small Cell Lung Cancer Collaborative Group. *BMJ* 1995; 311:899-909.
2. Schiller JH, Harrington D, Belani CP, et al. Comparison of four chemotherapy regimens for advanced non-small-cell lung cancer. *N Engl J Med* 2002; 346:92-98.
3. Kelly K, Crowley J, Bunn PA Jr, et al. Randomized phase III trial of paclitaxel plus carboplatin versus vinorelbine plus cisplatin in the treatment of patients with advanced non—small-cell lung cancer: a Southwest Oncology Group trial. *J Clin Oncol* 2001; 19:3210-3218.
4. Scagliotti GV, De Marinis F, Rinaldi M, et al. Phase III randomized trial comparing three platinum-based doublets in advanced non-small-cell lung cancer. *J Clin Oncol* 2002; 20:4285-4291.
5. Le Chevalier T, Scagliotti G, Natale R, et al. Efficacy of gemcitabine plus platinum chemotherapy compared with other platinum containing regimens in advanced non-small-cell lung cancer: a meta-analysis of survival outcomes. *Lung Cancer* 2005; 47:69-80.
6. Douillard JY, Laporte S, Fossella F, et al. Comparison of docetaxel- and vinca alkaloid-based chemotherapy in the first-line treatment of advanced non-small cell lung cancer: a meta-analysis of seven randomized clinical trials. *J Thorac Oncol* 2007; 2:939-946.
7. Grossi F, Aita M, Defferrari C, et al. Impact of third-generation drugs on the activity of first-line chemotherapy in advanced non-small cell lung cancer: a meta-analytical approach. *Oncologist* 2009; 14:497-510.
8. Scagliotti GV, Parikh P, von Pawel J, et al. Phase III study comparing cisplatin plus gemcitabine with cisplatin plus pemetrexed in chemotherapy-naive patients with advanced-stage non-small-cell lung cancer. *J Clin Oncol* 2008; 26:3543-3551.
9. Scagliotti G, Hanna N, Fossella F, et al. The differential efficacy of pemetrexed according to NSCLC histology: a review of two Phase III studies. *Oncologist* 2009; 14:253-263.
10. Ciuleanu T, Brodowicz T, Zielinski C, et al. Maintenance pemetrexed plus best supportive care versus placebo plus best supportive care for non-small-cell lung cancer: a randomised, double-blind, phase 3 study. *Lancet* 2009; 374:1432-1440.
11. Socinski M, Bondarenko I, Karaseva NA, et al. Weekly nab-paclitaxel in combination with carboplatin versus solvent-based paclitaxel plus carboplatin as first-line therapy in patients with advanced non-small-cell lung cancer: final results of a phase III trial. *J Clin Oncol* 2012; 30:2055-2062.
12. Rossi A, Chiodini P, Sun J-M, et al. Six versus fewer planned cycles of first-line platinum-based chemotherapy for non-small-cell lung cancer: a systematic review and meta-analysis of individual patient data. *Lancet Oncol* 2014;15:1254-1262.
13. Sandler A, Gray R, Perry MC, et al. Paclitaxel-carboplatin alone or with bevacizumab for non-smallcell lung cancer. *N Engl J Med* 2006; 355:2542-2550.
14. Sandler A, Yi J, Dahlborg S, et al. Treatment outcomes by tumor histology in Eastern Cooperative Group Study E4599 of bevacizumab with paclitaxel/carboplatin for advanced non-small cell lung cancer. *J Thorac Oncol* 2010; 5:1416-1423.
15. Reck M, von Pawel J, Zatloukal P, et al. Phase III trial of cisplatin plus gemcitabine with either placebo or bevacizumab as first-line therapy for nonsquamous non-small-cell lung cancer: AVAIL. *J Clin Oncol* 2009; 27:1227-1234.
16. Reck M, von Pawel J, Zatloukal P, et al. Overall survival with cisplatin-gemcitabine and bevacizumab or placebo as first-line therapy for nonsquamous non-small-cell lung cancer: results from a randomised phase III trial (AVAIL). *Ann Oncol* 2010; 21:1804-1809.
17. Crinò L, Dansin E, Garrido P, et al. Safety and efficacy of first-line bevacizumab-based therapy in advanced non-squamous non-small-cell lung cancer (SAiL, MO19390): a phase 4 study. *Lancet Oncol* 2010; 11:733-740.
18. Gandhi L, Rodriguez-Abreu D, Gadgeel S et al. Pembrolizumab plus chemotherapy in metastatic non-small-cell lung cancer. *N Engl J Med* 2018; 378:2078-2092.

19. Gadgeel S, Rodríguez-Abreu D, Speranza G, et al. Updated Analysis From KEYNOTE-189: Pembrolizumab or Placebo Plus Pemetrexed and Platinum for Previously Untreated Metastatic Nonsquamous Non–Small-Cell Lung Cancer. *J Clin Oncol* 2020 38:14, 1505-1517
20. Paz-Ares L, Luft A, Vicente D, et al. Pembrolizumab plus Chemotherapy for Squamous Non–Small-Cell Lung Cancer. *N Engl J Med* 2018; 379:2040-2051.
21. West H, McCleod M, Hussein M, et al. Atezolizumab in Combination With Carboplatin Plus Nab-Paclitaxel Chemotherapy Compared With Chemotherapy Alone as First-Line Treatment for Metastatic Non-Squamous Non-Small-Cell Lung Cancer (IMpower130): A Multicentre, Randomised, Open-Label, Phase 3 Trial. *Lancet Oncol.* 2019;20(7):924–937.
22. Socinski MA, Jotte RM, Cappuzzo F, et al. Atezolizumab for First-Line Treatment of Metastatic Nonsquamous NSCLC. *N Engl J Med* 2018; 378:2288-2301
23. Tyvyt® (Sintilimab Injection) Combined with Gemzar® (Gemcitabine for Injection) and Platinum Chemotherapy Met the Predefined Primary Endpoint in the Phase 3 ORIENT-12 Study as First-Line Therapy in Patients with Locally Advanced or Metastatic Squamous Non-Small Cell Lung Cancer. Published May 6, 2020. <https://prn.to/2WdVsKN>. Accessed May 7, 2020.
24. Tyvyt (Sintilimab Injection) Combined with ALIMTA (Pemetrexed) and Platinum Met Predefined Primary Endpoint in Phase 3 ORIENT-11 Study as First-Line Therapy in Nonsquamous NSCLC. Published Jan 12, 2020. <https://www.prnewswire.com/news-releases/tyvyt-sintilimab-injection-combined-with-alimta-pemetrexed-and-platinum-met-predefined-primary-endpoint-in-phase-3-orient-11-study-as-first-line-therapy-in-nonsquamous-nscl-300985407.html>. Accessed May 22, 2020.
25. Hellmann M.D , Paz-Ares L, Caro RB, et al. Nivolumab plus Ipilimumab in Advanced Non–Small-Cell Lung Cancer. *N Engl J Med* 2019; 381(21):2020-2031.
26. Reck M, Ciuleanu TE, Dols MC, et al. Nivolumab (NIVO) + ipilimumab (IPI) + 2 cycles of platinum-doublet chemotherapy (chemo) vs 4 cycles chemo as first-line (1L) treatment (tx) for stage IV/recurrent non-small cell lung cancer (NSCLC): CheckMate 9LA. *J Clin Oncol* 38: 2020 (suppl; abstr 9501)
27. Rizvi NA, Cho BC, Reinmuth N, et al. Durvalumab With or Without Tremelimumab vs Standard Chemotherapy in First-line Treatment of Metastatic Non–Small Cell Lung Cancer: The MYSTIC Phase 3 Randomized Clinical Trial. *JAMA Oncol.* 2020;6(5):661–674.
28. Leighl NB, Laurie SA, Goss GD, et al. CCTG BR.34: A randomized trial of durvalumab and tremelimumab +/- platinum-based chemotherapy in patients with metastatic (Stage IV) squamous or non-squamous non-small cell lung cancer (NSCLC). *J Clin Oncol* 38: 2020 (suppl; abstr 9502)
29. Jotte R, Cappuzzo F, Vynnychenko I, Stroyakovskiy D, Abreu DR, Hussein M, et al. OA14.02 IMpower131: Final OS Results of Carboplatin + Nab-Paclitaxel &#xb1; Atezolizumab in Advanced Squamous NSCLC. *Journal of Thoracic Oncology.* 2019;14:S243-S4.
30. Barlesi F, Nishio M, Cobo M, Steele N, Paramonov V, Parente B, et al. LBA54IMpower132: Efficacy of atezolizumab (atezo) + carboplatin (carbo)/cisplatin (cis) + pemetrexed (pem) as 1L treatment in key subgroups with stage IV non-squamous non-small cell lung cancer (NSCLC). *Annals of Oncology.* 2018;29.
31. Paz-Ares L, Ciuleanu TE, Yu X, Salman P, Pluzanski A, Nagrial A, et al. LBA3 Nivolumab (NIVO) + platinum-doublet chemotherapy (chemo) vs chemo as first-line (1L) treatment (tx) for advanced non-small cell lung cancer (aNSCLC): CheckMate 227 - part 2 final analysis. *Annals of Oncology.* 2019;30:xi67-xi8.

## NSCLC - STADIO IV CISPLATINO O CARBOPLATINO?

Il trattamento standard di I linea in pazienti con carcinoma del polmone non a piccole cellule (NSCLC) avanzato è rappresentato da schemi di combinazione di III generazione contenenti platino [1]. Tuttavia, ancora oggi è oggetto di discussione se i regimi a base di cisplatino o di carboplatino siano egualmente efficaci nel trattamento del NSCLC. In realtà, questi due sali di platino differiscono tra loro per il profilo di tollerabilità essendo il cisplatino associato a maggiore tossicità gastro-intestinale, neurologica e renale ed il carboplatino maggiormente mielotossico [2, 3]. Nella maggior parte dei casi la scelta del platino nella pratica clinica dipende proprio dal loro diverso profilo di tossicità.

Numerosi studi randomizzati hanno confrontato regimi contenenti cisplatino con schemi contenenti carboplatino nel trattamento del NSCLC avanzato senza riportare alcun sostanziale vantaggio a favore di nessuno dei due sali di platino [4-12] **(Tabella 1)**.

Questi studi sono stati oggetto di due meta-analisi di cui una condotta sui dati pubblicati in letteratura [13] e l'altra condotta per dati individuali di pazienti [14]. La meta-analisi condotta su dati individuali ha valutato un totale di 2.968 pazienti da 9 studi randomizzati. La risposta obiettiva è stata statisticamente più elevata nel braccio contenente cisplatino rispetto al carboplatino (30% versus 24%, rispettivamente; odds ratio [OR] = 1.37; intervallo di confidenza al 95% 1.16-1.61;  $p < 0.001$ ). Gli schemi contenenti carboplatino erano associati ad un incremento non statisticamente significativo nell'hazard ratio (HR) di mortalità rispetto ai regimi contenenti cisplatino (HR = 1.07; intervallo di confidenza al 95% 0.99-1.15;  $p = 0.100$ ). Nei pazienti con istologia non-squamosa e quelli trattati con regimi di III generazione, gli schemi contenenti carboplatino erano associati con un incremento statisticamente significativo di mortalità (HR = 1.12; intervallo di confidenza al 95% 1.01-1.23 e HR = 1.11; intervallo di confidenza al 95% 1.01-1.21, rispettivamente). Come nelle aspettative il cisplatino è stato maggiormente correlato con una più severa nausea e vomito e nefrotossicità mentre una maggiore incidenza di piastrinopenia è stata associata con il carboplatino [14]. Quindi, la chemioterapia a base di cisplatino risulta superiore rispetto ai regimi contenenti carboplatino



**TABELLA 1.** Studi di fase III randomizzati con regimi a base di carboplatino versus regimi a base di cisplatino nel trattamento del NSCLC avanzato di I linea

<b>Autore</b>	<b>Terapia</b>	<b>N. pz</b>	<b>RO %</b>	<b>SM mesi</b>	<b>S 1-anno %</b>
Klasterky 1990 [4]	PE vs CE	114	24	7.1	33
		114	14	6.9	22
Jelic 2001 [5]	PMVd vs CMVd	112	37	7.8	21
		104	35	7.9	37
Bisset 2001 [6]	P-TPZ vs C-TPZ	20	25	6.3	21
		21	14	10.3	33
Rosell 2002 [7]	PT vs CT	309	27	9.7	38
		309	25	8.2	32
Schiller 2002 [8]	PT vs CT	303	21	7.9	32
		299	16	8.4	35
Zatloukal 2003 [9]	PG vs CG	87	41	8.8	31
		89	29	8.0	35
Fossella 2003 [10]	PD vs CD	408	32	10.9	45
		406	24	9.1	37
Mazzanti 2003 [11]	PG vs CG	62	42	10.4	43
		58	31	11	43
Paccagnella 2004 [12]	PMVb vs CMVb	74	42	10	33
		79	35	7.2	25

N. pz: numero pazienti; RO: risposta obiettiva; SM: sopravvivenza mediana; S 1-anno: sopravvivenza ad 1 anno; P: cisplatino; E: etoposide; C: carboplatino; M: mitomicina; Vd: vindesine; TPZ: tirapazamina; T: paclitaxel; G: gemcitabina; D: docetaxel; Vb: vinblastina

in termini di risposte obiettive e, in certi sottogruppi di pazienti, anche in termini di sopravvivenza senza essere associata a tossicità inaccettabile. Pertanto, gli schemi di III generazione contenenti cisplatino rappresentano lo standard di trattamento per pazienti affetti da NSCLC avanzato.

## RACCOMANDAZIONI

- **Per i pazienti affetti da NSCLC avanzato, PD-L1 < 50%, non oncogene-addicted, con PS 0-1 e senza patologie concomitanti maggiori che ne controindichino l'impiego, la chemioterapia con regimi di III generazione a base di cisplatino è il trattamento raccomandato.**

LIVELLO DI EVIDENZA IA

GRADO DI RACCOMANDAZIONE A

- **Per i pazienti affetti da NSCLC avanzato, PD-L1 < 50%, non oncogene-addicted, con PS 0-1 e senza patologie concomitanti che ne controindichino l'impiego, la chemioterapia con regimi di III generazione a base di carboplatino rappresenta una opzione terapeutica in caso di controindicazioni all'uso del cisplatino.**

LIVELLO DI EVIDENZA IA

GRADO DI RACCOMANDAZIONE A

**BIBLIOGRAFIA**

1. Novello S, Barlesi F, Califano R, et al. Metastatic non-small-cell lung cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment, and follow-up. *Ann Oncol* 2016;27(suppl. 5):v1-v27
2. Johnson SW, O'Dwyer PJ. Pharmacology of cancer chemotherapy: cisplatin and its analogues. In: De Vita VT Jr, Hellman S, Rosenberg SA, editors. *Cancer: principles and practice of oncology*. 7th ed. Philadelphia (PA): Lippincott Williams & Wilkins; 2005. p. 344–358.
3. Go RS, Adjei AA. Review of the comparative pharmacology and clinical activity of cisplatin and carboplatin. *J Clin Oncol* 1999; 17:409–422.
4. Klastersky J, Sculier J, Lacroix J, et al. A randomized study comparing cisplatin or carboplatin with etoposide in patients with advanced non-small cell lung cancer: European Organization for Research and Treatment of Cancer protocol 07861. *J Clin Oncol* 1990; 8:1556-1562.
5. Jelic S, Mitrovic L, Radosavljevic D, et al. Survival advantage for carboplatin substituting cisplatin in combination with vindesine and mitomycin C for stage IIIB and IV squamous-cell bronchogenic carcinoma: a randomized phase III study. *Lung Cancer* 2001; 34:1–13.
6. Bisset D, Nicolson M, Falk S, et al. Randomized phase II study of tirapazamine with either cisplatin or carboplatin in advanced NSCLC. *Proc Am Soc Clin Oncol* 2001; 20:346a (abstr. 1381).
7. Rosell R, Gatzemeier U, Betticher DC, et al. Phase III randomised trial comparing paclitaxel/carboplatin with paclitaxel/cisplatin in patients with advanced non-small-cell lung cancer: a cooperative multinational trial. *Ann Oncol* 2002; 13:1539–1349.
8. Schiller JH, Harrington D, Belani CP, et al. Comparison of four chemotherapy regimens for advanced non-small cell lung cancer. *N Engl J Med* 2002; 346:92–98.
9. Zatlouk P, Petruzella L, Zemanova M, et al. Gemcitabine plus cisplatin versus gemcitabine plus carboplatin in stage IIIB and IV non-small cell lung cancer (NSCLC): a phase III randomized trial. *Lung Cancer* 2003; 41:321–231.
10. Fossella F, Pereira JR, von Pawel J, et al. Randomized, multinational, phase III study of docetaxel plus platinum combinations vs vinorelbine plus cisplatin for advanced non- small cell lung cancer: The TAX 326 Study Group. *J Clin Oncol* 2003; 21:3016–3024.
11. Mazzanti P, Massacesi C, Rocchi MBL, et al. Randomized, multicenter, phase II study of gemcitabine plus cisplatin versus gemcitabine plus carboplatin in patients with advanced non-small-cell lung cancer. *Lung Cancer* 2003; 41:81–89.
12. Paccagnella A, Favaretto A, Oniga F, et al. Cisplatin versus carboplatin in combination with mitomycin and vinblastine in advanced non-small cell lung cancer. A multicenter, randomized phase III trial. *Lung Cancer* 2004; 43:83–91.
13. Hotta K, Matsuo K, Ueoka H, et al. Meta-analysis of randomized clinical trials comparing cisplatin to carboplatin in patients with advanced non-small-cell lung cancer. *J Clin Oncol* 2004; 22:3852-3859.
14. Ardizzoni A, Boni L, Tiseo M, et al. Cisplatin- versus carboplatin-based chemotherapy in first-line treatment of advanced non-small-cell lung cancer: An individual patient data meta-analysis. *J Natl Cancer Inst* 2007; 99:847-857.

## NSCLC - STADIO IV IL RUOLO DELLA TERAPIA DEL MANTENIMENTO

In seguito alla dimostrazione di efficacia della terapia di II linea, negli ultimi anni la strategia standard di trattamento dei pazienti con carcinoma del polmone non a piccole cellule (NSCLC) avanzato si è basata sulla somministrazione di 4-6 cicli di chemioterapia di I linea seguita da follow-up fino a documentata progressione di malattia e, nei pazienti ancora eleggibili per un trattamento specifico, da una terapia di II linea.

Numerosi studi randomizzati hanno valutato l'efficacia del prolungamento della terapia di I linea oltre i 4-6 cicli standard. Le strategie sperimentate in tali studi, pur avendo in comune la maggiore durata della chemioterapia di I linea rispetto ai bracci di controllo, erano diverse tra loro, e riconducibili a 3 diversi quesiti sperimentali:

- 1) confronto tra un numero definito di cicli e la prosecuzione della medesima chemioterapia fino a progressione di malattia;
- 2) confronto tra un numero definito di cicli e un numero sempre definito ma maggiore di cicli della medesima chemioterapia;
- 3) confronto tra un numero definito di cicli e il medesimo numero di cicli seguiti dal trattamento (per un numero definito di cicli o fino a progressione) con un farmaco diverso dai precedenti.

Una meta-analisi basata sui dati di 13 studi randomizzati comprendenti una delle 3 suddette strategie, ha dimostrato un discreto prolungamento della sopravvivenza libera da progressione (PFS) (Hazard Ratio [HR] 0.75, intervallo di confidenza al 95% 0.69–0.81,  $p < 0.00001$ ), ma un beneficio in termini di sopravvivenza globale molto modesto, anche se statisticamente significativo (HR 0.92, intervallo di confidenza al 95% 0.86–0.99,  $p = 0.03$ ) [1]. Al risultato statisticamente positivo della suddetta meta-analisi contribuiscono i dati di uno studio randomizzato di fase III, che ha valutato l'efficacia della terapia di mantenimento con pemetrexed in pazienti che avevano completato 4 cicli di una doppietta a base di cisplatino o carboplatino + un secondo farmaco a scelta tra gemcitabina, docetaxel o paclitaxel ("switch maintenance") [2]. Obiettivo primario dello studio era la PFS. I risultati sono molto interessanti, non solo in termini di obiettivo primario, ma soprattutto in termini di sopravvivenza globale, con un vantaggio a favore del braccio spe-

rimentale rispetto al placebo, non solo statisticamente significativo, ma anche rilevante sul piano clinico. La sopravvivenza mediana è risultata pari a 13.4 mesi per il braccio che riceveva pemetrexed di mantenimento, rispetto a 10.6 mesi per il braccio di controllo (HR 0.79, intervallo di confidenza al 95% 0.65–0.95,  $p = 0.012$ ). Quando il dato è stato analizzato nei sottogruppi corrispondenti ai diversi istotipi, il vantaggio a favore del pemetrexed nel sottogruppo di pazienti con tumore non squamoso è risultato ancora più netto rispetto al risultato complessivo (15.5 versus 10.3 mesi). Nessun vantaggio, invece, nei pazienti con tumore squamoso. Quest'ultimo risultato è consistente con le simili analisi di interazione tra efficacia del trattamento e istotipo tumorale realizzate negli studi registrativi di pemetrexed sia in I che in II linea [3]. Lo studio PARAMOUNT ha confrontato, in 539 pazienti con NSCLC non-squamoso e non in progressione dopo 4 cicli di chemioterapia con cisplatino e pemetrexed, la terapia di mantenimento con pemetrexed versus placebo ("continuous maintenance"). L'obiettivo primario era la PFS che è stata statisticamente superiore con il pemetrexed, 4.1 versus 2.8 mesi del placebo (HR 0.62, intervallo di confidenza al 95% 0.49-0.79;  $p < 0.0001$ ) [4]. I dati di sopravvivenza sono stati particolarmente interessanti riportando un vantaggio statisticamente significativo a favore di pemetrexed, 14 versus 16.9 mesi del placebo (HR 0.78). Sulla base di questi risultati di sopravvivenza, il pemetrexed è stato registrato come terapia di mantenimento ("switch e continuous maintenance") in pazienti con NSCLC non-squamoso non in progressione dopo 4 cicli di chemioterapia con schemi a base di platino. I risultati dei due principali studi sul mantenimento con il pemetrexed sono riassunti nella **Tabella 1**.

**TABELLA 1.** Studi randomizzati di fase III, con risultato formalmente positivo, di terapia di mantenimento in pazienti senza progressione dopo trattamento di prima linea per NSCLC avanzato

	<b>JMEN [2]</b>	<b>PARAMOUNT [4]</b>
<b>Braccio di controllo</b>	Placebo	Placebo
<b>Braccio sperimentale</b>	Pemetrexed	Pemetrexed
<b>N. pz braccio di controllo</b>	222	180
<b>N. pz braccio sperimentale</b>	441	359
<b>Obiettivo primario</b>	PFS	PFS
<b>Criteria di eleggibilità</b>		
<b>Trattamento di I linea</b>	Chemioterapia con platino e pemetrexed x 4 cicli	Chemioterapia platino e pemetrexed x 4/6 cicli
<b>Età</b>	No limite superiore	No limite superiore
<b>Performance Status</b>	ECOG 0 – 1	ECOG 0 – 1
<b>Istologia</b>	NSCLC, tutti gli istotipi	NSCLC, non squamosi
<b>Risultati principali</b>		
<b>Sopravvivenza globale Mediana</b>		
<b>Braccio sperimentale</b>	13.4 mesi	16.9
<b>Braccio controllo</b>	10.6 mesi	14.0
<b>HR (95% CI)</b>	0.79 (0.65-0.95)	0.78 (0.64-0.96)
<b>P (log rank test)</b>	0.012	0.0191
<b>PFS mediana</b>		
<b>Braccio sperimentale</b>	4.0 mesi	4.4 mesi
<b>Braccio controllo</b>	2.0 mesi	2.8 mesi
<b>HR (95% CI)</b>	0.60 (0.49-0.73)	0.60 (0.50-0.73)
<b>P (log rank test)</b>	<0.00001	< 0.001

ECOG: Eastern Cooperative Oncology Group; HR: hazard ratio; CI: intervallo di confidenza; PFS: sopravvivenza libera da progressione

Questi risultati hanno dimostrato che il mantenimento è una valida opzione terapeutica ed efficace nei pazienti affetti da NSCLC avanzato a istologia non-squamosa. Sulla base di tali evidenze, lo studio KEYNOTE 189 di combinazione chemio-immunoterapica nel NSCLC avanzato ad istologia non squamosa, ha previsto, dopo la terapia di induzione con doppietta platino/pemetrexed e pembrolizumab, un mantenimento con

pemetrexed e pembrolizumab fino a progressione, dimostrando un vantaggio in OS rispetto alla sola chemioterapia seguita da pemetrexed di mantenimento [5]. Questo regime di trattamento è attualmente approvato in Italia per la prima linea di trattamento nel NSCLC ad istologia non-squamosa. Inoltre, tutti i principali studi positivi di fase III che hanno valutato la combinazione chemio-immunoterapica, sia nell'istologia squamosa che non-squamosa, hanno previsto un mantenimento con immunoterapia dopo la fase di induzione con doppietta a base di platino e immunoterapia [6,7,8]. Tra questi, lo studio IMpower 150 ha valutato l'aggiunta di atezolizumab alla chemioterapia con carboplatino/paclitaxel e bevacizumab, seguiti da un mantenimento con atezolizumab e bevacizumab fino a progressione, dimostrando un vantaggio in OS (HR 0.78, p .02) [8]. Questo regime di trattamento, al momento della stesura delle presenti linee guida, non è ancora rimborsato in Italia per la prima linea di trattamento nel NSCLC ad istologia non-squamosa.

Relativamente al mantenimento con bevacizumab dopo l'associazione con una doppietta a base di platino nell'istologia non squamosa, i due studi registrativi di questo regime sono stati lo studio ECOG4599 (in associazione a sale di platino e pemetrexed) e lo studio AVAIL (in associazione a sale di platino e gemcitabina) [9,10]. Va sottolineato, tuttavia, che nessuno dei due studi prevedeva un braccio di controllo con interruzione del bevacizumab dopo la terapia di induzione in associazione alla chemioterapia. Studi più recenti hanno valutato l'associazione di un mantenimento con pemetrexed e bevacizumab rispetto al mantenimento con solo bevacizumab o switch a solo pemetrexed dopo una terapia con sale di platino, pemetrexed e bevacizumab: la combinazione nel mantenimento ha dimostrato un vantaggio in PFS, in assenza di un vantaggio in OS, al prezzo di una tossicità più elevata [11,12].

## RACCOMANDAZIONI

- Nei pazienti affetti da NSCIC avanzato, PD-L1 < 50%, non oncogene-addicted, a istotipo non-squamoso e senza patologie concomitanti che ne controindichino l'impiego, rispondenti o stabili al completamento della chemioterapia di I linea non comprendente pemetrexed, il mantenimento con pemetrexed fino a progressione è raccomandato.

LIVELLO DI EVIDENZA IB

GRADO DI RACCOMANDAZIONE A

- Nei pazienti affetti da NSCIC avanzato, PD-L1 < 50%, non oncogene-addicted, a istotipo non-squamoso e senza patologie concomitanti che ne controindichino l'impiego, rispondenti o stabili al completamento della chemioterapia di I linea comprendente pemetrexed, il mantenimento con pemetrexed fino a progressione è raccomandato.

LIVELLO DI EVIDENZA IB

GRADO DI RACCOMANDAZIONE B

- Nei pazienti affetti da NSCLC avanzato, PD-L1 < 50%, non oncogene addicted, a istotipo non squamoso e senza patologie concomitanti che ne controindichino l'impiego, rispondenti o stabili al completamento della chemio-immunoterapia di I linea comprendente pembrolizumab e pemetrexed, il mantenimento con pemetrexed e pembrolizumab fino a progressione è raccomandato.

LIVELLO DI EVIDENZA IB

GRADO DI RACCOMANDAZIONE A



**BIBLIOGRAFIA**

1. Soon YY, Stockler MR, Askie LM, et al. Duration of chemotherapy for advanced non-small-cell lung cancer: a systematic review and meta-analysis of randomized trials. *J Clin Oncol* 2009; 27: 3277-3283.
2. Ciuleanu T, Brodowicz T, Zielinski C, et al. Maintenance pemetrexed plus best supportive care versus placebo plus best supportive care for non-small-cell lung cancer: a randomised, double-blind, phase 3 study. *Lancet* 2009; 374:1432-40.
3. Scagliotti G, Hanna N, Fossella F, et al. The differential efficacy of pemetrexed according to NSCLC histology: a review of two Phase III studies. *Oncologist* 2009; 14:253-263.
4. Paz-Ares LG, de Marinis F, Dediu M, et al. PARAMOUNT: Final overall survival results of the phase III study of maintenance pemetrexed versus placebo immediately after induction treatment with pemetrexed plus cisplatin for advanced nonsquamous non-small-cell lung cancer. *J Clin Oncol*. 2013 Aug 10;31(23):2895-902.
5. Gandhi L, Rodriguez-Abreu D, Gadgeel S et al. Pembrolizumab plus chemotherapy in metastatic non-small-cell lung cancer. *N Engl J Med* 2018; 378:2078-2092.
6. Paz-Ares L, Luft A, Vicente D, et al. Pembrolizumab plus Chemotherapy for Squamous Non-Small-Cell Lung Cancer. *N Engl J Med* 2018; 379:2040-2051.
7. West H, McCleod M, Hussein M, et al. Atezolizumab in Combination With Carboplatin Plus Nab-Paclitaxel Chemotherapy Compared With Chemotherapy Alone as First-Line Treatment for Metastatic Non-Squamous Non-Small-Cell Lung Cancer (IMpower130): A Multicentre, Randomised, Open-Label, Phase 3 Trial. *Lancet Oncol*. 2019;20(7):924–937.
8. Socinski MA, Jotte RM, Cappuzzo F, et al. Atezolizumab for First-Line Treatment of Metastatic Nonsquamous NSCLC. *N Engl J Med* 2018; 378:2288-2301.
9. Sandler A, Gray R, Perry MC, et al. Paclitaxel-carboplatin alone or with bevacizumab for non-small cell lung cancer. *N Engl J Med* 2006; 355:2542-2550
10. Reck M, von Pawel J, Zatloukal P, et al. Overall survival with cisplatin-gemcitabine and bevacizumab or placebo as first-line therapy for nonsquamous non-small-cell lung cancer: results from a randomised phase III trial (AVAiL). *Ann Oncol*. 2010;21(9):1804-1809.
11. Ramalingam S, Dahlberg SE, Belani CP, et al. ECOG-ACRIN 5508: Pemetrexed, bevacizumab or the combination as maintenance therapy for advanced non-squamous NSCLC. *J Clin Oncol* 2019 37:15\_suppl, 9002-9002
12. Seto T, Azuma K, Yamanaka T, et al. A randomized phase III study of continuous maintenance bevacizumab with or without pemetrexed after induction therapy with carboplatin (Car), pemetrexed (Pem), and bevacizumab (Bev) for advanced non-squamous non-small cell lung cancer (nSQ-NSCLC) without sensitizing EGFR mutations: The COMPASS study (WJOG5610L). *J Clin Oncol* 2019 37:15\_suppl, 9003-9003

## **NSCLC - STADIO IV QUALE TRATTAMENTO DI PRIMA LINEA PER I PAZIENTI ANZIANI CON MALATTIA AVANZATA, PD-L1 < 50% SENZA ALTERAZIONI GENICHE DRIVER**

Il carcinoma polmonare è un tumore frequente nell'età avanzata. Difatti, oltre il 50% dei pazienti affetti da neoplasia polmonare ha più di 65 anni e circa il 30% ha più di 70 anni [1]. Il limite di età oltre il quale il paziente può essere definito anziano resta ancora controverso. Gli studi epidemiologici indicano i 65 anni come età limite per individuare un anziano, ma generalmente negli studi clinici vengono utilizzati i 70 anni, età in cui si cominciano ad evidenziare maggiormente i processi della senescenza [2]. Un altro aspetto da considerare è una ridotta funzionalità d'organo, soprattutto quella renale, epatica e midollare, che potrebbero determinare un incremento degli effetti collaterali correlati alla chemioterapia. A questo, vanno poi aggiunte le patologie concomitanti, soprattutto quelle cardiovascolari. Tutti fattori da tenere in considerazione per la scelta della chemioterapia della malattia metastatica poiché essa si avvale di regimi a base di platino con tutte le problematiche di tossicità ad esso correlate. La chemioterapia con agente singolo è stato il primo approccio terapeutico all'anziano affetto da carcinoma del polmone non a piccole cellule (NSCLC) metastatico. Infatti, il primo studio randomizzato di fase III mai condotto negli anziani, denominato ELVIS (Elderly Lung cancer Vinorelbine Italian Study), ha evidenziato su 161 pazienti che la vinorelbina (30 mg/m<sup>2</sup> al giorno 1 e 8 ogni 3 settimane) era in grado di migliorare la qualità di vita e la sopravvivenza rispetto alla sola terapia di supporto (sopravvivenza mediana 27 versus 21 settimane; p = 0.04) senza gravare sulla tossicità [3]. Al momento è stato condotto un solo studio randomizzato di fase III, che ha confrontato direttamente due monochemioterapie. In questo studio, la vinorelbina (25 mg/m<sup>2</sup>, giorno 1 e 8, ogni 3 settimane) è stata confrontata con il docetaxel (60 mg/m<sup>2</sup>, al giorno 1, ogni 3 settimane). Sono stati arruolati un totale di 182 pazienti. Il docetaxel ha riportato una risposta obiettiva (22.7% versus 9.9%; p = 0.019) e una sopravvivenza libera da progressione (5.4 versus 3.1 mesi; p < 0.001)

statisticamente superiori alla vinorelbina. Inoltre, il docetaxel ha determinato una sopravvivenza mediana migliore della vinorelbina (14.3 versus 9.9 mesi;  $p = 0.065$ ) anche se non statisticamente significativa con la sopravvivenza ad un anno del 58.6% e del 36.7%, rispettivamente. La principale tossicità è stata la neutropenia di grado 3-4 (82.9% per il docetaxel e 69.3% per la vinorelbina;  $p = 0.031$ ) [4]. Nel tentativo di migliorare i risultati ottenuti con la monochemioterapia, sono state sviluppate combinazioni non a base di platino. Il regime più studiato è quello di gemcitabina più vinorelbina. Due studi di fase III hanno raffrontato tale combinazione con la monochemioterapia [5, 6]. Il più ampio studio randomizzato di fase III mai condotto nei pazienti anziani affetti da NSCLC avanzato è lo studio MILES (Multicenter Italian Lung Cancer in the Elderly Study) che ha randomizzato oltre 700 pazienti a ricevere la combinazione di gemcitabina ( $1000 \text{ mg/m}^2$ ) + vinorelbina ( $25 \text{ mg/m}^2$ ), somministrate al giorno 1 e 8 ogni 3 settimane, versus una monochemioterapia con gemcitabina ( $1200 \text{ mg/m}^2$ , giorno 1 e 8, ogni 3 settimane) oppure vinorelbina ( $30 \text{ mg/m}^2$ , al giorno 1 e 8, ogni 3 settimane). Tale combinazione non ha mostrato alcun vantaggio in termini di risposte obiettive, tempo alla progressione, sopravvivenza mediana e qualità di vita rispetto alla terapia con agente singolo, differendo solo per il profilo di tossicità che nel complesso è stato accettabile [6]. Pertanto, la monochemioterapia con farmaco di terza generazione è raccomandata nei pazienti anziani affetti da NSCLC avanzato. La scelta dell'agente singolo dovrebbe essere basata sul profilo di tossicità del farmaco, sulla farmacocinetica e sulle comorbidità del paziente da trattare [7] **(Tabella 1)**.

Lo standard di trattamento nella I linea metastatica nella popolazione generale è rappresentato da combinazioni a base di platino. Il cisplatino, rispetto al carboplatino, è un farmaco che induce maggiore tossicità renale, neurologica e gastroenterica. Per contro, il carboplatino determina una maggiore tossicità midollare con problemi di associazione con altri farmaci mielotossici. I primi dati sulla terapia a base di platino nei pazienti anziani con NSCLC in fase avanzata, provengono da analisi retrospettive di grandi studi randomizzati.

Complessivamente questi dati non hanno trovato differenze in attività ed efficacia, seppur con un peggiore profilo di tossicità, tra i pazienti anziani e quelli più giovani suggerendo che l'età avanzata di per sé non dovrebbe precludere la chemioterapia a base di platino. Tuttavia, queste analisi potrebbero essere affette da un "bias" di selezione.

**TABELLA 1.** Risultati di studi randomizzati di fase III condotti in pazienti anziani con NSCLC avanzato in I linea

<b>Autore</b>	<b>Trattamento</b>	<b>Età anni</b>	<b>N. pz</b>	<b>RO %</b>	<b>SM mesi</b>	<b>Tossicità di grado &gt; 4 %</b>
ELVIS 1999 [3]	Vinorelbina vs Terapia di supporto	≥ 70	76	20	6.5	6.5
			78	NA	4.8	NA
Frasci 2000 [5]	Vinorelbina vs Vinorelbina + Gemcitabina	≥ 70	60	15	4.2	6.6
			60	22	6.7	13.3
Gridelli 2003 [6]	Vinorelbina o Gemcitabina vs Vinorelbina + Gemcitabina	≥ 70	233	18	8.3	6.5
			233	16	6.5	2.2
			232	21	6.9	4.8
Kudoh 2006 [4]	Vinorelbina vs Docetaxel	≥ 70	91	9.9	9.9	60.5
			88	22.7	14.3	64.7

N. pz: numero di pazienti; ELVIS: Elderly Lung cancer Vinorelbine Italian Study; RO: risposta obiettiva; SM: sopravvivenza mediana; NA: non applicabile.

Infatti, i pazienti anziani arruolati in questo tipo di studi non sono rappresentativi dell'intera popolazione anziana, bensì, di un piccolo sottogruppo che i ricercatori ritengono selezionato per trattamenti aggressivi [8]. Tre studi randomizzati di fase III prospettici hanno testato combinazioni a base di platino in pazienti con età > 70 anni. Lo studio francese ha arruolato 451 pazienti a ricevere vinorelbina (25 mg/m<sup>2</sup>, al giorno 1 e 8, ogni 3 settimane) oppure gemcitabina (1150 mg/m<sup>2</sup>, al giorno 1 e 8, ogni 3 settimane) versus carboplatino (area sotto la curva 6 mg/ml al giorno 1, ogni 4 settimane) + paclitaxel (90 mg/m<sup>2</sup>, al giorno 1, 8 e 15, ogni 4 settimane). I risultati sono stati favorevoli al trattamento di combinazione con una sopravvivenza mediana di 10.3 mesi versus

6.2 mesi della monochemioterapia ma a costo di una elevata tossicità [9]. In uno studio randomizzato condotto in Giappone, 272 pazienti anziani potevano ricevere docetaxel (60 mg/m<sup>2</sup>, al giorno 1 e 8, ogni 3 settimane) versus cisplatino (25 mg/m<sup>2</sup>, al giorno 1 e 8, ogni 4 settimane) + docetaxel (20 mg/m<sup>2</sup>, al giorno 1 e 8, ogni 4 settimane). Lo studio è stato chiuso anticipatamente durante una "interim analysis" per scarsa efficacia dello schema di combinazione a base di cisplatino che risultava gravato di maggiore tossicità [10]. Infine, uno studio Europeo ha confrontato in 181 pazienti due schemi contenenti carboplatino (area sotto la curva 6 mg/ml al giorno 1, ogni 4 settimane) in combinazione con paclitaxel (175 mg/m<sup>2</sup>, al giorno 1 e 8, ogni 3 settimane) o gemcitabina (1250 mg/m<sup>2</sup>, al giorno 1 e 8, ogni 3 settimane). I risultati sono stati piuttosto deludenti in termini di sopravvivenza con 8.6 mesi per la combinazione contenente gemcitabina e 6.9 mesi per quella con il paclitaxel. L'obiettivo primario dello studio era la qualità di vita che è risultata analoga tra i due trattamenti [11]. Complessivamente questi studi hanno sottolineato che l'approccio terapeutico ai pazienti anziani mediante schemi a base di platino con dosi piene, normalmente impiegate anche per pazienti più giovani, pur non riportando risultati particolarmente interessanti risultano anche gravati di importanti tossicità. Pertanto, è auspicabile ristudiare schemi a base di platino nuovamente nella popolazione anziana. Diversi studi clinici, prospettici, di fase II, dedicati specificamente alla popolazione anziana, hanno testato combinazioni di platino con farmaci di terza generazione (vinorelbina, gemcitabina, taxani) esplorando schemi innovativi e dosi attenuate di platino. Le combinazioni con il cisplatino, hanno riportato risposte obiettive tra il 32% e il 50% e sopravvivenze mediane tra i 7.5 e i 15.8 mesi con tossicità accettabile. Anche le combinazioni con il carboplatino hanno riportato risultati interessanti e buona tollerabilità con risposte obiettive tra 14% e 60.9% e sopravvivenze mediane tra 6.5 e 13 mesi [8]. Due studi paralleli di fase I/II hanno valutato quale dose di cisplatino potesse essere attiva e ragionevolmente sicura da somministrare ai pazienti anziani con NSCLC avanzato in combinazione con dosi fisse di gemcitabina (1000 mg/m<sup>2</sup>, giorno 1 e 8, ogni 3 settimane) oppure vinorelbina (25 mg/m<sup>2</sup>, al giorno 1 e 8, ogni 3 settimane). La dose di cisplatino da somministrare è stata di 40 mg/m<sup>2</sup> in combinazione con la vinorelbina, e 60 mg/m<sup>2</sup> in combinazione con la gemcitabina. Un totale di 60 pazienti sono stati trattati con cisplatino e gemcitabina riportando il 43.3% di risposte obiettive, una sopravvivenza mediana di 43.6 setti-

mane e tossicità inaccettabile nel 16.7% dei casi. Con lo schema cisplatino e vinorelbina, le risposte obiettive sono state del 36.1%, sopravvivenza mediana di 33.1 settimane e tossicità inaccettabile nel 18% dei casi. Pertanto, la combinazione di cisplatino e gemcitabina è stata ritenuta la terapia di scelta da testare in un successivo studio di fase III [12]. I risultati cumulativi di due studi di fase III, denominati MILES 3 e 4, di confronto tra cisplatino in combinazione con pemetrexed, nell'istologia non squamosa, o con gemcitabina versus pemetrexed o gemcitabina come agente singolo, a fronte di un vantaggio in PFS (HR 0.76;  $p = 0.005$ ) e risposte obiettive (15.5% versus 8.5%;  $p = 0.02$ ) a favore degli schemi a base di cisplatino, non ha riportato alcuna differenza in OS (HR 0.86;  $P = 0.14$ ) con un peggioramento del profilo di tossicità [13]. Pertanto solo in pazienti anziani ben selezionati con un buon performance status e senza patologie concomitanti maggiori una combinazione a base di platino con dosi attenuate potrebbe essere una valida opzione terapeutica. Numerosi studi clinici hanno testato diversi nuovi farmaci biologici come l'erlotinib, il gefitinib e il bevacizumab nei pazienti anziani. I risultati sono stati particolarmente interessanti anche se non sono disponibili dati da studi clinici di fase III che possano essere di impatto nella pratica clinica [14]. Una consensus di esperti sull'argomento ha individuato dei fattori considerati rilevanti per definire lo stato generale del paziente: età, performance status, funzionalità renale, cardiopatia, accidenti vascolari cerebrali, ipertensione non controllata, neuropatia, perdita dell'udito, metastasi cerebrali sintomatiche, disturbi psichiatrici severi, assenza del supporto di un badante. Sulla valutazione di questi fattori è stato tracciato un algoritmo che può essere di aiuto nella pratica clinica consentendo di suddividere i pazienti con NSCLC "unfit" in tre gruppi principali: pazienti non suscettibili di un trattamento con regimi contenenti cisplatino; pazienti non suscettibili di un trattamento con regimi contenenti carboplatino; pazienti non suscettibili di un trattamento con monochemioterapia [15].

Per quanto riguarda la combinazione di chemio-immunoterapia, non esistono studi clinici randomizzati pubblicati che ne valutino il profilo di efficacia e sicurezza nella popolazione anziana. Tuttavia, dati di real-world sulla monoterapia con immunoterapia sembrano supportarne l'utilizzo in anziani "fit", in assenza di controindicazioni cliniche [16].

**RACCOMANDAZIONI**

- Per i pazienti anziani affetti da NSCLC avanzato, PD-L1 < 50%, non oncogene-addicted, e senza patologie concomitanti che ne controindichino l'impiego, nella pratica clinica la monochemioterapia con un farmaco di III generazione è il trattamento raccomandato.

LIVELLO DI EVIDENZA IA

GRADO DI RACCOMANDAZIONE A

- Per i pazienti anziani non fragili affetti da NSCLC avanzato, PD-L1 < 50%, non oncogene-addicted, ben selezionati con un buon performance status (PS 0-1), senza patologie concomitanti maggiori e con adeguata funzionalità d'organo, nella pratica clinica la chemioterapia con regimi di III generazione a base di platino con dosi attenuate in associazione o meno ad immunoterapia a seconda dell'istotipo del tumore (squamoso versus non squamoso) è una opzione terapeutica alternativa alla monochemioterapia.

LIVELLO DI EVIDENZA IB

GRADO DI RACCOMANDAZIONE A

**BIBLIOGRAFIA**

1. Parkin DM, Bray F, Ferlay J, et al. Global cancer statistics, 2002. *CA Cancer J Clin* 2005; 55:74-108.
2. Balducci L. Geriatric oncology: challenges for the new century. *Eur J Cancer* 2000; 36:1741-1754.
3. Elderly Lung Cancer Vinorelbine Italian Study Group. Effects of vinorelbine on quality of life and survival of elderly patients with advanced non-small-cell lung cancer. *J Natl Cancer Inst* 1999; 91:66-72.
4. Kudoh S, Takeda K, Nakagawa K, et al. Phase III study of docetaxel compared with vinorelbine in elderly patients with advanced non-small-cell lung cancer: Results of the West Japan Thoracic Oncology Group trial (WJTOG 9904). *J Clin Oncol* 2006; 24:3657-3663.
5. Frasci G, Lorusso V, Panza N, et al. Gemcitabine plus vinorelbine versus vinorelbine alone in elderly patients with advanced non-small cell lung cancer. *J Clin Oncol* 2000; 18, 2529-2536.
6. Gridelli C, Perrone F, Gallo C, et al. Chemotherapy for elderly patients with advanced non-small cell lung cancer: the Multicenter Italian Lung cancer in the Elderly Study (MILES) phase III randomized trial. *J Natl Cancer Inst* 2003; 95:362-372.
7. Gridelli C, Aapro M, Ardizzoni A, et al. Treatment of advanced non-small-cell lung cancer in the elderly: results of an international expert panel. *J Clin Oncol* 2005; 23:3125-3137.
8. Rossi A, Gridelli C. Chemotherapy of advanced non-small cell lung cancer in elderly patients. *Ann Oncol* 2006; 17 (suppl. 2), ii58-ii60.
9. Quoix E, Zalcman G, Oster JP, et al. Carboplatin and weekly paclitaxel doublet chemotherapy compared with monotherapy in elderly patients with advanced non-small-cell lung cancer: IFCT-0501 randomised, phase 3 trial. *Lancet* 2011; 378:1079-1088.
10. Abe T, Takeda K, Ohe Y, et al. Randomized phase III trial comparing weekly docetaxel plus cisplatin versus docetaxel monotherapy every 3 weeks in elderly patients with advanced non-small-cell lung cancer: the intergroup trial JCOG0803/WJOG4307L. *J Clin Oncol* 2015; 33:575-581.
11. Biesma B, Wymenga ANM, Vincent A, et al. Quality of life, geriatric assessment and survival in elderly patients with non-small-cell lung cancer treated with carboplatin-gemcitabine or carboplatin-paclitaxel: NVALT-3 a phase III study. *Ann Oncol* 2011; 22:1520-1527.
12. Gridelli C, Maione P, Illiano A, et al. Cisplatin plus gemcitabine or vinorelbine for elderly patients with advanced non small-cell lung cancer: the MILES-2P studies. *J Clin Oncol* 2007; 25:4663-4669.
13. Gridelli C, Morabito A, Cavanna L, et al. Cisplatin-based first-line treatment for elderly patients with advanced non-small cell lung cancer: joint analysis of MILES-3 and MILES-4 phase III trials. *J Clin Oncol* 2018, in press.
14. Gridelli C, Rossi A, Maione P, et al. Overview of clinical trials for lung cancer in the elderly. *Aging Health* 2008; 4:629-642.
15. De Marinis F, Bria E, Baas P, et al. Treatment of unfit patients with advanced non-small-cell lung cancer: definition criteria according an expert panel. *Clin Lung Cancer* 2015; 16:399-405.
16. Grossi F, Crinò L, Logroscino A, et al. Use of nivolumab in elderly patients with advanced squamous non -small-cell lung cancer: results from the Italian cohort of an expanded access programme. *Eur J Cancer*. 2018



## **NSCLC - STADIO IV QUALE TRATTAMENTO DI I LINEA PER PAZIENTI CON MALATTIA AVANZATA, PD-L1 < 50%, SENZA ALTERAZIONI GENICHE DRIVER E PERFORMANCE STATUS 2?**

La classificazione del “performance status” (PS) dei pazienti oncologici proposta dall’Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG), ampiamente adottata in tutto il mondo, definisce PS 2 come pazienti sintomatici e costretti a letto, anche se per meno del 50% della giornata [1]. Tali pazienti rappresentano una significativa proporzione dei casi di carcinoma del polmone non a piccole cellule (NSCLC) avanzato, già alla diagnosi, sia a causa dei sintomi legati alla malattia sia per la presenza di patologie concomitanti sintomatiche [2, 3]. I pazienti con PS 2 hanno una prognosi nettamente peggiore rispetto a quelli che alla diagnosi presentano un PS migliore: la sopravvivenza mediana è, infatti, nell’ordine di 3-5 mesi, con una percentuale di sopravvissuti a 12 mesi inferiore al 20% [4]. Il sottogruppo di pazienti con PS 2 è sicuramente sotto-rappresentato nella popolazione di pazienti inseriti in sperimentazione clinica, e questo, ad oggi, pregiudica moltissimo la forza delle raccomandazioni possibili per questo tipo di pazienti [5].

Ad esclusione di due studi randomizzati pubblicati nel 2013, la maggior parte delle evidenze disponibili sul trattamento di questa categoria di pazienti, è basata sulle analisi del limitato sottogruppo di pazienti con PS 2 inseriti in studi non dedicati a tale popolazione, ma in cui i pazienti PS 2 erano eleggibili insieme con i pazienti considerati “fit” (PS 0, PS 1). Naturalmente, l’analisi di tali sottogruppi è confusa da un inevitabile “bias” di selezione, e un’evidenza più solida può venire solo da studi dedicati [5]. Il primo studio comparava il trattamento con carboplatino e pemetrexed al solo pemetrexed come prima linea di terapia, per i pazienti con NSCLC e PS 2, con obiettivo primario la sopravvivenza (OS). I risultati hanno evidenziato che la risposta obiettiva (ORR) era 23.8% vs. 10.3% ( $p = 0.32$ ) a favore della combinazione. I risultati in sopravvivenza hanno confermato la maggiore efficacia della doppietta verso la monoterapia: sopravvivenza libera da progressione (PFS) mediana 5.8 vs. 2.8 (HR, 0.46; 95% CI, 0.35 to 0.63;  $P < .001$ ); OS mediana 9.3 vs. 5.3 mesi (HR, 0.62; 95% CI, 0.46 to

0.83;  $P = .001$ ). Il profilo di tossicità ha evidenziato una maggiore incidenza di anemia nel braccio di combinazione. Questo studio ha confermato che i pazienti con ECOG PS 2 possono beneficiare di un trattamento con doppietta a base di platino in prima linea, con miglioramento statisticamente significativo in ORR, PFS ed OS [6].

Il secondo studio, il CAPPA-2, aveva come obiettivo primario quello di valutare la differenza in efficacia tra il trattamento standard con gemcitabina 1200 mg/mq g1,8 q 21 ed il braccio sperimentale con cisplatino 60 mg/mq e gemcitabina 1000 mg/mq 1,8 q 21. I risultati ottenuti su 57 pazienti, hanno dimostrato che i pazienti trattati con l'associazione di cisplatino e gemcitabina hanno avuto un miglioramento in PFS (mediana 1.7 vs. 3.3 mesi, HR 0.49, 95% CI 0.27-0.89,  $p=0.017$ ), in OS (mediana 3.0 mesi vs. 5.9 con cisplatino gemcitabina HR 0.52, 95% CI 0.28-0.98,  $p=0.039$ ) ed in tasso di risposta (4% vs. 18%  $p=0.19$ ) [7]. Pur non esistendo ulteriori studi dedicati ai pazienti con PS 2 che abbiano dimostrato l'efficacia della chemioterapia rispetto alla sola terapia di supporto, un'importante evidenza in tal senso veniva già dalla meta-analisi del 1995, che ha dimostrato per i pazienti con NSCLC avanzato un significativo beneficio per la chemioterapia (in particolare per la chemioterapia contenente platino) rispetto alla sola terapia di supporto, in termini di prolungamento della sopravvivenza globale [8]. L'analisi per sottogruppi in base al PS confermava il beneficio del trattamento contenente platino sia per i pazienti con buon PS che per quelli con PS scaduto. Va sottolineato però che la chemioterapia contenente platino, è comunque associata ad una tossicità non trascurabile, e probabilmente tale da non rendere fattibile il trattamento in molti pazienti che presentino condizioni scadute. L'analisi è stata poi confermata nell'aggiornamento della meta-analisi, pubblicato nel 2008 [9], e basato su 16 studi dedicati al NSCLC avanzato. L'aggiornamento era basato su tutti gli studi di confronto tra chemioterapia e terapia di supporto nella malattia avanzata: alcuni degli studi prevedevano l'impiego del cisplatino, altri invece il trattamento con altri farmaci (ad esempio, monochemioterapia con vinorelbina, o con gemcitabina, o con paclitaxel). Nell'analisi per sottogruppi, anche in questa meta-analisi aggiornata, non si evidenziava alcuna interazione tra il PS e l'efficacia del trattamento chemioterapico rispetto alla terapia di supporto. In termini assoluti, l'incremento della percentuale di sopravvissuti a 1 anno risultava simile nelle varie categorie di PS (8% nei pazienti con PS 0, 8% nei pazienti con PS 1 e 6% nei pazienti con PS 2). Naturalmente, la prognosi assoluta dei pazienti con PS 2 si conferma peggiore rispetto ai pazienti in migliori condizioni, essen-

do la proporzione di pazienti vivi a 1 anno nel gruppo trattato con chemioterapia pari al 34%, 26% e 14%, rispettivamente nei pazienti con PS 0, 1 e 2. Numerosi farmaci di terza generazione (vinorelbina, gemcitabina, docetaxel, paclitaxel), che quando somministrati come agenti singoli sono sicuramente caratterizzati da un profilo di tollerabilità migliore rispetto alla poli-chemioterapia contenente platino, hanno dimostrato, in studi randomizzati, vantaggio in termini di sopravvivenza globale e/o qualità di vita rispetto alla sola terapia di supporto [9-12]. Pur ribadendo che nessuno di questi studi era dedicato ai pazienti con PS 2, la mono-chemioterapia con un farmaco di terza generazione appare quindi, per questi pazienti, un trattamento efficace e fattibile in termini di tollerabilità. La scelta del farmaco specifico dovrebbe essere basata sul profilo di tossicità e sul tipo di co-morbidità presentate dal paziente. Dati a sostegno dell'impiego di una combinazione a 2 farmaci contenente carboplatino vengono dall'analisi per sottogruppi di uno studio CALGB (Cancer And Leukemia Group B) di confronto tra carboplatino + paclitaxel versus paclitaxel da solo [14].

Tale studio prevedeva l'inclusione di pazienti con PS compreso tra 0 e 2. In particolare, 107 pazienti (il 18% della popolazione in studio) presentavano PS 2. La combinazione di carboplatino e paclitaxel ha prodotto, nel sottogruppo di pazienti con PS 2, un beneficio statisticamente significativo in termini di sopravvivenza globale rispetto al paclitaxel da solo. Come già detto, le analisi per sottogruppi di studi come questo, non dedicati ai pazienti con PS 2, presentano un rischio elevato di "bias" di selezione. Peraltro, la combinazione era associata, come prevedibile, ad un rischio più elevato di tossicità ematologica, di nausea e/o vomito e di tossicità severa in generale.

In conclusione, pur essendo dimostrata l'efficacia della chemioterapia anche nei pazienti con PS 2, esistono poche dimostrazioni solide, ovvero ottenute in studi dedicati, dell'opportunità - in termini di rapporto rischio/beneficio - di somministrare a questi pazienti la poli-chemioterapia contenente platino, che rappresenta invece il trattamento standard per i pazienti "fit".

I risultati di una consensus di esperti ha individuato dei fattori considerati rilevanti per definire i pazienti con NSCLC avanzato "unfit" per un trattamento specifico: età, performance status, funzionalità renale, cardiopatia, accidenti vascolari cerebrali, ipertensione non controllata, neuropatia, perdita dell'udito, metastasi cerebrali sintomatiche, disturbi psichiatrici severi, assenza del supporto di un badante. Sulla valutazione di questi fattori è stato tracciato un algoritmo che può essere di aiuto nella pratica clinica

consentendo di suddividere i pazienti con NSCLC “unfit” in tre gruppi principali: pazienti non suscettibili di un trattamento con regimi contenenti cisplatino; pazienti non suscettibili di un trattamento con regimi contenenti carboplatino; pazienti non suscettibili di un trattamento con monochemioterapia [15].

I pazienti con PS 2 sono stati esclusi dai principali studi clinici di chemioimmunoterapia in associazione, per cui non vi sono dati a riguardo.

## RACCOMANDAZIONI

- **Nei pazienti affetti da NSCIC avanzato, PD-L1 < 50%, non oncogene-addicted, e PS 2 secondo la classificazione ECOG (sintomatici e costretti a letto ma per meno del 50% della giornata), la chemioterapia produce un beneficio rispetto alla sola terapia di supporto in termini di sopravvivenza globale e qualità di vita. Tali pazienti sono pertanto candidati a ricevere un trattamento chemioterapico di I linea.**

LIVELLO DI EVIDENZA IA

GRADO DI RACCOMANDAZIONE A

- **Una mono-chemioterapia con un farmaco di III generazione appare la scelta preferibile. Combinazioni contenenti platino (carboplatino oppure dosi ridotte di cisplatino) rappresentano una possibile alternativa in particolare la combinazione di carboplatino e pemetrexed nel NSCIC non squamoso.**

LIVELLO DI EVIDENZA IIB

GRADO DI RACCOMANDAZIONE B

**BIBLIOGRAFIA.**

1. Oken MM, Creech RH, Tormey DC, et al. Toxicity and response criteria of the Eastern Cooperative Oncology Group. *Am J Clin Oncol* 1982; 5:649–655.
2. Buccheri G, Ferrigno D, Tamburini M. Karnofsky and ECOG performance status scoring in lung cancer: a prospective, longitudinal study of 536 patients from a single institution. *Eur J Cancer* 1996; 32A:1135–1141.
3. Radzikowska E, Glaz P, Roszkowski K. Lung cancer in women: age, smoking, histology, performance status, stage, initial treatment and survival. Population-based study of 20.651 cases. *Ann Oncol* 2002; 13:1087–1093.
4. Jiroutek M, Johnson D, Blum R, et al. Prognostic factors in advanced non-small-cell lung cancer: analysis of Eastern Cooperative Oncology Group trials from 1981–1992. *Proc Am Soc Clin Oncol* 1998; 17:461 (abstr. 1774).
5. Gridelli C, Arzidoni A, Le Chevalier T, et al. Treatment of advanced non-small-cell lung cancer patients with ECOG performance status 2: results of an European Experts Panel. *Ann Oncol* 2004; 15:419-426.
6. Zukin M, Barrios CH, Pereira JR, et al. Randomized phase III trial of single-agent pemetrexed versus carboplatin and pemetrexed in patients with advanced non-small-cell lung cancer and Eastern Cooperative Oncology Group performance status of 2. *J Clin Oncol.* 2013 Aug 10;31(23):2849-53.
7. Morabito A, Gebbia V, Di Maio M, et al. Randomized phase III trial of gemcitabine and cisplatin vs.gemcitabine alone in patients with advanced non-small cell lung cancer and a performance status of 2: The CAPPA-2 study. *Lung Cancer* 2013, Jul; 81(1):77-83.
8. Non-small Cell Lung Cancer Collaborative Group. Chemotherapy in non-small cell lung cancer: a meta-analysis using updated data on individual patients from 52 randomised clinical trials. *BMJ* 1995; 311:899–909.
9. NSCLC Meta-analyses Collaborative Group. Chemotherapy in addition to supportive care improves survival in advanced non-small-cell lung cancer: a systematic review and meta-analysis of individual patient data from 16 randomized controlled trials. *J Clin Oncol* 2008; 26:4617-4625.
10. Anderson H, Hopwood P, Stephens RJ, et al. Gemcitabine plus best supportive care (BSC) vs BSC in inoperable non-small cell lung cancer: a randomized trial with quality of life as the primary outcome. *Br J Cancer* 2000; 83:447–453.
11. The Elderly Lung Cancer Vinorelbine Italian Study Group. Effects of vinorelbine on quality of life and survival of elderly patients with advanced non small cell lung cancer. *J Natl Cancer Inst* 1999; 91:66–72.
12. Ranson M, Davidson N, Nicolson M, et al. Randomized trial of paclitaxel plus supportive care versus supportive care for patients with advanced non-small-cell lung cancer. *J Natl Cancer Inst* 2000; 92:1074–1080.
13. Roszkowski K, Pluzanska A, Krzakowski M, et al. A multicenter, randomized, phase III study of docetaxel plus best supportive care versus best supportive care in chemotherapy-naïve patients with metastatic or non-resectable localized non-small cell lung cancer (NSCLC). *Lung Cancer* 2000; 27:145–157.

14. Lilenbaum RC, Herndon JE 2nd, List MA, et al. Single-agent versus combination chemotherapy in advanced non-small-cell lung cancer: the cancer and leukemia group B (study 9730). *J Clin Oncol.* 2005; 23:190-196.
15. De Marinis F, Bria E, Baas P, et al. Treatment of unfit patients with advanced non-small-cell lung cancer: definition criteria according an expert panel. *Clin Lung Cancer* 2015;

## **NSCLC - STADIO IV QUALE TRATTAMENTO DI I LINEA PER I PAZIENTI CON MALATTIA AVANZATA E MUTAZIONI ATTIVANTI DI EGFR?**

L'utilizzo degli inibitori della tirosin-chinasi (TKIs) del recettore dell'Epidermal Growth Factor (EGFR) quali gefitinib, erlotinib ed afatinib ha radicalmente cambiato l'approccio al trattamento del carcinoma del polmone non a piccole cellule (NSCLC) esprime le mutazioni di EGFR.

Lo studio randomizzato di fase III denominato IPASS (Iressa Pan-Asian Study) ha confrontato gefitinib versus carbo- platino + paclitaxel in 1.217 pazienti asiatici, candidati a trattamento di I linea per NSCLC avanzato [1]. I pazienti erano selezionati sulla base di caratteristiche cliniche (adenocarcinoma, pazienti non fumatori oppure ex fumatori con storia di fumo leggero), ma non era prevista alcuna selezione sulla base di fattori molecolari.

Lo studio IPASS era disegnato per dimostrare la non-inferiorità di gefitinib rispetto alla chemioterapia, e l'obiettivo primario dello studio era la sopravvivenza libera da progressione (PFS). Il risultato nella popolazione complessiva non solo ha dimostrato la non-inferiorità del gefitinib rispetto a carboplatino + paclitaxel, ma il farmaco biologico ha ottenuto anche una superiorità statisticamente significativa in termini di PFS (Hazard Ratio [HR] 0.74, intervallo di confidenza al 95% 0.65–0.85,  $p < 0.0001$ ). La PFS mediana era simile tra i due bracci di trattamento (5.7 versus 5.8 mesi per gefitinib e chemioterapia, rispettivamente), ma l'andamento del tempo delle curve di Kaplan-Meier presentava in realtà un marcato incrocio, con un evidente vantaggio a favore del gruppo assegnato a chemioterapia nei primi sei mesi, e un evidente vantaggio per il gruppo assegnato a gefitinib successivamente.

Nessuna differenza è stata riportata in termini di sopravvivenza globale (OS) tra i due bracci di trattamento con una mediana di 18.6 mesi per gefitinib e 17.3 mesi per la chemioterapia (HR 0.90) [2]. Gefitinib evidenziava inoltre un profilo di tollerabilità migliore rispetto alla chemioterapia, con un vantaggio significativo in termini di qualità di vita. L'analisi dei fattori molecolari, condotta sul sottogruppo limitato di pazienti per i quali era disponibile materiale tumorale sufficiente per le

analisi di laboratorio (campione pari a circa un terzo della popolazione totale in studio), ha evidenziato un'interazione significativa tra efficacia del trattamento e presenza di mutazioni dell'EGFR.

Infatti, in termini di PFS, gefitinib risultava significativamente più efficace della chemioterapia nel sottogruppo di pazienti con tumore positivo per mutazioni dell'EGFR (HR 0.48, intervallo di confidenza al 95% 0.36–0.64,  $p < 0.0001$ ), mentre la chemioterapia risultava significativamente più efficace nel sottogruppo di pazienti con tumore negativo per mutazione (HR 2.85, intervallo di confidenza al 95% 2.05–3.98,  $p < 0.0001$ ).

Uno studio randomizzato condotto in Giappone (NEJ 002, North East Japan), che confrontava gefitinib versus carboplatino + paclitaxel come trattamento di I linea in pazienti selezionati per la presenza di mutazione dell'EGFR [3, 4] è stato interrotto precocemente perché l'analisi "ad interim" ha evidenziato la superiorità di gefitinib rispetto alla chemioterapia (PFS mediana 10.8 versus 5.4 mesi; HR 0.30, intervallo di confidenza al 95% 0.22–0.41,  $p < 0.001$ ).

Un secondo studio randomizzato anch'esso condotto in Giappone (WJTOG 3405, West Japan Thoracic Oncology Group), che come il precedente confrontava gefitinib versus chemioterapia (in questo caso, cisplatino + docetaxel) come trattamento di I linea in pazienti selezionati per la presenza di mutazione dell'EGFR [5] ha prodotto risultati simili (PFS mediana 9.2 versus 6.3 mesi; HR 0.489, intervallo di confidenza al 95% 0.336–0.710,  $p < 0.0001$ ).

In tutti gli studi riportati la OS è stata simile tra i due bracci di trattamento. A giustificazione di questo dato va, però, sottolineato che in tutti gli studi il cross-over è stato molto alto consentendo alla quasi totalità dei pazienti arruolati di ricevere un inibitore dell'EGFR. Guardando alla OS mediana si evince come sia estremamente elevata con risultati mai raggiunti in studi randomizzati condotti in pazienti con NSCLC avanzato.

Anche l'erlotinib è stato testato versus chemioterapia in I linea di trattamento in pazienti con mutazioni attivanti di EGFR [6, 7]. Nello studio OPTIMAL, condotto in Cina, 154 pazienti sono stati randomizzati a erlotinib versus la combinazione di carboplatino e gemcitabina. L'obiettivo primario, la PFS, è stato raggiunto con una mediana di 13.1 mesi per erlotinib e 4.6 mesi per la chemioterapia (HR 0.16, intervallo di confidenza al 95% 0.10–0.26;  $p < 0.0001$ ) [6]. L'unico studio ad oggi condotto esclusivamente su in pazienti Caucasiche con NSCLC e con muta-



zioni attivanti di EGFR è lo studio EUR- TAC. Un totale di 174 pazienti sono stati randomizzati a erlotinib versus doppiette a base di platino (cisplatino o carboplatino in associazione a docetaxel o gemcitabina). Anche in questo studio l'obiettivo primario è stato il PFS che è risultato essere a favore di erlotinib con una mediana di 9.7 mesi versus 5.2 mesi della chemioterapia (HR 0.37, 95% CI, 0.25-0.54;  $p < 0.0001$ ) [7]. Un altro studio cinese, denominato ENSURE, ha confrontato erlotinib versus cisplatino + gemcitabina in 217 pazienti con mutazione attivante di EGFR. Anche questo studio ha confermato il vantaggio in PFS, obiettivo primario, di erlotinib rispetto alla chemioterapia con 11.0 versus 5.5 mesi (HR 0.34, 95% CI, 0.22-0.51;  $p < 0.0001$ ) [8]. Pertanto anche l'erlotinib si è dimostrato attivo in pazienti selezionati per le mutazioni attivanti di EGFR ed è l'unico inibitore ad essere stato testato anche nei pazienti Caucasici.

In aggiunta ai risultati positivi ottenuti con gefitinib ed erlotinib, afatinib si è confermato molto efficace quando utilizzato in prima linea nei pazienti il cui tumore esprimeva la mutazione di EGFR. Due studi randomizzati (LUX-Lung 3 e LUX-Lung 6) hanno valutato l'efficacia di afatinib nei confronti della chemioterapia di prima linea.

Il disegno dello studio LUX-Lung 3 [9], condotto su una popolazione mista (caucasica ed asiatica), richiamava quello dei precedenti trials registrativi per gefitinib ed erlotinib. A differenza dei precedenti, lo studio randomizza- va i pazienti a ricevere afatinib alla dose di partenza di 40 mg, verso una chemioterapia di prima linea secondo lo schema cisplatino/pemetrexed, trattamento considerato ormai come standard in prima linea e mai utilizzato prima come braccio di controllo. I risultati hanno dimostrato che i pazienti trattati con afatinib, hanno ottenuto una PFS di 11.1 mesi rispetto ai 6.9 mesi ottenuti con la chemioterapia (HR 0.58; 95% CI, 0.43 to 0.78;  $p = 0.001$ ). In aggiunta a questi risultati, lo studio ha valutato l'efficacia di afatinib e della chemioterapia nel sottogruppo dei pazienti con mutazioni comuni (delezione dell'esone 19 e mutazione L858R,  $n=308$ ), dimostrando una PFS di 13.6 mesi per i pazienti trattati con afatinib e 6.9 per quelli trattati con la chemioterapia (HR, 0.47; 95% CI, 0.34 to 0.65;  $p = 0.001$ ).

Il trattamento con afatinib è stato associato a diarrea nel 95%, rash cutaneo nell'89% e stomatite nel 72% dei casi di ogni grado. In aggiunta si è dimostrato statisticamente efficace nel migliorare la qualità di vita e ridurre i sintomi correlati alla malattia, quali tosse, dispnea e dolore [10].

In aggiunta ai risultati riportati dallo studio LUX-Lung 3, anche lo studio LUX-Lung 6 ha confermato l'efficacia di afatinib come terapia di prima linea nei pazienti mutati. Lo studio è stato condotto in 36 centri asiatici (Cina, Thailandia, Corea del Sud) che hanno randomizzato 364 pazienti a ricevere afatinib versus una chemioterapia di prima linea secondo lo schema cisplatino/gemcitabina con un rapporto di 2:1 e testati centralmente. Il trattamento con afatinib (starting dose 40 mg) ha confermato un'alta efficacia nei pazienti in esame, mostrando una PFS di 11 mesi versus 5.6 per i pazienti trattati con la chemioterapia convenzionale. Come per il precedente studio gemello, le tossicità più rilevanti in corso di afatinib sono state la diarrea nell'88%, il rash cutaneo nell'80% e la stomatite nel 50% dei pazienti [11]. Una pooled analisi dei due studi con afatinib (LUX-Lung 3 e LUX-Lung 6) ha dimostrato un miglioramento dell'overall survival tra i pazienti trattati con afatinib verso quelli che avevano ricevuto un trattamento chemioterapico di prima linea. Il prolungamento di sopravvivenza è stato di circa 3 mesi (27.3 vs. 24.3 mesi) con un HR=0.081,  $p = 0.0037$ . Nei pazienti che presentavano la mutazione comune di EGFR dell'esone 19, si è registrata una riduzione del rischio di morte del 41% (HR=0.59, CI 0.45 – 0.77), mentre per pazienti che esprimevano la mutazione L858R dell'esone 21 di EGFR, non si è registrato in miglioramento della overall survival (HR=1.25, CI 0.92-1.71) [12]. I risultati degli studi randomizzati su EGFR TKIs sono riassunti nella **Tabella 1**.

Tutti gli studi precedentemente citati hanno confrontato la piccola molecola anti-EGFR con la chemioterapia in pazienti con mutazione attivante di EGFR. Uno studio randomizzato di fase IIb, denominato LUX-Lung 7, ha confrontato testa a testa l'afatinib con il gefitinib nel trattamento di pazienti con NSCLC avanzato esprimente mutazioni comuni di EGFR (del19, L858R). Lo studio prevedeva tre obiettivi primari rappresentati dalla PFS, dal tempo al fallimento del trattamento e dalla sopravvivenza. La PFS mediana è stata di 11.0 per afatinib e 10.9 mesi per gefitinib (HR 0.73, 95% CI 0.57-0.95;  $p = 0.0165$ ) mentre il tempo al fallimento del trattamento è stato di 13.7 e 11.5 mesi, rispettivamente (HR 0.73, 95% CI 0.58-0.92;  $p = 0.0073$ ). Il tasso di risposta è stato del 72.5% versus 56%, rispettivamente ( $p = 0.0018$ ) con il profilo di tossicità tipico delle due molecole, maggiore tossicità gastrointestinale per afatinib e maggiore tossicità epatica con incremento delle transaminasi per gefitinib [13, 14]. Alla luce dei dati riportati è essenziale che nei pazienti in cui la probabilità di mutazione di EGFR è più

**TABELLA 1.** Studi randomizzati registrativi di fase III, di EGFR TKIs verso chemioterapia

Studio	TKI	CTx	N #	PFS mesi	HR 95% CI	OS mesi
<b>IPASS</b>	GEFITINIB	Cb/Pac	261	9.5 vs. 6.3	0.48 0.36-0.64	21.6 vs. 21.9
<b>NEJ002</b>	GEFITINIB	Cb/Pac	194	10.8 vs. 5.4	0.35 0.22-0.41	30.5 vs 23.6
<b>WJTOG 3405</b>	GEFITINIB	Cis/Doc	172	9.2 vs. 6.3	0.49 0.33-0.71	35.5 vs 38.8
<b>OPTIMAL</b>	ERLOTINIB	Cis/Gem	164	13.1 vs. 4.6	0.16 0.10-0.26	22.6 vs 28.8
<b>EURTAC</b>	ERLOTINIB	Cis/doc or gem	174	10.4 vs 5.1	0.34 0.23-0.49	25.8 vs 20.8
<b>ENSURE</b>	ERLOTINIB	Cis/ gem	217	11.0 vs. 5.6	0.42 0.27-0.66	26.3 vs 25.5
<b>LUX-LUNG 3</b>	AFATINIB	Cis/Pem	308	11.1 vs. 6.9	0.58 0.43-0.78	28.2 vs 28.2
<b>LUX-LUNG 6</b>	AFATINIB	Cis/Gem	364	11.0 vs. 5.6	0.28 0.20-0.39	23.1 vs 23.5

elevata (paziente non fumatore, adenocarcinoma) reperire una adeguata quantità di tessuto tumorale per consentirne la determinazione. Uno studio di fase III ha confrontato il gefitinib versus dacomitinib in prima linea in pazienti con mutazioni comuni di EGFR. Il dacomitinib è un altro inibitore irreversibile di seconda generazione. La PFS mediana, obiettivo primario, è stata di 14.7 mesi con il dacomitinib e 9.2 mesi con il gefitinib (HR 0.59, 95% CI 0.47-0.74;  $p < 0.0001$ ) [15]. La OS mediana è statisticamente migliore nel braccio dacomitinib con 34.1 mesi versus 26.8 mesi del braccio gefitinib (HR 0.76, 95% CI 0.58-0.99;  $p = 0.043$ ) [16]. La risposta obiettiva è stata del 75% e 72%, rispettivamente con il dacomitinib più tossico in termini di rash cutaneo

e diarrea e il gefitinib ha riportato una maggiore tossicità epatica con incremento delle transaminasi. Al momento della stesura delle correnti linee guida il dacomitinib non è disponibile in Italia.

Un discorso a parte meritano le mutazioni non comuni di EGFR che rappresentano circa il 10%. Un'analisi retrospettiva dell'attività dell'afatinib in questo gruppo di mutazioni, con dati estrapolati da vari studi LUX-Lung, ha diviso queste mutazioni in tre principali gruppi: mutazioni puntiformi o duplicazioni degli esoni 18-21, da sole o in combinazione tra loro (gruppo 1); mutazione T790M dell'esone 20 da sola in combinazione con altre mutazioni (gruppo 2); inserzioni dell'esone 20 (gruppo 3). Afatinib si è dimostrato attivo nei pazienti del gruppo 1 (risposta obiettiva 71.1%, PFS mediana 10.7 mesi, OS mediana 19.4 mesi), meno nel gruppo 2 (risposta obiettiva 14.3%, PFS mediana 2.9 mesi, OS mediana 14.9 mesi) e nel gruppo 3 (risposta obiettiva 8.7%, PFS mediana 2.7 mesi, OS mediana 9.2 mesi) [17]. Dati analoghi sono riportati anche per gefitinib ed erlotinib [18]. Pertanto, gli anti-EGFR di prima e seconda generazione sono attivi nei pazienti con NSCLC e mutazioni di EGFR sensibilizzanti non comuni, ma non sono attivi nei pazienti con mutazioni di EGFR di resistenza (inserzione dell'esone 20 o mutazione T790M de novo).

Nel tentativo di migliorare i risultati ottenuti con le piccole molecole anti-EGFR nei pazienti con mutazioni attivanti di EGFR è stato condotto uno studio randomizzato di fase II di prima linea che ha confrontato in 150 pazienti con adenocarcinoma del polmone EGFR mutato la combinazione di erlotinib e bevacizumab verso il solo erlotinib. L'obiettivo primario, la PFS, è stato statisticamente migliore per la combinazione con 16 mesi versus 9.7 mesi del solo erlotinib (HR 0.54, 95% CI 0.36-0.79,  $p = 0.0015$ ). Un altro studio, BELIEF, di fase II, ha valutato l'aggiunta di bevacizumab ad erlotinib, ottenendo, nel sottogruppo con mutazione di T790M al basale, una PFS di 16 mesi [20]. Lo studio RELAY, di fase III, ha randomizzato in prima linea i pazienti con NSCLC e mutazione attivante di EGFR, a erlotinib vs erlotinib e ramucirumab, ottenendo un vantaggio in PFS (19.4 vs 12.4 mesi, HR 0.59, 95% CI 0.46-0.76) [21]. Sulla base di questo risultato, FDA ha approvato la combinazione.

L'osimertinib è una piccola molecola anti-EGFR di terza generazione che risulta particolarmente attiva nei confronti della T790M quale meccanismo acquisito di resistenza agli anti-EGFR di prima e seconda generazione [22]. Lo studio di fase III denominato FLAURA ha confrontato in prima linea l'osimertinib versus gefitinib oppure erlotinib. La PFS

mediana, obiettivo primario, è stata nettamente a favore dell'osimertinib con 18.9 mesi rispetto agli inibitori di prima generazione con 10.2 mesi (HR 0.46, 95% CI 0.37-0.57;  $p < 0.001$ ). La risposta obiettiva è stata di 80% e 76%, rispettivamente. Il profilo di tossicità ha favorito l'osimertinib [23].

I dati di sopravvivenza hanno dimostrato un vantaggio di 7 mesi in favore di osimertinib (OS 38.6 vs 31.8 mesi, HR 0.80,  $p 0.046$ ) [24]. Sulla base di questi dati, osimertinib è approvato e rimborsato in Italia per la prima linea di trattamento nel NSCLC con mutazione di EGFR e rappresenta l'opzione di trattamento di prima scelta in questo setting.

## RACCOMANDAZIONI

- **In caso di NSCLC avanzato con mutazione classica dell'EGFR (del19, L858R), il trattamento raccomandato di I linea è rappresentato da osimertinib..**

LIVELLO DI EVIDENZA IA

GRADO DI RACCOMANDAZIONE A

- **In caso di NSCLC avanzato con mutazioni non comuni dell'EGFR ((mutazioni/duplicazioni degli esoni 18-21) il trattamento raccomandato di I linea è rappresentato dal gefitinib, erlotinib, afatinib o osimertinib.**

LIVELLO DI EVIDENZA III

GRADO DI RACCOMANDAZIONE B

- **In caso di NSCLC avanzato con inserzione dell'esone 20 di EGFR non T790M, il trattamento I linea con gefitinib, erlotinib o afatinib non deve essere considerato.**

LIVELLO DI EVIDENZA III

GRADO DI RACCOMANDAZIONE B

- **In caso di NSCLC avanzato con mutazione T790M de novo di EGFR il trattamento raccomandato di I linea è osimertinib**

LIVELLO DI EVIDENZA IA

GRADO DI RACCOMANDAZIONE A

**BIBLIOGRAFIA**

1. Mok TS, Wu YL, Thongprasert S, et al. Gefitinib or carboplatin – paclitaxel in pulmonary adenocarcinoma. *N Engl J Med* 2009; 361:947-957.
2. Fukuoka M, Wu YL, Thongprasert S, et al. Biomarker analyses and final overall survival results from a phase III, randomized, open-label, first-line study of gefitinib versus carboplatin/paclitaxel in clinically selected patients with advanced non-small-cell lung cancer in Asia (IPASS). *J Clin Oncol* 2011; 29:2866-2874.
3. Maemondo M, Inoue A, Kobayashi K et al. Gefitinib or chemotherapy for non-small-cell lung cancer with mutated EGFR. *N Engl J Med* 2010; 362:2380-2388.
4. Inoue A, Kobayashi K, Maemondo M et al. Updated overall survival results from a randomized phase III trial comparing gefitinib with carboplatin-paclitaxel for chemo-naïve non-small cell lung cancer with sensitive EGFR gene mutations (NEJ002). *Ann Oncol* 2013; 24:54-59.
5. Mitsudomi T, Morita S, Yatabe Y et al. Gefitinib versus cisplatin plus docetaxel in patients with non-small-cell lung cancer harbouring mutations of the epidermal growth factor receptor (WJTOG3405): an open label, randomised phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2010; 11:121-128.
6. Zhou C, Wu YL, Chen G et al. Erlotinib versus chemotherapy as first-line treatment for patients with advanced EGFR mutation-positive non-small-cell lung cancer (OPTIMAL, CTONG-0802): a multicentre, open-label, randomised, phase 3 study. *Lancet Oncol* 2011; 12:735-742.
7. Rosell R, Carcereny E, Gervais R et al. Erlotinib versus standard chemotherapy as first-line treatment for European patients with advanced EGFR mutation-positive non-small-cell lung cancer (EURTAC): a multicentre, open-label, randomised phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2012; 13:239-246.
8. Wu YL, Zhou C, Liang CK et al. First-line erlotinib versus gemcitabine/cisplatin in patients with advanced EGFR mutation-positive non-small-cell lung cancer: analyses from the phase III, randomized, open-label, ENSURE study. *Ann Oncol* 2015; 26:1883-1889.
9. Sequist LV, Yang JC, Yamamoto N et al. Phase III Study of Afatinib or Cisplatin Plus Pemetrexed in Patients With Metastatic Lung Adenocarcinoma With EGFR Mutations. *J Clin Oncol* 2013; 20;31(27):3327-3334.
10. Yang JC, Hirsh V, Schuler M et al. Symptom Control and Quality of Life in LUX-Lung 3: A Phase III Study of Afatinib or Cisplatin/Pemetrexed in Patients With Advanced Lung Adenocarcinoma With EGFR Mutations. *J Clin Oncol* 2013; 20;31(27):3342-3350.
11. Wu YL, Zhou C, Hu CP, et al. Afatinib versus cisplatin plus gemcitabine for first-line treatment of Asian patients with advanced non-small-cell lung cancer harbouring EGFR mutations (LUX-Lung 6): an open-label, randomised phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2014 Feb; 15(2):213-22.
12. Yang JC, Wu YL, Schuler M et al. Afatinib versus cisplatin-based chemotherapy for EGFR mutation-positive lung adenocarcinoma (LUX-Lung 3 and LUX-Lung 6): analysis of overall survival data from two randomised, phase 3 trials. *Lancet Oncol* 2015; 16:141-151.
13. Park K, Tan EH, O'Byrne K et al. Afatinib versus gefitinib as first-line treatment of patients with EGFR mutation-positive non-small-cell lung cancer (LUX-Lung 7): a phase 2B, open-label, randomised controlled trial. *Lancet Oncol* 2016;17:577-589.
14. Paz-Ares L, Tan EH, O'Byrne K et al. Afatinib versus gefitinib in patients with EGFR mutation-positive advanced non-small-cell lung cancer: overall survival data from the phase IIB LUX-Lung 7 trial. *Ann Oncol* 2017;28:270-277.

15. Wu YL, Cheng Y, Zhou X et al. Dacomitinib versus gefitinib as first-line treatment for patients with EGFR-mutation-positive non-small-cell lung cancer (ARCHER 1050): a randomized, open-label, phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2017;18:1454-1466.
16. Mok TS, Cheng Y, Zhou Z, et al. Improvement in overall survival in a randomized study comparing dacomitinib with gefitinib in patients with advanced non-small cell lung cancer harboring EGFR-activating mutations. *J Clin Oncol* 2018; 36 (suppl):9004 (abstract).
17. Yang JC, Sequist LV, Geater SL et al. Clinical activity of afatinib in patients with advanced non-small-cell lung cancer harbouring uncommon EGFR mutations: a combined post-hoc analysis of LUX-Lung 2, LUX-Lung 3, and LUX-Lung 6. *Lancet Oncol* 2015;16:830-838.
18. Yang CH, Yu CJ, Shih JY et al. Specific EGFR mutations predict treatment outcome of stage IIIB/IV patients with chemotherapy naive non-small-cell lung cancer receiving first-line gefitinib monotherapy. *J Clin Oncol* 2008;26:2745-2753.
19. Seto T, Kato T, Nishio M, et al. Erlotinib alone or with bevacizumab as first-line therapy in patients with advanced non-squamous non-small-cell lung cancer harbouring EGFR mutations (JO25567): an open-label, randomised, multicentre, phase 2 study. *Lancet Oncol* 2014; 15:1236-1244.
20. Rosell R, Dafni U, Felip E, et al. Erlotinib and bevacizumab in patients with advanced non-small-cell lung cancer and activating EGFR mutations (BELIEF): an international, multicentre, single-arm, phase 2 trial. *Lancet Respir Med*. 2017 May;5(5):435-444
21. Nagakawa K, Garon EB, Seto T, et al. Ramucirumab plus erlotinib in patients with untreated, EGFR-mutated, advanced non-small-cell lung cancer (RELAY): a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2019; 20(12):1655-1669
22. Mok TS, Wu Y-L, Ahn M-J et al. Osimertinib or platinum-pemetrexed in EGFR T790M-positive lung cancer. *N Engl J Med* 2017;376:629-640.
23. Soria JC, Ohe J, Vansteenkiste J et al. Osimertinib in untreated EGFR-mutated advanced non-small-cell lung cancer. *N Engl J Med* 2018;378:113-125.
24. Ramalingam SS, Vansteenkiste J, Planchard D, et al. Overall Survival with Osimertinib in Untreated, EGFR-Mutated Advanced NSCLC. *N Engl J Med* 2020; 382:41-50.

## NSCLC - STADIO IV QUALE TRATTAMENTO DI I LINEA PER I PAZIENTI CON MALATTIA AVANZATA E RIARRANGIAMENTO DI ALK?

Il gene di fusione echinoderm microtubule-associated protein like-4-anaplastic lymphoma kinase (EML4-ALK) è presente in circa il 3-5% dei pazienti con carcinoma del polmone non a piccole cellule (NSCLC) metastatico. Le caratteristiche cliniche che maggiormente sono correlabili alla presenza di EML4-ALK sono la giovane età, l'adenocarcinoma come istotipo ed il profilo di non fumatore [1-3].

Il crizotinib, piccola molecola, inibitore dell'attività tirosin-chinasica di EML4-ALK, è stato il primo farmaco a dimostrare attività quando somministrato per via orale nei pazienti con traslocazione di ALK. Lo studio randomizzato PROFILE 1007, ha comparato il crizotinib ad una chemioterapia di seconda linea (docetaxel o pemetrexed) nei pazienti ALK-riarrangiati, dopo fallimento di una prima linea di chemioterapia con schemi a base di platino. I risultati hanno dimostrato che il trattamento con crizotinib è stato associato ad un prolungamento significativo della sopravvivenza libera da progressione (PFS), obiettivo primario dello studio, con una mediana di 7.7 mesi per il crizotinib e 3.0 mesi per la chemioterapia (hazard ratio [HR] 0.49, 95% intervallo di confidenza [IC] 0.37-0.64;  $p < 0.001$ ). Un risultato simile è stato osservato anche per quanto riguarda la risposta al trattamento (ORR), che è stata del 65% versus 20% a favore del trattamento con crizotinib ( $p < 0.001$ ). I pazienti trattati con crizotinib hanno riportato un maggior controllo dei sintomi correlati alla neoplasia con un significativo miglioramento della qualità di vita (QoL) [4]. Lo studio PROFILE 1014 ha confrontato, in prima linea di trattamento, il crizotinib con la combinazione di platino/pemetrexed in pazienti con NSCLC avanzato e presenza di riarrangiamento di ALK. I risultati, hanno dimostrato un miglioramento della PFS con una mediana di 10.9 mesi per il crizotinib e 7.0 mesi per la chemioterapia (HR 0.454, 95% IC 0.346-0.596;  $p < 0.0001$ ) [5]. Il disegno dello studio consentiva il crossover a crizotinib per i pazienti in progressione nel braccio della chemioterapia. La sopravvivenza mediana non è stata ancora raggiunta nel braccio crizotinib mentre è risultata di 47.5 mesi nel braccio chemioterapia [6].

