



LINEE GUIDA 2021 PER IL TRATTAMENTO DEL MICROCITOMA POLMONARE

110

TRATTAMENTO DEL MICROCITOMA POLMONARE IN STADIO LIMITATO

110

CHEMIOTERAPIA NELLO STADIO LIMITATO

111

RADIOTERAPIA TORACICA NELLO STADIO LIMITATO

115

TERAPIA DI MANTENIMENTO NELLO STADIO LIMITATO

117

APPROCCIO AL 'VERY LIMITED STAGE' SCLC

119

IRRADIAZIONE PROFILATTICA DELL'ENCEFALO (PCI)
NELLO STADIO LIMITATO





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 [153]. 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 [154]. 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.

TRATTAMENTO DEL MICROCITOMA POLMONARE IN STADIO LIMITATO

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

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

CHEMIOTERAPIA NELLO STADIO LIMITATO

Il trattamento standard nei pazienti con carcinoma del polmone a piccole cellule con malattia limitata (SCLC-LD) e con buon performance status (PS ECOG 0-1) è la chemio-radioterapia concomitante con cisplatino ed etoposide [8-12].

Questo approccio si basa sui dati di metanalisi che, pubblicate nei primi anni '90, hanno dimostrato che l'impiego della radioterapia nella malattia limitata determina un significativo beneficio, non solo in termini di progressione di malattia locale, ma anche di sopravvivenza globale (overall survival - OS) [9, 10]. Lo schema di chemioterapia attualmente più impiegato, in considerazione dell'evidenza disponibile, è la combinazione di cisplatino ed etoposide. Tale schema si è dimostrato superiore, in uno studio randomizzato di fase III, rispetto alla combinazione a 3 farmaci comprendente ciclofosfamide, epirubicina e vincristina [13]. La combinazione contenente antracicline era stata largamente impiegata negli anni precedenti. Va sottolineato che lo studio prevedeva l'inserimento sia di pazienti in stadio limitato che di pazienti con malattia estesa (ED). In totale, sono stati randomizzati 436 pazienti, dei quali quasi la metà (n = 214) presentavano LD, mentre i rimanenti 222 avevano ED. I pazienti assegnati alla combinazione a 2 farmaci ricevevano cinque cicli con etoposide alla dose di 100 mg/m² per via endovenosa al giorno 1, cisplatino alla dose di 75 mg/m² sempre al giorno 1, seguiti da etoposide alla dose di 200 mg/m² per via orale nei giorni 2-4, ogni 3 settimane. I pazienti assegnati alla combinazione a 3 farmaci ricevevano invece cinque cicli di epirubicina, alla dose di 50 mg/m², ciclofosfamide, alla dose di 1000 mg/m² e vincristina, alla dose di 2 mg/m², al giorno 1, ogni 3 settimane. Il protocollo prevedeva che i pazienti LD ricevessero radioterapia concomitante al terzo ciclo di chemioterapia, e che quelli che ottenevano risposta completa eseguissero



radioterapia encefalica profilattica. Il risultato dello studio favorisce la combinazione di cisplatino ed etoposide, specialmente nel sottogruppo di pazienti LD. In particolare, la percentuale di pazienti vivi a 2 e a 5 anni risultava, nell'intera popolazione migliore nel braccio trattato con cisplatino ed etoposide. Nel sottogruppo di pazienti LD, la sopravvivenza globale risultava significativamente migliore per la combinazione di cisplatino ed etoposide, mentre non si evidenziavano differenze significative nei pazienti ED. Per quanto riguarda la possibilità di impiegare il carboplatino invece del cisplatino, l'evidenza disponibile indica che i due farmaci, negli studi in cui sono stati impiegati come parte di un trattamento di combinazione per i pazienti con microcitoma, differiscono per il profilo di tossicità ma hanno prodotto risultati sostanzialmente sovrapponibili in termini di efficacia [14, 15]. 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. Non è possibile, pertanto, 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

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

LIVELLO DI EVIDENZA IIA

GRADO DI RACCOMANDAZIONE A



RADIOTERAPIA TORACICA NELLO STADIO LIMITATO

L'irradiazione toracica fino alla dose di 45 Gy con 2 frazioni giornaliere di 1.5 Gy (bid) è il regime radioterapico di riferimento quando possibile con la chemioterapia concomitante.