Un altro inibitore di ALK, di seconda generazione, è stato confrontato



con la chemioterapia secondo lo schema platino/pemetrexed, in prima linea di trattamento in 376 pazienti con NSCLC avanzato e presenza di riarrangiamento di ALK. Lo studio ASCEND-4 aveva come obiettivo primario la PFS mediana che è stata di 16.6 mesi a favore di ceritinib e 8.1 mesi con la chemioterapia (HR 0.55, 95% IC 0.42-0.73;  $p < 0.00001$ ) [7]. Due studi di fase III hanno confrontato il crizotinib con l'alectinib, inibitore di ALK di seconda generazione, nel trattamento di prima linea in questo sottogruppo di pazienti. Lo studio J-ALEX, è stato condotto in Giappone su 207 pazienti con NSCLC avanzato ALK-riarrangiato, non pretrattati con chemioterapia o che avevano ricevuto un precedente regime chemioterapico. La PFS mediana, obiettivo primario, non è stata raggiunta con alectinib versus i 10.2 mesi con crizotinib (HR 0.34, 95% IC 0.17-0.71;  $p < 0.0001$ ) [8]. Lo studio ALEX, ha arruolato 303 pazienti con NSCLC avanzato ALK-riarrangiato riportando una PFS mediana, obiettivo primario, non raggiunta nel braccio alectinib e di 11.1 mesi nel braccio crizotinib (HR 0.47; 95% IC 0.34-0.65;  $p < 0.001$ ) [9]. In entrambi gli studi l'incidenza di eventi avversi di grado 3-5 è risultata inferiore con alectinib rispetto al crizotinib. L'analisi aggiornata dello studio ha evidenziato una PFS mediana di 34.8 vs 10.9 mesi in favore di alectinib (HR 0.43, 95% CI 0.32-0.58;  $p < 0.0001$ ), con un dato ancora immaturo per quanto riguarda la OS (HR 0.69, 95% CI 0.47-1.02) [10]. L'analisi aggiornata dello studio ha evidenziato una PFS mediana di 34.8 vs 10.9 mesi in favore di alectinib (HR 0.43, 95% CI 0.32-0.58;  $p < 0.0001$ ), con un dato ancora immaturo per quanto riguarda la OS (HR 0.69, 95% CI 0.47-1.02) [10].

Crizotinib e alectinib sono approvati e rimborsati in Italia per il trattamento di prima linea dei pazienti affetti da NSCLC avanzato e presenza di riarrangiamento di ALK. Al momento della stesura delle presenti linee guida, l'alectinib non è rimborsato in Italia in questa indicazione.

Lo studio di fase III ALTA-1L, ha randomizzato 275 pazienti con NSCLC ALK-riarrangiato a ricevere in prima linea brigatinib o crizotinib. In questo studio, brigatinib ha dimostrato un vantaggio in PFS (HR 0.49, 95% CI, 0.33 to 0.74;  $P < 0.001$ ), e una risposta intracranica nei pazienti con metastasi encefaliche misurabili del 78% a fronte del 29% con crizotinib [11]. Brigatinib è stato approvato da FDA per il trattamento di prima linea del NSCLC con riarrangiamento di ALK, è in fase di approvazione EMA, ma non ancora rimborsabile in Italia con questa indicazione.

Uno studio di fase III con endpoint principale OS è in corso per valutare lorlatinib rispetto a crizotinib in prima linea nello stesso setting, visti i risultati positivi dello studio di fase II [12,13].

## RACCOMANDAZIONI

- **In caso di NSCLC avanzato con riarrangiamento di ALK, il trattamento raccomandato di I linea è rappresentato da alectinib.**

LIVELLO DI EVIDENZA IA

GRADO DI RACCOMANDAZIONE A

## BIBLIOGRAFIA

1. Kwak EL, Bang YJ, Camidge DR et al. Anaplastic lymphoma kinase inhibition in non-small-cell lung cancer. *N Engl J Med* 2010; 363:1693-1703.
2. Soda M, Choi YL, Enomoto M et al. Identification of the transforming EML4-ALK fusion gene in non-small-cell lung cancer. *Nature* 2007; 448:561-566.
3. Antoniu SA. Crizotinib for EML4-ALK positive lung adenocarcinoma: a hope for advanced disease? *Expert Opin Ther Targets* 2011; 15:351-353.
4. Shaw AT, KIM DW, Nakagawa K et al. Crizotinib versus chemotherapy in advanced ALK-positive lung cancer. *N Eng J Med* 2013;368:2385-2394.
5. Solomon BJ, Mok T, Kim DW et al. First-line crizotinib versus chemotherapy in ALK-positive lung cancer. *N Engl J Med* 2014;371:2167-2177.
6. Mok TS, Kim D, Wu Y et al. Overall survival (OS) for first-line crizotinib versus chemotherapy in ALK+ lung cancer: Updated results from PROFILE 1014. *Ann Oncol* 2017;28(suppl. 5):LBA50 (abstract).
7. Soria JC, Tan DSW, Chiari R et al. First-line ceritinib versus platinum-based chemotherapy in advanced ALK-rearranged non-small-cell lung cancer (ASCEND-4): a randomised, open-label, phase 3 study. *Lancet* 2017;389:917-929.
8. Hida T, Nokihara H, Kondo M et al. Alectinib versus crizotinib in patients with ALK-positive non-small-cell lung cancer (J-ALEX): an open-label, randomised phase 3 trial. *Lancet*. 2017;390:29-39.
9. Peters S, Camidge DR, Shaw AT et al. Alectinib versus crizotinib in untreated ALK-positive non-small-cell lung cancer. *N Engl J Med* 2017;377:829-838.
10. Mok TSK, Shaw AT, Camidge R, et al. FINAL PFS, UPDATED OS AND SAFETY DATA FROM THE RANDOMISED, PHASE III ALEX STUDY OF ALECTINIB (ALC) VERSUS CRIZOTINIB (CRZ) IN UNTREATED ADVANCED ALK+ NSCLC. *Ann Oncol* (2019) 30 (suppl\_5): v602-v660. 10.1093/annonc/mdz260
11. Camidge R, Kim HR, Ahn MJ, et al. Brigatinib versus Crizotinib in ALK-Positive Non-Small-Cell Lung Cancer *N Engl J Med* 2018; 379:2027-2039
12. Shaw AT, Bauer T, Takahashi T, et al. P1.13-06 First-Line Lorlatinib Versus Crizotinib for Advanced Anaplastic Lymphoma Kinase-Positive (ALK+) Non-Small Cell Lung Cancer. *J Thorac Oncol* 2018; 13 (10): S584
13. Solomon BJ, Besse B, Bauer T, et al. Lorlatinib in patients with ALK-positive non-small-cell lung cancer: results from a global phase 2 study. *Lancet Oncol* 2018; 19(12): P1654-1667.

## **NSCLC - STADIO IV QUALE TRATTAMENTO DI I LINEA PER I PAZIENTI CON MALATTIA AVANZATA E RIARRANGIAMENTO DI ROS1 O MUTAZIONE DI BRAF V600E?**

La presenza di un riarrangiamento dell'oncogene c-ros 1 (ROS1) è stata valutata in circa il 1-2% dei pazienti con carcinoma del polmone non a piccole cellule (NSCLC) metastatico. Le caratteristiche cliniche che maggiormente sono correlabili alla presenza di EML4-ALK sono la giovane età, l'adenocarcinoma come istotipo ed il profilo di non fumatore [1]. Il crizotinib, piccola molecola, inibitore dell'attività tirosin-chinasi dei riarrangiamenti di ROS1, è stato il primo farmaco a dimostrare attività quando somministrato per via orale nei pazienti con questa alterazione genetica. Nello studio PROFILE1001, oltre ad arruolare pazienti ALK-riarrangiati, sono stati trattati con il crizotinib anche 50 pazienti ROS1-riarrangiati. La risposta obiettiva (ORR) è stata del 72% con una sopravvivenza mediana libera da progressione (PFS) di 19.2 mesi [2]. Lo studio EUROS1 ha valutato retrospettivamente 31 pazienti con NSCLC ROS1-riarrangiati e trattati con crizotinib. La ORR è stata dell'80% con una PFS mediana di 9.1 mesi [3]. Lo studio italiano METROS ha valutato il crizotinib in pazienti con NSCLC metastatico in presenza di riarrangiamenti di ROS1 e alterazioni del gene MET. Nei 26 pazienti ROS1-riarrangiati la ORR è stata del 65% con una PFS mediana di 22.8 mesi [4]. Il profilo di tossicità del crizotinib in questi studi è stato sovrapponibile a quello riportato nel trattamento dei pazienti ALK-riarrangiati. Sulla base dei risultati ottenuti, sebbene in studi di fase II, il crizotinib è stato registrato per il trattamento di prima linea o linee successive dei pazienti affetti da NSCLC avanzato e con presenza di riarrangiamenti di ROS1.

Il BRAF (v-Raf murine sarcoma viral oncogene homolog B) è un gene che risulta mutato in circa il 1-5% dei pazienti con NSCLC. La mutazione più frequente è la V600E [5]. Due studi di fase II hanno valutato la combinazione di dabrafenib, piccola molecola somministrata oralmente alla dose di 150 mg due volte al giorno, e trametinib, altra piccola molecola assunta oralmente alla dose di 2 mg/die, sia in seconda linea [6] che in prima linea [7] in pazienti con NSCLC avanzato con mutazione V600E di BRAF. Lo studio di seconda linea ha 57 pazienti pretrattati

con una linea di chemioterapia con schemi a base di platino riportando una ORR del 63% e una PFS mediana di 8.6 mesi [6]. L'altro studio di prima linea ha arruolato 36 pazienti con ORR del 61% e PFS mediana 14.6 mesi [7]. In entrambi gli studi la tossicità di grado 3-4 è stata di circa il 60% e prevalentemente ipertensione, incremento delle transaminasi, anemia. Sono stati descritti anche due casi in cui si è avuta la comparsa di carcinoma cutaneo a cellule squamose.

La combinazione di dabrafenib e trametinib è attualmente registrata da EMA e rimborsata in Italia per il trattamento di pazienti affetti da NSCLC avanzato e con mutazione V600E di BRAF.

## RACCOMANDAZIONI

- **In caso di NSCLC avanzato con riarrangiamento di ROS1, il trattamento raccomandato di I linea è rappresentato dal crizotinib.**

LIVELLO DI EVIDENZA II B

GRADO DI RACCOMANDAZIONE B

- **La determinazione della mutazione V600E di BRAF è mandatoria, alla prima diagnosi di NSCLC avanzato.**

LIVELLO DI EVIDENZA II B

GRADO DI RACCOMANDAZIONE B

**In caso di NSCLC avanzato con mutazione V600E di BRAF, il trattamento raccomandato di I linea è rappresentato dalla combinazione di dabrafenib e trametinib.**

LIVELLO DI EVIDENZA II B

GRADO DI RACCOMANDAZIONE B

**BIBLIOGRAFIA**

1. Davies KD, Le AT, Theodoro MF et al. Identifying and targeting ROS1 gene fusions in non-small cell lung cancer. *Clin Cancer Res* 2012;18:4570-4579.
2. Shaw AT, Ou S-HI, Bang Y-J et al. Crizotinib in ROS1-rearranged non-small-cell lung cancer. *N Engl J Med* 2014;371:1963-1971.
3. Mazieres J, Zalcman G, Crino L et al. Crizotinib therapy for advanced lung adenocarcinoma and a ROS1 rearrangement: Results from the EUROS1 cohort. *J Clin Oncol* 2015;33:992-999.
4. Landi L, Chiari R, Dazzi C et al. Crizotinib in ROS1 rearranged or MET deregulated non-small-cell lung cancer (NSCLC): final results of the METROS trial. *Ann Oncol* 2017;28(suppl. 6):vi54 (abstract E1).
5. Naoki K, Chen TH, Richards WG et al. Missense mutations of the BRAF gene in human lung adenocarcinoma. *Cancer Res* 2002;62:7001-7003.
6. Planchard D, Besse B, groen HJM et al. Dabrafenib plus trametinib in patients with previously treated BRAF(V600E)-mutant metastatic non-small cell lung cancer: an open-label, multicentre phase 2 trial. *Lancet Oncol* 2016;17:984-993.
7. Planchard D, Smit EF, Groen HJM et al. Dabrafenib plus trametinib in patients with previously untreated BRAFV600E-mutant metastatic non-small-cell lung cancer: an open-label, phase 2 trial. *Lancet Oncol* 2017;18:1307-1316.

## **NSCLC - STADIO IV QUALE TRATTAMENTO IMMUNOTERAPICO DI I LINEA NEI PAZIENTI CON MALATTIA AVANZATA SENZA ALTERAZIONI GENICHE DRIVER CON PD-L1 $\geq$ 50%?**

Nei pazienti con carcinoma del polmone non a piccole cellule (NSCLC) avanzato non oncogene-addicted la scelta del trattamento si basa principalmente sul livello di espressione di PD-L1 (programmed cell death-ligand 1), indipendentemente dall'istologia.

Lo studio di fase III KEYNOTE-024 ha randomizzato 305 pazienti affetti da NSCLC metastatico con espressione di PD-L1  $\geq$  50%, e con performance status secondo ECOG di 0-1 a ricevere pembrolizumab, un anticorpo monoclonale IgG4 anti-PD-1 (programmed cell death-1), alla dose totale di 200 mg endovena ogni tre settimane, fino ad un massimo di 35 cicli, o con una chemioterapia standard in base all'istotipo. La sopravvivenza mediana libera da progressione (PFS) era l'obiettivo primario dello studio. Il pembrolizumab ha riportato un tasso di risposte obiettive del 44.8% versus il 27.8% della chemioterapia con una PFS mediana di 10.3 versus 6.0 mesi, rispettivamente (hazard ratio [HR] 0.50, intervallo di confidenza [IC] al 95% 0.37-0.68;  $p < 0.001$ ) [1]. La sopravvivenza non è stata raggiunta nel braccio pembrolizumab mentre è stata di 14.5 mesi con la chemioterapia (HR 0.63, IC 95% 0.46-0.88;  $p = 0.003$ ), nonostante ci sia stato un crossover superiore all'80% [2]. Il pembrolizumab è stato meglio tollerato con eventi avversi di grado 3-5 riportati nel 26.6% dei pazienti rispetto al 53.3% della chemioterapia. Gli eventi avversi più frequenti riscontrati con il pembrolizumab sono stati la diarrea, la fatigue e il rialzo febbrile (10.4%). Per le tossicità immunorelate di grado 3-4 sono state riportate nel 9.7% e nello 0.7% dei pazienti trattati, rispettivamente, con pembrolizumab e con chemioterapia [1]. Inoltre, sia il controllo dei sintomi correlati alla malattia che la qualità di vita sono state maggiormente controllate con il pembrolizumab rispetto alla chemioterapia [3].

Importante sottolineare che sono stati esclusi dallo studio i pazienti in trattamento sistemico con corticosteroidi o con altri farmaci immunosoppressori, con metastasi cerebrali non trattate, con malattie

autoimmuni in fase attiva trattate con farmaci specifici nei due anni precedenti, con malattia interstiziale polmonare in fase attiva, o con storia di polmonite trattata con terapia steroidea nei due anni precedenti. Questi aspetti dovrebbero essere considerati anche nella pratica clinica per ottimizzare il trattamento del pembrolizumab.

Il pembrolizumab è registrato e rimborsato per il trattamento di prima linea dei pazienti affetti da NSCLC metastatico con espressione di PD-L1  $\geq 50\%$ .

Il trattamento con pembrolizumab è stato inoltre recentemente approvato in Italia anche con schedula ogni 6 settimane al dosaggio di 400 mg. Tale schedula di somministrazione può quindi essere considerata in pazienti selezionati.

Lo studio IMpower110 ha valutato atezolizumab in monoterapia in prima linea nei pazienti con NSCLC ad istologia sia squamosa che non-squamosa con PD-L1 positivo ( $\geq 1\%$ ). Nella popolazione ( $n=205$ ) con PD-L1 iperespresso ( $\geq 50\%$  sulle cellule tumorali, TC, o  $\geq 10\%$  sulle cellule dell'infiltrato immunitario, IC), si è osservato un vantaggio in OS di 7.1 mesi (20.2 vs 13.1 mesi, HR 0.59; 95% CI: 0.40, 0.89;  $p=0.0106$ ) [4]. Alla luce di questi risultati, atezolizumab ha ricevuto l'approvazione da FDA per l'utilizzo in prima linea nei pazienti con iperespressione di PD-L1 determinata mediante il companion assay VENTANA SP142. È interessante notare come in questo studio, nonostante il beneficio dell'atezolizumab sia mantenuto nei due sottogruppi di pazienti con età  $< 65$  anni, lo stesso beneficio non si mantiene nel sottogruppo, sebbene piccolo, di pazienti  $\geq 65$  anni (HR 1.04, 95% CI: 0.19-5.70) [4].

Lo studio KEYNOTE-189 ha randomizzato 616 pazienti con NSCLC metastatico ad istologia non-squamosa e non selezionati per l'espressione di PD-L1, a ricevere platino/pemetrexed con o senza pembrolizumab. Gli obiettivi primari dello studio erano la OS e la PFS. Lo studio prevedeva il crossover al pembrolizumab o ad altro immunoterapico nel gruppo di pazienti in progressione alla prima linea di chemioterapia/placebo. La OS mediana è stata di 10.7 mesi nel braccio di sola chemioterapia e 22 mesi nel braccio con il pembrolizumab (HR 0.56; 95% CI, 0.45 to 0.70). Il miglioramento della OS è stato indipendente dall'espressione di PD-L1. La PFS mediana è stata di 4.9 e 8 mesi, rispettivamente (HR 0.48; 95% CI, 0.40 - 0.58) [5]. La ORR è stata di 47.6% e 18.9%, rispettivamente. La combinazione di pembrolizumab e chemioterapia ha riportato una percentuale di tossicità di

grado 3-4 del 67.2% rispetto al 65.8% della sola chemioterapia [6]. Uno studio analogo, KEYNOTE-407, è stato condotto nel NSCLC ad istologia squamosa, osservando un vantaggio in OS in favore dell'associazione di pembrolizumab e platino/(nab)paclitaxel rispetto alla sola chemioterapia (HR 0.64, p .001), indipendentemente dall'espressione di PD-L1 [7]. Il regime di combinazione nell'istologia adenocarcinoma è rimborsato da AIFA solamente per PD-L1 < 50%, mentre nell'istologia squamosa la combinazione, approvata EMA, non è ancora rimborsata da AIFA in Italia. Lo studio CheckMate 227 ha valutato la combinazione di due immunoterapici, nivolumab ed ipilimumab, in due sottostudi: la parte 1, nei pazienti con espressione di PD-L1  $\geq 1\%$ , ha randomizzato 1:1:1 a nivolumab-ipilimumab, nivolumab, chemioterapia standard; la parte 2, nei pazienti con PD-L1 < 1%, ha randomizzato 1:1:1 a nivolumab-ipilimumab, nivolumab più chemioterapia, chemioterapia standard [8]. I risultati di questo studio sono stati positivi in favore della combinazione immunoterapica, con una OS mediana di 17.1 mesi contro 13.9 mesi nel braccio di chemioterapia standard. L'obiettivo primario dello studio, OS nei pazienti con PD-L1  $\geq 1\%$ , è stato raggiunto, con una OS di 17.1 mesi contro 14.9 mesi (p=0.007) [8]. Alla luce di questi risultati, la combinazione di nivolumab ed ipilimumab in prima linea è stata approvata da FDA per i pazienti con PD-L1  $\geq 1\%$ .

Particolare attenzione tuttavia va posta nella selezione del paziente candidato a monoterapia con pembrolizumab in prima linea, per diversi motivi. In primo luogo, sempre più dati emergono a supporto di una ridotta efficacia dell'immunoterapia in pazienti portatori di mutazioni driver [9,10]. In secondo luogo, sebbene lo studio PePS 2 abbia valutato positivamente la tollerabilità e l'attività di pembrolizumab in pazienti con ECOG PS2, solamente 9/60 pazienti inclusi in questo studio hanno ricevuto il trattamento in prima linea [11]. Inoltre, diversi studi di real-world sull'utilizzo di immunoterapia in linee successive, evidenziano una OS dimezzata per i pazienti con PS 2 rispetto a quelli con PS 0-1 [12,13,14].

La combinazione di pembrolizumab con platino/pemetrexed nel trattamento del NSCLC metastatico ad istotipo non-squamoso, tuttavia non è rimborsabile in Italia per i tumori con PD-L1  $\geq 50\%$ .



## RACCOMANDAZIONI

- **Nei pazienti affetti da NSCLC non oncogene-addicted con espressione di PD-L1  $\geq$  50% indipendentemente dall'istologia, il trattamento con il pembrolizumab deve essere considerato, in assenza di driver genici identificati e ricercati su un ampio pannello genico.**

LIVELLO DI EVIDENZA IA

GRADO DI RACCOMANDAZIONE A

- **Nei pazienti fragili, PS 2, affetti da NSCLC non oncogene-addicted con espressione di PD-L1  $>$ 50%, il trattamento immunoterapico in prima linea non è raccomandato.**

LIVELLO DI EVIDENZA IIIA

GRADO DI RACCOMANDAZIONE B

## BIBLIOGRAFIA

1. Reck M, Rodríguez-Abreu D, Robinson AG et al. Pembrolizumab versus Chemotherapy for PD-L1-Positive Non-Small-Cell Lung Cancer. *N Engl J Med* 2016;375:1823-1833.
2. Brahmer JR, Rodríguez-Abreu D, Robinson AG et al. Progression after the next line of therapy (PFS2) and updated OS among patients with advanced NSCLC and PD-L1 TPS  $>$  50% enrolled in KEYNOTE-024. *J Clin Oncol* 2017;35(suppl):9000 (abstract).
3. Brahmer JR, Rodríguez-Abreu D, Robinson AG et al. Health-related quality-of-life results for pembrolizumab versus chemotherapy in advanced, PD-L1-positive NSCLC (KEYNOTE-024): a multicentre, international, randomised, open-label phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2017;18:1600-1609.
4. Gandhi L, Rodríguez-Abreu D, Gadgeel S et al. Pembrolizumab plus chemotherapy in metastatic non-small-cell lung cancer. *N Engl J Med* 2018; 378:2078-2092.
5. Gadgeel S, Rodríguez-Abreu D, Speranza G, et al. Updated Analysis From KEYNOTE-189: Pembrolizumab or Placebo Plus Pemetrexed and Platinum for Previously Untreated Metastatic Nonsquamous Non -Small-Cell Lung Cancer. *J Clin Oncol* 2020 38:14, 1505-1517
6. Paz-Ares L, Luft A, Vicente D, et al. Pembrolizumab plus Chemotherapy for Squamous Non-Small-Cell Lung Cancer. *N Engl J Med* 2018; 379:2040-2051.
7. Hellmann M.D , Paz\_Ares L, Caro RB, et al. Nivolumab plus Ipilimumab in Advanced Non -Small-Cell Lung Cancer. *N Engl J Med* 2019; 381(21):2020-2031.
8. Mazieres J, Drlon A, Lusque A, et al. Immune Checkpoint Inhibitors for patients with advanced lung cancer and oncogenic driver alterations: results from the IMMUNOTARGET Registry. *Ann Oncol* 2019; 30(8): 1321-1328.
9. Schoenfeld AJ, Rizvi H, Bandlamudi C, et al. Clinical and molecular correlates of PD-L1 expression in patients with lung adenocarcinomas. *Ann Oncol* 2020; 31(5):599-608.
10. Middleton G, Brock K, Savage J, et al. Pembrolizumab in patients with non-small-cell lung cancer of performance status 2 (PePS2): a single arm, phase 2 trial. *Lancet Resp Med* 2020. [https://doi.org/10.1016/S2213-2600\(20\)30033-3](https://doi.org/10.1016/S2213-2600(20)30033-3).
11. Crino L, Bronte G, Bidoli P, et al., Italian Cohort of Nivolumab Expanded Access Program in Squamous Non-Small Cell Lung Cancer: Results from a Real-World Population. *Oncologist*, 2019. 24(11): p. e1165-e1171.
12. Juergens RA, Mariano C, Jolivet J, et al., Real-world benefit of nivolumab in a Canadian non-small-cell lung cancer cohort. *Curr Oncol*, 2018. 25(6): p. 384-392.
13. Passaro A, Spitaleri G, Gyawali G, et al., Immunotherapy in Non-Small-Cell Lung Cancer Patients With Performance Status 2: Clinical Decision Making With Scant Evidence. *J Clin Oncol*, 2019. 37(22): p. 1863-1867.

## **NSCLC - STADIO IV QUALE ATTEGGIAMENTO TERAPEUTICO IN PAZIENTI CON ALTERAZIONI GENICHE NON EGFR/ALK/ROS1/BRAF?**

Ad oggi, oltre a EGFR, ALK, ROS1, BRAF, diversi altri geni sono stati identificati come driver oncogenici nel NSCLC e terapie mirate all'inibizione di questi driver sono oggetto di studi clinici.

L'alterazione del gene MET è stata identificata, sia come meccanismo di resistenza nei pazienti EGFR mutati sottoposti a terapia con EGFR TKI, sia come driver oncogenico de novo (2-8% dei NSCLC). Esistono due principali alterazioni di MET: l'amplificazione, definita da un incremento del gene copy number (GCN), da cui deriva un incremento del numero di recettori funzionanti, e la mutazione di skipping dell'esone 14 del gene MET, che comporta l'incapacità di ubiquitinare e quindi degradare il recettore funzionante [1]. Diversi MET inibitori tirosino-chinasici (TKIs) sono stati valutati nel trattamento del NSCLC con alterazioni di MET. Crizotinib, inibitore multi-target attivo sulle alterazioni di MET/ALK/ROS1, ha dato risultati poco incoraggianti, ottenendo nello studio PROFILE 1001, in pazienti pre-trattati con skipping dell'esone 14 e amplificazione di MET una PFS mediana rispettivamente di 7.3 mesi e 6.7 mesi [2,3]. In uno studio italiano di fase II, METROS, crizotinib ha ottenuto una PFS mediana di 4.4 mesi in pazienti pretrattati con amplificazione o skipping dell'esone 14 di MET [4]. Due inibitori selettivi di MET, tepotinib e capmatinib, hanno dato risultati incoraggianti in due studi di fase II. Tepotinib è stato valutato, nello studio di fase II VISION, in pazienti con MET skipping dell'esone 14 identificato su tessuto o mediante biopsia liquida, ottenendo una PFS mediana di 9.5-12.2 mesi nei due sottogruppi [5]. Lo studio GEOMETRY mono-1 di fase II ha invece valutato Capmatinib in pazienti con MET skipping dell'esone 14 [6]. L'overall response rate (ORR) nei pazienti non pre-trattati è stata del 68%, mentre nei pazienti pre-trattati del 41%. La PFS mediana è stata di 9.7 mesi nei pazienti non pre-trattati [6]. Sulla base di questi risultati, FDA ha approvato nel 2020 Capmatinib per il trattamento dei pazienti con NSCLC in stadio avanzato con alterazione skipping esone 14 di MET, in qualsiasi linea di trattamento.

Una fusione del gene RET è identificabile in circa il 2% dei NSCLC, con due farmaci che ad oggi hanno dimostrato risultati promettenti [7,8]. BLU-667 è un RET inibitore selettivo, che ha dimostrato un tasso di controllo di malattia (DCR) del 91% nello studio ARROW, con un ORR del 60% in pazienti pre-trattati [7]. Selpercatinib, LOXO-292, è stato valutato nello studio di fase I/II LIBRETTO-001: l'ORR è stato del 68% nei 105 pazienti inclusi, di cui quelli non pre-trattati hanno ottenuto un ORR del 85%, con una PFS mediana non ancora raggiunta [8]. Sulla base di questi risultati, FDA ha approvato nel 2020 Selpercatinib per il trattamento dei pazienti con NSCLC riarrangiato in stadio avanzato, in qualsiasi linea di trattamento.

Tra i nuovi target troviamo il gene NTRK, che risulta riarrangiato in circa 1% dei NSCLC, con inibitori tirosin-chinasici che hanno dimostrato attività: entrectinib (ORR del 57% negli studi ALKA, STARTRK-1, STARTRK-2), larotrectinib (ORR 79% in tumori solidi con fusioni del gene NTRK), entrambi con approvazione FDA [9,10].

Per quanto concerne le alterazioni di HER2 (mutazioni o amplificazioni), sono stati presentati ad ASCO 2020 i risultati dell'interim analisi dello studio di fase 2 DESTINY-Lung01 [11]. Lo studio in corso, sta valutando l'efficacia di trastuzumab-deruxtecan (Antibody-drug conjugate ADC: anti-HER2 con inibitore della topoisomerasi 1) in pazienti con NSCLC non-squamoso HER2 mutato o amplificato, pretrattati. L'interim analisi su 42 pazienti ha dimostrato un ORR del 61.9% (95% CI, 45.6%-76.4%), con una PFS mediana stimata di 14.0 mesi (95% CI, 6.4-14.0 mesi), a fronte di un profilo di tossicità caratterizzato dal 64.3% di eventi avversi di grado  $\geq 3$  [11]. Alla luce di questi risultati, FDA ha concesso la "breakthrough therapy designation" per questo farmaco nel NSCLC.

Sebbene non esistano in Italia farmaci registrati per il trattamento in I linea di pazienti con NSCLC e queste alterazioni geniche, la identificazione di una di queste alterazioni driver è utile al clinico per la selezione del trattamento di prima linea, essendovi sempre maggiori evidenze a supporto della limitata efficacia della immunoterapia in monoterapia in questo setting di trattamento [12,13].

**RACCOMANDAZIONI**

- Nei pazienti con NSCLC ed alterazione in geni driver non EGFR/ALK/ROS1/BRAF la terapia di prima linea, al di fuori di studi clinici, è da identificarsi nella chemioterapia a base di sali di platino (se PD-L1  $\geq$  50%), o nella combinazione di chemio-immunoterapia (se adenocarcinoma, PD-L1 < 50%).

LIVELLO DI EVIDENZA IIIA

GRADO DI RACCOMANDAZIONE

**BIBLIOGRAFIA**

1. Drilon A, Cappuzzo F, Ou SI, et al. Targeting MET in Lung Cancer: Will Expectations Finally Be MET? *J Thorac Oncol* 2017;12:15-26.
2. Drilon A, Clark J, Weiss J, et al. OA12.02 Updated Antitumor Activity of Crizotinib in Patients with MET Exon 14-Altered Advanced Non-Small Cell Lung Cancer. *Journal of Thoracic Oncology* 2018;13:S348.
3. ]Camidge DR, Otterson GA, Clark JW, et al. Crizotinib in patients (pts) with MET-amplified non-small cell lung cancer (NSCLC): Updated safety and efficacy findings from a phase 1 trial. *Journal of Clinical Oncology* 2018;36:9062-9062.
4. Landi L, Chiari R, Tiseo M, et al. Crizotinib in MET-Deregulated or ROS1-Rearranged Pretreated Non-Small Cell Lung Cancer (METROS): A Phase II, Prospective, Multicenter, Two-Arms Trial. *Clin Cancer Res* 2019;25:7312-7319.
5. Paik PK, Veillon R, Cortot AB, et al. Phase II study of tepotinib in NSCLC patients with METex14 mutations. *Journal of Clinical Oncology* 2019;37:9005-9005.
6. Wolf J, Seto T, Han J-Y, et al. Capmatinib (INC280) in MET $\Delta$ ex14-mutated advanced non-small cell lung cancer (NSCLC): Efficacy data from the phase II GEOMETRY mono-1 study. *Journal of Clinical Oncology* 2019;37:9004-9004.
7. Gainor JF, Lee DH, Curigliano G, et al. Clinical activity and tolerability of BLU-667, a highly potent and selective RET inhibitor, in patients (pts) with advanced RET-fusion+ non-small cell lung cancer (NSCLC). *J Clin Oncol* 37, 2019 (suppl; abstr 9008)
8. Drilon A, Oxnard G, Wirth L, et al. PL02.08 Registrational Results of LIBRETTO-001: A Phase 1/2 Trial of LOXO-292 in Patients with RET Fusion-Positive Lung Cancers. *Journal of Thoracic Oncology*, Volume 14, Issue 10, S6 - S7
9. Doebele RC, Drilon A, Paz-Ares L, et al. Entrectinib in patients with advanced or metastatic NTRK fusion-positive solid tumours: integrated analysis of three phase 1–2 trials. *Lancet Oncol* 2020 Feb;21(2):271-282.
10. Hong DS, DuBois SG, Kummar S, et al. Larotrectinib in patients with TRK fusion-positive solid tumours: a pooled analysis of three phase 1/2 clinical trials. *Lancet Oncol.* 2020 Apr;21(4):531-540.
11. Smit EF, Nakagawa K, Nagasaka M, et al. Trastuzumab deruxtecan (T-DXd; DS-8201) in patients with HER2-mutated metastatic non-small cell lung cancer (NSCLC): Interim results of DESTINY-Lung01. *J Clin Oncol* 38: 2020 (suppl; abstr 9504)
12. Mazieres J, Drilon A, Lusque A, et al. Immune Checkpoint Inhibitors for patients with advanced lung cancer and oncogenic driver alterations: results from the IMMUNOTARGET Registry. *Ann Oncol* 2019; 30(8): 1321-1328.
13. Schoenfeld AJ, Rizvi H, Bandlamudi C, et al. Clinical and molecular correlates of PD-L1 expression in patients with lung adenocarcinomas. *Ann Oncol* 2020; 31(5):599-608.



## NSCLC - LINEE SUCCESSIVE

237

QUALE TRATTAMENTO PER I PAZIENTI  
IN PROGRESSIONE AGLI ANTI-EGFR?

239

QUALE TRATTAMENTO PER I PAZIENTI ALK+ / ROS1+  
IN PROGRESSIONE?

243

QUALI CHEMIOTERAPIE SUCCESSIVE NEI PAZIENTI  
NON ONCOGENE-ADDICTED?

246

QUALE TRATTAMENTO IMMUNOTERAPICO DI  
II LINEA NEI PAZIENTI NON ONCOGENE-ADDICTED?

## NSCLC - LINEE SUCCESSIVE QUALE TRATTAMENTO PER I PAZIENTI IN PROGRESSIONE AGLI ANTI-EGFR?

La maggior parte dei pazienti con carcinoma del polmone non a piccole cellule (NSCLC) e mutazione di EGFR trattati in prima linea con inibitore tirosin-chinasico di prima o seconda generazione (gefitinib, erlotinib, afatinib), dopo una mediana di circa 9-13 mesi sviluppa una resistenza al trattamento. La principale causa di resistenza acquisita è la comparsa di una nuova mutazione puntiforme di EGFR (p.Thr790Met, o T790M) che è responsabile di circa il 50% delle progressioni. L'osimertinib è un inibitore orale di EGFR di terza generazione, sviluppato nell'ambito degli studi definiti AURA, che ha riportato una buona attività in studi di fase I e II nei pazienti con la mutazione di EGFR T790M [1-3].

Lo studio di fase III, definito AURA3 [4], ha arruolato 419 pazienti con NSCLC avanzato in progressione dopo una prima linea con anti-EGFR di prima o seconda generazione e con presenza della mutazione T790M. I pazienti erano randomizzati a ricevere osimertinib (80 mg/die) versus chemioterapia con platino/pemetrexed, seguiti da pemetrexed di mantenimento. La sopravvivenza mediana libera da progressione, obiettivo primario, è risultata di 10.1 mesi nel braccio osimertinib rispetto 4.4 mesi della chemioterapia (hazard ratio 0.30; intervallo di confidenza al 95% 0.23-0.41;  $p < 0.001$ ). Il vantaggio in PFS è stato osservato in tutti i sottogruppi, incluso quello dei pazienti con metastasi cerebrali ( $n = 144$ ). I dati di sopravvivenza non sono ancora maturi. La risposta obiettiva ORR è stata del 71% e 31%, rispettivamente. L'osimertinib ha migliorato i sintomi correlati alla malattia in maniera significativa rispetto alla chemioterapia. Il profilo di tossicità di osimertinib è risultato migliore, con un'incidenza di eventi avversi di grado 3-4 del 23% versus il 47% riportato con la chemioterapia. Le tossicità più frequenti riportate con l'osimertinib sono state la diarrea, il rash cutaneo.

Nello studio la determinazione della presenza della T790M era fatta su re-biopsia tessutale ma era prevista anche la sua valutazione su DNA tumorale circolante. Il vantaggio di osimertinib si è confermato anche nel sottogruppo di pazienti positivo per T790M su DNA tumorale circolante. Pertanto, qualora non fosse possibile una re-biopsia tessutale, la biopsia liquida è raccomandata per la selezione dei pazienti al trattamento con osimertinib.

L'osimertinib è attualmente rimborsato per il trattamento di pazienti affetti da NSCLC in progressione agli anti-EGFR di prima e seconda generazione per la presenza di mutazione T790M.

Tuttavia, a seguito dell'approvazione e la raccomandazione di osimertinib

nella prima linea di trattamento nel NSCLC con mutazioni di EGFR, saranno sempre meno i pazienti che riceveranno un anti-EGFR di prima o seconda generazione. Una diretta conseguenza sarà quindi la necessità di utilizzare una chemioterapia a base di platino nella seconda linea di trattamento. In tal senso, lo studio IMpower 150, di fase III nell'istologia non-squamosa, prevedeva l'inclusione di pazienti con mutazione di EGFR e ALK in progressione a terapia target specifica. In questo studio, il vantaggio in PFS si è mantenuto anche nella popolazione mutata in favore della terapia di combinazione con carboplatino/paclitaxel/bevacizumab e atezolizumab [5].

## RACCOMANDAZIONI

- **Nei pazienti affetti da NSCLC ed in progressione agli anti-EGFR di prima e seconda generazione la determinazione della presenza della mutazione di resistenza T790M è mandatoria. Qualora non fosse possibile una re-biopsia tessutale, la biopsia liquida è raccomandata.**

LIVELLO DI EVIDENZA IA

GRADO DI RACCOMANDAZIONE A

- **In pazienti affetti da NSCLC in progressione agli anti-EGFR di prima e seconda generazione con presenza di mutazione di resistenza T790M, il trattamento raccomandato è rappresentato dall'osimertinib**

LIVELLO DI EVIDENZA IA

GRADO DI RACCOMANDAZIONE A

## BIBLIOGRAFIA

1. Jänne PA, Yang JC, Kim DW et al. AZD9291 in EGFR inhibitor-resistant non-small-cell lung cancer. *N Engl J Med* 2015;372:1689-1699.
2. Yang JC, Ahn MJ, Kim DW et al. Osimertinib in Pretreated T790M-Positive Advanced Non-Small-Cell Lung Cancer: AURA Study Phase II Extension Component. *J Clin Oncol* 2017;35:1288-1296.
3. Goss G, Tsai CM, Shepherd FA et al. Osimertinib for pretreated EGFR Thr790Met-positive advanced non-small-cell lung cancer (AURA2): a multicentre, open-label, single-arm, phase 2 study. *Lancet Oncol* 2016;17:1643-1652.
4. Mok TS, Wu Y-L, Ahn M-J et al. Osimertinib or Platinum-Pemetrexed in EGFR T790M-Positive Lung Cancer. *N Engl J Med* 2017;376:629-640.
5. Socinski MA, Jotte RM, Cappuzzo F, et al. Atezolizumab for First-Line Treatment of Metastatic Nonsquamous NSCLC. *N Engl J Med* 2018; 378:2288-2301.



## NSCLC - LINEE SUCCESSIVE QUALE TRATTAMENTO DI II LINEA PER I PAZIENTI ALK+ / ROS1+ IN PROGRESSIONE?

La maggior parte dei pazienti con carcinoma del polmone non a piccole cellule (NSCLC) ALK-riarrangiati trattati in prima linea con crizotinib dopo una mediana di circa 12 mesi sviluppa una resistenza al trattamento. Diversi inibitori di ALK di seconda e terza generazione come ceritinib, alectinib e brigatinib sono stati studiati in pazienti ALK-riarrangiati in progressione dopo crizotinib riportando risultati molto interessanti [1-3].

Lo studio di fase III ASCEND-5 ha randomizzato 231 pazienti affetti da NSCLC con riarrangiamento di ALK che erano stati precedentemente trattati con chemioterapia (una o due linee di terapia, di cui una a base di platino) e con crizotinib e che erano in progressione di malattia [4]. I pazienti sono stati randomizzati a ceritinib (750 mg/die) o chemioterapia con pemetrexed o docetaxel, a scelta dello sperimentatore. Ai pazienti del braccio della chemioterapia era consentito il cross-over a ceritinib in caso di progressione. La sopravvivenza mediana libera da progressione, obiettivo primario dello studio, è stata di 5.4 mesi con il ceritinib e 1.6 mesi con la chemioterapia (hazard ratio [HR] 0.49, intervallo di confidenza [IC] al 95% 0.36-0.67;  $p < 0.0001$ ). La risposta obiettiva (ORR) è stata del 39.1% 6.9%, rispettivamente. Il ceritinib si è dimostrato superiore in tutti i sottogruppi inclusi i pazienti con metastasi cerebrali. Al momento dell'analisi, non vi erano differenze in termini di OS (HR 1.0, IC 95% 0.67-1.49;  $p = 0.50$ ). La tossicità di grado 3-4 più frequentemente osservata con il ceritinib è stata quella epatica con incremento delle transaminasi e della gamma GT. Il ceritinib è stato sviluppato alla dose di 750 mg/die assunto a digiuno. Lo studio ASCEND-8 ha verificato che se il ceritinib è assunto durante un pasto leggero a basso contenuto di grassi anche la dose più bassa a 450 mg/die è egualmente attiva ma meno tossica rispetto ai 750 mg/die [5, 6].

In Italia il ceritinib è approvato e rimborsato per il trattamento dei pazienti con NSCLC ALK-riarrangiati in progressione da crizotinib sia alla dose di 750 che a 450 mg/die.

Anche altri inibitori di ALK hanno dimostrato attività ed efficacia sia in pazienti resistenti al crizotinib che in prima linea di terapia. Lo studio di fase III ALUR ha randomizzato 107 pazienti ALK-riarrangiati pretrattati con una linea di chemioterapia a base di platino e resistenti al crizotinib a ricevere

alectinib 600 mg/die versus pemetrexed o docetaxel. La PFS mediana, obiettivo primario dello studio è stata di 9.6 mesi per alectinib e 1.4 mesi per la chemioterapia (HR 0.15, IC 95% 0.08-0.29;  $p < 0.001$ ). Il vantaggio in PFS per alectinib è stato costante in tutti i sottogruppi incluso i pazienti con metastasi cerebrali. Il profilo di tossicità di alectinib è stato migliore rispetto a quello riportato con la chemioterapia [7].

Lo studio di fase II randomizzato ALTA ha arruolato 222 pazienti ALK-riarrangiati e resistenti al crizotinib a ricevere due diverse dosi di brigatinib: 90 mg/die oppure 180 mg/die per 7 giorni come dose carico seguiti da 90 mg/die. La ORR è stata di 55% per il braccio con la dose di carico e 51% nel braccio a dose standard con una PFS mediana di 16.7 e 9.2 mesi, rispettivamente. Le più frequenti tossicità di grado 3-4 sono state l'incremento della creatinina fosfochinasi, l'ipertensione, la polmonite con incidenza simile tra i due bracci di trattamento. Il braccio che prevedeva la dose di carico ha riportato un miglior controllo della malattia anche a livello cerebrale [8]. Sulla base di questi risultati, brigatinib è approvato da FDA ed EMA per l'utilizzo in pazienti con NSCLC ALK-riarrangiato in progressione a crizotinib. Il lorlatinib, altro inibitore di ALK e ROS1, è stato studiato in fase I in 41 pazienti ALK-riarrangiati già pretrattati con almeno un altro inibitore di ALK.

Lorlatinib è stato somministrato a vari livelli di dose riportando una ORR del 46% e nei 26 pazienti che avevano ricevuto > 2 inibitori di ALK la ORR è stata del 42%. La principale tossicità è stata la ipercolesterolemia e la neuropatia periferica. La dose raccomandata per i successivi studi è stata di 100 mg/die. Il lorlatinib ha dimostrato attività anche a livello cerebrale [9].

Uno studio di fase II successivo ha confermato l'attività del lorlatinib sia in pazienti pretrattati che in pazienti naive ed il farmaco è attualmente in studio nella prima linea di trattamento [10]. Al momento della stesura delle presenti linee guida, al di fuori del ceritinib e di alectinib, in Italia non sono disponibili altri inibitori di ALK per il trattamento dei pazienti ALK-riarrangiati resistenti al crizotinib. Tuttavia, vista la recente approvazione e raccomandazione di alectinib nella terapia di prima linea del NSCLC ALK+, sempre meno pazienti riceveranno una prima linea di terapia con crizotinib. La somministrazione di lorlatinib, dopo una prima linea con alectinib, non è ancora rimborsabile in Italia al momento della stesura delle presenti linee guida.

Inoltre, uno studio mirato delle resistenze acquisite ai farmaci inibitori di ALK sarebbe indicato in presenza di una disponibilità di farmaci ALK inibitori approvati tale da garantire un possibile approccio terapeutico di

sequenze terapeutiche guidate dal profilo di sensibilità delle mutazioni di ALK ai diversi farmaci [11].

Nei pazienti ROS1 riarrangiati in progressione a crizotinib di prima linea, non esiste ad oggi una rimborsabilità in Italia per ulteriori linee con TKI. In particolare, sono disponibili dati relativi ad uno studio di fase I-II con lorlatinib in pazienti sia TKI-naive che pretrattati. In questo studio, il tasso di risposta nei pazienti TKI naive è stato del 62%, mentre nei pazienti pretrattati del 35%. Il tasso di risposta a livello intracranico è stato del 64% e 50%, rispettivamente [12].

## RACCOMANDAZIONI

- **In pazienti affetti da NSCLC ALK-riarrangiati in progressione al crizotinib, il trattamento raccomandato è rappresentato da alectinib (al momento della stesura delle presenti linee guida, brigatinib e lorlatinib non sono ancora rimborsati in Italia).**

LIVELLO DI EVIDENZA IA

GRADO DI RACCOMANDAZIONE A

- **In pazienti affetti da NSCLC ALK-riarrangiati in progressione ad alectinib di prima linea, il trattamento raccomandato è rappresentato da una doppietta chemioterapica a base di platino (il trattamento con lorlatinib non è ancora rimborsato in Italia, al momento della stesura delle presenti linee guida).**

LIVELLO DI EVIDENZA IIIB

**BIBLIOGRAFIA**

1. Shaw AT, Kim DW, Mehra R et al. Ceritinib in ALK-rearranged non-small-cell lung cancer. *N Engl J Med* 2014;370:1189-1197.
2. Kim DW, Mehra R, Tan DS et al. Activity and safety of ceritinib in patients with ALK-rearranged non-small-cell lung cancer (ASCEND-1): updated results from the multicentre, open-label, phase 1 trial. *Lancet Oncol* 2016;17:452-463.
3. Crinò L, Ahn MJ, De Marinis F et al. Multicenter phase II study of whole-body and intracranial activity with ceritinib in patients with ALK-rearranged non-small-cell lung cancer previously treated with chemotherapy and crizotinib: results from ASCEND-2. *J Clin Oncol* 2016;34:2866-2873.
4. Shaw AT, Kim TM, Crinò L et al. Ceritinib versus chemotherapy in patients with ALK-rearranged non-small-cell lung cancer previously given chemotherapy and crizotinib (ASCEND-5): a randomised, controlled, open-label, phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2017;18:874-886
5. Cho BC, Kim DW, Bearz A et al. ASCEND-8: A randomized phase 1 study of ceritinib, 450 mg or 600 mg, taken with a low-fat meal versus 750 mg in fasted state in patients with anaplastic lymphoma kinase (ALK)-rearranged metastatic non-small cell lung cancer (NSCLC). *J Thorac Oncol* 2017;12:1357-1367.
6. Cho BC, Obermannova R, Bearz A et al. Efficacy and updated safety of ceritinib (450 mg or 600mg) with low-fat meal vs 750 mg fasted in ALK+ metastatic NSCLC. *IASLC 18th World Conference on Lung Cancer Abstract Book 2017*; pp. 112-113 (abstract OA 05.07).
7. Novello S, Mazieres J, Oh IJ et al. Alectinib versus chemotherapy in crizotinib-pretreated anaplastic lymphoma kinase (ALK)-positive non-small-cell lung cancer: results from the phase III ALUR study. *Ann Oncol* 2018; [Epub ahead of print].
8. Ahn MJ, Camidge DR, Tiseo M et al. Brigatinib in crizotinib-refractory ALK+ NSCLC: updated efficacy and safety results from ALTA, a randomized phase 2 trial. *IASLC 18th World Conference on Lung Cancer Abstract Book 2017*; pp. 112-113 (abstract OA 05.05).
9. Shaw AT, Felip E, Bauer TM et al. Lorlatinib in non-small-cell lung cancer with ALK or ROS1 rearrangement: an international, multicentre, open-label, single-arm first-in-man phase 1 trial. *Lancet Oncol* 2017;18:1590-1599
10. Solomon BJ, Besse B, Bauer TM, et al. Lorlatinib in patients with ALK-positive non-small-cell lung cancer: results from a global phase 2 study. *Lancet Oncol* 2018; 19: 1654-1667.
11. Shaw A, Solomon BJ, Besse B, et al. ALK Resistance Mutations and Efficacy of Lorlatinib in Advanced Anaplastic Lymphoma Kinase-Positive Non-Small-Cell Lung Cancer. *J Clin Oncol* 2019 37:16, 1370-1379.
12. Shaw AT, Solomon BJ, Chiari R, et al. Lorlatinib in advanced ROS1-positive non-small-cell lung cancer: a multicentre, open-label, single-arm, phase 1–2 trial. *Lancet Oncol* 2019 20(12):1691-1701.

## NSCLC - LINEE SUCCESSIVE QUALI CHEMIOTERAPIE SUCCESSIVE NEI PAZIENTI NON ONCOGENE-ADDICTED?

Nei pazienti affetti da carcinoma del polmone non a piccole cellule (NSCLC) non oncogene-addicted in progressione dopo una prima linea di chemioterapia a base di platino, i chemioterapici approvati nel trattamento di II linea sono due: il docetaxel e il pemetrexed (quest'ultimo solo nell'istotipo non-squamoso) [1-3].

Nel tentativo di migliorare i risultati piuttosto limitati ottenuti con la chemioterapia di seconda-linea nello studio di fase III LUME-Lung 1 si è valutata se l'aggiunta del nintedanib, piccola molecola assunta per via orale, potesse migliorare l'attività del docetaxel. Il nintedanib è un farmaco anti-angiogenetico, inibitore delle angiocinasasi (VEGFR1-3, FGFR1-3, PDGFR- $\alpha$  e - $\beta$ ), RET, FLT3 e Src [4]. Un totale di 655 pazienti affetti da qualsiasi istotipo di NSCLC, precedentemente trattati con un regime di chemioterapia sono stati randomizzati a ricevere il docetaxel, 75 mg/m<sup>2</sup> al giorno 1, più nintedanib, 200 mg due volte al giorno, o placebo giorni 2-21 ogni 3 settimane, fino a tossicità inaccettabile o progressione di malattia. L'obiettivo primario era la sopravvivenza libera da progressione (PFS). L'obiettivo secondario era la sopravvivenza (OS), valutata mediante una analisi gerarchica pre-specificata secondo il seguente ordine: 1) nei pazienti con adenocarcinoma in progressione entro 9 mesi dall'inizio della prima linea; 2) in tutti i pazienti con adenocarcinoma; 3) in tutti i pazienti. La PFS mediana è stata di 3.4 mesi nel braccio di docetaxel più nintedanib verso 2.7 mesi nel braccio di docetaxel più placebo (hazard ratio [HR] 0.79, intervallo di confidenza [IC] al 95% 0.68-0.92;  $p = 0.0019$ ). Il vantaggio in PFS è stato osservato indipendentemente dalla istologia. Nei pazienti con adenocarcinoma in progressione entro i 9 mesi dall'inizio della terapia di prima linea, la OS mediana è stata di 10.9 mesi per il nintedanib e 7.9 mesi per il placebo (HR 0.75, IC 95% 0.60-0.92;  $p = 0.0073$ ) e per tutti i pazienti con adenocarcinoma (12.6 versus 10.3 mesi; HR 0.83, IC 95% 0.70-0.99). Nell'intera popolazione la OS è stata di 10.1 mesi versus 9.1 mesi, rispettivamente (HR 0.94, IC 95% 0.83-1.05). La risposta obiettiva è stata simile tra i due bracci di trattamento con il 4.4% per il nintedanib e 3.3% per il placebo in tutte le istologie, mentre 4.7% e 3.6% nell'adenocarcinoma, rispettivamente. In particolare, nei pazienti con adenocarcinoma in progressione durante la prima linea di chemioterapia la OS mediana è stata di 9.8 versus 6.3 mesi, rispettivamente (HR 0.62, 95% IC 0.41-0.94) [5]. Le tossicità di grado 3-4 più frequenti riportate nel gruppo di pazienti trattati con il nintedanib rispetto a quelli trattati con il placebo sono stata la diarrea (6.6% versus 2.2%), l'incremento

delle transaminasi (7.8% versus 0.9%), la nausea (0.8% versus 0.9%) e la riduzione dell'appetito (1.4% versus 1.2%). Non vi sono state differenze significative tra i due bracci in termini di qualità della vita [6]. Comunque, è da evidenziare che l'analisi gerarchica della OS è stata introdotta prospetticamente quando lo studio era già iniziato e dopo che l'analisi primaria per la PFS era già stata effettuata, ma prima della chiusura del database per la OS. In base a questi dati, nintedanib è approvato e rimborsato in Italia per il trattamento del NSCLC ad istologia adenocarcinoma localmente avanzato, localmente recidivante o metastatico dopo chemioterapia di prima linea. In questo contesto si discute anche lo studio di fase III BR.21 che ha arruolato 731 pazienti con NSCLC in II o III linea, non selezionati per caratteristiche cliniche e biologiche, portando all'approvazione dell'erlotinib per il trattamento dei pazienti chemioresistenti nel NSCLC avanzato. I risultati dello studio hanno decretato il raggiungimento dell'obiettivo principale, con un prolungamento della OS. I pazienti nel gruppo con erlotinib hanno avuto un prolungamento del 42.5% della OS (6.7 mesi) versus placebo (4.7 mesi, HR 0.73;  $p = 0.001$ ). La PFS è stata di 2.2 mesi nel gruppo con erlotinib versus 1.8 mesi nel gruppo con placebo (HR 0.61;  $p < 0.001$ ). L'erlotinib è un'indicato anche nella terapia di III linea [7].

## RACCOMANDAZIONI

- **Nei pazienti affetti da NSCLC non oncogene-addicted in progressione alla terapia di prima linea, può essere considerata la monochemioterapia con docetaxel o pemetrexed (per il pemetrexed limitatamente all'istologia non squamosa).**

LIVELLO DI EVIDENZA **IB**

GRADO DI RACCOMANDAZIONE **A**

- **In pazienti affetti da adenocarcinoma del polmone non oncogene-addicted in progressione alla terapia di prima linea, la combinazione di nintedanib a docetaxel può essere considerata soprattutto per i pazienti con malattia progredita entro i 9 mesi dall'inizio del trattamento di prima linea.**

LIVELLO DI EVIDENZA **III**

GRADO DI RACCOMANDAZIONE **B**

- **Nei pazienti affetti da NSCLC non oncogene-addicted in progressione alla terapia di prima linea, erlotinib, sebbene approvato, non dovrebbe essere considerato come un'opzione di trattamento.**

LIVELLO DI EVIDENZA **IB**

GRADO DI RACCOMANDAZIONE **A**

**BIBLIOGRAFIA**

1. Shepherd FA, Dancey J, Ramlau R et al. Prospective randomized trial of docetaxel versus best supportive care in patients with non-small-cell lung cancer previously treated with platinum- based chemotherapy. *J Clin Oncol* 2000;18:2085-2103.
2. Fossella FV, DeVore R, Kerr RN et al. Randomized phase III trial of docetaxel versus vinorelbine or ifosfamide in patients with non-small cell lung cancer previously treated with platinum-containing chemotherapy regimens. *J Clin Oncol* 2000;18:2354-2362.
3. Hanna N, Shepherd FA, Fossella FV et al. Randomized phase III trial of pemetrexed versus docetaxel in patients with non-small-cell lung cancer previously treated with chemotherapy. *J Clin Oncol* 2004;22:1589-1597.
4. Reck M, Kaiser R, Mellemegaard A et al. Docetaxel plus nintedanib versus docetaxel plus placebo in patients with previously treated non-small-cell lung cancer (LUME-Lung 1): a phase 3, double-blind, randomized controlled trial. *Lancet Oncol* 2014;15:143-155.
5. Gottfried M, Bannouna J, Bondarenko I et al. Efficacy and safety of nintedanib plus docetaxel in patients with advanced lung adenocarcinoma: complementary and exploratory analyses of the phase III LUME-Lung 1 study. *Target Oncol* 2017;12:475-485.
6. Novello S, Kaiser R, Mellemegaard A et al. Analysis of patient-reported outcomes from the LUME-Lung 1 trial: a randomised, double-blind, placebo-controlled, Phase III study of second-line nintedanib in patients with advanced non-small cell lung cancer. *Eur J Cancer* 2015;51:317-326.
7. Shepherd FA, Rodrigues Pereira J, Ciuleanu T, et al. Erlotinib in previously treated non small cell lung cancer. *N Engl J Med* 2005; 353:123-132.

## NSCLC - LINEE SUCCESSIVE QUALE TRATTAMENTO IMMUNOTERAPICO DI II LINEA NEI PAZIENTI NON ONCOGENE-ADDICTED?

I pazienti affetti da carcinoma del polmone non a piccole cellule (NSCLC), non oncogene-addicted, in progressione ad una prima linea di chemioterapia possono essere considerati per un trattamento di seconda linea con immunoterapia. Numerosi studi di fase III hanno confrontato, in seconda linea, un immunoterapico con il docetaxel, considerato lo standard in questa linea di trattamento.

Gli studi CheckMate-017 [1] per i pazienti con NSCLC ad istologia squamosa e CheckMate-057 [2] per la istologia non-squamosa hanno confrontato il nivolumab, anticorpo monoclonale IgG4 anti-PD-1 (programmed cell death-1) completamente umano, versus il docetaxel.

Lo studio Checkmate-017 ha randomizzato 272 pazienti con performance status secondo ECOG di 0-1, affetti da NSCLC ad istologia squamosa a ricevere nivolumab, alla dose di 3 mg/kg ogni 2 settimane, o docetaxel, alla dose standard di 75 mg/m<sup>2</sup> ogni 3 settimane. L'obiettivo primario era la sopravvivenza (OS) che è stata di 9.2 mesi con il nivolumab e 6.0 mesi con il docetaxel (hazard ratio [HR] 0.59, intervallo di confidenza [IC] al 95% 0.44-0.71;  $p < 0.001$ ). La sopravvivenza mediana libera da progressione (PFS) è stata di 3.5 versus 2.8 mesi, rispettivamente (HR 0.62, IC 95% 0.47-0.81;  $p < 0.001$ ). La risposta obiettiva (ORR) è stata del 20% versus 9%, rispettivamente ( $p = 0.008$ ). Il nivolumab è stato meglio tollerato con tossicità di grado 3-4 del 7% versus il 55% riscontrato con il docetaxel. La tossicità immuno-relata è stata rappresentata dall'ipotiroidismo riscontrato nel 4% versus lo 0% la polmonite del 5% versus lo 0% del docetaxel. La valutazione retrospettiva dell'espressione di PD-L1 (programmed cell death-ligand 1) non è risultata essere prognostica né predittiva in termini di efficacia per tutti gli obiettivi considerati, a nessuno dei valori pre-specificati di cut-off (1%, 5%, 10%) [1].

Lo studio Checkmate-057 ha randomizzato 582 pazienti con performance status secondo ECOG di 0-1, affetti da NSCLC ad istologia non-squamosa, a ricevere nivolumab (3 mg/kg ogni due settimane) o



docetaxel (75 mg/mq ogni tre settimane). Era consentito arruolare anche pazienti che avessero ricevuto precedenti terapie con inibitori tirosino-chinasici in caso di mutazione EGFR o riarrangiamenti di ALK. Anche in questo studio l'obiettivo primario era la OS mediana che è stata di 12.2 mesi per il nivolumab e 9.4 mesi per il docetaxel (HR 0.73, IC 95% 0.59-0.89;  $p = 0.002$ ). Il vantaggio della OS è stato costante in tutti i sottogruppi pre-specificati ad eccezione dei pazienti trattati in terza linea, quelli con metastasi cerebrali, e quelli con mutazione di EGFR. La ORR è stato del 19% nel braccio nivolumab e del 12% nel braccio di docetaxel ( $p = 0.02$ ). Non sono state osservate differenze in PFS con una mediana di 2.3 e 4.2 mesi, rispettivamente (HR 0.92, IC 95% 0.77-1.1;  $p = 0.39$ ). Anche in questo studio il profilo di tossicità del nivolumab è stato migliore con eventi avversi di grado 3-5 del 10% rispetto al 54% riportato dal docetaxel. Anche in questo studio è stata valutata retrospettivamente l'espressione di PD-L1 che al test di interazione ha suggerito una forte associazione tra espressione di PD-L1 e gli obiettivi di efficacia, osservata con tutti i cut-off di espressione pre-specificati ( $\geq 1\%$ ,  $\geq 5\%$ ,  $\geq 10\%$ ). In particolare, la HR per morte è stata di 0.59, 0.43 e 0.40 in favore di nivolumab nei pazienti con espressione di PD-L1 rispettivamente  $\geq 1\%$ ,  $\geq 5\%$  e  $\geq 10\%$ , mentre è stata di 0.87, 0.96 e 0.96 nei pazienti con espressione di PD-L1 rispettivamente  $< 1\%$ ,  $< 5\%$  e  $< 10\%$  [2].

Il beneficio in OS del nivolumab è stato confermato in entrambi gli studi da un'analisi congiunta dopo un follow-up di circa 40 mesi. La OS a 3 anni è stata del 17% per il nivolumab versus l'8% del docetaxel in entrambi gli istotipi di NSCLC [3].

Lo studio KEYNOTE-010 è un trial di fase II/III randomizzato che ha arruolato 1034 pazienti con performance status secondo ECOG di 0-1, affetti da NSCLC avanzato con espressione di PD-L1  $\geq 1\%$ , in progressione dopo almeno una prima linea di trattamento con doppietta di chemioterapia a base di platino, includendo anche i pazienti pretrattati con inibitore tirosino-chinasico per mutazione di EGFR o riarrangiamento di ALK. Importante sottolineare che in questo studio circa il 30% dei pazienti aveva ricevuto due o più linee precedenti di trattamento. I pazienti sono stati randomizzati a ricevere pembrolizumab 2 mg/kg ogni tre settimane, pembrolizumab 10 mg/kg ogni tre settimane, o docetaxel 75 mg/m<sup>2</sup> ogni tre settimane. Gli obiettivi primari dello studio erano la OS e la PFS, sia nella popolazione generale (con espressione tumorale di PD-L1  $\geq 1\%$ ) che nei pazienti con espressione tumorale di

PD-L1  $\geq$  50%. La OS mediana nella popolazione generale è stata 10.4 mesi per pembrolizumab 2 mg/kg e 8.5 mesi per il docetaxel (HR 0.71, IC 95% 0.58-0.88;  $p = 0.008$ ); 12.7 mesi per il pembrolizumab 10 mg/kg versus 8.5 mesi per il docetaxel (HR 0.61, IC 95% 0.49-0.75;  $p < 0.0001$ ). Nei pazienti con espressione di PD-L1  $\geq$  50% la OS mediana è stata di 14.9 mesi per il pembrolizumab 2 mg/kg versus 8.2 mesi per il docetaxel (HR 0.54, IC 95% 0.38-0.77;  $p = 0.0002$ ); 17.3 mesi per il pembrolizumab 10 mg/kg versus 8.2 mesi per il docetaxel (HR 0.50, IC 95% 0.36-0.70;  $p < 0.0001$ ). Non sono state osservate differenze significative tra i due bracci di pazienti trattati con pembrolizumab. La PFS mediana nella popolazione di pazienti con espressione di PD-L1  $\geq$  50% è stata di 5.0 mesi per il pembrolizumab 2 mg/kg versus 4.1 mesi per il docetaxel (HR 0.59, IC 95% 0.44-0.78;  $p = 0.0001$ ); 5.2 mesi per il pembrolizumab 10 mg/kg versus 4.1 mesi per il docetaxel (HR 0.59, IC 95% 0.45-0.78;  $p < 0.0001$ ). Nella popolazione generale non è stata raggiunta la soglia pre-specificata di significatività statistica. La ORR è stata di 18% nei due bracci pembrolizumab e 9% nel braccio docetaxel nell'intera popolazione mentre nel gruppo di pazienti con espressione di PD-L1  $>$  50% la ORR è stata del 30% per il pembrolizumab 2 mg/kg, 29% per il pembrolizumab 10 mg/kg e 8% per il docetaxel. Gli eventi avversi di grado 3-5 sono stati più frequenti nel braccio del docetaxel (35%) che nei due bracci del pembrolizumab (2 mg/kg: 13%; 10 mg/kg: 16%). Le tossicità immunorelate più frequenti con il pembrolizumab sono state l'ipotiroidismo, l'ipertiroidismo e la polmonite, per lo più di grado 1-2 [4].

Lo studio di fase III OAK ha randomizzato 1225 pazienti con performance status secondo ECOG di 0-1, pretrattati con una o più linee di chemioterapia a ricevere atezolizumab, anticorpo monoclonale umano diretto contro PD-L1, alla dose totale di 1200 mg ogni tre settimane versus docetaxel 75 mg/m<sup>2</sup> ogni tre settimane. Gli obiettivi primari erano la OS sia nell'intera popolazione che nei pazienti con espressione di PD-L1  $>$  1%, valutato sia sulle cellule tumorali che in quelle infiltranti il tumore. La prima analisi di efficacia è stata pre-pianificata dopo che i primi 850 pazienti erano stati arruolati. La OS nell'intera popolazione è stata di 13.8 mesi con atezolizumab e 9.6 mesi con docetaxel (HR 0.73, IC 95% 0.62-0.87;  $p = 0.0003$ ); nel gruppo con PD-L1  $>$  1%, la OS mediana è stata di 15.7 mesi versus 10.3 mesi, rispettivamente (HR 0.74, IC 95% 0.58-0.93;  $p = 0.0102$ ). La OS è stata a favore dell'atezolizumab anche nel gruppo di pazienti con espressione di PD-L1  $<$  1%

essendo di 12.6 versus 8.9 mesi (HR 0.75, IC 95% 0.59-0.96). Il vantaggio in sopravvivenza è stato indipendente dall'istotipo. L'incidenza di eventi avversi di grado 3-4 è stata del 15% nel gruppo di pazienti trattati con atezolizumab rispetto al 43% dei pazienti trattati con docetaxel [5].

Complessivamente una particolare attenzione va posta ai pazienti con NSCLC oncogene-addicted e trattati con immunoterapia in quanto possono esserci dei limiti di trasferibilità dei risultati visto il basso numero arruolato.

Sulla base di questi dati nei pazienti con NSCLC in progressione dopo una precedente chemioterapia, il nivolumab e l'atezolizumab (al momento della stesura delle presenti linee guida l'atezolizumab non è ancora rimborsato in Italia in questa indicazione), indipendentemente dall'espressione di PD-L1, e il pembrolizumab, nel NSCLC con espressione di PD-L1  $\geq 1\%$ , sono approvati per la seconda linea di terapia.

Il trattamento con pembrolizumab è stato inoltre recentemente approvato in Italia anche con schedula ogni 6 settimane al dosaggio di 400 mg. Tale schedula di somministrazione può quindi essere considerata in pazienti selezionati.

Dopo la recente approvazione ed indicazione alla chemio-immunoterapia di combinazione in prima linea di trattamento nel NSCLC ad istologia non-squamosa con PD-L1  $<50\%$ , l'indicazione alla immunoterapia di seconda linea sarà limitata a quei pazienti che, per motivi clinici, siano esclusi dalla chemio-immunoterapia di prima linea.

Inoltre, sebbene lo studio PePS 2 abbia valutato positivamente la tollerabilità e l'attività di pembrolizumab in pazienti con ECOG PS2, [6], diversi studi di real-world sull'utilizzo di immunoterapia in linee successive, evidenziano una OS dimezzata per i pazienti con PS 2 rispetto a quelli con PS 0-1 [7,8,9].

**RACCOMANDAZIONI**

- Nei pazienti affetti da NSCLC non oncogene-addicted in progressione dopo una prima linea di terapia, indipendentemente dall'istologia, il trattamento con nivolumab o con atezolizumab (indipendentemente dall'espressione di PD-L1), con pembrolizumab (con espressione di PD-L1  $\geq 1\%$ ), Per quanto riguarda i pazienti ad istologia non-squamosa, tale indicazione va considerata qualora non abbiano già ricevuto un trattamento chemio-immunoterapico di combinazione nella prima linea di trattamento.

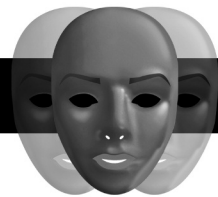
LIVELLO DI EVIDENZA **IB**GRADO DI RACCOMANDAZIONE **A**

- Nei pazienti fragili, PS 2 affetti da NSCLC non oncogene-addicted in progressione dopo una prima linea di terapia, l'immunoterapia di seconda linea non è raccomandata

LIVELLO DI EVIDENZA **IIIB**GRADO DI RACCOMANDAZIONE **B**

**BIBLIOGRAFIA**

1. Brahmer J, Reckamp KL, Baas P et al. Nivolumab versus docetaxel in advanced squamous-cell non-small-cell lung cancer. *N Engl J Med* 2015;373:123-135.
2. Borghaei H, Paz-Ares L, Horn L et al. Nivolumab versus docetaxel in advanced nonsquamous non-small-cell lung cancer. *N Engl J Med* 2015;373:1627-1639.
3. Vokes EE, Ready N, Felip E et al. Nivolumab versus docetaxel in previously treated advanced non-small cell lung cancer (CheckMate 017 and CheckMate 057): 3-year update and outcomes in patients with liver metastases. *Ann Oncol* 2018; [Epub ahead of print].
4. Herbst RS, Baas P, Kim DW et al. Pembrolizumab versus docetaxel for previously treated, PD-L1-positive, advanced non-small-cell lung cancer (KEYNOTE-010): a randomised controlled trial. *Lancet* 2016;387:1540-1550.
5. Rittmeyer A, Barlesi F, Waterkamp D et al. Atezolizumab versus docetaxel in patients with previously treated non-small-cell lung cancer (OAK): a phase 3, open-label, multicentre randomised controlled trial. *Lancet* 2017;389:255-265.
6. Middleton G, Brock K, Summers Y, et al. 1384PD Pembrolizumab in performance status 2 patients with non-small cell lung cancer (NSCLC): results of the PePS2 trial. *Ann Oncol* 2018; 29(suppl\_8): 497.
7. Crino L, Bronte G, Bidoli P, et al., Italian Cohort of Nivolumab Expanded Access Program in Squamous Non-Small Cell Lung Cancer: Results from a Real-World Population. *Oncologist*, 2019. 24(11): p. e1165-e1171.
8. Juergens RA, Mariano C, Jolivet J, et al., Real-world benefit of nivolumab in a Canadian non-small-cell lung cancer cohort. *Curr Oncol*, 2018. 25(6): p. 384-392.
9. Passaro A, Spitaleri G, Gyawali G, et al., Immunotherapy in Non-Small-Cell Lung Cancer Patients With Performance Status 2: Clinical Decision Making With Scant Evidence. *J Clin Oncol*, 2019. 37(22): p. 1863-1867.



## NSCLC - ALGORITMI

253

STADIO I E II

254

STADIO IIIA RESECABILE

255

STADIO IIIA-C

256

STADIO IV, ONCOGENE-ADDICTED

257

STADIO IV, NON ONCOGENE-ADDICTED,  
PD-L1  $\geq$  50%

258

STADIO IV, PS 0-1, ETÀ < 70 ANNI,  
NON ONCOGENE-ADDICTED, PD-L1 < 50%

259

STADIO IV, PS 0-1, ETÀ  $\geq$  70 ANNI,  
NON ONCOGENE-ADDICTED, PD-L1 < 50%

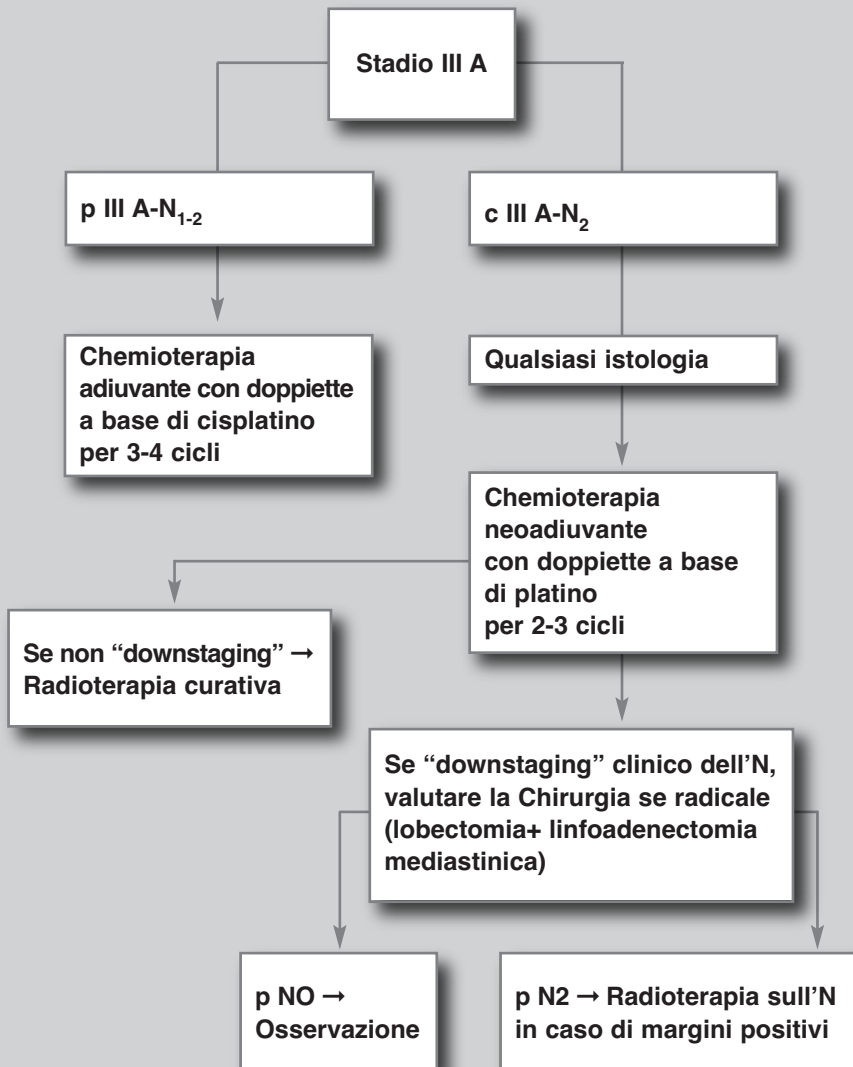
260

STADIO IV, PS 2, NON ONCOGENE-ADDICTED,  
PD-L1 < 50%

## NSCLC - STADIO I E II



**NSCLC - STADIO IIIA RESECABILE**





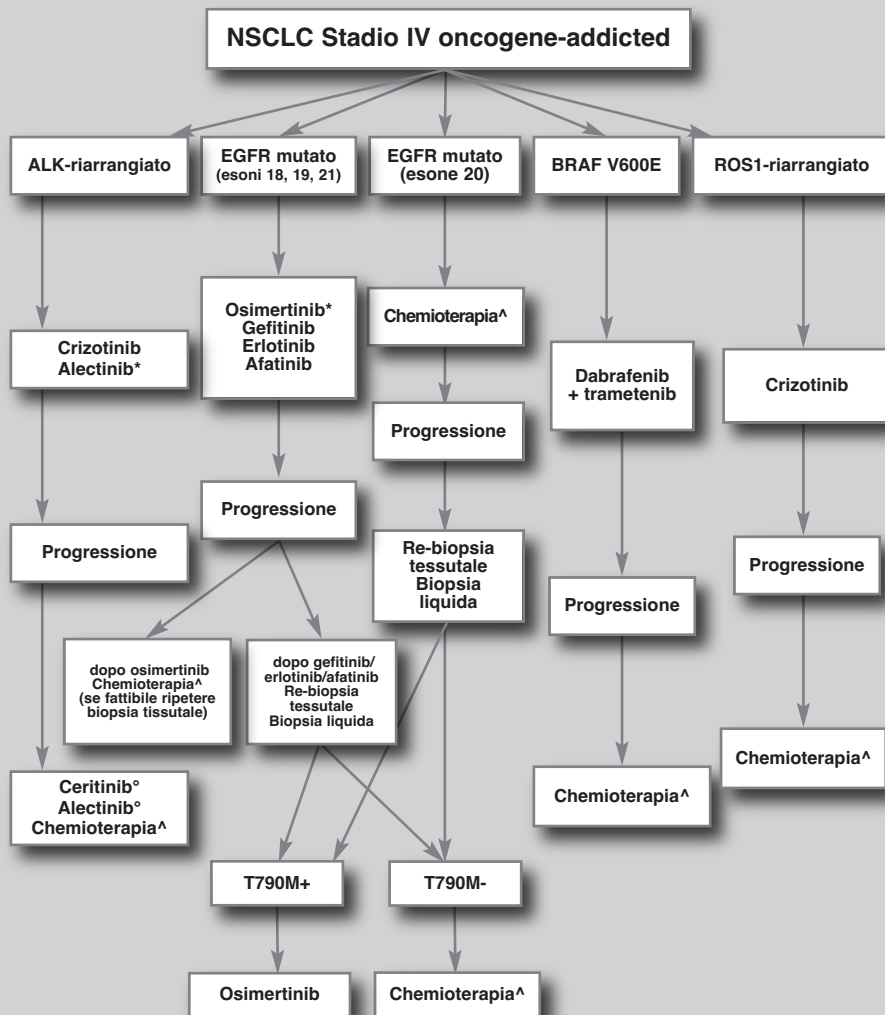
**NSCLC - STADIO IIIA-C**

**Stadio IIIA-C**

**Chemioterapia con doppiette a base di platino  
+ Radioterapia (concomitante o sequenziale)**

**Durvalumab per 12 mesi dopo chemio-radioterapia  
concomitante o sequenziale (se PD-L1  $\geq$  1%), da  
avviare entro 42 giorni dal termine della radioterapia,  
previa rivalutazione TC.  
(in caso di non progressione dopo chemio-radioterapia,  
se PD-L1  $\geq$  1%)**

## NSCLC - STADIO IV ONCOGENE-ADDICTED

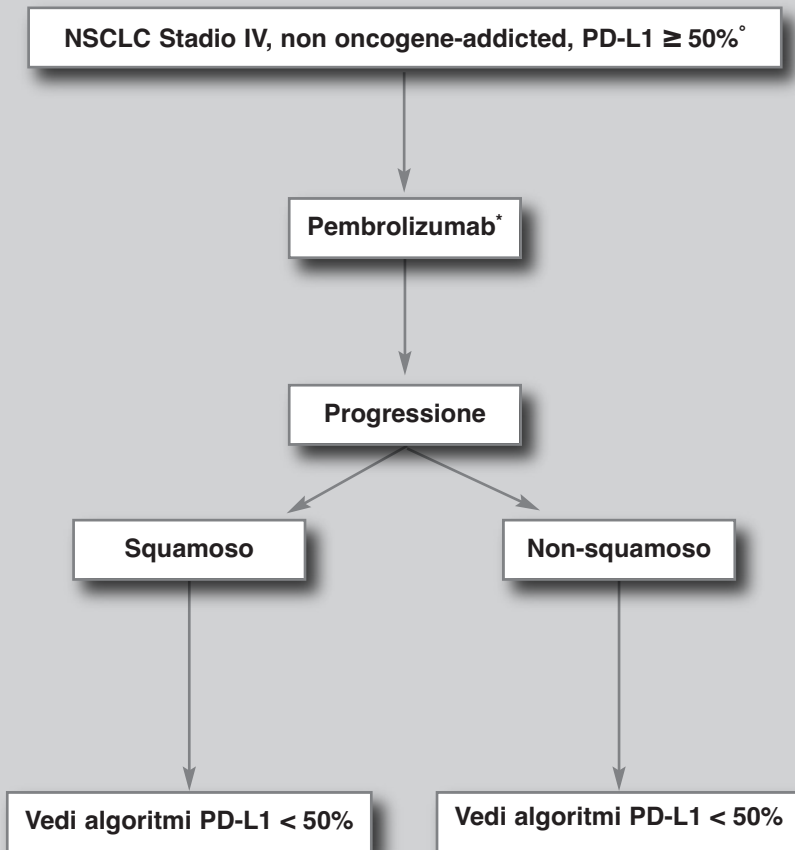


\* prima scelta

° se crizotinib in prima linea

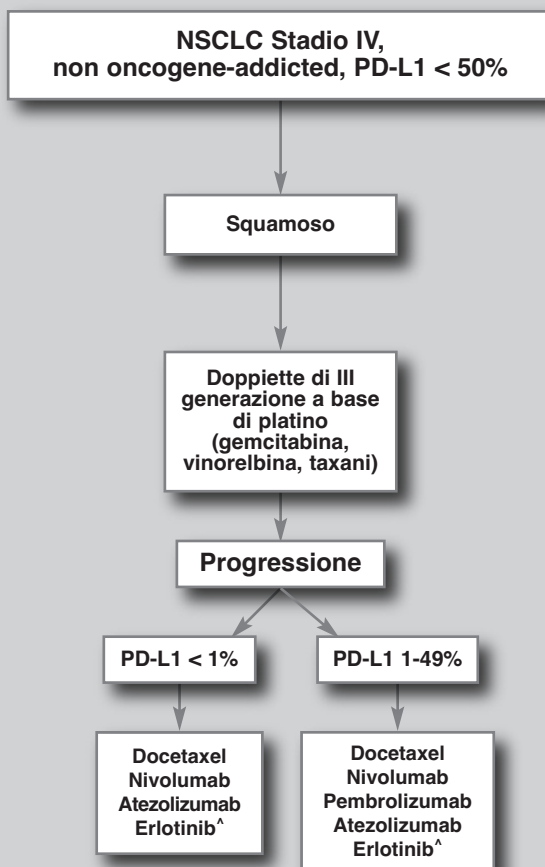
^ vedi algoritmo NSCLC non oncogene addicted

## NSCLC - STADIO IV, NON ONCOGENE-ADDICTED, PD-L1 $\geq$ 50%



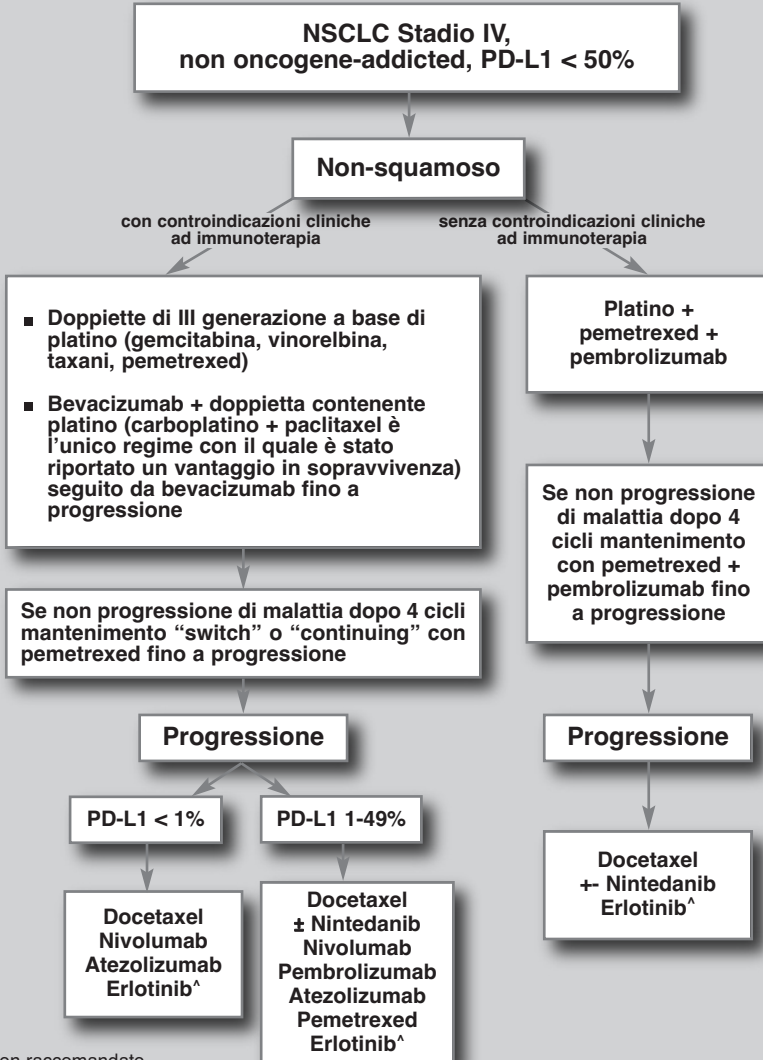
° in assenza di driver molecolari su ampio pannello genico  
\* considerare attentamente nei pazienti fragili

**NSCLC - STADIO IV,  
NON ONCOGENE-ADDICTED,  
PD-L1 < 50%**



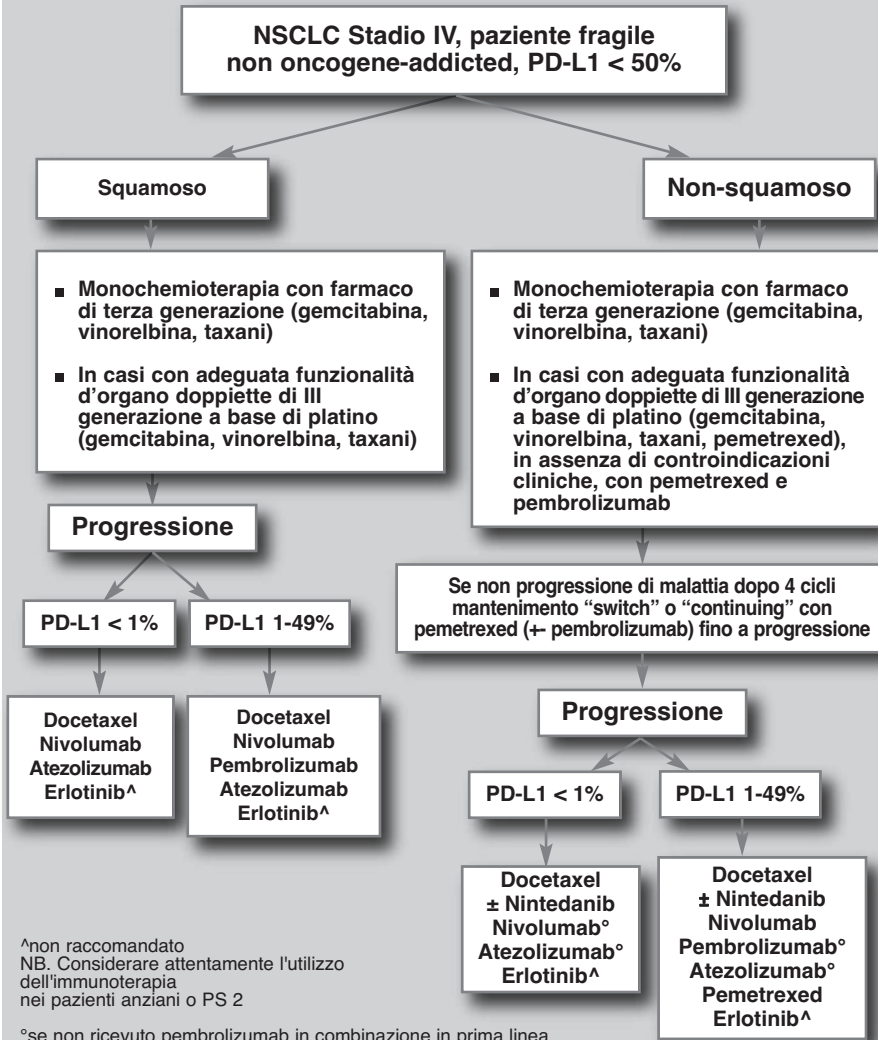
^non raccomandato

# NSCLC - STADIO IV, NON ONCOGENE-ADDICTED, PD-L1 < 50%



<sup>^</sup>non raccomandato

# NSCLC - STADIO IV, PAZIENTE FRAGILE NON ONCOGENE-ADDICTED, PD-L1 < 50%



<sup>^</sup>non raccomandato  
NB. Considerare attentamente l'utilizzo dell'immunoterapia nei pazienti anziani o PS 2

<sup>°</sup>se non ricevuto pembrolizumab in combinazione in prima linea



## NSCLC - QUADRI CLINICI PARTICOLARI

TRATTAMENTO DEL TUMORE DI PANCOAST	262
TRATTAMENTO DELLO STADIO CLINICO IIIB PER T4N <sub>0-1</sub> M0	267
TRATTAMENTO DEL/DEI NODULO/I SATELLITE NELLO STESSO LOBO	272
TRATTAMENTO DI SINGOLA METASTASI CEREBRALE E DI UNA T RESECABILE: CHIRURGIA E/O RADIOTERAPIA ?	275
TERAPIA DOPO ASPORTAZIONE DI METASTASI CEREBRALE UNICA: RADIOTERAPIA E/O CHEMIOTERAPIA, DOSI, SCHEMI, TEMPISTICA	280
TRATTAMENTO DI SINGOLA METASTASI SURRENALICA E DI UNA T RESECABILE: CHIRURGIA E/O RADIOTERAPIA?	282
METASTASI CEREBRALI MULTIPLE ASINTOMATICHE ALL'ESORDIO: WBRT O CHEMIOTERAPIA?	286

## NSCLC - QUADRI CLINICI PARTICOLARI TRATTAMENTO DEL TUMORE DI PANCOAST

Il tumore di Pancoast o tumore del solco superiore è un raro tumore del polmone che presenta una frequenza inferiore al 5% [1-3] e si localizza a livello dell'apice del torace. La classica descrizione clinica di questi pazienti include una sindrome (di Pancoast) [4] caratterizzata da dolore che si irradia lungo il braccio (manifestazione dovuta all'infiltrazione del plesso brachiale) e da miosi, ptosi palpebrale ed enoftalmo (da infiltrazione della catena simpatica).