Questo è quanto riportato dallo studio randomizzato INT-0096 [16], condotto su 417 pazienti sottoposti ad un trattamento chemioterapico con cisplatino/etoposide concomitante a radioterapia con frazionamento accelerato 45 Gy (30 frazioni da 1.5 Gy bid) o con frazionamento convenzionale di 45 Gy (25 frazioni giornaliere di 1.8 Gy). In questo studio si è evidenziato un incremento significativo della mediana di sopravvivenza nel braccio bid (23 versus 19 mesi; $p = 0.04$) con solo modesto incremento della tossicità acuta (specie esofagiti di grado 3: 27% versus 11%). E' evidente però che i due bracci di radioterapia differiscono notevolmente per la dose totale, che nonostante sia la stessa (45 Gy), è da considerare superiore nel braccio bid in cui la BED (biological equivalent dose) risultante è di 51 Gy versus 45 Gy. Tale dose non è solo evidentemente maggiore, ma anche particolarmente efficace per le caratteristiche radiobiologiche delle cellule del SCLC, che presentano scarsa capacità di recupero del danno subletale e pertanto particolare sensibilità ai frazionamenti multipli giornalieri. Nel caso di frazionamento convenzionale giornaliero per raggiungere risultati comparabili al regime accelerato di 45 Gy, dovrebbero essere impiegate dosi di almeno 50.4 Gy, fino a 60 Gy ed oltre, sempre con chemioterapia concomitante [17-19]. 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 [20]. Nel successivo studio di fase II [21] 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 [22]. 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. 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, 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, laddove una metanalisi basata su dati individuali dei pazienti ha dimostrato un incremento della sopravvivenza nei pazienti che ricevevano radioterapia precoce senza riduzioni o dilazioni di dose del trattamento chemioterapico associato (HR 0.79, 95% CI 0.69-0.91) [23, 24]. Motivi di natura biologica fanno certamente preferire la radioterapia erogata precocemente nel corso della chemioterapia (selezione di cloni resistenti, ripopolamento accelerato, sinergismo e radiosensibilizzazione). 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 [25] bisogna irradiare la neoplasia primitiva ed i linfonodi patologici evidenti al momento della stadiazione (definiti alla PET o con evidenza cito-istologica positiva, o se > 1.5 cm alla TC) con un margine di 1 cm sul piano trasverso, e 2 cm sul piano sagittale. La riduzione dei campi di irradiazione anche in corso di trattamento con sovradosaggio dei residui neoplastici, (adaptive radiation therapy - ART) analogamente alla strategia adottata nel NSCLC, è derivata sia dall'osservazione della bassa frequenza di recidiva loco-regionale nelle stazioni linfonodali non coinvolte alla diagnosi, che dall'evidenza che la recidiva di malattia si presenta per lo più nel contesto del volume di radioterapia (30% "in-field", 20% "infield recurrence and extraregional") [26]. 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 sopraclavareare in pazienti con malattia del lobo superiore, perché in questo caso l'eventuale tossicità aggiuntiva sarebbe poco rilevante [27]. Nei casi in cui la chemioterapia sia stata iniziata prima dell'avvio della radioterapia per almeno 2 cicli, il volume neoplastico da irradiare in corrispondenza della sede del T è quello evidenziato alla ristadiatione dopo il "debulking" dovuto alla chemioterapia, ma vanno comprese nel volume bersaglio tutte le stazioni (ma non i volumi) linfonodali metastatiche all'esordio, anche quelle negativizzate alla TC e/o alla PET di ristadiatione. Tale evidenza emerge dallo studio condotto su 191 pazienti con SCLC-LD ed in risposta dopo induzione in cui non sono state riscontrate differenze nella sopravvivenza e nel controllo locale di malattia in relazione all'estensione del volume target (pre- o postchemioterapia) [27], ma anche da studi più recenti che dimostrano che la riduzione "correttamente" eseguita dei volumi non implica incremento delle recidive locali [28]. 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 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 [29]. Questo lascia ritenere che la PET sia più accurata rispetto alla diagnostica morfologica nell'identificazione delle linfadenopatie mediastiniche e sopraclavari 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 [30], 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.*