Grazie al miglioramento delle tecniche radiologiche, alla diagnosi precoce e ad uno studio più dettagliato delle strutture anatomiche, un tumore dell'apice polmonare può essere classificato come tumore di Pancoast quando invade una qualsiasi struttura dello stretto toracico superiore incluse le prime coste, le radici nervose inferiori del plesso brachiale, la catena simpatica in corrispondenza dell'apice del torace, i vasi succlavi o i corpi vertebrali.

In caso di sospetto tumore di Pancoast e prima dell'inizio di qualsiasi trattamento è necessario ottenere una diagnosi cito/istologica della lesione dell'apice polmonare poiché alcune lesioni benigne (infezioni fungine, granulomi) o lo stesso tumore del polmone a piccole cellule (SCLC) possono mimare una neoplasia dello stretto toracico superiore. In presenza di una valutazione clinica negativa non appare necessario un completamento della stadiazione (valutazione di metastasi a distanza). La tomografia computerizzata (TC) offre più informazioni sulla presenza di adenopatie mediastiniche e localizzazioni secondarie addominali e polmonari mentre la risonanza magnetica (RMN) dimostra in modo più accurato rispetto alla TC il coinvolgimento delle strutture anatomiche dell'apice toracico. Entrambi quindi, sia la TC che la RMN, appaiono due procedure diagnostiche essenziali nella valutazione preoperatoria del tumore di Pancoast.

Non vi sono dati relativi alla attendibilità della TC o della tomografia ad emissione di positroni (PET) relativamente allo status linfonodale mediastinico in pazienti con tumore di Pancoast sebbene alcuni studi [5-8] sottolineino che la presenza di adenopatie N2 rappresenta un fattore prognostico negativo e quindi una controindicazione all'intervento chirurgico resettivo. Di conseguenza, la presenza alla TC e/o alla PET



di un incremento linfonodale mediastinico in pazienti con tumore di Pancoast rappresenta una indicazione alla verifica dello status linfonodale mediante mediastinoscopia cervicale.

Va inoltre sottolineato che i pazienti con localizzazione tumorale linfonodale mediastinica sovraclaveare omolaterale (pN3) hanno una prognosi migliore rispetto ai pazienti con pN2 [1] tale da far considerare il coinvolgimento linfonodale sovraclaveare omolaterale come l'estensione locale di malattia neoplastica e non come localizzazione di malattia linfonodale a distanza.

Pertanto, in questo particolare gruppo di pazienti bisogna differenziare quelli suscettibili di intervento chirurgico da quelli marginalmente operabili o del tutto inoperabili. Nei pazienti non resecabili, comunque, il trattamento di elezione non differisce dalla chemio-radioterapia concomitante comune agli stadi avanzati del carcinoma del polmone non a piccole cellule (NSCLC).

Il classico approccio per il trattamento curativo del tumore di Pancoast è stato per molti anni la radioterapia di induzione seguita dalla resezione chirurgica proposta nel 1961 da Shaw et al [9]. Nonostante la chirurgia, purtroppo, le resezioni curative R0 erano solo il 50% nelle varie casistiche e le sopravvivenze complessive a lungo termine circa il 30%. Alternative a questo tipo di trattamento sono la radioterapia da sola e la chemio-radioterapia preoperatoria seguita o no da resezione chirurgica. Il trattamento con la sola radioterapia ha fatto registrare una buona risposta palliativa al dolore in circa il 75% dei pazienti [10] sebbene il tasso di sopravvivenza a lungo termine nei pazienti trattati con questa metodica sia inferiore al 5% [11]. Fra gli studi [11-14] che hanno incluso pazienti con la migliore possibilità di cura, la mediana di sopravvivenza è stata di 16 mesi mentre la sopravvivenza a 5 anni è stata del 20% (range, 15%-23%).

Il trattamento con radioterapia di induzione seguita da chirurgia è risultato in una sopravvivenza mediana di 22 mesi ed una sopravvivenza a 5 anni del 27% [11]. In questi studi però circa un terzo dei pazienti presentava una resezione incompleta (R1 o R2) e in circa un terzo dei casi si trattava di resezioni limitate [11]. Un'analisi retrospettiva [1] ha rilevato come una resezione completa con margini negativi (R0) ed una resezione includente almeno una lobectomia rappresentano due fattori prognostici positivi sulla sopravvivenza mentre la presenza di adenopatie N2 o N3 rappresenta un fattore prognostico negativo [11]. Pazienti con interessamento vertebrale o dei vasi succlavi per lungo

tempo non sono stati considerati resecabili. L'avvento di nuovi approcci chirurgici [15-18] ha portato a dei soddisfacenti risultati di sopravvivenza a lungo termine.

A causa della sua rara frequenza, non esistono studi randomizzati nel trattamento dei tumori di Pancoast.

Recentemente, due studi prospettici sono stati riportati da Rusch [19] e Kunitoh [20] sull'uso della radio-chemioterapia di induzione seguita da resezione chirurgica. Entrambi gli studi hanno utilizzato un regime radioterapico di 45 Gy concomitante con due cicli di cisplatino ed etoposide. Nello studio Nord Americano (Southwest Oncologic Group - INT 0160) [19] 88 dei 110 pazienti arruolati da 76 chirurghi hanno ricevuto il trattamento chemio-radioterapico seguito da chirurgia ed in questo gruppo 32 (36%) pazienti su 88 hanno ricevuto una risposta completa. La sopravvivenza globale a 5 anni è stata del 44% e la recidiva loco regionale del 9%.

Lo studio giapponese [20] che ha arruolato 76 pazienti in 19 istituzioni, ha riportato una risposta patologica del 21% (12/57 pazienti) con una sopravvivenza globale a 5 anni del 56% ed un tasso di recidiva locale del 12%.

In uno studio condotto su 77 pazienti non sottoposti a chirurgia, 45 hanno ricevuto sola radioterapia e 32 la combinazione di chemio-radioterapia. Nel gruppo sottoposto a sola radioterapia la sopravvivenza a 5 anni è stata del 9% e il controllo locale del 51% a differenza del 36% e 63% rispettivamente riscontrate nel gruppo sottoposto al trattamento combinato [21].

La dose di radioterapia è risultata essere un fattore prognostico importante con 66 Gy la dose al di sotto della quale la sopravvivenza a 5 anni era solo del 7% versus il 33% riportato con dosi più elevate [22]. Nei pazienti non suscettibili di intervento chirurgico, la radio-chemioterapia concomitante è raccomandata al pari del trattamento impiegato per lo stadio localmente avanzato di NSCLC, eventualmente iperfrazionata per raggiungere dosi elevate senza importanti tossicità al plesso brachiale (struttura "late" pertanto sensibile alle alte dosi/frazione) con almeno 69.6 Gy/1.2 Gy fr. bi-giornaliera.

Per la sede (apice polmonare) il movimento respiratorio è abbastanza limitato ed il suo controllo ("gating", respiro controllato spirometricamente, sincronizzazione etc.) generalmente non è di eccezionale utilità, mentre più vantaggiosa, anche per il risparmio del plesso brachiale potrebbe essere la IMRT.

**RACCOMANDAZIONI**

- Per i pazienti con tumore di Pancoast candidati a resezione curativa si raccomanda una stadiazione mediastinica ed il completamento della stadiazione clinica extratoracica.

LIVELLO DI EVIDENZA IIB

GRADO DI RACCOMANDAZIONE C

- Per i pazienti con tumore di Pancoast candidati a resezione curativa e buon performance status si raccomanda un trattamento chemio-radioterapico concomitante di induzione, con dosi di radioterapia non superiori ai 45 Gy, seguito da resezione chirurgica.

LIVELLO DI EVIDENZA IIA

GRADO DI RACCOMANDAZIONE B

- Per i pazienti con tumore di Pancoast sottoposti a resezione curativa incompleta (R1 o R2), dopo terapia di induzione chemio-radioterapica, non si raccomanda un trattamento radioterapico adiuvante per l'assenza di evidenza di prolungamento della sopravvivenza.

LIVELLO DI EVIDENZA IIB

GRADO DI RACCOMANDAZIONE C

- Per i pazienti con tumore di Pancoast non metastatico e non resecabile e con un buon performance status si raccomanda un trattamento chemio-radioterapico concomitante definitivo con dosi di radioterapia di 60-70 Gy.

LIVELLO DI EVIDENZA IIB

GRADO DI RACCOMANDAZIONE C

**BIBLIOGRAFIA**

1. Ginsberg RJ, Martini N, Zaman M, et al. Influence of surgical resection and brachytherapy in the management of superior sulcus tumor. *Ann Thorac Surg* 1994; 57:1440-1444.
2. Simon GR, Wagner H. Small cell lung cancer. *Chest* 2003; 123(suppl):259S-271S.
3. Pancoast H. Importance of careful roentgen-ray investigation of apical chest tumors. *JAMA* 1924; 83:1407-1411.
4. Pancoast H. Superior pulmonary sulcus tumor: tumor characterized by pain, Horner's syndrome, destruction of bone and atrophy of hand muscle. *JAMA* 1932; 99:1391-1396.
5. Arcasoy SM, Jett JR. Superior pulmonary sulcus tumor and Pancoast's syndrome. *N Engl J Med* 1957; 337:1370-1376.
6. Stanford W, Barnes RP, Tucker AR. Influence of staging in superior sulcus (Pancoast) tumors of the lung. *Ann Thorac Surg* 1980; 29:406-409.
7. Rusch VW, Parekh KR, Leon L, et al: Factors determining outcome after surgical resection of T3 and T4 lung cancers of the superior sulcus. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2000; 119:1147-1153.
8. Anderson TM, Moy PM, Holmes EC. Factors affecting survival in superior sulcus tumors. *J Clin Oncol* 1986; 4:1598-1603.
9. Shaw RR, Paulson DL, Kee JL. Treatment of superior sulcus tumor by irradiation followed by resection. *Ann Surg* 1961; 154:29-40.
10. Van Houtte P, MacLennan I, Poulter C, et al. External radiation in the management of superior sulcus tumor. *Cancer* 1984; 54:223-227.
11. Dettterbeck FC, Jones DR, Rosenman JG. Pancoast tumors. In: Dettterbeck FC, Rivera MP, Socinski MA, et al, eds. *Diagnosis and treatment of lung cancer: an evidence-based guide for the practicing clinician*. Philadelphia, PA: WB Saunders, 2001; pg 233-243.
12. Ahmad K, Fayos JV, Kirsh MM. Apical lung carcinoma. *Cancer* 1984; 54:913-917.
13. Komaki R, Roth J, Cox JD, et al. Superior sulcus tumors: results of irradiation of 36 patients. *Cancer* 1981; 48:1563-1568.
14. Millar J, Ball D, Worotniuk V, et al. Radiation treatment of superior sulcus lung carcinoma. *Australas Radiol* 1996; 40:55-60.
15. Gandhi S, Walsh GL, Komaki R, et al. A multidisciplinary surgical approach to superior sulcus tumors with vertebral invasion. *Ann Thorac Surg* 1999; 68:1778-1785.
16. Dartevelle P, Chapelier AR, Macchiarini P, et al. Anterior transcervical-thoracic approach for radical resection of lung tumors invading the thoracic inlet. *J Thoracic Cardiovasc Surg* 1993; 105:1025-1034.
17. Spaggiari L. Anterior approach versus posterior approach in apical chest tumor: surgeon's choice or oncological need? *Ann Thorac Surg* 2003; 75:633-634.
18. Grunenwald D, Spaggiari L. Transmanubrial osteomuscular sparing approach for apical chest tumors. *Ann Thorac Surg* 1997; 63:563-566.
19. Rusch VW, Giroux DJ, Kraut MJ, et al. Induction chemoradiation and surgical resection for superior sulcus non-small cell lung carcinomas: long term results of Southwest Oncology Group trial 9416 (intergroup trial 0160). *J Clin Oncol* 2007; 25:313-318.
20. Kunitoh H, Kato H, Tsuboi M, et al. Phase II trial of preoperative chemoradiotherapy followed by surgical resection in patients with superior sulcus non-small cell cancers: report of Japan Clinical Oncology Group Trial 9806. *J Clin Oncol* 2008; 26:644-649.
21. Lee JS, Komaki R, Fossella FV, et al. A pilot trial of hyperfractionated thoracic radiotherapy with concurrent cisplatin and oral etoposide for locally advanced inoperable non-small-cell lung cancer: a 5-year follow-up report. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1998; 42:479-486.
22. Komaki R, Perkins P, Allen P, et al. Multidisciplinary approach for the management of superior sulcus tumors. *Proc Am Soc Clin Oncol* 1998; 17:491.

## NSCLC - QUADRI CLINICI PARTICOLARI TRATTAMENTO DELLO STADIO CLINICO IIIB PER T4N<sub>0-1</sub>MO

Il tumore del polmone non a piccole cellule (NSCLC) coinvolgente le strutture mediastiniche (carena, atrio sinistro, vena cava superiore, corpi vertebrali, aorta, esofago ed arteria polmonare principale) costituisce un gruppo eterogeneo di neoplasie che vengono comunque tutte classificate nella stadiazione di Mountain come T4 [1].

Molti dei pazienti con neoplasia T4 presentano un coinvolgimento linfonodale mediastinico. Tali pazienti dovrebbero essere trattati con chemio-radioterapia così come raccomandato per i pazienti in stadio IIIB NSCLC. Tuttavia, casi molto selezionati con una neoplasia T4 ma in assenza di coinvolgimento linfonodale, possono essere considerati per un trattamento chirurgico.

Sebbene alcuni studi abbiano dimostrato la reseccabilità tecnica delle strutture T4 coinvolte dalla neoplasia polmonare, in pochi casi sono stati riportati dei risultati di sopravvivenza a lungo termine soddisfacenti. La maggior esperienza riguardante la resezione per il coinvolgimento T4, considera le resezioni carenali di solito associate a pneumonectomia destra per NSCLC [2-10].

Modeste esperienze sono disponibili riguardo il coinvolgimento atriale sinistro [11-14], della vena cava superiore [15-18], dell'aorta [19-22] e delle vertebre [23-25].

La mediastinoscopia dovrebbe essere eseguita in tutti i pazienti con malattia T4 candidati ad intervento chirurgico resettivo anche in assenza di coinvolgimento linfonodale N2 o N3 alla tomografia computerizzata (TC). Questa indicazione si basa sul fatto che le immagini di TC nei tumori localizzati centralmente hanno un elevato tasso di falsi negativi. Inoltre, l'evidenza che i pazienti con stadio patologico T4N2 o N3 presentano una pessima prognosi fa sì che la presenza di localizzazione neoplastica in stazioni N2 costituisca una controindicazione all'intervento chirurgico resettivo.

In un'ampia serie di pazienti sottoposti a trattamento chirurgico aggressivo per T4 NSCLC [13], circa un terzo ha ricevuto una resezione completa mentre un altro terzo un residuo microscopico di malattia (R1) ed un altro terzo un residuo macroscopico (R2) con un tasso di sopravvivenza a 5 anni rispettivamente di 22%, 18% e 0%. Anche due

studi giapponesi sulla resezione aortica [19, 20] hanno riportato un tasso di resezione completa del 50% e del 75% con una sopravvivenza a lungo termine migliore per i pazienti con resezione completa ed in assenza di N2 o N3.

I dati relativi alle resezioni carenali mostrano una sopravvivenza mediana a 5 anni del 28% con un tasso di mortalità operatoria del 17% (range, 7-29%).

Il ruolo della radioterapia, nei pazienti affetti da NSCLC allo stadio IIIB per T4N<sub>0-1</sub>M0, non si discosta da quello standard del NSCLC allo stadio III che, nei pazienti eleggibili a trattamento curativo, è rappresentato dalla chemio-radioterapia concomitante se tecnicamente fattibile. La dose di radioterapia richiesta deve essere di almeno 66 Gy, meglio se possibile 74 Gy, volume di irradiazione limitato all'evidenza di malattia con tomografia ad emissione di positroni (PET) positiva e TC positiva. La tecnica della radioterapia dovrebbe essere almeno 3D conformazionale, con valutazione del movimento respiratorio e possibile controllo ("gating", controllo spirometrico, "image guided radiotherapy" con la "cone beam TC", cioè la possibilità di eseguire la TC con il "gantry" dell'acceleratore lineare), con rispetto dei limiti di dose agli organi critici. Nelle neoplasie di dimensioni voluminose, per le quali non è possibile o estremamente complesso contenere i "constraints" degli organi critici nei limiti di accettabilità, si può far precedere alla radioterapia sequenziale un trattamento chemioterapico di induzione, per contenere il volume di irradiazione.

Invece, nei pazienti che per dimensioni di malattia o comorbidità non è possibile un trattamento curativo, può essere indicata la radioterapia a scopo palliativo (duplice funzione la prima sintomatica, la seconda minimo incremento della sopravvivenza) [26].

Nella radioterapia palliativa, non vi è differenza nel controllo dei singoli sintomi con regimi di trattamento ipofrazionato e rapido (ad esempio 2 x 8,5 Gy) versus trattamenti prolungati (ad esempio 10 x 3 Gy), anche se i secondi mantengono più a lungo la risposta palliativa ed i pazienti sembrano sopravvivere più a lungo. Dosi maggiori comunque si accompagnano a più frequente tossicità specie esofagea, seppur limitata ed accettabile [27].

Il trattamento palliativo va eseguito solo alla presenza dei sintomi (tosse, dispnea, emoftoe), perché solo nel 50% dei pazienti può essere utile [28].

**RACCOMANDAZIONI**

- Per i pazienti affetti da NSCLC T4N<sub>0-1</sub>M0 candidati ad intervento chirurgico resettivo si raccomanda una stadiazione mediastinica ed il completamento della stadiazione clinica extratoracica. Il coinvolgimento dei linfonodi mediastinici e/o la presenza di lesioni metastatiche a distanza rappresentano una controindicazione alla resezione.

LIVELLO DI EVIDENZA IA

GRADO DI RACCOMANDAZIONE A

- La radioterapia da somministrare ai pazienti affetti da NSCLC allo stadio T4N<sub>0-1</sub>M0 deve essere almeno 3D conformazionale con una dose non inferiore ai 66-70 Gy ICRU al GTV.

LIVELLO DI EVIDENZA IB

GRADO DI RACCOMANDAZIONE A

**BIBLIOGRAFIA**

1. Mountain CF, Dresler CM. Regional lymph node classification for lung cancer staging. *Chest* 1997; 111:1718-1723.
2. Dettlerbeck FC, Jones DR. Surgery for stage IIIb non-small cell lung cancer. In: Dettlerbeck FC, Rivera MP, Socinski MA, et al, eds. *Diagnosis and treatment of lung cancer: an evidence-based guide for the practicing clinician*. Philadelphia, PA: WB Saunders, 2001; pg 283-289
3. Mitchell J, Mathisen DJ, Wright CD, et al. Resection of bronchogenic carcinoma involving the carina: long-term results and effect of nodal status on outcome. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2001; 121:465-471.
4. Porhanov V, Poliakov IS, Selvaschuk AP, et al. Indications and results of sleeve carinal resection. *Eur J Cardiothorac Surg* 2002; 22:685-694.
5. Regnard J, Perrotin C, Giovannetti R, et al. Resection of tumors with carinal involvement: technical aspects, results, and prognostic factors. *Ann Thorac Surg* 2005; 80:1841-1846.
6. de Perrot M, Fadel E, Mercier O, et al. Long-term results after carinal resection for carcinoma: does the benefit warrant the risk? *J Thorac Cardiovasc Surg* 2006; 131:81-89.
7. Dartevelle PG, Macchiarini P. Carinal pneumonectomy for bronchogenic carcinoma *Semin Thorac Cardiovasc Surg* 1996; 8:414-425.
8. Roviario GC, Varoli F, Rebuffat C, et al. Tracheal sleeve pneumonectomy for bronchogenic carcinoma. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1994; 107:13-18.
9. Roviario G, Vergani C, Maciocco M, et al. Tracheal sleeve pneumonectomy: long-term outcome. *Lung Cancer* 2006; 52:105-110.
10. Rea F, Marulli G, Schiavon M, et al. Tracheal sleeve pneumonectomy for non small cell lung cancer (NSCLC): short and long-term results in a single institution. *Lung Cancer* 2008; 61:202-208.
11. Spaggiari L, D'Aiuto M, Veronesi G, et al. Extended pneumonectomy with partial resection of the left atrium without cardiopulmonary bypass for lung cancer. *Ann Thorac Surg* 2005; 79:234-240.
12. Ratto GB, Costa R, Vassallo G, et al. Twelve-year experience with left atrial resection in the treatment of non-small cell lung cancer. *Ann Thorac Surg* 2004; 78:234-237.
13. Tsuchiya R, Asamura H, Kondo H, et al. Extended resection of the left atrium, great vessels, or both for lung cancer. *Ann Thorac Surg* 1994; 57:960-965.
14. Bobbio A, Carbognani P, Grapeggia M, et al. Surgical outcome of combined pulmonary and atrial resection for lung cancer. *Thorac Cardiovasc Surg* 2004; 52:180-182.
15. Dartevelle PG. Extended operations for the treatment of lung cancer. *Ann Thorac Surg* 1997; 63:2-19.
16. Suzuki K, Asamura H, Watanabe S, et al. Combined resection of superior vena cava for lung carcinoma: prognostic significance of patterns of superior vena cava invasion. *Ann Thorac Surg* 2004; 78:1184-1189.
17. Spaggiari L, Magdeleinat P, Kondo H, et al. Results of superior vena cava resection for lung cancer: analysis of prognostic factors. *Lung Cancer* 2004; 44:339-346.
18. Shargall Y, de Perrot M, Keshavjee S, et al. 15 years single center experience with surgical resection of the superior vena cava for non-small cell lung cancer. *Lung Cancer* 2004; 45:357-363.
19. Ohta M, Hirabayashi H, Shiono H, et al. Surgical resection for lung cancer with infiltration of the thoracic aorta. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2005; 129:804-808.
20. Shiraiishi T, Shirakusa T, Miyoshi T, et al. Extended resection of T4 lung cancer with invasion of the aorta: is it justified? *J Thorac Cardiovasc Surg* 2005; 53:375-379.



21. Tsuchiya R, Asamura H, Kondo H, et al. Extended resection of the left atrium, great vessels, or both for lung cancer. *Ann Thorac Surg* 1994; 57:960–965.
22. Klepetko W, Wisser W, Birsan T, et al. T4 lung tumors with infiltration of the thoracic aorta: is an operation reasonable? *Ann Thorac Surg* 1999; 67:340-344.
23. Grunenwald D, Mazel C, Girard P, et al. Radical en bloc resection for lung cancer invading the spine. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2002; 123:271–279.
24. Gandhi S, Walsh GL, Komaki R, et al. A multidisciplinary surgical approach to superior sulcus tumors with vertebral invasion. *Ann Thorac Surg* 1999; 68:1778–1785.
25. DeMeester T, Albertucci M, Dawson PJ, et al. Management of tumor adherent to the vertebral column. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1989; 97:373–378.
26. Roswit B, Patno ME, Rapp R, et al. The survival of patients with inoperable lung cancer: a large-scale randomized study of radiation therapy versus placebo. *Radiology* 1968; 90:688-697.
27. Lester JF, Macbeth FR, Toy E, et al. Palliative radiotherapy regimens for non-small cell lung cancer. *Cochrane Database Syst Rev* 2006 Oct 18;(4):CD002143.
28. Falk SJ, Girling DJ, White RJ, et al. Immediate versus delayed palliative thoracic radiotherapy in patients with unresectable locally advanced non-small cell lung cancer and minimal thoracic symptoms: randomised controlled trial. *BMJ* 2002; 325:465.

## NSCLC - QUADRI CLINICI PARTICOLARI TRATTAMENTO DEL/DEI NODULO/I SATELLITE NELLO STESSO LOBO

Occasionalmente, pazienti affetti da tumore del polmone non a piccole cellule (NSCLC) possono presentare più di un focus neoplastico all'interno dello stesso polmone. Infatti, non si può escludere che una delle lesioni possa essere un nodulo satellite del tumore primitivo (stessa istologia, stesso lobo del tumore primitivo ed assenza di metastasi a distanza) o tumori multipli con diversa istologia.

Piccole lesioni polmonari si osservano frequentemente in associazione al tumore primitivo. In un ampio studio [1] tale evenienza era presente nel 16% dei casi in una popolazione di pazienti con stadio I-IIIa. Tali lesioni erano non calcifiche, con un diametro variabile da 4 a 12 mm. Una diagnosi definitiva è stata raggiunta nel 20% dei casi. Per i pazienti in cui fu raggiunta una diagnosi, l'86% presentava lesioni benigne. In un altro studio [2], il 10% dei pazienti presentava una seconda lesione polmonare evidenziata pre-operatoriamente, e circa il 60% di questi è risultato essere benigno. Quindi, al paziente con nodulo polmonare multiplo nel medesimo lobo non bisogna negare un approccio chirurgico curativo in assenza di una diagnosi patologica definitiva.

In genere, in presenza di noduli satellite nello stesso lobo i dati di sopravvivenza a lungo termine sono soddisfacenti. La sopravvivenza globale a 5 anni di tutti i pazienti è di circa il 60% di cui il 34% per i pazienti con malattia N1 o N2: la sopravvivenza a 5 anni per i pazienti con noduli satellite ed assenza di localizzazioni linfonodali è del 64% (range, 54%-70%) simile alla sopravvivenza dei pazienti con stadio I e senza noduli satellite [3].

La sopravvivenza dei pazienti con noduli satellite nello stesso lobo è più alta di quella dei pazienti con un secondo nodulo neoplastico in un altro lobo [3] (sopravvivenza a 5 anni circa il 10%; range, 0-23 per tutti i pazienti).

I dati a disposizione indicano che nella maggior parte dei casi tali noduli sono di natura benigna. Inoltre la prognosi in pazienti con noduli polmonari satellite nello stesso lobo è di poco inferiore a quella dei pazienti senza nodulo satellite e pertanto la resezione chirurgica dovrebbe essere eseguita anche in pazienti che presentano un secondo focus neoplastico.

Quindi non occorre eseguire esami diagnostici specifici nella valutazione preoperatoria di pazienti con noduli satellite nello stesso lobo.

## RACCOMANDAZIONI

- **Per i pazienti con sospetto o diagnosi di NSCLC associato a nodulo/i polmonare/i satellite nello stesso lobo si raccomanda di non eseguire ulteriori accertamenti sul nodulo secondario mentre appare indicato eseguire le normali procedure di stadiazione per la lesione primitiva.**

LIVELLO DI EVIDENZA IA

GRADO DI RACCOMANDAZIONE A

- **Per i pazienti affetti da NSCLC associato a nodulo/i polmonare/i satellite nello stesso lobo ed in assenza di metastasi linfonodali o a distanza il trattamento chirurgico raccomandato è rappresentato dalla lobectomia polmonare.**

LIVELLO DI EVIDENZA IIB

GRADO DI RACCOMANDAZIONE B

**BIBLIOGRAFIA**

1. Keogan MT, Tung KT, Kaplan DK, et al. The significance of pulmonary nodules detected on CT staging for lung cancer. *Clin Radiol* 1993; 48:94–96.
2. Kunitoh H, Eguchi K, Yamada K, et al. Intrapulmonary sublesions detected before surgery in patients with lung cancer. *Cancer* 1992; 70:1876–1879.
3. Detterbeck FC, Jones DR, Funkhouser WK Jr. Satellite nodules and multiple primary cancers. In: Detterbeck FC, Rivera MP, Socinski MA, et al, eds. *Diagnosis and treatment of lung cancer: an evidence-based guide for the practicing clinician*. Philadelphia, PA: WB Saunders, 2001; pg 437-449

## NSCLC - QUADRI CLINICI PARTICOLARI TRATTAMENTO DI SINGOLA METASTASI CEREBRALE E DI UNA T RESECABILE: CHIRURGIA E/O RADIOTERAPIA ?

Ad oggi, non sono noti studi prospettici che valutino l'impiego della radioterapia a scopo curativo in pazienti affetti da carcinoma del polmone non a piccole cellule (NSCLC) potenzialmente operabile ma con la presenza di una metastasi cerebrale unica sincrona. Alcuni studi retrospettivi hanno riportato dati interessanti con il doppio intervento chirurgico (primitivo polmonare e metastasi cerebrale) con prognosi relativamente migliore rispetto agli altri pazienti con stadio avanzato riportando sopravvivenze a 5 anni del 10-20% [1, 2].

Un paziente con singola metastasi encefalica dovrebbe essere selezionato per un trattamento curativo solo dopo aver accertato l'assenza di ulteriori lesioni secondarie. Ed appare ragionevole che nel paziente candidato al trattamento della metastasi encefalica la lesione primitiva polmonare dovrebbe essere potenzialmente resecabile. Ed appare altrettanto ragionevole che pazienti con interessamento linfonodale N2 o N3 non dovrebbero essere presi in considerazione per il doppio trattamento chirurgico [3]. Il razionale del fatto che l'intervento neurochirurgico debba precedere quello polmonare si basa sul fatto che va trattata dapprima la lesione che può determinare con più rapidità il presentarsi di sintomatologia e il peggiorarsi delle condizioni cliniche del paziente. Anche il timing (tempo intercorso tra neurochirurgia e chirurgia polmonare) è variabile in letteratura [1, 2, 4-6] **(Tabella 1)**.

Un recente studio retrospettivo su 42 pazienti affetti da singola metastasi cerebrale sincrona a NSCLC, ha dimostrato l'efficacia della radiocirurgia della lesione cerebrale associata a terapia locale curativa rappresentata in circa il 50% dei casi da chemio-radioterapia. Nei pazienti sottoposti a terapia su primitivo polmonare a scopo curativo la sopravvivenza mediana è stata doppia (26 versus 13 mesi) rispetto ai pazienti sottoposti a terapia palliativa. Comunque gli interessanti dati di sopravvivenza mediana di 18 mesi e a 5 anni del 21% (tutti pazienti con KPS > 90 e trattati ad intento curativo anche a livello toracico) rende ragione ai tentativi di cure più aggressive in questa particolare tipologia di pazienti. Altro fattore prognostico importante si è rivelato lo stadio di malattia a livello toracico [7].

I trattamenti considerati in questo tipo di pazienti a livello cerebrale possono essere: la chirurgia (senza o con radioterapia postoperatoria), la radiocirurgia (radioterapia stereotassica eseguita in unica frazione -

TABELLA 1. Tempo intercorso tra neurochirurgia e chirurgia polmonare

Autore	N. pz	Mediana giorni	Range giorni
Mussi, 1996 [4]	15	30	nr
Granone, 2001 [5]	20	nr	29-60
Bonnette, 2001 [1]	103 36 36 22 9	46.2	<30 - 120 <30 31-60 61-90 91-120
Billing, 2001 [2]	28	14	4-840
Getman, 2004 [6]	16	27.5	8-110

N. pz: numero pazienti; nr: non riportato

SRS), la radioterapia stereotassica (RT di estrema precisione generalmente ipofrazionata - FSRS) la pan-irradiazione encefalica (WBRT) o l'associazione SRS seguita da WBRT e viceversa.

Nei casi di metastasi singola e tumore polmonare operabile la chirurgia trova indicazione quando la lesione encefalica è facilmente aggredibile chirurgicamente, completamente resecabile senza possibili deficit post-operatori, anche di dimensioni superiori ai 3 cm (limite massimo considerato per terapia con SRS), o causa di importanti sintomi neurologici come per le localizzazioni cerebellari o in prossimità del III ventricolo con idrocefalo secondario. In alcune casistiche la radioterapia panencefalica post-operatoria sembra aumentare il controllo locale e la sopravvivenza. In un piccolo studio randomizzato è stato evidenziato un incremento significativo del controllo locale nei pazienti che si sottoponevano a WBRT postoperatoria e un modesto incremento della sopravvivenza 12 versus 10.8 mesi, con riduzione delle morti neurologiche [8]. Altri 3 studi [9-11] invece confrontavano la radioterapia panencefalica con o senza la chirurgia dimostrando un modesto incremento della sopravvivenza per l'ap-

proccio bimodale, significativo in 2 studi, concludendo che la radioterapia postoperatoria riduce le recidive intracraniche ma incide poco sulla sopravvivenza.

La SRS ha il vantaggio di poter trattare lesioni anche inaccessibili alla chirurgia, eventualmente anche più di una, ed è efficace anche nelle forme più radio resistenti. La SRS è correlata a complicanze gravi in misura estremamente limitata (circa 4%) e con un controllo locale comparabile, negli studi retrospettivi, con quelli chirurgici cioè intorno all'85-96% [12]. La SRS non è indicata in caso di singola metastasi di dimensioni superiori ai 3 cm, più di 3 metastasi, localizzazione in prossimità del chiasma o del tronco cerebrale (ove va preferita la FSRS). La dose oggi più utilizzata sulla scorta delle indicazioni della letteratura è 18 Gy. Non vi sono rilievi nella letteratura che dimostrano la maggior efficacia di altre apparecchiature dedicate per radioterapia stereotassica come "gamma-knife" o "cyber-knife" rispetto agli acceleratori convenzionali opportunamente adattati nel trattamento delle metastasi cerebrali.

Chiaramente in caso di utilizzo della radioterapia e non della asportazione chirurgica della metastasi cerebrale unica non va presa in considerazione la strategia della successiva resezione polmonare.

Pochi studi randomizzati di fase III [13, 14] hanno tentato di valutare il ruolo della WBRT e della SRS in combinazione. L'RTOG 95-08 [13] è il più importante di tali studi ed ha arruolato più di 320 pazienti affetti da metastasi cerebrali in numero non superiore a 3, nessuna di diametro maggiore di 4 cm. Tutti gli studi hanno dimostrato un incremento del controllo locale a seguito del "boost" con radiochirurgia senza incrementare la sopravvivenza. Il JROSG-99-1 [14] ha valutato il valore adiuvante della WBRT alla SRS, su 132 pazienti randomizzati a SRS + WBRT. Il controllo locale cerebrale ed a distanza intracranico erano incrementati con la WBRT, ma senza differenze nella sopravvivenza né erano attentamente valutate le tossicità neurocognitive dell'associazione. Comunque da tale studio l'omissione della WBRT causava un peggioramento delle capacità neurocognitive dei pazienti per progressione di malattia.

Uno studio randomizzato [15], in pazienti affetti da 1 a 3 metastasi cerebrali e trattati con SRS ( 24 Gy fino a 2 cm, 18 da 2 a 3 cm, 15 da 3 a 4 cm) e WBRT (30 Gy in frazioni da 2.5 Gy) utilizzata in adiuvante o riservata alle ricadute, ha dimostrato per i pazienti trattati con terapia combinata un peggioramento delle capacità cognitive a 4 mesi (in 7 pazienti su 11 pazienti contro solo 4 su 20 del gruppo di sola SRS) e una maggiore percentuale di recidiva cerebrale di malattia, inducendo ad una precoce chiusura dello studio. In effetti gli autori suggeriscono di riservare la WBRT solo alla ricaduta cerebrale, consigliando altresì un follow-up serrato in questi pazienti perché in 19 su 21 la comparsa di metastasi cerebrali era asintomatica.

## RACCOMANDAZIONI

- Nei pazienti affetti da NSCLC con malattia primitiva operabile e con metastasi cerebrale unica sincrona, la chirurgia encefalica è indicata in caso di lesione facilmente aggredibile in area “muta”, di dimensioni anche superiori ai 3 cm, in presenza di importanti sintomi neurologici come per le localizzazioni cerebellari o in prossimità del III ventricolo con idrocefalo secondario.

LIVELLO DI EVIDENZA IA

GRADO DI RACCOMANDAZIONE A

- Per i pazienti affetti da NSCLC e metastasi cerebrale unica da NSCLC l'interessamento linfonodale mediastinico N2-N3, oltre che la presenza di malattia metastatica, rappresenta una controindicazione ad una strategia di doppio intervento chirurgico di asportazione della metastasi cerebrale seguita da resezione polmonare.

LIVELLO DI EVIDENZA IIB

GRADO DI RACCOMANDAZIONE C

- Nei pazienti affetti da NSCLC con malattia primitiva operabile e con metastasi cerebrale unica sincrona, non vi è evidenza di risultati differenti fra asportazione chirurgica e SRS della lesione cerebrale.

LIVELLO DI EVIDENZA IA

GRADO DI RACCOMANDAZIONE A

- Nei pazienti affetti da NSCLC con malattia primitiva operabile e con metastasi cerebrale unica sincrona, la SRS è indicata alla dose di 18 Gy nelle lesioni difficilmente accessibili alla chirurgia, di dimensioni non superiori ai 3-3.5 cm, preferenzialmente lontane dal chiasma ottico e dal mesencefalo.

LIVELLO DI EVIDENZA IA

GRADO DI RACCOMANDAZIONE A

- Nei pazienti affetti da NSCLC con malattia primitiva operabile e con metastasi cerebrale unica sincrona, non vi è chiara evidenza che l'utilizzo della WBRT dopo chirurgia o dopo SRS migliori il controllo locale mentre induce un incremento della neurotossicità.

LIVELLO DI EVIDENZA IIB

GRADO DI RACCOMANDAZIONE B



**BIBLIOGRAFIA**

1. Bonnette P, Puyo P, Gabriel C, et al. Surgical management of non-small cell lung cancer with synchronous brain metastases. *Chest* 2001; 119:1469–1475.
2. Billing PS, Miller DL, Allen MS, et al. Surgical treatment of primary lung cancer with synchronous brain metastases. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2001; 122:548–553.
3. Dettnerbeck FC, Bleiweis MS, Ewend MG. Surgical treatment of stage IV non-small cell lung cancer. In: Dettnerbeck FC, Rivera MP, Socinski MA, et al, eds. *Diagnosis and treatment of lung cancer: an evidence-based guide for the practicing clinician*. Philadelphia, PA: WB Saunders, 2001; pg 326-338.
4. Mussi A, Pistolesi M, Lucchi M, et al. Resection of single brain metastasis in non-small cell lung cancer: prognostic factors. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1996; 112:146-153.
5. Granone P, Margaritora S, D'Andrilli A, et al. Non-small cell lung cancer with single brain metastasis: the role of surgical treatment. *Eur J Cardiothorac Surg* 2001; 20:361-366.
6. Getman V, Devyatko E, Dunkler D, et al. Prognosis of patients with non-small cell lung cancer with isolated brain metastases undergoing combined surgical treatment. *Eur J Cardiothorac Surg* 2004; 25:1107-1113.
7. Flannery T, Suntharalingam M. Long-term survival in patients with synchronous, solitary brain metastasis from non-small-cell lung cancer treated with radiosurgery. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2008; 72:19–23.
8. Patchell RA, Tibbs PA, Walsh JW, et al. A randomized trial of surgery in the treatment of single metastases to the brain. *N Engl J Med* 1990; 322:494–500.
9. Patchell RA, Tibbs PA, Regine WF, et al. Postoperative radiotherapy in the treatment of single metastases to the brain: a randomized trial. *JAMA* 1998; 280:1485–1489.
10. Noordijk EM, Vecht CJ, Haaxma-Reiche H, et al. The choice of treatment of single brain metastasis should be based on extracranial tumor activity and age. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1994; 29:711-717.
11. Mintz AH, Kestle J, Rathbone MP, et al. A randomized trial to assess the efficacy of surgery in addition to radiotherapy in patients with a single cerebral metastasis. *Cancer* 1996; 78:1470-1476.
12. Gaspar L, Scott C, Rottman M, et al. Recursive partitioning analysis (RPA) of prognostic factors in three Radiation Therapy Oncology (RTOG) brain metastasis trials. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1997; 37:745–751.
13. Andrews DW, Scott CB, Sperduto PW, et al. Whole brain radiation therapy with or without stereotactic radiosurgery boost for patients with one to three brain metastases: phase III results of the RTOG 9508 randomised trial. *Lancet* 2004; 363:1665-1672.
14. Aoyama H, Shirato H, Tago M, et al. Stereotactic radiosurgery plus whole-brain radiation therapy vs stereotactic radiosurgery alone for treatment of brain metastases: a randomized controlled trial. *JAMA* 2006; 295:2483-2491.
15. Chang EL, Wefel JS, Hess KR, et al. Neurocognition in patients with brain metastases treated with radiosurgery or radiosurgery plus whole-brain irradiation: a randomised controlled trial. *Lancet Oncol* 2009; 2009;10:1037-1044.

## **NSCLC - QUADRI CLINICI PARTICOLARI TERAPIA DOPO ASPORTAZIONE DI METASTASI CEREBRALE UNICA: RADIOTERAPIA E/O CHEMIOTERAPIA, DOSI, SCHEMI, TEMPISTICA**

Un solo studio randomizzato [1] di confronto tra chirurgia versus chirurgia seguita da radioterapia panencefalica (WBRT) affronta il quesito sull'utilità della WBRT adiuvante dopo asportazione di metastasi cerebrale unica in pazienti affetti da carcinoma del polmone non a piccole cellule (NSCLC). Le recidive neoplastiche intracraniche sono ridotte sia nella sede originaria che a distanza, nonché si riducono le morti cerebrali, il tutto però senza significative differenze nella sopravvivenza complessiva o nel mantenimento del performance status (PS). Lo studio utilizzava una dose di 50.4 Gy in frazioni da 1.8 Gy, atipica rispetto ai frazionamenti 30/3 Gy o 40/2 Gy. Per quanto concerne il frazionamento, quello più utilizzato è 30 Gy in 10 fr, seppure non esistono motivazioni basate sull'evidenza che dimostrino una minor efficacia di 20 Gy in 5 fr. E' stato invece dimostrato che la dose frazione sia importante per i possibili danni cerebrali, e sono da preferire pertanto dosi frazioni più basse come quella di 3 Gy o inferiori. Uno studio retrospettivo della Mayo Clinic [2] è in contrasto con questi dati, mostrando come nei pazienti radicalmente operati di singola metastasi cerebrale, la WBRT incrementa anche la sopravvivenza a 2 anni da 19% al 41%. Alcuni studi di fase II hanno invece tentato di migliorare il controllo locale di malattia dopo chirurgia radicale di singola metastasi cerebrale, ma evitando la WBRT e utilizzando la radioterapia stereotassica (SRS) (15–22 Gy). In uno studio [3], i risultati di controllo ad 1 anno del solo letto chirurgico del 35%, rendono questo tipo di trattamento apparentemente meno efficace della WBRT.

Ancor più complicato è valutare l'indicazione a WBRT dopo trattamento SRS di singola metastasi. Lo studio giapponese JROSG-99-1 [4] ha valutato il valore adiuvante della WBRT alla SRS, con 132 pazienti randomizzati a SRS + WBRT. Il controllo locale cerebrale ed a distanza intracranico erano incrementati con la WBRT, ma senza differenze nella sopravvivenza. In tale studio l'omissione della WBRT causava un peggioramento delle capacità neurocognitive dei pazienti per progressione di malattia.

Invece, un recentissimo studio randomizzato dell'MD Anderson [5], in pazienti affetti da 1 a 3 metastasi cerebrali e trattati con SRS (24 Gy fino a 2 cm, 18 da 2 a 3 cm, 15 da 3 a 4 cm) con WBRT (30 Gy in frazioni da 2.5 Gy) utilizzata in adiuvante o riservata alle ricadute, ha dimostrato un peggioramento delle capacità cognitive a 4 mesi in 7 pazienti su 11 del gruppo di trattamento combinato contro solo 4 su 20 del gruppo di sola SRS, sebbene questi ultimi avessero una maggior percentuale di recidiva cerebrale di malattia, inducendo ad una precoce chiusura dello studio. In effetti gli autori suggeriscono di riservare la WBRT solo alla ricaduta cerebrale, consigliando altresì un follow-up serrato in questi pazienti perché in 19 su 21 la comparsa di metastasi cerebrali era asintomatica.

Considerando lo stadio metastatico della malattia, qualunque sia l'approccio terapeutico loco-regionale, deve essere effettuato un trattamento sistemico standard, preferibilmente sequenziale, a cui si rimanda per i dettagli.

## RACCOMANDAZIONI

- **In pazienti con NSCLC affetti inizialmente da metastasi cerebrali asportate chirurgicamente è indicato il successivo trattamento radioterapico WBRT alle dosi di 30 Gy con frazionamento di 3 Gy/die.**

LIVELLO DI EVIDENZA I

GRADO DI RACCOMANDAZIONE A

- **In pazienti affetti da NSCLC e sottoposti a chirurgia per metastasi cerebrali è fortemente raccomandato il successivo trattamento sistemico.**

LIVELLO DI EVIDENZA I

GRADO DI RACCOMANDAZIONE A

**BIBLIOGRAFIA**

1. Patchell RA, Tibbs PA, Regine WF, et al. Postoperative radiotherapy in the treatment of single metastases to the brain: a randomized trial. *JAMA* 1998; 280:1485-1489.
2. Smalley SR, Laws ER Jr., O'Fallon JR, et al. Resection for solitary brain metastasis: Role of adjuvant radiation and prognostic variables in 229 patients. *J Neurosurg* 1992; 77:531-540.
3. Brennan C, Yang TJ, Hilden P, et al. A phase 2 trial of stereotactic radiosurgery boost after surgical resection for brain metastases. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2014;88:130-136.
4. Aoyama H, Shirato H, Tago M, et al. Stereotactic radiosurgery plus whole-brain radiation therapy vs stereotactic radiosurgery alone for treatment of brain metastases: a randomized controlled trial. *JAMA* 2006; 295:2483-2491.
5. Chang EL, Wefel JS, Hess KR, et al. Neurocognition in patients with brain metastases treated with radiosurgery or radiosurgery plus whole-brain irradiation: a randomised controlled trial. *Lancet Oncol* 2009; 10:1037-1044.

## NSCLC - QUADRI CLINICI PARTICOLARI TRATTAMENTO DI SINGOLA METASTASI SURRENALICA E DI UNA T RESECABILE: CHIRURGIA E/O RADIOTERAPIA?

Il tumore del polmone non a piccole cellule (NSCLC) metastatizza ai surreni nel 30% dei casi mentre nel 10% la metastasi surrenalica è sincrona alla diagnosi di NSCLC.

Nella letteratura scientifica sono riportati vari casi relativi al trattamento chirurgico delle metastasi surrenali da NSCLC [1-4]. La sopravvivenza globale per tali pazienti è stata tra il 10% ed il 23%. La sopravvivenza dopo resezione polmonare e della metastasi surrenalica sembra essere buona soprattutto in pazienti privi di metastasi linfonodali [1, 3]. Altri fattori quali la presentazione sincrona o metacrona, la localizzazione omolaterale o controlaterale, non sembrano influire sulla sopravvivenza [1-4]. Esiste eterogeneità di trattamento nelle varie esperienze (la maggior parte con numero di casi inferiore a 10 pazienti) con, in un caso, chemioterapia di induzione [5] seguita da chirurgia polmonare e surrenalica. Anche il tempo intercorso tra i due interventi è variabile in letteratura [2, 6] (**Tabella 1**).

Storicamente, in questo tipo di pazienti la radioterapia ha avuto un ruolo esclusivamente nella palliazione. Attualmente la radioterapia stereotassica [7] viene frequentemente impiegata nel trattamento di questi pazienti con elevata efficacia nel controllo locale di malattia, elevata efficacia nel controllo dei sintomi, scarsi effetti collaterali ma con sopravvivenze complessive non soddisfacenti per la frequente progressione a distanza di malattia.

**TABELLA 1.** Timing dei due interventi di chirurgia surrenalica e polmonare

Autore	N. pz	Timing
Porte, 2001 [2]	22	intervento sincrono (in 12 pz) dopo chirurgia polmonare (in 6 pz) prima della chirurgia polmonare (in 4 pz)
Mercier, 2005 [6]	6	surrenectomia dopo chirurgia polmonare

**RACCOMANDAZIONI**

- Per pazienti affetti da NSCLC con isolata metastasi surrenalica che sono considerati per un intento chirurgico curativo si raccomanda di eseguire una stadiazione mediastinica ed extratoracica. L'interessamento linfonodale N2-N3 o la presenza di malattia metastatica rappresentano una controindicazione all'intervento chirurgico resettivo.

LIVELLO DI EVIDENZA IIB

GRADO DI RACCOMANDAZIONE C

- Per pazienti con assenza di ulteriori localizzazioni neoplastiche e con un NSCLC resecabile N<sub>0-1</sub>, la resezione del tumore primitivo e della metastasi surrenalica è raccomandata.

LIVELLO DI EVIDENZA IIB

GRADO DI RACCOMANDAZIONE C

**BIBLIOGRAFIA**

1. Detterbeck FC, Bleiweis MS, Ewend MG. Surgical treatment of stage IV non-small cell lung cancer. In: Detterbeck FC, Rivera MP, Socinski MA, et al, eds. *Diagnosis and treatment of lung cancer: an evidence-based guide for the practicing clinician*. Philadelphia, PA: WB Saunders, 2001; pg 326-338.
2. Porte H, Siat J, Guibert B, et al. Resection of adrenal metastases from non-small cell lung cancer: a multicenter study. *Ann Thorac Surg* 2001; 71:981-985.
3. Pham DT, Dean DA, Detterbeck FC. Adrenalectomy as the new treatment paradigm for solitary adrenal metastasis from lung cancer. Paper presented at: 37th annual meeting of the Society of Thoracic Surgeons; January 30, 2001; New Orleans, LA.
4. Tanvetyanon T, Robinson LA, Schell MJ, et al. Outcomes of adrenalectomy for isolated synchronous versus metachronous adrenal metastases in non-small-cell lung cancer: a systematic review and pooled analysis *J Clin Oncol* 2008; 26:1142-1147.
5. Luketich JD, Burt ME. Does resection of adrenal metastases from non-small cell lung cancer improve survival? *Ann Thorac Surg* 1996 ;62:1614-1616.
6. Mercier O, Fadel E, de Perrot M, et al. Surgical treatment of solitary adrenal metastasis from non-small cell lung cancer. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2005; 130:136-140.
7. Chawla S, Chen Y, Katz AW, et al. Stereotactic body radiotherapy for treatment of adrenal metastases. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2009; 75:71-75.

## **NSCLC - QUADRI CLINICI PARTICOLARI METASTASI CEREBRALI MULTIPLE ASINTOMATICHE ALL'ESORDIO: WBRT O CHEMIOTERAPIA?**

In pazienti affetti da carcinoma del polmone non a piccole cellule (NSCLC) con un indice Karnofski (KPS)  $> 70$ , più di 3 metastasi cerebrali evidenti all'esame RM con mezzo di contrasto (mdc), o da 1 a 3 di cui almeno 1 di dimensioni superiori a 3,5 cm, la radioterapia (RT) panencefalica è il trattamento standard [1], generalmente con 10 frazioni a dose di 3 Gy ciascuna. Comunque, non c'è nessuna evidenza di maggiore tossicità o minor efficacia di frazionamenti più veloci come 5 frazioni da 4 Gy, ma solo timore per l'elevata dose/frazione possibile causa di danni tardivi in un tessuto a scarso recupero radiobiologico come quello cerebrale. Tutto ciò sebbene questo tipo di pazienti abbia sopravvivenze mediane non superiori ai 18 mesi, con tempi inferiori a quelli della possibile comparsa dei danni tardivi da RT come la riduzione della funzionalità cerebrale, disturbi della memoria, riduzione del quoziente intellettivo (QI), fino alla leucoaraiosi radio indotta.

Vanno, però, definiti "a priori" i fattori prognostici.

Uno studio retrospettivo dell'RTOG [2] ha rivisto la casistica di 1.200 pazienti arruolati in studi clinici e sottoposti a RT panencefalica (WBRT) individuando dei fattori prognostici con l'utilizzo del "recursive partitioning analysis" (RPA), sicché questo tipo di pazienti sono divisi in 3 classi RPA. La I classe è definita da un KPS  $> 70$ , età  $< 65$  anni, tumore primitivo controllato e non evidenza di altre localizzazioni extracraniche, la III comprende tutti i pazienti con KPS  $< 70$ , la II classe è composta da tutti gli altri pazienti non includibili nelle precedenti classi. Tali classi correlavano significativamente con la sopravvivenza.

Un piccolo recente studio randomizzato [3] di confronto fra chemioterapia (CT) seguita da WBRT vs. WBRT e poi CT, in soli 48 pazienti, anche stratificati per KPS, malattia sistemica controllata, numero di metastasi cerebrali, ha mostrato sopravvivenza complessiva, tasso di risposta e sopravvivenza libera da malattia simili tra i due bracci di trattamento. Nel braccio in cui la WBRT era somministrata come terapia iniziale e poi seguita da CT, si è evidenziato in maniera incomprensibile che le neutropenie di grado 3-4 erano più frequenti e il 17% dei pazienti non ricevevano la CT successiva per morte o peggioramento clinico.



Le funzioni cerebrali, seppur verificate in maniera non ottimale, erano peggiorate sia dalla CT che dalla RT, forse in misura maggiore in quest'ultimo caso, per cui gli autori concludevano che la CT primaria era consigliabile in pazienti asintomatici affetti da NSCLC con metastasi cerebrali, considerando la localizzazione encefalica simile a qualsiasi altro sito metastatico e riservando WBRT ad un ruolo e tempistica ancora da definire.

Una recente analisi retrospettiva [4], confrontava i risultati dei diversi approcci terapeutici di I linea tra la RT stereotassica (SRS) o la WBRT e la chemioterapia sistemica nella stessa tipologia di pazienti. I risultati hanno evidenziato un potenziale ruolo della chemioterapia o della SRS seguita da chemioterapia rispetto alla WBRT somministrata come terapia iniziale.

Uno studio ha randomizzato [5] pazienti affetti da 1 a 3 metastasi cerebrali a ricevere SRS (24 Gy fino a 2 cm, 18 da 2 a 3 cm, 15 da 3 a 4 cm) da sola o seguita da WBRT (30 Gy in frazioni da 2.5 Gy). In questo studio si è dimostrato un peggioramento delle capacità cognitive a 4 mesi in 7 pazienti su 11 del gruppo di trattamento combinato contro solo 4 su 20 del gruppo di sola SRS, sebbene questi ultimi avessero una maggior percentuale di recidiva cerebrale di malattia, inducendo ad una precoce chiusura dello studio. In effetti gli autori suggeriscono di riservare la WBRT solo alla ricaduta cerebrale, consigliando altresì un follow-up serrato in questi pazienti perché in 19 su 21 la comparsa di metastasi cerebrali era asintomatica. Inoltre l'utilizzo della WBRT avrebbe potuto rallentare o ridurre la somministrazione di trattamenti sistemici chemioterapici contemporanei.

Infine, è ancora sperimentale l'utilizzo dei nuovi farmaci biologici da soli o in associazione alla RT, come l'impiego della temozolamide da sola o in associazione alla RT.

## RACCOMANDAZIONI

- **Nei pazienti affetti da NSCLC con metastasi cerebrali multiple (> 3 o con 1 > 3.5 cm) con Karnofsky performance status > 70, è indicato il trattamento panencefalico con RT esclusiva per 10 fr da 3 Gy.**

LIVELLO DI EVIDENZA III

GRADO DI RACCOMANDAZIONE B

**BIBLIOGRAFIA**

1. Andrews DW, Scott CB, Sperduto PW, et al. Whole brain radiation therapy with or without stereotactic radiosurgery boost for patients with one to three brain metastases: phase III results of the RTOG 9508 randomised trial. *Lancet* 2004; 363:1665-1672.
2. Gaspar L, Scott C, Rottman M, et al. Recursive partitioning analysis (RPA) of prognostic factors in three Radiation Therapy Oncology (RTOG) brain metastasis trials. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1997; 37:745-751.
3. Lee DH, Han JY, Kim HT, et al. Primary chemotherapy for newly diagnosed nonsmall cell lung cancer patients with synchronous brain metastases compared with whole-brain radiotherapy administered first: Result of a randomized pilot study. *Cancer* 2008; 113:113-149.
4. Kim KH, Lee J, Lee JI et al. Can upfront systemic chemotherapy replace stereotactic radiosurgery or whole brain radiotherapy in the treatment of non-small cell lung cancer patients with asymptomatic brain metastases? *Lung Cancer* 2010; 68:258-263.
5. Chang EL, Wefel JS, Hess KR, et al. Neurocognition in patients with brain metastases treated with radiosurgery or radiosurgery plus whole-brain irradiation: a randomised controlled trial. *Lancet Oncol* 2009; 10:1037-1044.



## TRATTAMENTO DELLE COMPLICANZE



## TRATTAMENTO DELLE COMPLICANZE

291

SVCV COME SINDROME D'ESORDIO:  
PALLIAZIONE O CURA?

294

TERAPIA BRONCOSCOPICA  
DEL CANCRO DEL POLMONE

308

TRATTAMENTO DEI VERSAMENTI PLEURICI

314

TRATTAMENTO DELLE METASTASI OSSEE

## TRATTAMENTO DELLE COMPLICANZE SVCV COME SINDROME D'ESORDIO: PALLIAZIONE O CURA?

La sindrome da compressione della vena cava superiore (SVCS) rappresenta un'urgenza radioterapica solo in casi selezionati, in quanto già nel 1934 Carlson [1] aveva dimostrato che la legatura della vena cava superiore al di sopra dell'azygos determina, negli animali di laboratorio, specie nei cani, lo sviluppo immediato dei segni e sintomi da compressione cavale, senza determinarne il decesso e con una completa e spontanea risoluzione sintomatica in circa 1 settimana per l'apertura di circoli collaterali superficiali. Anche la successiva legatura dell'azygos era in grado di riprodurre la sintomatologia compressiva, ancora spontaneamente risolvibile. Questa evidenza sperimentale rende ragione del miglioramento clinico abbastanza precoce, generalmente attribuito al trattamento radioterapico, mentre evidentemente è riferibile allo sviluppo di circoli venosi collaterali [2]. A supporto di questa ipotesi anche i riscontri radiologici, venografici ed autoptici [3] che dimostrano come, nonostante un miglioramento clinico nell'80% dei pazienti radiotrattati [4], solo raramente si osserva un miglioramento della pervietà della cava superiore. La durata media dall'insorgenza dei sintomi alla diagnosi è di circa 1.5–2 mesi, periodo ampiamente sufficiente allo sviluppo dei circoli collaterali, mentre appare certamente di maggior gravità e vera emergenza radioterapica, la contemporanea compressione della trachea. L'80% dei casi è causato da carcinoma polmonare, e per lo più carcinomi del polmone a piccole cellule (SCLC), il 10-18% da linfoma e il 2-3% da cause benigne come il gozzo. È pertanto indispensabile ottenere una diagnosi cito-istologica di malattia prima di decidere il trattamento ottimale, in quanto una "precipitosa" radioterapia mediastinica può compromettere trattamenti più efficaci e/o rendere difficile una diagnosi precisa al patologo [5], se la biopsia è posposta al trattamento radioterapico. Non è altresì confermata dai dati della letteratura una supposta maggiore pericolosità delle manovre invasive diagnostiche in questi casi, come biopsie, mediastinoscopie. La sopravvivenza media dei pazienti affetti da SVCS, la cui mediana è circa 46 settimane, è legata all'istologia del tumore, che rappresenta pertanto un fattore prognostico più importante della sindrome mediastinica in sé [6]. Comunque, la sopravvivenza a 2 anni è registrata nel 10-20% dei pazienti, giustifi-

cando, pertanto terapie aggressive. Appare invece fondamentale un trattamento radioterapico precoce [7, 8] allorché in presenza di sintomatologia da compressione mediastinica in un paziente già trattato per precedente sindrome mediastinica, ed in progressione di malattia, in quanto segno dell'insufficienza dei circoli collaterali presenti. Altra urgenza è la compressione contemporanea di cava superiore e trachea [9].

Va ricordato altresì il ruolo importante delle procedure di radiologia interventistica come il posizionamento di uno stent endocavale [10].

Il trattamento radioterapico va adattato in base all'istologia ed alla stadio di malattia [11]. Il trattamento radioterapico, nel caso di un carcinoma del polmone non a piccole cellule (NSCLC), dovrebbe iniziare a dosi frazioni elevate almeno 3-4 Gy e proseguire in convenzionale fino a 60-70 Gy [5]; invece in caso di SCLC, le indicazioni non si discostano dal trattamento della forma a distribuzione locale o loco-regionale cui si rimanda. Nel 20% dei casi di NSCLC vi è remissione completa dei sintomi, con scomparsa della dispnea, dell'edema facciale e della distensione delle vene del collo e del torace, mentre nel 50% vi è una discreta risposta [4]. I pazienti trattati prima con alte dosi e poi dosi convenzionali hanno riportato una più rapida nonché duratura remissione dei sintomi rispetto a quelli trattati convenzionalmente (70% versus 56%); e la risposta sintomatica è altresì fattore prognostico significativo per la sopravvivenza ( $p = 0.002$ ). L'associazione di chemio e radioterapia non ha migliorato i risultati come riportato in 2 studi [5, 6].

## RACCOMANDAZIONI

- **In pazienti affetti da carcinoma del polmone non pretrattati con presenza di sindrome da compressione della vena cava superiore è raccomandato l'impiego della chemioterapia poiché il trattamento radioterapico non rappresenta un'urgenza.**

LIVELLO DI EVIDENZA I

GRADO DI RACCOMANDAZIONE A

- **In pazienti affetti da carcinoma del polmone già trattati in precedenza per sindrome mediastinica e con presenza di sindrome da compressione della vena cava superiore, il trattamento radioterapico rappresenta un'urgenza oncologica.**

LIVELLO DI EVIDENZA I

GRADO DI RACCOMANDAZIONE A

**BIBLIOGRAFIA**

1. Carlson HA. Obstruction of the superior vena cava: an experimental study. *Arch Surgery* 1934; 29:669-677.
2. Wilson LD, Detterbeck FC, Yahalom J. Clinical practice. Superior vena cava syndrome with malignant causes. *N Engl J Med* 2007; 356:1862-1869.
3. Ostler PJ, Clarke DP, Watkinson AF, et al. Superior vena cava obstruction: a modern management strategy. *Clin Oncol (R Coll Radiol)* 1997; 9:83-89.
4. Wudel LJ Jr, Nesbitt JC. Superior vena cava syndrome. *Curr Treat Options Oncol* 2001; 2:77-91.
5. Armstrong B, Perez C, Simpson J, et al. Role of irradiation in the management of superior vena cava syndrome. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1987; 4:531-539.
6. Simpson J, Perez C, Presant C. Superior vena cava syndrome. Yarbro J, Bornstein R, eds. *Oncologic emergencies*. New York: Grune & Stratton; 1980, pg. 43-72.
7. Lanciego C, Pangua C, Chacon JI, et al. Endovascular Stenting as the First Step in the Overall Management of Malignant Superior Vena Cava Syndrome. *Am J Roentgenol* 2009; 193:549-558.
8. Koegelenberg CFN, Bolliger CT, Plekker D, et al. Diagnostic yield and safety of ultrasound-assisted biopsies in superior vena cava syndrome. *Eur Respir J* 2009; 33:1389-1395.
9. Kapadia MR, de Hoyos AL, Blum MG. Acute superior vena cava occlusion after stenting of tracheo-oesophageal fistula. *Ann Thorac Surg* 2009; 87:1260-1262.
10. Landis BN, Bohanes P, Kohler R. Superior vena cava syndrome. *CMAJ* 2009; 180:355-365.
11. Walji N, Chan AK, Peake DR. Common acute oncological emergencies: diagnosis, investigation and management. *Postgrad Med J* 2008; 84:418-427.

## TRATTAMENTO DELLE COMPLICANZE TERAPIA BRONCOSCOPICA DEL CANCRO DEL POLMONE

La broncoscopia, grazie ai progressi tecnologici che negli ultimi decenni ne hanno enormemente ampliato le potenzialità, è divenuta una metodica essenziale non solo per la diagnosi e la stadiazione del cancro del polmone, ma anche per la terapia delle lesioni neoplastiche localizzate nelle vie aeree centrali. Dal punto di vista terapeutico è opportuno distinguere le indicazioni alla terapia broncoscopica dei tumori in stadio precoce (early cancer) delle vie aeree centrali, in cui il trattamento endoscopico può avere finalità radicali, da quelle delle forme avanzate che provocano stenosi dei grossi bronchi, in cui invece l'intervento broncoscopico ha finalità palliative ed è teso prevalentemente alla ricanalizzazione delle vie aeree e/o alla coagulazione di sedi di sanguinamento.

### **Terapia broncoscopica dell' "early cancer" delle vie aeree centrali con finalità radicale**

Con il termine di "early cancer" delle vie aeree centrali si intende un carcinoma squamoso confinato alla parete del bronco, radiologicamente occulto, con un' estensione superficiale inferiore a 2 cm, senza coinvolgimento linfonodale [1]. Nell'ambito dell'"early cancer" è possibile distinguere il carcinoma in situ (alterazioni neoplastiche limitate alla mucosa con membrana basale intatta) e il carcinoma microinvasivo (sconfinamento del tumore oltre la membrana basale ma non al di là della cartilagine bronchiale). Il carcinoma in situ è classificato dal punto di vista stadiativo come Tis, mentre il carcinoma microinvasivo come T1a [2].

La diagnosi dell' "early cancer" delle vie aeree centrali è essenzialmente broncoscopica. Il carcinoma in situ può presentarsi macroscopicamente come un'alterazione aspecifica della mucosa che appare ispessita, irregolare ed arrossata (75% dei casi) o come lesione nodulare localizzata (25%) [3]. Quando l'estensione del carcinoma in situ è inferiore ad un centimetro, la sua identificazione con broncoscopia a luce bianca può risultare difficoltosa. In uno studio di Woolner [4] il carcinoma in situ era identificato con broncoscopia tradizionale a fibre ottiche in meno del 30% dei casi. La resa diagnostica nell'identificazione del-



l'early cancer delle vie aeree centrali è migliorata con l'avvento della videobroncoscopia che ha consentito di ottenere immagini di qualità superiore con una più accurata definizione dei dettagli. In un lavoro di Chhajed et al [5] la videobroncoscopia ha identificato il 72% delle lesioni precancerose della mucosa bronchiale (displasia e carcinoma in situ). Al fine di migliorare la capacità della broncoscopia nell'identificare lesioni precancerose (displasia) o "early cancer", negli ultimi anni sono state proposte nuove tecnologie per l'acquisizione broncoscopica delle immagini. Tra queste la broncoscopia ad autofluorescenza si è affermata come metodica in grado di offrire una migliore sensibilità nell'individuazione di alterazioni displastiche o del carcinoma in situ. La broncoscopia ad autofluorescenza si basa sulla capacità dei tessuti normali di emettere luce di lunghezza d'onda diversa (fenomeno della fluorescenza) quando illuminati con luce incidente nello spettro del blu o del violetto (380-460 nm). I tessuti patologici, come le lesioni displastiche o neoplastiche, sono invece caratterizzati da una ridotta od assente fluorescenza e quindi possono essere identificati come aree scure o di differente colore. La sensibilità della broncoscopia ad autofluorescenza è superiore a quella della broncoscopia a luce bianca per un fattore variabile da 1,6 a 6 nei diversi lavori della letteratura [5-10]. Deve essere sottolineato come, a fronte di una migliore sensibilità, la broncoscopia ad autofluorescenza sia gravata da una bassa specificità potendosi avere immagini patologiche anche da lesioni non neoplastiche (infiammatorie, iperemiche, granulomatose, fibrotiche). La verifica biptica di una zona di alterata fluorescenza è quindi sempre necessaria al fine di confermare il sospetto diagnostico. La diagnosi di "early cancer", oltre alla identificazione della lesione nelle vie aeree, deve essere supportata da una attenta stadiazione volta ad escludere il coinvolgimento linfonodale, le metastasi a distanza e a verificare l'effettiva limitazione del coinvolgimento neoplastico alla parete bronchiale. In tal senso l'ultrasonografia endobronchiale risulta metodica di grande utilità nel valutare la profondità dell'infiltrazione neoplastica e nell'escludere lo sconfinamento della neoplasia al di là delle cartilagini bronchiali [11].

Sebbene il carcinoma in situ possa regredire spontaneamente, studi di follow-up hanno dimostrato una sua persistenza nel 60% dei casi ed una possibilità di progressione verso il carcinoma invasivo in una percentuale di casi variabile dal 20 al 60% [1].

Il trattamento convenzionale dell'"early cancer" è quello chirurgico,

risultando la sopravvivenza a 5 anni dopo chirurgia superiore all'80% in pazienti affetti da carcinoma in situ [12]. Anche se le neoplasie in fase precoce delle vie aeree centrali sono di piccole dimensioni, la loro ubicazione richiede comunque, al fine di una resezione radicale, una lobectomia nel 70% dei casi e una bilobectomia o una pneumonectomia nel restante 30% [13]. Deve essere comunque rilevato che la chirurgia presenta diversi limiti nel trattamento dei pazienti con early cancer delle vie aeree centrali. Molti di questi pazienti hanno deficit della funzione respiratoria in quanto affetti da broncopneumopatia cronica ostruttiva oppure perché già sottoposti ad interventi chirurgici per pregressi carcinomi del polmone. Inoltre queste lesioni sono spesso multifocali (19% dei casi) [14] e la comparsa di una seconda localizzazione negli anni successivi è molto frequente (23%) [15].

Per questi motivi sono state proposte modalità di trattamento broncoscopico dell' "early cancer" con strumenti in grado di distruggere le cellule neoplastiche della mucosa bronchiale risparmiando nel contempo resezioni di parenchima polmonare e quindi preservando la funzione respiratoria.

La terapia broncoscopica dell'"early cancer" si avvale di diverse tecniche che possono essere utilizzate sia in broncoscopia flessibile che in broncoscopia rigida. In particolare, sono state utilizzate: a) la terapia fotodinamica, b) la elettrocoagulazione; c) la laserterapia; d) la crioterapia; e) la brachiterapia.

La terapia fotodinamica [16] si basa sull'impiego di sostanze fotosensibili (es. ematoporfirina) che, iniettate per via sistemica, si accumulano selettivamente nel tessuto neoplastico essendo rapidamente eliminate dai tessuti normali. Queste sostanze sono attivate se illuminate da una luce laser di particolare lunghezza d'onda (630 nm), condotta da una fibra inserita nel canale di lavoro di un broncoscopio, e la reazione fotochimica che ne deriva è in grado di esplicare un'azione citotossica distruggendo il tessuto tumorale. La difficoltà di reperire in Italia il farmaco fotosensibile, rende questa metodica scarsamente praticabile nel nostro Paese.

L'elettrocoagulazione [17] si basa sull'uso di corrente elettrica ad alta frequenza che genera calore a seguito della resistenza tissutale. La corrente è trasmessa mediante fibre che, introdotte attraverso un broncoscopio, possono essere utilizzate sia a contatto della lesione che, grazie all'uso di gas conduttori di corrente elettrica (argon plasma), mantenute ad una certa distanza dal tessuto. L'effetto citotossico del

calore generato dalla elettrocoagulazione si esplica per una profondità di circa 3 mm, sufficiente a distruggere le cellule di neoplasie confinate all'epitelio e nel contempo sicura nell'evitare il rischio di perforazione della parete bronchiale.

La laserterapia utilizza ai fini citotossici il calore sviluppato della luce laser (in broncologia il laser più utilizzato è lo Nd-YAG, acronimo di Neomidio:Yttrium-Alluminium-Garnet, in grado di generare una luce di lunghezza d'onda di 1.064 nm). Il laser ha una capacità di penetrazione maggiore rispetto all'elettrocauterio, per cui il suo utilizzo nel trattamento degli "early cancer" deve essere demandato a personale esperto in quanto il rischio di perforare la parete del bronco è elevato [1].

La crioterapia è una tecnica basata sulla distruzione delle cellule neoplastiche ad opera di sonde che generano rapidamente basse temperature congelando il tessuto e provocando necrosi in rapporto alla formazione di cristalli di ghiaccio [15].

La brachiterapia è una forma di radioterapia locoregionale che si effettua applicando per via broncoscopica delle sonde con iridio-192 all'interno del lume bronchiale, in grado di generare alte dosi di radiazioni [15].

Non esistono studi comparativi che confrontino i risultati ottenuti con le diverse metodiche di trattamento broncoscopico dell' "early cancer", per cui l'utilizzo delle varie tecniche è in genere determinato dalla disponibilità di strumenti e dall'esperienza dell'operatore. Dai risultati della letteratura, riportati in Tab.1, si evince che la percentuale di eradicazione completa della neoplasia si ottiene con i diversi trattamenti broncoscopici in una percentuale molto elevata di casi, che varia dal 62% al 100%. Questo valore di risposta completa è valutato a breve termine dal trattamento, in quanto la percentuale di recidive a distanza è riportata con un'incidenza variabile dal 13% al 46%, con una risposta completa a lungo termine del 50%-75% [23].

Affinchè sia proponibile un trattamento broncoscopico dell'"early cancer", la neoplasia deve essere di istotipo squamoso, interamente visibile in broncoscopia e non vi deve essere coinvolgimento linfonodale. Fattori favorevoli che predicono il buon esito della terapia sono le ridotte dimensioni della lesione (< 1 cm per lesioni ad estensione superficiale e < 0,5 cm per neoplasie nodulari).

In uno studio di confronto tra 32 pazienti non candidabili a chirurgia affetti da carcinoma squamoso intraparietale delle grosse vie aeree (T1N0) trattati con terapia broncoscopica (26 con elettrocauterio, 5 con PDT e 1 con laser Nd-YAG) e 32 pazienti con analogo stadio di malattia

**TABELLA 1.** Risultati ottenuti nel trattamento dell'“early cancer” delle vie aeree centrali con diverse tecniche di terapia broncoscopica

<b>Autore</b>	<b>Metodo</b>	<b>N. pz</b>	<b>Risposta</b>
Hayata Y (18)	PDT	123	CR 93% se < 1 cm CR 45% se > 1 cm
Grosjean P (19)	PDT	12	CR 81%
Cortese D (20)	PDT	58	CR 84%
Patelli M (21)	PDT	26	CR 62%
Kato H (22)	PDT	35	CR 84,6%
Mathur PN (23) (metanalisi)	PDT	145	CR 86% CR 95% se < 1 cm CR 46% se ≥ 2 cm
Van Boxem TJ (24)	Elettrocauterio	13	CR 80%
Vonk Noordegraaf A (25)	Elettrocauterio	32	CR 97%
Pasic A (26)	Elettrocauterio	32	CR 84%
Deygas N (14)	Crioterapia	35	CR 91%
Perol M (27)	Brachiterapia	19	CR 83%
Marsiglia H (28)	Brachiterapia	34	CR 85%
Cavaliere S (29)	Laser Nd-YAG	22	CR 100%
CR=Risposta completa			

trattati chirurgicamente, non si sono riscontrate differenze significative nella incidenza di ricorrenze di malattia (16% nel gruppo sottoposto a terapia broncoscopica e 12,5% nel gruppo chirurgico), nella sopravvivenza e nella mortalità per cancro (28% in entrambi i gruppi) [26]. Le

spese totali per la gestione dei pazienti sono state significativamente inferiori nel gruppo sottoposto a terapia broncoscopica (209.492 euro) nei confronti dei pazienti trattati con chirurgia (724.403 euro).

In conclusione, si può affermare che la terapia broncoscopica del carcinoma squamocellulare delle vie aeree centrali in fase "early" (carcinoma in situ, carcinoma microinvasivo), costituisce una valida alternativa al trattamento chirurgico, specie nei pazienti con lesioni a limiti ben definiti e di estensione inferiore al centimetro e nei soggetti che non siano candidati ottimali alla chirurgia per presenza di comorbidità o altri fattori di rischio. Una accurata stadiazione volta ad escludere l'interessamento della cartilagine e della muscolatura della parete bronchiale (ecografia endobronchiale) ed il coinvolgimento linfonodale è un presupposto essenziale per candidare i pazienti a tale trattamento. Sebbene la terapia fotodinamica sia la metodica per la quale esiste maggiore esperienza, il confronto tra i risultati ottenuti con i diversi studi non sembra far apprezzare differenze di risultato tra le varie metodiche broncoscopiche. In particolare vi sono elementi per ritenere l'elettrocoagulazione la metodica maggiormente sicura e con il migliore rapporto costo/efficacia, anche in considerazione della disponibilità di strumenti nella realtà italiana dove la terapia fotodinamica non è attuata per la difficoltà di reperimento del farmaco.

**RACCOMANDAZIONI**

- Per i pazienti con carcinoma squamocellulare delle vie aeree centrali in fase “early” (carcinoma in situ, carcinoma microinvasivo) che non siano candidati al trattamento chirurgico, la terapia broncoscopica con intenti radicali deve essere considerata.

LIVELLO DI EVIDENZA III

GRADO DI RACCOMANDAZIONE B

- Per i pazienti con carcinoma squamocellulare delle vie aeree centrali in fase “early” (carcinoma in situ, carcinoma microinvasivo) candidati a terapia broncoscopica, è indispensabile una accurata stadiazione volta ad escludere lo sconfinamento della neoplasia alle cartilagini e alla muscolatura bronchiale, preferibilmente con ecografia transbronchiale

LIVELLO DI EVIDENZA III

GRADO DI RACCOMANDAZIONE B

- Per i pazienti con carcinoma squamocellulare delle vie aeree centrali in fase “early” (carcinoma in situ, carcinoma microinvasivo) candidati a trattamento broncoscopico, l'impiego della terapia fotodinamica, della elettrocoagulazione, della crioterapia e della brachiterapia può essere considerato con pari attesa di efficacia

LIVELLO DI EVIDENZA III

GRADO DI RACCOMANDAZIONE B

- Per i pazienti con carcinoma squamocellulare delle vie aeree centrali in fase “early” (carcinoma in situ, carcinoma microinvasivo) candidati a trattamento broncoscopico, l'impiego del laser Nd-YAG, in considerazione del rischio di perforazione della parete bronchiale, deve essere considerato con cautela, limitatamente a Centri con comprovata esperienza.

LIVELLO DI EVIDENZA IV

GRADO DI RACCOMANDAZIONE C

### **Terapia broncoscopica palliativa del cancro delle vie aeree centrali in fase avanzata**

Si stima che il 30-40% dei pazienti affetti da cancro del polmone sviluppi, al momento della diagnosi o durante la storia clinica della malattia, una ostruzione delle vie aeree centrali [30]. Tale ostruzione può essere conseguente alla crescita del tumore all'interno della trachea o dei grossi bronchi oppure ad una compressione ab estrinseco dei vettori bronchiali ad opera di masse a localizzazione polmonare o mediastinica. I sintomi conseguenti possono essere dispnea, polmoniti post-obstruttive da ristagno di secrezioni ed emottisi e possono alterare in maniera importante la qualità di vita e il performance status e, conseguentemente, rendere difficile la conduzione delle terapie oncologiche convenzionali. Nei casi più severi, i sintomi conseguenti all'ostruzione delle grosse vie aeree possono mettere a rischio la vita del paziente ed essere di per sé causa di morte, influenzando quindi la sopravvivenza. Le metodiche di broncoscopia terapeutica sono in grado di ripristinare la pervietà delle vie aeree a fini palliativi e sono indicate in tutti quei casi non candidati ad intervento chirurgico, in cui vi sia un'ostruzione a livello della trachea e/o dei bronchi principali, oppure nei soggetti con ostruzione di un bronco lobare quando la riapertura dello stesso sia indicata dal punto di vista clinico (es. nei casi di polmonite post-obstruttiva, per il drenaggio delle secrezioni). Presupposto essenziale per l'attuazione della terapia disostruttiva broncoscopica è che le vie aeree distali all'ostruzione siano pervie e che quindi sia possibile ripristinare la ventilazione del parenchima polmonare, mentre per contro non è indicata la disostruzione di un grosso bronco se la neoplasia infiltra ed occlude i vettori bronchiali più periferici rendendo quindi privo di efficacia l'intervento di ricanalizzazione [31].

La scelta della metodica terapeutica da applicare per la disostruzione delle vie aeree centrali dipende essenzialmente da tre fattori:

1) la necessità di ottenere un effetto immediato sui sintomi; 2) il tipo di stenosi; 3) l'esperienza dell'operatore e la disponibilità locale di strumenti.

Le tecniche di terapia broncoscopica attuabili al fine di ricanalizzare le vie aeree possono essere distinte in metodiche ad effetto immediato ed in metodiche ad effetto ritardato [17]. Le metodiche ad effetto immediato si avvalgono di strumenti in grado di rimuovere rapidamente il tessuto neofornato endobronchiale e di ripristinare immediatamente la canalizzazione tracheobronchiale. Possono essere classificate

come metodiche ad effetto immediato la resezione meccanica (rimozione del tessuto neoformato endobronchiale con l'utilizzo del broncoscopio rigido, delle pinze biottiche e dell'aspiratore), la laserterapia (utilizzo della luce laser per coagulare o distruggere, tramite la generazione di calore, il tessuto tumorale) e l'elettrocoagulazione (il calore in grado di coagulare o necrotizzare il tumore è ottenuto dal passaggio di corrente elettrica dalle sonde al tessuto) [17]. Sia il laser che l'elettrocoagulazione possono essere utilizzati in associazione alla resezione meccanica, sfruttando la capacità coagulativa che questi strumenti posseggono quando impiegati a basse potenze per devascularizzare il tessuto tumorale che viene poi rimosso con la punta del broncoscopio rigido, riducendosi così il rischio di sanguinamento. Il laser neomiodio-YAG è lo strumento più largamente utilizzato per questo tipo di trattamento, definito come "terapia broncoscopica laser-assistita" [29,30,32-35]. L'elettrocauterio, sebbene abbia un effetto più superficiale e richieda tempi maggiori per la necrosi del tessuto, può essere utilizzato con le stesse modalità del laser offrendo il vantaggio di un minor costo [36,37]. L'impiego di tecniche a rapido effetto disostruente è imperativo quando sono presenti sintomi severi in grado di mettere in pericolo la vita del paziente, come in caso di dispnea critica con rischio di soffocamento o di emottisi massiva.

Le metodiche di disostruzione bronchiale ad azione ritardata sono la crioterapia e la terapia fotodinamica. La crioterapia si basa sull'effetto citotossico delle basse temperature in grado di generare cristalli di ghiaccio all'interno delle cellule. L'effetto citocida è associato ad alterazioni vascolari per cui, ad una iniziale vasocostrizione fa seguito una vasodilatazione e la formazione di trombi all'interno dei vasi da 6 a 12 ore dopo il trattamento [16]. La necrosi non emorragica del tessuto tumorale si ha 8-15 giorni dopo la procedura che ha il vantaggio di risparmiare le strutture normali della parete bronchiale in quanto la cartilagine, scarsamente vascolarizzata, appare crioresistente [38].

La terapia fotodinamica, il cui meccanismo d'azione è stato descritto nel paragrafo sul trattamento dell'"early cancer", pur avendo dimostrato una buona capacità di ripristinare la canalizzazione delle vie aeree centrali ostruite da neoplasia [39], è scarsamente utilizzata in questo contesto clinico.

Il secondo fattore che influenza la scelta del trattamento broncoscopico di una neoplasia ostruente le vie aeree è il tipo di stenosi. Le stenosi neoplastiche tracheobronchiali possono essere sostenute esclusiva-



mente da tessuto proliferato nel lume delle vie aeree, essere determinate da infiltrazione della parete o da compressione da parte di masse peribronchiali oppure presentarsi con un aspetto misto, in cui la proliferazione endoluminale di tessuto coesiste con la infiltrazione della parete e/o con la compressione ab estrinseco. Le metodiche in grado di distruggere il tumore (laser, elettrocauterio, crioterapia) trovano indicazione quando è presente tessuto esofitico all'interno del bronco, ma non possono essere impiegate quando la stenosi è legata alla infiltrazione o alla compressione della parete. In questi casi è necessario ricorrere all'uso delle protesi. Le protesi sono dispositivi atti a stabilizzare e mantenere la pervietà della trachea e/o dei bronchi ed il loro posizionamento è indicato nelle stenosi compressive, nei casi in cui dopo terapia disostruente persista una stenosi superiore al 50% del lume bronchiale o nei casi in cui, dopo trattamento disostruttivo, vi sia una rapida tendenza alla recidiva della stenosi [17].

Esistono in commercio diversi tipi di protesi che fondamentalmente possono dividersi, in base al materiale da cui sono costituite, in silicomiche e metalliche. Le protesi silicomiche, introdotte da JF Dumon nel 1990 [40], sono quelle maggiormente utilizzate e sono costituite da un cilindro di silicone al cui esterno sono presenti dei pedicelli che ne permettono l'ancoraggio alla parete della trachea e/o dei bronchi. Sono disponibili in diverse lunghezze e diametri in rapporto alla sede in cui devono essere posizionate. Le protesi al silicone, che presentano il vantaggio di poter essere rimosse anche dopo molto tempo dalla loro inserzione, richiedono per il loro posizionamento l'utilizzo del broncoscopio rigido. Lo svantaggio principale delle protesi al silicone è quello di non adattarsi in maniera ottimale alle stenosi non rettilinee o di calibro non uniforme. Le protesi metalliche maggiormente utilizzate (Ultraflex, Boston Scientific) sono costituite da una maglia di nitinol e possono essere ricoperte da una sottile membrana polimerica che impedisce la crescita del tumore attraverso le maglie stesse. Queste protesi, autoespandibili, possono essere inserite anche con un broncoscopio flessibile e presentano il vantaggio di adattarsi meglio a stenosi non rettilinee. Per contro, una volta posizionate, la loro rimozione non è agevole e, nel lungo termine dopo il posizionamento, può risultare addirittura impossibile.

Nei casi in cui sia coinvolta la carina tracheale, l'angolo tracheobronchiale od entrambi i bronchi principali, sono disponibili le protesi cosiddette ad "Y" formate da un braccio tracheale di lunghezza variabile e da due

bracci di minor diametro per il bronco principale destro e sinistro.

Il terzo fattore coinvolto nella scelta del tipo di trattamento broncoscopico da effettuare per la disostruzione delle vie aeree centrali è legato all'esperienza dell'operatore e alla disponibilità locale di strumenti. Sebbene alcune trattamenti possano essere effettuati con l'utilizzo del broncoscopio flessibile, l'impiego del broncoscopio rigido offre indubbi vantaggi legati non solo alla possibilità di utilizzare presidi come le protesi siliconiche o le metodiche di resezione meccanica, ma anche relativi alla possibilità di controllare con maggior sicurezza possibili complicanze come il sanguinamento e l'insufficienza respiratoria.

L'efficacia della terapia broncoscopica di disostruzione nelle neoplasie delle vie aeree centrali è provata da numerosi lavori che dimostrano un significativo miglioramento della funzione respiratoria e della qualità di vita, con riduzione della sintomatologia in una percentuale di casi che varia dal 75% al 96% [17,29,41,42,43].

Il trattamento broncoscopico del cancro del polmone dovrebbe essere considerato non una terapia delle fasi avanzate di malattia ma una terapia delle localizzazioni delle vie aeree centrali, da applicare il più precocemente possibile, non in alternativa ma in stretta integrazione con i trattamenti oncologici convenzionali. Nel caso di pazienti fortemente sintomatici o con una ostruzione delle vie aeree centrali superiore al 50%, il trattamento broncoscopico dovrebbe essere considerato in prima istanza consentendo un miglioramento della sintomatologia ed una migliore possibilità di aderire ai programmi di chemio e/o radioterapia. Nei casi in cui la sintomatologia non sia severa e la riduzione del lume delle vie aeree sia inferiore al 50%, il trattamento broncoscopico potrebbe invece essere effettuato a completamento dei cicli di chemio e/o radioterapia [44].

**RACCOMANDAZIONI**

- Il trattamento broncoscopico del cancro del polmone delle vie aeree centrali (trachea e bronchi principali) è indicato, nei pazienti non chirurgici, come intervento di prima scelta nei pazienti con sintomi severi legati alla localizzazione del tumore nelle vie aeree (dispnea e/o emottisi) e/o nei casi in cui la riduzione del lume sia superiore al 50%.

LIVELLO DI EVIDENZA III B

GRADO DI RACCOMANDAZIONE B

- Il trattamento broncoscopico del cancro del polmone localizzato ai bronchi lobari è indicato, nei pazienti non chirurgici, nei casi in cui l'ostruzione determini problemi clinici rilevanti (polmoniti post-ostruttive).