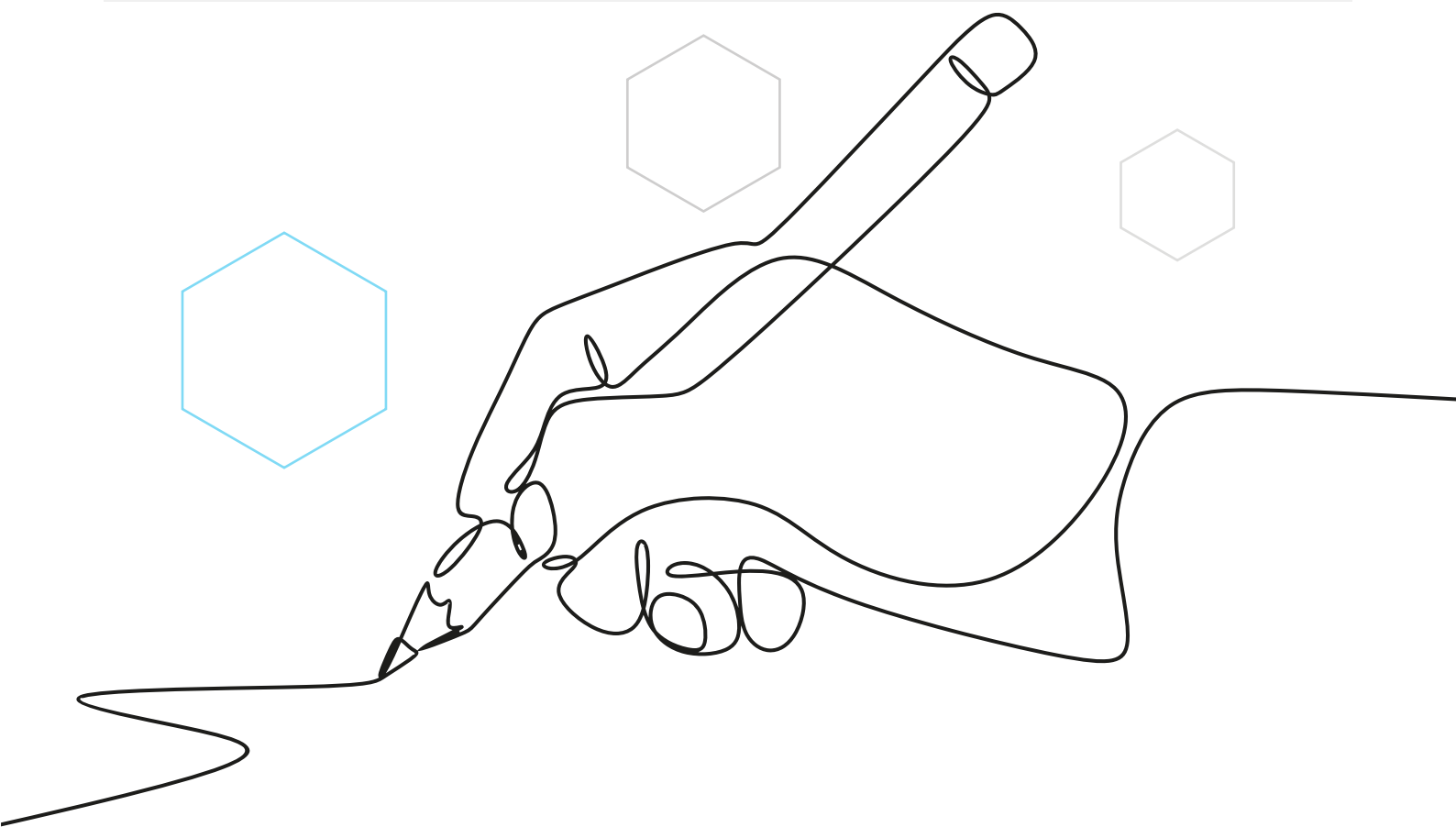
LIVELLO DI EVIDENZA IB

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





TERAPIA DI MANTENIMENTO NELLO STADIO LIMITATO

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

Il carcinoma del polmone a piccole cellule (SCLC) è caratterizzato da un decorso clinico molto aggressivo, e da una rapida crescita tumorale con precoce ed elevato potere metastatico. Purtroppo, nonostante la sua elevata chemio- e radio-sensibilità, la maggior parte dei pazienti recidiva dopo una risposta al trattamento di I linea [31]. Per superare questa chemio-resistenza, sono state valutate diverse strategie terapeutiche e tra queste la terapia di mantenimento/consolidamento. Una metanalisi dei dati pubblicati in letteratura sul ruolo della chemioterapia di mantenimento/consolidamento nel SCLC ha considerato 14 studi randomizzati per un totale di 2.550 pazienti. E' stato riportato un prolungamento della sopravvivenza nel braccio dei pazienti sottoposti a chemioterapia di mantenimento/consolidamento rispetto al braccio di controllo. In particolare, la sopravvivenza ad 1 anno è incrementata del 9% passando dal 30 al 39%, mentre a 2 anni l'incremento è stato del 4% (dal 10 al 14%). L'odds ratio (OR) per la sopravvivenza ad 1 e 2 anni è stato rispettivamente di 0.67 (95% CI 0.56-0.79; $p = 0.001$) e 0.67 (95% CI 0.53-0.86; $p = 0.001$). Anche la sopravvivenza libera da progressione (PFS) ad 1 e 2 anni è stata migliore per il braccio sottoposto a chemioterapia di mantenimento/consolidamento, con OR di 0.49 (95% CI 0.37-0.63; $p = 0.001$) e 0.64 (95% CI 0.45-0.92; $p = 0.015$), rispettivamente. Diversi studi inclusi in questa metanalisi hanno, però, riportato un aumento della tossicità a sfavore di tale approccio chemioterapico [32]. Oltre alla chemioterapia, anche gli agenti biologici sono stati sperimentati come terapia di mantenimento/consolidamento. Una metanalisi ha incluso 9 studi randomizzati che valutavano la terapia di mantenimento con farmaco biologico per un totale di 1.385 pazienti. Nessuna differenza è stata riscontrata in termini di OS, obiettivo primario, tra mantenimento attivo e placebo (HR 1.02, 95% CI 0.91- 1.15; $p = 0.69$) [33]. Una metanalisi dei dati pubblicati in letteratura ha cercato di delineare un quadro completo dell'efficacia, in termini di sopravvivenza mediana (OS) e PFS, della terapia di mantenimento/consolidamento sia relativa all'insieme dei diversi trattamenti farmacologici che agli specifici gruppi di terapia (chemioterapia, interferone-alfa, interferone gamma, e altri farmaci biologici) per valutarne un possibile differente impatto su questi parametri. Sono stati inclusi nell'analisi 21 studi clinici randomizzati di cui 11 impiegavano la chemioterapia come trattamento di mantenimento/consolidamento, 6 studi impiegavano gli interferoni (4 studi l'interferone-alfa e 2 l'interferone-gamma), e 4 studi altri agenti biologici. Complessivamente, la terapia di mantenimento/consolidamento non ha riportato alcun vantaggio in OS (HR 0.93, intervallo di confidenza al 95% 0.87-1.00; $p = 0.05$) o in PFS (HR 0.98, intervallo di confidenza al 95% 0.91-1.06; $p = 0.63$). Tuttavia, una riduzione statisticamente significativa della mortalità è stata riportata negli studi in cui veniva utilizzata la chemioterapia (HR 0.89, intervallo di confidenza al 95% 0.81-0.98; $p = 0.02$) e l'interferone-alfa (HR 0.78, intervallo di confidenza al 95% 0.64-0.96; $p = 0.02$). In base al valore degli HR, il vantaggio in OS è di 2 settimane per la chemioterapia e di 3.5 settimane per l'interferone-alfa. Questi dati corrispondono ad un miglioramento assoluto in sopravvivenza ad 1 anno del 4% (dal 30 al 34 %) per la chemioterapia e del 9% (dal 30 al 39 %) per l'interferone-alfa. I risultati di questa metanalisi sono però gravati da un elevato valore del test di eterogeneità che potrebbe dipendere dalla diversità dei farmaci impiegati nella terapia di mantenimento/consolidamento ma anche dalla tipologia dei pazienti trattati. Infatti, in alcuni studi erano arruolati solo i pazienti che avevano avuto una risposta parziale o completa alla terapia di induzione mentre in altri erano candidati solo quelli che non avevano una progressione di malattia. Inoltre, alcuni studi hanno randomizzato solo i pazienti con malattia limitata, altri solo pazienti con malattia estesa, ed altri ancora entrambi. Per quanto concerne la tossicità, la tollerabilità



alla chemioterapia è sembrata in qualche modo migliore rispetto agli altri agenti, probabilmente perché sulla chemioterapia somministrata nel SCLC sono stati condotti molti studi con una ben nota attività ed un profilo di sicurezza che sono risultati più facili da gestire rispetto agli altri gruppi di farmaci [34].