LIVELLO DI EVIDENZA IV

GRADO DI RACCOMANDAZIONE C

- Il trattamento endoscopico del cancro del polmone localizzato alle vie aeree centrali è indicato, nei pazienti non chirurgici, ad integrazione e completamento dei trattamenti oncologici tradizionali quando non vi siano sintomi severi conseguenti all'ostruzione delle vie aeree e/o quando la riduzione del lume sia inferiore al 50%.

LIVELLO DI EVIDENZA III

GRADO DI RACCOMANDAZIONE B

**BIBLIOGRAFIA**

1. Kennedy TC, McWilliams A, Edell E et al. Bronchial intraepithelial neoplasia/early central airways lung cancer. ACCP Evidence-based clinical practice guidelines (2nd edition). Chest 2007; 132: 221s-233s
2. Goldstraw P. 7th edition of TNM for lung and pleural tumours. In Goldstraw P ed. "IASLC. Staging manual in thoracic oncology". Rx Press, Florida, USA, 2009; chapter 4
3. Lam S, Shibuya H. Early diagnosis of lung cancer. Clinics Chest Medicine 1999; 20: 53-61
4. Woolner LB. Pathology of cancer detected cytologically. In: National Cancer Institute Co-operative Early Lung Cancer Group: Atlas of Early Lung Cancer. Igaku-Shoin, Tokio, 1983: 107-121
5. Chhajed PN, Shibuya K, Hoshino H et al. A comparison of video and autofluorescence bronchoscopy in patients at high risk of lung cancer. Eur Respir J 2005; 25: 951-955
6. Lam S, MacAulay C, Hung J et al. Detection of dysplasia and carcinoma in situ by a lung imaging fluorescence endoscope device. J Thorac Cardiovasc Surg 1993; 105: 1035-1040
7. Lam S, Kennedy TC, Unger M et al. Localization of bronchial intraepithelial neoplastic lesions by fluorescence bronchoscopy. Chest 1998; 113: 696-702
8. Hirsh FR, Prindville SA, Miller YE et al. Fluorescence versus white-light bronchoscopy for detection of preneoplastic lesions: a randomized study. J Natl Cancer Inst 2001; 93: 1385-1391
9. Shibuya K, Fusjisawa T, Hoshino H et al. Fluorescence bronchoscopy in the detection of preinvasive bronchial lesions in patients with sputum cytology suspicious or positive for malignancy. Lung Cancer 2001; 32: 19-25
10. Haussinger K, Becker H, Stanzel F et al. Autofluorescence bronchoscopy with white light bronchoscopy compared with white light bronchoscopy alone for the detection of precancerous lesions: a European randomised controlled multicentre trial. Thorax 2005; 60: 496-503
11. Miyazawa Y, Miyazawa T, Kurimoto N et al. Endobronchial ultrasonography in the assessment of centrally located early-stage lung cancer before photodynamic therapy. Am J Respir Crit Care Med 2002; 165: 832-837
12. Koike T, Terashima M, Takizawa T et al. Surgical results for centrally located early stage lung cancer. Ann Thorac Surg 2000; 70: 1176-1179
13. Cortese DA, Pairolero PC, Bergstrahl EJ et al. Roentgenographically occult lung cancer: a ten-year experience. J Thorac Cardiovasc Surg 1983; 86: 373-380
14. Deygas N, Froudarakis M, Ozenne G et al. Cryotherapy in early superficial bronchogenic carcinoma
15. Johnson B. Second lung cancers in patients after treatment for an initial lung cancer. J Natl Cancer Inst 1998; 90: 1335-1345
16. Vergnon JM, Huber RM, Moghissi K. Place of cryotherapy, brachytherapy and photodynamic therapy in therapeutic bronchoscopy of lung cancers. Eur Respir J 2006; 28: 200-218
17. Bolliger CT, Sutedja TG, Strausz J et al. Therapeutic bronchoscopy with immediate effect: laser, electrocautery, argon plasma coagulation and stent. Eur Respir J 2006; 27: 1258-1271
18. Hayata Y, Kato H, Furuse K et al. Photodynamic therapy of 169 early stage cancers of the lung and oesophagus: A Japanese multicentre study. Laser Med Sci 1996; 11: 255-259
19. Grosjean P, Savary JF, Mizeret J et al. Photodynamic therapy for cancer of the upper aerodigestive tract using tetra(m-hydroxyphenyl) chlorin. J Clin Laser Med Surg 1996; 14: 281-287
20. Cortese D, Edell E, Kinsey J. Photodynamic therapy for early stage squamous cell carcinoma of the lung. Mayo Clin Proc 1997; 72: 595-692
21. Patelli M, Lazzari Agli L, Poletti V. Photodynamic laser therapy for the treatment of early-stage bronchogenic carcinoma. Monaldi Arch Chest Dis 1999; 54: 315-318
22. Kato H, Furukawa K, Sato M et al. Phase II clinical study of photodynamic therapy using mono-L-aspartyl chlorine and diode laser for early superficial squamous cell carcinoma of the lung. Lung Cancer 2003; 42: 103-111

23. Mathur PN, Edell E, Sutedja TG et al. Treatment of early stage non small cell lung cancer. *Chest* 2003; 123: 176s-180s
24. Van Boxem TJ, Venmans BJ, Schramel FM et al. Radiographically occult lung cancer treated with fiberoptic bronchoscopy electrocautery: a pilot study of a simple and inexpensive technique. *Eur Respir J* 1998; 11: 169-172
25. Vonk Noordegraaf A, Postmus PE, Sutedja TG. Bronchoscopic treatment of patients with intraluminal microinvasive radiographically occult lung cancer not eligible for surgical resection: a follow-up study. *Lung Cancer* 2003; 39: 49-53
26. Pasic A, Brokx HAP, Vonk Noordegraaf AV et al. Cost-effectiveness of early intervention: comparison between intraluminal bronchoscopic treatment and surgical resection for T1N0 lung cancer patients. *Respiration* 2004; 71: 391-396
27. Perol M, Caliandro R, Pommier P et al. Curative irradiation of limited endobronchial carcinomas with high dose brachytherapy: results of a pilot study. *Chest* 1997; 111: 1417-1423
28. Marsiglia H, Baldeyrou P, Lartigau E et al. High-dose-rate brachytherapy as sole modality for early-stage endobronchial carcinoma. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2000; 47: 655-672
29. Cavaliere S, Foccoli P, Toninelli C et al. Nd-YAG laser therapy in lung cancer: an 11-year experience with 2,253 applications in 1,585 patients. *J Bronchol* 1994; 1: 105-111
30. Parkin DM, Pisani P, Ferlay J. Global cancer statistics. *CA Cancer J Clin* 1999; 49: 33-64
31. Dumon JF, Shapshay S, Bourcureau J et al. Principles for safety in application of neodymium-YAG laser in bronchology. *Chest* 1984; 86: 163-168
32. Dumon JF, Rebound E, Garbe L et al. Treatment of tracheobronchial lesions by laser photoresection. *Chest* 1982; 81: 278-284
33. Unger M. Bronchoscopic utilization of the Nd:YAG laser for obstructing lesions of the trachea and bronchi. *Surg Clin North Am* 1984; 64: 931-938
34. Cavaliere S, Dumon JF. Laser bronchoscopy. In: Bolliger CT, Mathur PN, eds. *Interventional Bronchoscopy*. Karger, Basel 2000; pp.108-109
35. Lee P, Kupeli E, Mehta AC. Therapeutic bronchoscopy in lung cancer. Laser therapy, electrocautery, brachytherapy, stents and photodynamic therapy. *Clin Chest Med* 2002; 23: 241-256
36. Van Boxem T, Muller M, Venmans B et al. Nd-YAG laser vs bronchoscopic electrocautery for palliation of symptomatic airway obstruction. A cost-effectiveness study. *Chest* 1999; 116: 1108-1112
37. Coulter TD, Mehta AC. The heat is on: impact of endobronchial electrocautery on the need for Nd-YAG laser photoresection. *Chest* 2000; 118: 516-521
38. Eichler B, Savy FP, Melloni B et al. Tumoral tracheobronchial desobstruction by cryotherapy using flexible catheter. *Press Med* 1988; 17: 2138-2139
39. Moghissi K, Dixon K, Stringer MR et al. The place of bronchoscopic photodynamic therapy in advanced unresectable lung cancer: experience with 100 cases. *Eur J Cardiothorac Surg* 1999; 15: 1-6
40. Dumon JF. A dedicated tracheobronchial stent. *Chest* 1990; 97: 328-322
41. Kvale PA, Selecky PA, Prakash UBS. Palliative care in lung cancer. *ACCP Evidence-Based Clinical Practice Guidelines* (2nd Edition). *Chest* 2007; 132:368s-403s
42. Beamis JF Jr. Interventional pulmonology techniques for treating malignant large airway obstruction: an update. *Opin Pulm Med* 2005; 11: 292-295
43. Santos RS, Raftopoulos Y, Keenan RJ et al. Bronchoscopic palliation of primary lung cancer: single or multimodality therapy? *Surg Endosc* 2004; 18: 931-936
44. Bolliger CT. Multimodality treatment of advanced pulmonary malignancy. In: Bolliger CT, Mathur PN (eds). *Interventional Bronchoscopy*. Karger, Basel 2000; pp.187-196

## TRATTAMENTO DELLE COMPLICANZE TRATTAMENTO DEI VERSAMENTI PLEURICI

La presenza di versamento pleurico (VP) maligno è una complicanza comune negli stadi avanzati di varie neoplasie e presenta una incidenza annuale stimata negli Stati Uniti di circa 150.000 pazienti [1]. In pazienti con tumore del polmone primitivo, il VP si riscontra dal 7% al 15% [2-4].

Sino a qualche anno fa la presenza del VP maligno associato ad una neoplasia polmonare veniva classificata come T4 (stadio IIIB). In una recente analisi del database della IASLC (5) è stata riportata una sopravvivenza media di 488 pazienti con VP maligno comparata con altri cT4M0 di 8 mesi vs 13 mesi; il tasso di sopravvivenza a 5 anni è risultato del 2% per i pazienti con VP maligno vs il 15% delle altre categorie cT4M0. Sulla scorta di tali evidenze, la classificazione del VP maligno è stata riclassificata dalla categoria T4 alla nuova categoria M1a.

Il sintomo di esordio più comune nei pazienti con VP è la dispnea che è presente in oltre il 50% dei pazienti. Altri sintomi causati dal VP sono l'ortopnea, la tosse, ed il dolore toracico. Il meccanismo della dispnea in presenza di VP non è chiaro ma di certo alcuni fattori meccanici che influenzano la meccanica della parete toracica, la depressione del diaframma omolaterale, del mediastino, dello spazio pleurico e del polmone stesso possono contribuire all'insorgenza della dispnea [1,6,7]. La palliazione di un VP ha come fine il miglioramento della dispnea e della difficoltà respiratoria: tale risultato dipende dall'assenza dei sintomi nel lungo periodo e ciò è strettamente legato all'assenza del riformarsi del VP. E' importante comunque ricordare che le cause di dispnea in pazienti con neoplasia polmonare sono multiple (p.es., presenza di linfangite neoplastica) ed il drenaggio di un VP può anche non portare ad un adeguato miglioramento della dispnea.

Attualmente, nei paziente con VP maligno, viene esclusa la possibilità di una chirurgia estesa. La chirurgia svolge invece un importante ruolo per il trattamento palliativo che include, secondo un ordine di praticità, una o più delle seguenti tecniche 1) toracentesi; 2) posizionamento di drenaggio pleurico; 3) pleurodesi (medica - slurry o poudrage attraverso il drenaggio; chirurgica - talcaggio pleurico mediante video-toracoscopia); 4) drenaggio toracico a lungo termine; 5) shunt pleuro-peritoneale.

La toracentesi è una procedura diagnostica efficace sia nel determinare l'eziologia che nel migliorare il quadro sintomatico (dispnea). Il riscontro di cellule tumorali nel liquido pleurico in un paziente con VP associato a tumore del polmone consentirà di stadiare il paziente in stadio IV (M1a PI dissem) [5]. In questo caso il paziente sarà candidato a talcaggio pleurico. Va tuttavia ricordato che esiste un'ampia variabilità nella resa diagnostica della citologia del liquido pleurico attestandosi su valori oscillanti dal 62% al 90% [8,9].

In alcuni pazienti le ripetute toracentesi in anestesia locale possono essere un sufficiente strumento terapeutico sebbene determinino un aumento del rischio di pneumotorace, versamenti oculati ed empiema e possono creare discomfort nel paziente. Il volume di liquido rimosso con la toracentesi iniziale non dovrebbe essere superiore a 1-1.5 litri. Il drenaggio di un quantitativo maggiore di liquido pleurico potrebbe essere associato ad edema polmonare da riespansione soprattutto se coesiste un'ostruzione bronchiale [1]. La toracentesi ripetuta è una opzione terapeutica per quei pazienti con scarso performance status ed una breve aspettativa di vita.

Il posizionamento di un piccolo drenaggio pleurico, che viene eseguito in anestesia locale, può essere considerato un'alternativa alla toracentesi sia per fini terapeutici che diagnostici. Il drenaggio pleurico consentirà la fuoriuscita del liquido pleurico, e quindi un miglioramento della sintomatologia, e, nel contempo, la possibilità di accertare la presenza di una neoplasia M1a che potrà essere trattata con talcaggio pleurico in video toracosopia.

In casi particolari di VP maligno (paziente con scadute condizioni generali e non candidabile ad intervento chirurgico di talcaggio pleurico) è possibile eseguire una pleurodesi chimica tramite il drenaggio pleurico stesso (slurry). La percentuale di successo di tale trattamento è comunque dell'ordine del 60%-90%. L'instillazione di chemioterapici o di altri agenti chimici nel cavo pleurico attraverso il drenaggio pleurico ai fini del raggiungimento della pleurodesi era una procedura in voga nei decenni passati ma non più utilizzata su ampia scala per la ridotta percentuale di successo.

Il talcaggio pleurico è la procedura terapeutica chirurgica più comunemente utilizzata e più efficace per il trattamento del VP maligno. Per tale procedura viene usato il talco privo di asbesto. Il metodo di somministrazione intrapleurica più comune è il "talc poudrage" che si esegue sotto visione toracosopica. La tecnica consiste nel drenaggio

completo del liquido pleurico, completo collasso del parenchima polmonare seguito dall'insufflazione sulla superficie pleurica parietale e viscerale di talco (da 4gr a 8gr). Uno o due drenaggi pleurici sono quindi posizionati per l'aspirazione a cui consegue la riespansione polmonare. Il tasso globale di successo (risposta completa e parziale) per il talcaggio pleurico è > 90% (range 88%-100%) [10,11-13]. Un'ampia revisione sistemica del Cochrane Database Systemic Review (14) eseguita su 1499 pazienti ha evidenziato come il talco sia l'agente sclerosante più efficace per la pleurodesi. Il rischio relativo di morte era del 1.19 (95% CI, 0.08 – 1.77) per il talco paragonato alla bleomicina, tetraciclina, e tubo di drenaggio [14]. Rimane aperto il dibattito sul rischio di insufficienza respiratoria dopo talcaggio e sulla differenza dei risultati e delle complicanze tra talc slurry e talc poudrage.

Il talcaggio pleurico non è scevro da complicanze. Gli effetti avversi più comunemente riportati sono il dolore e la febbre [10]. L'instillazione intrapleurica di agenti sclerosanti è associata a toroalgie e discomfort in oltre il 40% dei pazienti [15,16].

Il posizionamento di un drenaggio pleurico a lunga permanenza è una delle opzioni per il drenaggio a lungo termine del VP [17-19]. Questa tecnica è efficace nel controllare VP recidivi e sintomatici in pazienti selezionati. Dopo il posizionamento del catetere sotto guida TAC o fluoroscopia, il paziente viene istruito come drenare il liquido dal sacchetto di raccolta.

Il posizionamento di uno shunt pleuro-peritoneale è un tecnica alternativa al trattamento del VP maligno refrattario alla pleurodesi chimica (sia medica che chirurgica) [20-22] di cui possono beneficiare anche pazienti con polmone intrappolato associato a carcinosi pleurica viscerale. Il sistema di shunt è costituito da una camera valvolata contenente due valvole unidirezionali con due cateteri fenestrati pleurico e peritoneale connessi ad esse. Il posizionamento dello shunt avviene mediante toracosopia o minitoracotomia. Il sistema viene attivato manualmente mediante pressione sulla valvola; in molti casi il sistema non è efficace per la mancata capacità da parte del paziente di esercitare sulla valvola, per oltre 100 volte al giorno, la pressione necessaria per vincere la pressione positiva peritoneale. Tale tecnica è gravata tuttavia dal rischio di numerose complicanze (occlusione, erosione cutanea, infezione, etc). La presenza di infezione pleurica, di localizzazioni pleuriche multiple e l'incapacità di comprimere la camera valvolata rappresentano le controindicazioni all'uso di questo dispositivo.



In alcuni rari casi, i pazienti con dispnea dovuta a VP multiloculato resistenti al trattamento con semplice posizionamento di drenaggio pleurico, l'instillazione intrapleurica di un agente fibrinolitico è stata più volte raccomandata [23-25]. Tale procedura migliora il drenaggio di liquido pleurico, il risultato radiologico e la palliazione dei sintomi.

Il trattamento di scelta per il VP dovuto a tumore del polmone a piccole cellule è la chemioterapia sistemica. Molti pazienti rispondono al trattamento chemioterapico con la risoluzione della dispnea e del VP. Il ruolo della radioterapia è molto limitato. Se il versamento pleurico è determinato da adenopatie mediastiniche, come nel linfoma, la radioterapia mediastinica può risultare la strategia terapeutica adeguata. La chemioterapia endovenosa associata a quella intrapleurica e la radioterapia polmonare sono stati utilizzati per il trattamento del VP maligno [26].

Il VP paramaligno è un VP non direttamente causato dalla localizzazione neoplastica a livello pleurico ma pur sempre correlato al tumore primitivo polmonare [1]. Le cause più comuni includono la polmonite post-ostruttiva complicata da versamento parapneumonico; chilotorace dovuto all'ostruzione del dotto toracico; embolia ed infarto polmonare; radioterapia e chemioterapia. In oltre, i pazienti con tumore del polmone possono presentare VP dovuti a patologie non neoplastiche concomitanti (insufficienza cardiaca congestizia, insufficienza renale, ipo-proteinemia). La terapia della patologia di base dovrebbe migliorare e risolvere il VP.

## RACCOMANDAZIONI

- **Nei pazienti con tumore del polmone e VP sintomatico si raccomanda come prima procedura l'esecuzione di una toracentesi o il posizionamento di un piccolo drenaggio pleurico al fine di migliorare la sintomatologia e cercare di ottenere una diagnosi citologica; di seguito, si raccomanda, laddove le condizioni cliniche lo permettano, l'esecuzione di una toracosopia associata a biopsie pleuriche parietali e pleurodesi (talcaggio pleurico).**

LIVELLO DI EVIDENZA IA

GRADO DI RACCOMANDAZIONE A

**BIBLIOGRAFIA**

1. American Thoracic Society. Management of malignant pleural effusions. *Am J Respir Crit Care Med* 2000;162:1987-2001.
2. Cohen S, Hossain SA. Primary carcinoma of the lung: a review of 417 histologically proved cases. *Dis Chest* 1966;49:67-74.
3. Emerson GL, Emerson MS, Sherwood CE. The natural history of carcinoma of the lung. *J Thorac Surg* 1959;37:291-304.
4. Johnston WW. The malignant pleural effusion: a review of cytopathologic diagnosis of 584 specimens from 472 consecutive patients. *Cancer* 1985;56:905-909.
5. Dettterbeck FC, Boffa DJ, Tanoue LT. The new lung cancer staging system. *Chest* 2009;136:260-271.
6. Estenne M, Yernault JC, De Troyer A. Mechanism of relief of dyspnoea after thoracentesis in patients with large pleural effusions. *Am J Med* 1983;74:813-819.
7. Light RW, Stansbury DW, Brown SE. The relationship between pleural pressures and changes in pulmonary function after therapeutic thoracentesis. *Am J Respir Crit Care Med* 1986;133:658-661.
8. Lodenkemper R. Thoracoscopy – state of the art. *Eur. Respir J* 1998;11:213-221.
9. Prakash UB, Reiman HM. Comparison of needle biopsy with cytologic analysis for the evaluation of pleural effusion: analysis of 414 cases. *Mayo Clin Proc* 1985;60:158-164.
10. Walker-Renard PB, Vaughan LM, Sahn SA. Chemical pleurodesis for malignant pleural effusions. *Ann Intern Med* 1994;120:56-64.
11. Marrazzo A, Noto A, Casa L, et al. Video-thoroscopic surgical pleurodesis in the management of malignant pleural effusion: the importance of an early intervention. *J Pain Symptom Manage* 2005;30:75-79.
12. Weissberg D, Ben-Zeev I. talc pleurodesis: experience with 360 patients. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1993;106:689-695.
13. Cardillo G, Facciolo F, Carbone L, et al. Long-term follow-up of video-assisted talc pleurodesis in malignant recurrent pleural effusions. *Eur. J Cardiothorac Surg* 2002;21:302-5.
14. Shaw P, Agarwal R. Pleurodesis for malignant pleural effusions. *Cochrane database of Systemic Reviews* 2006;1.
15. Pulsiripunya C, Yunchaiud P, Pushpakom R, et al. The efficacy of doxycycline as a pleural Sclerosing agent in malignant pleural effusion: a prospective study. *Respirology* 1996;1:69-72.
16. Robinson LA, Fleming WH, Galbraith TA. Intrapleural doxycycline control of malignant pleural effusions. *Ann Thorac Surg* 1993;55:1115-1121.
17. Chen YM, Shih JF, Yang KY, et al. Usefulness of pig-tail catheter for palliative drainage of malignant pleural effusions in cancer patients. *Support Care Cancer* 2000;8:423-426.
18. Tremblay A, Michaud G. Single-center experience with 250 tunnelled pleural catheter insertions for malignant pleural effusion. *Chest* 2006;129:362-368.
19. Putnam JB, Walsh GL, Swisher SG et al. Outpatient management of malignant pleural catheter. *Ann Thorac Surg* 2000;69:369-375.
20. Dresler CM, Olak J, Herndon JE II, et al. Phase III intergroup study of talc poudrage vs talc slurry sclerosis for malignant pleural effusion. *Chest* 2005;127:909-15.
21. Schulze M, Boehle AS, Kurdow R, et al. Effective treatment of malignant pleural effusion by minimal invasive thoracic surgery: thorascopic talc pleurodesis and pleuroperitoneal shunts in 101 patients. *Ann Thorac Surg* 2001;71:1809-1812.

22. Petrou M, Kaplan D, Goldstraw P. Management of recurrent malignant pleural effusions: the complimentary role talc pleurodesis and pleuroperitoneal shunting. *Cancer* 1995;75:801-805.
23. Antunes, G, Neville, E, Duffy, J, et al. BTS guidelines for the management of malignant pleural effusions. *Thorax* 2003;58:29-38.
24. Davies CW, Traill ZC, Gleeson FV, et al. Intrapleural streptokinase in the management of malignant multiloculated pleural effusions. *Chest* 1999;115:729-733.
25. Gilkeson RC, Silverman P, Haaga JR. Using urokinase to treat malignant pleural effusions. *Am J Roentgenol* 1999;173:781-783.
26. Su WC, Lai WW, Chen HH, et al. Combined intrapleural and intravenous chemotherapy, and pulmonary irradiation, for treatment of patients with lung cancer presenting with malignant pleural effusion: a pilot study. *Oncology* 2003;64:18-24.

## TRATTAMENTO DELLE COMPLICANZE TRATTAMENTO DELLE METASTASI OSSEE

Il tumore del polmone è la terza causa di tutte le metastasi ossee cancro-correlate ed un paziente che ne è affetto ha circa il 40% [1] di probabilità di sviluppare metastasi scheletriche durante il decorso della propria patologia. Studi autoptici hanno evidenziato metastasi ossee nel 30-55% dei pazienti deceduti per questa malattia [2]. Si sta osservando un progressivo aumento dell'incidenza delle metastasi ossee correlato alla maggiore sopravvivenza del malato oncologico favorita da terapie sempre più efficaci disponibili in tutte le linee di trattamento [3]. Circa il 25% dei pazienti affetti da metastasi ossee rimane asintomatico e spesso la diagnosi si pone casualmente a seguito di esami eseguiti per altri motivi o durante la stadiazione del tumore primitivo [4]. Nel restante 75% le localizzazioni ossee sono responsabili di una serie di complicanze definite eventi scheletrici correlati (SREs) [5,6] di cui il dolore è il sintomo più frequente.

Appartengono alla categoria degli SRE la frattura patologica, la radioterapia su un segmento osseo, la chirurgia ortopedica, la compressione midollare determinante parestesie, incontinenza o paralisi.

Gli eventi scheletrici e il dolore concorrono al peggioramento della qualità di vita del paziente, riducendone l'autonomia funzionale, peggiorandone lo stato psico-emozionale e incrementano la mortalità anche nelle neoplasie polmonari. Infatti, un paziente affetto da un tumore del polmone che sviluppa un SRE presenta una sopravvivenza ridotta del 50% rispetto a quella di un paziente con malattia metastatica senza SRE[3]. Inoltre, nonostante l'assenza di dati sulla sopravvivenza di pazienti con metastasi ossee da neoplasia primitiva del polmone, non sembra essere errato traslare l'evidenza fornita dagli studi sugli altri tumori solidi in cui la presenza di metastasi ossee, in assenza di metastasi viscerali, si associa ad una maggiore sopravvivenza rispetto ai pazienti che presentano metastasi epatiche e cerebrali [7,8]. Pertanto, obiettivo primario della terapia delle metastasi ossee è di prevenire gli SREs al fine di ottenere un controllo del dolore correlato, il conseguimento di una buona qualità di vita del paziente e, potenzialmente, una riduzione del rischio di morte. Gli approcci tradizionali per il trattamento dei pazienti affetti da neoplasie polmonari con metastasi

ossee comprendono le terapie antineoplastiche sistemiche (chemioterapia e/o terapia biologica) ed approcci locali, come la radioterapia e la chirurgia ortopedica, che possono essere programmate, meglio se da un'équipe multidisciplinare, in associazione con le terapie di supporto o palliative.

In aggiunta, in questi ultimi anni, è stato introdotto nella pratica clinica l'utilizzo dei bifosfonati come opzione terapeutica efficace nella prevenzione delle complicanze scheletriche associate alle metastasi ossee e nella riduzione del dolore correlato. Per verificare l'efficacia dei bifosfonati nel raggiungimento di tali obiettivi vengono utilizzati parametri specifici di efficacia. Ad esempio, il numero di pazienti con il primo SRE o il tempo al primo SRE sono end-points oggettivi che forniscono valutazioni surrogate dell'efficacia del trattamento [9].

### **Diagnosi e monitoraggio delle metastasi ossee.**

Le attuali raccomandazioni dell'ESMO suggeriscono di sottoporre tutti i pazienti che presentano dolore osseo o caratteristiche cliniche compatibili con la presenza di metastasi ad una scintigrafia ossea [10]. Questo, poichè nello stadio iniziale le metastasi ossee possono essere asintomatiche, comportando una tardiva diagnosi delle stesse e, di conseguenza, la perdita di un'efficace opportunità terapeutica [11,12]. Infatti, pazienti con metastasi ossee asintomatiche possono ricevere un beneficio maggiore quando trattati precocemente con bifosfonati rispetto ai pazienti trattati al momento dello sviluppo di lesioni ossee sintomatiche, come dimostrato da studi condotti su pazienti con metastasi ossee da tumore prostatico [13].

Pertanto, nelle fasi stadiali di pazienti affetti da tumore del polmone è fortemente raccomandata l'esecuzione di uno screening per la valutazione della presenza di metastasi ossee al fine di diagnosticare le lesioni asintomatiche e di intraprendere da subito il miglior percorso terapeutico. A tal proposito, la tomografia ad emissione di positroni (PET) presenta la miglior accuratezza diagnostica, seguita dalla scintigrafia, dalla TC e dalla RM ossea [4,14].

**Il ruolo della terapia medica nel trattamento delle metastasi ossee.**

Caratteristiche peculiari delle lesioni ossee da carcinoma polmonare non a piccole cellule (NSCLC) sono:

- *la dolorabilità*: un'importante sintomatologia dolorosa accompagna i pazienti con neoplasia polmonare più frequentemente dei pazienti affetti da tumori mammari e prostatici [15];
- *l'elevata frequenza di ipercalcemia*: soprattutto in presenza di istiotipo squamoso;
- *la prognosi infausta*: la mediana di sopravvivenza dalla diagnosi

Lo studio registrativo dell'utilizzo dell'acido zoledronico in pazienti con metastasi ossee da tumore solido è quello pubblicato nel 2004 da Rosen et al. [16]. In tale trial di fase III, in cui la somministrazione di acido zoledronico veniva confrontata a quella di placebo, erano stati arruolati 507 pazienti di cui 249 con NSCLC e 36 con carcinoma del polmone a piccole cellule (SCLC).

Nella coorte generale la somministrazione di acido zoledronico ha significativamente ridotto la percentuale di pazienti che vanno incontro ad almeno un SRE (39% vs 48%;  $p=0.039$ ) [16]. Inoltre, l'acido zoledronico ha significativamente ridotto l'incidenza annuale di SREs (1.74 per anno vs 2.71;  $p=0.012$ ) e ha dilatato il tempo mediano alla comparsa del primo SRE (236 giorni vs 155;  $p=0.009$ ) [16].

Alla "multiple event analysis" secondo Andersen e Gill la riduzione del rischio di complicanze scheletriche durante trattamento con acido zoledronico verso placebo è stata del 31% (relative risk [RR] 0.693;  $p = 0.003$ ) [16]. In un'analisi esplorativa dello studio di fase III con acido zoledronico svolta in pazienti con NSCLC ed altri tipi di tumori solidi, i pazienti con precedente SRE presentavano un rischio aumentato del 41% di andare incontro ad un altro SRE durante la durata dello studio se confrontati con pazienti che non avevano ancora sperimentato alcun SRE ( $p = 0.036$ ) [17].

"Alla multiple event analysis" secondo Andersen e Gill, in pazienti con precedente episodio di SRE l'acido zoledronico ha consentito una significativa riduzione del 31% del rischio di sviluppare SREs durante la durata dello studio ( $p = 0.009$ ) riducendo anche il tasso di morbilità scheletrica (1.96 vs 2.81 per anno vs placebo;  $p=0.030$ ) [17]. Inoltre, l'acido zoledronico ha significativamente prolungato il tempo mediano a comparsa del primo SRE di circa 4 mesi (215 vs 106 giorni;  $p = 0.011$ ) [17]. Questo studio ha, pertanto, suggerito che la somministrazione di acido zoledronico è efficace in pazienti ad alto rischio di com-

plicanze scheletriche ed è vantaggiosa dopo un primo SRE. Pertanto, i bifosfonati (acido zoledronico) possono essere presi in considerazione nel trattamento di pazienti con metastasi ossee da carcinoma del polmone con l'obiettivo di ridurre la probabilità di andare incontro a complicanze scheletriche. Occorre, tuttavia, considerare come la cattiva prognosi di questi pazienti possa rendere non strettamente necessario il loro impiego in tutti i pazienti e, pertanto, occorre fare una attenta valutazione dei costi e benefici.

### **Raccomandazioni riguardanti l'utilizzo di acido zoledronico.**

I bifosfonati sono quasi completamente reni escreti per via renale. Ciò suggerisce, nel momento del loro uso, di fare attenzione alle condizioni di disidratazione e di patologie renali preesistenti, all'uso concomitante di farmaci nefrotossici ed al rispetto dei corretti tempi di infusione. L'acido zoledronico è l'unico bifosfonato approvato in Europa per il trattamento di metastasi ossee in pazienti con tumore del polmone. Prima di ogni somministrazione è fortemente raccomandata la valutazione della creatinina sierica e della clearance della creatinina. Adeguamento dei dosaggi sono consigliati in pazienti con insufficienza renale lieve-moderata, mentre la somministrazione è sconsigliata in pazienti con insufficienza renale severa. Sebbene l'osteonecrosi della mandibola sia un evento avverso piuttosto raro, è consigliata un'accurata visita odontostomatologica ed una bonifica del cavo orale prima della somministrazione di acido zoledronico. Sono consigliabili controlli odontostomatologici periodici anche durante il periodo di trattamento con acido zoledronico. Ripamonti et al, hanno dimostrato come attuando misure preventive di igiene orale l'incidenza di osteonecrosi della mandibola sia passata dal 3.2% al 1.3% [18].

### **Marker predittivi di risposta all'utilizzo dei bifosfonati.**

I metodi convenzionali per la diagnosi e la valutazione degli SREs sono imprecisi e consentono di rilevare alterazioni scheletriche già consolidate. Per questo motivo, è mandatorio lo sviluppo di metodi semplici, rapidi e sensibili per l'individuazione precoce di un patologico rimaneggiamento osseo e per il monitoraggio precoce di una progressione tumorale [19]. In effetti, il marker ideale del metabolismo osseo dovrebbe essere abbastanza sensibile per identificare i pazienti con metastasi ossee conclamate o ad alto rischio di sviluppare metastasi ossee non ancora clinicamente evidente, e abbastanza specifico per monito-

rare la “bone health” [19]. La presenza di metastasi ossee si associa ad un danneggiamento del collagene di tipo I, principale costituente delle ossa di matrice organica, con la conseguente liberazione di molecole di degradazione, come piridinolina, deossipiridinolina, N-telopeptide terminale del procollagene tipo I (NTX), rilevabile nelle urine, e C-telopeptide terminale del procollagene tipo I, dosabile nel sangue.

La rilevazione di questi marcatori nel sangue o nelle urine è associata alla presenza ed all'estensione di metastasi ossee, alla prognosi e forse alla risposta al trattamento farmacologico [20]. Infatti, i pazienti affetti da metastasi ossee che presentano elevati valori di NTX e CTX hanno un rischio notevolmente aumentato di SREs, progressione ossea di malattia e morte in confronto a quelli con bassi livelli ( $p = 0,011$  per ciascuna) [21].

I bifosfonati, inibendo l'azione osteolitica degli osteoblasti consentono una riduzione dei marker di riassorbimento osseo [22,23]. Una normalizzazione dei livelli urinari e sierici di NTX e CTX a seguito della somministrazione rispettivamente di pamidronato e acido zoledronico è stata associata ad una efficace azione palliativa, [24] ad un importante ritardo nella progressione della malattia ossea [25] e ad una tendenza allo sviluppo di un minor numero di fratture patologiche [25].

Inoltre, la diminuzione dei livelli di NTX ottenuta con la somministrazione di acido zoledronico è stata nettamente associata ad un più lungo tempo alla progressione della lesione ossea [26]. Una recente revisione della letteratura pubblicata da Coleman et al. [19] ha concluso che, sebbene i marcatori biochimici del metabolismo osseo possano permettere l'identificazione di pazienti con metastasi ossee a rischio di sviluppare SRE o di andare incontro a decesso, allo stato attuale delle conoscenze non possono predire i risultati clinici del singolo paziente. Tuttavia, vi sono prove per il valore prognostico di alcuni marcatori del metabolismo osseo.

Ad esempio, elevati livelli basali di NTX rappresentano un indice prognostico negativo per i pazienti con metastasi ossee da tumori solidi o mieloma multiplo per lo sviluppo di SRE e di sopravvivenza globale [27]. Dunque, il dosaggio dei marcatori di riassorbimento osseo ha dimostrato di essere utile come fattore prognostico nella gestione dei pazienti con metastasi ossee in trattamento con bisfosfonati e, potenzialmente anche come fattore predittivo di risposta al trattamento con bisfosfonati.



## **Il denosumab**

Il denosumab è un anticorpo monoclonale completamente umano che inibisce il ligando del receptor activator of nuclear factor kappa-B (RANKL) impedendone la sua interazione con RANK con conseguente blocco dell'attività di riassorbimento osseo da parte degli osteoclasti [28]. Il denosumab è indicato per il trattamento dell'osteoporosi postmenopausale, per il trattamento della perdita ossea associata a terapia ormonale ablativa in uomini con cancro alla prostata ad aumentato rischio di fratture. Negli uomini con cancro alla prostata in trattamento con terapia ormonale ablativa.

Due studi di fase III, condotti in pazienti con metastasi ossee da carcinoma della mammella e della prostata, hanno dimostrato la non inferiorità di denosumab rispetto all'acido zoledronico in termini di prevenzione di SREs [29, 30]. In uno studio di fase III sono stati randomizzati 1776 pazienti con metastasi ossee da tumori solidi (escluso il carcinoma della mammella e della prostata) e mieloma multiplo. I pazienti potevano ricevere denosumab 120 mg sottocute o acido zoledronico 4 mg endovena, ogni 4 settimane. Il denosumab non si è dimostrato inferiore rispetto all'acido zoledronico in tempo al primo SRE, obiettivo primario dello studio [31]. Nell'analisi di sottogruppo di 801 pazienti con carcinoma del polmone arruolati in questo studio, il denosumab si è dimostrato in grado di migliorare la sopravvivenza mediana (8.9 versus 7.7 mesi) [32]. Chiaramente, ulteriori studi prospettici sono necessari per poter meglio definire il ruolo del denosumab nell'impattare sulla sopravvivenza dei pazienti affetti da carcinoma del polmone con metastasi ossee. Il denosumab è gravato degli stessi effetti collaterali dell'acido zoledronico con una simile tollerabilità come riportato dagli studi di confronto [29-31].

## **Il ruolo della radioterapia nel trattamento delle metastasi ossee**

Non esistono studi in cui sia stato indagato il ruolo della radioterapia (RT) nel trattamento di metastasi ossee da sole neoplasie del polmone, tuttavia la quasi totalità dei lavori presi in considerazione analizzano il trattamento di metastasi ossee da tumori solidi in cui sono ben rappresentati quelli del polmone.

La RT induce un effetto antalgico nel 75-85% dei casi, permettendo nel 30-50% dei casi un totale abbandono degli analgesici ed un recupero della funzionalità del segmento scheletrico coinvolto. In alcuni casi all'inizio del trattamento può comparire un passeggero incremento del

dolore, causato dall'edema radioindotto e dalla conseguente compressione dei tessuti sani vicini. Questo evento è più frequente per lesioni estese e/o per dosi elevate per singola frazione. Il tempo di risposta del dolore alla RT è variabile: nel 25% dei casi questa avviene entro 2 giorni dall'inizio della RT (risposta precoce), nel 50% entro le 4 settimane dal termine del trattamento, e nella restante percentuale dei pazienti più tardivamente. La durata mediana della risposta varia da 11 a 29 settimane [33].

Tra gli anni '80 e '90 sono stati condotti degli studi randomizzati che hanno valutato diversi regimi di trattamento ipofrazionati [34] dimostrando che si può ottenere lo stesso effetto terapeutico utilizzando frazionamenti e dosi totali meno tossiche. Una meta-analisi del 2003 [35] ha valutato 11 studi per un totale di 3435 pazienti dimostrando che la RT in singola frazione presenta una più alta percentuale di ritrattamenti con il 21.5% vs il 7.4% dei pazienti nel braccio di RT multifrazionata. Inoltre dall'analisi accurata di 5 studi [36-41] che riportano i risultati relativi alle fratture patologiche su un totale di 2476 pazienti l'incidenza di fratture patologiche è stata più alta nei pazienti sottoposti a RT con frazione singola di 8 Gy (3%) versus quelli trattati con trattamento multifrazionato, 20 Gy in 5 frazioni o 30 Gy in 10 frazioni. La differenza tuttavia non è risultata statisticamente significativa. Va tuttavia notato che nella pratica clinica la maggioranza dei radioterapisti a livello nazionale ed internazionale continuano ad adottare l'ipofrazionamento (3-30 Gy, 4 – 20 Gy) piuttosto che la dose unica di 8 Gy.

Questo atteggiamento può trovare una spiegazione nel fatto che in genere gli studi randomizzati di fase III a favore del frazionamento unico non sono considerati definitivi perché non "doppio-cieco" e perché privi di una valutazione della qualità di vita. La percentuale di ritrattamento è risultata significativamente più alta dopo trattamento in seduta unica. In questi casi è infatti maggiore la possibilità di dover re-intervenire a causa della più elevata incidenza di ricomparsa del sintomo dolore già un mese dopo la fine del primo trattamento [39].

La possibilità di effettuare un "retreatment" va valutata in base alle modalità tecniche del precedente trattamento e del segmento osseo interessato (in funzione degli organi a rischio esposti). Non ci sono studi randomizzati che consentano di definire quale sia la dose ottimale per il "retreatment" delle metastasi ossee. Jeremic et al [41] hanno dimostrato l'efficacia del ritrattamento con una singola frazione di 4 Gy in 135 pazienti sottoposti precedentemente ad un trattamento monofra-

zionato. Senza significativa tossicità, il ritrattamento ha consentito di ottenere una risposta globale nel 73% dei pazienti, completa nel 28%. In particolare i pazienti che avevano avuto una risposta positiva al primo trattamento presentavano maggiori benefici clinici dopo reirradiazione.

La compressione midollare metastatica (CMM) è caratterizzata da una sintomatologia dolorosa ingravescente a cui si associano deficit motori e sensoriali ed incontinenza sfinterica.

La diagnosi e la terapia precoci della CMM rappresentano i principali fattori predittivi per la risposta al trattamento. Infatti i pazienti che alla diagnosi sono in grado di deambulare e non accusano disturbi sfinterici, hanno una più alta probabilità di mantenere il proprio status e una più lunga sopravvivenza dopo terapia [42-47].

Pur non esistendo studi randomizzati su metastasi ossee da tumore del polmone, in genere nei pazienti con CMM e aspettativa di vita superiore a 6 mesi si tende ad utilizzare ipofrazionamenti del tipo 3 Gy per 10 frazioni fino a 30 Gy in 2 settimane ovvero 4 Gy per 5 frazioni consecutive fino a 20 Gy.

Di contro nei rimanenti pazienti, quelli a prognosi sfavorevole che rappresentano la maggioranza dei casi, è stato dimostrato che il bifrazionamento della dose (8 Gy x 2 in una settimana) ovvero la dose unica di 8 Gy sono efficaci e scervi da danno midollare iatrogeno quanto i frazionamenti più prolungati [48,49]. In caso di CMM recidivante, considerando il potenziale danno iatrogeno midollare di una re-irradiazione, è fondamentale selezionare accuratamente i pazienti che possono giovarsene.

La mielopatia indotta da radiazioni ionizzanti può comparire nel giro di mesi o anni (6 mesi – 7 anni) dopo la prima RT [50].

E' preferibile eseguire una re-irradiazione nei pazienti senza deficit neurologici motori e con neoplasie primitive a prognosi favorevole (tumori della mammella, della prostata, mielomi, seminomi e linfomi) impiegando schemi terapeutici con frazionamenti convenzionali (2 Gy frazione fino alla dose totale di 20-24 Gy).

Nel caso di pazienti con deficit neurologici (paresi o paraplegia) e neoplasie primitive favorevoli ovvero in quelli ancora deambulanti ma con istologie primitive sfavorevoli può essere ancora proponibile una re-irradiazione utilizzando però regimi di ipofrazionamento (8 Gy per 2 fino a 16 Gy in una settimana ovvero 8 Gy in dose unica) [51].

### **Il ruolo della chirurgia nel trattamento delle metastasi ossee.**

Non esistono studi clinici in cui sia stato analizzato il ruolo della chirurgia nel trattamento delle metastasi ossee esclusivamente secondarie a neoplasie del polmone, tuttavia la quasi totalità dei lavori (per la maggior parte casistiche di singoli centri) presi in considerazione analizzano il trattamento di metastasi ossee da tumori solidi in cui sono ben rappresentate quelle del polmone. Nel trattamento chirurgico delle lesioni metastatiche all'osso risulta cruciale la determinazione dell'approccio corretto e del timing chirurgico tenendo ben presente la non prescindibilità dalla prognosi e qualità di vita residua. Gli obiettivi principali del trattamento delle metastasi scheletriche sono:

- la prevenzione e la cura delle fratture patologiche delle ossa lunghe principali;
- la prevenzione e la cura della compressione midollare spinale;
- il controllo del dolore; la preservazione o il ripristino della funzione articolare.

Si raccomanda comunque, in presenza di qualsiasi dubbio diagnostico, di eseguire una biopsia della lesione ossea al fine di pianificare il trattamento chirurgico più corretto che, ovviamente, deve prendere in considerazione:

- i principali fattori prognostici della malattia metastatica: le caratteristiche biologiche, l'aspettativa di sopravvivenza, l'estensione della malattia, il performance status del paziente, l'intervallo libero da malattia;
- le caratteristiche biomeccaniche del segmento osseo coinvolto: osso lungo o corto, sede e dimensioni della lesione, tipo di lesione, litica o addensante;
- eventuale trattamento non chirurgico (chemio- o radioterapico) precedente e/o concomitante o alternativo.

Sulla base dei parametri suddetti, recentemente i pazienti con metastasi ossee (eccetto colonna vertebrale) da tumori solidi sono assegnati ad una di quattro classi [52]:

**Classe 1:** *metastasi solitarie, di tumore primitivo a buona prognosi e di intervallo libero da malattia superiore ai 3 anni.*

Il trattamento chirurgico deve comprendere l'asportazione della lesione metastatica con margini i più ampi possibile e la ricostruzione stabile del segmento operato.

**Classe 2:** *frattura patologica nelle ossa lunghe principali (omero, radio, ulna, femore e tibia).*

**Classe 3:** *rischio imminente di frattura patologica in ossa principali sotto carico (collo del femore, regione sottotrocanterica e sovracondiloidea).*

Sia per la classe 2 che 3 le modalità di trattamento sono strettamente dipendenti dal segmento osseo interessato e dalla localizzazione della lesione metastatica a livello delle ossa lunghe.

Nella maggioranza dei casi si agisce eseguendo un'asportazione intralesionale del tumore o una resezione del segmento osseo interessato seguito da riempimento con cemento acrilico e/o mezzi di osteosintesi eventualmente rinforzati con chiodo endomidollare e cemento.

**Classe 4:** *lesioni metastatiche osteoblastiche, lesioni osteolitiche o miste in ossa non sottoposti a carico (perone, coste, clavicola), lesioni osteolitiche nelle ossa lunghe non a rischio imminente di frattura, lesioni dell'ala iliaca, arco pelvico anteriore o scapola, pazienti in cui l'estensione della lesione richiederebbe l'amputazione dell'arto.*

Il primo approccio deve essere di tipo conservativo e solo in caso di frattura patologica o lesione a rischio di frattura o di dolore persistente, dopo le terapie non invasive, verranno trattati chirurgicamente.

La colonna vertebrale rappresenta la localizzazione più frequente di metastasi dello scheletro [53].

Le lesioni classicamente tendono ad interessare la porzione posteriore del corpo vertebrale, ed in un secondo momento si possono estendere alla porzione anteriore del corpo vertebrale ed alle strutture posteriori [54].

La RT (con associato uso di ortesi) viene indicata come trattamento di prima linea quando i tumori sono radiosensibili ed in condizioni di lesioni stabili, in caso di quadro neurologico stabile o in caso di pazienti con compressioni midollari prolungate e ridotta aspettativa di vita [55]. Obiettivi del trattamento chirurgico sono il trattamento di dolore, dell'instabilità segmentaria e/o delle compressioni sulle strutture neurologiche.

Le indicazioni chirurgiche devono essere limitate in quanto solo pazienti selezionati possono beneficiare dal trattamento chirurgico, mentre altri possono necessitare di RT ed ortesi o RT adiuvante postoperatoria [56,57]. La chirurgia deve esser "curativa" nei pazienti ad ottima prognosi e stato generale e con lesione metastatica isolata. In questi casi la lesione viene trattata come un tumore primitivo dello scheletro con exeresi "en bloc" [58].

## INDICAZIONI RELATIVE PER CHIRURGIA O RT COME TRATTAMENTO PRIMARIO IN CASO DI FRATTURA VERTEBRALE PATOLOGICA [57]

Terapia Radiante	Chirurgia
Tumore radiosensibile	Frammento osseo retropulso che provoca compressione neurale
Tumore moderatamente radioresponsivo in pazienti con minimo deficit neurologico/dolore limitato	Deformità spinale che provoca dolore e/o compressione neurologica
Compressione neurale epidurale isolata	Instabilità spinale da distruzione ossea e/o legamentosa
Dolore locale isolato	Deficit neurologico progressive e non stabilizzato
Aspettativa di vita minore di tre mesi	Non risposta alla radioterapia: recidiva /progressione o deficit neurologico progressivo durante RT
Scarso candidato all'intervento chirurgico	Primitività sconosciuta
Deficit neurologico completo	

**Compressione spinale**

Il paziente con metastasi spinali deve essere considerato per l'intervento appena insorge un deficit neurologico.

Genericamente infatti, nei pazienti in cui non sia presente un danno neurologico in atto è ragionevole pensare ad un trattamento conservativo con ortesi e RT  $\pm$  chemioterapia.

Unica eccezione è rappresentata da pazienti con lesione singola a buona prognosi, in cui è ragionevole pensare ad un trattamento chirurgico anche in caso di assenza di deficit neurologici evidenti [59].

Al contrario, in pazienti che presentino deficit neurologico stabilizzato e completo al di sotto della lesione possono necessitare di trattamento

chirurgico, ma non con carattere di urgenza, e la finalità dell'intervento di decompressione e stabilizzazione è di migliorare la gestione a letto del paziente.

Per tumori scarsamente radiosensibili, in caso di compressione spinale acuta, è stato dimostrato in un trial clinico randomizzato che il trattamento chirurgico con decompressione circonferenziale (teso a decomprimere ed a ridurre al massimo la lesione tumorale) assieme ai corticosteroidi, e seguito da RT entro 2 settimane dall'intervento stesso, è migliore della sola RT assieme ai corticosteroidi [60,61].

Analogamente al problema del timing, si associa il problema dell'utilizzo del cortisone dopo la decompressione del midollo.

I corticosteroidi sono spesso la prima linea terapeutica nei pazienti con compressione del midollo spinale da metastasi.

La somministrazione può essere ad alto ed a basso dosaggio [62]. Nonostante gli studi effettuati, non è possibile ad oggi indicare con sicurezza il dosaggio adeguato dei corticosteroidi in acuto e per il mantenimento [63]. È stato suggerito che si può somministrare desametasone ad alte dosi (100 mg come dose di carico, e poi 96 mg al giorno) in pazienti che non possono camminare o con sintomi neurologici rapidamente progressivi, mentre lasciare il trattamento a dosaggio intermedio (10 mg come dose di carico, e poi 16 mg al giorno) nei pazienti deambulanti con sintomi motori scarsamente o non evolutivi [62, 63]. Analogamente al problema del timing, si associa il problema dell'utilizzo del cortisone dopo la decompressione del midollo. I corticosteroidi sono spesso la prima linea terapeutica nei pazienti con compressione del midollo spinale da metastasi.

La somministrazione può essere ad alto ed a basso dosaggio [58]. Nonostante gli studi effettuati, non è possibile ad oggi indicare con sicurezza il dosaggio adeguato dei corticosteroidi in acuto e per il mantenimento [59].

È stato suggerito che si può somministrare desametasone ad alte dosi (100 mg come dose di carico, e poi 96 mg al giorno) in pazienti che non possono camminare o con sintomi neurologici rapidamente progressivi, mentre lasciare il trattamento a dosaggio intermedio (10 mg come dose di carico, e poi 16 mg al giorno) nei pazienti deambulanti con sintomi motori scarsamente o non evolutivi [60,59].

***Che tipo di chirurgia sulla colonna vertebrale?***

- L'asportazione completa della lesione necessita nella maggior parte dei casi di approcci combinati per via anteriore e posteriore [64,65]. La chirurgia anteriore quando possibile compatibilmente con lo stato generale del paziente e con la prognosi, migliora i risultati della chirurgia del paziente con lesioni spinali [65-70].

In seguito alla exeresi della lesione tumorale si esegue una ricostruzione del difetto osseo e stabilizzazione segmentaria [67,71,72]. In pazienti con scarsa prognosi ma buono stato generale si può eseguire una decompressione e stabilizzazione per via posteriore [72,73].

- La vertebroplastica e la cifoplastica sono da considerare in pazienti con dolore intrattabile e non responsivo da lesione spinale metastatica, o in pazienti con fratture patologiche il cui stato clinico non permette di eseguire interventi chirurgici tradizionali [74].

Queste tecniche meno invasive consistono nell'iniezione di cemento acrilico nel corpo vertebrale e, nel caso della cifoplastica, di aiutare a ripristinare il profilo sagittale del rachide dorsale e lombare [75]. L'esecuzione di una biopsia prima di iniettare il cemento acrilico rappresenta un tempo fondamentale di questi interventi.



## RACCOMANDAZIONI

- Nelle fasi stadiali di pazienti affetti da tumore del polmone è fortemente raccomandata l'esecuzione di uno screening per la valutazione della presenza di metastasi ossee al fine di diagnosticare le lesioni asintomatiche e di intraprendere da subito il miglior percorso terapeutico. E' pertanto consigliabile eseguire una scintigrafia scheletrica o una PET stadiante seguita da una valutazione dei singoli segmenti ossei dubbi o a rischio di SRE con una TC. La RMN rappresenta un'indagine di seconda istanza indicata nel caso gli esami precedenti o la clinica del paziente facciano sospettare un interessamento del midollo spinale o dei tessuti molli circostanti la vertebra

LIVELLO DI EVIDENZA V

GRADO DI RACCOMANDAZIONE B

- I bisfosfonati (acido zoledronico) sono efficaci nel ridurre le complicanze scheletriche di pazienti con metastasi ossee. Conseguentemente, possono essere presi in considerazione nel trattamento di pazienti con metastasi ossee da carcinoma del polmone con l'obiettivo di ridurre la probabilità di andare incontro a complicanze scheletriche.

LIVELLO DI EVIDENZA III

GRADO DI RACCOMANDAZIONE B

- Il denosumab, avendo riportato pari efficacia all'acido zoledronico nel ridurre le complicanze scheletriche di pazienti con metastasi ossee, è raccomandato per il trattamento dei pazienti con neoplasie solide, incluso il carcinoma polmonare, e metastasi ossee.

LIVELLO DI EVIDENZA IB

GRADO DI RACCOMANDAZIONE A

## RACCOMANDAZIONI

- Prima di ogni somministrazione è fortemente raccomandata la valutazione della funzionalità renale (creatinina sierica e clearance della creatinina). Aggiustamenti dei dosaggi sono consigliati in pazienti con insufficienza renale lieve-moderata, mentre la somministrazione è sconsigliata in pazienti con insufficienza renale severa. Sebbene l'osteonecrosi della mandibola sia un evento avverso piuttosto raro, è consigliata un'accurata visita odontostomatologica ed una bonifica del cavo orale prima della somministrazione di acido zoledronico e denosumab. Sono consigliabili controlli odontostomatologici periodici anche durante il periodo di trattamento con acido zoledronico e denosumab.

LIVELLO DI EVIDENZA V

GRADO DI RACCOMANDAZIONE A

- Per i pazienti con metastasi ossee dolenti è indicato un trattamento radiante in seduta unica di 8 Gy

LIVELLO DI EVIDENZA I

GRADO DI RACCOMANDAZIONE A

- La re-irradiazione delle metastasi ossee con una seduta unica di 4 Gy è possibile e consente di ottenere una palliazione efficace, specie per pazienti in buone condizioni generali (ECOG 0-1) che hanno avuto una buona risposta al primo ciclo di radioterapia

LIVELLO DI EVIDENZA III

GRADO DI RACCOMANDAZIONE B

- Per i pazienti con compressione midollare metastatica e prognosi favorevole può essere indicato un trattamento radiante con un ipofrazionato prolungato del tipo 3-30 Gy

LIVELLO DI EVIDENZA III

GRADO DI RACCOMANDAZIONE C

**RACCOMANDAZIONI**

- Per i pazienti con compressione midollare metastatica e prognosi sfavorevole può essere indicato un trattamento radiante ipofrazionato (8 Gy per 2 fino a 16 Gy in una settimana) o in dose unica (8 Gy)

LIVELLO DI EVIDENZA I

GRADO DI RACCOMANDAZIONE A

- Nel caso di compressione midollare metastatica recidivante dopo radioterapia è possibile la reirradiazione in pazienti adeguatamente selezionati

LIVELLO DI EVIDENZA IV

GRADO DI RACCOMANDAZIONE C

- In caso di metastasi vertebrali la chirurgia radicale deve essere proposta solo nei pazienti ad ottima prognosi, buono stato generale e con lesione metastatica isolata. In questi casi la lesione viene trattata come un tumore primitivo dello scheletro con exeresi “en bloc”

LIVELLO DI EVIDENZA IV

GRADO DI RACCOMANDAZIONE B

- Somministrazioni di desametasone ad alte dosi (100 mg come dose di carico, e poi 96 mg al giorno) sono indicate in pazienti che non possono camminare o con sintomi neurologici rapidamente progressivi, mentre un dosaggio intermedio (10 mg come dose di carico, e poi 16 mg al giorno) è maggiormente specifico per i pazienti deambulanti con sintomi motori scarsamente o non evolutivi

LIVELLO DI EVIDENZA II

GRADO DI RACCOMANDAZIONE B

**BIBLIOGRAFIA**

1. Coleman RE. Metastatic bone disease: clinical features, pathophysiology and treatment strategies. *Cancer Treat Rev* 2001; 27:165-176.
2. Sekine I, Sumi M, Saijo N. Local control of regional and metastatic lesions and indication for systemic chemotherapy in patients with non-small cell lung cancer. *Oncologist* 2008;13:21-27.
3. Aapro M, Saad F, Costa L. Optimizing clinical benefits of bisphosphonates in cancer patients with bone metastases. *Oncologist* 2010; 15:1147-1158.
4. Kosteva J, Langer CJ. Incidence and distribution of skeletal metastases in NSCLC in the era of PET [abstract]. *Lung Cancer* 2004; 46(Suppl 1):S45.9.
5. Coleman RE. Clinical features of metastatic bone disease and risk of skeletal morbidity. *Clin Cancer Res* 2006;12:6243s-6249s.
6. Coleman RE. Skeletal complications of malignancy. *Cancer* 1997;80:1588-1594.
7. Hatoum HT, Lin SJ, Smith MR, et al. Zoledronic acid and skeletal complications in patients with solid tumors and bone metastases: analysis of a national medical claims database. *Cancer* 2008; 113:1438 –1445.
8. Penel N, Hollebecque A, Maynou C, et al. Development of a score that predicts survival among patients with bone metastasis revealing solid tumor. *Support Care Cancer* 2008; 16:1089–1093.
9. Williams G, Pazdur R, Temple R. Assessing tumor-related signs and symptoms to support cancer drug approval. *J Biopharm Stat* 2004; 14:5-21.
10. D'Addario G, Fruh M, Reck M, et al. Metastatic non-small-cell lung cancer: ESMO clinical practice guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol* 2010; 21(Suppl 5)v116-v119.
11. Nackaerts K, Langer CJ, Harper PG, et al. International consensus panel recommendations for the diagnosis of bone metastases from lung cancer. *J Thorac Oncol* 2008; 3:4(Suppl 1):S73.
12. Aapro M. Improving bone health in patients with early breast cancer by adding bisphosphonates to letrozole: The Z-ZO-E-ZO-FAST program. *Breast* 2006; 15:30–40.
13. Saad F, Lipton A. Clinical benefits and considerations of bisphosphonate treatment in metastatic bone disease. *Semin Oncol* 2007; 34(6 Suppl 4):S17–S23.
14. Kosteva J, Langer C. The changing landscape of the medical management of skeletal metastases in nonsmall cell lung cancer. *Curr Opin Oncol* 2008; 20:155–161.
15. Berruti A, Dogliotti L, Gorzegno G, et al. Differential patterns of bone turnover in relation to bone pain and disease extent in bone in cancer patients with skeletal metastases. *Clin Chem* 1999;45:1240-1247.
16. Rosen LS, Gordon D, Tchekmedyan NS, et al. Long-term efficacy and safety of zoledronic acid in the treatment of skeletal metastases in patients with nonsmall cell lung carcinoma and other solid tumors: a randomized, Phase III, double-blind, placebo-controlled trial. *Cancer* 2004; 100:2613-2621.
17. Hirsh V, Tchekmedyan NS, Rose LS, et al. Clinical benefit of zoledronic acid in patients with lung cancer and other solid tumors: analysis based on history of skeletal complications. *Clin Lung Cancer* 2004; 6:170-174.
18. Ripamonti CI, Maniezzo M, Campa T, et al. Decreased occurrence of osteonecrosis of the jaw after implementation of dental preventive measures in solid tumour patients with bone metastases treated with bisphosphonates. The experience of the National Cancer Institute of Milan. *Ann Oncol* 2009; 20:137–145.

19. Coleman R, Brown J, Terpos E, et al. Bone markers and their prognostic value in metastatic bone disease: clinical evidence and future directions. *Cancer Treat Rev* 2008; 34:629-639.
20. Lipton A, Costa L, Ali S, et al. Use of markers of bone turnover for monitoring bone metastases and the response to therapy. *Semin Oncol* 2001; 28:54-59.
21. Brown JE, Cook RJ, Major P, et al. Bone turnover markers as predictors of skeletal complications in prostate cancer, lung cancer, and other solid tumors. *J Natl Cancer Inst.* 2005; 97:59-69.
22. Green JR. Bisphosphonates: preclinical review. *Oncologist.* 2004; 9:3-13.
23. Coleman RE. The clinical use of bone resorption markers in patients with malignant bone disease. *Cancer* 2002; 94:2521-2533.
24. Vinholes JJF, Purohit OP, Abbey ME, et al. Relationships between biochemical and symptomatic response in a double-blind randomised trial of pamidronate for metastatic bone disease. *Ann Oncol* 1997; 8:1243-1250.
25. Lipton A, Demers L, Curley E, et al. Markers of bone resorption in patients treated with pamidronate. *Eur J Cancer* 1998; 34:2021-2026.
26. Pectasides D, Nikolaou M, Farmakis D, et al. Clinical value of bone remodelling markers in patients with bone metastases treated with zoledronic acid. *Anticancer Res* 2005; 25:1457-1463.
27. Clemons M, Dranitsaris G, Cole D, et al. Too much, too little, too late to start again? Assessing the efficacy of bisphosphonates in patients with bone metastases from breast cancer. *Oncologist* 2006;11:227-233.
28. Pageau SG. Denosumab. *MAbs.*, 2009, 1(3), 210-215.
29. Stopeck AT, Lipton A, Body JJ, et al. Denosumab compared with zoledronic acid for the treatment of bone metastases in patients with advanced breast cancer: a randomized, double-blind study. *J Clin Oncol* 2010; 28:5132-5139.
30. Fizazi K, Carducci M, Smith M, et al. Denosumab versus zoledronic acid for treatment of bone metastases in men with castration-resistant prostate cancer: a randomised, double-blind study. *Lancet* 2011; 377:813-822.
31. Henry DH, Costa L, Goldwasser F, et al. Randomized, double-blind study of denosumab versus zoledronic acid in the treatment of bone metastases in patients with advanced cancer (excluding breast and prostate cancer) or multiple myeloma. *J Clin Oncol* 2011; 29:1125-1132.
32. Scagliotti GV, Hirsh V, Siena S, et al. Overall survival improvement in patients with lung cancer and bone metastases treated with denosumab versus zoledronic acid: subgroup analysis from a randomized phase 3 study. *J Thorac Oncol* 2012;7:1823-1829.
33. Tong D, Gillik L, Hendrickson F. The palliation of symptomatic osseous metastases: final results of the Study by the Radiation Therapy Oncology Group. *Cancer* 1982; 50:893-899.
34. Niewald M, Tkocz HJ, Abel U, et al. Rapid course radiation therapy vs. more standard treatment: a randomized trial for bone metastases. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1996; 36:1085-1089.
35. Sze WM, Shelley Palliation of metastatic bone pain; Single fraction versus multifraction radiotherapy: a systemic review of randomized trials. *Clinical Oncol* 2003; 15: 345-352.
36. Price P, Hoskin PJ, Easton D, et al. Prospective randomised trial of a single and multifraction radiotherapy schedules in the treatment of painful bony metastases. *Radiotherapy Oncology* 1986; 6:247-255.
37. Cole DJ. A randomized trial of a single treatment versus conventional fractionation in the palliative radiotherapy of painful bone metastases. *Clin Oncol* 1989; 1:56-62.
38. Nielsen OS, Bentzen SM, Sandberg E, et al. Randomized trial of single dose versus fractionated

- palliative radiotherapy of bone metastases. *Radiother Oncol* 1998; 47:233-240.
39. Steenland E, Leer JW, van Houwelingen H. The effect of a single fraction compared to multiple fractions on painful bone metastases: a global analysis of the Dutch Bone Metastases Study. *Radiotherapy Oncology* 1999; 52:101-109.
  40. Bone Pain Trial Working Party. 8 Gy single fraction radiotherapy for the treatment of metastatic skeletal pain: randomised comparison with a multifraction schedule over 12 months of patient follow up. *Radiother Oncol* 1999; 52:111-121.
  41. Jeremic B, Shibamoto Y, Igrutinovic I. Single 4 Gy re-irradiation for painful bone metastases following single fraction radiotherapy. *Radiother Oncol* 1999; 52:123-127.
  42. Prasad D, Schiff D. Malignant spinal-cord compression. *Lancet Oncol* 2005; 6:15-24.
  43. Helweg-Larsen S, Sorensen PS, Kreiner S. Prognostic factors in metastatic spinal cord compression: a prospective study using multivariate analysis of variable influencing survival and gait function in 153 patients. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2000; 46:1163-1169.
  44. Maranzano E, Latini P, Beneventi S, et al. Comparison of two different radiotherapy schedules for spinal cord compression in prostate cancer. *Tumori* 1998 84:472-477.
  45. Maranzano E, Latini P, Checcagliani F, et al. Radiation therapy of spinal cord compression caused by breast cancer: report of a prospective trial. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1992 24:301-306.
  46. Helweg-Larsen S. Clinical outcome in metastatic spinal cord compression. A prospective study of 153 patients. *Acta Neurol Scand* 1996 94:269-275.
  47. Maranzano E and Latini P. Effectiveness of radiation therapy without surgery in metastatic spinal cord compression: final results from a prospective trial. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1995 32:959-967.
  48. Maranzano E, Bellavita R, Rossi R, et al. Short-course versus split-course radiotherapy in metastatic spinal cord compression. Results of a phase III, randomized, multicenter trial. *J Clin Oncol* 2005; 23:3358-3365.
  49. Maranzano E, Trippa F, Casale M, et al. 8 Gy single-dose radiotherapy is effective in metastatic spinal cord compression: results of a phase III randomized multicentre Italian trial *Radiother Oncol* 2009;93:174-179.
  50. Grosu AL, Andratschke N, Nieder C, et al. Retreatment of the spinal cord with palliative radiotherapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2002; 52:1288-1292.
  51. Macbeth F, Wheldom TE, Girling DJ, et al. Radiation myelopathy: estimates of risk in 1048 patients in three randomised trials of palliative radiotherapy for non-small cell lung cancer. The Medical Research Council Lung Cancer Working Party. *Clin Oncol* 1996; 8:176-181.
  52. Capanna R, De Biase P, Campanacci DA. A new protocol of surgical treatment of long bone metastases. *Ortop Traumatol Rehabil* 2003 ;5:271-275.
  53. Drew M, Dickinson RB. Osseus complication of malignancy. In: Lokich JJ, editor. *Clinical cancer medicine: treatment tactics*. Boston, MA: MTP Press, 1980 Pp 97-124.
  54. Adams M, Sonntang VKH. Surgical treatment of metastatic cervical spine disease. *Contemp Neurosurg* 2001; 23:1-5.
  55. Vrionis FD, Miguel Rafael. Management of spinal metastases. *Seminars in Pain Medicine* 2003; 1:25-33.
  56. Gilbert RW, Kim JH, Posner JB. Epidural spinal cord compression from metastatic tumor. Diagnosis and treatment. *Ann Neurol* 1978; 3:40-51.

57. Young RF, Post EM, King GA. Treatment of spinal epidural metastases. Randomized prospective comparison of laminectomy and radiotherapy. *J.Neurosurg* 1980; 53:741-748.
58. Boriani S, Biagini R, De Iure F, et al. En bloc resections of bone tumors of the thoracolumbar spine. A preliminary report on 29 patients. *Spine* 1996; 21:1927-1931.
59. Klimo P, Schmidt MC. Surgical management of spinal metastases. *Oncologist* 2004; 9:188-196.
60. Patchell RA, Tibbs PA, Regine WF, et al. Direct decompressive surgical resection in the treatment of spinal cord compression caused by metastatic cancer: a randomised trial. *Lancet* 2005; 366:643-648.
61. Singh K, Samartzis D, Vaccaro AR, et al. Current concepts in the management of metastatic spinal disease. The role of minimally-invasive approaches. *J Bone Joint Surg Br* 2006;88:434-42.
62. Sorenson PS, Helweg-Larsen S, Mouridsen H, et al. Effect of high-dose dexamethasone in carcinomatous metastatic spinal cord compression treated with radiotherapy: a randomized trial. *Eur J Cancer* 1994; 30A:22-27.
63. Vecht CJ, Haaxma-Reiche H, van Putten WLJ, et al. Initial bolus of conventional versus high-dose dexamethasone in metastatic spinal cord compression. *Neurology* 1989; 39:1255-1257.
64. Cole JS, Patchell RA. Metastatic epidural spinal cord compression. *Lancet Neurol* 2008;7:459-66.
65. Roy-Camille R, Judet Th, Saillant G, Mamoudy P, Denaro V. Tumeurs du Rachis. *Encicl Med-CHIR Techniquee Chirurgicales, Orthopedie*, 1982, pp. 44-165.
66. Sundaresan N, Rotham A, Manhart K, et al: Surgery for solitary metastases of the spine. Rationale and results of treatment. *Spine* 2002; 27:1802-1806.
67. Harrington KD. Anterior decompression and stabilization of the spine as a treatment for vertebral collapse and spinal cord compression from metastatic malignancy. *Clin Orthop Relat Res* 1988; 233:177-197.
68. Kostuik JP, Errico TJ, Gleason TF, et al: Spinal stabilization of vertebral column tumors. *Spine* 1988; 13:250-256.
69. McLain RF, Weinstein JN. Tumors of the spine. *Semin Spine Surg* 1990; 2:157.
70. Siegal T, Tiqva P, Siegal T. Vertebral body resection for epidural compression by malignant tumors. Results of forty-seven consecutive operative procedures. *J Bone Joint Surg Am* 1985; 67:375-382.
71. Denaro V. Stenosis of the cervical spine causes, diagnosis and treatment. Heidelberg Springer-Berlin, 1991.
72. Denaro V, Gulino G., Papapietro N, et al. Treatment of metastasis of the cervical spine. *Chir Organi Mov* 1998; 83:127-137.
73. Denaro V. Treatment of metastases and systemic tumors of the cervical spine. *Neuro-Orthopedics* 1988; 6:101-110.
74. Burton AW, Reddy SK, Shah HN, et al. Percutaneous vertebroplasty a technique to treat refractory spinal pain in the setting of advanced metastatic cancer: a case series. *J Pain Symptom Manage* 2005; 30:87-95.
75. Fourny DR, Schomer DF, Nader R, et al. Percutaneous vertebroplasty and kyphoplasty for painful vertebral body fractures in cancer patients. *J Neurosurg* 2003; 98:21-30.



## TERAPIE DI SUPPORTO



## A CURA DI:

### **GIOVANNI BARILLARI**

Medicina Trasfusionale, Azienda Ospedaliero Universitaria  
S. Maria della Misericordia di Udine

### **FILIPPO BELLINGHERI**

UOC Anestesia, Rianimazione e Terapia Antalgica, Ospedale San Vincenzo,  
Taormina ME

### **ROSSANA BERARDI**

Clinica di Oncologia Medica, Università Politecnica delle Marche, Ancona

### **ANTONIO CONTU**

Oncologia Medica, Ospedale Civile SS. Annunziata, Sassari

### **ENRICO CORTESI**

Oncologia Medica, Università La Sapienza di Roma

### **BRUNO DANIELE**

U.O.C. Oncologia Medica, Azienda Ospedaliera G. Rummo, Benevento

### **MARCO DANOVA**

Oncologia Medica, IRCCS San Matteo di Pavia

### **STEFANO DE SANTIS**

Ambulatorio CP, Pneumologia Oncologica I, Azienda Ospedaliera "S. Camillo  
Forlanini", Roma

### **FRANCESCO DI COSTANZO**

Oncologia Medica, Azienda Ospedaliera-Universitaria Careggi di Firenze

### **DOMENICO GALETTA**

Oncologia Medica, Istituto Tumori di Bari

### **CARLO GENOVA**

Oncologia Medica, Istituto Tumori di Genova

### **GIUSEPPE LONGO**

Dipartimento Oncologia ed Ematologia, Azienda Ospedaliera-Universitaria,  
Policlinico di Modena

### **VITO LORUSSO**

Oncologia Medica, Ospedale Vito Fazzi, Lecce

### **SEBASTIANO MERCADANTE**

Unità di Anestesia e Cure Intensive, Casa di Cura ad alta specialità  
La Maddalena, Palermo

### **MALGORZATA MIKULSKA**

Malattie Infettive, Azienda Ospedaliera-Universitaria San Martino di Genova

### **GIANMAURO NUMICO**

SC di Oncologia, Ospedale U. Parini di Aosta

**ANTONIO PASSARO**

Divisione di Oncologia Toracica, Istituto Europeo di Oncologia, Milano

**MARCO PATELLI**

Endoscopia Toracica, Ospedale Bellaria, Bologna

**FAUSTO PETRELLI**

Unità Complessa di Oncologia Medica, Azienda Ospedaliera Treviglio, Bergamo

**MARIO PETRINI**

Ematologia, Azienda Ospedaliera-Universitaria di Pisa

**ANTONIO ROSSI**

U.O. Oncologia Medica, IRCCS Casa Sollievo della Sofferenza, San Giovanni Rotondo FG

**DANIELE SANTINI**

Struttura Semplice Day Hospital di Oncologia, Policlinico Universitario Campus Biomedico, Roma

**MARIO SPATAFORA**

Pneumologia, Ospedale Cervello, Palermo

**MARCELLO TISEO**

Oncologia Medica, Azienda Ospedaliera-Universitaria di Parma

**RICCARDO TORTA**

Psicologia Clinica, Facoltà di Medicina e Chirurgia, Università di Torino

**FELICE VITALE**

Oncologia Medica, Ospedale San Vincenzo, Taormina ME

**COORDINAMENTO DI:**

**ANDREA ARDIZZONI**

Oncologia Medica, Policlinico S. Orsola-Malpighi, Bologna

**SANDRO BARNI**

Unità Complessa di Oncologia Medica, Azienda Ospedaliera Treviglio, Bergamo

**FILIPPO DE MARINIS**

Divisione di Oncologia Toracica, Istituto Europeo di Oncologia, Milano

**FRANCESCO FERRAÙ**

Oncologia Medica, Ospedale San Vincenzo, Taormina ME

**CESARE GRIDELLI**

U.O.C. Oncologia Medica, Azienda Ospedaliera S. Giuseppe Moscati, Avellino

**FRANCESCO GROSSI**

Oncologia Medica, Istituto Tumori di Genova



## SINTOMI RESPIRATORI

TOSSE

338

DISPNEA

342

EMOTTISI

348

RUOLO PALLIATIVO DELLA  
CHEMIO/RADIOTERAPIA

353

## SINTOMI RESPIRATORI

### TOSSE

La tosse è il sintomo più frequente nei pazienti affetti da carcinoma polmonare (8-75%) nell'ambito di tutti i sintomi usualmente presenti <sup>1</sup> (**Tabella 1**). Le cause oncologiche della tosse possono originare per lo più o da una crescita centrale e/o endobronchiale del tumore o da una diffusione loco/regionale nell'ambito toracico con interessamento delle sierose [2]. (Vedi Capitoli: La terapia broncoscopia del cancro del polmone, Il trattamento dei versamenti pleurici).

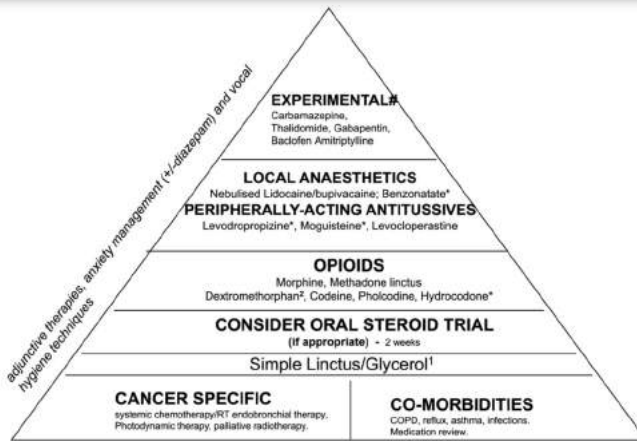
Per quello che attiene al trattamento palliativo del sintomo le problematiche risiedono sia nella assenza di strumenti validati di misura sia nel ruolo confondente che i trattamenti primari, l'effetto placebo, le possibili copatologie cardiopolmonari esistenti oltre all'effetto di oppioidi assunti per il controllo del dolore, possono avere sulla sedazione della tosse [3].

Di grande ausilio quindi al trattamento è la indicazione di provvedere ad una rilevazione del sintomo attraverso una semplice scala analogica visiva (VAS) auto compilata dal paziente [4].

Molti sono i farmaci che possono trovare un ruolo nella palliazione della tosse specie considerando che il sintomo può occorrere in tutte le fasi

**TABELLA 1.** Incidenza dei segni e sintomi iniziali dei carcinomi polmonari <sup>1</sup>

Symptoms and Signs	Range of Frequency, %
Cough	8 - 75
Weight loss	0 - 68
Dyspnea	3 - 60
Chest pain	20 - 49
Hemoptysis	6 - 35
Bone pain	6 - 25
Clubbing	0 - 20
Fever	0 - 20
Weakness	0 - 10
Superior vena cava obstruction	0 - 4
Dysphagia	0 - 2
Wheezing and stridor	0 - 2

FIGURA 1. Piramide di trattamento della tosse nei pazienti con tumore polmonare <sup>5</sup>

<sup>1</sup> (e.g. Benlyn tickly coughs; Lemsip cough dry).

<sup>2</sup> (e.g. Actifed dry coughs; Meltus dry coughs; Benlyn cough & congestion; Benlyn dry coughs; Day & Night Nurse-also includes pholcodine-; Night Nurse; Vicks cold & flu care medicine complete syrup; Robitussin for dry coughs oral or soft pastilles). Dextromethorphan is in variable concentrations in each of these preparations, containing 6.5-11.5 mg/ml.

\* Not available in the UK and some other countries.

# Not recommended, but to consider if everything else has failed.

della storia naturale della malattia e che il trattamento con gli oppioidi, largamente suggerito in letteratura [5], è da riservare, salvo casi particolari, solo alle fasi avanzate della malattia.

Antitussigeni non oppioidi, broncodilatatori, cortisonici topici e per via sistemica, costituiscono specie nelle fasi iniziali della malattia, il trattamento di scelta, combinato con i trattamenti primari (chemioterapia, agenti biologici, radioterapia) e con quello di eventuali patologie concomitanti seguendo un algoritmo basato su una "piramide" terapeutica [6] (**Figura 1**). La levodropropizina, un inibitore periferico non oppioidi ha dimostrato in uno studio di confronto vs la diidrocodeina ( un oppioidi molto utilizzato nella pratica clinica per il controllo della tosse [7] ) in pazienti con tosse secca da tumore polmonare metastatico di ottenere la stessa riduzione della tosse ma con un risparmio negli effetti collaterali di tipo centrale [8].

Il ruolo degli oppioidi per la gestione della tosse, pur utilizzato nella pratica clinica, non è sostenuto da evidenti risultati positivi derivanti da studi di confronto e nelle fasi più avanzate della malattia dove la morfina viene utilizzata anche per la tosse incoercibile la depressione respiratoria e la ipoventilazione costituiscono i limiti di tale trattamento, da valutare quindi nel suo rapporto costo/beneficio.

## RACCOMANDAZIONI

- **Per il trattamento della tosse nel paziente con neoplasia polmonare è necessario riconoscere e trattare in modo specifico le principali comorbidità (BPCO, scompenso congestizio, asma bronchiale, reflusso gastroenterico, etc) e le complicanze (polmoniti ostruttive, versamenti massivi delle sierose, etc) responsabili del sintomo.**

LIVELLO DI EVIDENZA I

GRADO DI RACCOMANDAZIONE B

- **Il trattamento della tosse nel paziente con neoplasia polmonare avanzata è basato sul trattamento sistemico (chemioterapia, farmaci a bersaglio molecolare) e, quando indicato, sulla radioterapia esterna.**

LIVELLO DI EVIDENZA I

GRADO DI RACCOMANDAZIONE A

- **Il trattamento loco-regionale con terapie endoscopiche (brachiterapia, laser, elettrocoagulazione, PDT) è indicato in presenza di lesioni endobronchiali quale probabile causa di tosse.**

LIVELLO DI EVIDENZA II

GRADO DI RACCOMANDAZIONE B

- **Il trattamento sintomatico della tosse nel paziente con neoplasia polmonare è basato sull'uso di sedativi periferici o centrali.**

LIVELLO DI EVIDENZA IV

GRADO DI RACCOMANDAZIONE C

**BIBLIOGRAFIA**

1. Spiro SG, Gould MK, Colice GL. Initial evaluation of the patient with lung cancer: symptoms, signs, laboratory tests, and paraneoplastic syndromes: ACCP evidenced-based clinical practice guidelines (2nd edition). *Chest*. 2007 Sep;132 (3 Suppl):149S-160S.
2. Estfan B, Le Grand S. Management of cough in advanced cancer. *J Support Oncol*. 2004 Nov-Dec; 2(6): 523-7.
3. Eccles R. The powerful placebo in cough studies? *Pulm Pharmacol Ther*. 2002;15(3): 303-8.
4. Morice AH, Fontana GA, Belvisi MG et al. ERS guidelines on the assessment of cough. *European Respiratory Society (ERS) Eur Respir J*. 2007 Jun;29(6):1256-76.
5. Kvale PA, Selecky PA, Prakash UB. American College of Chest Physicians. Palliative care in lung cancer: ACCP evidence-based clinical practice guidelines (2nd edition). *Chest*. 2007 Sep;132(3 Suppl): 368S-403S.
6. Molassiotis A, Smith JA, Bennett MI, et al. Expert guidelines for the management of cough in lung cancer: report of a UK task group on cough. *Cough*. 2010 Oct 6; 6:9.
7. Dicipinigaitis PV. Currently available antitussives. *Pulm Pharmacol Ther*. 2009 Apr; 22(2):148-51. Epub 2008 Aug 19.
8. Luporini G, Barni S, Marchi E, et al. Efficacy and safety of levodropropizine and dihydrocodeine on non productive cough in primary and metastatic lung cancer. *Eur Respir J*. 1998 Jul; 12(1): 97-101.

## SINTOMI RESPIRATORI

### DISPNEA

Le cause della dispnea neoplastica sono generalmente rappresentate da: l'interessamento tumorale diretto, le complicanze respiratorie indirettamente prodotte dalla neoplasia (pneumopatia post-ostruttiva, versamento pleurico, etc), gli effetti iatrogeni delle terapie antitumorali (tossicità polmonare, anemia secondaria a chemio o radioterapia), complicanze come la tromboembolia polmonare o le infezioni respiratorie, le comorbidità (BPCO, insufficienza cardiaca, pregresse ablazioni chirurgiche polmonari, malnutrizione, etc.) specie nei soggetti anziani o forti fumatori [1] **(Tabella 1)**.

La analisi di queste cause è essenziale poi dal punto di vista terapeutico per un approccio sequenziale nella rimozione delle specifiche cause identificabili dal punto di vista etiologico attraverso un trattamento ragionato [2] **(Tabella 2)**

Rinviando ad altri specifici Capitoli di queste LG (La terapia broncoscopia del cancro del polmone, Il trattamento dei versamenti pleurici, Il trattamento delle trombosi venose, Il trattamento della anemia) per una serie di cause specifiche della dispnea, va considerato che, così come per gli altri comuni sintomi respiratori, la valutazione della dispnea da parte del team curante ed in particolare della sua intensità non costituisce una abituale pratica clinica quotidiana ed è peraltro soggetta ad ampia variabilità se confrontata con la percezione del paziente [3]. Per questo ed ai fini terapeutici, è importante che il paziente venga intervistato e valutato coerentemente alla sua percezione circa l'incidenza della dispnea e le sue caratteristiche [4], attraverso l'utilizzo di varie scale, VAS (visual analog scale), NRS (numeric rating scale), Borg [5]. Il trattamento della dispnea oltre che utilizzare i trattamenti sistemici nelle fasi iniziali, si basa su una sua distinzione in Mild/Moderate/Severe **(Tabella 3)** dove oltre al trattamento farmacologico, molta importanza viene data alla valutazione psico-sociale del paziente ed alla educazione sulla autogestione di presidi medici [6]. Dal punto di vista terapeutico un ruolo di *standard of care* è rappresentato dalla ossigenoterapia nel paziente ipossiémico anche se mancano risultati da studi randomizzati [4]. Il controllo della dispnea in oncologia si avvale di varie classi di farmaci, come i broncodilatatori, i corticosteroidi, gli ansiolitici e antidepressivi, e gli oppioidi.



TABELLA 1. Le cause della dispnea oncologica

<b>Cause correlate al tumore</b>	
<b>Tumore primario</b>	Ostruzione bronchiale o tracheale Massa polmonare Ostruzione mediastino (sindrome vena cava superiore) Addensamento pleurico (mesotelioma) Astenia muscolare
<b>Tumore metastatico</b>	Metastasi polmonari Versamento pleurico Versamento pericardio) Linfangite carcinomatosa Embolia polmonare Ascite, epatomegalia Infiltrazione carcinomatosa della parete toracica (carcinoma en cuirasse) Fistola esofago-tracheale Metastasi costali Astenia muscolare
<b>Cause correlate alla terapia</b>	
<b>Radioterapia</b>	Fibrosi polmonare
<b>Chirurgia</b>	Pneumectomia Pneumotorace Lobectomia
<b>Terapia sistemica</b>	Fibrosi da chemioterapia Tossicità polmonare (bleomicina, mitomicina, alcaloide della vinca, gemcitabina) Tossicità cardiaca (antracicline) Anemia o infezioni secondarie a mielosoppressione Ritenzione idrica (progestinici, steroidi)
<b>Cause non correlate al tumore né alla terapia</b>	
	Anemia da malattia cronica Cachessia Acidosi metabolica Debolezza muscolare (miastenia grave, Eaton-Lambert syndrome) Deformazione della gabbia toracica Malattia polmonare cronica ostruttiva Asma Cardiomiopatia cronica congestizia Embolia polmonare Polmonite Ansia/depressione

**TABELLA 2.** Management delle cause specifiche di dispnea in pazienti oncologici <sup>2</sup>

Cause	Treatment
Airway obstruction by tumor	Corticosteroids (eg, dexamethasone 6-8mg qid), radiation therapy
Pleural or pericardial effusion	Drain if effusion is significant
Pneumonia	Antibiotics (oral route preferred)
Carcinomatous lymphangitis	Corticosteroids (eg, dexamethasone 6-8mg qid)
Congestive heart failure	Diuretic therapy (eg, furosemide 10-20mg IV/SC) and ACE inhibitors
Underlying asthma, COPD	Optimize bronchodilators, corticosteroids if required
Anemia	Transfuse packed red blood cells, erythropoietic therapy

ACE: angiotensin-converting enzyme; COPD: chronic obstructive pulmonary disease; IV: intravenous; SC: subcutaneous

**TABELLA 3.** Indicazioni per il trattamento della dispnea oncologica <sup>6</sup>

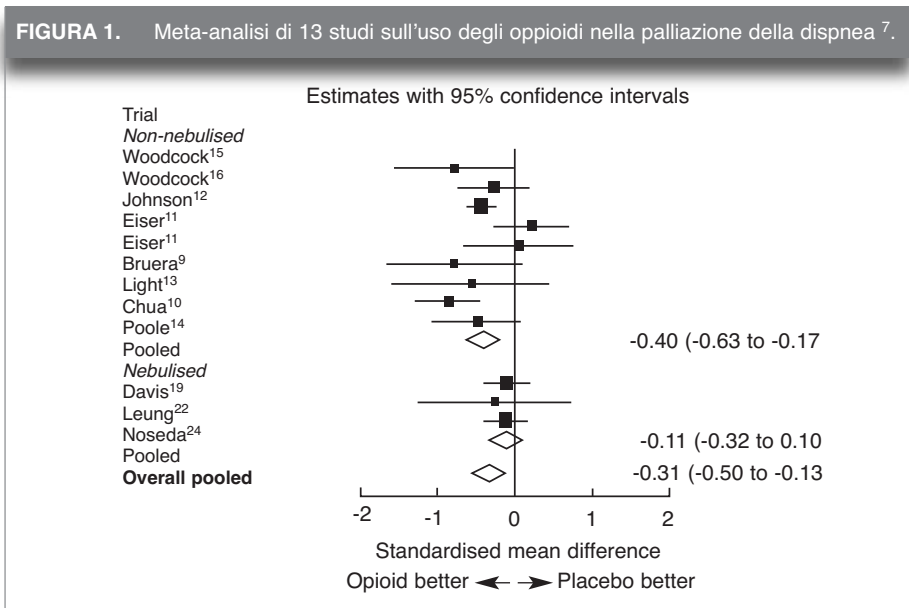
Mild Dyspnea	Moderate Dyspnea	Severe Dyspnea
Treat underlying disease*	Treat underlying disease	Treat underlying disease
Treat psychosocial factors <sup>†</sup>	Treat psychosocial factors	Treat psychosocial factors
	Pulmonary rehabilitation <sup>‡</sup>	Pulmonary rehabilitation
	Consider anxiolytic	Facial cooling (by use of fan)
		Anxiolytics
		Opioids <sup>§</sup>
		Noninvasive ventilation (88)

\* Treat underlying disease includes anemia, pleural effusions, congestive heart failure, reversible airway obstruction, hypoxemia, main stem bronchial compression or obstruction.

<sup>†</sup> Treat psychosocial factors: for anxiety, use relaxation techniques, distraction, activity modifications, behavior modifications, and breathing strategies. For depression, use cognitive therapy, antidepressants, or a combination of both.

<sup>‡</sup> Pulmonary rehabilitation includes exercise training, psychosocial support, nutritional therapy, and self-management education, including breathing strategies, use of supplemental oxygen, pharmacologic therapy (to relieve airways obstruction), and panic control.

<sup>§</sup> Evidenza indicates that they do not cause premature death in end-of-life patients when titrated to relieve pain or dyspnea. See Table 4 for types of opioids, and doses and routes of administration. See text for discussion of route of administration.

**FIGURA 1.** Meta-analisi di 13 studi sull'uso degli oppioidi nella palliazione della dispnea <sup>7</sup>.

Questi ultimi specie nelle fasi avanzate di malattia, rappresentano una classe di farmaci molto utilizzata, somministrati in forma orale e parenterale [6]. Oltre alla morfina orale, diamorfina, diidrocodina, fentanyl, idromorfone ed ossicodone trovano un campo di azione. Una review di 13 studi valuta il ruolo degli oppioidi nella gestione della dispnea in pazienti oncologici confermando l'efficacia per la forma orale e parenterale [7] (**Figura 1**).

## RACCOMANDAZIONI

- I pazienti affetti da neoplasia polmonare devono essere valutati per la dispnea, utilizzando una scala di valutazione validata (VAS, NRS o Borg).

LIVELLO DI EVIDENZA III

GRADO DI RACCOMANDAZIONE B

- Per tutti i pazienti con neoplasia polmonare che manifestano dispnea, si raccomanda la valutazione delle cause potenzialmente correggibili (ostruzione vie aeree, versamento pleuropericardico, polmonite, BPCO, TEP, etc) ed il loro trattamento.

LIVELLO DI EVIDENZA I

GRADO DI RACCOMANDAZIONE B

- Il trattamento della dispnea nel paziente con neoplasia polmonare avanzata è basato sul trattamento sistemico (chemioterapia, terapia a bersaglio molecolare) e, quando indicato, sulla radioterapia esterna.

LIVELLO DI EVIDENZA I

GRADO DI RACCOMANDAZIONE B

- Per tutti i pazienti neoplastici polmonari che non hanno una causa trattabile, è raccomandato l'uso dell'ossigeno, di broncodilatatori, di corticosteroidi.

LIVELLO DI EVIDENZA II

GRADO DI RACCOMANDAZIONE C

- Per tutti i pazienti neoplastici polmonari che non hanno una causa trattabile, è raccomandato l'uso degli oppioidi per via orale e parenterale.

LIVELLO DI EVIDENZA I

GRADO DI RACCOMANDAZIONE C

- Laddove disponibili, per tutti i pazienti neoplastici polmonari con dispnea, si raccomandano le terapie non farmacologiche come educazione familiare, controllo del respiro, terapia occupazionale, tecniche di rilassamento e supporto psicosociale.

LIVELLO DI EVIDENZA II

GRADO DI RACCOMANDAZIONE C

**BIBLIOGRAFIA**

1. Kvale PA, Selecky PA, Prakash UB. American College of Chest Physicians. Palliative care in lung cancer: ACCP evidence-based clinical practice guidelines (2nd edition). *Chest*. 2007 Sep;132(3 Suppl): 368S-403S.
2. Cancer Management: 13th Edition. Fatigue And Dyspnea By Sriram Yennurajalingam, Md1, Eduardo Bruera, Md1 | 25 Marzo 2011. <http://www.cancernetwork.com/display/article/10165/1802849>
3. Laugsand EA, Sprangers MA, Bjordal K, Skorpen F, Kaasa S, Klepstad P. Health care providers underestimate symptom intensities of cancer patients: a multicenter European study. *Health Qual Life Outcomes*. 2010 Sep 21;8:104.
4. Mahler DA, Selecky PA, Harrod CG, et al. American College of Chest Physicians consensus statement on the management of dyspnea in patients with advanced lung or heart disease. *Chest*. 2010 Mar;137(3):674-91.
5. Mularski RA, Campbell ML, Asch SM, et al. A review of quality of care evaluation for the palliation of dyspnea. *Am J Respir Crit Care Med*. 2010 Mar 15;181(6):534-8. Epub 2010 Jan 7.
6. Lanken PN, Terry PB, Delisser HM, et al. An official American Thoracic Society clinical policy statement: palliative care for patients with respiratory diseases and critical illnesses. *Am J Respir Crit Care Med*. 2008 Apr 15;177(8):912-27.
7. Jennings AL, Davies AN, Higgins JP, et al. A systematic review of the use of opioids in the management of dyspnoea. *Thorax*. 2002 Nov;57(11):939-44.

## SINTOMI RESPIRATORI EMOTTISI

La presentazione più comune della emottisi *lieve* è quella acuta, per lo più causata dalla bronchite. Pazienti a basso rischio di neoplasia polmonare con radiografie del torace normali possono essere trattati in regime ambulatoriale, con un monitoraggio stretto e appropriata terapia antibiotica per via orale, se clinicamente indicate. Se il sintomo persiste o l'emottisi rimane inspiegabile, una valutazione ambulatoriale da uno pneumologo deve essere considerato specie se il soggetto è a *rischio*.

L'emottisi *moderata/severa* come sintomo di esordio del carcinoma polmonare che richiede un approfondimento diagnostico ospedaliero ha una incidenza di circa il 15-25% [1] **(Tabella1)**.

L'emottisi, particolarmente se di rilevante entità o se ricorrente, è un evento preoccupante e potenzialmente fatale, che richiede una ricerca immediata della causa e una precisa localizzazione del sanguinamento [2]. L'emottisi massiva può essere ragionevolmente definita come l'emissione di 600 ml di sangue nelle 24 h e viene definita *life-threatening* se viene emessa una quantità di sangue di 200 ml/h in pazienti con normali condizioni respiratorie oppure con >50ml/h in pazienti con insufficienza respiratoria cronica.

**TABELLA 1.** Cause della emottisi in una valutazione di studi degli anni '80-2000 <sup>5</sup>.

Study	Year	Country	Patients n.
Shigemura et al. [5] (2009)	2000–05	China	62
Valipour et al. [16] (2005)	2000–04	Austria	57
Fartoukh et al. [26] (2007)	1999–01	France	195
Ong and Eng [13] (2003)	1997–01	Singapore	29
Hsiao et al. [52] (2001)	1988–00	USA	28
Revel et al. [17] (2002)	1995–99	France	80
Mal et al. [12] (1999)	1985–97	France	46
Knott-Craig et al. [15] (1993)	1983–90	S. Africa	120

In questi casi il tasso di mortalità varia dal 25 all'80% e per questi pazienti occorre un trattamento in terapia intensiva [3].

L'anamnesi, l'esame obiettivo, l'Rx del torace e la broncoscopia rappresentano i principali presidi diagnostici. Di importanza cruciale è l'esame endoscopico durante o subito dopo un episodio di sanguinamento acuto, specialmente se l'entità del sanguinamento è consistente [4]. Il broncoscopio flessibile a fibre ottiche causa minor disagio al paziente e permette una maggiore visualizzazione dell'albero bronchiale, ma il broncoscopio rigido è lo strumento di scelta quando l'emottisi è massiva o *life-threatening* [5] (**Figura 1**).

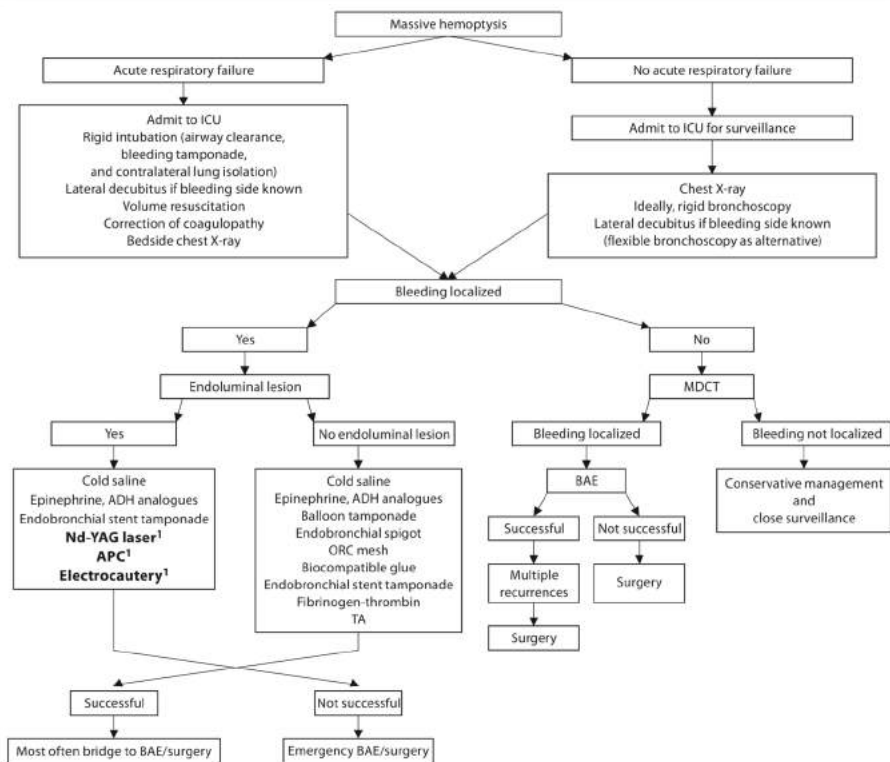
Nonostante una ricerca sistematica e intensiva, l'origine dell'emottisi non è evidenziabile nel 30-40% dei casi [6]. Circa l'utilizzo dell'imaging, in circa il 10% dei pazienti con Rx torace negativo dopo un primo episodio emoftico, la TC spirale del torace ha evidenziato la presenza di una neoplasia, per cui l'esame è raccomandabile specie nei soggetti a rischio [7-9]. Nei casi di emottisi non massiva, con un paziente stabile, l'esame endoscopico può essere praticato dopo la TC del torace (*vedi anche il Capitolo: La terapia broncoscopia del cancro del polmone*).

Gli obiettivi generali della gestione del paziente con emottisi sono tre: la cessazione sanguinamento, la prevenzione della aspirazione, e il trattamento della causa sottostante. L'arresto del sanguinamento richiede un approccio diverso a seconda della causa dove la emboliz-

#### Underlying cause of hemoptysis, %

bronchiectasis	TB	lungCA	mycetoma	pneumonia	idiopathic	other
23	55	6	8	6		2
8.5	23	35			16	17.5
40	14	17	7	3		9
66	10	7	14			3
57	7	14			7	14
31	19	11	7.5		10	21.5
9	50	4	2	4	22	9
	85					

FIGURA 1. Algoritmo sul *management* delle emottisi massive <sup>5</sup>.



ICU: Intensive care unit; ADH: antidiuretic hormone; ORC mesh: oxidized regenerated cellulose mesh. MDCT: multidetector CT. <sup>1</sup> Exclusively for visible endoluminal lesions.

zazione dell'arteria bronchiale [10] può essere una opzione aggiuntiva alla terapia emostatica da effettuare durante broncoscopia [11]. Il sanguinamento da qualunque vaso di grosso calibro richiede una precoce reintegrazione di sangue e non bisogna astenersi dalla trasfusione per paura che essa causi una ripresa o un incremento del sanguinamento. L'emorragia dai vasi di minor calibro di solito si ferma spontaneamente. Alleviare la paura è il compito più arduo per il team



assistenziale e per il paziente è particolarmente difficile rimanere calmo. I sedativi e i tranquillanti devono essere evitati se possibile, ma possono essere somministrati in casi di assoluta necessità. I narcotici sono controindicati.

La radioterapia esterna viene utilizzata per la palliazione di sintomi toracici fra cui anche l'emottisi. 14 studi randomizzati con circa 4000 pazienti dimostrano pur nella eterogeneità dei sintomi trattati e delle schedule di terapia, un vantaggio per la radioterapia esterna (EBRT) [12].

## RACCOMANDAZIONI

- **L'emottisi è una indicazione alla esecuzione della broncoscopia**  
LIVELLO DI EVIDENZA III  
GRADO DI RACCOMANDAZIONE B
- **Nei casi di emottisi con Rx torace negativo, i pazienti devono essere indagati con TC torace seguita da broncoscopia.**  
LIVELLO DI EVIDENZA III  
GRADO DI RACCOMANDAZIONE B
- **La broncoscopia deve essere eseguita entro 48 ore dalla cessazione del sanguinamento.**  
LIVELLO DI EVIDENZA IV  
GRADO DI RACCOMANDAZIONE C
- **Nei casi di emottisi massiva o life-threatening, la broncoscopia deve essere eseguita il prima possibile con broncoscopio rigido o con un fibrobroncoscopio attraverso un tubo endotracheale.**  
LIVELLO DI EVIDENZA II  
GRADO DI RACCOMANDAZIONE B
- **La radioterapia esterna è indicata nel caso di emottisi non massiva**  
LIVELLO DI EVIDENZA I  
GRADO DI RACCOMANDAZIONE A

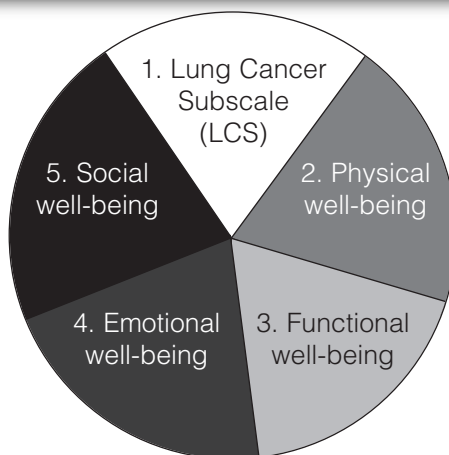
**BIBLIOGRAFIA**

1. Reisz G, Stevens D, Boutwell C, Nair V. The causes of hemoptysis revisited. A review of the etiologies of hemoptysis between 1986 and 1995. *Mo Med.* 1997;94:633-5.
2. O'Neil KM, Lazarus AA. Hemoptysis. Indications for bronchoscopy. *Arch Intern Med.* 1991;151:171-4.
3. Jean-Baptiste E. Clinical assessment and management of massive hemoptysis. *Crit Care Med.* 2000;28:1642-7.
4. S. Gasparini. Indications for Diagnostic Bronchoscopy in Adults. *Monaldi Arch Chest Dis* 2011; 75: 1, 24-31.
5. Sakr L, Dutau H. Massive hemoptysis: an update on the role of bronchoscopy in diagnosis and management. *Respiration.* 2010;80(1):38-58. Epub 2010 Jan 8.
6. Gong H Jr, Salvatierra C. Clinical efficacy of early and delayed fiberoptic bronchoscopy in patients with hemoptysis. *Am Rev Respir Dis.* 1981 Sep;124(3):221-5.
7. Thirumaran M, Sundar R, Sutcliffe IM, et al. Is investigation of patients with haemoptysis and normal chest radiograph justified? *Thorax.* 2009 Oct;64(10):854-6. Epub 2009 May 19.
8. Jackson CV, Savage PJ and Quinn DL. Role of fiberoptic bronchoscopy in patients with hemoptysis and a normal chest roentgenogram. *CHEST* 1985; 87; 142-144.
9. Colice GL. Detecting Lung Cancer as a Cause of Hemoptysis in Patients with a Normal Chest Radiograph : Bronchoscopy vs CT. *CHEST* 1997;111;877-884.
10. Mal H, Rullon I, Mellot F, et al. Immediate and long-term results of bronchial artery embolization for life-threatening hemoptysis. *Chest.* 1999 Apr;115(4):996-1001.
11. Valipour A, Kreuzer A, Hubert Koller H, et al. Tamponade Therapy for the Management of Bronchoscopy-Guided Topical Hemostatic \*Life-Threatening Hemoptysis. *CHEST* 2005;127; 2113-2118.
12. Rodrigues G, Videtic G, Sur R et al. Palliative thoracic radiotherapy in lung cancer: An American Society for Radiation Oncology evidence-based clinical practice guideline. *Practical Radiation Oncology* (2011) 1,60-71.

## SINTOMI RESPIRATORI IL RUOLO PALLIATIVO DELLA CHEMIO/RADIOTERAPIA

Il ruolo della chemioterapia, così come quello della radioterapia, nella palliazione dei sintomi derivanti dai carcinomi polmonari, è stato ampiamente dimostrato nel corso di questi ultimi 30 anni e la sua indicazione trova oramai spazio in tutte le Linee Guida Internazionali dopo che la metanalisi del 1995 [1] aveva anche dimostrato un aumento di sopravvivenza mediano specie con l'utilizzo dei regimi contenenti platini, nella malattia avanzata. Sempre più la *Health-related Quality of Life* (HRQoL) nella malattia avanzata dei tumori polmonari specie se NSCLC, è divenuta un *outcome* valutativo di studi clinici e di trattamenti in generale anche se la sua interpretazione è resa difficile dalla debolezza quantitativo/qualitativa dei dati che è possibile raccogliere. Nonostante ciò e la tossicità intrinseca della chemioterapia, numerosi studi hanno mostrato un vantaggio per i pazienti, almeno per alcune componenti della HRQoL, dal trattamento con chemioterapia, attraverso l'utilizzo di strumenti validati come il Lung Cancer Symptom Scale (LCSS), l'EORTC QLQ-C30 ed il Functional Assessment of Cancer Therapy-Lung (FACT-L) [2-5] (**Figura1**) variamente impiegati, specie per i

FIGURA 1. I cinque componenti del FACT-L<sup>9</sup>.



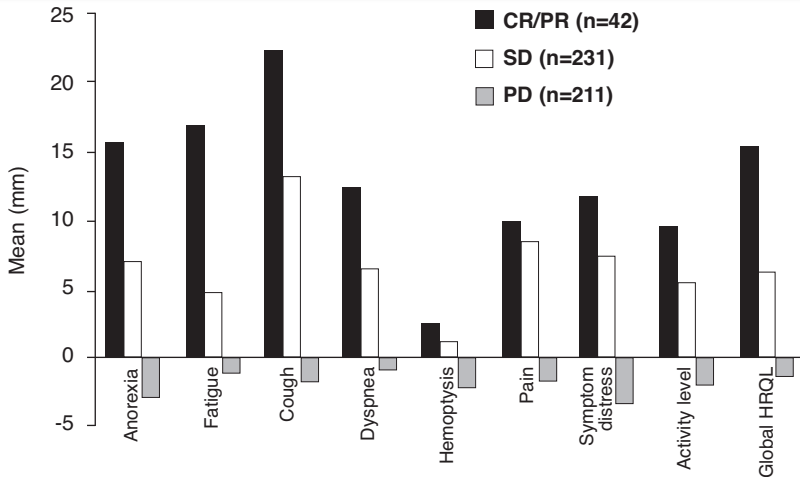
**TABELLA 1.** Risultati in termini di HRQoL del confronto fra chemioterapia e terapia di supporto in studi randomizzati sui NSCLC in fase avanzata <sup>6</sup>.

Reference	Stage	Treatment Arms	N.	Tool	Treatment difference in HRDoL outcomes
ELVIS (Gridelli) + 1999	IIIb/IV	VNR+BSC vs BSC	191	EORTC QLQ C30 LC13	Favour of VNR for dispnoea (p=0.05)
Roszkowsky 2000	IIIb/IV	Docetaxel+BSC vs BSC	207	EORTC QLQ C30	Favour docetaxel for dispnoea (p=0.005)
Anderson 2000	Loc. advanced or IV	GEM+BSC vs BSC	300	SS14 subset of EORTC QLQ C30 LC13	Favour GEM only in SS14 score
Cullen et al 1999	Extensive	MIP+BSC vs BSC	359	Modified LC13	Improved in favour of chemotherapy (p=0.015)
Thongprasert 1999	IIIb/IV	PEI+BSC vs MVP+BSC vs BSC	287	Modified FLIC+ modif. QLI	Better HRQoL with both chemotherapy regimens
Ranson 2000	IIIb/IV	Paclitaxel+BSC vs BSC	157	RSLC	Favour paclitaxel
Shepherd* 2000	IIIb/IV	Docetaxel (75/100 mg/m <sup>2</sup> ) vs BSC	204	LCCS or EORTC QLQ C30 LC13	Favour docetaxel 100 mg/m <sup>2</sup> only for pain

+ elderly pts \*2nd Line

pazienti con A-NSCLC arruolati in studi randomizzati vs la sola terapia di supporto [6] (**Tabella 1**). Lo stesso *outcome* è stato ricercato anche nel confronto tra diversi regimi di chemioterapia fra di loro, confermando a volte la superiorità di alcuni regimi valutata anche in sopravvivenza (cisplatino/docetaxel vs cisplatino/vinorelbina) [7] o contribuendo a chiarire il ruolo della palliazione sintomatologica in presenza di una

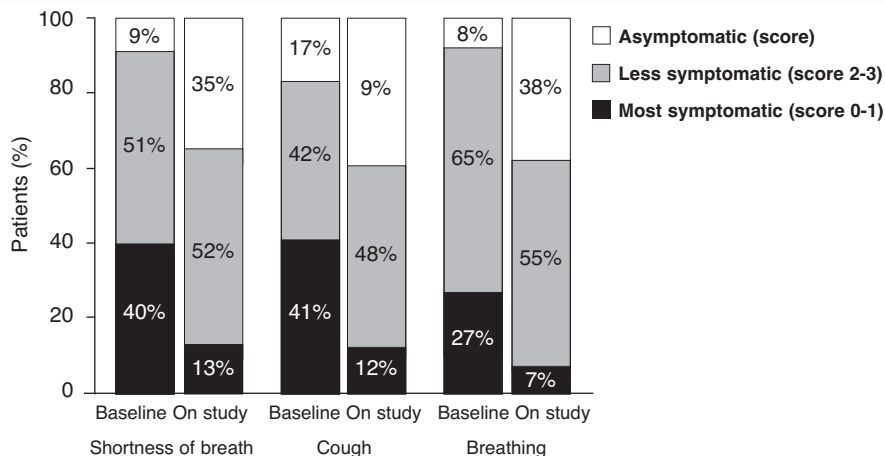
**FIGURA 2.** Vantaggio nella palliazione dei sintomi ottenuto dalla chemioterapia di II linea (pemetrexed o docetaxel) in pazienti sintomatici suddivisi in base alla risposta al trattamento <sup>8</sup>.



parità di risultati di efficacia (pemetrexed vs docetaxel) [8] (**Figura 2**). Nella valutazione di impatto di efficacia e palliazione degli inibitori di tirosin-kinasi di EGFR, registrati nella 2a e 3a linea di trattamento dei NSCLC senza selezione molecolare, la valutazione della HRQoL ha dimostrato sempre un vantaggio, sia negli studi di fase II (IDEAL 1&2) con il gefitinib [9-10] (**Figura 3**), che nello studio di fase III BR.21 dove erlotinib è stato confrontato verso il placebo [11].

Circa l'uso della radioterapia toracica palliativa, sul quale vantaggio sintomatologico ad oggi non vi sono dubbi in assenza di controindicazioni, molti studi randomizzati sono stati effettuati con differenti dosi e schedule per valutare l'impatto sia nella palliazione dei sintomi respiratori, specie l'emottisi e la tosse, che sulla sopravvivenza [12] dimostrando in maniera non univoca un vantaggio per dosi fino a 35 Gy come anche recenti valutazioni su oltre 13 studi randomizzati con oltre 3500 pazienti hanno confermato [13].

**FIGURA 3.** Vantaggio nella palliazione dei sintomi respiratori ottenuto dalla terapia con gefitinib nei due studi di fase II denominati IDEAL<sup>9-10</sup>.



## RACCOMANDAZIONI

- **Dispnea e tosse sono i sintomi che più si avvantaggiano di un trattamento sistemico con chemioterapia o farmaci a bersaglio molecolare.**

LIVELLO DI EVIDENZA I

GRADO DI RACCOMANDAZIONE A

- **Non vi sono chiare evidenze in merito a quale tipo di terapia sia da preferire.**

LIVELLO DI EVIDENZA II

GRADO DI RACCOMANDAZIONE C

- **La Radioterapia è efficace nella palliazione di emottisi e tosse.**

LIVELLO DI EVIDENZA I

GRADO DI RACCOMANDAZIONE A

**BIBLIOGRAFIA**

1. Non-small Cell Lung Cancer Collaborative Group . Chemotherapy in non-small cell lung cancer: a meta-analysis using updated data on individual patients from 52 randomized clinical trials. *BMJ* (1995); 311:899-909.
2. Cella D, Eton DT, Fairclough DL, et al. What is a clinically meaningful change on the Functional Assessment of Cancer Therapy-Lung (FACT-L) Questionnaire? Results from Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) Study 5592. *J Clin Epidemiol* (2002); 55:285-95.
3. Cella DF, Bonomi AE, Lloyd SR, et al. Reliability and validity of the Functional Assessment of Cancer Therapy-Lung (FACT-L) quality of life instrument. *Lung Cancer* (1995);12:199-220.
4. Bergman B, Aaronson NK, Ahmedzai S, et al. for the EORTC Study Group on Quality of Life. The EORTC QLQ-LC13: a modular supplement to the EORTC Core Quality of Life Questionnaire (QLQ-C30) for use in lung cancer clinical trials. *Eur J Cancer* (1994); 30A:635-42.
5. Hollen PJ, Gralla RJ, Kris MG, et al. Measurement of quality of life in patients with lung cancer in multicenter trials of new therapies. Psychometric assessment of the Lung Cancer Symptom Scale. *Cancer* (1994); 73:2087-98.
6. Fallowfield L, Harper P. Health-related quality of life in patients undergoing drug therapy for advanced non-small-cell lung cancer. *Lung Cancer* (2005), 48, 365-377
7. Belani C, Pereira J, von Pawel J et al. Effect of chemotherapy for advanced non-small cell lung cancer on patients' quality of life. A randomized controlled trial *Lung Cancer* (2006), 53, 231-239.
8. de Marinis F, Pereira J, Fossella F et al: Lung Cancer Symptom Scale outcomes in relation to standard efficacy measures. An analysis of the phase III study of pemetrexed vs docetaxel in advanced NSCLC. *J Thorac Oncol* (2008), 3: 30-36.
9. Fukuoka M, Yano S, Giaccone G, et al. Multi-institutional randomized phase II trial of gefitinib for previously treated patients with advanced non-small-cell lung cancer. *J Clin Oncol* (2003); 21: 2237-46.
10. Kris MG, Natale RB, Herbst RS, et al. Efficacy of gefitinib, an inhibitor of the epidermal growth factor receptor tyrosine kinase, in symptomatic patients with non-small cell lung cancer. A randomized trial. *JAMA* (2003); 290:2149-58.
11. Bezjack, Tu D, Seymour L et al. Symptom Improvement in Lung Cancer Patients treated with erlotinib: QoL Analysis of the NCI of Canada Trials Group Study BR.21. *J Clin Oncol* (2006), 24: 3831-3837.
12. Reinfuss M, Mucha-Malecka A, Walasek T, et al. Palliative thoracic radiotherapy in non-small cell lung cancer. An analysis of 1250 patients. Palliation of symptoms, tolerance and toxicity. *Lung Cancer* (2011), 71: 344-349.
13. Fairchild A, Harris K, Barnes E. et al. Palliative Thoracic Radiotherapy for Lung Cancer: A Systematic Review. *J Clin Oncol* (2008); 26:4001-4011.



## DOLORE

359

DOLORE



## DOLORE

Il dolore rappresenta uno dei sintomi principali, con tosse, fatigue e dispnea, del tumore polmonare in tutte le sue fasi, essendo presente all'esordio della malattia nel 47% dei pazienti e in circa il 90% nelle fasi terminali, e divenendo spesso la principale causa di ricovero in degenze per acuti o in Hospice [1].

Il dolore nel paziente con carcinoma polmonare è un sintomo dominante, di maggiore impatto psicologico, severamente condizionante qualità e quantità di vita. La sua eziologia multifattoriale ed evolutiva a seconda dello stadio di malattia necessita di valutazione ed approccio terapeutico precoci, mirati e multidisciplinari, che devono tenere conto anche dello stile di vita. Ad esempio, i Pazienti che continuano a fumare dopo la diagnosi di tumore polmonare presentano maggiori livelli di dolore rispetto ai non fumatori e agli ex-fumatori, a parità di stadio di malattia [2]. Anche la modificazione del ritmo circadiano sonno/veglia, presente in vari gradi in tutti i Pazienti con tumore polmonare, contribuisce all'alterazione della qualità di vita e al riscontro di maggiori livelli di dolore percepito, indicando possibilità d'intervento terapeutico extrafarmacologico [3].

Per il paziente con carcinoma polmonare, i due contesti clinici prevalenti di interesse algologico sono 1) il dolore somatico da interessamento osseo (particolarmente vertebrale) e 2) il dolore neuropatico da infiltrazione di plessi nervosi.

**Inquadramento clinico:** il dolore nel paziente con carcinoma del polmone riconosce diversi e complessi *meccanismi fisiopatologici* di base: a) nocicettivo somatico nel 50-70% dei casi; b) neuropatico nel 20-30%; c) nocicettivo viscerale nel 10-15%. Questo schema generale non deve tralasciare la realtà che i meccanismi fisiopatologici nella pratica frequentemente coesistono e si sovrappongono [4].

Quanto alla *patogenesi*, occorre distinguere il dolore causato dalla patologia ("cancer pain syndromes") dal dolore causato dai trattamenti [5]. Le "cancer pain syndromes" sono i quadri sintomatologici causati da: metastasi ossee, prevalentemente osteolitiche (vertebre; coste); localizzazioni pleuriche; localizzazioni viscerali (fegato; pancreas); infiltrazione tumorale di strutture nervose (radicolopatia, plessopatia, neuropatia periferica); nevralgia post-erpetica. Il dolore causato da

trattamenti annovera il dolore post-chemioterapia (neuropatia periferica; ganglioneuropatia radici dorsali), il dolore post-radioterapia (plessopatia brachiale; neuropatia periferica post-attinica) e il dolore post-chirurgia (dolore da toracotomia) [4, 6-10].

*Dolore da chemioterapia:* è la neuropatia disestesica distale più frequente, si correla a terapie con alcaloidi della vinca, cisplatino e paclitaxel, soprattutto se in associazione. E' dovuto a danno diretto gangliare o radicolare periferico su base verosimilmente auto-immuno-infiammatoria. Le forme paraneoplastiche si riscontrano nei tumori polmonari a piccole cellule: sono neuropatie sensitive caratterizzate da parestesie, atassia sensitiva e perdita della sensibilità.

*Dolore da radioterapia:* Le lesioni nervose sono correlate ad effetti tossici diretti su cellule di Schwann (demyelinizzazione secondaria), assoni e vasa nervorum con microinfarti nervosi secondari. Le plessopatie e neuropatie post-radioterapiche hanno un'incidenza variabile dal 15 al 40%. Le plessopatie radioterapiche brachiali si riscontrano in circa 1 paziente su 100 affetto da tumore polmonare. La plessopatia brachiale si presenta 4-5 mesi dopo l'inizio della radioterapia, causando parestesie e deficit motorio alla mano; nel 60% dei casi si associa anche dolore al cavo ascellare. Nella valutazione clinica (caratteri del dolore; pattern spazio-temporale di presentazione ed evoluzione) e strumentale (RMN, elettromiografia), la plessopatia post-attinica deve essere accuratamente differenziata dalla plessopatia da infiltrazione nervosa neoplastica, espressione di presenza/progressione di malattia [4, 6-8].

**Inquadramento terapeutico:** il trattamento del dolore nel paziente affetto da carcinomi del distretto toracico segue le linee di indirizzo strategico della terapia antalgica in Oncologia Clinica. Le categorie farmacologiche di uso corrente sono i farmaci analgesici propriamente detti, che includono i FANS, gli oppioidi minori e gli oppioidi maggiori, e i farmaci adiuvanti, che integrano l'attività dei precedenti senza svolgere un'attività analgesica diretta, e che includono gli antidepressivi, gli antiepilettici e gli steroidi.

Il criterio della scala analgesica della WHO può servire da sistema di riferimento generale, senza essere però vincolante in senso assoluto, ma piuttosto interpretato con eclettismo clinico adattativo alla specifica richiesta antalgica del paziente. Questo concetto si applica recentemente soprattutto all'impiego precoce degli oppioidi. Per quanto

riguarda i primi due gradini, i FANS presentano un'attività elettiva sulle lesioni ossee ed un'efficacia generale sul dolore nocicettivo, ma anche una modesta tollerabilità a medio termine (stomaco; reni; Pazienti frail). Gli oppioidi minori vedrebbero la collocazione al secondo gradino della scala WHO, che è oggi vista criticamente, potendo essere sostituiti da oppioidi maggiori a dosi adeguatamente contenute [11].

Per l'impostazione di un trattamento mirato occorre innanzitutto distinguere le due tipologie di presentazione temporale: il dolore di base ("ongoing pain") e il dolore episodico intenso ("breakthrough cancer pain", BTcP), che si manifesta come esacerbazione improvvisa, con o senza una causa incidente, di un dolore di base altrimenti controllato. Per il dolore di base, disponiamo di OPPIOIDI ORALI AD IMMEDIATO RILASCIO (morfina solfato; ossicodone/paracetamolo; metadone), OPPIOIDI ORALI A LENTO RILASCIO (morfina; ossicodone; idromorfone), OPPIOIDI TRANSDERMICI (fentanyl; buprenorfina). La via di somministrazione ottimale è quella orale, in quanto unisce la praticità alla prevedibilità delle curve farmacodinamiche, all'efficacia comprovata e al contenimento dei costi. La formulazione orale a rilascio controllato è indicata nel trattamento del dolore cronico. Il primo passo, che è anche il più critico, consiste nella titolazione individuale della dose dell'oppioide, per raggiungere la massima analgesia e i minori effetti collaterali [12,13]. Le vie di somministrazione alternative, (transdermica; parenterale) diventano la modalità di scelta nel caso in cui il paziente non sia in grado di assumere farmaci per via orale. La via transdermica presenta una serie di vantaggi relativi al suo impiego nei Pazienti oncologici, quali la praticità, la compliance e l'effetto prolungato della via di somministrazione; per quest'ultimo motivo deve essere riservata ai Pazienti con richiesta di oppioidi stabili. In caso di scarsa risposta ad un corretto utilizzo di un primo oppioide, è possibile somministrare un altro oppioide (rotazione), prevenendo così anche la possibile esacerbazione degli effetti collaterali conseguente ad un'eventuale aumento della dose del primo oppioide. In caso di scarsa risposta alla terapia sistemica, è suggerita la somministrazione di morfina e/o anestetici locali per via spinale, anche se per questa metodica esistono solo sporadiche segnalazioni in campo oncologico [14].

Il Dolore Episodico Intenso ("BreakThrough cancer Pain", BTcP) è il campo della terapia antalgica in cui si è di recente registrato il massimo sviluppo, con un'evoluzione culturale (l'associazione contestuale di

due oppioidi a finalità analgesiche differenti) affermatasi di pari passo all'acquisizione di una serie di nuovi farmaci. Infatti, per il BTcP le molecole oggi utilizzabili sono: MORFINA ORALE; FENTANYL TRANSMUCOSALE (OTFC, oral transmucosal fentanyl citrate); FENTANYL EFFERVESCENTE (FBT, fentanyl buccal tablet); FENTANYL SUBLINGUALE (ODT, oral disintegrating tablet), FENTANYL SPRAY NASALE (INFS, intranasal fentanyl spray ; FPNS, fentanyl pectine nasal spray).

Dal punto di vista operativo, l'oppioide impiegato per il BTcP può essere differente dall'oppioide utilizzato per il dolore di base. Le varie vie di somministrazione del fentanyl (transmucosale, spray nasale, sublinguale, effervescente) forniscono un analogo grado di protezione per il BTcP. Tutte le suddette vie di somministrazione del fentanyl per il BTcP sono superiori a placebo o oppioidi orali a immediato rilascio [15-20].

Per "farmaci adiuvanti" in analgesia s'intendono quelle molecole inizialmente studiate per altre indicazioni, che hanno anche mostrato di migliorare e completare, con svariati meccanismi, l'attività degli analgesici puri. Infatti, questi farmaci in analgesia sono classificati secondo l'originaria utilizzazione per cui erano stati formulati: a) ANTIDEPRESSIVI; b) ANTIEPILETTICI; c) STEROIDI; d) ALTRI.

La caratteristica critica dei riscontri di letteratura è che l'esperienza dei farmaci adiuvanti è maturata quasi interamente nel contesto delle strategie di trattamento del dolore neuropatico, con il limite della parziale rappresentatività, in queste casistiche, dei pazienti oncologici.

Nell'elaborazione corticale dell'esperienza sensoriale "dolore" è ampiamente riconosciuta la componente emozionale, accanto a quella assonale e recettoriale in senso stretto. Per questo motivo, l'associazione dei neuropsicofarmaci agli analgesici appare fortemente razionale, per la loro capacità modulatoria nella percezione del dolore. Una conferma della dimensione emozionale viene dal riscontro dell'influenza esercitata sulla percezione del dolore dalle caratteristiche di "coping" possedute dal paziente (modalità in cui un sintomo o un'evenienza clinica vengono affrontati ed elaborati individualmente): uno stile di coping repressivo, che si caratterizza da bassi livelli di ansietà ed elevata capacità di intervento attivo e gestione positiva dell'umore, comporta significativamente più bassi livelli di dolore e di elaborazioni cata-

strofizzanti e depressogene in Pazienti con tumore polmonare [21].

I dati di letteratura sul dolore oncologico sono comunque molto limitati (amitriptilina; carbamazepina, gabapentin); la grande maggioranza degli studi più recenti sono riferiti al dolore cronico prevalentemente neuropatico non oncologico (pregabalin, venlafaxina, duloxetina) [22-24].

L'esperienza più estesa riguarda gli antidepressivi. La dose efficace è sensibilmente inferiore rispetto alle dosi antidepressive tradizionalmente impiegate. La breve latenza d'azione, entro una settimana, ed il mancato effetto sull'umore supportano l'ipotesi di un effetto antinocicettivo sganciato dall'effetto antidepressivo [25-27].

Per il trattamento del dolore da localizzazione ossea vedi il Capitolo: Terapie delle complicanze: trattamento delle metastasi osse.

*Mesotelioma pleurico.* La gestione del dolore in questa patologia presenta delle difficoltà peculiari, da un lato per la forte prevalenza della componente neuropatica, di difficile inquadramento, in associazione a quella nocicettiva, dall'altro per la modesta responsività della patologia ai trattamenti oncologici chemioterapici o radioterapici, con la conseguente impossibilità ad attuare una terapia antalgica causale. La strategia generale farmacologica deve seguire le indicazioni standard della terapia antalgica oncologica riportate in precedenza. Per la particolarità biologica e anatomotopografica del mesotelioma pleurico, le procedure invasive possono avere un ruolo più rilevante rispetto al carcinoma polmonare. Il dolore dovuto al coinvolgimento tumorale delle strutture muscolo-costali, infatti, può essere efficacemente trattato con blocchi neurolitici dei nervi intercostali, con l'applicazione locale di anestetici, steroidi o radiofrequenza; le procedure sono peraltro ripetibili [28]. Nei casi più avanzati di dolore toracico segmentario, si può applicare la rizotomia percutanea selettiva.

Le metodiche più invasive come la somministrazione intratecale o epidurale di sostanze neurolitiche o la cordotomia del tratto spinotalamico unilaterale si devono considerare desuete per l'elevato tasso di complicazioni gravi e per la modestia dei risultati ed hanno pertanto un valore solo storico [29].

Più vantaggioso per il paziente con mesotelioma pleurico avanzato può risultare senz'altro la somministrazione continua epidurale o intratecale di anestetici locali e/o oppioidi attraverso un catetere spinale,

della quale vengono segnalate le prime esperienze [30-32]. Le aneddotiche segnalazioni della radioterapia a scopo antalgico nel mesotelioma pleurico hanno dato risultati discordanti e comunque con benefici di breve durata [33-34].

*Strumenti e modalità di misurazione del dolore.* Il dolore è da sempre considerato un'esperienza prettamente subiettiva, e come tale di difficile parametrizzazione. La metodologia moderna di studio e trattamento del dolore in Oncologia Clinica si è però dotata di strumenti obiettivi e validati che consentono di definire quali-quantitativamente il dolore, basati sul riscontro soggettivo del paziente, in modo da effettuare un corretto monitoraggio ed una conseguente pronta modulazione della terapia. In linea con quanto stabilito per gli altri tumori solidi, è pertanto raccomandata la misurazione del dolore nel paziente con carcinoma del polmone ad intervalli regolari, soprattutto dopo modificazioni del regime terapeutico. Questo rigore metodologico è peraltro enfatizzato nella più recente e significativa normativa nazionale (Legge 38 del 2010), che regola la strategia generale di lotta al dolore neoplastico, inserendo la misurazione del dolore neoplastico quale elemento chiave ed obbligatoriamente richiesto nella compilazione della cartella clinica generale. Tra gli strumenti di parametrizzazione del dolore, le scale unidimensionali sono preferibili perchè semplici e replicabili su larga scala [35-36]. Tra le scale unidimensionali, la scala numerica è lo strumento preferibile per la misurazione del dolore [37-38].

**RACCOMANDAZIONI**

- **DOLORE DA TRATTAMENTI**

Il dolore da neuropatia post-radioterapica deve essere accuratamente valutato per la diagnosi differenziale nei confronti di una neuropatia da infiltrazione neoplastica. I criteri clinici (caratteri del dolore; pattern spazio-temporale di presentazione ed evoluzione) ed i riscontri radiologici (RMN; PET; elettromiografia) consentono tale importante differenziazione.

LIVELLO DI EVIDENZA III

GRADO DI RACCOMANDAZIONE B

- L'applicazione di procedure chirurgiche di rispetto dei tessuti sani (accesso posterolaterale "muscle-sparing"; VATS; tecniche sutura) consente di ridurre entità e durata del dolore da toracotomia.

LIVELLO DI EVIDENZA III

GRADO DI RACCOMANDAZIONE B

- **TERAPIA ANTALGICA FARMACOLOGICA**

La via di somministrazione ottimale è quella orale. La formulazione orale a rilascio controllato è indicata nel trattamento del dolore cronico.

LIVELLO DI EVIDENZA III

GRADO DI RACCOMANDAZIONE B

- La dose dell'oppioide deve essere individualmente titolata per raggiungere la massima analgesia e i minori effetti collaterali.

LIVELLO DI EVIDENZA III

GRADO DI RACCOMANDAZIONE A

- Se i pazienti non riescono ad assumere farmaci per via orale, possono essere usate altre vie di somministrazione alternative (transdermica; parenterale)

LIVELLO DI EVIDENZA III

GRADO DI RACCOMANDAZIONE A

- La via transdermica è un'efficace alternativa alla morfina orale, ma è riservata per quei pazienti con richiesta di oppioidi stabili.

LIVELLO DI EVIDENZA I

GRADO DI RACCOMANDAZIONE A

## RACCOMANDAZIONI

- In caso di scarsa risposta ad un corretto utilizzo di un primo oppioide, è possibile somministrare un altro oppioide (rotazione).

LIVELLO DI EVIDENZA III  
GRADO DI RACCOMANDAZIONE B

- In caso di scarsa risposta alla terapia sistemica, è suggerita la somministrazione di morfina e anestetici locali per via spinale.

LIVELLO DI EVIDENZA III  
GRADO DI RACCOMANDAZIONE B

- L'oppioide impiegato per il BTcP può essere differente dall'oppioide utilizzato per il dolore di base.

LIVELLO DI EVIDENZA II  
GRADO DI RACCOMANDAZIONE B

- Le varie vie di somministrazione del fentanyl (transmucosale, spray nasale, sublinguale, effervescente) forniscono un analogo grado di protezione per il BTcP.

LIVELLO DI EVIDENZA I  
GRADO DI RACCOMANDAZIONE A

- Tutte le suddette vie di somministrazione del fentanyl per il BTcP sono superiori a placebo o oppioidi orali a immediato rilascio.

LIVELLO DI EVIDENZA I  
GRADO DI RACCOMANDAZIONE A

- Essendo ampiamente riconosciuta la componente emozionale nella percezione del dolore, l'associazione dei neuropsicofarmaci agli analgesici appare fortemente razionale.

LIVELLO DI EVIDENZA II  
GRADO DI RACCOMANDAZIONE A

- I dati di letteratura sul dolore oncologico sono molto limitati (amitriptilina; carbamazepina, gabapentin); la grande maggioranza degli studi più recenti sono riferiti al dolore cronico prevalentemente neuropatico non oncologico (pregabalin, venlafaxina, duloxetina).

LIVELLO DI EVIDENZA II  
GRADO DI RACCOMANDAZIONE B



**RACCOMANDAZIONI**

- **MISURAZIONE DEL DOLORE**

**E' raccomandata la misurazione del dolore nel paziente con carcinoma del polmone ad intervalli regolari, soprattutto dopo modificazioni del regime terapeutico.**

LIVELLO DI EVIDENZA III

GRADO DI RACCOMANDAZIONE **A**

- **Le scale unidimensionali sono preferibili perchè semplici e replicabili.**

LIVELLO DI EVIDENZA III

GRADO DI RACCOMANDAZIONE **B**

- **Tra le scale unidimensionali, la scala numerica è lo strumento preferibile per la misurazione del dolore.**

LIVELLO DI EVIDENZA III

GRADO DI RACCOMANDAZIONE **B**

## BIBLIOGRAFIA

1. Potter J, Higginson IJ. Pain experienced by lung cancer patients: a review of prevalence, causes and pathophysiology. *Lung Cancer* 2004; 43, 247—257
2. Daniel M, Keefe FJ, Lyna P, Peterson B, Garst J, Kelley M, Bepler G, Bastian LA. Persistent smoking after a diagnosis of lung cancer is associated with higher reported pain levels. *J Pain* 2009; 10: 323–328
3. Grutsch JF, Ferrans C, Wood PA, Du-Quiton J, Quiton DFT, Reynolds JL, Ansell CM, Oh EY, Daehler MA, Levin RD, Braun DP, Gupta D, Lis CG, Hrushesky JM. The association of quality of life with potentially remediable disruptions of circadian sleep/activity rhythms in patients with advanced lung cancer. *BMN Cancer* 2011; 11: 193-205
4. Chi D, Behin A, Delattre JY. Neurologic complications of radiation therapy. In: Schiff D, Kesari S, Wen PY, editors. *Current Clinical oncology: cancer neurology in clinical practice*. Humana Press; 2008. p. 259–86.
5. Wildgaard K, Ravn J, Kehlet H. Chronic post-thoractomy pain: a critical review of pathogenic mechanisms and strategies for prevention. *Eur J Cardiol Thorac Surg* 2009;36:170–80.
6. Balduyck B, Hendriks J, Lauwers P, Van Schil P. Quality of life evolution after lung cancer surgery: a prospective study in 100 patients. *Lung Cancer* 2007;56:423–31.;
7. Jaeckle KA. Neurological manifestations of neoplastic and radiation-induced plexopathies. *Semin Neurol* 2004;24:385–93.
8. Andolino DI, Forquer JA, Henderson MA, Barriniger RB, Shapiro RH, Brabham JG, Johnstone PA, Cardenes HR, Fakiris AJ. Chest wall toxicity after stereotactic radiotherapy for malignant lesions of the lung and liver. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2011; 80:692-697;
9. Maruyama R, Tanaka J, Kitagawa D, Ohta R, Yamauchi K, Ayabe H, Shimazoe H, Higashi H, Maehara Y. Physical assessment immediately after lobectomy via miniposterolateral thoracotomy assisted by videothoracoscopy for non-small cell lung cancer. *Surg Today* 2011; 41:908-913
10. Zhu M, Fu XN, Chen X. Lobectomy by video-assisted thoracoscopic surgery (VATS) for early stage of non-small cell lung cancer. *Front Med* 2011; 5:53-60
11. Mercadante S, Porzio G, Ferrera P, Fulfaro F, Aielli F, Ficorella C. Low morphine doses in opioid-naïve cancer patients with pain. *J Pain Symptom Manag* 2006;31:242–7.
12. Hanks GW, Expert Working Group of the Research Network of the EAPC. Morphine and alternative opioids in cancer pain: the EAPC recommendations. *Br J Cancer* 2001;84:587–93.
13. Mercadante S. Cancer pain. In: Schiff D, Kesari S, Wen PY, editors. *Cancer neurology in clinical practice*. Humana Press; 2008. p. 113–28.
14. Mercadante S, Vitrano V. Pain in patients with lung cancer: Pathophysiology and treatment. *Lung Cancer* 68 2010; 68:10–15 ;
15. McCarberg B. The management of breakthrough pain. *Pain Med* 2007; 8:S8-S13
16. Mercadante S, Villari P, Ferrera P, Casuccio A, Mangione S, Intravaia G. Transmucosal fentanyl vs intravenous morphine in doses proportional to basal opioid regimen for episodic-breakthrough pain. *Br J Cancer*. 2007; 96(12):1828-1833
17. Mercadante S, Intravaia G, Villari P, Ferrera P, Riina S, Mangione S. Intravenous morphine for breakthrough (episodic-) pain in an acute palliative care unit: a confirmatory study. *J Pain Symptom Manage*. 2008 Mar;35(3):307-313
18. Davis MP. Fentanyl for breakthrough pain: a systematic review. *Expert Rev Neurother*. 2011 11(8):1197-1216

19. Elsner F, Zeppetella G, Porta-Sales J, Tagarro I Newer generation fentanyl transmucosal products for breakthrough pain in opioid-tolerant cancer patients. *Clin Drug Investig.* 2011; 31(9):605-618
20. Zeppetella G Opioids for the management of breakthrough cancer pain in adults: a systematic review undertaken as part of an EPCRC opioid guidelines project. *Palliat Med.* 2011 Jul;25(5):516-524
21. Prasertsri N, Holdenb J, Keefec FJ, Wilkied DJ Repressive coping style: Relationships with depression, pain, and pain coping strategies in lung cancer out patients. *Lung Cancer* 2011; 71:235-240
22. McQuay HJ, Moore RA Antidepressant and chronic pain. *Br Med J* 1997;314:763-768
23. Sindrup S, Jensen T Efficacy and pharmacological treatments of neuropathic pain: update and effect related to mechanism of drug action. *Pain* 1999; 83:389-400
24. Bennett MI Effectiveness of antiepileptic or antidepressant drugs when added to opioids for cancer pain: systematic review. *Palliat Med* 2011; 25:553-559
25. Khan MI, Walsh D, Brito-Dellan N Opioid and adjuvant analgesics: compared and contrasted. *Am J Hosp Palliat Care* 2011; 28:378-383
26. Mitra R, Jones S Adjuvant analgesic in cancer pain: a review. *Am J Hosp Palliat Care* 2011; Jun28 [Epub ahead of print]
27. Vadalouca A, Raptis E, Moka E, Zis P, Sykioti P, Sifaka I Pharmacological treatment of neuropathic cancer pain: a comprehensive review of the current literature. *Pain Pract* 2011; Jul 29 [Epub ahead of print]
28. Zuurmond WW, Perez RS, Loer SA Role of cervical cordotomy and other neurolytic procedures in thoracic cancer pain. *Curr Opin Support Palliat Care* 2010; 4:6-10
29. Cope DK, Zhao Z Interventional management for cancer pain. *Curr Pain Headache Rep* 2011; 15:237-243
30. Deer TR, Smith HS, Burton AW, Pope JE, Doleys DM, Levy RM, Staats PS, Wallace MS, Webster LR, Rauck RL, Cousins M Comprehensive consensus based guidelines on intrathecal drug delivery. Wallace MS, Rauck RL, Deer T. Ziconotide combination intrathecal therapy: rationale and evidence. *Clin J Pain* 2010;26:635-644
32. Schmidtke A, Lötsch J, Freynhagen R, Geisslinger G Ziconotide for treatment of severe chronic pain. *Lancet* 2010; 1;375:1569-1577
33. Price A What is the role of radiotherapy in malignant pleural mesothelioma? *Oncologist* 2011; 16:359-365
34. van Thiel ER, Surmont VF, van Meerbeeck JP Malignant pleural mesothelioma: when is radiation therapy indicated? *Expert Rev Anticancer Ther* 2011; 11:551-560
35. Frampton CL, Hughes-Webb P The measurement of pain. *Clin Oncol (R Coll Radiol)* 2011; 23 :381-386
36. Mercadante S, Gebbia V, David F, Aielli F, Verna L, Porzio G, Ferrera P, Casuccio A, Ficorella C Does pain intensity predict a poor opioid response in cancer patients? *Eur J Cancer* 2011; 47 :713-717
37. Portenoy RK. Treatment of cancer pain. *Lancet* 2011; 25;377:2236-2247
38. Yost KJ, Eton DT, Garcia SF, Cella D Minimally important differences were estimated for six Patient-Reported Outcomes Measurement Information System-Cancer scales in advanced-stage cancer patients. *J Clin Epidemiol* 2011; 64 :507-516



## TROMBOEMBOLISMO VENOSO

371

TROMBOEMBOLISMO VENOSO

## TROMBOEMBOLISMO VENOSO

Il Tromboembolismo Venoso (TEV) rappresenta una delle principali cause di morbilità e mortalità ospedaliera, anche se la sua incidenza reale non è nota ed è probabilmente sottostimata. I nuovi casi annui sono circa 600.000 negli USA e 65.000 in Italia, con una mortalità alta nonostante il progressivo miglioramento delle terapie disponibili. La diagnosi avviene nel paziente in vita solo nel 30% dei casi, poiché solo questa è la percentuale di soggetti con Trombosi Venosa Profonda (TVP) che sviluppa un TEV sintomatico [1-2].

I pazienti affetti da neoplasie costituiscono circa il 20% dei casi complessivi di TEV [3], rappresentando un gruppo particolarmente a rischio. È stato calcolato che un individuo affetto da cancro ha una probabilità di sviluppare un TEV 4-6 volte superiore rispetto alla norma [3], e di andare incontro a TEV ricorrenti di 3-4 volte [4]. La presenza di neoplasia, inoltre, raddoppia il rischio in fase post-chirurgica [5]. Il TEV determina un aumento della probabilità di morte da cancro di 4 volte [6], e costituisce la seconda causa di morte tra i pazienti neoplastici [7]. Le neoplasie ematologiche sono il tipo di tumore maggiormente associato a TEV, mentre tra i tumori solidi predominano quelli polmonari e gastrointestinali [8].

### 1. Profilassi ambulatoriale

Il TEV nei pazienti oncologici in trattamento chemioterapico ambulatoriale rappresenta un evento serio e numericamente rilevante, soprattutto nei pazienti affetti da neoplasie polmonari. In particolare il tromboembolismo venoso rappresenta una delle cause primarie di mortalità e morbilità dei pazienti con cancro, il suo trattamento impegna notevoli risorse economiche e affligge una percentuale variabile tra l'1 e il 18% circa (a seconda del tipo di neoplasia) dei pazienti con tumori solidi in trattamento chemioterapico [9]. Si calcola che l'odds ratio (OR) di sviluppare TEV sia di oltre 20 volte nei pazienti con tumore polmonare [8]. Le cause di quest'aumentato rischio si trovano nell'effetto pro-coagulante del cancro stesso oltre che dei farmaci utilizzati in oncologia come gli ormoni, i chemioterapici e i nuovi farmaci anti-angiogenetici. Altri fattori di rischio possono incrementare la possibilità di sviluppare TEV, tra questi i fattori legati all'ospite come età, sesso, comorbidità, fumo, obesità, livelli di piatrine, globuli bianchi e Hb, uso di ESAs.

In particolare il rischio basale di sviluppare TEV si può oggi stimare attraverso uno score ideato e validato da Khorana [10] che si basa sull'utilizzo di un punteggio attribuito ad alcuni parametri clinico-ematologici valutati al basale e cioè prima dell'avvio del trattamento. Tali parametri comprendono la sede della neoplasia, il valore di piastrine  $> 350 \times 10^9/L$ , il valore di Hb  $< 10 \text{ g/dL}$ , il valore di leucociti  $> 11/10^9/L$  e infine l'indice di massa corporea  $\geq 35 \text{ kg/m}^2$ . Un valore dello score  $\geq 3$  identifica pazienti ad alto rischio e quindi potenzialmente suscettibili di profilassi.

Fino ad ora il ruolo della trombo profilassi dei pazienti oncologici non è mai entrato di routine nella pratica clinica ambulatoriale. Oggi, alla luce di nuovi risultati derivanti da studi randomizzati, la profilassi ambulatoriale della TEV inizia a rappresentare uno strumento fondamentale per la terapia di supporto in oncologia e in particolare in oncologia toracica. Si tratta di una profilassi farmacologica, basata sull'uso delle eparine a basso peso molecolare (LMWH) con l'obiettivo di ridurre gli eventi acuti (e la morbilità/mortalità a essi correlata) e al contempo non incrementare il rischio di sanguinamento e ridurre i potenziali costi associati al trattamento di queste complicanze. Fino ad oggi la profilassi ambulatoriale della TEV non è riuscita a dimostrare un impatto sulla sopravvivenza globale dei pazienti. In particolare lo sviluppo di TEV e quindi il ruolo della trombo profilassi sembrano cruciali nelle prime settimane dopo l'inizio della chemioterapia quando avviene il maggior numero di eventi. In particolare si calcola che entro le prime dodici settimane circa il 40% degli eventi sia silente e quindi diagnosticato incidentalmente <sup>11</sup>. In particolare le sedi maggiormente coinvolte sembrano nei 2/3 dei casi sono gli arti inferiori (trombosi venosa profonda), i polmoni (embolia polmonare) e una combinazione di embolia polmonare e trombosi venosa profonda. Più raramente sono interessate sedi come gli arti superiori, il circolo mesenterico e la vena cava.

Uno dei primi studi randomizzati (**TOPIC 1-2**) [12] ha valutato l'uso della certoparina (3000 UI die) vs placebo in pazienti con cancro mammario (n=351) e polmonare non a piccole cellule (n=532) senza ottenere risultati rilevanti in termini di riduzione del rischio di TEV.

Gli studi disegnati *ad hoc* per i pazienti ambulatoriali sono stati in realtà il **PROTECHT**, il **CONKO 004**, il **FRAGEM** ed il **SAVE ONCO** [13-16].

Lo studio **PROTECHT**, pubblicato su Lancet da Agnelli e collaboratori, ha valutato l'utilizzo della nadroparina (3800 UI die fino a 120 giorni) in

circa 1000 pazienti con cancro avanzato in trattamento chemioterapico. L'uso della LMWH ha ridotto il numero di eventi trombo embolici dal 3,9 al 2% senza incrementare la sopravvivenza.

Gli studi **CONKO 004 e FRAGEM** si sono focalizzati unicamente sul tumore del pancreas. Il primo ha confrontato chemioterapia da sola con chemioterapia + enoxaparina (1 mg/Kg die per dodici settimane) in 312 pazienti. Il risultato è stato una riduzione della TEV da 14,5 a 5% nel braccio con enoxaparina (RR 0,35). Il secondo ha randomizzato 123 pazienti a gemcitabina ± dalteparina (200 UI/Kg die per dodici settimane) col risultato di una riduzione degli eventi TEV dal 31 al 12% (RR 0,37).

Un'analisi combinata degli studi PROTECHT e TOPIC-2 rivolta ai soli pazienti con tumore polmonare avanzato (n=811) ha mostrato una riduzione del 42% degli eventi TEV (sintomatici e asintomatici) [17].

Una recente metanalisi della Cochrane <sup>18</sup> ha valutato l'utilizzo dell'anticoagulazione puramente profilattica in pazienti con cancro in nove studi randomizzati (che hanno utilizzato LMWH o eparina non frazionata) in un totale di 2857 pazienti. Non sono stati inclusi studi che utilizzavano fondaparinux nel braccio sperimentale perché non ancora pubblicati. La mortalità è stata simile a un anno ma significativamente ridotta a due anni (RR 0,92). Inoltre la trombo profilassi è stata associata a un rischio inferiore di TEV (RR 0,55) senza incremento di rischio di sanguinamenti maggiori o minori.

Al congresso ASCO 2011 è stato presentato lo studio **SAVE ONCO** con risultati molto promettenti a favore della trombo profilassi medica ambulatoriale. Lo studio **SAVE ONCO** ha randomizzato 3200 pazienti con cancro solido avanzato che iniziavano un nuovo ciclo di chemioterapia della durata minima di tre mesi a chemioterapia + placebo o semuloparina (20 mg Sc die). Lo studio ha dimostrato una riduzione degli eventi TEV e delle morti TEV correlate del 64% (3,4 vs 1,2% nel braccio sperimentale). In particolare anche in questo studio si conferma il non impatto sugli eventi di sanguinamento maggiore (1,2 vs 1,1%). Questo ribadisce che nei pazienti con cancro, dove il TEV rappresenta una delle cause maggiori di morte cancro-correlate, la tromboprofilassi può essere impiegata con sicurezza senza incrementare i rischi di sanguinamento.

Per finire le linee guida ASCO, ESMO e NCCN [19-21] non raccomandano, nei pazienti ambulatoriali che ricevono chemioterapia, la trombo-

profilassi eccetto che nei pazienti con mieloma multiplo che ricevono talidomide o lenalidomide. Alla luce delle recenti metanalisi e dei dati degli studi PROTECHT e SAVE ONCO esiste evidenza forte che per i pazienti ambulatoriali in trattamento chemioterapico oltre che per i pazienti sottoposti a chirurgia e per i pazienti medici ospedalizzati, debba essere considerata la tromboprofilassi con LMWH. Questi studi, infatti, hanno confermato in un setting randomizzato, multicentrico e a doppio cieco i dati positivi di studi precedenti ma di minore rilevanza. Alla luce dei dati dello studio PROTECHT inoltre è stata di recente estesa in Italia l'indicazione per l'uso della nadroparina nei pazienti oncologici ambulatoriali a rischio con Khorana score  $> 3$ .

La durata ottimale della trombo profilassi non è ancora stata definita, anche se gli studi PROTECHT e SAVE ONCO prevedevano una durata di 4 mesi il primo e  $\geq 3$  il secondo. La durata del trattamento dovrebbe essere individualizzata e basata su sede ed estensione della malattia neoplastica (cancro metastatico o no), la presenza di un trattamento chemioterapico attivo, le condizioni generali, le comorbidità e la preferenza del paziente anche in relazione al rischio di sanguinamento attivo esistente. In realtà la durata ottimale è da correlare alla presenza della sottostante malattia tumorale attiva e comunque alla coesistenza di un trattamento medico oncologico.



## RACCOMANDAZIONI

- I pazienti neoplastici (in particolare quelli con tumore polmonare) hanno un incrementato rischio di TEV; inoltre il TEV è un fattore prognostico negativo di sopravvivenza in questi pazienti (seconda causa di mortalità) e può compromettere la possibilità del paziente di ricevere i trattamenti oncologici (morbidity).

LIVELLO DI EVIDENZA I

- Si possono selezionare i pazienti a rischio attraverso un apposito score che permette la creazione di un grado di rischio con cui stratificare i pazienti cui prescrivere la trombo profilassi con EBPM.

LIVELLO DI EVIDENZA I

- EBPM profilattica è raccomandata per ridurre il rischio di TEV nei pazienti con neoplasia avanzata in trattamento chemioterapico ambulatoriale.

LIVELLO DI EVIDENZA I

GRADO DI RACCOMANDAZIONE A

- La durata del trattamento dipende dai fattori di rischio sussistenti e in particolare dalla sottostante malattia neoplastica.

LIVELLO DI EVIDENZA I

GRADO DI RACCOMANDAZIONE B

- EBPM è il trattamento di scelta per la trombo profilassi ambulatoriale per i pazienti con tumori solidi.

LIVELLO DI EVIDENZA I

GRADO DI RACCOMANDAZIONE A

- L'uso delle EBPM con l'obiettivo di incrementare la sopravvivenza dei pazienti con neoplasia avanzata non è raccomandato.

LIVELLO DI EVIDENZA I

GRADO DI RACCOMANDAZIONE A

## 2. Profilassi chirurgica

I dati storici disponibili collocano intorno al 30% l'incidenza di eventi tromboembolici venosi (TEV) nei pazienti sottoposti a chirurgia toracica per patologie oncologiche in assenza di profilassi [22-23]. Un'incidenza maggiore è stata correlata con stadi di malattia più avanzati e/o resezioni più estese (pneumonectomia, lobectomia) con conseguente incremento della concentrazione ematica di fattori pro coagulanti (Tissue Factor, E-Selectin) [23-24]. In presenza di profilassi con eparina è stata descritta una riduzione delle complicanze tromboemboliche. Kalweit et al. condusse uno studio su 1735 pazienti sottoposti a chirurgia toracica (affetti in prevalenza da carcinoma polmonare non a piccole cellule) utilizzando eparina non frazionata (UFH) e registrando un'incidenza di tromboembolia polmonare (TEP) dell'1,6%. L'eparina era somministrata e.v. dal 1° giorno postoperatorio, alla dose di 5 IU /kg/ora; dal 2° giorno si passava alla somministrazione sottocute ogni otto ore a un dosaggio di 7500 IU o 10000 (in base al peso del paziente) fino a completa mobilizzazione [25]. Nello studio di Azorin et al., sono stati profilassati con nadroparina 148 pazienti sottoposti a chirurgia toracica per patologie oncologiche. La somministrazione della LMWH avveniva 12 ore prima dell'intervento e proseguiva fino all'ottavo giorno postoperatorio. I controlli, nel giorno dell'intervento (giorno zero) e all'ottavo giorno, erano eseguiti con eco-color doppler eventualmente integrato da venografia nei casi sospetti. La nadroparina fu somministrata al primo gruppo di 74 pazienti con un dosaggio fisso (3075 IU anti-Xa) mentre nei pazienti rimanenti la dose era variabile e adattata al peso corporeo. Fu registrata un'incidenza di TEV dell'1,3% senza differenza statisticamente significativa tra i diversi dosaggi <sup>26</sup>. Complessivamente, considerando i pochi studi disponibili, nei pazienti trattati con eparina non frazionata (UFH) o a basso peso molecolare, è riportata un'incidenza di TEV e/o di TEP variabile tra 1,3% e 1,7% [4,5,6]. L'incidenza di TEP sembra essere maggiore che in chirurgia addominale ed è inoltre gravata da una mortalità elevata, variabile tra il 44% e oltre il 90% [25,27,28]. L'elevata mortalità da embolia polmonare probabilmente si correla a frequenti pre-esistenti patologie cardiorespiratorie e al deficit funzionale (variabile da parziale a totale e da transitorio a definitivo) di un emisistema respiratorio nel post-operatorio. Infatti, anche un'embolia polmonare "non angiograficamente massiva" sotto l'aspetto dell'estensione, o non allocata in una "sede critica" sotto il profilo topografico può causare un grave scompenso emodinamico-respiratorio. Diversi studi hanno dimostrato l'efficacia della profilassi con eparina, sia non frazionata sia a basso peso molecolare, nella pre-

venzione degli episodi trombo embolici in pazienti oncologici sottoposti a chirurgia maggiore [29]. In atto, le eparine a basso peso molecolare, per la loro maneggevolezza e sicurezza, sono estesamente utilizzate a tal fine. La durata ottimale della profilassi dovrebbe essere non inferiore alle quattro settimane. Infatti, lo studio denominato ENOXACAN II, in cui era confrontata enoxaparina 40 mg die vs placebo per la tromboprofilassi protratta oltre la prima settimana in chirurgia oncologica, ha dimostrato che una profilassi estesa fino a quattro settimane nel postoperatorio determinava un'incidenza significativamente ridotta degli episodi trombo embolici (dal 12% al 4,8% con una riduzione del 59% del rischio relativo). È utile sottolineare che l'estensione della tromboprofilassi nel postoperatorio non ha determinato un aumento del rischio emorragico e inoltre la riduzione del rischio trombo embolico si è parimenti protratta nel periodo successivo alla discontinuazione del trattamento. Analoghi risultati sono stati ottenuti nello studio denominato FAME utilizzando la dalteparina 5000 IU die [30,31]. Importanti linee guida internazionali quindi raccomandano la profilassi con eparina nei pazienti oncologici sottoposti a procedura chirurgica maggiore (NCCN) e alcune di queste fanno specifico riferimento ai pazienti da sottoporre a chirurgia toracica (ACCP, NICE). Anche l'utilizzo del fondaparinux, come alternativa alle eparine, e l'associazione con mezzi meccanici sono contemplati a fini di tromboprofilassi nelle linee guida sopra citate [21,32,33].

## RACCOMANDAZIONI

- **I pazienti oncologici sottoposti a chirurgia maggiore devono essere sottoposti ad adeguata profilassi contro eventi di TEV e la profilassi deve essere mantenuta per almeno 4 settimane dopo l'intervento chirurgico.**

LIVELLO DI EVIDENZA I

GRADO DI RACCOMANDAZIONE A

- **In atto, le EBPM possono considerarsi dei farmaci di riferimento nella profilassi del TEV nei pazienti oncologici sottoposti a chirurgia maggiore.**

LIVELLO DI EVIDENZA I

GRADO DI RACCOMANDAZIONE A

### **3. Il trattamento del tromboembolismo venoso e dell'embolia polmonare (acuto e cronico)**

La diagnosi avviene nel paziente in vita solo nel 30% dei casi, poiché solo questa è la percentuale di soggetti con Trombosi Venosa Profonda (TVP) che sviluppa un TEV sintomatico [34,35].

L'aumentato rischio di TEV in corso di neoplasia dipende da una serie di fattori che possono essere suddivisi tra fattori legati al tumore (tra cui sede, stadio e istotipo) [36], fattori legati al paziente (età avanzata, obesità, fumo, comorbidità come scompenso cardiaco, malattie renali, infezioni, malattie polmonari), fattori legati al trattamento (ospedalizzazione/allettamento, chirurgia, chemioterapia e/o ormonoterapia, farmaci antiangiogenetici, agenti stimolanti l'eritropoiesi, posizionamento di catetere venoso centrale) e fattori biologici (conta piastrinica/leucocitaria elevata, emoglobina < 10 g/dl, D-dimero alto, espressione tumorale di fattore tissutale – TF).

Il trattamento del TEV di nuova insorgenza si basa fundamentalmente sull'uso di derivati dell'eparina, sia sotto forma di eparine a basso peso molecolare (LMWH, a es. dalteparina, enoxaparina o nadroparina), sia di eparine non frazionate (UFH), sia di fondaparinux. Non esiste un consenso su quale sia il composto di riferimento, e tutti i prodotti disponibili sono considerati egualmente efficaci, anche se le LMWHs presentano un profilo di sicurezza migliore, mentre le eparine non frazionate sono da prediligere nei pazienti con grave insufficienza renale.

Nel trattamento a lungo termine del TEV, diversi trial clinici suggeriscono la superiorità delle eparine a basso peso molecolare rispetto alla terapia anticoagulante orale (TAO) con antagonisti della vitamina K. Non esistono evidenze a supporto di una prosecuzione della terapia anticoagulante oltre i 6 mesi, e questo limite appare adeguato per pazienti con scarso rischio di recidiva di TEV, come quelli sottoposti a chemioterapia adiuvante, in remissione completa e senza ulteriori trattamenti in programma. Nei soggetti con malattia attiva o fattori di rischio persistenti la terapia anticoagulante dovrebbe invece essere protratta in maniera indefinita utilizzando dosaggi pari al 75-80% della dose iniziale [37,38].

Le recidive di TEV in corso di terapia a lungo termine devono essere trattate tenendo conto dello stato coagulativo del soggetto. In caso di

recidiva in pazienti in TAO con antagonisti della vitamina K e INR sub-terapeutico è possibile introdurre UFH o LMWH sino al ristabilimento del valore di INR desiderato oppure passare a una terapia esclusivamente parenterale con LMWH. Se invece la recidiva avviene durante TAO con INR in range, allora è raccomandabile intraprendere una terapia a lungo termine con LMWH, UFH o fondaparinux; in alternativa si può ricalibrare il range di INR a 3,5. I pazienti con TEV recidivata sotto terapia con LMWH a dosi profilattiche possono essere trattati con la reintroduzione di dosaggi terapeutici o con il passaggio alla TAO con antagonisti della vitamina K.

In linea generale il trattamento medico (anticoagulazione) della tromboembolia polmonare acuta (TEP) non si discosta da quello della TEV. Quando un paziente si presenta con sospetta TEP, l'assistenza iniziale dovrebbe concentrarsi sulla stabilizzazione del paziente. I pazienti con ipossiemia significativa o compromissione emodinamica dovrebbero essere ammessi al reparto di terapia intensiva. Per i pazienti in cui vi è un forte sospetto clinico di TEP e nessun aumentato rischio di sanguinamento, si consiglia di avviare una terapia anticoagulante empirica che va proseguita nel corso della valutazione diagnostica. Per i pazienti in cui vi è un basso o moderato sospetto di TEP o un aumentato rischio di sanguinamento, la decisione circa una eventuale terapia anticoagulante empirica deve essere effettuata caso per caso. La trombolisi può essere un'indicazione nei casi con instabilità emodinamica (es. persistente ipotensione dovuta a TEP massiva). Per i pazienti con TEP confermata che hanno controindicazioni alla terapia anticoagulante, complicanze della terapia anticoagulante (es. perdite di sangue), TEP ricorrente nonostante terapia anticoagulante, o compromissione emodinamica o respiratoria che è abbastanza grave tale per cui un altro episodio di TEP può essere letale, si consiglia l'inserimento di un filtro cavale. In pazienti con TEP, in cui è indicata la trombolisi, ma in cui la trombolisi non ha successo o hanno controindicazioni alla trombolisi, si suggerisce un'embolectomia chirurgica o altre procedure interventistiche se le risorse e le competenze locali necessarie sono disponibili.

## RACCOMANDAZIONI

- Il trattamento acuto e cronico della TEV e dell'embolia polmonare nel paziente oncologico si fonda sull'uso delle LMWHs a dosi fisse aggiustate al peso corporeo per via sottocutanea. L'uso degli anticoagulanti orali sembra meno preferibile perché gravato da maggiori rischi di recidiva e sanguinamento. La dose di LMWH durante la fase cronica di trattamento rappresenta il 75-80% della dose iniziale.

LIVELLO DI EVIDENZA I

GRADO DI RACCOMANDAZIONE A

- Il trattamento anticoagulante a lungo termine della TEV e della TEP deve essere protratto per lo meno per tutto il tempo in cui il cancro sia in fase attiva o vi sono terapie antitumorali in corso, a meno che non sussistano delle controindicazioni (es. diatesi emorragica).

LIVELLO DI EVIDENZA I

GRADO DI RACCOMANDAZIONE A

- In generale in presenza di una recidiva di TEV o embolia polmonare in un paziente in trattamento a lungo termine (dose 75-80% rispetto alla dose iniziale) vi è indicazione per aumentare LMWH a dose piena. Se il paziente è in trattamento con antagonisti vitamina K e con INR in range terapeutico, l'indicazione è passare ad un'eparina (es. LMWH). Se la recidiva avviene in corso di trattamento con antagonisti vitamina K, ma con INR non in range terapeutico è utile adeguare la dose per riportare l'INR in range.

LIVELLO DI EVIDENZA I

GRADO DI RACCOMANDAZIONE C

- Il trattamento trombolitico con urokinasi, streptokinasi o t-PA può essere preso in considerazione in caso di Embolia Polmonare con severa disfunzione ventricolare destra (ipotensione o altri sintomi suggestivi per embolia polmonare massiva)

LIVELLO DI EVIDENZA II

GRADO DI RACCOMANDAZIONE A

- Per i pazienti con TEP confermata che hanno controindicazioni alla terapia anticoagulante, che soffrono di complicanze della terapia anticoagulante (eg, sanguinamento), che presentano TEP ricorrente nonostante anticoagulazione terapeutica, e che sono compromessi emodinamicamente o dal punto di vista respiratorio motivo per cui un altro episodio di TEP potrebbe essere letale, si consiglia di inserire un filtro in vena cava inferiore.

LIVELLO DI EVIDENZA II

GRADO DI RACCOMANDAZIONE C

**BIBLIOGRAFIA**

1. Wood JE. Major pulmonary embolism: review of a pathophysiologic approach to the golden hour of hemodynamically significant pulmonary embolism. *Chest* 2002; 121:877-905.
2. Linee guida per la diagnosi e il trattamento dell'embolia polmonare acuta. *Ital Heart J Suppl* 2001; 2 (2): 161-199
3. Heit JA, O'Fallon WM, Petterson TM, Lohse CM, Silverstein MD, Mohr DN, Melton LJ 3rd. Relative impact of risk factors for deep vein thrombosis and pulmonary embolism: a population-based study. *Arch Intern Med.* 2002 Jun 10;162(11):1245-8.
4. Prandoni P, Lensing AW, Piccioli A, Bernardi E, Simioni P, Girolami B, Marchiori A, Sabbion P, Prins MH, Noventa F, Girolami A. Recurrent venous thromboembolism and bleeding complications during anticoagulant treatment in patients with cancer and venous thrombosis. *Blood.* 2002 Nov 15;100(10):3484-8. Epub 2002 Jul 12.
5. White RH, Zhou H, Romano PS. Incidence of symptomatic venous thromboembolism after different elective or urgent surgical procedures. *Thromb Haemost.* 2003 Sep;90(3):446-55.
6. Sørensen HT, Møller-Jensen L, Olsen JH, Baron JA. Prognosis of cancers associated with venous thromboembolism. *N Engl J Med.* 2000 Dec 21;343(25):1846-50.
7. Khorana AA, Francis CW, Culakova E, Kuderer NM, Lyman GH. Thromboembolism is a leading cause of death in cancer patients receiving outpatient chemotherapy. *J Thromb Haemost.* 2007 Mar;5(3):632-4.
8. Blom JW, Doggen CJ, Osanto S, Rosendaal FR. Malignancies, prothrombotic mutations, and the risk of venous thrombosis. *JAMA.* 2005 Feb 9;293(6):715-22.
9. Hurwitz HI, Saltz LB, Van Cutsem E et al. Venous thromboembolic events with chemotherapy plus bevacizumab: a pooled analysis of patients in randomized phase II and III studies. *J Clin Oncol.* 2011 May 1;29(13):1757-64.
10. Khorana AA, Kuderer NM, Culakova E et al. Development and validation of a predictive model for chemotherapy-associated thrombosis. *Blood.* 2008 May 15;111(10):4902-7.
11. Di Nisio M, Ferrante N, De Tursi M et al. Incidental venous thromboembolism in ambulatory cancer patients receiving chemotherapy. *Thromb Haemost.* 2010 Nov;104(5):1049-54.
12. Haas SK et al. (2005) Prevention of venous thromboembolism with low-molecular-weight heparin in patients with metastatic breast or lung cancer— results of the TOPIC Studies [abstract #OR059]. *J Thromb Haemost* 3 (Suppl 1): OR05
13. Agnelli G, Agnelli G, Gussoni G et al. Nadroparin for the prevention of thromboembolic events in ambulatory patients with metastatic or locally advanced solid cancer receiving chemotherapy: a randomised, placebo-controlled, double-blind study. *Lancet Oncol.* 2009 Oct;10(10):943-9.
14. Riess H, Pelzer U, Deuschinoff G et al. *J Clin Oncol* 27:18s, 2009 (suppl; abstr LBA4506)
15. Maraveyas A, Waters J, Roy R et al. *Eur J Cancer Supplements.* 2009;7(2):362. Abstract O-6503.
16. Agnelli G, George DJ, Fisher W et al. The ultra-low molecular weight heparin (ULMWH) semuloparin for prevention of venous thromboembolism (VTE) in patients with cancer receiving chemotherapy: SAVE ONCO study. *J Clin Oncol* 29: 2011 (suppl; abstr LBA9014)
17. Verso M, Gussoni G, Agnelli G. Prevention of venous thromboembolism in patients with advanced lung cancer receiving chemotherapy: a combined analysis of the PROTECHT and TOPIC-2 studies. *J Thromb Haemost.* 2010 Jul;8(7):1649-51.
18. Akl EA, Gunukula S, Barba M et al. Parenteral anticoagulation in patients with cancer who have no therapeutic or prophylactic indication for anticoagulation. *Cochrane Database Syst Rev.* 2011 Apr 13;(4):CD006652.
19. Lyman GH, Khorana AA, Falanga A et al. American Society of Clinical Oncology guideline: recommendations for venous thromboembolism prophylaxis and treatment in patients with cancer. *J Clin Oncol.* 2007 Dec 1;25(34):5490-505.
20. Mandalà M, Falanga A, Roila F; ESMO Guidelines Working Group. Venous thromboembolism in cancer patients: ESMO Clinical Practice Guidelines for the management. *Ann Oncol.* 2010 May;21 Suppl 5:v274-6.

21. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. Venous Thromboembolic Disease. Version 2. 2011. [http://www.nccn.org/professionals/physician\\_gls/pdf/vte.pdf](http://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/vte.pdf). Accessed June 8, 2011.
22. Ljungstrom KG; Scand J Thor Cardiovasc Surg 19:161-164,1985
23. Ziomek S, Read RC, Tobler HG, Harrel JE Jr, Gocio JC, Fink LM, Ranval TJ, Ferris EJ, Harfield DL, McFarland DR, The Annals of Thoracic Surgery 1993; 56: 223-226
24. Swinarska J, Zekanowska E, Danciewicz M, Bella M, Szczesny TJ, Kowalewski J. Pneumonectomy due to lung cancer results in a more pronounced activation of coagulation system than lobectomy. Eur J Cardiothorac Surg 2009;36:1064-1068
25. Kalweit G, Huwer H, Volkmer I, Petzold T, Gams E. Pulmonary embolism: a frequent cause of acute fatality after lung resection. Eur J Cardio-thorac Surg (1996) 10:242-247
26. Azorin JF, Regnard JF, Dahan M, Pansart. Efficacy and tolerability of Fraxiparine in the prevention of thromboembolic events in lung cancer. Ann Cardiol Angiol 1997; 46:341-347
27. Dentali F, Malato F, Ageno W, Imperatori A, Cajozzo M, Rotolo N, Douketis J, Siragusa S, Crowther M. Incidence of venous thromboembolism in patients undergoing thoracotomy for lung cancer. J Thorac Cardiovasc Surg 2008; 135:705-706
28. Kerkez MD, Čulafić DM, Mijač DD, Ranković VI, Lekić NS, Stefanović DŽ. A study of pulmonary embolism after abdominal surgery in patients undergoing prophylaxis. World J Gastroenterol 2009 ; 15(3): 344-348
29. ENOXACAN Study Group. Efficacy and safety of enoxaparin versus unfractionated heparin for prevention of deep vein thrombosis in elective cancer surgery: a double-blind randomized multi-centre trial with venographic assessment. Br J Surg 1997; 84:1099-1103.
30. Bergqvist D, Agnelli G, Cohen AT, Eldor A, Nilsson PE, Le Moigne-Amrani A, Dietrich-Neto F; ENOXACAN II Investigators. Duration of prophylaxis against venous thromboembolism with enoxaparin after surgery for cancer. N Engl J Med 2002; 346:975-80.
31. Rasmussen MS, Jorgensen LN, Wille-Jorgensen P, Nielsen JD, Horn A, Mohn AC, Sømod L, Olsen B; on behalf of the FAME investigators. Prolonged prophylaxis with dalteparin to prevent late thromboembolic complications in patients undergoing major abdominal surgery: a multicentric randomised open-label study J Thromb Haemost 2006; 4: 2384-2390.
32. Venous thromboembolism. Reducing the risk of venous thromboembolism in patients undergoing surgery. NICE clinical guidelines 46; April 2007.
33. Geerts WH Prevention of venous thromboembolism: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines (8th Edition). Chest 2008;133(6 Suppl.):381S—453S.
34. Wood JE. Major pulmonary embolism: review of a pathophysiologic approach to the golden hour of hemodynamically significant pulmonary embolism. Chest 2002; 121:877-905.
35. Linee guida per la diagnosi e il trattamento dell'embolia polmonare acuta. Ital Heart J Suppl 2001; 2 (2): 161-199
36. Klerk CP, Smorenburg SM, Otten HM, Lensing AW, Prins MH, Piovella F, Prandoni P, Bos MM, Richel DJ, van Tienhoven G, Büller HR. The effect of low molecular weight heparin on survival in patients with advanced malignancy. J Clin Oncol. 2005 Apr 1;23(10):2130-5. Epub 2005 Feb 7.
37. Lee AY, Levine MN, Baker RI, Bowden C, Kakkar AK, Prins M, Rickles FR, Julian JA, Haley S, Kovacs MJ, Gent M; Randomized Comparison of Low-Molecular-Weight Heparin versus Oral Anticoagulant Therapy for the Prevention of Recurrent Venous Thromboembolism in Patients with Cancer (CLOT) Investigators. Low-molecular-weight heparin versus a coumarin for the prevention of recurrent venous thromboembolism in patients with cancer. N Engl J Med. 2003 Jul 10;349(2):146-53
38. Meyer G, Marjanovic Z, Valcke J, Lorcerie B, Gruel Y, Solal-Celigny P, Le Maignan C, Extra JM, Cottu P, Farge D. Comparison of low-molecular-weight heparin and warfarin for the secondary prevention of venous thromboembolism in patients with cancer: a randomized controlled study. Arch Intern Med. 2002 Aug 12-26;162(15):1729-35.





## TOSSICITÀ GASTROINTESTINALE

EMESI 384

DIARREA 396

REFLUSSO GASTROESOFAGEO 401

SINGHIOZZO 405

## TOSSICITÀ GASTROINTESTINALE

### EMESI

L'emesi è caratterizzata dalla presenza di tre componenti: il vomito, la nausea ed i conati. Spesso, ma non sempre, questi tre fattori sono collegati tra loro. Purtroppo, nonostante i notevoli progressi e successi ottenuti nel trattamento dell'emesi, ancora oggi non si riesce ad averne un controllo completo. Possiamo riconoscere diversi tipi di emesi indotta da chemioterapia: l'emesi acuta, che insorge nelle prime 24 ore dalla somministrazione della chemioterapia; l'emesi ritardata, che insorge a partire 24 ore dopo la somministrazione della chemioterapia e che può persistere per alcuni giorni e talora fino al ciclo successivo di chemioterapia; l'emesi anticipatoria, che insorge immediatamente prima della somministrazione della chemioterapia antitumorale in pazienti con pregressa esperienza di emesi acuta o ritardata da chemioterapia.

L'emesi indotta da farmaci antitumorali varia anche in base ad alcune caratteristiche dei pazienti quali sesso, età, precedente esperienza di emesi durante la gravidanza, cinetosi.

La severità dell'emesi dipende principalmente dal tipo di chemioterapico impiegato, dalla dose a cui viene somministrato e dalla combinazione dei singoli farmaci. La classificazione dei farmaci antitumorali avviene in base al loro potenziale emetogeno che è basato sulla percentuale di pazienti che presentano emesi dopo trattamento con il chemioterapico specifico e senza alcuna profilassi antiemetica. Sono 4 le categorie in cui i chemioterapici sono distinti a seconda che siano somministrati per via parenterale o per via orale: alto (rischio > 90%; "highly emetogenic chemotherapy – HEC"), moderato (rischio tra 30 e 90%; "moderately emetogenic chemotherapy – MEC"), basso (rischio tra 10 e 30%; "low emetogenic chemotherapy"), e minimo (rischio < 10%; "minimal emetogenic chemotherapy") (**Tabelle 1 e 2**) [1-5].

L'attenzione verrà posta soprattutto sui farmaci che maggiormente vengono impiegati nel trattamento del carcinoma del polmone non a piccole cellule (NSCLC), carcinoma del polmone a piccole cellule (SCLC) e mesotelioma pleurico.