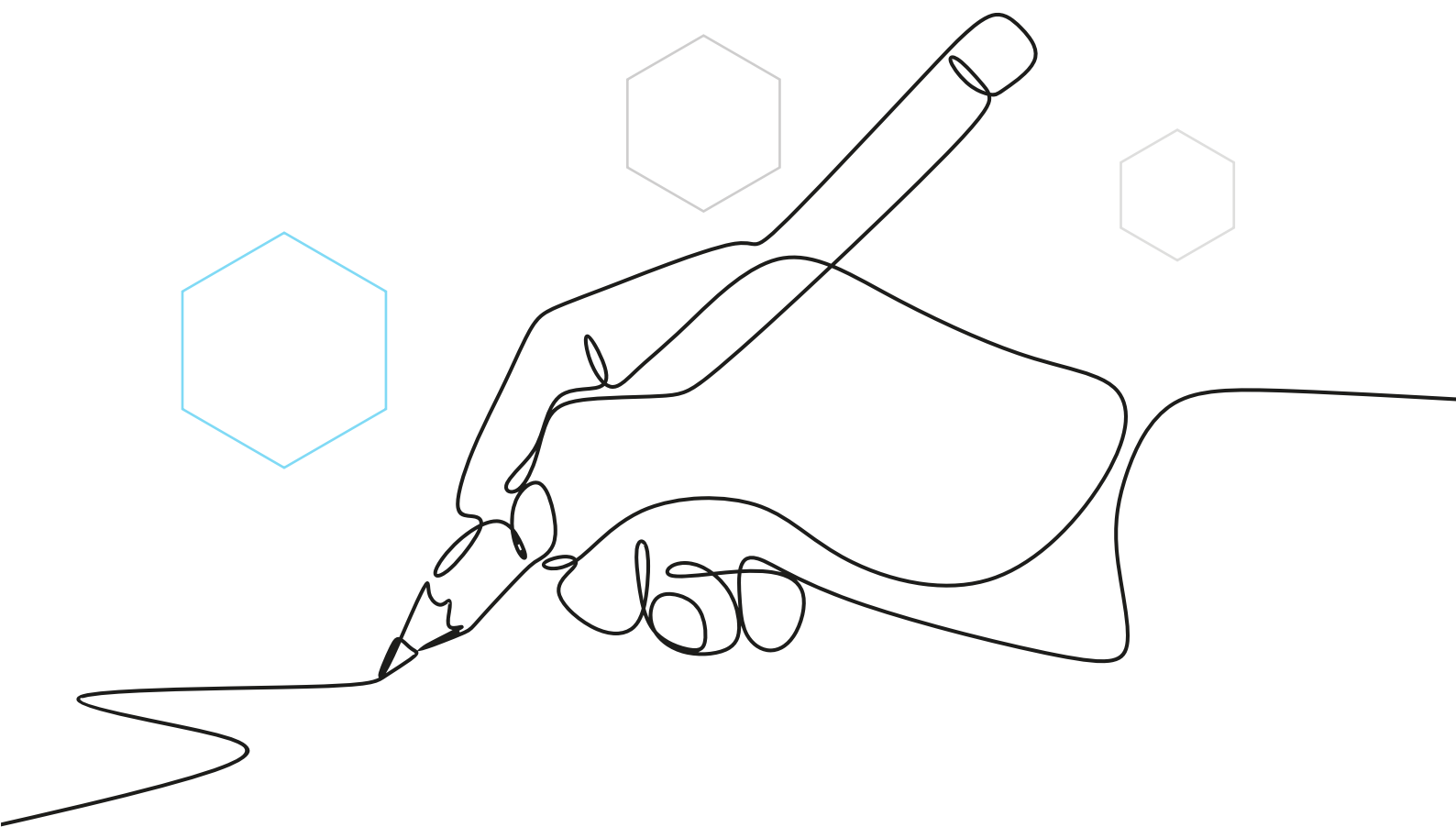
Il ruolo dell'immunoterapia nel setting di mantenimento del SCLC-LD non è stato ancora definito, con uno studio randomizzato di fase II, STIMULI, in cui l'aggiunta di una terapia di mantenimento con nivolumab ed ipilimumab dopo chemio-radioterapia nello stadio limitato non ha dimostrato alcun vantaggio in termini di OS e PFS [35]. Sono in corso diversi studi di fase III in questo setting, tra cui l'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 [36, 37].