**TABELLA 1.** Potenziale emetogeno dei farmaci antitumorali somministrati per via parenterale

Grado emetogeno	Farmaco	
Alto (> 90% di incidenza di emesi)	Adriamicina > 60 mg/m <sup>2</sup> Carmustina > 250 mg/m <sup>2</sup> Cisplatino ≥ 50 mg/m <sup>2</sup> Ciclofosfamide > 1500 mg/m <sup>2</sup> Dacarbazina	Epirubicina > 90 mg/m <sup>2</sup> Ifosfamide > 10 g/m <sup>2</sup> Mecloretamina Streptozocina Regimi AC o EC (doxorubicina o epirubicina con ciclofosfamide)
Moderato (30-90% di incidenza di emesi)	Adriamicina ≤ 60 mg/m <sup>2</sup> Aldesleuchina > 12-15 milioni UI/m <sup>2</sup> Amifostina > 300 mg/m <sup>2</sup> Anidride arseniosa Azacitidina Bendamustina Busulfano Carboplatino Carmustina ≤ 250 mg/m <sup>2</sup> Cisplatino < 50 mg/m <sup>2</sup> Clofarabina Ciclofosfamide < 1500 mg/m <sup>2</sup>	Citarabina > 200 mg/m <sup>2</sup> Dactinomicina Daunorubicina Epirubicina ≤ 90 mg/m <sup>2</sup> Idarubicina Ifosfamide < 10 g/m <sup>2</sup> Interferone alfa > 10 milioni UI/m <sup>2</sup> Irinotecan Melphalan Metotrexate ≥ 250 mg/m <sup>2</sup> Oxaliplatino Temozolomide
Basso (10-30% di incidenza di emesi)	Aldesleuchina ≤ 12 milioni UI/m <sup>2</sup> Amifostina ≤ 300 mg/m <sup>2</sup> Cabazitaxel Citarabina 100-200 mg/m <sup>2</sup> Docetaxel Doxorubicina liposomiale Eribulina Etoposide 5-Fluorouracile Floxuridina Gemcitabina Interferone alfa > 5 < 10 milioni UI/m <sup>2</sup>	Ixabepilone Metotrexate > 50 < 250 mg/m <sup>2</sup> Mitomicina Mitoxantrone Paclitaxel Paclitaxel-albumina Pemetrexed Pentostatina Pralatrexate Romidepsina Thiotepa Topotecan
Minimo (< 10% di incidenza di emesi)	Alemtuzumab Asparaginasi Bevacizumab Bleomicina Bortezomib Cetuximab 2-clorodesossiosadenosina Citarabina < 100 mg/m <sup>2</sup> Decitabina Denileukin diftitox Dexrazoxane Fludarabina Interferone alfa < 5 milioni UI/m <sup>2</sup> Ipilimumab	Metotrexate < 50 mg/m <sup>2</sup> Nelarabina Oftatumumab Panitumumab Pegaspargase Peg-interferon Rituximab Temsirrolimus Trastuzumab Valrubicina Vinblastina Vincristina Vinorelbina

**TABELLA 2.** Potenziale emetogeno dei farmaci antitumorali somministrati per via orale

Grado emetogeno	Farmaco
Alto - Moderato	Altretamina Busulfano $\geq 4$ mg/die Ciclofosfamide $\geq 100$ mg/m <sup>2</sup> /die Estramustina Etoposide Lomustina Procarbazine Temozolomide $\geq 75$ mg/m <sup>2</sup> /die
Basso - Minimo	Bexarotene Busulfano $< 4$ mg/die Capecitabina Clorambucile Ciclofosfamide $< 100$ mg/m <sup>2</sup> /die Dasatinib Erlotinib Everolimus Fludarabina Gefitinib Idrossiurea Imatinib Lapatinib Lenalidomide Melphalan Mercaptopurina Methotrexate Nilotinib Pazopanib Sorafenib Sunitinib Temozolomide $< 75$ mg/m <sup>2</sup> /die Talidomide Tioguanina Tioguanina Topotecan Tretinoina Vandetanib Vorinostat

## HEC

In questa categoria rientra il cisplatino con tutte le possibili combinazioni che normalmente vengono impiegate per il trattamento del NSCLC ma anche, in associazione con l'etoposide, nel trattamento del SCLC. Inoltre, anche nel mesotelioma pleurico le combinazioni del cisplatino, in particolare con il pemetrexed, rappresentano uno standard terapeutico di prima linea.

### *Emesi acuta*

La combinazione di un 5-HT3 antagonista con il desametasone si è dimostrata maggiormente efficace e tollerabile rispetto alla combinazione di alte dosi di metoclopramide più desametasone, più difenidramina o lorazepam (protezione completa dal vomito in circa l'80% dei pazienti) [1-5]. Tale efficacia è mantenuta anche nei successivi cicli di trattamento [6-8]. Per quanto concerne la scelta dell'anti-5-HT3, diversi studi randomizzati di confronto hanno riportato una simile efficacia e tollerabilità [9]. Le dosi, la via e la modalità di somministrazione variano a seconda dei diversi anti-5-HT3 somministrati (**Tabella 3**).

La dose ottimale di desametasone da somministrare per via endovena in associazione al 5-HT3 antagonista è di 20 mg [1-5].

Il palonosetron è tra i 5-HT3 antagonisti di più recente introduzione

**TABELLA 3.** 5-HT3 antagonisti somministrati in dose singola nell'emesi acuta indotta da farmaci ad alto grado emetogeno

Farmaco	Dose e via di somministrazione
Dolasetron	100 mg o 1.8 mg/kg, endovena 100 mg, orale
Granisetron	1 mg o 0.01 mg/kg, endovena 2 mg, orale
Ondansetron	8 mg o 0.15 mg/kg, endovena 24 mg, orale
Palonosetron	0.25 mg, endovena
Tropisetron	5 mg, endovena oppure orale

nella pratica clinica ed è caratterizzato da una emivita molto lunga (circa 40 ore) e da una maggiore affinità di legame recettoriale che consente la somministrazione unica del farmaco al giorno 1 di chemioterapia, prima della somministrazione dell'antiblastico, senza necessità di ulteriori somministrazioni nei giorni successivi. Alcuni studi randomizzati, che potevano però arruolare anche pazienti già pretrattati con chemioterapia, hanno confrontato il palonosetron con gli anti-5-HT3 di vecchia generazione [10-12]. In uno studio randomizzato di fase III, 1.114 pazienti trattati con chemioterapici ad alto potenziale emetogeno, sono stati randomizzati a ricevere il palonosetron (0.75 mg) o il granisetron (40 mcgr/kg), entrambi in combinazione con il desametasone (16 mg) al giorno 1. Al giorno 2 e 3 era prevista la somministrazione di 4-8 mg di desametasone. La risposta completa nelle prime 24 ore è stata simile tra i due trattamenti antiemetici, mentre era significativamente superiore con il palonosetron nei giorni 2-5 (56.8% e 44.5%, rispettivamente) [12]. Un'analisi retrospettiva ha confrontato l'associazione di palonosetron+aprepitant/fosaprepitant (il pro-farmaco endovena dell'aprepitant)+desametasone versus la stessa combinazione ma con l'inserimento di un altro anti-5-HT3, somministrati al giorno 1 di chemioterapia in pazienti trattati con HEC. Su un totale di 8.108 cicli somministrati, la combinazione contenente il palonosetron ha riportato una più bassa incidenza di utilizzo di terapia antiemetica di salvataggio rispetto alle combinazioni contenenti altri 5-HT3 antagonisti [13].

Negli ultimi anni, gli inibitori del recettore neurokinina 1 (NK1), una nuova classe di farmaci, sono stati ampiamente studiati nel controllo dell'emesi. Il loro meccanismo d'azione consiste nel competere con la sostanza P nell'inibizione del recettore NK1, importante neurotrasmettitore e neuromodulatore localizzato nelle fibre vagali afferenti che innervano il nucleo del tratto solitario e dell'area postrema. L'aprepitant è il primo farmaco di questa classe dimostratosi attivo nel controllo dell'emesi e che è stato registrato in combinazione con il desametasone ed un 5-HT3 antagonista come il nuovo standard di cura per il controllo dell'emesi da terapie altamente emetogene. La triplice associazione ha riportato un miglioramento statisticamente significativo nella prevenzione del vomito acuto passando dal 70% al 90% con un miglioramento della nausea sebbene in misura meno significativa. Inoltre, l'aggiunta dell'aprepitant non ha peggiorato la tollerabilità del trattamento. Infatti l'incidenza di effetti collaterali tra i due gruppi non era differente [14-17].

***Emesi ritardata***

La somministrazione del solo 5-HT3 antagonista, iniziata 24 ore dopo la chemioterapia e per almeno i successivi 3 giorni, non si è dimostrata particolarmente efficace nel controllo dell'emesi ritardata. L'efficacia è stata riportata quando gli anti-5-HT3 sono stati usati in combinazione con il desametasone. Ad esempio, la dose consigliata di ondansetron è di 8 mg due volte al giorno per via orale nei giorni 2-5 in associazione al desametasone, per via orale o intramuscolare, alle dosi di 8 mg due volte al giorno nei giorni 2 e 3 e di 4 mg due volte al giorno nei giorni 4 e 5. Di pari efficacia si è dimostrata la combinazione di desametasone alle stesse dosi con la metoclopramide per via orale, 0.5 mg/kg o 20 mg per 4 volte al giorno nei giorni 2-5 [18-24].

L'associazione dell'aprepitant (80 mg per via orale i giorni 2 e 3) al desametasone ha riportato un miglioramento statisticamente significativo anche nella prevenzione del vomito ritardato rispetto al solo desametasone [14-17]. Pertanto, la combinazione del desametasone con l'aprepitant può essere considerato lo standard di trattamento per la prevenzione dell'emesi ritardata da HEC [1-5].

**MEC**

Tra i farmaci a potere emetogeno moderato e normalmente impiegati per il trattamento del carcinoma del polmone rientrano in particolare il carboplatino, impiegato in diverse combinazioni per il trattamento del NSCLC o in associazione con l'etoposide per il trattamento del SCLC. Talora la combinazione di carboplatino e pemetrexed è un'opzione terapeutica considerata per il trattamento del mesotelioma pleurico. Anche l'epirubicina rientra in questo gruppo in quanto talora è impiegata, generalmente in combinazione, per il trattamento del SCLC o anche in monoterapia nel mesotelioma pleurico.

***Emesi acuta***

Nell'emesi acuta da MEC la combinazione di un 5-HT3 antagonista con il desametasone si è dimostrata significativamente più efficace del solo desametasone o del solo 5-HT3 antagonista, garantendo una protezione completa del 60-80% dei casi. Infatti, uno studio randomizzato ha confrontato il solo desametasone con la combinazione di desametasone e granisetron verso il solo granisetron. In questo studio la combinazione si è dimostrata significativamente più efficace (protezione completa del vomito 93% nel braccio di combinazione e circa 70% nei

bracci con i due farmaci somministrati come agente singolo) [25]. Come già precedentemente riportato, uno studio di confronto ha evidenziato simile efficacia ma un vantaggio nel controllo dell'emesi ritardata a favore del palonosetron rispetto al granisetron, entrambi combinati con il desametasone, in pazienti trattati con schemi a base di cisplatino o con la combinazione di ciclofosfamide e antraciclina [12]. La dose ottimale di desametasone, da somministrare prima della chemioterapia e in combinazione con un 5-HT3 antagonista, è di 8 mg per via endovena ed è stata desunta dai risultati di uno studio randomizzato che ha confrontato vari dosaggi di desametasone sia nelle prime 24 ore che nei giorni 2-5 [26].

L'aprepitant è stato valutato anche nell'emesi indotta da MEC. Il principale studio randomizzato è stato condotto in donne affette da carcinoma della mammella in trattamento con ciclofosfamide e antraciclina. In questo gruppo di pazienti si è dimostrato che l'aggiunta di aprepitant alla terapia anti-emetica standard determina un vantaggio in termini di riduzione dell'incidenza del vomito sia acuto (76% versus 69%) che tardivo (55% versus 49%) [27]. Pertanto, questa combinazione è considerata il trattamento standard da somministrare in questa tipologia di pazienti [1-5]. Mentre, negli altri regimi MEC, e per l'interesse specifico nel trattamento dei tumori del polmone e della pleura ci riferiamo a quelli contenenti carboplatino, la combinazione di palonosetron, preferito tra i 5HT3 antagonista, e desametasone è da considerare il trattamento standard. Quest'ultima raccomandazione relativa al palonosetron è oramai presente in tutte le linee guida nazionali (AIOM) e internazionali a partire da quelle dell'ESMO/MASCC, dell'NCCN e ora anche dell'ASCO.

### ***Emesi ritardata***

Il principale fattore di rischio per l'insorgenza dell'emesi ritardata da MEC è un inadeguato controllo dell'emesi acuta. Infatti, l'incidenza dell'emesi ritardata è del 20-30% nei pazienti che non hanno riportato sintomi acuti, mentre sale al 70% nei pazienti che hanno sperimentato emesi acuta. Le possibili opzioni possono essere: il desametasone 4 mg per via orale due volte al giorno nei giorni 2-5, oppure l'ondansetron 8 mg due volte al giorno per via orale nei giorni 2-5. Nei pazienti che hanno ricevuto la combinazione di palonosetron e desametasone come prevenzione dell'emesi acuta, la somministrazione del desametasone nei giorni 2-5 è il trattamento da preferire [12].



Aprepitant si è dimostrato superiore ai 5-HT3 antagonisti nella prevenzione dell'emesi ritardata da MEC, in pazienti con carcinoma mammario sottoposte a chemioterapia con antracicline e ciclofosfamide [27-31].

### **Chemioterapici con basso o minimo rischio emetogeno**

In questo gruppo rientrano numerosi farmaci di largo impiego nel trattamento dei tumori del polmone. Infatti, il docetaxel, il paclitaxel, il pemetrexed, la gemcitabina, la vinorelbina e il topotecan sono impiegati frequentemente nel trattamento del NSCLC ma anche del SCLC e del mesotelioma pleurico. Ma in questo gruppo rientrano anche i farmaci biologici come il bevacizumab e il cetuximab e, tra quelli a somministrazione orale, il gefitinib e l'erlotinib.

### ***Emesi acuta***

I dati clinici specifici per il controllo dell'emesi acuta da farmaci con basso o minimo potere emetogeno sono molto pochi. La somministrazione di 8 mg di desametasone per via endovena è raccomandata per il controllo dell'emesi acuta da chemioterapici a basso rischio emetogeno, mentre nessuna terapia profilattica è raccomandata per il controllo dell'emesi acuta da farmaci a minimo potere emetogeno, eccetto che in pazienti con anamnesi positiva per nausea e vomito [1-5].

### ***Emesi ritardata***

Non sono disponibili studi clinici dedicati al controllo dell'emesi ritardata da farmaci con basso o minimo potere emetogeno. In questo caso, nessuna terapia profilattica è raccomandata per il controllo dell'emesi ritardata [1-5].

### **Prevenzione dell'emesi anticipatoria**

L'incidenza della nausea anticipatoria è di circa il 10% mentre è del 2% per il vomito anticipatorio. L'incidenza dell'emesi anticipatoria è più elevata quando è stata riportata una frequente e/o severa nausea e vomito post-chemioterapia nei precedenti cicli. Pertanto, la migliore prevenzione dell'emesi anticipatoria è il controllo ottimale dell'emesi acuta e ritardata post-chemioterapia. I trattamenti farmacologici attualmente disponibili non sono in grado di determinare una protezione completa dalla nausea e dal vomito anticipatorio [1-5]. In numerosi studi, tecniche di desensibilizzazione e ipnosi si sono dimostrate efficaci nel prevenire la nausea e il vomito anticipatorio [1-5].

## RACCOMANDAZIONI

- Per i pazienti affetti da carcinoma del polmone o mesotelioma pleurico e trattati con schemi chemioterapici a base di cisplatino, è raccomandata, per la prevenzione dell'emesi acuta la somministrazione della triplice associazione comprendente l'aprepitant, una singola dose di anti-5-HT3 e il desametasone.

LIVELLO DI EVIDENZA I

GRADO DI RACCOMANDAZIONE A

- Per i pazienti affetti da carcinoma del polmone o mesotelioma pleurico e trattati con schemi chemioterapici a base di cisplatino e che abbiano ricevuto, per prevenire l'emesi acuta, la triplice associazione, è raccomandata, per la prevenzione dell'emesi ritardata, la somministrazione di aprepitant al giorno 2 e 3 e il desametasone al giorno 2-4.

LIVELLO DI EVIDENZA I

GRADO DI RACCOMANDAZIONE B

- Per i pazienti affetti da carcinoma del polmone o mesotelioma pleurico e trattati con schemi chemioterapici a base di carboplatino, per la prevenzione dell'emesi acuta, è raccomandata la combinazione dell' anti-5-HT-3 palonosetron e desametasone.

LIVELLO DI EVIDENZA II

GRADO DI RACCOMANDAZIONE B

- Per i pazienti affetti da carcinoma del polmone o mesotelioma pleurico e trattati con schemi chemioterapici a base di antraciclina, è raccomandata, per la prevenzione dell'emesi acuta la somministrazione della triplice associazione comprendente l'aprepitant, una singola dose di anti-5-HT3 e il desametasone.

LIVELLO DI EVIDENZA I

GRADO DI RACCOMANDAZIONE A

- Per i pazienti affetti da carcinoma del polmone o mesotelioma pleurico trattati con schemi chemioterapici a base di antraciclina, per la prevenzione dell'emesi acuta, in caso di non utilizzo di aprepitant, è raccomandato tra gli anti-5HT3 il palonosetron in associazione al desametasone.

LIVELLO DI EVIDENZA II

GRADO DI RACCOMANDAZIONE B

**RACCOMANDAZIONI**

- Per i pazienti affetti da carcinoma del polmone o mesotelioma pleurico e trattati con schemi chemioterapici a base di carboplatino e che abbiano ricevuto, per prevenire l'emesi acuta, la combinazione di palonosetron e desametasone, è raccomandata, per la prevenzione dell'emesi ritardata, la somministrazione di desametasone.

LIVELLO DI EVIDENZA II

GRADO DI RACCOMANDAZIONE B

- Per i pazienti affetti da carcinoma del polmone o mesotelioma pleurico e trattati con schemi chemioterapici a base di antraciline e che abbiano ricevuto, per prevenire l'emesi acuta, la somministrazione di aprepitant, è raccomandata per la prevenzione dell'emesi ritardata, la somministrazione di aprepitant al giorno 2 e 3 e il desametasone al giorno 2 e 4.

LIVELLO DI EVIDENZA II

GRADO DI RACCOMANDAZIONE B

- Per i pazienti affetti da carcinoma del polmone o mesotelioma pleurico e trattati con farmaci a basso o minimo potere emetogeno (docetaxel, paclitaxel, pemetrexed, gemcitabina, vinorelbina, topotecan, bevacizumab, cetuximab, gefitinib, erlotinib), è raccomandata, per la prevenzione dell'emesi acuta, la somministrazione di desametasone.

LIVELLO DI EVIDENZA V

GRADO DI RACCOMANDAZIONE B

- Per i pazienti affetti da carcinoma del polmone o mesotelioma pleurico, trattati con chemioterapia e affetti da emesi anticipatoria, è raccomandato, l'uso delle benzodiazepine in aggiunta alle tecniche psicologiche.

LIVELLO DI EVIDENZA II

GRADO DI RACCOMANDAZIONE B

**BIBLIOGRAFIA**

1. Basch E, Prestrud AA, Hesketh PJ, et al. Antiemetics: American Society of Clinical Oncology Clinical Practice Guideline Update. *J Clin Oncol* 2011; Sep 26 [Epub ahead of print].
2. Roila F, Herrstedt J, Aapro M, et al. Guideline update for MASCC and ESMO in the prevention of chemotherapy- and radiotherapy-induced nausea and vomiting: results of the Perugia consensus conference. *Ann Oncol* 2010; 21 (suppl. 5):v232-v243.
3. Linee guida AIOM 2010: Terapia antiemetica. <http://www.aiom.it/Attivit%E0+Scientifica/Linee+guida/Archivio+2010/Terapia+antiemetica/1,4751,0>, (accesso il 27 Luglio 2011).
4. UK NHS antiemetic guidelines for adult patients receiving chemotherapy and radiotherapy. <http://www.nelms.nhs.uk/en/Communities/NeLM/LCNDG/Resources/Antiemetic-Guidelines-for-Adult-Patients-Receiving-Chemotherapy-and-Radiotherapy/> (accesso il 27 Luglio 2011).
5. National Comprehensive Cancer Network Clinical Practice Guidelines in Oncology: Antiemesis, v.1.2012. [www.nccn.org](http://www.nccn.org) (accesso il 27 Luglio 2011).
6. Italian Group for Antiemetic Research. Ondansetron + dexametasone versus metoclopropamide + dexametasone + diphenhydramine in prevention of cisplatin induced emesis. *Lancet* 1992; 340:96-99.
7. Cunningham D, Dicato M, Verweij J, et al. Optimum antiemetic therapy for cisplatin induced emesis over repeat courses: ondansetron plus dexametasone compared with metoclopropamide, dexametasone plus lorazepam. *Ann Oncol* 1996; 7:277-282.
8. Italian Group for Antiemetic Research. Difference in persistence of efficacy of two antiemetic regimens on acute emesis during cisplatin chemotherapy. *J Clin Oncol* 1993; 11:2396-2404.
9. Roila F, Ballatori E, Tonato M, et al. 5HT3 receptor antagonists: differences and similarities. *Eur J Cancer* 1997; 33:1364-1370.
10. Eisenberg P, Figueroa-Vadillo J, Zamora R, et al. Improved prevention of moderate emetogenic chemotherapy-induced nausea and vomiting with palonosetron, a pharmacologically novel 5-HT3 receptor antagonist: result of a phase III, single dose trial versus dolasetron. *Cancer* 2003; 98:2473-2482.
11. Gralla R, Lichinitser M, Van der Vegt S, et al. Palonosetron improves prevention of chemotherapy-induced nausea and vomiting following moderately emetogenic chemotherapy: results of a double-blind randomized phase III trial comparing single dose of palonosetron with ondansetron. *Ann Oncol* 2003; 14:1570-1577.
12. Saito M, Aogi K, Sekine I, et al. Palonosetron plus dexamethasone versus granisetron plus dexamethasone for prevention of nausea and vomiting during chemotherapy: a double-blind, double-dummy, randomised, comparative phase III trial. *Lancet Oncol* 2009; 10:115-124.
13. Schwartzberg L, Jackson J, Jain G, et al. Impact of 5-HT3 RA selection within triple antiemetic regimens on uncontrolled highly emetogenic chemotherapy-induced nausea/vomiting. *Expert Rev Pharmacoeconomics Outcomes Res* 11, 2011; 11:481-488.
14. Poli-Bigelli S, Rodrigues-Pereira J, Carides AD, et al. Addition of the neurokinin 1 receptor antagonist aprepitant to standard antiemetic therapy improves control of chemotherapy-induced nausea and vomiting. *Cancer* 2003; 97:3090-3098.
15. Hesketh PJ, Grunberg SM, Gralla RJ, et al. The oral neurokinin-1 antagonist aprepitant for the prevention of chemotherapy induced nausea and vomiting: a multinational, randomized, double blind, placebo controlled trial in patients receiving high dose cisplatin the Aprepitant Protocol 052. *J Clin Oncol* 2003; 21:4112-4119.
16. Schmoll HJ, Aapro MS, Poli-Bigelli S, et al. Comparison of an aprepitant regimen with a multiple-day ondansetron regimen both with dexamethasone, for antiemetic efficacy in high dose cisplatin treatment. *Ann Oncol* 2006; 17:1000-1006.
17. Chawla SP, Grunberg SM, Gralla RJ, et al. Establishing the dose of the oral NK1 antagonist aprepitant for the prevention of chemotherapy-induced nausea and vomiting. *Cancer* 2003; 97:2290-2300.

18. Kris MG, Gralla RJ, Tyson LB, et al. Controlling delayed vomiting: double blind, randomized trial comparing placebo, dexamethasone alone, and metoclopramide plus dexamethasone in patients receiving cisplatin. *J Clin Oncol* 1989; 7:108-114.
19. Navari RM, Madajewicz S, Anderson N, et al. Oral ondansetron for the control of cisplatin induced delayed emesis: a large multicenter, double blind, randomized comparative trial of ondansetron versus placebo. *J Clin Oncol* 1995; 13:2408-2416.
20. Italian Group for Antiemetic Research. Ondansetron versus metoclopramide, both combined with dexamethasone, in the prevention of cisplatin-induced delayed emesis. *J Clin Oncol* 1997; 15:124-130.
21. Latreille J, Pater J, Johnston D, et al. Use of dexamethasone and granisetron in the control of delayed emesis for patients who receive highly emetogenic chemotherapy. National Cancer Institute of Canada Clinical Trials Group. *J Clin Oncol* 1998; 16:1174-1178.
22. Moreno I, Rosell R, Abad A, et al. Comparison of three protracted antiemetic regimens for the control of delayed emesis in cisplatin-treated patients. *Eur J Cancer* 1992; 28A:1344-1347.
23. Sorbe B, Hogberg T, Himmelmann A, et al. Efficacy and tolerability of tropisetron in comparison with a combination of tropisetron and dexamethasone in the control of nausea and vomiting induced by cisplatin-containing chemotherapy. *Eur J Cancer* 1994; 30A:629-634.
24. Gebbia V, Testa A, Valenza R, et al. Oral granisetron with or without methylprednisolone versus metoclopramide plus methylprednisolone in the management of delayed nausea and vomiting induced by cisplatin-based chemotherapy. A prospective randomized trial. *Cancer* 1995; 76:1821-1828.
25. The Italian Group for Antiemetic Research. Dexamethasone, granisetron, or both for the prevention of nausea and vomiting during chemotherapy for cancer. *N Engl J Med* 1995; 332:1-5.
26. The Italian Group for Antiemetic Research. Randomized, double-blind, dose-finding study of dexamethasone in preventing acute emesis induced by anthracyclines, carboplatin, or cyclophosphamide. *J Clin Oncol* 2004; 22:725-729.
27. Warr DG, Hesketh PJ, Gralla RJ, et al. Efficacy and tolerability of aprepitant for the prevention of chemotherapy-induced nausea and vomiting in patients with breast cancer after moderately emetogenic chemotherapy. *J Clin Oncol* 2005; 23: 2822-2830.
28. The Italian Group for Antiemetic Research. Dexamethasone alone or in combination with ondansetron for the prevention of delayed nausea and vomiting induced by chemotherapy. *N Engl J Med* 2000; 342:1554-1559.
29. Kaizer L, Warr D, Hoskins P, et al. Effect of schedule and maintenance on the antiemetic efficacy of ondansetron combined with dexamethasone in acute and delayed nausea and emesis in patients receiving moderately emetogenic chemotherapy: a phase III trial by the NCI of Canada Clinical Trials Group. *J Clin Oncol* 1994; 12:1050-1057.
30. Koo WH, Ang PT. Role of maintenance oral dexamethasone in prophylaxis of delayed emesis caused by moderately emetogenic chemotherapy. *Ann Oncol* 1996; 7:71-74.
31. Pater JL, Lofters WS, Zee B, et al. The role of the 5-HT<sub>3</sub> antagonist ondansetron and dolasetron in the control of delayed onset nausea and vomiting in patients receiving moderately emetogenic chemotherapy. *Ann Oncol* 1997; 8:181-185.

## TOSSICITÀ GASTROINTESTINALE

### DIARREA

La diarrea è una complicanza comune nei pazienti oncologici e si presenta con una prevalenza che varia tra il 4 e il 10%. La diarrea va controllata tempestivamente perché può determinare conseguenze gravi come disidratazione, squilibrio idroelettrolitico, insufficienza renale acuta, megacolon tossico, perdita di albumina [1]. La diarrea può essere definita come una condizione caratterizzata da evacuazioni frequenti e con feci non formate e la sua gravità dipende dal numero di evacuazioni giornaliere (**Tabella 1**).

**TABELLA 1.** Grado di tossicità della diarrea secondo i criteri NCI-CTCAE – versione 4.0

Grado 1	Grado 2	Grado 3	Grado 4
Aumento di meno di 4 evacuazioni/die rispetto alla condizione di base	Aumento di 4-6 evacuazioni/die rispetto alla condizione di base; liquidi e.v. indicati < 24h	Aumento di > 7 evacuazioni/die rispetto alla condizione di base; incontinenza; liquidi e.v. indicati > 24h indicata ospedalizzazione; limitante le ADL	Pericolosa per la vita; indicato intervento urgente

I farmaci impiegati nel trattamento del carcinoma polmonare e del mesotelioma pleurico possono determinare come effetto collaterale la diarrea di grado variabile (**Tabella 2**).

Per valutare l'entità della diarrea è utile considerare alcuni fattori: il numero di evacuazioni, la presenza o meno di dolore addominale crampiforme, diarrea ematica, febbre, neutropenia, emesi di grado  $\geq 2$ , sintomi e/o segni di disidratazione. Da questa valutazione possiamo inquadrare due condizioni generali: la diarrea non complicata, di grado 1-2, senza segni/sintomi associati e che prevede una gestione prevalentemente ambulatoriale; la diarrea complicata, di grado 3-4, o in presenza di segni/sintomi associati per cui la gestione deve essere più aggressiva e in regime di ricovero ospedaliero [2].

**TABELLA 2.** Incidenza della diarrea correlata ai diversi farmaci impiegati nel trattamento del carcinoma del polmone e mesotelioma pleurico

Farmaco	Grado 1-2 (%)	Grado 3-4 (%)
Docetaxel (ogni 3 settimane)	22-25	3-5
Docetaxel (settimanale)	32	3
Cisplatino+Docetaxel	Non riportato	17
Pemetrexed*	5	< 1
Vinorelbina*	18	1
Erlotinib	50-60	2-12
Gefitinib	27-58	3-10
Cetuximab + Cisplatino/Gemcitabina o Carboplatino/Paclitaxel	Non riportato	5-9
Cisplatino + Irinotecan	5-80	5-30
Cisplatino + Etoposide	Non riportato	3
Topotecan	32	13

\* L'aggiunta del cisplatino non aumenta l'incidenza e il grado di diarrea

Purtroppo non sono disponibili studi adeguati che definiscono la migliore strategia terapeutica per la gestione della diarrea. I dati disponibili sono sostanzialmente derivati da piccoli studi o da norme di buona pratica clinica.

### ***Diarrea non complicata***

In presenza di diarrea non complicata l'approccio terapeutico è basato su suggerimenti dietetici (eliminare gli alimenti con lattosio, alcool, caffè, grassi, frittura, alimenti fibrosi; introdurre alimenti con alto potenziale osmotico: banane, riso, pasta; idratazione per os con 3-4 litri/die anche con bevande contenenti zuccheri ed elettroliti bilanciati). In presenza di diarrea di grado 2 è consigliabile la sospensione del trattamento causale (chemioterapia o farmaco biologico). L'uso della loperamide è consigliato alla dose di 4 mg per os, poi 2 mg ogni 4 ore o ad ogni evacuazione di feci non formate (non andando oltre i 16 mg/die) fino a 12 ore dopo l'ultima evacuazione di feci non formate. Se ci tro-

viamo in presenza di diarrea di durata superiore alle 24 ore è consigliabile aumentare la dose di loperamide a 2 mg ogni 2 ore e introdurre un trattamento antibiotico (fluorochinolone orale alla dose standard). Se la diarrea è di durata superiore alle 48 ore è utile un approfondimento diagnostico (esami ematici + esami feci), e sospendere la loperamide passando al trattamento con octreotide 100-200 mcg per 3 volte/die sottocute [2-4].

### ***Diarrea complicata***

In presenza di diarrea complicata è importante effettuare un adeguato iter diagnostico comprendente: monitoraggio della diuresi e del bilancio idrico, emocromo, sodio, potassio, cloro, creatinina, glicemia, proteine totali, albumina, indici di flogosi. In casi particolari è utile effettuare un emogas analisi per la determinazione del pH arterioso. L'esame delle feci potrebbe essere utile per la ricerca di sangue e leucociti fecali con una coprocoltura per la ricerca di tossina A, B del *Clostridium difficile* (che potrebbe essere positiva proprio nei pazienti ospedalizzati o sottoposti a terapia antibiotica), salmonella, *Escherichia Coli*, *Campylobacter*. In caso di diarrea ematica o positività della tossina del *Clostridium* la loperamide andrebbe evitata per il rischio di megacolon tossico [2-4]. L'approccio terapeutico è basato sulla somministrazione di soluzioni idro-saline per via endovenosa, octreotide 100-150 mcg per 3 volte/die sottocute con aumento di dose fino a 500 mcg, antibiotici (fluorochinolone orale alla dose standard). Il trattamento chemioterapico non può essere ripreso fino ad almeno 24 ore dopo la completa risoluzione della diarrea [2-4].

L'impiego dell'octreotide è stato valutato in piccoli studi di fase II che hanno riportato una maggiore responsività della diarrea con remissioni complete superiori rispetto a quelle riportate con la somministrazione di loperamide [6-7].



## RACCOMANDAZIONI

- Per i pazienti affetti da carcinoma del polmone o mesotelioma pleurico con comparsa di diarrea da farmaci antitumorali non complicata, è raccomandata, l'applicazione di suggerimenti dietetici.

LIVELLO DI EVIDENZA V  
GRADO DI RACCOMANDAZIONE B
- Per i pazienti affetti da carcinoma del polmone o mesotelioma pleurico con comparsa di diarrea da farmaci antitumorali non complicata, è raccomandato, l'uso della loperamide.

LIVELLO DI EVIDENZA IV  
GRADO DI RACCOMANDAZIONE C
- Per i pazienti affetti da carcinoma del polmone o mesotelioma pleurico con comparsa di diarrea da farmaci antitumorali non complicata della durata superiore alle 24 ore, sono raccomandati, l'incremento della dose di loperamide e l'introduzione di un fluorochinolone.

LIVELLO DI EVIDENZA IV  
GRADO DI RACCOMANDAZIONE C
- Per i pazienti affetti da carcinoma del polmone o mesotelioma pleurico con comparsa di diarrea da farmaci antitumorali non complicata della durata superiore alle 48 ore, sono raccomandati, un approfondimento diagnostico, la sospensione della terapia con loperamide e l'introduzione dell'octreotide.

LIVELLO DI EVIDENZA II  
GRADO DI RACCOMANDAZIONE B
- Per i pazienti affetti da carcinoma del polmone o mesotelioma pleurico con comparsa di diarrea da farmaci antitumorali complicata, sono raccomandati, l'impiego di soluzioni idro-saline e il trattamento con octreotide.

LIVELLO DI EVIDENZA II  
GRADO DI RACCOMANDAZIONE B
- Per i pazienti affetti da carcinoma del polmone o mesotelioma pleurico chemioterati e con comparsa di diarrea da farmaci antitumorali complicata, è raccomandato, il trattamento con un fluorochinolone.

LIVELLO DI EVIDENZA III  
GRADO DI RACCOMANDAZIONE C

**BIBLIOGRAFIA**

1. Stein A, Voigt W, Jordan K. Chemotherapy-induced diarrhea: pathophysiology, frequency and guideline-based management. *Ther Adv Med Oncol* 2010; 2:51-63.
2. Benson AB 3rd, Ajani JA, Catalano RB, et al. Recommended guidelines for the treatment of cancer-treatment induced diarrhea. *J Clin Oncol* 2004; 22:2918-2926.
3. BC Cancer Agency (bccca). BCCA Guidelines for Management of Chemotherapy-induced Diarrhea. Vancouver, BC: bcca; 2004. [www.bccancer.bc.ca/NR/rdonlyres/4E7EF86A-EAA5-4F3C-B147-B2512799F6B3/7371/GuidelinesforManagementofCID.pdf](http://www.bccancer.bc.ca/NR/rdonlyres/4E7EF86A-EAA5-4F3C-B147-B2512799F6B3/7371/GuidelinesforManagementofCID.pdf) (accesso 18 Luglio 2011).
4. Maroun JA, Anthony LB, Blais N, et al. Prevention and management of chemotherapy-induced diarrhea in patients with colorectal cancer: a consensus statement by the Canadian Working Group on Chemotherapy-Induced Diarrhea. *Curr Oncol* 2007; 14:13-20.
5. Gebbia V, Carreca I, Testa A, et al. Subcutaneous octreotide versus oral loperamide in the treatment of diarrhea following chemotherapy. *Anticancer Drugs* 1993; 4:443-445.
6. Cascinu, S, Fedeli A, Fedeli SL, et al. Octreotide versus loperamide in the treatment of fluorouracil-induced diarrhea: a randomized trial. *J Clin Oncol* 1993; 11:148-151.
7. Geller RB, Gilmore GE, Dix SP, et al. Randomized trial of loperamide versus dose escalation of octreotide acetate for chemotherapy-induced diarrhea in bone marrow transplant and leukemia patients. *Am J Hematol* 1995; 50:167-172.

## TOSSICITÀ GASTROINTESTINALE REFLUSSO GASTROESOFAGEO

La malattia da reflusso gastroesofageo è definita come una condizione che si sviluppa quando il reflusso in esofago del contenuto dello stomaco causa sintomi fastidiosi e/o complicanze [1]. In genere è associata a sintomi di reflusso ed evidenza endoscopica di esofagite e delle sue complicanze. I sintomi associati al reflusso si distinguono in esofagei ed extraesofagei. Non sempre la presenza dei sintomi è associata ad evidenza di esofagite mediante esami endoscopici. I sintomi esofagei sono suddivisi in tipici - pirosi e rigurgito - e atipici (disfagia, odinofagia, e dolore toracico simil-anginoso). Tra gli extraesofagei annoveriamo i sintomi orofaringei (tosse cronica, scialorrea, raucedine), laringei (laringite cronica, disfonia, ulcere e granulomi delle corde vocali), e bronco-polmonari (asma cronico, polmonite ab-ingestis). La diagnosi di reflusso gastroesofageo patologico si effettua con la phmetria esofagea delle 24 ore che consente di differenziare i reflussi fisiologici da quelli patologici. Per valutare il danno subito dalla mucosa esofagea è fondamentale l'endoscopia gastroenterica alta, soprattutto nei pazienti con sintomi atipici o con "segnali di allarme" (disfagia, mancata risposta alla terapia con antisecretori), anche per escludere altre patologie soprattutto neoplastiche [2].

La terapia del reflusso gastroesofageo è solitamente basata su alcune norme igienico-dietetiche di base, e sull'assunzione, per periodi più o meno prolungati, di farmaci appartenenti alle classi degli inibitori di pompa protonica, che inibiscono notevolmente la produzione acida nello stomaco, degli anti-H2, in gran parte soppiantati dagli inibitori di pompa protonica, degli antiacidi, degli alginati e dei procinetici. Il primo passo nella terapia del reflusso riguarda una modificazione della dieta e dello stile di vita: è indicata una dieta ipocalorica nei pazienti in sovrappeso od obesi perché è dimostrato un rapporto diretto tra riduzione del peso corporeo e miglioramento dei sintomi di reflusso. Vanno poi evitati i cibi reflussogeni, come i pasti grassi, l'alcool, la cioccolata, il pomodoro; inoltre si consigliano al paziente pasti piccoli e frequenti, e va evitato di coricarsi nelle prime 2-3 ore dopo i pasti. È utile anche la cessazione del fumo. Con la dieta si riducono le complicanze del reflusso legate alla motilità esofagea, attraverso l'esclusione dei cibi irritanti e reflussogeni. Il secondo passo è la terapia farmacologica, e

solo in casi molto selezionati si interviene chirurgicamente [1, 2].

Ad oggi non sono disponibili studi di correlazione tra il reflusso gastroesofageo e il trattamento chemioterapico [3]. Tuttavia, purtroppo, una parte dei pazienti neoplastici, anche affetti da carcinoma del polmone o mesotelioma pleurico, durante il trattamento chemioterapico e di supporto con numerosi farmaci incluso i cortisonici e gli anti-infiammatori non steroidei, sviluppano disturbi gastrici che potrebbero essere inquadrati nell'ambito della malattia da reflusso gastroesofageo.

**RACCOMANDAZIONI**

- Per i pazienti sovrappeso oppure obesi affetti da carcinoma del polmone o mesotelioma pleurico trattati con chemioterapia e con reflusso gastroesofageo è raccomandata la perdita di peso.

LIVELLO DI EVIDENZA II

GRADO DI RACCOMANDAZIONE B

- Per i pazienti sovrappeso oppure obesi affetti da carcinoma del polmone o mesotelioma pleurico trattati con chemioterapia e con reflusso gastroesofageo è raccomandato un cambiamento del proprio stile di vita.

LIVELLO DI EVIDENZA III

GRADO DI RACCOMANDAZIONE C

- Per i pazienti affetti da carcinoma del polmone o mesotelioma pleurico trattati con chemioterapia e con reflusso gastroesofageo è raccomandata l'assunzione, per periodi più o meno prolungati, di inibitori di pompa protonica, risultati più efficaci degli anti-H2, che a loro volta sono più efficaci del placebo.

LIVELLO DI EVIDENZA I

GRADO DI RACCOMANDAZIONE A

- Per i pazienti affetti da carcinoma del polmone o mesotelioma pleurico trattati con chemioterapia e con reflusso gastroesofageo non rispondenti alla dose singola di inibitori di pompa protonica è raccomandata la doppia dose di inibitori di pompa protonica.

LIVELLO DI EVIDENZA II

GRADO DI RACCOMANDAZIONE B

- Per i pazienti affetti da carcinoma del polmone o mesotelioma pleurico trattati con chemioterapia e con reflusso gastroesofageo in trattamento da lungo tempo con inibitori di pompa protonica è raccomandata la titolazione della dose di farmaco per somministrare la più bassa dose efficace di inibitori di pompa protonica.

LIVELLO DI EVIDENZA I

GRADO DI RACCOMANDAZIONE A

## BIBLIOGRAFIA

1. Vakili N, Van Zanten SV, Kahrilas P, et al. The Montreal definition and classification of gastroesophageal reflux disease: a global evidence-based consensus. *Am J Gastroenterol* 2006; 101:1900-1920.
2. Herbella FA, Patti MG. Gastroesophageal reflux disease: From pathophysiology to treatment. *World J Gastroenterol* 2010; 16:3745-3749.
3. Uwagawa T, Misawa T, Iida T, et al. Proton-pump inhibitor as palliative care for chemotherapy-induced gastroesophageal reflux disease in pancreatic cancer patients. *J Palliat Med* 2010; 13:815-818.

## TOSSICITÀ GASTROINTESTINALE SINGHIOZZO

Il singhiozzo è un riflesso afinalistico dovuto alla contrazione involontaria di uno o di entrambi gli emidiaframmi e dei muscoli inspiratori intercostali, con inizio di un atto inspiratorio che viene poi abortito entro 35 msec. per chiusura improvvisa della glottide, con arresto del flusso aereo e produzione del caratteristico suono [1, 2]. Il singhiozzo, nella maggior parte dei casi, è riferibile all'attivazione/irritazione delle componenti di un arco riflesso complesso [3, 4], schematizzabile in una via afferente (nervo vago, nervo frenico, rami del simpatico toracico) ed una via efferente (rappresentata prevalentemente dal nervo frenico) integrate a livello centrale da un centro del singhiozzo che si presume situato nel bulbo e/o nel midollo spinale tra C3 e C5 e su cui convergono fibre provenienti dall'ipotalamo ed altre aree del cervello. La componente centrale del riflesso è inibita dall'aumento di pCO<sub>2</sub> nel sangue e da ogni stimolo proveniente dalla faringe [5].

Il singhiozzo occasionale, di breve durata e a risoluzione spontanea, è una esperienza pressoché universale e priva di rilevanza clinica. Il singhiozzo transitorio dura 24-48 ore. Se l'episodio ha una durata superiore alle 48 ore il singhiozzo è definito persistente. E' una evenienza di riscontro non comune, ma di rilevante interesse clinico perché spesso spia di una malattia di base e non raramente di difficile trattamento [1]. Invece si parla di singhiozzo intrattabile se la sua durata è superiore al mese [6].

Le cause di singhiozzo riportate nella letteratura sono oltre 100. Una evenienza non comune, ma che deve essere sempre considerata prima di intraprendere esami invasivi, è il singhiozzo da farmaci. I farmaci più comunemente incriminati sono le benzodiazepine ed i corticosteroidi [7], ma sono riportati in letteratura casi di singhiozzo da chemioterapici [8, 9] ed ondansetron [10] **(Tabella 1)**.

L'incidenza del singhiozzo varia tra il 3% e il 61% dei pazienti oncologici che ricevono il desametasone per la prevenzione della nausea e del vomito da cisplatino [11]. Considerando che il trattamento chemioterapico si avvale della somministrazione di numerosi altri farmaci di supporto come i 5-HT<sub>3</sub> antagonisti, i corticosteroidi, in particolare il desametasone, è difficile identificare quale farmaco effettivamente è causa del singhiozzo. Tra questi farmaci, il desametasone è già stato

**TABELLA 1.** Farmaci potenzialmente correlabili con l'insorgenza del singhiozzo

<b>Classe</b>	<b>Farmaco</b>
Analgesici	Anti-infiammatori non-steroidi, oppioidi, tramadolo
Antibiotici	Amoxicillina, azitromicina, ceftriaxone, claritromicina, imipenem/cilastatina, ofloxacina, pentamidina, solfonamidici, trimethoprim/sulfametossazolo
Chemioterapici	Cisplatino, carboplatino, ciclofosfamide, etoposide, docetaxel, gemcitabina, irinotecan, paclitaxel, vindesina, vinorelbina
Corticosteroidi	Betametasona, desametasona, idrocortisone, metilprednisolone, prednisolone, triamcinolone
Farmaci cardiologici	Metildopa, ramipril
Farmaci per il sistema nervoso centrale	Agonisti della dopamina (levodopa, pergolide), anestetici (barbiturici, bupivacaina, ketamina), anticonvulsivanti, antidepressivi (fluvoxamina, paroxetina), antipsicotici (clozapina, perfenazina), benzodiazepine (diazepam, midazolam)
Miscellanea	Kerotifene, magnesio, megestrolo acetato

correlato all'insorgenza del singhiozzo [6]. L'incidenza del singhiozzo è molto più elevata nei maschi rispetto alle donne [11, 12, 13]. Non è stata riscontrata apparente associazione tra età, dose del cisplatino, tipo di tumore e la presenza di nausea e vomito. Il singhiozzo compare 24 ore dopo la somministrazione del cisplatino e persiste per alcuni giorni.

La rarità del singhiozzo persistente non ha consentito la realizzazione di studi clinici controllati convenzionali e la maggior parte delle evidenze è a tutt'oggi costituita da "case reports" o da studi controllati di dimensioni molto ridotte e con evidenti limiti metodologici. Quando



**TABELLA 2.** Principali farmaci impiegati per il controllo del singhiozzo

Farmaco	Dose
Acido valproico	15 mg/kg/die per os, in più dosi giornaliere. La dose può essere incrementata di 250 mg ogni 2 settimane in base all'efficacia e tolleranza
Baclofene	5 mg per os due volte al giorno. Incrementare la dose gradualmente ogni 2-3 giorni fino alla dose massima di 75 mg/die
Clorpromazina	50-100 mg/die per os per 2-3 giorni, può essere somministrata anche intramuscolo o endovena
Metoclopramide	5-10 mg per os 3-4 volte/die per 2-3 giorni, 10 mg intramuscolo o endovena
Nifedipina	10-20 mg per os 3-4 volte/die

possibile il trattamento del singhiozzo deve essere eziologico ma purtroppo, nella maggior parte dei casi ciò non è possibile e bisogna ricorrere ad una terapia. Nel trattamento non farmacologico del singhiozzo, i metodi più comuni impiegati si basano sulla inibizione delle strutture centrali per aumento della CO<sub>2</sub> ematica o per stimolazione della faringe. Il metodo più semplice di aumentare la concentrazione di pCO<sub>2</sub> è respirare in un sacchetto di carta [2].

I farmaci proposti sono molto numerosi, a sottolineare come nessun composto sia efficace in tutti i casi e come l'efficacia sia spesso parziale (**Tabella 2**) [4]. Con l'eccezione della clorpromazina, che può essere somministrata alla dose di 50-100 mg per os al giorno per 2-3 giorni ma può essere somministrata anche per via intramuscolare o endovenosa, per gli altri farmaci il trattamento del singhiozzo non rientra fra le indicazioni registrate [14]. Nella maggior parte dei casi, il meccanismo d'azione del farmaco nella interruzione del singhiozzo non è definito con certezza, ma si presume un'azione a livello delle strutture centrali e/o periferiche dell'arco riflesso [1-4]. La scelta di un farmaco anziché un altro è empirica perché non è possibile prevedere

la risposta del paziente e talora la selezione del farmaco efficace è possibile solo dopo tentativi non risolutivi con altri composti [1-4]. Se il trattamento è inizialmente efficace, ma il singhiozzo ricompare, la dose dovrebbe essere aumentata (entro la soglia di sicurezza e a seconda della tolleranza).

I pazienti affetti da carcinoma del polmone e mesotelioma pleurico ricevono chemioterapie e terapie di supporto che contengono molti dei farmaci potenzialmente responsabili della comparsa del singhiozzo per cui è importante considerare la possibilità di insorgenza di quest'effetto collaterale e prescrivere al paziente, in caso di singhiozzo, quale trattamento debba attuare.

## RACCOMANDAZIONI

- **Per i pazienti affetti da carcinoma del polmone o mesotelioma pleurico in trattamento chemioterapico in cui insorge il singhiozzo persistente, è raccomandata la somministrazione di clorpromazina.**

LIVELLO DI EVIDENZA **V**

GRADO DI RACCOMANDAZIONE **B**

**BIBLIOGRAFIA**

1. Kolodzik PW, Eilers MA. Hiccups (singultus): review and approach to management. *Ann Emerg Med* 1991; 20:565-73.
2. Walker P, S Watanabe, Bruera E. Baclofen, a treatment for chronic hiccup. *J Pain Sympt Manag* 1998; 16:125-32.
3. Rousseau P. Hiccups. *South Med J* 1995; 88:175-81.
4. Friedman NL. Hiccups: a treatment review. *Pharmacother* 1996;16:986-95.
5. Viera AJ, Sullivan SA. Remedies for prolonged hiccups. *Am Fam Physician* 2001; 63:851-72.
6. Ross J, Eledrisi M, Casner P. Persistent hiccups induced by dexamethasone. *West J Med* 1999; 170:51-2.
7. Baethge BA, Lidsky MD. Intractable hiccups associated with high-dose intravenous methylprednisolone therapy. *Ann Intern Med* 1986; 104:58-9.
8. Umeki S. Intravenous etoposide therapy and intractable hiccups. *Chest* 1991; 100:887.
9. Gold M, Spruyt O, Toner GC. Chronic hiccups following chemotherapy. *J Pain Sympt Manag* 1999; 18:387-8.
10. Anonymous. Les hoquets dus aux médicaments. *La Revue Prescrire* 1998; 18:362-3.
11. Liaw C, Wang C, Chang H, et al. Cisplatin-related hiccups: male predominance, induction by dexamethasone, and protection against nausea and vomiting. *J Pain Symptom Manage* 2005; 30:359-66.
12. Liaw CC, Wang C, Chang HK, et al. Gender discrepancy observed between chemotherapy-induced emesis and hiccups. *Support Care Cancer* 2001; 9:435-41.
13. Takiguchi Y, Watanabe R, Nagao K, et al. Hiccups as an adverse reaction to cancer chemotherapy. *J Natl Cancer Inst* 2002; 94:772.
14. *Prontuario Farmaceutico Italiano* 2011. [http://www.medicofacile.it/cerca\\_farmaci](http://www.medicofacile.it/cerca_farmaci) (accesso 18 Luglio 2011).



## NEUTROPENIA FEBBRILE

411

PROFILASSI PRIMARIA E SECONDARIA  
CON G-CSF

423

TERAPIA ANTIBIOTICA E TRATTAMENTO  
DELLA NEUTROPENIA FEBBRILE

429

USO DEI G-CSF

433

FATTORI DI CRESCITA BIOSIMILARI

## NEUTROPENIA FEBBRILE PROFILASSI PRIMARIA E SECONDARIA CON G-CSF

### Considerazioni introduttive

La *Neutropenia Febbrile* (NF) è un evento relativamente frequente nei pazienti affetti da neoplasia in corso di trattamento chemioterapico. Si tratta di una delle complicanze più importanti della chemioterapia, potenzialmente pericolosa per la vita che richiede un pronto intervento medico. In caso di NF vi è un rischio di sviluppare rapidamente un'infezione grave e talvolta mortale, particolarmente in caso di infezione da batteri Gram-negativi, a causa di assenza delle difese immunitarie dei neutrofili.

Oltre alla morbilità e mortalità infettiva, la NF può comportare un aumento dell'ospedalizzazione, delle procedure diagnostico-terapeutiche ed un eventuale ritardo o riduzione della dose di chemioterapia. Il tipo e le dosi di chemioterapia influenzano la durata e la severità della neutropenia dai cui dipende il rischio di NF e di conseguenti infezioni. La gestione complessiva della neutropenia febbrile nel paziente oncologico consiste nel valutare l'eventuale utilità delle strategie preventive, come profilassi con fattori di crescita (CSF) o antibiotica, e nell'adottare misure diagnostico-terapeutiche tempestive quando un paziente sviluppa una febbre durante la neutropenia.

Vari sono gli studi clinici condotti sull'argomento, rivolti a definire il corretto utilizzo dei fattori di crescita (G-CSF, GM-CSF e, più recentemente peg-Filgrastim) in *profilassi primaria* (ossia stabilita prima del I ciclo di chemioterapia, quindi si intende l'impiego del fattore di crescita prima dell'occorrenza della neutropenia dopo il I ciclo di chemioterapia), in *profilassi secondaria* (si intende l'impiego del fattore di crescita in pazienti che abbiano sviluppato neutropenia clinicamente rilevante nei cicli precedenti) e in corso di trattamento della NF. Varie evidenze, inoltre, sono disponibili circa l'impiego della terapia antibiotica nella profilassi e nel trattamento della NF.

In particolare, sono state stilate varie linee guida sull'uso dei fattori di crescita in corso di chemioterapia (AIOM, ESMO, EORTC, ASCO, NCCN), fra loro sovrapponibili [1-5]. Tuttavia, nessuna linea guida specifica per le neoplasie polmonari è al momento disponibile. Nella stesura di queste linee guida si sono tenute in considerazione quelle già

esistenti, applicandole nello specifico settore delle neoplasie polmonari (non a piccole cellule, NSCLC, e piccole cellule o microcitoma, SCLC).

### Definizioni

Secondo la definizione adottata dalla American Society of Clinical Oncology (ASCO), la NF è generalmente indicata come una temperatura corporea di circa 38,5 °C o superiore, sostenuta da più di 1 h, in concomitanza con neutropenia assoluta inferiore a 500/mm<sup>3</sup> (neutropenia di grado 4) [1].

Vi sono 4 gradi di neutropenia:

Grado 1	1500-2000 cell/mm <sup>3</sup>
Grado 2	1000-1500 cell/mm <sup>3</sup>
Grado 3	500-1000 cell/mm <sup>3</sup>
Grado 4	< 500 cell/mm <sup>3</sup>

Se i neutrofili sono < 1000/mm<sup>3</sup>, ma in rapida diminuzione il rischio di infezione è considerato probabilmente equivalente a quello in caso di NF. E' da considerarsi neutropenia grave, quella con conta assoluta dei neutrofili < 100/mm<sup>3</sup>. I pazienti neutropenici con segni e sintomi d'infezione (lesioni petecchiali, iperventilazione con alcalosi respiratoria, disturbi del sensorio, ipotensione o oliguria, trombocitopenia con aumento di fibrinogeno, disturbi di coagulazione, ipotermia) in assenza di febbre dovrebbero essere considerati come i pazienti con NF.

### Profilassi della NF con fattori di crescita: profilassi primaria e secondaria

L'indicazione all'uso profilattico dei CSF in pazienti sottoposti alla chemioterapia riduce la durata e la severità della neutropenia e delle complicanze ad essa correlate [6,7].

L'indicazione a tale profilassi dipende dal rischio di NF identificato dalla patologia oncologica, dal tipo di regime chemioterapico utilizzato e dalle caratteristiche del paziente. Stadio avanzato di malattia, età > di 65-70 anni, condizioni cliniche generali compromesse, presenza di co-morbidità sono tra le condizioni, per altro molto frequenti nelle neoplasie polmonari, che aumentano il rischio di complicanze in corso di neutropenia. Le linee guida disponibili circa l'uso profilattico dei fattori di crescita sono concordemente basate su un cut-off del 20% del

rischio di NF (cut-off arbitrario basato su rapporto costo-beneficio), per cui, con l'eccezione di particolari circostanze, l'uso del CSF in profilassi primaria dovrebbe essere limitato ai pazienti che ricevono regimi di chemioterapia con incidenza di NF attesa superiore al 20% [1-5].

Nel caso di rischio di NF compreso fra il 10-20% la decisione circa l'utilizzo del CSF in **profilassi primaria** dipende da una valutazione clinica più complessa del paziente che considera l'età, le caratteristiche e le co-morbidità del paziente, la patologia oncologica e i pregressi trattamenti, ossia tutte quelle condizioni che predispongono ad un'elevata incidenza e gravità di complicanze infettive [1-5]. In caso di rischio di NF inferiore al 10%, l'uso profilattico di CSF non è in generale raccomandato [1-5].

La **profilassi secondaria** con CSF è raccomandata per i pazienti che hanno presentato una complicanza in corso di neutropenia nel corso del ciclo di chemioterapia precedente (per il quale la profilassi primaria non era stata ricevuta) e in cui una riduzione di dose può compromettere la sopravvivenza libera da malattia o globale. In molte situazioni cliniche, la riduzione del dosaggio rappresenta la prima opzione terapeutica [1-5].

Verranno di seguito analizzati, sia nel NSCLC che nel SCLC, il rischio di NF nei differenti regimi chemioterapici di più comune impiego, eventuali studi randomizzati condotti con l'aggiunta o meno dei fattori di crescita al fine di stilare specifiche raccomandazioni circa la profilassi primaria e secondaria con CSF in corso di chemioterapia nelle neoplasie polmonari.

### **Regimi chemioterapici nel tumore polmonare non a piccole cellule (NSCLC) e rischio di NF**

Una combinazione chemioterapica a base di platino con o senza l'aggiunta di un anticorpo monoclonale (bevacizumab) rappresenta l'attuale standard di trattamento chemioterapico di prima linea<sup>8</sup>. Nessuno degli schemi attualmente utilizzati come standard di trattamento di prima linea del NSCLC avanzato sono associati ad una incidenza di NF superiore al 20% [9-16]. Come indicato nella **Tabella 1**, gli schemi di maggior impiego presentano rischio di NF inferiore al 10% o con un rischio compreso fra il 10-20%.

Per quanto riguarda il trattamento di seconda linea, docetaxel è stato inizialmente associato con alta incidenza di NF (22%), quando somministrato alla dose di 100 mg/m<sup>2</sup> ogni 3 settimane, ma il tasso di NF è

**TABELLA 1.** Schemi di trattamento di I linea nel NSCLC avanzato in base al rischio previsto di NF [9-16].

<b>Alto rischio di NF (≥ 20%)</b>	<b>Moderato rischio di NF (10-20%)</b>	<b>Basso rischio di NF (&lt; 10%)</b>
carboplatino/docetaxel ogni 3 settimane Rischio di NF = 26% <sup>9</sup>	cisplatino/paclitaxel ogni 3 settimane Rischio di NF = 16% <sup>12</sup>	gemcitabina/docetaxel ogni 3 settimane Rischio di NF = 8% <sup>11</sup>
cisplatino/vinorelbina/ cetuximab ogni 3 settimane Rischio di NF = 22% <sup>10</sup>	cisplatino/vinorelbina ogni 3 settimane Rischio di NF = 15% <sup>10</sup>	carboplatino/paclitaxel/ bevacizumab ogni 3 settimane Rischio di NF = 5% <sup>14</sup>
cisplatino/vinorelbina ogni 4 settimane Rischio di NF = 22% <sup>11</sup>	cisplatino/docetaxel ogni 3 settimane Rischio di NF = 11% <sup>12</sup>	cisplatino/gemcitabina ogni 3 settimane Rischio di NF = 1% <sup>15</sup>
	carboplatino/vinorelbina, ogni 4 settimane Rischio di NF = 10% <sup>13</sup>	carboplatino/paclitaxel ogni 3 settimane Rischio di NF = 2% <sup>14</sup> -4% <sup>12</sup>
		cisplatino/gemcitabina/ bevacizumab ogni 3 settimane Rischio di NF = 2% <sup>15</sup>
		cisplatino/pemetrexed ogni 3 settimane Rischio di NF = 1% <sup>16</sup>

risultato sostanzialmente inferiore quando la dose è stata ridotta a 75 mg/m<sup>2</sup> [17]. Questa dose è diventata lo standard per il trattamento di seconda linea di NSCLC avanzato. Inoltre, l'incidenza di NF è ancora più bassa quando viene somministrato il docetaxel con schedula settimanale [18]. Rispetto al docetaxel, pemetrexed ha dimostrato in seconda linea, a parità di efficacia, un miglior profilo di tollerabilità da un punto di vista ematologico, con una minor percentuale di neutropenia grado 3-4, NF, neutropenia con infezioni ed ospedalizzazioni con NF [19]. Negli ultimi anni, la chemioterapia adiuvante dopo chirurgia radicale è diventato uno standard di trattamento [8]. La chemioterapia



a base di cisplatino, in particolare cisplatino-vinorelbina, ha mostrato un vantaggio significativo in sopravvivenza rispetto alla sola osservazione. Nonostante il significativo tasso di tossicità ematologiche di questi regimi, l'incidenza di NF è risulta essere inferiore al 20%.

### Profilassi primaria nel NSCLC: studi randomizzati

Pochi studi randomizzati di chemioterapia con o senza fattori di crescita come profilassi primaria nel NSCLC avanzato sono stati riportati (**Tabella 2**) [20]. Tali studi sono stati per lo più di piccole dimensioni [21-25]. L'uso del CSF ha dimostrato di ridurre la durata, l'incidenza della neutropenia severa e di consentire il mantenimento della dose-intensity della chemioterapia. Questi vantaggi tuttavia non si sono tradotti in un beneficio in risposta nè in sopravvivenza. Per cui attualmente, non ci sono prove per un vantaggio nel tasso di risposta e in sopravvivenza dall'uso primario del CSF come supporto della chemioterapia

**TABELLA 2.** Studi randomizzati nel NSCLC avanzato di chemioterapia di I linea con l'aggiunta o meno dei fattori di crescita (GM-CSF o G-CSF) [20-25].

Referenza	Regime	N° di pazienti (%)	Tasso di risposta	Sopravvivenza Mediana (mesi o settimane)
Eguchi <sup>21</sup>	MVP vs MVP + GM-CSF	52	26 vs 45	10 vs 10 m
Font <sup>22</sup>	PE vs PE + GM-CSF	123	32 vs 27	7.2 vs 9 m
Hiddemann <sup>23</sup>	CV vs CV + G-CSF	94	9 vs 18	-
Masutani <sup>24</sup>	MVP vs MVP + G-CSF	100	44 vs 52	37.7 vs 57 sett*
Bonomi <sup>25</sup>	PE vs PT vs PT + G-CSF	560	12 vs 26 vs 31	7.7 vs 9.6 vs 10 m

M: mitomicina C, V: vindesina, P: cisplatino, E: etoposide, C: carboplatino, T: paclitaxel, m: mesi, sett.: settimane. \*differenza statisticamente significativa

nel NSCLC avanzato.

Non vi sono evidenze disponibili circa l'impiego dei CSF nell'ambito della terapia adiuvante; esistono solo piccoli studi che abbiano testato

l'utilizzo dei CSF in corso di trattamento chemio-radioterapico [20].

### Regimi chemioterapici nel SCLC e rischio di NF

Nella **tabella 3** sono riportati gli schemi di trattamento maggiormente impiegati nel microcitoma polmonare, con l'indicazione relativa alla percentuale di neutropenia di grado 3-4 e di NF [26-31].

Gli schemi di trattamento quali CAE e CAV, maggiormente usati in passato, sono associati ad un maggior rischio di neutropenia grave e di NF, rispetto allo schema PE (platino + etoposide) di più comune impiego in prima linea [26,27].

Il trattamento chemio-radioterapico concomitante, indicato nella malattia limitata, comporta un maggiore rischio di neutropenia .

Il topotecan, unico farmaco registrato in seconda linea, è gravato da tossicità midollare, anche se il rischio di NF, sia della formulazione

**TABELLA 3.** Schemi di trattamento nel SCLC e relative percentuali di neutropenia di grado 3-4 e di NF [26-31].

Referenza	Regime	Neu G3-4 (%)	NF (%)
Tjan-Heijnen et al, Ann Oncol 2001 <sup>26</sup>	CAE	95	25
Hanna et al, JCO 2006 <sup>27</sup>	PE	86.5	10.4
Hanna et al, JCO 2006 <sup>27</sup>	P-CPT11	36.2	3.7
Takada et al, JCO 2002 <sup>28</sup>	PE + RT conc	88	2
Von Pawel et al, JCO 1999 <sup>29</sup>	CAV	86	26*
Eckardt et al, JCO 2007 <sup>30</sup>	Topotecan ev	87.8	5
O'Brien et al, JCO 2006 <sup>31</sup>	Topotecan os	61	3

orale che di quella ev, si aggira intorno al 3-5% [30,31].

### Profilassi primaria nel SCLC: studi randomizzati

Lo SCLC è stato uno dei primi tumori in cui l'uso dei fattori di crescita in profilassi primaria è stato testato. Vari studi di fase III hanno testato l'utilizzo dei fattori di crescita nel SCLC con l'obiettivo di mantenere la dose-intensity del trattamento [32,33]. L'uso del CSF ha dimostrato di

ridurre l'incidenza di neutropenia, di infezioni, l'incidenza, la durata e la severità della neutropenia severa e i giorni di ospedalizzazione. Questi vantaggi tuttavia non hanno comportato un beneficio in risposta né in sopravvivenza [32-34]. L'uso di fattori di crescita in corso di trattamento chemio-radioterapico concomitante ha comportato, in unico studio randomizzato di fase III con l'impiego di GM-CSF, maggiore incidenza di piastrinopenia di grado 3-4, di anemia di grado 3-4, di infezioni e di morti tossiche, in particolare per complicanze polmonari [35].

L'impiego dei fattori di crescita è stato inoltre studiato in caso di terapia ad alte dosi o intensificata. In considerazione dei risultati ottenuti in vari studi rispetto alla terapia standard, tali approcci non risultano raccomandati nel trattamento dello SCLC [36,37].

Per quanto riguarda i pazienti anziani, in particolare, esiste uno studio italiano randomizzato di fase II che ha arruolato 95 pazienti a ricevere cisplatino/etoposide a dosi piene con il supporto di G-CSF o la stessa chemioterapia a dosi ridotte. I pazienti che hanno ricevuto la terapia a dose ridotta hanno avuto una minor percentuale di risposte obiettive ed una minore sopravvivenza rispetto ai pazienti che, con il supporto del fattore di crescita, ricevevano le dosi piene [38].

Nella pratica clinica, l'uso del G-CSF in profilassi primaria e secondaria in corso di chemioterapia, quando stabilito sulla base delle indicazioni precedenti, dovrebbe essere realizzato secondo quanto stabilito dalle linee guida AIOM [2]:

- Dose 5 µg/kg/die sc (coincidente nella pratica con la dose di una fiala intera di G-CSF) ;
- La somministrazione di G-CSF è controindicata nelle 48 ore prima e in concomitanza con la somministrazione della chemioterapia;
- Inizio 24-72 ore dopo il termine della chemioterapia;
- Proseguire sino a che la conta dei neutrofili  $\geq 1.000/\mu\text{l}$ .

## RACCOMANDAZIONI

- Considerando il setting palliativo del NSCLC avanzato, la profilassi secondaria con G-CSF non è generalmente raccomandata, e altre alternative come l'uso di regimi meno mielo-soppressivi, riduzioni di dose o rinvio della terapia dovrebbero essere considerati.

LIVELLO DI EVIDENZA V

GRADO DI RACCOMANDAZIONE D

- Per lo stesso motivo, in pazienti con NSCLC avanzato e con fattori di rischio (es. pazienti anziani e/o scadenti condizioni) la profilassi primaria con G-CSF non è generalmente raccomandata e l'uso di regimi meno mielo-soppressivi o riduzioni di dose dovrebbero essere considerati.

LIVELLO DI EVIDENZA V

GRADO DI RACCOMANDAZIONE D

- L'uso di fattori di crescita dovrebbe essere evitato in caso di pazienti con malattia localmente avanzata in corso di trattamento CT-RT concomitante (NSCLC e SCLC).

LIVELLO DI EVIDENZA II

GRADO DI RACCOMANDAZIONE D

- La profilassi primaria con G-CSF non è generalmente raccomandata nel trattamento adiuvante del NSCLC.

LIVELLO DI EVIDENZA V

GRADO DI RACCOMANDAZIONE D

- La profilassi secondaria con G-CSF potrebbe essere considerata in corso di trattamento adiuvante del NSCLC per l'intento curativo.

LIVELLO DI EVIDENZA V

GRADO DI RACCOMANDAZIONE C

- La profilassi primaria con G-CSF non è generalmente raccomandata nel trattamento standard (PE) del SCLC.

LIVELLO DI EVIDENZA V

GRADO DI RACCOMANDAZIONE D

**RACCOMANDAZIONI**

- **La profilassi secondaria con G-CSF è invece generalmente raccomandata nei pazienti con SCLC.**

LIVELLO DI EVIDENZA V

GRADO DI RACCOMANDAZIONE B

- **Terapia ad alte dosi o intensificata con supporto di G-CSF non è raccomandata nel trattamento del SCLC.**

LIVELLO DI EVIDENZA I

GRADO DI RACCOMANDAZIONE E

- **In pazienti con SCLC anziani, scadenti condizioni generali o altri fattori di rischio (compromissione della funzione epatica e/o renale) l'uso del G-CSF potrebbe essere considerato.**

LIVELLO DI EVIDENZA II

GRADO DI RACCOMANDAZIONE B

**BIBLIOGRAFIA**

1. Smith TJ, Khatcheressian J, Lyman GH, et al. 2006 update of recommendations for the use of white blood cell growth factors: an evidence-based clinical practice guideline. *J Clin Oncol* 2006;24:3187-3205.
2. [www.aiom.it](http://www.aiom.it)
3. Crawford J, Caserta C, Roila F; ESMO Guidelines Working Group. Hematopoietic growth factors: ESMO Clinical Practice Guidelines for the applications. *Ann Oncol* 2010;21 Suppl 5:v248-251.
4. Aapro MS, Bohlius J, Cameron DA, et al. European Organisation for Research and Treatment of Cancer. 2010 update of EORTC guidelines for the use of granulocyte-colony stimulating factor to reduce the incidence of chemotherapy-induced febrile neutropenia in adult patients with lymphoproliferative disorders and solid tumours. *Eur J Cancer* 2011;47:8-32.
5. National comprehensive cancer network (NCCN) clinical practice guidelines in oncology. Myeloid Growth Factors. Version 1.2011. [www.nccn.org](http://www.nccn.org)
6. Kuderer NM, Dale DC, Crawford J, Lyman GH. Impact of primary prophylaxis with granulocyte colony-stimulating factor on febrile neutropenia and mortality in adult cancer patients receiving chemotherapy: a systematic review. *J Clin Oncol* 2007;25:3158-67.
7. Kuderer NM. Meta-analysis of randomized controlled trials of granulocyte colony-stimulating factor prophylaxis in adult cancer patients receiving chemotherapy. *Cancer Treat Res*. 2011;157:127-43.
8. de Marinis F, Rossi A, Di Maio M, Ricciardi S, Gridelli C. Treatment of advanced non-small-cell lung cancer: Italian Association of Thoracic Oncology (AIOT) clinical practice guidelines. *Lung Cancer* 2011;73:1-10.
9. Millward MJ, Boyer MJ, Lehnert M, et al. Docetaxel and carboplatin is an active regimen in advanced non-small-cell lung cancer: a phase II study in Caucasian and Asian patients. *Ann Oncol* 2003;14:449-454.
10. Pirker R, Pereira JR, Szczesna A, Cetuximab plus chemotherapy in patients with advanced non-small-cell lung cancer (FLEX): an open-label randomised phase III trial. *Lancet* 2009;373:1525-1531.
11. Pujol JL, Breton JL, Gervais R, et al. Gemcitabine-docetaxel versus cisplatin-vinorelbine in advanced or metastatic non-small-cell lung cancer: a phase III study addressing the case for cisplatin. *Ann Oncol* 2005;16:602-610.
12. Schiller JH, Harrington D, Belani C, et al. Comparison of four chemotherapy regimens for advanced non-small cell lung cancer. *N Engl J Med* 2002;346:92-98.
13. Horvath L, Boyer M, Clarke S, et al. Carboplatin and vinorelbine in untreated locally advanced and metastatic non-small cell lung cancer. *Lung cancer* 2001;32:173-8.
14. Sandler A, Gray R, Perry MC, et al. Paclitaxel-carboplatin alone or with bevacizumab for non-small-cell lung cancer. *N Engl J Med* 2006;355:2542-2550.
15. Reck M, von Pawel J, Zatloukal P, et al. Phase III trial of cisplatin plus gemcitabine with either placebo or bevacizumab as first-line therapy for non-squamous non-small-cell lung cancer: AVAIL. *J Clin Oncol* 2009;27:1227-1234.
16. Scagliotti GV, Parikh P, von Pawel J, et al. Phase III study comparing cisplatin plus gemcitabine with cisplatin plus pemetrexed in chemotherapy-naïve patients with advanced-stage non-small-cell lung cancer. *J Clin Oncol* 2008;26:3543-3551.
17. Shepherd FA, Dancey J, Ramlau R, et al. Prospective Randomized Trial of Docetaxel Versus Best Supportive Care in Patients With Non-Small-Cell Lung Cancer Previously Treated With Platinum-Based Chemotherapy. *J Clin Oncol* 2000;18:2095-2103.
18. Di Maio M, Perrone F, Chiodini P, et al. Individual patient data meta-analysis of docetaxel administered once every 3 weeks compared with once every week second-line treatment of advanced non-small-cell lung cancer. *J Clin Oncol* 2007;25:1377-1382.

19. Hanna N, Shepherd FA, Fossella FV, et al. Randomized phase III trial of pemetrexed versus docetaxel in patients with non-small cell lung cancer previously treated with chemotherapy. *J Clin Oncol* 2004;22:1589-1597.
20. Grossi F, Tiseo M. Granulocyte growth factors in the treatment of non-small cell lung cancer (NSCLC). *Crit Rev Oncol Hematol* 2006;58:221-30.
21. Eguchi K, Kabe J, Kudo S et al. Efficacy of recombination human granulocyte-macrophage colony stimulating factor for chemotherapy-induced leucopenia in patients with non-small cell lung cancer. *Cancer Chemother Pharmacol* 1994;34:17-43.
22. Font A, Moyano A, Puerto JM et al. Increasing dose intensity of cisplatin-etoposide in advanced non-small cell lung carcinoma: a phase III randomized trial of the Spanish Lung Cancer Group. *Cancer* 1999;85:855-863.
23. Hiddemann W, Niederle N, von Pawel J et al. Treatment of NSCLC with escalated doses of carboplatin/vindesine followed by G-CSF versus standard dose therapy. *Ann Oncol* 1992;3:30.
24. Masutani M, Tsujino I, Fujie T et al. Moderate dose-intensive chemotherapy for patients with non-small cell lung cancer: a randomized trial, can it improve survival of patients with good performance status? *Oncol Rep* 1999;6:1045-1050.
25. Bonomi P, Kim K, Fairclough D et al. Comparison of survival and quality of life in advanced non-small cell lung cancer patients treated with two dose levels of paclitaxel combined with cisplatin versus etoposide with cisplatin: results of an Eastern Cooperative Oncology Group Trial. *J Clin Oncol* 2000;18:623-631.
26. Tjan-Heijnen VC, Postmus PE, Ardizzoni A, et al. European Organisation for Research and Treatment of Cancer-Lung Cancer Group. Reduction of chemotherapy-induced febrile leucopenia by prophylactic use of ciprofloxacin and roxithromycin in small-cell lung cancer patients: an EORTC double-blind placebo-controlled phase III study. *Ann Oncol* 2001;12:1359-1368.
27. Hanna N, Bunn PA Jr, Langer C, et al. Randomized phase III trial comparing irinotecan/cisplatin with etoposide/cisplatin in patients with previously untreated extensive-stage disease small-cell lung cancer. *J Clin Oncol* 2006;24:2038-2043.
28. Takada M, Fukuoka M, Kawahara M, et al. Phase III study of concurrent versus sequential thoracic radiotherapy in combination with cisplatin and etoposide for limited-stage small-cell lung cancer: results of the Japan Clinical Oncology Group Study 9104. *J Clin Oncol* 2002;20:3054-3060.
29. von Pawel J, Schiller JH, Shepherd FA, et al. Topotecan versus cyclophosphamide, doxorubicin, and vincristine for the treatment of recurrent small-cell lung cancer. *J Clin Oncol* 1999;17:658-667.
30. Eckardt JR, von Pawel J, Pujol JL, et al. Phase III study of oral compared with intravenous topotecan as second-line therapy in small-cell lung cancer. *J Clin Oncol* 2007;25:2086-2092.
31. O'Brien ME, Ciuleanu TE, Tsekov H, et al. Phase III trial comparing supportive care alone with supportive care with oral topotecan in patients with relapsed small-cell lung cancer. *J Clin Oncol* 2006;24:5441-5447.
32. Crawford J, Ozer H, Stoller R, et al. Reduction by granulocyte colony-stimulating factor of fever and neutropenia induced by chemotherapy in patients with small-cell lung cancer. *N Engl J Med* 1991;325:164-170.
33. Trillet-Lenoir V, Green J, Manegold C, et al. Recombinant granulocyte colony-stimulating factor reduces the infectious complications of cytotoxic chemotherapy. *Eur J Cancer* 1993;29A:319-324.
34. Berghmans T, Paesmans M, Lafitte JJ, et al. Role of granulocyte and granulocyte-macrophage colony-stimulating factors in the treatment of small-cell lung cancer: a systematic review of the literature with methodological assessment and meta-analysis. *Lung Cancer* 2002;37:115-23.
35. Bunn PA Jr, Crowley J, Kelly K, et al. Chemoradiotherapy with or without granulocyte-macrophage colony-stimulating factor in the treatment of limited-stage small-cell lung cancer: a prospective phase III randomized study of the Southwest Oncology Group. *J Clin Oncol* 1995;13:1632-1641.
36. Ardizzoni A, Tjan-Heijnen VC, Postmus PE, et al. Standard versus intensified chemotherapy with

- granulocyte colony-stimulating factor support in small-cell lung cancer: a prospective European Organization for Research and Treatment of Cancer-Lung Cancer Group Phase III Trial-08923. *J Clin Oncol* 2002;20:3947-3955.
37. Lorigan P, Woll PJ, O'Brien ME, et al. Randomized phase III trial of dose-dense chemotherapy supported by whole-blood hematopoietic progenitors in better-prognosis smallcell lung cancer. *J Natl Cancer Inst* 2005;97:666-674.
  38. Ardizzoni A, Favaretto A, Boni L, Platinum-etoposide chemotherapy in elderly patients with small-cell lung cancer: results of a randomized multicenter phase II study assessing attenuated-dose or full-dose with lenograstim prophylaxis--a Forza Operativa Nazionale Italiana Carcinoma Polmonare and Gruppo Studio Tumori Polmonari Veneto (FONICAP-GSTPV) study. *J Clin Oncol* 2005;23:569-575.



## NEUTROPENIA FEBBRILE TERAPIA ANTIBIOTICA E TRATTAMENTO DELLA NEUTROPENIA FEBBRILE

Dagli anni ottanta piccoli trials e loro meta-analisi hanno riportato una riduzione dell'incidenza della neutropenia febbrile in pazienti sottoposti a profilassi antibiotica [1, 2]. Nel 2005 sono stati pubblicati i risultati di una meta-analisi e di due grandi studi clinici che hanno evidenziato una riduzione relativa della mortalità nei pazienti sottoposti a profilassi antibiotica in corso di neutropenia [3-5]. In particolare la meta-analisi di 95 trials clinici eseguiti negli anni 1973-2004, di cui 52 hanno impiegato fluorochinoloni in profilassi, ha riportato una riduzione del rischio relativo (RR) di decesso di 0.67 (95%CI 0.55-0.81), con RR di 0.52 (0.35-0.77) in caso di profilassi con fluorochinoloni. Va sottolineato un basso numero di pazienti arruolati in ogni braccio dei singoli studi - da 7 a 82 negli studi con l'uso di fluorochinoloni. Nella stessa meta-analisi è stato anche messo in evidenza che l'uso di fluorochinoloni si associava, anche se in modo statisticamente non significativo, all'aumento del rischio di eventi avversi e di colonizzazione e/o infezione da parte di ceppi fluorochinolono-resistenti [3].

Nei due trials randomizzati pubblicati nel 2005 sono stati arruolati due tipologie di pazienti: prevalentemente ematologici nel trial di Bucaneve et al (solo 46 pazienti con tumore solido tra i 760 pazienti totali) [4] e pazienti soltanto con tumore solido nello studio di Cullen et al [5]. In particolare, nello studio di Cullen et al. sono stati arruolati negli anni 1999-2003 1565 pazienti con neutropenia attesa < 500cell/mm<sup>3</sup> e randomizzati a ricevere levofloxacina (500mg/die) o placebo durante la chemioterapia [5]. In totale, il 22% dei pazienti arruolati presentava tumore polmonare (SCLC n = 220 e NSCLC n = 132). La profilassi con levofloxacina durante il primo ciclo di chemioterapia ha ridotto in modo statisticamente significativo l'incidenza degli episodi febbrili (RR 0.44), dell'infezione probabile (RR 0.72) e dell'ospedalizzazione per l'infezione (RR 0.64), ma il tasso assoluto della neutropenia febbrile tra i pazienti arruolati nello studio era molto basso sia nel gruppo placebo (8%) che nel gruppo con profilassi (3.5%). Lo stesso effetto, anche se meno pronunciato, era evidente nell'analisi di tutti i cicli di chemioterapia. Successivamente, è stata effettuata una meta-analisi aggiornata rispetto a quella del 2005, che includeva anche i risultati dei due trials pre-

cedentemente citati [6]. Per i pazienti con tumori solidi o con linfoma, è stata evidenziata una riduzione della mortalità nel gruppo che aveva ricevuto profilassi (RR 0.51); dato un basso numero di eventi (13 nel gruppo con profilassi e 26 nel gruppo di controllo su un totale di 1892 pazienti), il numero dei pazienti che dovrebbero essere sottoposti alla profilassi antibiotica per prevenire un decesso (number needed to treat, NNT) era pari a 72. In considerazione del marginale beneficio della profilassi, visto un basso tasso della neutropenia febbrile e della mortalità, e tenendo in considerazione dei documentati o possibili svantaggi della profilassi con fluorochinoloni (effetti collaterali farmacologici, alterazione della microflora batterica naturale, selezione dei ceppi resistenti, efficacia reale alla luce dell'alto tasso delle resistenze ai fluorochinoloni documentato da European Antimicrobial Resistance Surveillance System (EARSS), impossibilità dell'uso di questa classe di antibiotici nella terapia della neutropenia febbrile, etc) le linee guida internazionali concordano nel non raccomandare la profilassi antibiotica nei pazienti con tumori solidi con attesa durata di neutropenia inferiore a 7 giorni [7, 8].

### **Gestione della NF**

Tutti i pazienti con una sospetta NF dovrebbero essere sottoposti al percorso diagnostico che include esecuzione di:

- Esame obiettivo;
- Emocolture (anche da CVC, se presente);
- Colture degli altri siti di sospetta infezione;
- Emocromo per stabilire il grado di neutropenia;
- Esami della funzionalità renale ed epatica e coagulazione per stabilire una presenza di eventuali comorbidità e/o alterazioni suggestive dello stato settico;
- Indici di flogosi (PCR, fibrinogeno, procalcitonina);
- Altri esami ematochimici o strumentali in base alla presentazione clinica;

Successivamente è indispensabile una valutazione del rischio individuale dell'infezione grave e l'inizio della terapia antibiotica empirica. Vi sono vari sistemi per valutare il rischio individuale delle complicanze della neutropenia febbrile [9-12]. Tra questi, il MASCC score (Multinational Association for Supportive Care in Cancer, MASCC) è quello validato prospettivamente in una coorte numerosa di pazienti e maggiormente utilizzato; tale score prende in considerazione la pre-

sentazione clinica, l'età, presenza di co-morbidità come ipotensione, pneumopatia cronica ostruttiva, disidratazione, pregressa infezione micotica e il luogo dell'esordio della neutropenia febbrile (intra- o extra-ospedaliero) [10, 11]. I pazienti con un punteggio complessivo  $\geq 21$  risultano a basso rischio di infezione grave. Considerando che la maggior parte dei pazienti con neoplasia polmonare presenta come comorbidità la BPCO, utilizzando il MASCC score risulta che tutti i pazienti di età superiore a 60 anni ricadono nella categoria ad alto rischio, anche in assenza di sintomatologia e segni di infezione.

### Terapia antibiotica empirica

La scelta della terapia antibiotica empirica dovrebbe basarsi sulla valutazione del rischio del paziente, sull'epidemiologia locale dell'eziologia e delle resistenze agli antibiotici di ogni singolo centro e sulla storia clinica del singolo paziente (allergie, infezioni pregresse, eventuale profilassi antibiotica effettuata).

Nei pazienti con **rischio alto** la terapia dovrebbe essere effettuata per via endovenosa e in regime ospedaliero. Le scelte antibiotiche proposte includono:

- piperacillina-tazobactam ev
- carbapenemico anti-*Pseudomonas* ev
- cefepime o ceftazidime ( $\pm$  amikacina) ev

Nei pazienti con **rischio basso** di un'infezione grave, vi è una possibilità di eseguire o proseguire la terapia antibiotica in regime di DH o ambulatoriale, eventualmente per os o con switch precoce dalla terapia endovenosa alla terapia orale, se le condizioni cliniche risultano stabili. Le scelte antibiotiche proposte includono:

- piperacillina-tazobactam ev
- cefepime o ceftazidime ( $\pm$  amikacina) ev
- ceftriaxone + amikacina ev
- ciprofloxacina + amoxicillina/clavulanato per os (non utilizzare in caso di profilassi con FQ).

I dati della letteratura confermano che la monoterapia con beta-lattamico *anti-Pseudomonas* rispetto della terapia di combinazione con aminoglicosidi è uguale nei termini di efficacia e migliore nei termini di tossicità. La durata standard della terapia empirica in caso di neutropenia febbrile è di 2-4 giorni dopo lo sfebbramento in presenza del recupero dei valori dei neutrofili. In caso di una infezione documentata, essa deve essere sottoposta ad un ciclo completo di trattamento antibiotico appro-

priato per questo tipo di infezione. In alcuni casi, in presenza di quadri clinici specifici, potrebbe essere indicata la terapia empirica di combinazione che contiene i glicopeptidi, per esempio infezioni della cute e dei tessuti molli, infezioni di catetere venoso centrale, CVC etc (vedi **Tabella 1**). In fine, la scelta di proseguire la terapia a domicilio dovrebbe essere riservata ai pazienti che rimangono a casa accompagnati da un adulto ed hanno la possibilità di raggiungere tempestivamente il centro in caso di eventuale peggioramento delle condizioni cliniche.

**TABELLA 1.** Indicazioni secondo le linee guida IDSA 2010 all'uso di antibiotici contro Gram-positivi in terapia empirica della neutropenia febbrile

Sepsi grave o instabilità emodinamica
Polmonite
Infezione legata al CVC (febbre e brivido durante infusione tramite il catetere, infezione nel sito di inserzione del catetere)
Nota colonizzazione da parte di batteri Gram-positivi resistenti (MRSA, VRE)
Mucosite grave (soprattutto in caso di profilassi con fluorochinoloni e terapia empirica con ceftazidime)
Risultato di emocoltura positiva per batteri Gram-positivi in corso di identificazione
Epidemiologia locale
MRSA: Stafilococco aureo resistente alla meticillina; VRE: Enterococco vancomicina resistente

### Fattori di crescita nella terapia della NF

Vi sono tre meta-analisi che hanno affrontato l'argomento dell'uso dei fattori di crescita (G-CSF) in pazienti con NF. La meta-analisi del 2002, che ha incluso 962 pazienti, ha evidenziato che l'aggiunta del fattore di crescita alla terapia standard della NF non ha dimostrato beneficio significativo in termini di riduzione della mortalità [RR 0.71; 95%CI 0.44-1.15] [13]. La stessa conclusione deriva dalla meta-analisi del 2005 con 1518 pazienti, in cui l'aggiunta di G-CSF nella terapia della NF ha dimostrato una riduzione della durata della neutropenia [OR 0.32; 95%CI 0.23-0.46], una riduzione della durata dell'ospedalizzazione [OR 0.63; 95%CI 0.49-0.82] ed una marginale differenza in mortalità correlata alle

infezioni [OR 0.51; 95%CI 0.26 -1.00], mentre non vi era nessuna differenza nella mortalità globale [OR 0.68, 95%CI 0.43 1.08] [14].

Di conseguenza, le linee guida non raccomandano l'utilizzo routinario dei fattori di crescita in caso di neutropenia febbrile, ma suggeriscono che la somministrazione del fattore di crescita potrebbe essere utile in situazioni particolari, per esempio nei pazienti che non rispondono alla terapia antibiotica appropriata, nei pazienti con un'infezione grave (sepsi grave, shock settico) o con una neutropenia prolungata [1-5 *vedi Profilassi Primaria e Secondaria con G-CSF*].

## RACCOMANDAZIONI

- **La profilassi con fluorochinoloni non è routinariamente raccomandata nei pazienti a basso rischio che ricevono chemioterapia standard per neoplasia polmonare**  
 LIVELLO DI EVIDENZA I  
 GRADO DI RACCOMANDAZIONE C
- **In tutti i pazienti con neutropenia febbrile, la valutazione del rischio individuale di infezione grave dovrebbe essere effettuata**  
 LIVELLO DI EVIDENZA I  
 GRADO DI RACCOMANDAZIONE A
- **In tutti i pazienti con neutropenia febbrile la terapia antibiotica empirica con uno degli schemi raccomandati deve essere iniziata tempestivamente.**  
 LIVELLO DI EVIDENZA I  
 GRADO DI RACCOMANDAZIONE A
- **In pazienti a basso rischio, la terapia antibiotica potrebbe essere iniziata o proseguita per via orale in regime ambulatoriale.**  
 LIVELLO DI EVIDENZA I  
 GRADO DI RACCOMANDAZIONE B
- **L'uso routinario dei fattori di crescita nella neutropenia febbrile non è raccomandato [I, D] e potrebbe essere riservato a pazienti ad alto rischio, con infezione grave o non rispondenti alla terapia antibiotica adeguata.**  
 LIVELLO DI EVIDENZA V  
 GRADO DI RACCOMANDAZIONE C

**BIBLIOGRAFIA**

1. Bow EJ. Management of the febrile neutropenic cancer patient: Lessons from 40 years of study. *Clin Microbiol Infect* 2005;11Suppl 5:24-29.
2. Cruciani M, Rampazzo R, Malena M, et al. Prophylaxis with fluoroquinolones for bacterial infections in neutropenic patients: A meta-analysis. *Clin Infect Dis* 1996;23:795-805.
3. Gafter-Gvili A, Fraser A, Paul M, Leibovici L. Meta-analysis: Antibiotic prophylaxis reduces mortality in neutropenic patients. *Ann Intern Med* 2005;142:979-995.
4. Bucaneve G, Micozzi A, Menichetti F, et al. Levofloxacin to prevent bacterial infection in patients with cancer and neutropenia. *N Engl J Med* 2005;353:977-987.
5. Cullen M, Steven N, Billingham L, et al. Antibacterial prophylaxis after chemotherapy for solid tumors and lymphomas. *N Engl J Med*. 2005;353:988-998.
6. Leibovici L, Paul M, Cullen M, et al. Antibiotic prophylaxis in neutropenic patients: New evidence, practical decisions. *Cancer* 2006;107:1743-1751.
7. Freifeld AG, Bow EJ, Sepkowitz KA, et al. Clinical practice guideline for the use of antimicrobial agents in neutropenic patients with cancer: 2010 update by the infectious diseases society of america. *Clin Infect Dis* 2011;52:427-431.
8. National comprehensive cancer network (NCCN) clinical practice guidelines in oncology. Prevention and treatment of cancer-related infections. Version 2.2011. [www.nccn.org](http://www.nccn.org).
9. Cherif H, Johansson E, Bjorkholm M, Kalin M. The feasibility of early hospital discharge with oral antimicrobial therapy in low risk patients with febrile neutropenia following chemotherapy for hematologic malignancies. *Haematologica* 2006;91: 215-222.
10. Klastersky J, Paesmans M, Rubenstein EB, et al. The multinational association for supportive care in cancer risk index: A multinational scoring system for identifying low-risk febrile neutropenic cancer patients. *J Clin Oncol* 2000;18:3038-3051.
11. Klastersky J, Paesmans M, Georgala A, et al. Outpatient oral antibiotics for febrile neutropenic cancer patients using a score predictive for complications. *J Clin Oncol* 2006;24:4129-4134.
12. Lyman GH, Kuderer NM, Crawford J, et al. Predicting individual risk of neutropenic complications in patients receiving cancer chemotherapy. *Cancer* 2011;117:1917-1927.
13. Berghmans T, Paesmans M, Lafitte JJ, et al. Therapeutic use of granulocyte and granulocyte-macrophage colony-stimulating factors in febrile neutropenic cancer patients. A systematic review of the literature with meta-analysis. *Support Care Cancer* 2002;10:181-188.
14. Clark OA, Lyman GH, Castro AA, Clark LG, Djulbegovic B. Colony-stimulating factors for chemotherapy-induced febrile neutropenia: A meta-analysis of randomized controlled trials. *J Clin Oncol* 2005;23:4198-4214.

## NEUTROPENIA FEBBRILE USO DEI G-CSF

### **Fattori di crescita glicosilato e non-glicosilato, pegilato e non-pegilato**

I fattori di crescita utilizzabili nella profilassi e nel trattamento della NF sono rappresentati da: filgrastim, lenograstim (G-CSF glicosilato) e dal peg-filgrastim (G-CSF pegilato); non disponibile GM-CSF.

### **Fattori di crescita glicosilato e non-glicosilato**

I due tipi di G-CSF attualmente disponibili nella pratica clinica hanno alcune caratteristiche diverse, derivanti fondamentalmente dalla differenza nella struttura molecolare: la glicosilazione.

La differenza fondamentale fra le due molecole risulta la porzione glicosidica che, pur non essendo fondamentale per l'attività biologica del G-CSF, è responsabile di alcune differenze fra le caratteristiche chimico-fisiche e biologiche di lenograstim e filgrastim.

La glicosilazione aumenta in lenograstim la stabilità della molecola alle variazioni termiche e di pH e all'aggressione delle proteasi (elastasi), l'affinità per il recettore specifico e l'efficacia nella mobilitazione dei polimorfonucleati.

Lo studio delle caratteristiche immuno-fenotipiche dei neutrofili stimolati con fattori di crescita ha evidenziato che il lenograstim determina la formazione di neutrofili maturi e quindi normo-funzionanti, mentre filgrastim, probabilmente per un meccanismo di accelerato transito midollare, produce neutrofili più immaturi e quindi ipofunzionanti [1, 2].

Tuttavia ad oggi non esistono studi comparativi in ambito clinico che dimostrino superiorità di una delle due formulazioni. Al momento esiste un unico studio condotto su 176 pazienti affetti da mieloma multiplo che venivano randomizzati a ricevere filgrastim o lenograstim dopo alte dosi per la mobilitazione di cellule staminali [3].

Lo studio ha evidenziato che lenograstim, durante il recupero di cellule staminali, si associa ad un ridotto numero di episodi febbrili rispetto a filgrastim (1.1 vs 9.1%). Inoltre, gli episodi febbrili in corso di lenograstim si sono verificati in assenza di neutrofili circolanti, mentre con filgrastim, in più della metà dei casi, con neutrofili in circolo. Anche il recupero di cellule staminali è risultata migliore dopo somministrazione di lenograstim, con un maggiore numero di cellule CD34+ [3].

**Fattori di crescita pegilato e non-pegilato**

Il fattore di crescita peg-filgrastim è ottenuto legando una molecola di polyethylene glicol (PEG) di 20 KD mediante legame covalente all'estremità N terminale metioninica della molecola di filgrastim.

Peg-filgrastim è una forma di filgrastim a durata prolungata grazie a una ridotta clearance renale. Il suo legame competitivo con i recettori specifici presenti sulla superficie dei progenitori emopoietici garantisce un meccanismo di autoregolazione in funzione della conta dei neutrofili.

Vi sono 3 studi clinici di non inferiorità che hanno valutato il peg-filgrastim nella profilassi della neutropenia in pazienti sottoposti a chemioterapia con elevata tossicità midollare [4-6]. Si tratta di 2 studi di fase III che comparavano il peg-filgrastim con il filgrastim in pazienti sottoposti a chemioterapia docetaxel e antracicline. L'end-point primario di questi studi era la durata della neutropenia [4, 5]. Il terzo studio di fase II aveva anch'esso come end-point primario la durata della neutropenia e confrontava il peg-filgrastim con il filgrastim in pazienti con linfoma non Hodgkin trattati con chemioterapia [6].

In tutti questi studi la tossicità ematologica è risultata elevata con un recupero dei neutrofili nei primi 2 studi intorno al giorno 9 e nel terzo studio intorno al giorno 15-16.

La somministrazione di filgrastim è stata per 11 giorni consecutivi, mentre peg-filgrastim è stato somministrato solo il primo giorno. In tutti questi studi si è osservata la non inferiorità del peg-filgrastim rispetto al filgrastim in termini di durata della neutropenia.

Non vi è stata sostanziale differenza in termini di giorni di recupero della neutropenia. Nello studio di Holmes et al il peg-filgrastim ha dimostrato di ridurre in maniera statisticamente significativa la neutropenia febbrile [4], dato non confermato nei due restanti studi [5, 6]. Gli effetti indesiderati del peg-filgrastim sono risultati sovrapponibili a quelli del filgrastim. Non esistono studi specifici di confronto fra fattori di crescita pegilati e non pegilati nelle neoplasie polmonari.

In conclusione possiamo considerare il peg-filgrastim non inferiore al filgrastim nelle situazioni in cui si impieghino chemioterapie con elevata tossicità midollare che richiederebbero un prolungato utilizzo di filgrastim con il vantaggio della mono somministrazione. Va tuttavia ricordato che i costi non sono comparabili soprattutto se si confronta il peg-filgrastim con i filgrastim bio-similari.



**RACCOMANDAZIONI**

- **Allo stato attuale nei tumori polmonari i tipi di G-CSF (glicosilato vs non-glicosilato) possono essere usati indifferentemente nella profilassi e nel trattamento della NF in corso di chemioterapia.**

LIVELLO DI EVIDENZA **V**

GRADO DI RACCOMANDAZIONE **C**

- **Filgrastim e/o peg-filgrastim hanno lo stesso livello di evidenza e forza della raccomandazione nella profilassi della neutropenia febbrile dei pazienti trattati con chemioterapia nelle situazioni in cui si prevede una neutropenia severa.**

LIVELLO DI EVIDENZA **II**

GRADO DI RACCOMANDAZIONE **B**

**BIBLIOGRAFIA**

1. Azzarà A, Carulli G. Morphological features following G-CSF treatment. *Haematologica* 1997;82:504-505.
2. Azzarà A, Carulli G, Rizzuti-Gullaci A, Capochiani E, Petrini M. Lenograstim and filgrastim effects on neutrophil motility in patients undergoing chemotherapy: evaluation by computer-assisted image analysis. *Am J Hematol* 2001;66:306-307.
3. Orciuolo E, Buda G, Marturano E, et al. Lenograstim reduces the incidence of febrile episodes, when compared with filgrastim, in multiple myeloma patients undergoing stem cell mobilization. *Leuk Res* 2011;35:899-903.
4. Holmes FA, O'Shaughnessy JA, Vukelja S, et al. Blinded, randomized, multicenter study to evaluate single administration pegfilgrastim once per cycle versus daily filgrastim as an adjunct to chemotherapy in patients with high-risk stage II or stage III/IV breast cancer. *J Clin Oncol* 2002;20:727-731.
5. Green MD, Koelbl H, Baselga J, et al. A randomized double-blind multicenter phase III study of fixed-dose single-administration pegfilgrastim versus daily filgrastim in patients receiving myelosuppressive chemotherapy. *Ann Oncol* 2003;14: 29-35.
6. Vose JM, Crump M, Lazarus H, et al. Randomized, multicenter, open-label study of Pegfilgrastim compared with daily Filgrastim after chemotherapy for lymphoma. *J Clin Oncol* 2003;21:514-519.

## NEUTROPENIA FEBBRILE FATTORI DI CRESCITA BIOSIMILARI

Le linee guida EMA sui bio-similari prevedono l'individuazione di un "reference product", di un originatore, rispetto al quale il bio-similare deve dimostrare di essere comparabile, in termini biologici e molecolari, tramite studi originali di efficacia, sicurezza e qualità [1].

Per quanto concerne il filgrastim, l'EMA ha emanato una linea guida specifica in cui vengono individuati i requisiti essenziali per poter definire un medicinale bio-similare dell'originatore [2].

Tale linea guida raccomanda di dimostrare la comparabilità del prodotto con l'originatore per la profilassi della neutropenia grave dopo chemioterapia citotossica in un gruppo omogeneo di pazienti (es. per tipo di tumore, per chemioterapia ricevuta, ecc.). L'outcome principale da indagare è costituito dalla durata della neutropenia grave, con particolare attenzione al primo ciclo di chemioterapia. Infine, la linea guida prevede che sia possibile utilizzare, come modelli alternativi, i dati derivanti da studi di farmaco-dinamica condotti su volontari sani. Attualmente, sul mercato italiano sono disponibili i seguenti prodotti bio-similari del filgrastim: Ratiograstim, Tevagrastim e Zarzio. Non esiste alcuna differenza tra originatore e prodotti bio-similari in termini di indicazioni terapeutiche. Sono stati condotti 3 studi di fase III randomizzati verso il farmaco originatore su pazienti con differenti condizioni patologiche (cancro al seno n = 348, cancro al polmone n = 240 e linfoma non-Hodgkin n = 92). L'efficacia clinica è stata anche dimostrata tramite i risultati di 4 studi di farmacodinamica condotti su un totale di 146 volontari sani trattati con il bio-similare o con il filgrastim.

Esiste anche studio di fase III in aperto a un solo braccio, quindi senza il confronto diretto con il prodotto originatore, che ha coinvolto 170 pazienti con neoplasia mammaria. In particolare, nello studio condotto su 240 pazienti affetti da neoplasia polmonare, non sono state individuate differenze statisticamente significative tra il prodotto bio-similare e l'originatore sia per l'outcome primario (durata della neutropenia grave durante il primo ciclo) sia per quelli secondari (quale tra gli altri l'incidenza di NF).

Relativamente alla sicurezza dei medicinali bio-similari, non sono state riscontrate differenze tra l'incidenza e il tipo di reazioni avverse riportate nel gruppo trattato con il prodotto bio-similare e il filgrastim.

**RACCOMANDAZIONI**

- Sulla base degli studi registrativi, l'utilizzo dei farmaci bio-similari nella profilassi della neutropenia febbrile dei pazienti con tumore polmonare è raccomandabile in alternativa al farmaco originatore (secondo le indicazioni precedentemente riportate) rispettando i seguenti criteri:
  - Tracciabilità dei trattamenti;
  - Non sostituibilità (come per generici);
  - Farmacovigilanza.

LIVELLO DI EVIDENZA II

GRADO DI RACCOMANDAZIONE C

**BIBLIOGRAFIA**

1. European Medicines Agency (2006) EMEA/CHMP/BWP/49348/2005 -Guideline on similar biological medicinal products containing biotechnology-derived proteins as active substance: quality issues.
2. European Medicines Agency (2006) EMEA/CHMP/BMWP/31329/2005 - Annex to guideline on similar biological medicinal products containing biotechnology-derived proteins as active substance: non-clinical and clinical issues guidance on similar medicinal products containing recombinant granulocyte-colony stimulating factor.



## ANEMIA

437

TRASFUSIONE DI EMAZIE

442

EPOETINE

448

INTEGRAZIONE MARZIALE

## ANEMIA TRASFUSIONE DI EMAZIE

### Introduzione

L'anemia è un disturbo molto frequente nei pazienti oncologici (dal 30 al 90% dei pazienti secondo diversi studi); essa si manifesta con astenia, tachicardia, cardiopalmo, svenimenti, dispnea da sforzo e si associa al peggioramento della qualità di vita ed alla riduzione della sopravvivenza [1].

Le neoplasie possono indurre anemia attraverso diversi meccanismi, come ad esempio l'invasione del midollo osseo da parte delle cellule tumorali, la produzione di mediatori dell'infiammazione che inibiscono l'eritropoiesi o perdite ematiche dovute ad emorragie; in aggiunta i pazienti oncologici spesso soffrono di malnutrizione e vanno incontro a carenze nutrizionali che a loro volta causano anemia.

La chemioterapia, a sua volta, induce anemia agendo a discapito dell'emopoiesi con una frequenza variabile a seconda dei farmaci utilizzati; inoltre è stato evidenziato che l'incidenza di anemia aumenta con il numero di cicli di trattamento. Nei pazienti affetti da NSCLC le combinazioni basate sul platino inducono frequentemente anemia a causa di una tossicità combinata (alterazione dell'emopoiesi midollare e riduzione della produzione di eritropoietina correlata a danno renale) [2].

### Valutazione iniziale

Una valutazione completa dell'anemia nel paziente oncologico dovrebbe comprendere il colloquio con il paziente con esame obiettivo ed esami ematochimici. Al colloquio il paziente potrebbe riferire sintomi tipicamente correlati all'anemia, quali cefalea, vertigini, dolore toracico, o episodi sincopali. Un'altra manifestazione sintomatica molto frequente è rappresentata dalla *fatigue*: essa è una sensazione soggettiva, angosciante e persistente di stanchezza o di esaurimento fisico, emozionale o cognitivo correlato alla malattia neoplastica o al suo trattamento che non è proporzionale alle attività recenti ed interferisce con le abitudini di vita [3]; la *fatigue* si manifesta nel 75% dei pazienti affetti da neoplasie metastatiche, ma non è sempre associata ad anemia [4,5].

Si noti che il corteo sintomatologico dipende dal periodo di tempo in cui l'anemia si è instaurata, risultando più accentuato nel caso di una

perdita rapida. Bisognerebbe ricercare possibili cause di perdite ematiche, quali rettorragie o emoftoe; è opportuno ricordare che nelle neoplasie polmonari l'albero tracheo-bronchiale può rappresentare una sede di sanguinamento potenzialmente pericoloso per la vita. All'esame obiettivo potrebbe essere presente pallore ed andrebbero ricercati segni in grado di precisare l'origine dell'anemia (ad esempio ittero o petecchie).

All'esame emocromocitometrico l'emoglobina risulta ridotta (cut-off Hb  $\leq 12$  g/dL); il volume cellulare medio (MCV) può dare indicazioni molto utili circa l'eziologia dell'anemia: esso risulta solitamente ridotto nell'anemia da carenza marziale, nella talassemia, nelle patologie croniche e nell'anemia sideroblastica; esso risulta solitamente normale nell'anemia da insufficienza renale (ma tale situazione si può verificare anche in caso di flogosi, di emorragia acuta, emolisi); l'MCV è solitamente elevato in corso di anemia da carenza di vitamine B9 e/o B12. L'indice reticolocitario risulta ridotto nei casi di anemia correlata a ridotta produzione (anemia carenziale, anemia aplastica, infiltrazione midollare, terapia mielosoppressiva), mentre risulta elevato nelle anemie da perdita ematica o da emolisi.

Altri parametri di laboratorio utili per un completo inquadramento diagnostico includono una valutazione completa del quadro marziale (per il quale si rimanda alla sezione dedicata all'integrazione marziale), il dosaggio di vitamina B12 e folati, creatininemia e misurazione del GFR per valutare la funzionalità renale.

### **Trattamento**

Lo studio ECAS (European Cancer Anaemia Survey) ha posto l'accento sul fatto che l'anemia nei pazienti oncologici è solitamente sotto-trattata in Europa (solo il 40% dei pazienti oncologici anemici riceve una terapia specifica) [6].

I trattamenti per l'anemia includono la trasfusione di emazie concentrate, la somministrazione di agenti eritropoietici e l'integrazione marziale, a seconda della situazione clinica:

- Nell'anemia correlata al cancro in assenza di trattamento chemioterapico gli unici trattamenti appropriati sono costituiti dalla correzione di uno stato carenziale e dalla trasfusione di emazie
- Nell'anemia che richiede rapida correzione il trattamento di scelta è rappresentato dalla trasfusione di emazie
- Nell'anemia in corso di chemioterapia i trattamenti indicati compren-



dono la trasfusione di emazie e l'utilizzo di epoetine; queste ultime andrebbero usate nel caso in cui non sia necessaria una correzione rapida

### **La trasfusione di emazie**

La trasfusione di emazie rappresenta il trattamento di scelta nei casi in cui è necessario produrre un aumento rapido dei valori di emoglobina e di ematocrito (es: nei pazienti sintomatici per anemia); un'unità di emazie concentrate (circa 300 cc) causa un incremento medio di emoglobina di circa 1 g/dL in un'ora. La trasfusione è raramente necessaria quando l'emoglobinemia è superiore a 10 g/dL.

In uno studio multicentrico con oltre 800 pazienti critici (TRICC - Transfusion requirements in critical care) non sono state riscontrate differenze in termini di mortalità tra l'uso di trasfusioni per mantenere un valore di Hb tra 10 e 12 g/dL rispetto ad un trattamento atto a mantenere un valore di Hb tra 7 e 9 g/dL; si segnala che i pazienti affetti da cardiopatia ischemica hanno costituito un'eccezione evidenziando una mortalità minore con il mantenimento di un valore di Hb tra 10 e 12 g/dL [7].

In linea di principio la decisione di richiedere o meno emazie concentrate dovrebbe basarsi sui seguenti principi:

- L'indicazione alla trasfusione di emazie non dovrebbe basarsi solo sul valore di emoglobinemia, ma bisognerebbe tenere conto delle caratteristiche cliniche dei pazienti
- I pazienti con comorbidità e con fattori di rischio coronarici hanno una minore capacità di tollerare l'anemizzazione, per cui dovrebbero essere sottoposti a trasfusione in modo da mantenere un valore di Hb >10 g/ dL
- Nei pazienti sintomatici e nei pazienti con segni di instabilità emodinamica la trasfusione di emazie è indicata con l'intento di ottenere un miglioramento del quadro clinico

I più comuni effetti indesiderati correlati alla trasfusione di emazie comprendono reazioni immunomediate quali reazioni da incompatibilità ABO e rh, reazioni febbrili, emolisi, reazioni anafilattiche, TRALI (transfusion related acute lung injury) e reazioni non immunomediate quali trasmissione di agenti infettivi (HIV, virus epatotropi, CMV, ecc.) [8,9,10] sovraccarico di volume, sovraccarico marziale; alcune di queste situazioni costituiscono un'emergenza medica e vanno affrontate di conseguenza.

Prima di eseguire un'emotrasfusione è necessario verificare la compatibilità tra il paziente ed ogni sacca di emazie concentrate; una premedicazione è necessaria solo in casi selezionati.

## RACCOMANDAZIONI

- **I pazienti oncologici sintomatici per anemia andrebbero sottoposti a trasfusione di emazie concentrate, specialmente quando si desidera alleviare rapidamente la sintomatologia. La decisione di ricorrere a trasfusione dovrebbe basarsi sul giudizio clinico e non solo sul valore di Hb.**

LIVELLO DI EVIDENZA III

GRADO DI RACCOMANDAZIONE A

**BIBLIOGRAFIA**

1. Knight K, Wade S, Balducci L. Prevalence and outcomes of anemia in cancer: a systemic review of the literature. *Am J Med.* 2004;115 Suppl 7A:11S-26S
2. Groopman JE, Itri LM. Chemotherapy-induced anemia in adults: incidence and treatment. *J Natl Cancer Inst.* 1999; 91(19):1616-34
3. Glaus A, Crow R, Hammond S. A qualitative study to explore the concept of fatigue/tiredness in cancer patients and in healthy individuals. *Eur J Cancer Care (Engl).* 1996; 5(2 suppl):8-23
4. Hofman M, Ryan JL, Figueroa-Moseley CD, et al; Cancer-related fatigue: the scale of the problem. *Oncologist.* 2007; 12 Suppl 1:4-10
5. Wagner LI, Cella D; Fatigue and cancer: causes, prevalence and treatment approaches. *Br J Cancer.* 2004 Aug 31; 91(5):822-8
6. Ludwig H, Van Belle S, Barrett-Lee P, et al. The European Cancer Anaemia Survey (ECAS): a large, multinational, prospective survey defining the prevalence, incidence, and treatment of anaemia in cancer patients. *Eur J Cancer.* 2004; 40(15): 2293-306
7. Hebert PC, Wells G, Blajchman MA, et al. A multicenter, randomized, controlled clinical trial of transfusion requirements in critical care. Transfusion Requirements in Critical Care Investigators, Canadian Critical Care Trials Group. *N Engl J Med.* 1999; 340: 409-417
8. Blajchman MA, Vamvakas EC. The continuing risk of transfusion-transmitted infections. *N Engl J Med.* 2006; 355(13):1303-5
9. Dodd RY. Current risk for transfusion transmitted infections. *Curr Opin Hematol.* 2007; 14(6): 671-676
10. Hill SR, Carless PA, Henry DA, et al. Transfusion thresholds and other strategies for guiding allogeneic red blood cell transfusion. *Cochrane Database Syst Rev.* 2002; (2):CD002042

## ANEMIA EPOETINE

Le epoetine sono utilizzate per stimolare la produzione di globuli rossi da parte del midollo osseo; il trattamento con epoetine è indicato in caso di anemia sintomatica dovuta alla chemioterapia con l'obiettivo di ridurre la necessità di ricorrere a trasfusioni. In commercio sono presenti due principi attivi: epoetina alfa e darbepoetina alfa; entrambi i farmaci hanno dimostrato di poter produrre un aumento del valore di emoglobinemia (tale aumento, a differenza di quello ottenuto con le emazie concentrate, è graduale nel tempo) ed esistono dati che mettono in relazione il trattamento con epoetine con il miglioramento della sintomatologia clinica causata dall'anemia [1,2,3]. Nella tabella sottostante è stato fatto un confronto tra benefici e rischi attesi a seconda del trattamento:

Trattamento	Trasfusione	Epoetine
<b>Benefici</b>	Aumento rapido di Hb Miglioramento rapido della sintomatologia	Riduzione della necessità di trasfusioni Miglioramento graduale della sintomatologia
<b>Rischi</b>	Reazioni trasfusionali Scompenso emodinamico Rischio infettivo Eventi trombotici	Eventi trombotici Riduzione della sopravvivenza Riduzione del tempo alla progressione

Le epoetine andrebbero prescritte in presenza di un valore di emoglobina  $\leq 10$  g/dL; al momento non sussistono chiare indicazioni sull'eventuale uso di epoetine con valori compresi tra 10 e 12 g/dL, per cui la decisione riguardante l'inizio del trattamento in queste circostanze dovrebbe essere guidata dal quadro clinico e discussa con il paziente [4].

Recentemente, diversi studi ed alcune metanalisi che includevano pazienti affetti da diverse neoplasie, con l'inclusione di NSCLC, trattati con epoetine hanno fatto emergere perplessità circa il profilo di sicurezza di questi farmaci; i dati raccolti hanno evidenziato un aumento di incidenza di tromboembolismo venoso, di ipertensione arteriosa, un'aumentata tendenza alla progressione o recidiva tumorale ed una

correlazione con un'umentata mortalità [5,6,7,8]. In base a questi riscontri, l'FDA ha applicato restrizioni circa l'impiego delle epoetine, controindicandone l'uso nei casi in cui l'outcome ricercato per il paziente sia la guarigione [9,10]. E' comunque doveroso segnalare che non tutti gli studi inclusi nelle metanalisi includevano pazienti anemici sottoposti a chemioterapia e che in alcuni casi l'obiettivo terapeutico era rappresentato da un valore di emoglobina  $\geq 12$  mg/dL; inoltre sono state pubblicate due metanalisi in cui non è stato evidenziato un aumento statisticamente significativo del rischio di eventi letali [11,12] ed esistono due studi su pazienti trattati per SCLC in cui non è stato evidenziato nessun effetto detrimentalmente in corso di terapia con epoetine [13,14]. Il medico dovrebbe discutere rischi e benefici con il paziente nel momento della prescrizione. In commercio sono disponibili diversi principi attivi, i cui profili di efficacia e sicurezza sono sostanzialmente sovrapponibili [15,16].

### Posologia

Gli schemi posologici più utilizzati sono riportati di seguito; la dose andrebbe titolata in caso di risposta (aumento di emoglobinemia di 1 g/dL in due settimane) attuando una riduzione tra il 25% ed il 40%, in modo da mantenere il livello minimo di emoglobina sufficiente a non dover ricorrere a trasfusioni di emazie concentrate [17,18,19,20].

#### *Epoetina alfa*

- 150 U/Kg sc 3 volte alla settimana (aumentabili fino a 300 U/Kg in caso di mancata risposta)
- 40000 U sc una volta alla settimana (aumentabili fino a 60000 U in caso di mancata risposta)

#### *Epoetina beta*

- 30000 U sc una volta alla settimana (aumentabili fino a 60000 U in caso di mancata risposta)

#### *Darbepoetina alfa*

- 2,25 mcg/Kg sc una volta alla settimana (aumentabili fino a 4,5 mcg/Kg in caso di mancata risposta)
- 500 mcg ogni 3 settimane

Esistono anche regimi alternativi [21,22,23,24].

#### *Epoetina alfa*

- 80000 U sc ogni 2 settimane
- 120000 U sc ogni 3 settimane (potrebbe essere meno efficace rispetto alla somministrazione settimanale)

*Darbepoetina alfa*

- 100 mcg sc una volta alla settimana (aumentabili fino a 200 mcg in caso di mancata risposta)
- 200 mcg sc ogni 2 settimane (aumentabili fino a 300 mcg in caso di mancata risposta)
- 300 mcg sc ogni 3 settimane (aumentabili fino a 500 mcg in caso di mancata risposta)

**Farmaci biosimilari**

Da alcuni anni, nell'ambito delle terapie oncologiche biologiche, si parla sempre più spesso dei farmaci biosimilari; quando si parla di un biosimilare, ci si riferisce ad un prodotto il cui principio attivo è analogo a quello di un farmaco biologico di riferimento, ma rispetto al quale può variare per le materie prime o per diversi processi di produzione. Si ricorda che anche per i farmaci biosimilari, così come per i farmaci originatori, la procedura di registrazione è centralizzata a livello europeo. Poiché il dibattito sull'uso dei farmaci biosimilari in campo oncologico è attualmente aperto (anche per la carenza di studi in fase III), si lascia ai medici prescrittori l'impegno di un uso appropriato di questi prodotti, così come di una pronta segnalazione di eventuali eventi avversi; la scelta riguardante l'uso di un biosimilare o del suo originatore spetta al medico e viene effettuata all'atto della prescrizione, tenendo conto del fatto che il vantaggio dei farmaci biosimilari va ricercato in termini di farmaco-economia (con netto risparmio da parte delle aziende sanitarie) più che di beneficio clinico. I farmaci biosimilari attualmente disponibili in Italia sono epoetina alfa (HX575), epoetina teta (XM01), il cui originatore è l'epoetina beta, ed epoetina zeta (SB309), il cui originatore è l'epoetina alfa. Il biosimilare di epoetina alfa (HX575) è stato confrontato con il suo originatore per struttura proteica, proprietà farmacologiche e profili di efficacia e di sicurezza; HX575 si è dimostrato sovrapponibile ad epoetina alfa [25,26,27,28]. L'epoetina teta (XM01) è stata confrontata con placebo e con il suo originatore (epoetina beta), dimostrando un profilo di efficacia sovrapponibile a quello di epoetina beta [29,30]. L'epoetina zeta (SB309) è stata confrontata con il suo originatore (epoetina alfa) nei pazienti affetti da anemia da insufficienza renale, dimostrandosi equivalente, ed ha dato dimostrazione di efficacia rispetto a placebo nei pazienti affetti da anemia in corso di chemioterapia; manca, al momento, uno studio di confronto con l'epoetina alfa nei pazienti sottoposti a chemioterapia. I farmaci ricom-

binanti appena descritti sono disponibili con le stesse indicazioni degli originatori e sono disponibili in diversi dosaggi. Poiché alcune delle perplessità sui farmaci biosimilari riguardano le differenze nel processo di produzione rispetto al farmaco da cui traggono origine, per completezza è utile segnalare che la compagnia proprietaria dei diritti commerciali della darbepoetina alfa ha proposto una modifica ai processi produttivi del farmaco passando da un sistema di coltura a rulli (roller bottle) ad un sistema di coltura ad alto rendimento (high throughput). Prima di accettare questa modifica, l'EMA ha richiesto studi comparativi di farmacologia, di sicurezza e di efficacia tra la darbepoetina alfa prodotta tramite la coltura a rulli e tra quella prodotta tramite la coltura ad alto rendimento, gestendo la darbepoetina prodotta secondo il nuovo sistema come se si trattasse di un vero e proprio biosimilare [31].

## RACCOMANDAZIONI

- **Il trattamento con epoetine andrebbe iniziato in caso di anemia sintomatica nei pazienti affetti da neoplasia toracica in trattamento chemioterapico e non dovrebbe essere proseguito più a lungo della chemioterapia. Il valore-soglia di Hb per iniziare il trattamento dovrebbe essere  $\leq 10$  g/dL.**

LIVELLO DI EVIDENZA II

GRADO DI RACCOMANDAZIONE A

- **Nei pazienti in trattamento con chemioterapia ad intento palliativo e senza fattori di rischio per eventi trombo-embolici il trattamento con epoetine è da preferirsi, quando possibile, alla trasfusione di emazie.**

LIVELLO DI EVIDENZA II

GRADO DI RACCOMANDAZIONE A

- **Le epoetine non dovrebbero essere somministrate a pazienti in trattamento per neoplasie potenzialmente guaribili a causa del rischio di ridurre la sopravvivenza ed il controllo della malattia.**

LIVELLO DI EVIDENZA II

GRADO DI RACCOMANDAZIONE D

**BIBLIOGRAFIA**

1. Bohlius J, Wilson J, Seidenfeld J, et al. Recombinant human erythropoietins and cancer patients: updated meta-analysis of 57 studies including 9353 patients. *J Natl Cancer Inst.* 2006; 98(10)
2. Vansteenkiste J, Pirker R, Massuti B, et al. Double-blind, placebo-controlled, randomized phase III trial of darbepoetin alfa in lung cancer patients receiving chemotherapy. *J Natl Cancer Inst.* 2002; 94(16): 1211-20
3. Minton O, Richardson A, Sharpe M, et al. A systematic review and meta-analysis of the pharmacological treatment of cancer-related fatigue. *J Natl Cancer Inst.* 2008; 100: 1155-1166
4. Rizzo JD, Browers M, Hurley P, et al. American society of clinical oncology/american society of hematology clinical practice guideline update on the use of epoetin and darbepoetin in adult patients with cancer. *J Oncol Pract.* 2010; 6(6): 317-320
5. Hedenus M, Adriansson M, San Miguel J, et al. Efficacy and safety of darbepoetin alfa in anaemic patients with lymphoproliferative malignancies: a randomized, double-blind, placebo-controlled study. *Br J Haematol.* 2003; 122: 394-403
6. Wright JR, Ung YC, Julian JA, et al. Randomized, double-blind, placebo-controlled trial of erythropoietin in non-small-cell lung cancer with disease-related anemia. *J Clin Oncol.* 2007; 25: 1027-1032
7. Bohlius J, Schmidlin K, Brillant C, et al. Recombinant human erythropoiesis-stimulating agents and mortality in patients with cancer: a meta-analysis of randomized trials. *Lancet.* 2009; 373:1532-1542
8. Tonelli M, Hemmelgarn B, Reiman T, et al. Benefits and harms of erythropoiesis-stimulating agents for anemia related to cancer: a meta-analysis. *CMAJ.* 2009 180(11):E62-71
9. Food and Drug Administration. Epoetin Alfa label. Available at [http://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda\\_docs/label/2010/103234s51991bl.pdf](http://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2010/103234s51991bl.pdf). Accessed August 20, 2011
10. Food and Drug Administration. Darbepoetin alfa label. Available at [http://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda\\_docs/label/2010/103951s51971bl.pdf](http://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2010/103951s51971bl.pdf). Accessed August 20, 2011
11. Ludwig H, Crawford J, Osteborg A, et al. Pooled analysis of individual patient-level data from all randomized, double blind, placebo-controlled trials of darbepoetin alfa in the treatment of patients with chemotherapy-induced anemia. *J Clin Oncol.* 2009; 27: 2838-2847
12. Glaspy J, Crawford J, Vansteenkiste J, et al. Erythropoiesis-stimulating agents in oncology: a study-level-meta-analysis of survival and other safety outcomes. *Br J Cancer.* 2010; 102:301-315
13. Pirker R, Ramlau RA, Schuette W, et al. Safety and efficacy of darbepoetin alpha in previously untreated extensive-stage small-cell lung cancer treated with platinum plus etoposide. *J Clin Oncol.* 2008; 26(14):2342-9
14. Grote T, Yeilding AL, Castillo R, et al. Efficacy and safety analysis of epoetin alfa in patients with small-cell lung cancer: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *J Clin Oncol.* 2005; 23(36):9377-86
15. Glaspy J, Vadhan-Raj S, Patel R. Randomized comparison of every-2-week darbepoetin alfa and weekly epoetin alfa for the treatment of chemotherapy-induced anemia: the 20030125 Study Group Trial. *J Clin Oncol.* 2006; 24(15):2290-7
16. Cheer SM, Wagstaff AJ. Epoetin Beta: a review of its clinical use in the treatment of anaemia in patients with cancer. *Drugs.* 2004; 64(3):323-46
17. Littlewood TJ, Bajetta E, Nortier JW, et al. Effects on epoetin alfa on hematologic parameters and quality of life in cancer patients receiving nonplatinum chemotherapy: results of a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *J Clin Oncol.* 2001; 19:2865-74
18. Glaspy J, Bukowski R, Steinberg D, et al. Impact of therapy with epoetin alfa on clinical outcomes in patients with nonmyeloid malignancies during cancer chemotherapy in community oncology practice. Procrit Study Group. *J Clin Oncol.* 1997; 15(3):1218-34



19. Wright JR, Ung YC, Julian JA, et al. Randomized, double-blind, placebo-controlled trial of erythropoietin in non-small-cell lung cancer with disease-related anemia. *J Clin Oncol*. 2007; 25(9):1027-32
20. Vansteenkiste J, Pirker R, Massuti B, et al. Double-blind, placebo-controlled, randomized phase III trial of darbepoetin alfa in lung cancer patients receiving chemotherapy. *J Natl Cancer Inst*. 2002; 94(16):1211-20
21. Henry DH, Gordan LN, Charu V, et al. Randomized, open-label comparison of epoetin alfa extended dosing (80 000 U Q2W) vs weekly dosing (40 000 U QW) in patients with chemotherapy-induced anemia. *Curr Med Res Opin*. 2006; 22(7):1403-13
22. Steensma DP, Molina R, Sloan JA, et al. Phase III study of two different dosing schedules of erythropoietin in anemic patients with cancer. *J Clin Oncol*. 2006; 24(7):1079-89
23. Thames WA, Smith SL, Scheifele AC, et al. Evaluation of the US Oncology Network's recommended guidelines for therapeutic substitution with darbepoetin alfa 200 microg every 2 weeks in both naïve patients and patients switched from epoetin alfa. *Pharmacotherapy*. 2004; 24(3):313-23
24. Boccia R, Malik IA, Raja V, et al. Darbepoetin alfa administered every three weeks is effective for the treatment of chemotherapy-induced anemia. *Oncologist*. 2006; 11(4):409-17
25. Weigang-Köhler K, Vetter A, Thyroff-Friesinger U. HX575, recombinant human epoetin alfa, for the treatment of chemotherapy-associated symptomatic anaemia in patients with solid tumours. *Onkologie*. 2009; 32(4):168-74
26. Sörgel F, Thyroff-Friesinger U, Vetter A, et al. Bioequivalence of HX575 (recombinant human epoetin alfa) and a comparator epoetin alfa after multiple intravenous administrations: an open-label randomised controlled trial. *BMC Clin Pharmacol*. 2009; 9:10
27. Sörgel F, Thyroff-Friesinger U, Vetter A, et al. Bioequivalence of HX575 (recombinant human epoetin alfa) and a comparator epoetin alfa after multiple subcutaneous administrations. *Pharmacology*. 2009; 83(2):122-30
28. Brockmeyer C, Andreas S. Binocrit: assessment of quality, safety and efficacy of biopharmaceuticals. *EJHP Practice*. 2009; 15:34-41
29. Tjulandin SA, Bias P, Elsässer R, et al. Epoetin Theta in Anaemic Cancer Patients Receiving Platinum-Based Chemotherapy: A Randomised Controlled Trial. *Arch Drug Inf*. 2010; 3(3):45-53
30. EMEA (European Medicines Agency, Evaluation of Medicines for Human Use). Assessment report for Eporatio. Procedure No.EMEA/H/C/001033; Doc. Ref. No.: EMEA/522704/2009. [http://www.ema.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/EPAR\\_Public\\_assessment\\_report/human/001033/WC500043303.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_Public_assessment_report/human/001033/WC500043303.pdf) . Accessed August 27, 2011
31. EMEA (European Medicines Agency, Evaluation of Medicines for Human Use). Assessment report for Aranesp. Procedure No.EMEA/H/C/332/X/0042; Doc. Ref. No: EMEA/478499/2008. [http://www.ema.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/EPAR\\_-\\_Assessment\\_Report\\_-\\_Variation/human/000332/WC500026148.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Assessment_Report_-_Variation/human/000332/WC500026148.pdf) . Accessed August 27, 2011

## ANEMIA INTEGRAZIONE MARZIALE

I pazienti sottoposti a trattamento con epoetine tendono a consumare rapidamente le proprie riserve di ferro a causa dell'aumentata stimolazione eritropoietica, inoltre lo stato di attivazione delle citochine pro-infiammatorie correlato al tumore potrebbe diminuire la disponibilità di ferro dai depositi fisiologici, creando una condizione di carenza funzionale; tale situazione potrebbe compromettere l'efficacia del trattamento con eritropoietine ricombinanti [1,2], tanto che il 30-50% dei pazienti trattati con epoetine non risponde in maniera adeguata.

Prima di somministrare un'eritropoietina ricombinante bisognerebbe sottoporre il paziente ad una valutazione esaustiva del suo quadro marziale studiando i seguenti parametri:

- Sideremia
- Transferrina
- Ferritina
- TSAT (transferrin saturation)

La TSAT, espressa in percentuale, è definita come  $\text{SIDEREMIA} / [\text{TRANSFERRINA} \times 1,42] \times 100$

Nella pratica clinica è ragionevole definire la FID (functional iron deficit) come saturazione della transferrina compresa tra il 10% ed il 20% anche in presenza di valori di ferritina normali o aumentati.

All'ASCO Annual meeting del 2011 è emerso che bassi livelli di epcidina (un regolatore dell'omeostasi del ferro) si associano ad una migliore risposta al trattamento con darbepoetina alfa quando a quest'ultima si associa integrazione marziale a dosaggi più elevati [3].

Fino a poco tempo fa tutti i dati disponibili erano a favore dell'integrazione marziale in tutti i pazienti oncologici sottoposti a trattamento con epoetine; una metanalisi di 5 trials (956 pazienti valutati complessivamente) [4] ha portato alle seguenti conclusioni:

- L'integrazione marziale dovrebbe essere somministrata sia nei pazienti con deficit assoluto che con deficit funzionale di ferro trattati con epoetine; un'adeguata integrazione, oltre ad aumentare il beneficio ottenuto con le epoetine, potrebbe migliorare il rapporto di costo-efficacia di questi farmaci
- Pazienti con deficit assoluto di ferro (TSAT <10% o ferritina ridotta) dovrebbero ricevere esclusivamente integrazione marziale; finché il quadro marziale non risulta normalizzato, il trattamento con epoetine è scarsamente efficace

- L'integrazione marziale andrebbe fornita per via endovenosa, poiché la somministrazione orale si è dimostrata inefficace nei pazienti oncologici

Quest'anno, tuttavia, è stato pubblicato un nuovo studio randomizzato in fase III in cui sono stati arruolati 502 pazienti trattati con darbepoetina associata o meno ad integrazione marziale (somministrazione orale o endovenosa) per anemia in corso di chemioterapia; in questo studio, il trattamento con ferro endovenoso non ha dimostrato maggior beneficio rispetto alla somministrazione orale o all'assenza di integrazione [5].

Le precedenti conclusioni andranno riviste alla luce di questi ultimi riscontri, ma al momento permane l'indicazione alla valutazione ed eventuale correzione del quadro marziale nei pazienti in trattamento con epoetine.

### Posologia

Il ferro è disponibile, come preparazione endovenosa, nelle seguenti forme: ferro gluconato, ferro saccarato, ferro destrano.

- Ferro gluconato: 125 mg ev una volta alla settimana; in alternativa 200 mg ev ogni 3 settimane
- Ferro saccarato: 200 mg ev ogni 2-3 settimane
- Ferro destrano: 100 mg ev una volta alla settimana

Circa un'ora prima di iniziare l'infusione di ferro destrano è necessario somministrare una dose-test di 25 mg in infusione lenta per minimizzare il rischio di reazioni allergiche. L'utilizzo precauzionale di una dose-test non è richiesto con l'utilizzo di ferro gluconato e ferro saccarato ed è lasciato a discrezione del medico. Gli eventi avversi più comuni includono capogiri, nausea, vomito, diarrea, ipotensione, dispnea, prurito e sono associati più frequentemente all'uso di preparazioni di ferro destrano ad alto peso molecolare, per cui si suggerisce l'uso di preparazioni di ferro destrano a basso peso molecolare o di altre formulazioni (ferro gluconato e ferro saccarato) [6,7,8].

## RACCOMANDAZIONI

- **In caso di deficit di ferro (assoluto o funzionale), bisognerebbe associare alla terapia con epoetine un trattamento di integrazione marziale (per via endovenosa).**

LIVELLO DI EVIDENZA II

GRADO DI RACCOMANDAZIONE B

**BIBLIOGRAFIA**

1. Henry DH. Supplemental Iron: A Key to Optimizing the Response of Cancer-Related Anemia to rHuEPO? *Oncologist*. 1998; 3(4):275-278
2. Weiss G, Goodnough LT. Anemia of chronic disease. *N Engl J Med*. 2005; 352(10):1011-23
3. Steensma DP, Sasu BJ, Sloan JA, et al. The relationship between serum hepcidin levels and clinical outcomes in patients with chemotherapy-associated anemia treated in a controlled trial. *J Clin Oncol*. 2011; 29 (suppl; abstr 9031)
4. Pedrazzoli P, Rosti G, Secondino S, et al. Iron supplementation and erythropoiesis-stimulatory agents in the treatment of cancer anemia. *Cancer*. 2009; 115(6):1169-73
5. Steensma DP, Sloan JA, Dakhil SR, et al. Phase III, randomized study of the effects of parenteral iron, oral iron, or no iron supplementation on the erythropoietic response to darbepoetin alfa for patients with chemotherapy-associated anemia. *J Clin Oncol*. 2011; 29(1):97-105
6. Silverstein SB, Rodgers GM. Parenteral iron therapy options. *Am J Hematol*. 2004; 76(1):74-8
7. Chertow GM, Mason PD, Vaage-Nilsen O, et al. Update on adverse drug events associated with parenteral iron. *Nephrol Dial Transplant*. 2006; 21: 378-82
8. Auerbach M, Ballard H, Glaspy J. Clinical update: intravenous iron for anaemia. *Lancet*. 2007; 369(9572):1502-4



## IPONATREMIA

IPONATREMIA

452

## IPONATREMIA

### Introduzione

L'iponatremia è uno dei più comuni disordini metabolici osservati nei pazienti oncologici e ha complicanze neurologiche potenzialmente pericolose per la vita. L'iponatremia è comunemente definita come una concentrazione di sodio (Na) nel siero inferiore a 135 milliequivalenti/litro (mEq/L) [1] e indica un relativo eccesso di acqua rispetto al Na, considerando che il metabolismo dell'acqua è il principale determinante della concentrazione plasmatica di questo catione.

Nella pratica clinica si distinguono tre diversi gradi di iponatremia: lieve (con valori di Na compresi tra 130 e 134 mEq/l), moderata (con valori tra 125 e 130 mEq/l) e severa (con Na inferiore a 125 mEq/l). L'iponatremia lieve, presente in circa il 15-20% dei pazienti ospedalizzati, è associata ad un aumento della mortalità [2] e può precedere o accompagnare la diagnosi di cancro [3,4]. Le forme moderate e severe sono circa l'1-7% di tutte le forme di iponatremia.

I sintomi dell'iponatremia sono prevalentemente neurologici e si presentano in relazione alla gravità e alla velocità con cui si modifica la concentrazione plasmatica di sodio [5]. Nelle forme lievi, si riscontrano spesso cefalea, irritabilità, alterazione del tono dell'umore, difficoltà di concentrazione e depressione. Nei casi di iponatremia moderata i sintomi riportati sopra si accompagnano a nausea, alterazione dello stato mentale, confusione, fino ad arrivare a quadri severi in cui i sintomi neurologici dell'iponatremia, che compaiono a seguito di rapide e cospicue riduzioni della concentrazione plasmatica di sodio, sono indotti dall'edema cerebrale [6,7] che è strettamente dipendente dal trasferimento di acqua all'encefalo dal plasma e dal fluido cerebrospinale. I sintomi dell'iponatremia, soprattutto quando è lieve o moderata, sono aspecifici e spesso portano ad un mancato inquadramento diagnostico, con conseguente ritardo terapeutico. In generale, può essere utile ricordare che la nausea e il malessere generale sono i primi sintomi, e si verificano quando la concentrazione del sodio scende a valori compresi tra 125 e 130 mEq/L. Mentre cefalea, letargia, ottundimento, convulsioni e coma si presentano quando la concentrazione del Na è 115-120 mEq/L [8,9]. L'encefalopatia iponatremica può essere reversibile, anche se si possono verificare danni cerebrali permanenti o può essere fatale.

### **Iponatremia da SIADH**

La sindrome da inappropriata secrezione di ormone antidiuretico (SIADH) e gli stati di deplezione di sodio sono comuni tra i pazienti affetti da cancro e costituiscono quasi il 60% dei casi di iponatremia. La SIADH ha un'incidenza dell'1-2% nella popolazione affetta da cancro e del 15% nei pazienti con carcinoma polmonare a piccole cellule (SCLC) [10-12]. Circa il 75% dei casi di SIADH nei pazienti neoplastici sono causati da SCLC, gli altri casi sono dovuti a tumori polmonari non a piccole cellule (NSCLC), tumori del testa collo, tumori alla mammella e tumori ematologici<sup>13,14</sup>. Le altre cause di SIADH non tumore specifiche nei pazienti neoplastici sono legate a infezioni o a terapie farmacologiche con cisplatino, carbamazepina, alte dosi di ciclofosfamide, alcaloidi della vinca e melfalan, che possono stimolare la secrezione di arginina vasopressina (AVP) [15,16]. E' possibile che la SIADH peggiori dopo la chemioterapia, sia a causa della tossicità dei farmaci sia per il rilascio di ormone antidiuretico (ADH) dalle cellule tumorali morte.

La maggior parte dei pazienti affetti da SIADH è asintomatica. I primi sintomi, come per le altre forme di iponatremia, sono aspecifici e comprendono anoressia, malessere, nausea, e vomito. Quando l'iponatremia peggiora, i pazienti lamentano cefalea progressiva, letargia, alterazione dello stato mentale, convulsioni e coma. Livelli di Na inferiori a 110 mmol/L possono causare diminuzione dei riflessi tendinei profondi, paralisi pseudobulbare e ottundimento. I pazienti sono euvolemici, senza edema o ipotensione ortostatica.

### **Valutazione iniziale**

La diagnosi di SIADH viene effettuata per esclusione: prima di formulare tale diagnosi devono essere escluse le altre cause che potrebbero contribuire allo squilibrio elettrolitico. Per la diagnosi differenziale tra le diverse forme di iponatremia nel paziente oncologico il primo passo è determinare lo stato di volume e osmolalità del siero. In secondo luogo, dovrebbero essere esclusi -quali cause dei sintomi- i farmaci che possono compromettere l'escrezione di acqua libera quali: gli antidepressivi (triciclici, inibitori delle monoaminossidasi, inibitori selettivi del reuptake della serotonina), farmaci antinfiammatori non steroidei, diuretici, farmaci ipoglicemizzanti orali, anticonvulsivanti, e l'acetaminofene. In terzo luogo, altri fattori scatenanti dovrebbero essere esclusi come l'ipotiroidismo, l'insufficienza surrenalica, l'insufficienza cardiaca congestizia, le malattie epatiche e l'insufficienza renale.

Nella valutazione iniziale (**Tabella 1**), si consiglia di valutare alcuni esami di laboratorio quali: ematochimici, osmolalità del siero, l'osmolalità delle urine e la concentrazione di sodio nelle urine. Gli esami ematochimici includono: gli elettroliti sierici, l'azoto ureico, la creatininemia, la glicemia, la potassiemia e i bicarbonati. La verifica dell'osmolalità del siero (*Sosm*) è importante perché la maggior parte dei casi di iponatremia sono associati ad una ridotta *Sosm* (i sali di Na sono la principale determinante della *Sosm*). Si deve però aver presente che in caso di iperglicemia in pazienti con diabete mellito non controllato e insufficienza renale anche se in presenza di SIADH la *Sosm* può essere normale o elevata. L'osmolalità delle urine (*Uosm*) > 100 mOsm/kg è coerente con l'incapacità di espellere normalmente acqua, generalmente dovuta alla secrezione costante di ADH. La concentrazione urinaria di Na viene utilizzata per aiutare a distinguere tra deplezione del volume effettivo e altre cause di iponatremia che sono presenti in normovolemia. Il sodio nelle urine dovrebbe essere inferiore a 25 mEq/L con ipovolemia. Nella SIADH il Na nelle urine è in genere superiore a 30 mEq/L. Nei pazienti in cui la diagnosi di SIADH non è evidente dopo la valutazione iniziale di cui sopra, possono essere utili la misurazione dell'uricemia e dell'azotemia, dell'escrezione frazionata di sodio, i test di funzionalità surrenali e tiroidea, i test di carico idrico e i livelli plasmatici di AVP.

**TABELLA 1.** Criteri essenziali e supplementari per la diagnosi di SIADH (adattata da: Verbalis JG, *Endocrinol. Nutr.* 2010;57:30-40)

### Essenziali

Riduzione dell'osmolalità del liquido extracellulare (<275 mOsm/kg)

Osmolalità urinaria > 100 mOsm/kg durante ipotonicità

Euovolemia clinica, definita per l'assenza di segni di ipovolemia (ipotensione ortostatica, tachicardia, diminuzione del turgore cutaneo, secchezza delle mucose) o ipovolemia (edema sottocutaneo, ascite)

Sodio urinario > 30 mEq/l con normale apporto di sale e acqua attraverso la dieta

Assenza di altre cause potenziali di ipoosmolalità euovolemica: ipotiroidismo, ipocortisolismo (morbo di Addison o insufficienza surrenalica secondaria) e uso di diuretici

### Supplementari

Risultati anormali al test di carico dell'acqua (incapacità di espellere almeno il 90% di un carico di acqua di 20 ml/kg in 4 ore e/o mancata diluizione di *Uosm* a <100 mOsm/kg di acqua)

Livello plasmatico di AVP inappropriatamente elevato rispetto alla osmolalità plasmatica

Nessuna correzione significativa di Na<sup>+</sup> sierico con l'espansione dei volumi ma un miglioramento dopo la restrizione dei liquidi



## Trattamento

Uno degli aspetti importanti della terapia per la SIADH è il trattamento della causa primaria sottostante [17]. L'utilizzo di soluzione salina isotonica o lievemente ipertonica costituisce un'opzione nei pazienti con una reale riduzione del volume del fluido extracellulare. Al contrario, la restrizione idrica e sodica è un'opzione nei pazienti con edema polmonare ed evidenza di ritenzione idrica [18]. La restrizione idrica a 500 ml/die e una diuresi giornaliera di più di 500 ml/die costituisce un'opzione per pazienti con SIADH e iponatremia sintomatica [18,19]. La maggior parte dei pazienti migliora anche con la sola restrizione idrica, tuttavia il beneficio può essere vanificato dal fatto che l'ormone antidiuretico stimola la sete. La correzione dell'iponatremia diventa un'emergenza quando i livelli sierici sono al di sotto di 120-115 mEq/L. Nei casi acuti, i pazienti sintomatici con gravi convulsioni, delirio o coma dovrebbero ricevere un'infusione continua di soluzione salina ipertonica (con o senza furosemide). In pazienti sintomatici con iponatremia protratta per più di 48 ore, la correzione dei livelli di Na sierico deve avvenire lentamente (1.5 fino a 2 mEq/L/h) e non deve superare i 10-12 mEq nelle prime 24 ore, al fine di scongiurare i rischi di una sindrome da demielinizzazione osmotica (mielinolisi centrale pontina, una complicanza la cui incidenza precisa e la cui patogenesi sono sconosciute). I sintomi neurologici della sindrome da demielinizzazione osmotica di solito non compaiono fino a parecchi giorni dopo la somministrazione di Na e sono irreversibili. Se il paziente è asintomatico, la correzione deve avvenire più lentamente (0.5 mEq/L/h) e non deve superare i 10-12 mEq nelle prime 24 ore. Il furosemide ogni 4 ore per via endovenosa favorisce l'escrezione dell'acqua libera, una volta somministrata la soluzione salina, e può essere aggiunta per il sovraccarico di volume, per i casi in cui è presente una storia di insufficienza cardiaca congestizia o per presenza di sintomi neurologici [18,19]. In caso di nefropatia con perdita di Na, dovuta alla somministrazione di cisplatino, l'iponatremia può combinarsi con un'ipomagnesiemia. Quest'ultima viene trattata con somministrazione di magnesio per via orale o parenterale, a seconda della severità della complicanza. Tuttavia, i trattamenti sopra riportati considerati standard per la correzione dell'iponatremia da SIADH si sono dimostrati spesso di difficile utilizzo e gravati da una scarsa aderenza terapeutica. In particolare la restrizione di liquidi, ancorché efficace, è spesso mal tollerata dal paziente così come la somministrazione endovenosa di soluzione iper-

tonica è difficile da gestire nel lungo termine e a domicilio.

Riguardo alle terapie farmacologiche, la Demeclociclina (non autorizzata in Italia per l'iponatremia) è stata raccomandata in passato come terapia di seconda linea alla dose di 300-600 mg due volte al giorno [20]. Questo farmaco agisce inducendo uno stato di diabete insipido nefrogenico, diminuendo l'osmolalità delle urine e aumentando il sodio nel siero. L'effetto massimo può essere ottenuto per 3-4 giorni fino a diverse settimane [4], la funzione renale deve essere attentamente monitorata, soprattutto se il paziente ha una storia di cirrosi [4,17]. Occorre però ricordare che questa terapia può dare risposte che spesso non sono prevedibili con un profilo di sicurezza non favorevole a causa delle potenziali tossicità renali ed epatiche.

Diversi antagonisti dei recettori della vasopressina (Vaptani) hanno dimostrato un'efficacia e tollerabilità superiori, nonché un meccanismo d'azione in grado di contrastare i meccanismi fisiopatologici della SIADH [17,20,21]. Questa classe di farmaci ha dimostrato di essere in grado di antagonizzare selettivamente l'azione dell'ADH che agisce attraverso il legame con alcuni recettori di cui da un punto di vista dell'equilibrio elettrolitico, il più importante è il recettore V, localizzato sulle membrane cellulari dei dotti collettori renali.

Il Conivaptan, antagonista selettivo del recettore  $V_{1a}$  e  $V_1$ , è stato approvato per l'uso in pazienti ricoverati con iponatremia. Conivaptan viene somministrato per infusione endovenosa per 4 giorni, ma viene utilizzata anche l'infusione della durata di 30 minuti una volta o due volte al giorno per 2 giorni. I livelli di Na possono aumentare entro 1-2 ore, e nella maggior parte dei casi si normalizzano dopo 4 giorni. Gli effetti avversi di Conivaptan includono reazioni locali, ipotensione e una eventuale rapida correzione dell'iponatremia [22,23].

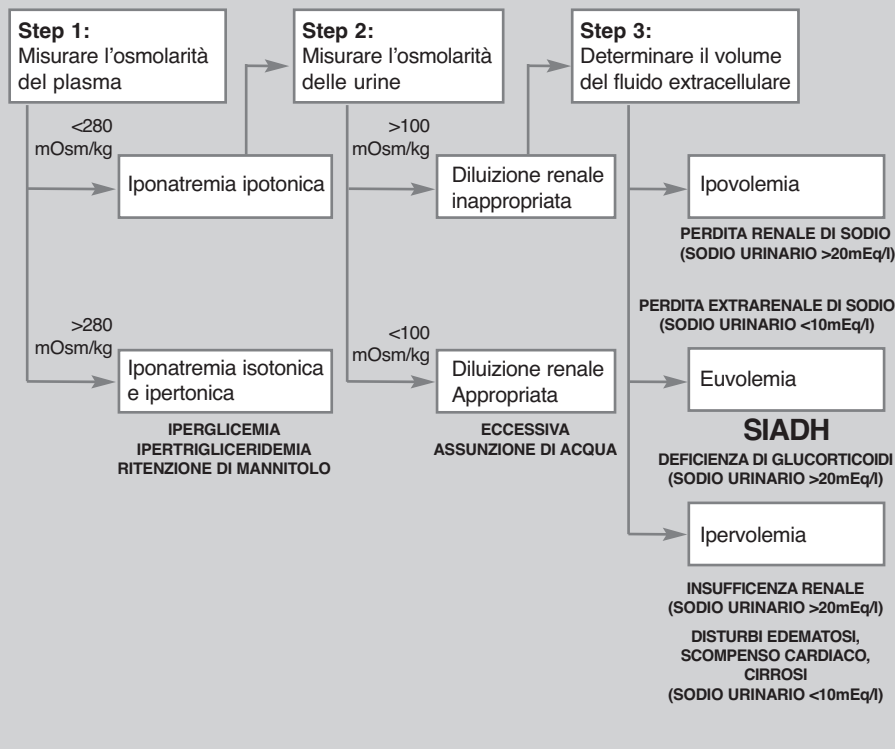
Tolvaptan è il primo ed unico farmaco orale approvato dall'EMA con l'indicazione al trattamento dei pazienti adulti affetti da iponatremia secondaria a SIADH. È un potente antagonista selettivo del recettore  $V_1$  e agisce bloccando il legame con l'ADH circolante provocando una riduzione del riassorbimento di acqua a livello del tubulo renale, aumentando l'escrezione di acqua libera, nonché una riduzione dell'osmolalità urinaria e conseguentemente una normalizzazione della concentrazione sierica di sodio. Sia negli studi clinici in cui si è valutata l'efficacia del farmaco a breve termine sia negli studi di durata superiore, Tolvaptan ha corretto efficacemente e tempestivamente l'iponatremia, garantendo un risultato duraturo nel tempo. Il profilo di sicurezza

za e di tollerabilità di Tolvaptan si è dimostrato ottimale, garantendo una buona aderenza al trattamento [24,25]. Il trattamento con Tolvaptan deve essere iniziato in ambito ospedaliero con aggiustamenti della dose in fase iniziale e monitoraggio dei livelli di sodio plasmatico e della volemia. La dose iniziale è di 15 mg al giorno e può essere aumentata fino ad un massimo di 60 mg al giorno, in base alla tollerabilità, per raggiungere il livello desiderato di sodio. La terapia con Tolvaptan va proseguita fino al trattamento adeguato della patologia di base oppure fino a quando l'iponatremia cessa di essere un problema clinico. Nella **tabella 2** è illustrato l'algoritmo del trattamento del paziente iponatremico euvolemico.

**TABELLA 2.** Algoritmo per il trattamento di pazienti con iponatremia euvolemica in funzione della sintomatologia

<p>LIVELLO 3 - Sintomi gravi: Vomito, convulsioni, ottundimento, difficoltà respiratoria, coma</p>	→	<p>Soluzione ipertonica di NaCl, seguita da restrizione dei liquidi - Vaptani</p>
<p>LIVELLO 2 - Sintomi moderati: nausea, disorientamento, confusione, alterazione dello stato mentale</p>	→	<p>Vaptani o soluzione ipertonica di NaCl seguiti da restrizione dei liquidi</p>
<p>LIVELLO 1 - Sintomi lievi o assenti: Mal di testa, irritabilità, incapacità di concentrazione, alterazioni dell'umore, depressione</p>	→	<p>Restrizione dei liquidi, prendere in considerazione nei seguenti casi i Vaptani:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• incapacità di tollerare la restrizione dei liquidi o il fallimento della restrizione dei liquidi</li> <li>• andatura instabile e/o ad alto rischio di frattura</li> <li>• livello di sodio molto basso (&lt;125 mEq/L) con un rischio aumentato di sviluppare iponatremia sintomatica</li> <li>• Necessità di correggere il Na sierico a livelli più sicuri per procedure invasive o per la dimissione ospedaliera</li> <li>• sperimentazione terapeutica per vedere se i sintomi migliorano</li> </ul>

TABELLA 3. Algoritmo per la diagnosi differenziale di iponatremia



## RACCOMANDAZIONI

- La restrizione idrica a 500 ml/die e una diuresi giornaliera di più di 500 ml/die costituisce un'opzione per pazienti con SIADH e iponatremia sintomatica

LIVELLO DI EVIDENZA III

GRADO DI RACCOMANDAZIONE B

- In pazienti sintomatici con iponatremia protratta per più di 48 ore, la correzione dei livelli di sodio sierico deve avvenire lentamente (1.5 fino a 2 mEq/L/h) e non deve superare i 10-12 mEq nelle prime 24 ore, al fine di scongiurare i rischi di una sindrome da demielinizzazione osmotica.

LIVELLO DI EVIDENZA III

GRADO DI RACCOMANDAZIONE A

- Se il paziente è asintomatico, la correzione deve avvenire più lentamente (0.5 mEq/L/h) e non deve superare i 10-12 mEq nelle prime 24 ore.

LIVELLO DI EVIDENZA III

GRADO DI RACCOMANDAZIONE A

- La Demeclociclina (non autorizzata in Italia per l'iponatremia) è stata raccomandata in passato come terapia di seconda linea dell'iponatremia.

LIVELLO DI EVIDENZA III

GRADO DI RACCOMANDAZIONE D

- Il Conivaptan, è stato approvato per l'uso in pazienti ricoverati con iponatremia. La sua somministrazione è endovenosa.

LIVELLO DI EVIDENZA III

GRADO DI RACCOMANDAZIONE B

- Tolvaptan, indicato nella SIADH, viene somministrato per os e si è dimostrato efficace nel normalizzare la concentrazione sierica di Na in diverse condizioni patologiche.

LIVELLO DI EVIDENZA I

GRADO DI RACCOMANDAZIONE A

**BIBLIOGRAFIA**

1. Adrogué HJ, Madias NE. Hyponatremia. *N Engl J Med* 2000; 342:1581.
2. Waikar SS, Mount DB, Curhan GC. Mortality after hospitalization with mild, moderate, and severe hyponatremia. *Am J Med.* 2009 Sep;122(9):857-65.
3. Berghmans T, Paesmans M, Body JJ. A prospective study on hyponatraemia in medical cancer patients: epidemiology, aetiology and differential diagnosis. *Support Care Cancer.* 2000;8:192-197.
4. Raftopoulos H. Diagnosis and management of hyponatremia in cancer patients. *Support Care Cancer.* 2007;15:1341-1347.
5. Rose BD, Post, TW. *Clinical Physiology of Acid-Base and Electrolyte Disorders*, 5th ed, McGraw-Hill, New York, 2001, pp. 716-720, 761-764.
6. McManus, ML, Churchwell, KB, Strange, K. Mechanisms of disease: Regulation of cell volume regulation in health and disease. *N Engl J Med* 1995; 333: 1260.
7. Strange, K. Regulation of solute and water balance and cell volume in the central nervous system. *J Am Soc Nephrol* 1992; 3: 12.
8. Ashraf, N, Locksley, R, Arieff, AI. Thiazide-induced hyponatremia is associated with death or neurologic damage in outpatients. *Am J Med* 1981; 70: 1163.
9. Ellis, SJ. Severe hyponatraemia: Complications and treatment. *QJM* 1995; 88: 905.
10. Glover DJ, Glick JH. Metabolic oncologic emergencies. *CA Cancer J Clin.* 1987 Sep-Oct;37(5):302-20.
11. Silverman P, Distelhorst CW. Metabolic emergencies in clinical oncology. *Semin Oncol.* 1989;16:504-515.
12. Wong LL, Verbalis JG. Systemic diseases associated with disorders of water homeostasis. *Endocrinol Metab Clin North Am.* 2002 Mar;31(1):121-40.
13. Tho LM, Ferry DR. Is the paraneoplastic syndrome of inappropriate antidiuretic hormone secretion in lung cancer always attributable to the small cell variety? *Postgrad Med J.* 2005;81:e17.
14. Sørensen JB, Andersen MK, Hansen HH. Syndrome of inappropriate secretion of antidiuretic hormone (SIADH) in malignant disease. *J Intern Med.* 1995;238:97-110.
15. Berghmans T, Paesmans M, Body JJ. A prospective study on hyponatraemia in medical cancer patients: epidemiology, aetiology and differential diagnosis. *Support Care Cancer.* 2000;8:192-197.
16. Onitilo AA, Kio E, Doi SA. Tumor-related hyponatremia. *Clin Med Res.* 2007 Dec;5(4):228-37. Epub 2007 Dec 17.
17. Ellison DH, Berl T. Clinical practice. The syndrome of inappropriate antidiuresis. *N Engl J Med.* 2007;356:2064-2072.
18. Flombaum CD. Metabolic emergencies in the cancer patient. *Semin Oncol* 2000; 27: 322-334.
19. Nelson KA, Walsh D, Abdullah O, McDonnell F, Homsj J, Komurcu S, et al. Common complications of advanced cancer. *Semin Oncol* 2000; 27: 34-44.
20. Verbalis JG, Goldsmith SR, Greenberg A, Schrier RW, Sterns RH. Hyponatremia treatment guidelines 2007: expert panel recommendations. *Am J Med.* 2007;120(suppl 1):S1-S21.
21. Yeates KE, Morton AR. Vasopressin antagonists: role in the management of hyponatremia. *Am J Nephrol.* 2006;26:348-355.
22. Zeltser D, Rosansky S, van Rensburg H, Verbalis JG, Smith N; Conivaptan Study Group. Assessment of the efficacy and safety of intravenous conivaptan in euvolemic and hypervolemic hyponatremia. *Am J Nephrol.* 2007;27(5):447-57.
23. Koren MJ, Hamad A, Klases S, Abeyratne A, McNutt BE, Kalra S. Efficacy and safety of 30-minute infusions of conivaptan in euvolemic and hypervolemic hyponatremia. *Am J Health Syst Pharm.* 2011 May 1;68(9):818-27. Erratum in: *Am J Health Syst Pharm.* 2011 Aug 1;68(15):1374.
24. Schrier RW, Gross P, Gheorghade M, et al. Tolvaptan, a selective oral vasopressin V2-receptor antagonist, for hyponatremia. *N Engl J Med* 2006; 355: 2099-2112.
25. Berl T, Quittnat-Pelletier T, Verbalis JG, et al. Oral tolvaptan is safe and effective in chronic hyponatremia. *J Am Soc Nephrol* 2010; 21: 705-712.
26. Castillo JJ et al. Diagnosis and management of hyponatremia in cancer patients. *The Oncologist* 2012; 17:756-65 2. Verbalis JG. Managing hyponatremia



## I NET TORACICI

## COMITATO EDITORIALE

ANATOMIA PATOLOGICA

PAOLO GRAZIANO (ROMA)

CHIRURGIA

LORENZO SPAGGIARI (MILANO)

CHEMIOTERAPIA

CESARE GRIDELLI (AVELLINO)

TERAPIA BIOLOGICA

FILIPPO DE MARINIS (MILANO)

RUOLO DELLA MEDICINA NUCLEARE

SECONDO LASTORIA (NAPOLI)

## COMITATO ESECUTIVO

ANATOMIA PATOLOGIA

GIOVANNI DE CHIARA (AVELLINO)

CHIRURGIA

DOMENICO GALETTA (MILANO)

CARLO CURCIO (NAPOLI)

CHEMIOTERAPIA

PAOLO MAIONE (AVELLINO)

FRANCESCO FERRAÙ (TAORMINA ME)

TERAPIA BIOLOGICA

NICOLA FAZIO (MILANO)

DOMENICO GALETTA (BARI)

ESTER DEL SIGNORE (MILANO)

RUOLO DELLA MEDICINA NUCLEARE

LISA BODEI (MILANO)

GIOVANNI PAGANELLI (MILANO)





## I NET TORACICI

ANATOMIA PATOLOGICA

464

CHIRURGIA

471

CHEMIOTERAPIA

476

TERAPIA BIOLOGICA

480

RUOLO DELLA MEDICINA NUCLEARE

487

## I NET TORACICI

### ANATOMIA PATOLOGICA

#### QUALE CLASSIFICAZIONE?

L'impiego di una classificazione facilmente riconoscibile, riconosciuta e condivisa è alla base della chiarezza ed efficacia della comunicazione di un report anatomico-patologico.

Nell'ambito dei tumori neuroendocrini (NET) del polmone, la classificazione attualmente in uso è quella della WHO [1] che comprende il carcinoma tipico, il carcinoma atipico, il carcinoma a piccole cellule ed il

**TABELLA 1.** (mod. da Travis WD e al. 2004)

#### Typical carcinoid

A tumour with carcinoid morphology and less than 2 mitoses per 2mm<sup>2</sup> (10 HPF), lacking necrosis and 0.5cm or larger

#### Atypical carcinoid

A tumour with carcinoid morphology with 2-10 mitoses per 2mm<sup>2</sup> (10 HPF), OR necrosis (often punctate)

#### Large cell neuroendocrine carcinoma

1. A tumour with a neuroendocrine morphology (organoid nesting, palisading, rosettes, trabeculae)
2. High mitotic rate: 11 or greater per 2mm<sup>2</sup> (10 HPF), median of 70 per 2mm<sup>2</sup> (10 HPF)
3. Necrosis (often large zones)
4. Cytologic features of a non-small carcinoma (NSCLC): large cell size, low nuclear to cytoplasmic ratio, vesicular, coarse or fine chromatic, and/or frequent nucleoli. Some tumours have fine nuclear chromatin and lack nucleoli, but qualify as NSCLC because of large cell size and abundant cytoplasm
5. Positive immunohistochemical staining for one or more NE markers (other than neuron specific enolase) and /or NE granules by electron microscopy.

#### Small cell carcinoma

1. Scant cytoplasm
2. Nuclei: finely granular chromatin, absent or faint nucleoli
3. High mitotic rate (11 or greater per 2mm<sup>2</sup> (10 HPF), median of 80 per 2mm<sup>2</sup> (10 HPF)
4. Frequent necrosis often in large zones

carcinoma neuroendocrino a grandi cellule (LCNEC) **(Tabella 1)**.

In rapporto al grado di differenziazione (grading), i NET possono essere raggruppati in 3 categorie: ben differenziato (G1) (carcinoide tipico); moderatamente differenziato (G2) (carcinoide atipico); scarsamente differenziato (G3), comprensivo della variante a piccole ed a grandi cellule. Allo scopo di rendere maggiormente uniforme il vocabolario impiegato per definire i NET polmonari, sarebbe opportuno adottare una terminologia che consenta un'istantanea comprensione sia dell'istogenesi e sia del grado di aggressività biologica di ciascuna entità e che possa inoltre essere maggiormente assimilabile a quella già ampiamente in uso in ambito clinico nei NET extratoracici.

Per queste motivazioni si suggerisce di classificare i più frequenti NET polmonari in **(Tabella 2)**: carcinoma neuroendocrino ben differenziato (G1) (corrispondente al carcinoide tipico); carcinoma neuroendocrino moderatamente differenziato (G2) (corrispondente al carcinoide atipico); carcinoma neuroendocrino scarsamente differenziato (G3), distin-

**TABELLA 2.** NET polmonari

**Carcinoma neuroendocrino ben differenziato G1 (carcinoide tipico)**

**Carcinoma neuroendocrino moderatamente differenziato G2 (carcinoide atipico)**

**Carcinoma neuroendocrino scarsamente differenziato G3**

A grandi cellule (LCNEC)

A piccole cellule (carcinoma a piccole cellule)

**Carcinoma neuroendocrino misto (a grandi e a piccole cellule)**

**Carcinoma neuroendocrino combinato**

(carcinoma squamoso o adenocarcinoma o carcinoma a grandi cellule o

carcinoma sarcomatoide + carcinoma neuroendocrino scarsamente differenziato)

to in una variante a piccole cellule o a grandi cellule. Proprio per favorirne la diffusione ed una sempre maggiore consuetudine, soprattutto in ambito clinico, si suggerisce inizialmente di affiancare alla nuova classificazione la corrispondente terminologia adottata dalla classificazione di Travis [2,3].

**QUALI SONO I CRITERI PER UNA DIAGNOSI DI NET?**

I criteri alla base di una diagnosi di NET si fondano sul riconoscimento di distinte caratteristiche morfologiche (pattern architetturale in nidi, trabecole, o disposizione a palizzata con formazione di strutture simil-rosette) e citologiche, associate all'espressione immunohistochemica di almeno uno dei marcatori pan-neuroendocrini (Sinaptofisina, Cromogranina, CD56, enolase neuro specifica (NSE) [4].

Nell'ottica del contenimento dei costi, si segnala come il marker neuroendocrino sinaptofisina sia dotato di maggiore specificità (ad esempio rispetto al CD56 od al NSE) e di maggiore sensibilità indipendentemente dal grading tumorale (contrariamente all'espressione della cromogranina che generalmente si riduce all'incrementare del grado di aggressività biologica della neoplasia).

Se il campione diagnostico disponibile è rappresentato esclusivamente da preparati citologici, in assenza di un eventuale citoincluso (*cell block*), un'oculata gestione del materiale biologico suggerisce la sinaptofisina come marcatore neuroendocrino di prima scelta e l'utilizzo, in seconda istanza della cromogranina o del CD56.

Una volta accertato il morfo-fenotipo neuroendocrino della neoplasia è mandatorio cercare di fornire informazioni circa il suo grado di aggressività biologica.

Il grading dei NET si basa su criteri strettamente morfologici che sono rappresentati dalla presenza o meno di necrosi tumorale e dall'indice mitotico (numero di mitosi osservabili in un'area di 2 mm<sup>2</sup> ovvero in 10 campi a forte ingrandimento (10 HPF).

Nei NET scarsamente differenziati (carcinoma a piccole cellule e LCNEC) la necrosi tumorale può essere estesa (a carta geografica) [5], mentre nei carcinomi neuroendocrini a medio grado di differenziazione, se presente, può essere limitata ad alcuni elementi cellulari (necrosi puntata) e mostrare caratteristiche di tipo apoptotico [6]. Particolare attenzione deve essere posta nella distinzione, non sempre agevole, tra una reale necrosi tumorale ed eventuali modificazioni necrotiche di tipo ischemico che si possono osservare soprattutto in seguito a precedenti procedure invasive eseguite nel tentativo di ottenere un adeguato campione biotico.

**QUALI SONO I LIMITI DIAGNOSTICI LEGATI AL CAMPIONE?**

La qualità e la quantità di campione sottoposto ad analisi patologica sono variabili che possono influenzare sensibilmente il giudizio circa

l'istogenesi ed il grading di un NET.

Esclusivamente l'asportazione e l'esame dell'intera neoplasia consente un'adeguata valutazione delle caratteristiche morfologiche che autorizzano una valutazione del grading dei NET (microstruttura, caratteristiche citologiche nucleari/citoplasmatiche, indice mitotico ed eventuale presenza di necrosi). Al contrario, una piccola biopsia od un campione citologico in cui la popolazione neoplastica sia solo parzialmente rappresentata e frequentemente gravata da artefatti da prelievo [7,8], potrebbe non permettere la completa soddisfazione di tutti i criteri necessari a definirne il fenotipo neuroendocrino ed il relativo grading tumorale.

In particolare, il giudizio circa il grading della neoplasia potrebbe essere inficiato dalla difficoltà di appurare il corretto indice mitotico e la presenza o meno di aree di necrosi tumorale, soprattutto in occasione di neoplasie neuroendocrine di grado intermedio/G2 (carcinoide atipico). Pertanto, mentre appare affidabile anche su piccola biopsia o su materiale citologico la definizione delle lesioni G3 (carcinoma a piccole cellule o LCNEC), non è altrettanto garantito il giudizio diagnostico nelle forme ben differenziate e moderatamente differenziate (G1-G2), laddove i requisiti necessari siano valutabili con variabile grado di approssimazione e la cui conferma sia da differirsi all'esame dell'intera lesione dopo asportazione, ove vi sia indicazione clinica.

Alla luce delle difficoltà diagnostiche espresse, un ausilio potrebbe derivare dall'impiego dell'indice di proliferazione cellulare (Ki67 index), il quale sebbene non ancora convalidato, ma in alcuni studi dimostratosi efficace, potrebbe risultare parametro utile alla definizione del grado di aggressività biologica delle neoplasie neuroendocrine toracopolmonari [9,10,11,12] così come accade per i tumori neuroendocrini dell'apparato gastroenterico.

La presenza di un Ki67 index elevato, in assenza dei criteri diagnostici maggiori per la definizione del grading, consentirebbe di orientare la diagnosi verso un carcinoma neuroendocrino di alto grado (G3); parimenti un indice mitotico molto basso (< 2%) potrebbe permettere, in assenza di criteri maggiori, di orientare la diagnosi verso un tumore neuroendocrino ben differenziato (G1).

Nella valutazione del grading dei NET, ulteriore ausilio, seppur indiretto e privo di dimostrata accuratezza, è dato dalla decrescente espressione del TTF-1 che risulta marcatamente presente in circa il 70-90% dei casi di carcinoma neuroendocrino di alto grado/G3, sino ad essere

generalmente debole o del tutto assente nelle forme G1 (carcinoide tipico) [13,14,15,16,17].

### **QUALI SONO I CRITERI PER DEFINIRE UN ISTOTIPO COMBINATO?**

In alcune occasioni, la popolazione neoplastica neuroendocrina si associa ad uno o più istotipi usuali di tumore polmonare quale l'adenocarcinoma od il carcinoma squamoso.

La definizione di carcinoma neuroendocrino combinato si basa sulla coesistenza di uno o più istotipi, di cui uno neuroendocrino, nel medesimo materiale biologico in esame [18,19].

Ciascuna delle due popolazioni neoplastiche deve rappresentare almeno il 10% della neoplasia globale.

Pertanto, tale diagnosi può essere accertata solo in caso di campioni operatori.

Al contrario, nei piccoli campioni bioptici o campioni citologici, la diagnosi di carcinoma neuroendocrino combinato può essere solo suggerita e differita all'esame dell'intera lesione dopo asportazione.

### **QUALI SONO I REQUISITI MINIMI DEL REFERTO PATOLOGICO?**

Una diagnosi anatomo-patologica di NET dovrebbe includere un'accurata definizione di istotipo esplicitando il od i marcatori neuroendocrini espressi dalla popolazione tumorale e comprendere, in base al materiale biologico disponibile, il grading della neoplasia.

In caso di NET che soddisfi i criteri di carcinoma neuroendocrino ben differenziato o di grado intermedio (carcinoide tipico o carcinoide atipico), potrebbe essere sottolineata la necessità di differire il giudizio definitivo circa il grado di aggressività biologica della neoplasia all'esame dell'intera lesione dopo asportazione.

Se infine il campione biologico esaminato non consente di esprimere un giudizio diagnostico inequivoco circa l'istotipo, l'espressione dei marcatori neuroendocrini ed il grading tumorale, è opportuno rendere esplicito nel report le motivazioni (artefatti da prelievo, mancata espressione antigenica, esiguità della popolazione tumorale osservabile etc.) che non hanno consentito la definizione dei parametri richiesti per una diagnosi di NET.

Infine, la diagnosi di NET eseguita su campione operatorio, laddove possibile, deve comprendere la stadiazione patologica in accordo a quanto recentemente indicato dalla 7<sup>a</sup> edizione del TNM [20].

**BIBLIOGRAFIA**

1. Travis WD, Brambilla E, Muller-Hermelink HK, Harris CC, eds. Pathology and Genetics of Tumours of the Lung, Pleura, Thymus and Heart. Lyon, France:IARC Press; 2004. World Health Organization Classification of Tumours
2. Travis WD, Rush W, Flieder DB, Falk R, Fleming MV, Gal AA, Koss MN. Survival analysis of 200 pulmonary neuroendocrine tumors with clarification of criteria for atypical carcinoid and its separation from typical carcinoid. *Am J Surg Pathol* 1998; 22:934-944.
3. Travis WD, Gal AA, Colby TV, Klimstra DS, Falk R, Koss MN. Reproducibility of neuroendocrine lung tumor classification. *Hum Pathol.* 1998 Mar;29(3):272-9.
4. Travis WD, Linnoila RI, Tsokos MG, Hitchcock CL, Cutler GB Jr, Nieman L, Chrousos G, Pass H, Doppman J. Neuroendocrine tumors of the lung with proposed criteria for large-cell neuroendocrine carcinoma. An ultrastructural, immunohistochemical, and flow cytometric study of 35 cases. *Am J Surg Pathol.* 1991 Jun;15(6):529-93.
5. Nicholson SA, Beasley MB, Brambilla E, Hasleton PS, Colby TV, Sheppard MN, Falk R, Travis WD. Small cell lung carcinoma (SCLC): a clinicopathologic study of 100 cases with surgical specimens. *Am J Surg Pathol.* 2002 Sep;26(9):1184-97.
6. Beasley MB, Thunnissen FB, Brambilla E, Hasleton P, Steele R, Hammar SP, Colby TV, Sheppard M, Shimosato Y, Koss MN, Falk R, Travis WD. Pulmonary atypical carcinoid: predictors of survival in 1006 cases. *Hum Pathol.* 2000 Oct;31(10):1255-65.
7. Pelosi G, Rodriguez J, Viale G, Rosai J. Typical and atypical pulmonary carcinoid tumor overdiagnosed as small-cell carcinoma on biopsy specimens: a major pitfall in the *management* of lung cancer patients. *Am J Surg Pathol.* 2005 Feb;(2):179-87.
8. Davenport RED. Diagnostic value of crush artifact in cytologic specimens. Occurrence in small cell carcinoma of the lung. *Acta Cytol.* 1990 Jul-Aug;34(4):502-4.
9. Watanabe R, Ito I, Kenmotsu H, Endo M, Yamamoto N, Ohde Y, Kondo H, Nakajima T, Kameya T. Large Cell Neuroendocrine Carcinoma of the Lung: is it Possible to Diagnose from Biopsy Specimens? *Jpn J Clin Oncol.* 2013 Mar;43(3):294-304.
10. Aslan DL, Gulbahce He, Pambuccian SE, Manivel JC, Jessurun J. Ki-67 immunoreactivity in the differential diagnosis of pulmonary neuroendocrine neoplasms in specimens with extensive crush artifact. *Am J Clin Pathol.* 2005 Jun;123(6):874-8.
11. Lin O, Olgac S, Green I, Zakowski MF, Klimstra DS. Immunohistochemical staining of cytologic smears with MIB-1 helps distinguish low-grade from high-grade neuroendocrine neoplasms. *Am J Clin Pathol.* 2003 Aug;120(2):209-16.
12. Walts AE, Ines D, Marchevsky AM. Limited role of ki-67 proliferative index in predicting overall short-term survival in patients with typical and atypical pulmonary carcinoid tumors. *Mod Pathol.* 2012 Sep;25(9):1258-64.
13. Folpe AL, Gown AM, Lamps LW, Garcia R, Dall DH, Zarbo RJ, Schmidt RA. Thyroid transcription factor-1: immunohistochemical evaluation in pulmonary neuroendocrine tumors. *Mod Pathol.* 1999 Jan;12(1):5-8.
14. Sturm N, Rossi G, Lantuejoul S, Papotti M, Frachon S, Claraz C, Brichton PY, Brambilla C, Brambilla E. Expression of thyroid transcription factor-1 in the spectrum of neuroendocrine cell lung proliferations with special interest in carcinoids. *Hum Pathol.* 2002 Feb;33(2):175-82.
15. Du EZ, Goldstrow P, Zacharias J, Tiffet O, Craig PJ, Nicholson AG, Weidner N, Yi ES. TTF-1 expression is specific for lung primary in typical and atypical carcinoids: TTF-1 positive carcinoids are predominantly in peripheral location. *Hum Pathol.* 2004 Jul;35(7):825-31.

16. Ordonez NG. Value of thyroid transcription factor-1 immunostaining in distinguishing small cell lung carcinomas from other small cell carcinomas. *Am J Surg Pathol.* 2000 Sep;24(9):1217-23.
17. Kaufmann O, Dietel M. Expression of thyroid transcription factor-1 in pulmonary and extrapulmonary small cell carcinomas and other neuroendocrine carcinomas of various primary sites. *Histopathology* 2000;36:415-420.
18. Owens CL, Fraire AE. Combined carcinoid tumor and squamous cell carcinoma of lung:expanding the spectrum of combined tumors of lung. *Int J Surg Pathol.* 2011 Apr;19(2):273-5.
19. Chetty R. Combined large cell neuroendocrine, small cell and squamous carcinomas of the lung with rhabdoid cells. *Pathology.* 2000 Aug;32(3):209-12.
20. Sobin LH, Gospodarowicz MK, Wittekind Ch. Eds. *TNM Classification of Malignant Tumors*, 7th ed. Wiley-Blackwell, Oxford 2009



## I NET TORACICI CHIRURGIA

Sebbene tradizionalmente il sistema di stadiazione TNM non sia stato applicato ai NET polmonari, il TNM è stato dimostrato essere utile in questi pazienti tanto da indurre lo IASLC (International Association for the Study of Lung Cancer) a raccomandarne il suo utilizzo anche per i NET polmonari [1]. Da un punto di vista diagnostico la valutazione dei pazienti con NET polmonari rimane difficoltosa poiché questi tumori mostrano un lento metabolismo del glucosio e possono presentarsi come piccole lesioni con differente localizzazione anatomica. Il work-up diagnostico si affida principalmente alle procedure interventistiche per la diagnosi istologica (fibrobroncoscopia +/- EBUS; mediastinoscopia cervicale o agobiopsia TC-guidata), di *imaging* convenzionale (TC, US, e RMN) e, in alcuni casi, all'*imaging* funzionale, in particolare la scintigrafia per i recettori della somatostatina (SRS) o Octreoscan [2]. Tuttavia lo sviluppo di nuovi traccianti PET specifici per i NET ha definitivamente modificato l'approccio diagnostico che si stanno sostituendo alla SRS. Nelle forme ben differenziate il 68Ga-DOTA-peptidi sembra essere il più promettente in quanto fornisce informazioni sia sull'estensione della malattia che sul quadro di espressione del SST con dirette implicazioni terapeutiche. Nelle forme meno differenziate o in casi con bassa espressione di SST, il 18F-FDG è indicato e può fornire valide informazioni sia sull'estensione della malattia che sulla prognosi [3,4]. Un recente studio di Schraml [5] ha mostrato l'effettiva valenza in termini diagnostici del [Ga]DOTATOC- PET/CT a livello linfonodale e polmonare. Va tuttavia sottolineato che l'impiego del 68Ga-DOTA-peptidi è ancora limitato a centri specializzati nell'ambito di trials clinici.

Nella valutazione chirurgica dei NET si può affermare che non esistono differenze di indicazione chirurgica rispetto ai NSCLC. Infatti, per i vari tipi di NET operabili, siano essi carcinoidi tipici o atipici o LCNEC, la resezione chirurgica rappresenta l'opzione terapeutica principale. I tumori carcinoidi tipici presentano la prognosi migliore con la più alta sopravvivenza a lungo termine (90% o più a 5 e 10 anni) [6]. Le recidive si presentano solo dal 3% al 5% e solo il 15% dei decessi sono dovuti al tumore carcinoidale tipico [6]. Per i carcinoidi atipici la prognosi è peggiore (circa il 70% a 5 anni ed il 50% a 10 anni) con un tasso di recidiva che raggiunge il 25% [7]. Il coinvolgimento linfonodale chiaramente

influenza la sopravvivenza [8,9]. La sopravvivenza a 5 e 10 anni per i carcinoidi tipici è circa 90% e 75% in caso di pN1-2 con scarsa differenza tra N1 e N2 [6,7]. La sopravvivenza a 5 e 10 anni per i carcinoidi atipici è invece del 60% e 50% in caso di pN1-2 comparata a 85% e 70% in caso di pN0 [6,7]. Per tali ragioni la resezione chirurgica polmonare deve essere in ogni caso accompagnata dalla linfadenectomia ilare e mediastinica che, come per i NSCLC, rappresenta un atto chirurgico mandatorio ai fini diagnostici dell'assetto linfonodale [9,10]. Anche per i NET, così come per i NSCLC, le opzioni relative alla tecnica chirurgica da utilizzare, variano a seconda dei casi clinici comprendendo le resezioni polmonari anatomiche (lobectomia o pneumonectomia incluse le resezioni conservative con risparmio di parenchima - broncosplastiche) [11,12] e, sebbene molto discusse, anche le resezioni segmentarie atipiche per i carcinoidi tipici periferici [13]. L'esame estemporaneo sui margini bronchiali deve essere sempre eseguito durante questo tipo di intervento chirurgico: anche se in letteratura è riportata una lunga sopravvivenza per i pazienti con margini positivi. Resezioni maggiori (bilobectomia o pneumonectomia) dovrebbero sempre essere eseguite in caso di margini positivi.

Nel 5-10% dei casi i carcinoidi tipici sono strutture endobronchiali di forma polipoide senza estensione attraverso la parete cartilaginea del bronco; in questi casi, altamente selezionati, è possibile eseguire la rimozione endobronchiale [14,15]. Dalla revisione della letteratura sulla rimozione endobronchiale dei carcinoidi si rileva come tale procedura sia gravata da elevati tassi di recidive (87% di 30 pazienti con follow-up) [16-20]. Tuttavia, in uno studio retrospettivo del 1995 non veniva riportata alcuna recidiva in 5 pazienti (follow-up da 2 a 21 anni) e, in 6 pazienti, nessun residuo neoplastico conseguente la resezione chirurgica dopo l'asportazione endoscopica iniziale [21]. In alcuni studi prospettici, la resezione completa è stata raggiunta in circa il 50% dei pazienti selezionati, con un tasso di recidiva del 5% (5 su 59, follow-up mediano di 8 anni) che furono tutti successivamente resecati [14,15]. Il tasso di recidiva può essere superiore per i carcinoidi atipici (inizialmente classificati in modo errato come carcinoidi tipici) [15]. Per contro, nessuna recidiva è stata riportata dopo toracotomia, broncotomia e resezione di tumori carcinoidi polipoidi endobronchiali [22,23]. Uno studio retrospettivo sul trattamento endoscopico dei carcinoidi bronchiali comparato con il trattamento resettivo chirurgico ha riportato sopravvivenze simili (94.5% per il gruppo chirurgico versus 94.4% per il gruppo

endoscopico,  $p=0.9$ ) nei due gruppi senza segni di recidiva radiologica o endoscopica nei 69 pazienti sopravvissuti [24].

La selezione dei pazienti per il trattamento di asportazione endobronchiale è un punto estremamente importante. Avanzate competenze delle procedure endobronchiali sono essenziali, e, in questo particolare gruppo di pazienti, è necessario un frequente, accurato, prospetticamente pianificato follow-up. Con tali condizioni la rimozione endobronchiale può essere considerata ragionevole.

## RACCOMANDAZIONI

- **Il trattamento chirurgico resettivo anatomico (lobectomia, bilobectomia, pneumonectomia) associato a linfadenectomia ilare e mediastinica rappresenta la scelta terapeutica ideale per i carcinoidi (tipici e atipici) e per il ICNeC.**

LIVELLO DI EVIDENZA II B

GRADO DI RACCOMANDAZIONE B

- **Nei carcinoidi a localizzazione endobronchiale (carena tracheale, bronco principale, bronco intermedio) è possibile eseguire una resezione bronchiale limitata con risparmio di parenchima funzionale (resezione cuneiforme della parete bronchiale o resezione polmonare con broncoplastica). E' mandatorio eseguire l'esame estemporaneo sui margini bronchiali per ampliare la resezione in caso di margini infiltrati da neoplasia.**

LIVELLO DI EVIDENZA II B

GRADO DI RACCOMANDAZIONE B

- **In caso di carcinoidi endobronchiali polipoidi peduncolati è ragionevole eseguire un trattamento resettivo endoscopico. In questi casi è necessario un frequente ed accurato follow-up per il controllo di eventuali recidive.**

LIVELLO DI EVIDENZA II B

GRADO DI RACCOMANDAZIONE B

**BIBLIOGRAFIA**

1. Travis WD, IASLC Staging Committee. Reporting lung cancer pathology specimens. Impact of the anticipating 7th Edition TN classification based on recommendations of the IASLC Staging Committee. *Histopathology* 2009;54:3-11.
2. Krenning EP, Kwekkeboom DJ, Bakker WH, et al. Somatostatin receptor scintigraphy with [111In-DTPA-D-Phe1]- and [123ITyr3]-octreotide: the Rotterdam experience with more 1000 patients. *Eur J Nucl Med* 1993;20:716-31.
3. Kayani I, Conry BG, Groves AM, et al. A comparison of 68Ga-DOTATATE and 18-FDG PET/CT in pulmonary neuroendocrine tumors. *J Nucl Med* 2009;50:1927-32.
4. Ambrosini V, Tomassetti P, Castellucci P, et al. Comparison between 68Ga-DOTA-NOC and 18F-DOPA PET for the detection of gastro-entero-pancreatic and lung neuro-endocrine tumours. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2008;35:1431-8.
5. Schraml C, Schwenzer NF, Sperling O, et al. Staging of neuroendocrine tumors: comparison of [(68)Ga]DOTATOC multiphase PET/CT and whole-body MRI. *Cancer Imaging* 2013;13:63-72.
6. Escalon J, Detterbeck F. Carcinoid tumors. In: Shields T, LoCicero JL, Reed C, Feins R (eds). *General thoracic surgery*. 7th ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2009:1539-54.
7. Garcia-Yuste M, Matilla JM, Cueto A, et al. Typical and atypical carcinoid tumors: analysis of the experience of the Spanish Multi-centric Study of the Lung. *Eur J Cardiothorac Surg* 2007;31:192-7.
8. Travis W, Giroux DJ, Chansky K, et al. The IASLC lung cancer staging project: proposal for staging of carcinoid tumors of the lung. *J Thorac Oncol* 2008;3:1213-23.
9. Thomas CF Jr, Tazelaar HD, Jett JR. Typical and atypical pulmonary carcinoids: outcome in patients presenting with regional lymph node involvement. *Chest*. 2001 Apr;119:1143-50.
10. Wurtz A, Benhamed L, Conti M, et al. Results of systematic nodal dissection in typical and atypical carcinoid tumors of the lung. *J Thorac Oncol*. 2009;4:388-94.
11. Ducrocq X, Thomas P, Massard G, et al. Operative risk and prognostic factors of typical bronchial carcinoid tumors. *Ann Thorac Surg*. 1998;65:1410-4.
12. Lemaitre J, Mansour Z, Kochetkova EA, et al. Bronchoplastic lobectomy: do early results depend on the underlying pathology? A comparison between typical carcinoids and primary lung cancer. *Eur J Cardiothorac Surg*. 2006;30:168-71.
13. Yendamuri S, Gold D, Jayaprakash V, et al. Is sublobar resection sufficient for carcinoid tumors? *Ann Thorac Surg*. 2011;92:1774-8.
14. Luckraz H, Amer H, Thomas L, et al. Long-term outcome of bronchoscopically resected endobronchial typical carcinoid tumors. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2006;132:113-5.
15. Broxk HAP, Risse EK, Paul MA, et al. Initial bronchoscopic treatment for patient with intraluminal bronchial carcinoids. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2007;133:973-8.
16. Bertelsen S, Aasted A, Lund C, et al. Bronchial carcinoid tumours: a clinicopathologic study of 82 cases. *Scand J Thor Cardiovasc Surg* 1985;19:105-11.
17. Stamatis G, Freitag L, Greschuchna D. Limited and radical resection for tracheal and bronchopulmonary carcinoid tumour: report on 227 cases. *Eur j Cardiothorac Surg* 1990;4:527-33.
18. McCaughan BC, Martini N, Bains MS. Bronchial carcinoids: review of 124 cases. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1982;89:8-17.
19. Okike N, Bernatz PE, Woolner LB. Carcinoid tumors of the lung. *Ann Thorac Surg* 1976;22:270-7.
20. Schreurs JM, Westermann CJJ, van den Bosch JMM, et al. A twenty-five-year follow-up of nine-

- three resected typical carcinoid tumorr of the lung. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1992;104:1470-5.
21. Sutedja TG, Postmus PE, Schreurs AJ, et al. Bronchoscopic therapy in patients with intraluminal typical bronchial carcinoid *Chest* 1995;107:556-8.
  22. Kurul IC, Topcu S, Tastepe I, et al. Surgery in bronchial carcinoids: experience with 83 patients. *Eur J Cardiothorac Surg* 2002;21:883-7.
  23. Tastepe AI, Kurul IC, Demircan S, et al. Long-term survival following bronchotomy for polypoid bronchial carcinoid tumors. *Eur J Cardiothorac Surg* 1998;14:575-7.
  24. Neyman K, Sundset A, Naalsund A, et al. Endoscopic treatment of bronchial carcinoids in comparison to surgical resection: a retrospective study. *J Bronchology Interv Pulmunol* 2012;19:29-34.

## I NET TORACICI CHEMIOTERAPIA

Pur essendo i carcinoidi tipici ed atipici considerati neoplasie poco chemiosensibili, esistono dati sull'utilizzo della chemioterapia in questi tumori. Infatti, spesso i pazienti in progressione dopo trattamenti standard come analoghi della somatostatina (SSA) e radioterapia metabolica si ritrovano senza alternative terapeutiche ad esclusione della chemioterapia ed inoltre spesso con un buon performance status (PS). Pochi sono gli studi prospettici ed effettuati su un popolazione di tumori neuroendocrini mista contenente anche carcinoidi a partenza polmonare. Spesso nella pratica clinica si utilizzano per i carcinoidi i regimi tipici delle neoplasie neuroendocrine poco differenziate come platino + etoposide, ma esistono esperienze con regimi specificamente disegnati [1-3]. In un interessante studio di fase II, Bajetta e collaboratori hanno valutato attività e profilo di tossicità della combinazione di capecitabina + oxaliplatino in 40 pazienti con tumori neuroendocrini (NET) tra cui 27 pazienti con NET ben differenziati in progressione dopo trattamento con SSA e 13 pazienti con NET poco differenziati mai trattati [1]. Dieci di questi pazienti erano affetti da NET polmonari. Nei 27 pazienti con NET ben differenziati il tasso di risposte parziali (PR) è stato 30%, con il 48% di stabilizzazioni (SD). In una recente analisi retrospettiva è stata valutata l'efficacia e la tossicità della combinazione di capecitabina e temozolomide in 18 pazienti affetti da NET ben differenziati metastatici al fegato [2]. Il tasso di risposte obiettive (ORR) è risultato del 61%, e la peggior tossicità una piastrinopenia di grado 3 in assenza di tossicità di grado 4. In un'altra analisi retrospettiva si è valutata l'attività della temozolomide in monoterapia in 36 pazienti pretrattati affetti da NET in stadio avanzato, tra cui 13 carcinoidi bronchiali [3]. Risposte obiettive si sono riportate nel 14% dei pazienti e stabilità di malattia nel 53%, con una tossicità prevalentemente midollare (14% di piastrinopenie di grado 3-4). Al momento non esistono studi randomizzati che confrontino la chemioterapia con SSA nei carcinoidi avanzati. Possiamo dire che in presenza di una malattia "bulky", in rapida progressione e sintomatica favorirebbe principalmente la scelta della chemioterapia mentre in condizioni opposte si potrebbe pensare ad un trattamento con SSA. Studi randomizzati prospettici sono essenziali per poter definire il miglior approccio terapeutico. Pur non esistendo un

trattamento chemioterapico standard di prima linea sia nei carcinoidi che nel LCNEC, nella pratica clinica i regimi tipici del microcitoma polmonare sono i più utilizzati, in particolare cisplatino o carboplatino ed etoposide. A supportare quest'approccio vi sono analisi retrospettive ed una recente esperienza di fase II per i LCNEC. Infatti, per quanto riguarda i LCNEC, il ruolo della chemioterapia di prima linea è più consolidato nella pratica clinica, soprattutto per l'andamento clinico più aggressivo che ricorda quello dei microcitomi polmonari e per l'assenza di alternative terapeutiche. In un'analisi retrospettiva 20 casi di LCNEC sottoposti a chemioterapia a base di cisplatino sono stati revisionati [4]. I regimi utilizzati in questi pazienti erano cisplatino ed etoposide, cisplatino, vindesina e mitomicina o cisplatino in monoterapia. Sei pazienti erano pretrattati e 14 pazienti non pretrattati. Il tasso ORR è risultato 50%, quello dei pazienti non pretrattati 64% e quello dei pazienti pretrattati 17%. Sempre autori giapponesi hanno rivisto retrospettivamente 22 pazienti con LCNEC avanzato trattati con cisplatino e irinotecan (9 pazienti), platino e pacli- taxel (6 pazienti), e cisplatino e vinorelbina, cisplatino e docetaxel e paclitaxel (1 paziente per ogni regime) [5]. La percentuale di ORR è stata del 59.9% con 5 risposte su 9 nei pazienti che avevano ricevuto irinotecan e 5 su 7 in quelli trattati con paclitaxel. La sopravvivenza mediana per i pazienti trattati con irinotecan o paclitaxel è stata di 10.3 mesi. Kenmotsu e coll. hanno effettuato un'analisi retrospettiva di 9 casi di LCNEC avanzato trattati con nedaplatino e irinotecan riportando una buona tollerabilità e 5 risposte obiettive con una sopravvivenza mediana di 12.3 mesi [6]. In un'altra analisi retrospettiva è stata confrontata l'attività antitumorale e l'efficacia della chemioterapia in 14 casi di LCNEC con quella della chemioterapia a base di platino in 77 casi di microcitomi polmonari in stadio esteso [7]. Il tasso ORR, il tasso di sopravvivenza ad 1 anno e la sopravvivenza mediana sono risultati 50%, 34% e 10 mesi nei LCNEC e 53%, 48% e 12.3 mesi nei microcitomi. In un'analisi retrospettiva, 45 casi di LCNEC in stadio avanzato sono stati revisionati e separati in 11 casi trattati con regimi tipici del microcitoma polmonare e 34 casi trattati con regimi tipici del carcinoma polmonare non a piccole cellule [8]. Per i pazienti trattati con i regimi tipici del microcitoma polmonare il tasso di risposte obiettive è risultato del 73% con una sopravvivenza libera da progressione (PFS) mediana di 6.1 mesi ed una sopravvivenza mediana di 16.5 mesi. Per i pazienti trattati con i regimi tipici del carcinoma polmonare non a piccole cellule il tasso di risposte obiettive è

risultato del 50% con una PFS mediana di 4.9 mesi ed una sopravvivenza mediana (OS) di 9.2 mesi. In questa stessa revisione, una differenza di efficacia a favore dei regimi e dei farmaci tipici dei microcitomi rispetto a quelli tipici dei non microcitomi si è riscontrata anche nell'utilizzo dei trattamenti di seconda linea. Uno studio multicentrico di fase II ha valutato l'efficacia del regime cisplatino ed etoposide in 42 pazienti affetti da LCNEC con PS 0/1 e stadio IIIB/IV [9]. La PFS mediana e la OS mediana sono risultate 5.2 mesi e 7.7 mesi rispettivamente. Inoltre in questo studio si è anche praticata una revisione patologica dei casi con la riclassificazione di 11 casi come 9 microcitomi, 1 non microcitoma indifferenziato ed 1 carcinoma atipico, a testimonianza della difficoltà di questa diagnosi patologica. Queste analisi retrospettive e lo studio prospettico suggeriscono che prognosi ed impatto della chemioterapia sembrano essere simili nei LCNEC e microcitomi polmonari caratterizzati da un simile comportamento biologico aggressivo.

## RACCOMANDAZIONI

- **In assenza di un'alternativa terapeutica, nel carcinoma tipico e atipico, può essere considerato un trattamento chemioterapico di I linea.**

LIVELLO DI EVIDENZA IIB

GRADO DI RACCOMANDAZIONE B

- **Nel ICNEC è raccomandato un trattamento chemioterapico.**

LIVELLO DI EVIDENZA IIB

GRADO DI RACCOMANDAZIONE B

- **Non esiste un trattamento chemioterapico standard di I linea sia nei carcinoidi che nel ICNEC (anche se generalmente viene utilizzata la combinazione di cisplatino o carboplatino ed etoposide).**

LIVELLO DI EVIDENZA IIB

GRADO DI RACCOMANDAZIONE B



**BIBLIOGRAFIA**

1. Bajetta E, Catena L, Procopio G et al. Are capecitabine and oxaliplatin (XELOX) suitable treatments for progressing low-grade and high-grade neuroendocrine tumours? *Cancer Chemother Pharmacol.* 2007;59:637-42.
2. Fine RL, Gulati AP, Krantz BA et al. Capecitabine and temozolomide (CAPTEM) for metastatic, well-differentiated neuroendocrine cancers: The Pancreas Center at Columbia University experience. *Cancer Chemother Pharmacol* 2013;71:663-670.
3. Ekeblad S, Sundin A, Janson ET et al. Temozolomide as monotherapy is effective in treatment of advanced malignant neuroendocrine tumors. *Clin Cancer Res* 2007;13:2986-91.
4. Igawa S, Watanabe R, Ito I et al. Comparison of chemotherapy for unresectable pulmonary high-grade non-small cell neuroendocrine carcinoma and small-cell lung cancer. *Lung Cancer* 2010;68:438-45.
5. Fujiwara Y, Sekine I, Tsuta K et al. Effect of platinum combined with irinotecan or paclitaxel against large cell neuroendocrine carcinoma of the lung. *Jpn J Clin Oncol* 2007;37:482-6.
6. Kenmotsu Y, Oshita F, Sugiura M et al. Nedaplatin and irinotecan in patients with large-cell neuroendocrine carcinoma of the lung. *Anticancer Res* 2012;32:1453-6.
7. Yamazaki S, Sekine I, Matsuno Y et al. Clinical responses of large cell neuroendocrine carcinoma of the lung to cisplatin-based chemotherapy. *Lung Cancer* 2005;49:217-23.
8. Sun JM, Ahn MJ, Ahn JS et al. Chemotherapy for pulmonary large cell neuroendocrine carcinoma: similar to that for small cell lung cancer or non-small cell lung cancer? *Lung Cancer* 2012;77:365-70.
9. Le Treut J, Sault MC, Lena H et al. Multicentre phase II study of cisplatin-etoposide chemotherapy for advanced large-cell neuroendocrine lung carcinoma: the GFPC 0302 study. *Ann Oncol* 2013;24:1548-1552.

## I NET TORACICI TERAPIA BIOLOGICA

### QUAL È IL MANAGEMENT DEI PAZIENTI SINDROMICI?

I pazienti con tumore neuroendocrino (NET) polmonare possono presentare una sindrome associata che deriva dalla iperproduzione di ormoni e/o amine vasoattive da parte del tumore. Questo accade in genere nei NET polmonari a basso grado di malignità, quali carcinoidi tipici ed atipici. Le sindromi più frequenti sono la sindrome da carcinoide, la sindrome di Cushing e l'acromegalia (1). La sindrome da carcinoide, che si verifica in meno del 5% dei NET polmonari (2-4), è correlata al rilascio in circolo di serotonina e altre sostanze vasoattive da parte del tumore, ed è caratterizzata da diarrea, flushing, palpitazioni e sintomi asmatiformi. Gli SSA rappresentano la terapia specifica della sindrome da carcinoide (5,6). In Italia gli SSA approvati ed in uso clinico sono l'octreotide e il lanreotide.

Dosi standard di octreotide a rapido rilascio vanno da 0.1 a 0.5 mg sottocute da 1 a 3 volte al dì. La formulazione di octreotide a lento rilascio (octreotide LAR) ha tre dosaggi, 10, 20 e 30 mg, e viene somministrata per via intramuscolare una volta ogni 4 settimane (7). La formulazione a lento rilascio di Lanreotide ha formulazioni sottocute profonda da 60, 90 e 120 mg e viene somministrata una volta ogni 4 settimane (8).

Circa il 40% dei pazienti con sindrome da carcinoide in trattamento con la massima dose di SSA a rilascio prolungato non è completamente controllato. In questi casi può essere preso in considerazione un adattamento della dose, che consiste o in un aumento della dose del farmaco o in una riduzione del suo intervallo di somministrazione o nell'aggiunta della formulazione di octreotide a rilascio rapido. Gli effetti collaterali degli SSA sono rari, tra essi la diarrea da malassorbimento, la bradicardia, l'iperglicemia, l'ipotiroidismo, la colelitiasi.

Un altro farmaco attivo nella sindrome da carcinoide è l'Interferone (IFN) alfa 2b (9), efficace nel 40-70% dei casi, ma con risposta più tardiva e con maggiore tossicità rispetto agli SSA. La dose comunemente somministrata va da 3 milioni di unità sottocute al dì per tre giorni alla settimana fino a 5 milioni/die per 5 giorni alla settimana. Con questa schedula l'effetto collaterale acuto più frequente è la sindrome simil-influenzale, mentre effetti tardivi sono il distiroidismo, l'astenia, l'alterazione del tono dell'umore.

La combinazione d'emblee dell' SSA e dell'interferone non è giustifica-

ta dai risultati dei tre studi randomizzati pubblicati, dai quali non è emerso un vantaggio statisticamente significativo. Tuttavia, risultati dell'analisi di sottogruppi di tali studi e dati di studi di fase II sembrano giustificare l'utilizzo sequenziale dell'interferone in aggiunta al SSA in pazienti non responsivi al SSA (10-11). Va rilevato che tali studi non erano specifici per carcinoidi polmonari.

## RACCOMANDAZIONI

- **Nella sindrome da carcinoide associata ai carcinoidi polmonari è indicato l'uso degli SSA.**

LIVELLO DI EVIDENZA **IB**

GRADO DI RACCOMANDAZIONE **A**

**BIBLIOGRAFIA**

1. Escalon J, Detterbeck F. Carcinoid Tumors. In: Shields T, LoCicero JI, Reed C, Feins R (eds). General thoracic surgery. 7th ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2009: 1539–54
2. McCaughan BC, Martini N, Bains MS. Bronchial carcinoids: review of 124 cases. J Thorac Cardiovasc Surg. 1985;89:8-17.
3. Soga J, Yakuwa Y. Bronchopulmonary carcinoids: an analysis of 1,875 reported cases with special reference to a comparison between typical carcinoids and atypical varieties. Ann Thorac Cardiovasc Surg. 1999;5:211-219.
4. Rekhtman N. Neuroendocrine tumors of the lung: an update. Arch Pathol Lab Med. 2010;134:1628-1638.
5. Oberg K, Kvols L, Caplin M et al. Consensus report on the use of somatostatin analogs for the *management* of neuroendocrine tumors of the gastroenteropancreatic system. Ann Oncol 2004; 15: 966–973.
6. Modlin IM, Pavel M, Kidd M et al. Review article: somatostatin analogues in the treatment of gastroenteropancreatic neuroendocrine (carcinoid) tumours. Aliment Pharmacol Ther 2010; 31: 169–188.
7. Rubin J, Ajani J, Schirmer W et al. Octreotide long-acting formulation versus open-label subcutaneous octreotide acetate in malignant carcinoid syndrome. J Clin Oncol 1999; 17: 600–606.
8. Caron P. Somatuline\_ Autogel\_, a new formulation of lanreotide for the treatment of acromegalic patients. Ann Endocrinol 2002; 63(2 pt3): 2S19–24.
9. Oberg K. The action of interferon alpha on human carcinoid tumours. Semin Cancer Biol. 1992;3:35-41.
10. Smith DB, Scarffe JH, Wagstaff J, et al. Phase II trial of rDNA alfa 2b interferon in patients with malignant carcinoid tumor. Cancer Treat Rep. 1987;71:1265-1266.
11. Fazio N, de Braud F, Delle Fave G, Oberg K. Interferon-alpha and somatostatin analog in patients with gastroenteropancreatic neuroendocrine carcinoma: single agent or combination. Ann Oncol 2007;18:13–9

### **QUAL È IL RUOLO DELL'EVEROLIMUS NEI NET POLMONARI?**

La via di mTOR risulta attivata nei NET polmonari. Alcuni autori italiani hanno analizzato l'espressione di mTOR fosforilata (p-mTOR) e del suo downstream p70-S6K (p-S6K) e 4EBP1 (p-4EBP1) in un'ampia serie di 218 NET polmonari resecati. In particolare si trattava di 24 carcinoidi tipici metastatici, 73 carcinoidi atipici, 60 carcinomi neuroendocrini a grandi cellule e 61 microcitomi polmonari. In immunohistochimica livelli maggiori di p-mTOR e di p-S6K sono stati rilevati nei carcinoidi tipici ed atipici rispetto agli altri due istotipi ( $p < 0.001$ ). Inoltre p-mTOR risultava positivamente associata con l'espressione dei recettori per la somatostatina (1).

Altri autori italiani hanno riportato un effetto antiproliferativo di everolimus in culture primarie di cellule tumorali di carcinoma bronchiale. Essi hanno inoltre dimostrato che everolimus abolisce la crescita guidata da IGF (2)

Everolimus è un inibitore di mTOR, in particolare della sua sub unità mTORC-1. Sulla base dei supposti meccanismi di resistenza ad everolimus, quali riattivazione di mTOR tramite akt ed IGF-IGFR esiste un rationale per associare everolimus ad octreotide, noto per la sua azione inibitrice sia su akt sia su IGF1 (3,4).

I NET polmonari di basso grado sono stati trattati in diversi studi con everolimus. Nessuno di tali studi era specifico per i NET polmonari, ma includeva NET di varia origine.

Nello studio di fase II pubblicato nel 2008 da Yao, nel quale erano inclusi 30 pazienti con diagnosi di carcinoma e 30 con diagnosi di NET pancreatico, solo 4 avevano un NET polmonare. Lo studio in generale dimostrava come everolimus alla dose di 10 mg al dì, ma anche di 5 mg al dì, fosse attivo e che lo fosse maggiormente nei NET pancreatici (5).

Nello studio RADIANT-2, che confrontava everolimus + octreotide LAR versus placebo + octreotide LAR in 429 pazienti con NET ben o moderatamente differenziato associato a sindrome da carcinoma, i NET ad origine polmonare erano 44. Non essendo prevista stratificazione per sede primitiva la loro distribuzione risulta sbilanciata, con 11 pazienti nel braccio placebo e 33 in quello everolimus. Si tratta, tuttavia, della maggiore casistica di NET polmonari mai trattati in uno studio clinico. L'analisi retrospettiva a posteriori per sottogruppi ha dimostrato che everolimus ha prolungato il PFS di 2.4 volte rispetto a placebo, da 5.6 a 13.6 mesi. Pur non essendo risultato statisticamente significativo tale

dato è da tenere clinicamente in considerazione (6).

Una popolazione di NET polmonari a basso grado di malignità, molto diversa da quella inclusa nel RADIANT-2 è quella inclusa nello studio RAMSETE. Si tratta infatti di pazienti con NET polmonare non funzionante e che non ricevevano octreotide LAR. In questo studio sono stati trattati con everolimus 22 pazienti con NET polmonare o timico in progressione al basale. È stato osservato controllo della crescita tumorale nel 60% dei casi con 129 giorni (range 84-321) di PFS (7). Questo studio ha creato le basi per uno studio prospettico, randomizzato, placebo-controllato, in doppio cieco, di fase III, che include pazienti con NET non funzionante, non pancreatico, in progressione radiologica (RADIANT-4). Nello studio RADIANT-4 sono stati arruolati 302 pazienti con una PFS mediana di 11 mesi per il braccio everolimus e 3.9 mesi per il placebo (hazard ratio [HR] 0.48;  $p < 0.00001$ ). Nei 90 pazienti con NET polmonare si è confermato il dato di PFS con HR 0.50 (8). Lo Studio LUNA, di fase II randomizzato, a tre bracci, è l'unico studio prospettico specificamente disegnato per carcinoidi polmonari e timici non-funzionanti in progressione. Lo studio è concluso con l'arruolamento di 124 pazienti con interessanti risultati preliminari. Il braccio trattato con pasireotide LAR (analogo della somatostatina che si lega a 4 dei 5 recettori della somatostatina) ha riportato una risposta obiettiva del 58.5% con una PFS mediana di 8.5 mesi; il braccio con everolimus ha riportato una risposta obiettiva del 39% con una PFS mediana di 12.5 mesi; il braccio di combinazione di entrambi i trattamenti ha registrato una risposta obiettiva 33.3% con una PFS mediana di 11.8 mesi. Purtroppo, lo studio non è stato dimensionato per un confronto diretto tra i tre bracci di trattamento ma l'attività di entrambi i farmaci nei carcinoidi toracici è stata dimostrata (9). L'everolimus, alla dose di 10 mg/die, è stato registrato da FDA per il trattamento dei NET di origine gastrointestinale o polmonare, ben differenziati non-funzionanti, in progressione.

**RACCOMANDAZIONI**

- **Nei NET polmonari bene o moderatamente differenziati associati a sindrome da carcinoide, in progressione, everolimus può essere considerato in combinazione con gli SSA.**

LIVELLO DI EVIDENZA III

GRADO DI RACCOMANDAZIONE C

- **Nei NET polmonari bene o moderatamente differenziati non funzionanti, in progressione, everolimus è raccomandato.**

LIVELLO DI EVIDENZA IB

GRADO DI RACCOMANDAZIONE A

**BIBLIOGRAFIA**

1. Righi L, Volante M, Tavaglione M, et al. Mammalian target of rapamycin (mTOR) signaling activation patterns in neuroendocrine tumors of the lung. *Endocr Relat Cancer*. 2010 Oct 29;17(4):977-87.
2. Zatelli MC, Minoia M, Martini C, et al. Everolimus as a new potential antiproliferative agent in aggressive human bronchial carcinoids. *Endocr Relat Cancer* 2011; 17: 719-729
3. O'Reilly KE, Rojo F, She QB, et al: mTOR inhibition induces upstream receptor tyrosine kinase signaling and activates Akt. *Cancer Res* 66:1500-1508, 2006
4. Pollak MN, Polychronakos C, Guyda H: Somatostatin analogue SMS 201-995 reduces serum IGF-I levels in patients with neoplasms potentially dependent on IGF-I. *Anticancer Res* 9:889-891, 1989
5. Yao JC, Phan AT, Chang DZ, et al. Efficacy of RAD001 (everolimus) and octreotide LAR in advanced low- to intermediate-grade neuroendocrine tumors: results of a phase II study. *J Clin Oncol* 2008;26:4311-4318
6. Fazio N, Granberg D, Grossman A, et al. Everolimus plus octreotide long-acting repeatable in patients with advanced lung neuroendocrine tumors: analysis of the phase 3, randomized, placebo-controlled RADIANT-2 study. *Chest* 2013;14:955-962.
7. Pavel M, Wiedenmann P, Capdevila J et al RAMSETE: A single-arm, multicenter, single stage phase III trial of RAD001 (everolimus) in advanced and metastatic silent neuro-endocrine tumours in Europe: analysis by tumor origin. *Ann Oncol* 2012;23(suppl. 9):ix376-ix382 (abstr. 1156O).
8. Yao JC, Fazio N, Singh S, et al. Everolimus for the treatment of advanced, non-functional neuroendocrine tumours of the lung or gastrointestinal tract (RADIANT-4): a randomised, placebo-controlled, phase 3 study. *Lancet* 2016;387:968-977.
9. Ferolla P, Brizzi MP, Meyer T, et al. Efficacy and safety of long-acting pasireotide or everolimus alone or in combination in patients with advanced carcinoids of the lung and thymus (LUNA): an open-label, multicentre, randomised, phase 2 trial. *Lancet Oncol* 2017;18:1652-1664.



## I NET TORACICI RUOLO DELLA MEDICINA NUCLEARE

### **IMAGING RECETTORIALE: COME E QUANDO?**

I tumori neuroendocrini del tratto gastro-entero-pancreatico (GEP) e toracici mostrano generalmente una crescita lenta, rimanendo spesso silenti per molti anni, per essere diagnosticati quando sono oramai metastatici, preferenzialmente al fegato. La localizzazione e la valutazione dell'estensione di un tumore neuroendocrino sono due parametri fondamentali per garantire una gestione ottimale del paziente.

La diagnostica medico-nucleare grazie alla disponibilità, sin da fine anni '80, di analoghi radiomarcanti della somatostatina, ha consentito lo sviluppo di un approccio diagnostico estremamente innovativo: *l'imaging* recettoriale, che ha come razionale l'internalizzazione, recettore-mediata, del complesso recettore-ligando radiomarcato e la sua ritenzione intracellulare. La scintigrafia recettoriale con [ $^{111}\text{In-DTPA}^0$ ]-octreotide (Octreoscan<sup>®</sup>) ha un'elevata accuratezza diagnostica ed un significativo impatto sulla gestione dei pazienti affetti da tumori neuroendocrini [1].

La TC e/o la RM sono utilizzate per la localizzazione iniziale del tumore primitivo, in particolare se non è clinicamente funzionante, e nella caratterizzazione dei rapporti con organi e strutture anatomiche vicine; *l'imaging* funzionale, invece, risulta più utile nella valutazione dell'estensione della malattia, nella stadiazione e ristadiazione, nonché nella scelta della terapia, in particolare con gli SSA "freddi" e radiomarcanti, perché caratterizza lo stato recettoriale.

Nelle forme funzionanti, *l'imaging* recettoriale consente spesso la localizzazione del tumore primitivo quando questo è posto in siti inusuali: nel tessuto miocardico o mammario, o in aree difficilmente analizzabili, come i bronchi periferici [2].

La scintigrafia con [ $^{111}\text{In-DTPA}^0$ ]-octreotide, validata per oltre 20 anni in molte migliaia di pazienti, è un esame relativamente semplice, non invasivo, senza effetti collaterali per il paziente, con un vantaggioso rapporto costo-efficacia, e un'elevata sensibilità nella evidenziazione dei tumori neuroendocrini che sovra-esprimono i recettori di tipo 2 della somatostatina. I livelli di sensibilità sono ben documentati nei differenti istotipi, che rientrano nella definizione di tumori neuroendocrini [3-7]. Nei tumori dell'ipofisi, del tratto GEP e bronchiale, nei paragan-

gliomi, e nel SCLC la sensibilità scintigrafica è alta (>75%); mentre, in altri quali l'insulinoma, il carcinoma midollare della tiroide, il feocromocitoma è compresa tra 40 e 75% [8].

La scintigrafia con [ $^{111}\text{In}$ -DTPA $^0$ ]-octreotide è in grado di modificare la gestione terapeutica dei pazienti in una percentuale variabile dal 21% al 53% dei pazienti [9-10]; ed appare evidente che tale gestione sia significativamente migliorata dall'integrazione con l'*imaging* morfologico. L'unico limite è rappresentato dalla risoluzione spaziale per lesioni di diametro massimo < 10 mm; anche se è doveroso ricordare che un esame scintigrafico eseguito correttamente (dose appropriata, elevata statistica di conteggi acquisiti, etc.) conferisce una buona sensibilità al test.

I limiti di risoluzione della scintigrafia sono stati notevolmente migliorati dall'introduzione della PET recettoriale con octreotide marcato con l'emettitore di positroni Gallio-68 (PET con  $^{68}\text{Ga}$ -DOTA-octreotide).

I tre SSA più comunemente usati sono DOTA-Tyr $^3$ -octreotide (DOTA-TOC), DOTA-Tyr $^3$ -octreotate (DOTA-TATE) e DOTA-Nal $^3$ -octreotide (DOTA-NOC). Questi analoghi hanno un profilo di affinità simile all'octreotide, in particolare per sst $_2$ . Solo DOTANOC presenta affinità anche per sst $_3$  [11].

In uno studio, condotto su 18 pazienti con tumori endocrini del polmone, è stato possibile dimostrare come la captazione di  $^{68}\text{Ga}$ -DOTA-TATE sia più selettiva e con livelli di captazione più alti nelle forme ben differenziate, decrescendo nei carcinoidi atipici, fino ad essere trascurabile negli istotipi ad alto grado (12). In dettaglio, nei carcinoidi tipici i livelli di captazione di  $^{68}\text{Ga}$ -DOTA-TATE ( $\text{SUV}_{\text{max}} \geq 8.2$ ) erano di gran lunga più alti di quelli misurati negli altri istotipi ( $\text{SUV}_{\text{max}} = 2.2\text{--}2.8$ ). Nella stessa popolazione è stato dimostrato che i livelli di captazione di  $^{18}\text{F}$ -FDG sono estremamente bassi, quando rilevabili, nelle forme ben differenziate per aumentare progressivamente nelle forme ad alto grado; passando da livelli di  $\text{SUV}_{\text{max}} < 3.4$  nel carcinoma tipico a livelli di  $\text{SUV}_{\text{max}} \geq 11.7$  per aumentare progressivamente nel LCNEC e SCLC (12). La notevole correlazione tra grading del tumore polmonare endocrino e captazione di  $^{68}\text{Ga}$ -DOTA-TATE e  $^{18}\text{F}$ -FDG era già stata dimostrata in pazienti con tumori del tratto gastro GEP (13).

La PET/TC con  $^{68}\text{Ga}$ -DOTA-SSA è già diventata fondamentale nella gestione dei pazienti con tumori neuroendocrini e viene sempre più utilizzata in centri specializzati, in virtù della maggiore accuratezza dia-

gnostica vs. *l'imaging* scintigrafico convenzionale [14]. Questa metodica, infatti, presenta la massima sensibilità diagnostica (97%) rispetto alla TC (61%) ed alla scintigrafia (52%), per l'identificazione di lesioni a livello linfonodale, osseo ed epatico, nonché di tumori primitivi a sede ignota e di lesioni a localizzazione inusuale [15].

Recentemente è stato dimostrato che l'impatto clinico delle informazioni fornite dalla PET con  $^{68}\text{Ga}$ -DOTA-NOC in pazienti affetti da tumori neuroendocrini si traduce in una modificazione dell'impostazione terapeutica in più della metà dei casi [16].

## RACCOMANDAZIONI

- **L'imaging recettoriale è utilizzato in combinazione con quello morfologico per: la localizzazione di malattia, la stadiazione del paziente, il monitoraggio del trattamento e la selezione per il trattamento con analoghi freddi e radio marcati della somatostatina.**

LIVELLO DI EVIDENZA IIB

GRADO DI RACCOMANDAZIONE B

- **L'imaging recettoriale mediante PET/TC con  $^{68}\text{Ga}$ -DOTa-peptidi è quello più utilizzato in centri specializzati, data la sua maggiore accuratezza diagnostica rispetto all'*imaging* scintigrafico convenzionale.**

LIVELLO DI EVIDENZA IIB

GRADO DI RACCOMANDAZIONE B

**BIBLIOGRAFIA**

1. Krenning EP, Kwekkeboom DJ, Bakker WH, et al. Somatostatin receptor scintigraphy with [<sup>111</sup>In-DTPA-DPhe<sup>1</sup>]-and [<sup>123</sup>I-Tyr<sup>3</sup>]-octreotide: the Rotterdam experience with more than 1000 patients. *Eur J Nucl Med* 1993; 20: 716-31
2. de Herder WW, Kwekkeboom DJ, Valkema R, et al. Neuroendocrine tumors and somatostatin: *imaging* techniques. *J Endocrinol Invest* 2005; 28 (11 Suppl International): 132-6.
3. Gibril F, Reynolds JC, Doppman JL, et al. Somatostatin receptor scintigraphy: its sensitivity compared with that of other *imaging* methods in detecting primary and metastatic gastrinomas. A prospective study. *Ann Intern Med.* 1996;125(1):26-34
4. Chiti A, Fanti S, Savelli G, et al. Comparison of somatostatin receptor *imaging*, computed tomography and ultrasound in the clinical *management* of neuroendocrine gastro-entero-pancreatic tumours. *Eur J Nucl Med.* 1998;25(10):1396-403.
5. Krausz Y, Keidar Z, Kogan I, et al. SPECT/CT hybrid *imaging* with <sup>111</sup>In-pentetreotide in assessment of neuroendocrine tumours. *Clin Endocrinol.* 2003;59(5):565-73
6. Kwekkeboom DJ, Krenning EP, Bakker WH et al. Somatostatin analogue scintigraphy in carcinoid tumours. *Eur J Nucl Med.* 1993;20(4):283-92
7. Jamar F, Fiasse R, Leners N, Pauwels S. Somatostatin receptor *imaging* with indium-111-pentetreotide in gastroenteropancreatic neuroendocrine tumors: safety, efficacy and impact on patient *management*. *J Nucl Med.* 1995;36(4):542-9
8. Kwekkeboom DJ, Kam BL, van Essen M, et al. Somatostatin-receptor-based *imaging* and therapy of gastroenteropancreatic neuroendocrine tumors. *Endocr Relat Cancer.* 2010;17(1):R53-73
9. Termanini B, Gibril F, Reynolds JC, CA et al. Value of somatostatin receptor scintigraphy: a prospective study in gastrinoma of its effect on clinical *management*. *Gastroenterology.* 1997;112(2):335-47
10. Cadiot G, Bonnaud G, Lebtahi R, et al. Usefulness of somatostatin receptor scintigraphy in the *management* of patients with Zollinger-Ellison syndrome. Groupe de Recherche et d'Etude du Syndrome de Zollinger-Ellison (GRESZE). *Gut.* 1997;41(1):107-14
11. Reubi JC, Waser B, Schaer JC et al. Somatostatin receptor sst1-sst5 expression in normal and neoplastic human tissues using receptor autoradiography with subtype-selective ligands. *Eur J Nucl Med.* 2001;28(7):836-46
12. A AL-N, Fanti S. Radiolabelled peptides in diagnosis and therapy: an introduction. *Eur J Nucl Med Mol Imaging.* 2012;39(Suppl 1):S1-3
13. Kayani I, Conry BG, Groves AM et al. A Comparison of <sup>68</sup>Ga-DOTATATE and <sup>18</sup>F-FDG PET/CT in Pulmonary Neuroendocrine Tumors. *J Nucl Med.* 2009;50:1927-1932.
14. Kayani I, Bomanji JB, Groves A et al. Functional *imaging* of neuroendocrine tumors with combined PET/CT using <sup>68</sup>Ga-DOTATATE (DOTA-DPhe<sup>1</sup>),Tyr<sup>(3)</sup>-octreotate) and <sup>18</sup>F-FDG. *Cancer.* 2008;112:2447-2455.
15. Gabriel M, Decristoforo C, Kendler D et al. <sup>68</sup>Ga-DOTA-Tyr<sup>3</sup>-octreotide PET in neuroendocrine tumors: comparison with somatostatin receptor scintigraphy and CT. *J Nucl Med.* 2007;48(4):508-18
16. Ambrosini V, Campana D, Bodei L, et al. <sup>68</sup>Ga-DOTANOC PET/CT clinical impact in patients with neuroendocrine tumors. *J Nucl Med.* 2010;51(5):669-73

## QUALI SONO I CRITERI DI CANDIDABILITÀ AD UNA TERAPIA RADIORECETTORIALE?

La terapia radiorecettoriale o PRRT (Peptide Receptor Radionuclide Therapy) consiste nella somministrazione sistemica di un radiopeptide analogo della somatostatina, solitamente  $^{90}\text{Y}$ -DOTATOC (DOTA-Tyr<sup>3</sup>-octreotide marcato con  $^{90}\text{Y}$ ) o  $^{177}\text{Lu}$ -DOTATATE (DOTA-Tyr<sup>3</sup>-octreotate marcato con  $^{177}\text{Lu}$ ). Il trattamento viene frazionato in cicli successivi fino al raggiungimento dell'attività cumulativa massima somministrabile, in grado di irradiare efficacemente il tumore, ma senza superare la soglia tollerabilità dei reni, che costituiscono gli organi dose-limitante, come evidenziato dagli studi di dosimetria [1].

La PRRT è sperimentata nei tumori neuroendocrini da circa 20 anni. Diversi studi clinici hanno indicato che gli analoghi  $^{90}\text{Y}$ -DOTATOC e  $^{177}\text{Lu}$ -DOTATATE sono un'efficace strumento terapeutico in grado di assicurare dosi assorbite - elevate ai tumori con alta densità di recettori sst2, con risposte obiettive parziali e complete fino al 30% nei pazienti con neoplasie del tratto GEP. Gli effetti collaterali, che interessano il rene e il midollo osseo, sono di lieve entità se vengono prese le opportune precauzioni, quali un'adeguata protezione renale [2-4]. È stato peraltro dimostrato, in uno studio dedicato, che la PRRT con  $^{177}\text{Lu}$ -DOTATATE dei tumori neuroendocrini bronchiali ha la stessa efficacia dimostrata nelle neoplasie del tratto GEP [5].

Per tali motivi, nonostante la mancanza di studi randomizzati e su larga scala, la PRRT rappresenta un'opzione valida nei pazienti affetti da tumori neuroendocrini bronchiali, ed è menzionata a tal proposito nelle linee guida della Società Europea di Oncologia Medica (ESMO) [6].

I pazienti candidabili alla PRRT sono quelli con neoplasie ben- o moderatamente-differenziate (carcinoidi tipici e atipici), metastatiche o non operabili, funzionanti o non funzionanti, e che esprimano alte concentrazioni di recettori della somatostatina. Tra i criteri di inclusione, la presenza di recettori funzionanti, cioè capaci di internalizzare il complesso recettore-radioligando, è fondamentale perché la terapia sia efficace.

Per accedere alla fase terapeutica, pazienti sono selezionati sulla base dei risultati dell'*imaging* recettoriale: scintigrafia con [ $^{111}\text{In}$ -DTPA0]-octreotide o PET con  $^{68}\text{Ga}$ llio-DOTA-SSA, in cui deve essere evidente un'adeguata captazione (quindi un'adeguata espressione di recettori di tipo 2, 5 e 3) a livello delle sedi tumorali (> a quella fisiologica del fegato sano). Tale gradiente di concentrazione, lascia prevedere una bassa dose ai tessuti sani ed un'elevata dose al tumore.

L'*imaging* recettoriale è il metodo più accurato per verificare la densità di recettori funzionanti. Si fa preferire anche alla valutazione immunostochimica dei recettori (che raffigura invece la situazione al momento del campionamento biotico), in quanto permette di valutare la densità di recettori al momento attuale e la loro capacità di internalizzazione [3].

I criteri di inclusione che influenzano l'eleggibilità ad un trattamento PRRT sono:

- PET/TC con  $^{68}\text{Ga}$ -DOTATATE o scintigrafia con [ $^{111}\text{In}$ -DTPA $^0$ ] octreotide, effettuata nei 2 mesi precedenti al trattamento, che mostri elevati livelli di captazione;
- Conferma istologica di tumore endocrino polmonare; inoperabile o metastatico;
- Livelli di emoglobina  $\geq 10$  g/dl; leucociti  $\geq 2 \times 10^9$ /l; piastrine  $\geq 90 \times 10^9$ /l;
- Clearance della creatinina  $> 40$  ml/min;
- Karnofsky performance status  $\geq 60$ ;
- Aspettativa di vita  $> 3$  mesi;
- Assenza di gravidanza o allattamento;
- Consenso informato firmato.

Tutti i pazienti devono eseguire prima della PRRT esami del sangue (emocromo, test funzionalità epatica e renale, dosaggio della cromogranina) e studi di stadiazione morfologica.

Per i pazienti in trattamento con analoghi freddi della somatostatina long-acting, è consigliabile effettuare la PRRT a 3-5 settimane dalla sospensione degli stessi. Nei pazienti sottoposti a chemioterapia in precedenza è consigliabile far passare almeno 3 mesi prima della PRRT.

## RACCOMANDAZIONI

- **La PRRT è un'opzione terapeutica valida nei pazienti con tumori bronchiali bene e moderatamente differenziati (carcinoidi tipici e atipici), metastatici o non operabili, che presentano un'alta densità dei recettori della somatostatina.**

LIVELLO DI EVIDENZA III

GRADO DI RACCOMANDAZIONE B

**BIBLIOGRAFIA**

1. Bodei L, Cremonesi M, Grana C, et al. Receptor radionuclide therapy with 90Y-[DOTA]0-Tyr3-octreotide (90Y-DOTATOC) in neuroendocrine tumours. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2004 Jul;31(7):1038-46
2. Kwekkeboom DJ, Mueller-Brand J, Paganelli G, et al. Overview of results of peptide receptor radionuclide therapy with 3 radiolabeled somatostatin analogs. *J Nucl Med*. 2005;46(Suppl 1):62S-6S
3. Bodei L, Ferone D, Grana CM, et al. Peptide receptor therapies in neuroendocrine tumors. *J Endocrinol Invest*. 2009;32(4):360-9
4. Teunissen JJ, Kwekkeboom DJ, Valkema R, et al. Nuclear medicine techniques for the *imaging* and treatment of neuroendocrine tumours. *Endocr Relat Cancer*. 2011 Oct 17;18 Suppl 1:S27-51
5. van Essen M, Krenning EP, Bakker WH, et al. Peptide receptor radionuclide therapy with 177Lu-octreotate in patients with foregut carcinoid tumours of bronchial, gastric and thymic origin. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2007 Aug;34(8):1219-27
6. Öberg K, Hellman P, Ferolla P, et al. Neuroendocrine bronchial and thymic tumors: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol*. 2012 Oct;23 Suppl 7:vii120-3.

**ESISTE UN TIMING PER LA TERAPIA RADIORECTORIALE?**

La PRRT con gli analoghi  $^{90}\text{Y}$ -DOTATOC e  $^{177}\text{Lu}$ -DOTATATE ha dimostrato di essere un'opzione terapeutica relativamente sicura ed efficace, inducendo anche un significativo miglioramento della qualità della vita e di tutti i sintomi correlati alla malattia nella maggior parte dei pazienti trattati [1-5].

In assenza di specifici studi randomizzati, ad oggi, l'esatta posizione della PRRT nell'algoritmo terapeutico non è ancora perfettamente chiarita. Si possono fare considerazioni sulla necessità di identificare i pazienti che hanno più probabilità di rispondere alla PRRT, in base ai loro parametri biologici specifici, quali un indice mitotico non superiore alle 10 unità per 10 campi ad alto ingrandimento, oltre che alla captazione all'*imaging* recettoriale basale e l'estensione della malattia. Si possono fare ulteriori speculazioni di tipo radiobiologico riguardanti una maggiore efficacia nel trattamento della malattia di più piccole dimensioni possibile. Per tali motivi, la PRRT viene generalmente somministrata nei tumori neuroendocrini bronchiali metastatici o non operabili, classificati, secondo la classificazione WHO 2004, come carcinoidi tipici o atipici, sia che essi siano funzionanti che non funzionanti. Generalmente la terapia è indicata dopo una progressione "precoce" alla terapia con gli SSA o nella malattia inoperabile [6-7].

A suggerire un precoce ricorso alla PRRT, in particolare con  $^{177}\text{Lu}$ -DOTATATE, vi è l'evidenza che la sopravvivenza complessiva è in media è significativamente più breve nei pazienti con un peggiore performance status e/o un massivo coinvolgimento metastatico, soprattutto epatico (8).

Quando è possibile, è bene far precedere la PRRT da una citoriduzione, effettuata con mezzi chirurgici o di radiologia interventistica, quali la (chemio)embolizzazione, allo scopo di trattare con la radioterapia recettoriale le lesioni più piccole possibili. In questa situazione la terapia radiorecettoriale ha lo scopo di controllare l'eventuale sindrome endocrina associata, di controllare la crescita tumorale o, addirittura, di portare all'eradicazione del tumore. Solitamente, però, la PRRT viene somministrata in un contesto clinico nel quale vi è l'impossibilità di effettuare un trattamento chirurgico o di radiologia interventistica loco-regionale. In questo caso, l'intento principale sarà il controllo dell'eventuale sindrome endocrina associata, di controllo della crescita tumorale o anche di indurre una citoriduzione tale da portare le lesioni entro i parametri di operabilità o di fattibilità del trattamento loco-regionale.



**RACCOMANDAZIONI**

- **La PRRT viene indicata per i pazienti in progressione durante terapia con gli SSA o nella malattia inoperabile.**

LIVELLO DI EVIDENZA **II**B

GRADO DI RACCOMANDAZIONE **B**

**BIBLIOGRAFIA**

1. Kwekkeboom DJ, Mueller-Brand J, et al. Overview of results of peptide receptor radionuclide therapy with 3 radiolabeled somatostatin analogs. *J Nucl Med.* 2005;46(Suppl 1):62S-6S
2. Kwekkeboom DJ, de Herder WW, Kam BL, et al. Treatment with the radiolabeled somatostatin analog [<sup>177</sup>Lu-DOTA 0,Tyr3]octreotate: toxicity, efficacy, and survival. *J Clin Oncol.* 2008;26(13):2124-30
3. Bushnell DL, Jr., O'Dorisio TM, O'Dorisio MS, et al. 90Y-edotreotide for metastatic carcinoid refractory to octreotide. *J Clin Oncol.* 2010;28(10):1652-9
4. Imhof A, Brunner P, Marincek N, et al. Response, survival, and long-term toxicity after therapy with the radiolabeled somatostatin analogue [90Y-DOTA]-TOC in metastasized neuroendocrine cancers. *J Clin Oncol.* 2011;29(17):2416-23
5. Bodei L, Cremonesi M, Grana CM, et al. Peptide receptor radionuclide therapy with (1)(7)(7)Lu-DOTATATE: the IEO phase I-II study. *Eur J Nucl Med Mol Imaging.* 2011;38(12):2125-35.
6. Teunissen JJ, Kwekkeboom DJ, Valkema R, et al. Nuclear medicine techniques for the *imaging* and treatment of neuroendocrine tumours. *Endocr Relat Cancer.* 2011 Oct 17;18 Suppl 1:S27-51. doi: 10.1530/ERC-10-0282
7. Bodei L, Mueller-Brand J, Baum RP, et al. The joint IAEA, EANM, and SNMMI practical guidance on peptide receptor radionuclide therapy (PRRNT) in neuroendocrine tumours. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2013;40:800-816.
8. van Essen M, Krenning EP, Kam BL, et al. Salvage therapy with (177)Lu-octreotate in patients with bronchial and gastroenteropancreatic neuroendocrine tumors. *J Nucl Med.* 2010 Mar;51(3):383-90.

**ESISTE UN RADIOFARMACO "GOLD STANDARD"?**

I peptidi impiegati nella PRRT sono fondamentalmente [DOTA<sup>0</sup>, Tyr<sup>3</sup>]-octreotide (DOTATOC) o [DOTA<sup>0</sup>, Tyr<sup>3</sup>]-octreotate (TATE), gli stessi impiegati nell'*imaging* recettoriale PET marcati con <sup>68</sup>Ga, che vengono marcati con <sup>90</sup>Y o <sup>177</sup>Lu.

Il <sup>177</sup>Lu-DOTATATE sembra rappresentare, sulla scorta dei risultati di alcuni studi pubblicati, il radiofarmaco capace di assicurare una maggiore efficacia terapeutica garantendo: riduzione delle dimensioni delle lesioni, riduzione di eventuali marcatori circolanti, controllo dei sintomi in caso di sindrome da carcinoide o forme secernenti, PFS e OS più duraturi di altri agenti, insieme ad una minore tossicità (1-4). Pertanto, oggi, è possibile correttamente considerare il <sup>177</sup>Lu-DOTATATE come il radiofarmaco gold standard per la PRRT nei tumori endocrini. Inoltre, è non è dettaglio secondario, è, al momento, il solo agente che sta seguendo l'iter autorizzativo sia in Europa sia negli Stati Uniti (Lutathera) ed è attualmente oggetto di sperimentazione in trials randomizzati di fase 3.

**RACCOMANDAZIONI**

- **Generalmente per la PRRT il radiofarmaco d'elezione è da considerarsi il <sup>177</sup>Lu-DOTATE.**

LIVELLO DI EVIDENZA **II B**

GRADO DI RACCOMANDAZIONE **B**

**BIBLIOGRAFIA**

1. Kwekkeboom DJ, Kam BL, van Essen M, et al. Somatostatin receptor-based *imaging* and therapy of gastroenteropancreatic neuroendocrine tumors. *Endocr Rel Cancer*.2010;17:R53-R73.
2. Kwekkeboom DJ, Mueller-Brand J, Paganelli G, et al. Overview of results of peptide receptor radionuclide therapy with 3 radiolabeled somatostatin analogs. *J Nucl Med*. 2005;46(suppl):62S–66S.
3. van Essen M, Krenning EP, Kam BL, et al. Salvage therapy with (177)Lu-octreotate in patients with bronchial and gastroenteropancreatic neuroendocrine tumors. *J Nucl Med*. 2010 Mar;51(3):383-90.
4. Bodei L, Cremonesi M, Grana CM, et al. Peptide receptor radionuclide therapy with <sup>177</sup>Lu-DOTATATE: the IEO phase I-II study. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2011 Dec;38(12):2125-35

**QUAL È LA DOSE E LA DURATA DEL TRATTAMENTO CON PRRT?**

Esistono indicazioni sul tipo di protocollo PRRT (dose ottimale per singolo ciclo, n° cicli, intervallo ottimale tra cicli o dose complessiva/cumulativa ottimale) sia per SSA marcati con  $^{90}\text{Y}$  o con  $^{177}\text{Lu}$  o combinazioni dei due (1-5). Esse si possono riassumere schematicamente come segue:

 **$^{90}\text{Y}$ -DOTATATE /  $^{90}\text{Y}$ -DOTATOC**

- Attività somministrata: 3.7 GBq (100 mCi)/m<sup>2</sup> di superficie corporea
- Numero di cicli: 2
- Intervallo temporale tra cicli: 6–12 settimane

oppure

- Attività somministrata: 2.78–4.44 GBq (75–120 mCi)
- Numero di cicli: da 2 a 4
- Intervallo temporale tra cicli: 6–12 settimane

 **$^{177}\text{Lu}$ -DOTATATE /  $^{177}\text{Lu}$ -DOTATOC**

- Attività somministrata: 5.55–7.4 GBq (150–200 mCi)
- Numero di cicli: da 3 a 5
- Intervallo temporale tra cicli: 6–12 settimane

**Combinazione peptidi marcati con  $^{90}\text{Y}$ / $^{177}\text{Lu}$** 

La PRRT, in cui si usino in combinazione peptidi marcati con  $^{90}\text{Y}$  e  $^{177}\text{Lu}$  viene seguita con notevole interesse perché si è dimostrata capace di apportare ulteriori benefici (4,5). Tali trattamenti combinati andrebbero sempre effettuati in Centri che abbiano comprovata competenza. Per somministrazioni sequenziali dei due radiofarmaci si possono suggerire le seguenti dosi:

- [ $^{90}\text{Y}$ ] attività somministrata: 2.5–5.0 GBq (68–135 mCi)
- [ $^{177}\text{Lu}$ ] attività somministrata: 5.55–7.4 GBq (150–200 mCi)
- Numero di cicli: da 2 a 6
- Intervallo temporale tra cicli: 6–16 settimane

Sono in corso di valutazione sperimentale anche combinazioni di altri farmaci in corso di PRRT con cocktail di peptidi marcati con  $^{177}\text{Lu}$  e  $^{90}\text{Y}$ .

In generale, usando il  $^{177}\text{Lu}$ -DOTATATE e considerando un paziente in buone condizioni generali, si preferisce effettuare 4 cicli, con intervalli di 40-60 giorni, somministrando dosi comprese tra 5,5-7,4 GBq (150-200 mCi). Pertanto ogni trattamento completo dura complessivamente tra 6 e 8 mesi se non intervengono fattori che dilatano l'intervallo tra cicli.

La valutazione della funzionalità renale e dell'emocromo sono fondamentali durante la PRRT, essendo reni e midollo osso gli organi critici. Pertanto la valutazione dei livelli sierici di creatinina e la sua clearance sono suggeriti ogni 2-4 settimane, se non vi siano condizioni cliniche tali da richiederne con intervallo minore. Nei pazienti con rischi preesistenti alla PRRT di alterata funzionalità renale (i.e. diabetici, lunga storia di ipertensione renale, nefrotossicità, etc.) è consigliabile il ricorso a test più accurati per la valutazione della funzionalità renale (GFR) (1). Nei pazienti che presentino in corso di PRRT livelli di cellule circolanti del sangue inferiori a quelli misurati pre-PRRT è sempre consigliabile ridurre la dose somministrata ed ampliare l'intervallo interciclo. Invece, una prolungata (> di 2-3 mesi) tossicità ematologica (grado 3-4 WHO), può determinare un'interruzione del trattamento.

Alla fine della PRRT è consigliabile effettuare un emocromo ed i test di funzionalità epatica e renale ogni 8-12 settimane nel primo anno, e quindi ogni 6 mesi salvo indicazioni cliniche differenti. La valutazione della risposta alla PRRT deve comprendere la valutazione clinica, parametri biochimici, TC o MR e PET/SPET.

La valutazione morfologica della risposta va fatta secondo i criteri RECIST, WHO o SWOG; preferendo l'esame TC ed usando consistentemente sempre la stessa tecnica, anche se sono ben noti i limiti che tale approccio ha. Sulla scorta di dati come biologia del tumore, durata della malattia, etc. è suggerito effettuare la TC (o per casi specifici la RM) almeno ogni 3-6 mesi nel primo anno e successivamente ogni 6 mesi. L'*imaging* funzionale pur predicendo precocemente la risposta morfologica ed il destino della malattia, ha le stesse indicazioni di timing.

La progressione di malattia in corso di PRRT, valutata mediante *imaging* o sulla base delle condizioni cliniche del paziente, è più che un valido motivo per interrompere il trattamento. Il solo rialzo di marcatori sierici non costituisce invece una certa evidenza di progressione di

malattia, perché potrebbe essere determinata da lisi delle cellule tumorali come conseguenza della PRRT.

## RACCOMANDAZIONI

- **Generalmente la dose complessiva suggerita per la PRRT con  $^{177}\text{Lu}$ -DOTATE è tra 22 e 30GBq; la durata di un trattamento tra 6 e 8 mesi.**

LIVELLO DI EVIDENZA **II B**

GRADO DI RACCOMANDAZIONE **B**

**BIBLIOGRAFIA**

1. Bodei L, Mueller-Brand J, Baum RP, et al. The joint IAEA, EANM, and SNMMI practical guidance on peptide receptor radionuclide therapy (PRRT) in neuroendocrine tumours. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2013;40:800-816.
2. van Essen M, Krenning EP, Bakker WH, et al. Peptide receptor radionuclide therapy with <sup>177</sup>Lu-octreotate in patients with foregut carcinoid tumours of bronchial, gastric and thymic origin. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2007;34:1219-1227.
3. van Essen M, Krenning EP, Kam BL, et al. Salvage therapy with (<sup>177</sup>)Lu-octreotate in patients with bronchial and gastroenteropancreatic neuroendocrine tumors. *J Nucl Med*. 2010 Mar;51(3):383-90.
4. Villard L, Romer A, Marincek N, et al. Cohort study of somatostatin-based radiopeptide therapy with [(90)Y-DOTA]-TOC versus [(90)Y-DOTA]-TOC plus [(177)Lu-DOTA]-TOC in neuroendocrine cancers. *J Clin Oncol*. 2012;30:1100-6.
5. Kunikowska J, Królicki L, Hubalewska-Dydejczyk A, et al. Clinical results of radionuclide therapy of neuroendocrine tumours with 90Y-DOTATATE and tandem 90Y/177Lu-DOTATATE: which is a better therapy option? *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2011;38:1788-97.





## OTTIMIZZAZIONE DEL TRATTAMENTO IN PAZIENTI CON TUMORE POLMONARE IN ERA COVID-19

Nel dicembre 2019 una nuova affezione respiratoria determinante quadri atipici di polmonite interstiziale è stata identificata in Cina, nella regione di Wuhan. La causa è stata identificata nel Severe Acute Respiratory Syndrome coronavirus 2 (SARS-CoV2), determinante la patologia denominata CoronaVirus Disease 2019 (COVID-19) [1]. I primi casi isolati di infezione in Italia sono stati identificati il 30 gennaio 2020, mentre un primo focolaio epidemico è stato identificato a Codogno, nel lodigiano, il 21 febbraio 2020. A seguire, l'epidemia ha coinvolto tutte le regioni italiane e, contestualmente diversi Paesi nel mondo, fino alla dichiarazione di pandemia da parte dell'Organizzazione Mondiale della Sanità il 11 marzo 2020. Al 18 maggio 2020 i casi di contagio nel mondo sono 4.769.177, con 316.898 decessi accertati, ed un tasso di mortalità del 6.6%. In Italia, alla stessa data, i casi di infezione accertata sono 225.886, con 32.007 decessi (mortalità 14.2%) [2]. I pazienti oncologici, ed in particolare i pazienti con tumore del polmone, rappresentano una categoria a maggior rischio di sviluppare complicanze gravi da COVID-19 [3,4]. Diverse casistiche hanno infatti riportato un incremento della mortalità per COVID-19 nei pazienti con tumore del polmone [4,5], legato all'organo bersaglio condiviso, alla frequente concomitanza di storia di fumo, comorbidità cardiovascolari e/o respiratoria, all'età avanzata, all'impatto potenzialmente immunosoppressivo dei trattamenti oncologici attivi [6].

### **ESISTE UN TIMING PER LA TERAPIA RADIORECETTORIALE?**

Premessa la impossibilità al momento della stesura delle presenti linee guida, secondo le disposizioni governative, di attuare uno screening con tampone nasofaringeo in tutti i pazienti con tumore polmonare [6], una procedura adeguata di triage (misurazione della temperatura corporea e verifica anamnestica di sintomatologia sospetta o contatti sospetti o accertati per infezione da SARS-CoV2) per ciascun paziente oncologico che debba eseguire un accesso ospedaliero per finalità diagnostico/terapeutiche è fortemente raccomandata [7].

Al fine di ridurre al minimo il rischio di esposizione al virus SARS-CoV2 per i pazienti con tumore polmonare, è opportuno definire le categorie di intervento dilazionabili, tali quindi da ridurre gli accessi ospedalieri, da quelle non differibili.

Le **procedure diagnostiche**, sia di tipo radiologico che chirurgico, rientrano nella categoria della non differibilità. Infatti, se nel caso di una malattia tumorale polmonare avanzata la diagnosi si rende necessaria per attuare un trattamento palliativo ed evitare un peggioramento clinico in termini di sintomaticità del paziente, nella malattia in stadio precoce una diagnostica precoce consente un approccio terapeutico con finalità radicale. Un ritardo diagnostico, in entrambi i casi contemplati, determinerebbe una riduzione del rischio di mortalità legata al COVID-19, ma avrebbe un molto più alto impatto sulla mortalità e morbilità legata al cancro polmonare nel periodo successivo [8]. In questo contesto, un riscontro radiologico di una singola opacità polmonare non solida di diametro < 2 cm, con tempo di accrescimento stimato lento, in assenza di sintomatologia, potrebbe rappresentare una eccezione, ed un dilazionamento dell'accertamento diagnostico potrebbe essere considerato, previa una adeguata valutazione multidisciplinare ed in accordo con il paziente.

Allo stesso modo, la **chirurgia** non rappresenta un trattamento differibile per i pazienti con tumore polmonare allo stadio precoce, in particolare per tumori  $\geq T2$  o  $\geq N1$ . Uno studio britannico ha infatti dimostrato che un eventuale ritardo di 6 mesi nella chirurgia dei tumori polmonari potrebbe determinare una riduzione della sopravvivenza di oltre il 30% negli stadi II e III [8]. Inoltre, anche interventi chirurgici con finalità palliativa, ad esempio in pazienti con versamenti pleuro-pericardici sintomatici, non possono essere dilazionati. Un recente studio italiano condotto in regione Lombardia, ha evidenziato che, in pazienti candidati a chirurgia e asintomatici al **triage**, il 12.1% è risultato avere un tampone nasofaringeo positivo per SARS-CoV2 [9]. Sebbene l'elevata incidenza di tampone positivo in questo studio possa essere legata all'area geografica, vista la specificità delle complicanze polmonari, uno screening con tampone nasofaringeo è raccomandato in tutti i pazienti candidati ad un intervento chirurgico toracico resettivo maggiore

Per quanto riguarda i **trattamenti radioterapici**, le raccomandazioni delle società europea ed americana di radioterapia oncologica (ESTRO/ASTRO) riguardano la opportunità, quando possibile, di adottare regimi ipofrazionati, in modo tale da ridurre il numero degli accessi ospedalieri [10,11]. Con la stessa finalità, per quanto riguarda la radioterapia adiuvante post-operatoria, quando indicata, questa è dilazionabile al termine della eventuale chemioterapia adiuvante, o comunque fino a tre mesi dalla chirurgia [10]. La radioterapia nelle neoplasie polmonari localmente avanzate, vista l'obiettivo di trattamento radicale, non è da ritenersi differibile, così come non sono differibili trattamenti radianti con finalità palliativa, ad esempio a scopo antalgico o per la sindrome della vena cava superiore.

Nella valutazione della differibilità o meno dei trattamenti oncologici sistemici, molteplici aspetti clinici e terapeutici devono essere tenuti in considerazione. In primo luogo, il setting di trattamento definisce cinque diverse categorie di pazienti:

- **setting adiuvante**: tenendo in considerazione il limitato beneficio in sopravvivenza ottenuto dalla chemioterapia adiuvante [12], ancora maggiore attenzione va posta in corso di pandemia COVID-19 nella selezione dei pazienti da candidare a tale trattamento. In particolare, pazienti fragili per età, performance status e/o comorbidità, così come pazienti con tumori pT1-2 pN0, possono ragionevolmente essere esclusi dall'indicazione a chemioterapia adiuvante [11,13].

- **setting neoadiuvante**: vista la finalità del trattamento neoadiuvante, non sussistono ragioni di limitarne l'indicazione né di dilazionarne l'avvio, tenendo in considerazione anche che l'impostazione di una chemioterapia neoadiuvante consente di posporre una chirurgia maggiore, quindi procedura a più alto rischio infettivo e di complicanze [11,13].

- **setting localmente avanzato**: anche in questo setting, vista la potenziale finalità curativa, non vi è indicazione a dilazionare il trattamento chemioterapico previsto. Allo stesso modo, l'avvio della immunoterapia di consolidamento con durvalumab, quando indicata, deve avvenire entro 42 giorni dalla conclusione della chemio-radioterapia, al fine di rientrare nella finestra terapeutica che ha dimostrato efficacia nello studio registrativo [11,13,14].

- setting metastatico: nei pazienti con malattia metastatica, la necessità di trattamenti sistemici è guidata in primo luogo dall'aggressività dell'istologia e dal carico di malattia. Ne consegue quindi che trattamenti per istologie aggressive come il microcitoma (SCLC) o per tumori con malattia bulky o con alto carico di malattia determinanti sintomatologia clinica, non sono considerati dilazionabili. Allo stesso modo, per il potenziale impatto sulla sopravvivenza, non è rinviabile l'avvio di trattamenti di prima linea. L'avvio di terapie sistemiche di seconda linea è anch'esso preferibilmente non rinviabile, soprattutto in pazienti con progressione di malattia sintomatica [11,13].

Nello specifico, per quanto riguarda i trattamenti di tipo chemioterapico, regimi trisettimanali sono preferibili al fine di ridurre gli accessi ospedalieri, e l'adozione di una profilassi con fattori di crescita granulocitari è raccomandata, anche in regimi con potenzialità neutropenizzante intermedia, per ridurre al minimo il rischio immunosoppressivo e l'ospedalizzazione legati al trattamento [13].

Non vi sono ad oggi chiare evidenze che l'immunoterapia possa aggravare un quadro di COVID-19: in uno studio che ha valutato 69 pazienti con tumore polmonare ed infezione confermata da SARS-CoV2, la severità della patologia COVID-19 non sembra essere influenzata dalla esposizione a terapia con anti-PD-1 [15]. Tuttavia, la finalità di ridurre gli accessi ospedalieri rimane anche in questa categoria di pazienti, ed in quest'ottica, la recente approvazione della schedula di pembrolizumab con somministrazione ogni 6 settimane potrebbe essere considerata in pazienti selezionati (pazienti con beneficio clinico in trattamento da lungo termine). Allo stesso modo, visti i dati di sopravvivenza anche a lungo termine dei diversi studi di immunoterapia, sempre tenendo conto dell'eterogeneità degli studi stessi e delle molecole, l'interruzione del trattamento dopo il completamento dei due anni, appare ancor più ragionevole nel periodo pandemico, in assenza di limiti regolatori in Italia [16].

Nei pazienti in trattamento con inibitori tirosino-chinasici (TKI), interruzioni del trattamento stesso sono controindicate in assenza di motivazioni cliniche valide, in quanto potenzialmente a rischio di determinare un flare-up, tale da determinare un rapido peggioramento clinico [11,13]. Tuttavia, trattandosi di terapie orali, queste possono essere

consegnate al paziente mediante un delegato che acceda in ospedale al suo posto, o spedite al domicilio, compatibilmente con le possibilità organizzative delle singole strutture ospedaliere e territoriali, come consentito da una delibera AIFA adottata ad hoc nell'emergenza pandemica [11,13]. Nell'attuazione di un tale protocollo di trattamento, centrale diventa la gestione del paziente con l'ausilio della telemedicina, ovvero prevedendo comunque l'esecuzione di esami del sangue di controllo al domicilio, e contatti regolari con il paziente per indagare la compliance e la tolleranza al trattamento, nonché per identificare nuovi sintomi che richiedano una valutazione medica de visu o una rivalutazione strumentale anticipata.

- studi clinici: l'arruolamento di nuovi pazienti all'interno di studi clinici si è sicuramente ridotto nel periodo di emergenza pandemica, anche per disposizioni stesse degli sponsor, che sono intervenute in relazione alla preservazione della qualità del dato [11]. Quando l'arruolamento in studio clinico garantisce la migliore opzione di trattamento per il paziente, secondo la valutazione del clinico, questa possibilità non dovrebbe comunque essere esclusa. Per i pazienti in trattamento all'interno di studi clinici, la dilazione delle somministrazioni non è raccomandabile. Quando previsto dallo sponsor, è possibile valutare la spedizione di eventuali terapie orali al domicilio, nonché l'esecuzione di esami e procedure previste dallo studio vicino al domicilio del paziente, sempre in casi selezionati in cui sia accertabile lo stato clinico del paziente attraverso l'utilizzo della telemedicina [11,13].

**RACCOMANDAZIONI PER IL TRIAGE NEL PAZIENTE CON TUMORE POLMONARE**

<i>Informazione ed educazione del paziente</i>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- misure da adottare per la prevenzione del contagio</li> <li>- pronta identificazione e segnalazione di sintomi sospetti</li> <li>- potenziali rischi correlati alla somministrazione di trattamenti oncologici durante il periodo pandemico, in particolare in caso di infezione SARS-CoV2 misconosciuta</li> </ul>
<i>Pre-triage (prima dell'accesso ospedaliero)</i>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- verifica anamnestica dell'assenza di criteri clinici di infezione SARS-CoV2</li> <li>- verifica anamnestica dell'assenza di criteri di contatto con casi COVID-19</li> </ul>
<i>Triage (al momento dell'accesso ospedaliero)</i>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- misurazione della temperatura corporea</li> <li>- valutazione clinico-anamnestica di criteri di infezione o Contatto COVID-19</li> </ul>
<i>Contatto con MMG</i>	Per tutti i casi identificati come sospetti in corso di triage, per la continuità di cura e gestione domiciliare del paziente temporaneamente escluso dall'accesso ospedaliero

**RACCOMANDAZIONI PER LO STADIO PRECOCE E LOCALMENTE AVANZATO (I-III)**

<i>Procedure diagnostiche</i>	NON modificare rispetto allo standard	
<i>Terapia chirurgica</i>	NON modificare rispetto allo standard	Eseguire <u>tampone naso-faringeo di screening</u> prima di ogni intervento chirurgico maggiore resettivo polmonare
<i>Radioterapia definitiva</i>	NON modificare rispetto allo standard	
<i>Chemioterapia adiuvante</i>	NON modificare rispetto allo standard	Pazienti fragili (PS, età, comorbidità) / pazienti con pT1-2pN0: eseguire <u>valutazione rischio/beneficio</u> per ogni singolo paziente, per confermare o escludere l'indicazione terapeutica
<i>Chemioterapia neoadiuvante</i>	NON modificare rispetto allo standard	
<i>Immunoterapia di consolidamento</i>	NON modificare rispetto allo standard	

**RACCOMANDAZIONI PER LO STADIO IV**

<i>Procedure diagnostiche</i>	NON modificare rispetto allo standard	
<i>Chirurgia palliativa</i>	NON modificare rispetto allo standard	
<i>Radioterapia palliativa</i>	NON modificare rispetto allo standard	
<i>Chemioterapia</i>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Avvio I linea: NON modificare rispetto allo standard</li> <li>• Avvio II linea in paziente sintomatico o con istologia aggressiva o con alto carico di malattia: NON modificare rispetto allo standard</li> </ul>	Considerare l'utilizzo di G-CSF anche in regimi di trattamento con rischio intermedio di neutropenia
<i>Chemio-immunoterapia</i>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Avvio I linea: NON modificare rispetto allo standard</li> </ul>	Considerare l'utilizzo di G-CSF
<i>Immunoterapia</i>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Avvio I linea: NON modificare</li> <li>• Avvio II linea in paziente sintomatico o con alto carico di malattia: NON modificare rispetto allo standard</li> </ul>	Considerare STOP dopo 2 anni di trattamento
<i>TKI</i>	NON modificare rispetto allo standard NON sospendere in assenza di motivazioni cliniche (PS, età, comorbidità)	Se possibile, valutare consegna del farmaco ad un delegato o spedizione al domicilio, soprattutto in pazienti fragili

**BIBLIOGRAFIA**

1. Carbone M, Green JB, Bucci EM, et al. Editorial: coronaviruses: facts, myths and hypotheses. J Thorac Oncol. 2020. DOI: 10.1016/j.jtho.2020.02.024.
2. <https://coronavirus.jhu.edu/map.html>. Last accessed 18 May 2020
3. Liang W, Guan W, Chen R, et al. Cancer Patients in SARS-CoV2 infection: a nationwide analysis in China. Lancet Oncol 2020; 21(3): 335-337. DOI: 10.1016/S1470-2045(20)30096-6
4. Dai M, Liu D, Liu M, et al. Patients with cancer appear more vulnerable to SARS-COV-2: a multi-center study during the COVID-19 outbreak. Cancer Discov 2020 DOI: 10.1158/2159-8290.CD-20-0422
5. Mehta V, Goel S, Kabarriti R, et al. Case Fatality Rate of Cancer Patients with COVID-19 in a New York Hospital System. Cancer Discov 2020 DOI: 10.1158/2159-8290.CD-20-0516
6. Passaro A, Peters S, Mok TSK, et al. Testing for COVID-19 in lung cancer patients. Ann Oncol. 2020 Apr 9. pii: S0923-7534(20)39293-0. DOI: 10.1016/j.annonc.2020.04.002
7. de Marinis F, Attili I, Morganti S, et al. Results of Multilevel Containment Measures to Better Protect Lung Cancer Patients From COVID-19: The IEO Model. Front Oncol. 2020 Apr 22; 10:665. DOI: 10.3389/fonc.2020.00665.

8. Sud A, Jones ME, Broggio J, et al. Collateral damage: the impact on cancer outcomes of the COVID-19 pandemic. medRxiv 2020.04.21.20073833; doi: <https://doi.org/10.1101/2020.04.21.20073833>
9. Bertolaccini L, Spaggiari L, Thoracic Surgical Oncology in Lombardy: How to Do It During COVID-19 Time? *The Annals of Thoracic Surgery* (2020), doi: <https://doi.org/10.1016/j.athoracsur.2020.05.008>
10. Guckenberger M, Belka C, Bezjak A, et al. Practice recommendations for lung cancer radiotherapy during the COVID-19 pandemic: An ESTRO-ASTRO consensus statement. *Radiotherapy and Oncology* 2020; DOI: 10.1016/j.radonc.2020.04.001
11. Dingemans AMC, Soo RA, Jazieh AR, et al. Treatment guidance for lung cancer patients during the COVID-19 pandemic. *Journal of Thoracic Oncology* 2020 (Article in press). DOI: 10.1016/j.jtho.2020.05.001
12. Pignon JP, Tribodet H, Scagliotti GV, et al. Lung adjuvant cisplatin evaluation: a pooled analysis by the LACE Collaborative Group. *J Clin Oncol* 2008 Jul 20;26(21):3552-9. DOI: 10.1200/JCO.2007.13.9030.
13. ESMO MANAGEMENT AND TREATMENT ADAPTED RECOMMENDATIONS IN THE COVID-19 ERA: LUNG CANCER. <https://www.esmo.org/guidelines/cancer-patient-management-during-the-covid-19-pandemic/lung-cancer-in-the-covid-19-era>. Last accessed 18 May 2020
14. Antonia SJ, Villegas A, Daniel D, Vicente D, Murakami S, Hui R, et al. Overall Survival with Durvalumab after Chemoradiotherapy in Stage III NSCLC. *N Engl J Med*. 2018;379(24):2342-50. DOI: 10.1056/NEJMoa1809697
15. Luo J, Rizvi H, Egger JV, et al. Impact of PD-1 blockade on severity of COVID-19 in patients with lung cancers. *Cancer Discov* 2020. DOI: 10.1158/2159-8290.CD-20-0596





## APPENDICE

TNM

512

CRITERI DEI LIVELLI DI EVIDENZA

514

TABELLA 1. TNM VIII Edizione [1-3]

Indici	Sottogruppi	Definizione
<b>T</b> <b>Tumore primitivo</b>	T	Tumore primitivo
	TX	Il tumore primitivo non può essere definito, oppure ne è provata l'esistenza per la presenza di cellule tumorali nell'escreato o nel liquido di lavaggio bronchiale, ma non è visualizzato con le tecniche per immagini o con la broncoscopia
	T0	Assenza di evidenza del tumore primitivo
	Tis	Carcinoma in situ
	T1	Tumore di 3 cm o meno nella sua dimensione massima, circondato da polmone o da pleura viscerale, e alla broncoscopia non si rilevano segni di invasione più prossimale del bronco lobare (bronco principale non interessato da malattia)
	T1a(mi)	Adenocarcinoma minimamente invasivo
	T1a	Tumore non superiore a 1 cm nella dimensione maggiore
	T1b	Tumore superiore a 1 cm ma non superiore a 2 cm nella dimensione maggiore
	T1c	Tumore superiore a 2 cm ma non superiore a 3 cm nella dimensione maggiore
	T2	Tumore superiore a 3 centimetri ma non superiore a 5 cm, o tumore con una qualunque delle seguenti caratteristiche: <ul style="list-style-type: none"> <li>• Interessamento del bronco principale indipendentemente dalla distanza dalla carena ma senza coinvolgimento della carena</li> <li>• Invasione della pleura viscerale</li> <li>• Associazione ad atelettasia o polmonite ostruttiva che si estende alla regione ilare, che coinvolge in parte o tutto il polmone</li> </ul>
	T2a	Tumore superiore a 3 cm ma non superiore a 4 cm nel diametro maggiore
	T2b	Tumore superiore a 4 cm ma non superiore a 5 cm nel diametro maggiore
	T3	Tumore superiore a 5 cm ma non superiore a 7 cm nel diametro maggiore o associato a nodulo(i) neoplastici separati nello stesso lobo del tumore primitivo o che invade direttamente una delle seguenti strutture: parete toracica (inclusa la pleura parietale ed i tumori del solco superiore), nervo frenico, pericardio parietale
	T4	Tumore superiore a 7 cm nel diametro maggiore o associato a nodulo(i) separato(i) in un lobo ipsilaterale ma differente rispetto al lobo del tumore primitivo o che invade direttamente una delle seguenti strutture: diaframma, mediastino, cuore, grandi vasi, trachea, nervo laringeo ricorrente, esofago, corpo vertebrale, carena

Indici	Sottogruppi	Definizione
<b>N</b> <b>Linfonodi</b> <b>Loco-Regionali</b>	NX	I linfonodi regionali non possono essere valutati
	N0	Assenza di metastasi nei linfonodi regionali
	N1	Metastasi nei linfonodi peribronchiali e/o ilari ipsilaterali e intrapolmonari, incluso il coinvolgimento per estensione diretta
	N2	Metastasi nei linfonodi mediastinici e/o sottocarenali ipsilaterali
	N3	Metastasi nei linfonodi mediastinici controlaterali, ilari controlaterali, scaleni ipsi- o contro-laterali, sovraclaveari
<b>M</b> <b>Metastasi</b> <b>a distanza</b>	M0	Assenza di metastasi a distanza
	M1a	Noduli tumorali in un lobo controlaterale rispetto al tumore primitivo; tumore con noduli pleurici o versamento neoplastico pleurico o pericardico
	M1b	Singola metastasi extratoracica
	M1c	Metastasi a distanza

## RAGGRUPPAMENTO IN STADI VIII EDIZIONE [4]

Stadio	T	N	M
<b>Stadio IA1</b>	T1a(mi)	N0	M0
	T1a	N0	M0
<b>Stadio IA2</b>	T1b	N0	M0
<b>Stadio IA3</b>	T1c	N0	M0
<b>Stadio IB</b>	T2a	N0	M0
<b>Stadio IIA</b>	T2b	N0	M0
<b>Stadio IIB</b>	T1a, b, c	N1	M0
	T2a, b	N1	M0
	T2b	N1	M0
	T3	N0	M0
<b>Stadio IIIA</b>	T1a, b, c	N2	M0
	T2a, b	N2	M0
	T3	N1	M0
	T4	N1	M0
<b>Stadio IIIB</b>	T1a, b, c	N3	M0
	T2a, b	N3	M0
	T3	N2	M0
	T4	N2	M0
<b>Stadio IIIC</b>	T3	N3	M0
	T4	N3	M0
<b>Stadio IVA</b>	Qualunque T	Qualunque N	M1a
	Qualunque T	Qualunque N	M1b
<b>Stadio IVB</b>	Qualunque T	Qualunque N	M1c

## METODO DI CLASSIFICAZIONE DELLE EVIDENZE E DELLE RACCOMANDAZIONI

LIVELLO DI EVIDENZA	Le informazioni sono...	GRADO DI RACCOMANDAZIONE
<b>Ia</b>	.. derivate da revisioni sistematiche o meta-analisi di TCR	<b>A</b>
<b>Ib</b>	.. derivate da almeno un TCR ben condotto	
<b>Ila</b>	.. derivate da almeno uno studio clinico prospettico di buona qualità	<b>B</b>
<b>Ilb</b>	.. derivate da altri tipi di studi prospettici di minor qualità	
<b>III</b>	.. derivate da studi retrospettivi di buona qualità	
<b>IV</b>	.. basate unicamente su opinione di esperti	<b>C</b>

*Agency for Health Care Policy and Research 1992*

TRC: Trial Clinico Randomizzato

**BIBLIOGRAFIA**

1. Rami-Porta R, Bolejack V, Crowley J, et al. The IASLC Lung Cancer Staging Project: proposals for the revisions of the T descriptors in the forthcoming eighth edition of the TNM classification for Lung Cancer. *J Thorac Oncol.* 2015;10:990-1003.
2. Asamura H, Chansky K, Crowley J, et al. The International Association for the Study of Lung Cancer Lung Cancer Staging Project: proposals for the revisions of the N descriptors in the forthcoming eighth edition of the TNM classification for Lung Cancer. *J Thorac Oncol.* 2015;10:1675-1684.
3. Eberhardt WE, Mitchell A, Crowley J, et al. The IASLC Lung Cancer Staging Project: proposals for the revisions of the M descriptors in the forthcoming eighth edition of the TNM classification for Lung Cancer. *J Thorac Oncol.* 2015;10:1515-22.
4. Goldstraw P, Chansky K, Crowley J, et al. The IASLC Lung Cancer Staging Project: proposals for the revisions of the TNM stage groupings in the forthcoming (eighth) edition of the TNM classification for Lung Cancer. *J Thorac Oncol* 2016;11:39-51.

PROGETTO EDITORIALE A CURA DI



Scientific Organizing Service

© Copyright SOS Scientific Organizing Service Srl - 2020

Tutti i diritti sono riservati. E' vietata la riproduzione parziale o totale dei contenuti attraverso qualsiasi mezzo, elettronico o meccanico, incluse le fotocopie, la registrazione, la memorizzazione e il successivo utilizzo dei dati, senza l'esplicito consenso scritto di Scientific Organizing Service Srl - Roma.

Progetto grafico a cura di Fabrizio Piersanti

Aggiornamento ed editing al 26.06.2020