RACCOMANDAZIONI

- *Nei pazienti affetti da SCLC con malattia limitata, 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





APPROCCIO AL 'VERY LIMITED STAGE' SCLC

Un sottogruppo particolare di pazienti con microcitoma polmonare limitato è rappresentato dal 'very limited stage', che si identifica nei tumori T1-T2 N0-N1 M0, riguardanti il 5% dei pazienti affetti da SCLC. In questi pazienti è stato osservato un outcome nettamente più favorevole rispetto ai tumori N2-N3, con una sopravvivenza a 5 anni di circa il 50% [38-41]. In questo setting, una recente metanalisi Cochrane ha concluso che non vi siano sufficienti evidenze a supporto dell'utilizzo della chirurgia [42]. Shields et al. [43] ha valutato una serie di 148 pazienti sottoposti a resezione curativa per SCLC-LD: un gruppo di pazienti che avevano ricevuto chemioterapia adiuvante (n = 80) è stato comparato con un gruppo di pazienti sottoposti soltanto a chirurgia resettiva (n = 68). In questo studio la sopravvivenza globale è stata del 23% a 5 anni. Lo stadio I presentava la migliore prognosi a lungo termine (circa il 60% a 5 anni) mentre la presenza di un interessamento linfonodale ilare (N1) riduceva la sopravvivenza del 50%. Il ruolo controverso della chirurgia nei pazienti con T1-2 N1 è stato valutato prospetticamente dal Lung Cancer Study Group [44] in uno studio randomizzato, in cui erano esclusi i pazienti allo stadio I. I pazienti sono stati trattati inizialmente con 5 cicli di chemioterapia secondo lo schema CAV (ciclofosfamide, adriamicina, vincristina). I pazienti con risposta clinico-radiologica sono stati poi randomizzati in due gruppi: chirurgia versus no chirurgia ricevendo tutti un trattamento radioterapico toracico ed encefalico. Tale studio ha dimostrato l'assenza di differenza in termini di sopravvivenza tra i due gruppi. La sopravvivenza mediana dell'intera popolazione è stata di 15 mesi mentre il tasso di sopravvivenza a 2 anni è stato del 20%. Un'analisi retrospettiva ha riportato i risultati su 8791 pazienti affetti da SCLC-LD di cui 915 (10.4%) erano stati sottoposti a chirurgia. I pazienti operati hanno riportato una migliore sopravvivenza rispetto al gruppo che era stato trattato con radio-chemioterapia [45]. Sovrapponibili i risultati di uno studio retrospettivo del National Cancer Database, in cui 507 pazienti con SCLC allo stadio I/II sottoposti a chirurgia e chemioterapia adiuvante sono stati confrontati con un gruppo di pazienti che hanno ricevuto chemio-radioterapia: la OS mediana è stata di 48.6 mesi nei pazienti operati e 28.7 mesi nei pazienti sottoposti a trattamento standard ($p < 0.0001$), [46] con una sopravvivenza a 5 anni dei pazienti sottoposti a resezione radicale del 47% [47].

Ulteriori analisi hanno confermato l'efficacia di un trattamento chemioterapico adiuvante negli stadi precoci di malattia [43, 48] evidenziando un miglioramento della sopravvivenza a lungo termine.

Per tali osservazioni, un approccio chirurgico è ipotizzabile in questo sottogruppo di pazienti, previa stadiazione completa e mediastinica adeguata, includente tomografia computerizzata (TC) torace ed addome con mezzo di contrasto, TC o risonanza magnetica nucleare (RMN) dell'encefalo e tomografia ad emissione di positroni (PET) total-body. Tale valutazione deve essere completata da broncoscopia, test di funzionalità polmonare e cardiologica per la stima del rischio chirurgico. Sebbene non vi siano chiare linee guida relative al ruolo della mediastinoscopia nello SCLC, tale procedura dovrebbe essere inclusa nella stadiazione preoperatoria. Va comunque considerata la problematica relativa ai tempi necessari per la procedura mediastinoscopia pre-intervento e i tempi di raddoppiamento brevi dello SCLC. In caso di SCLC diagnosticato durante la toracotomia la procedura chirurgica dipenderà dall'estensione della malattia (presenza di singolo nodulo periferico in assenza di adenopatie metastatiche o lesione centrale con coinvolgimento linfonodale ilare). In caso di T1-2N0 SCLC la lobectomia con linfadenectomia appare la procedura di scelta [45]. Il trattamento chirurgico deve essere seguito da una chemioterapia adiuvante per 4 cicli.



RACCOMANDAZIONI

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

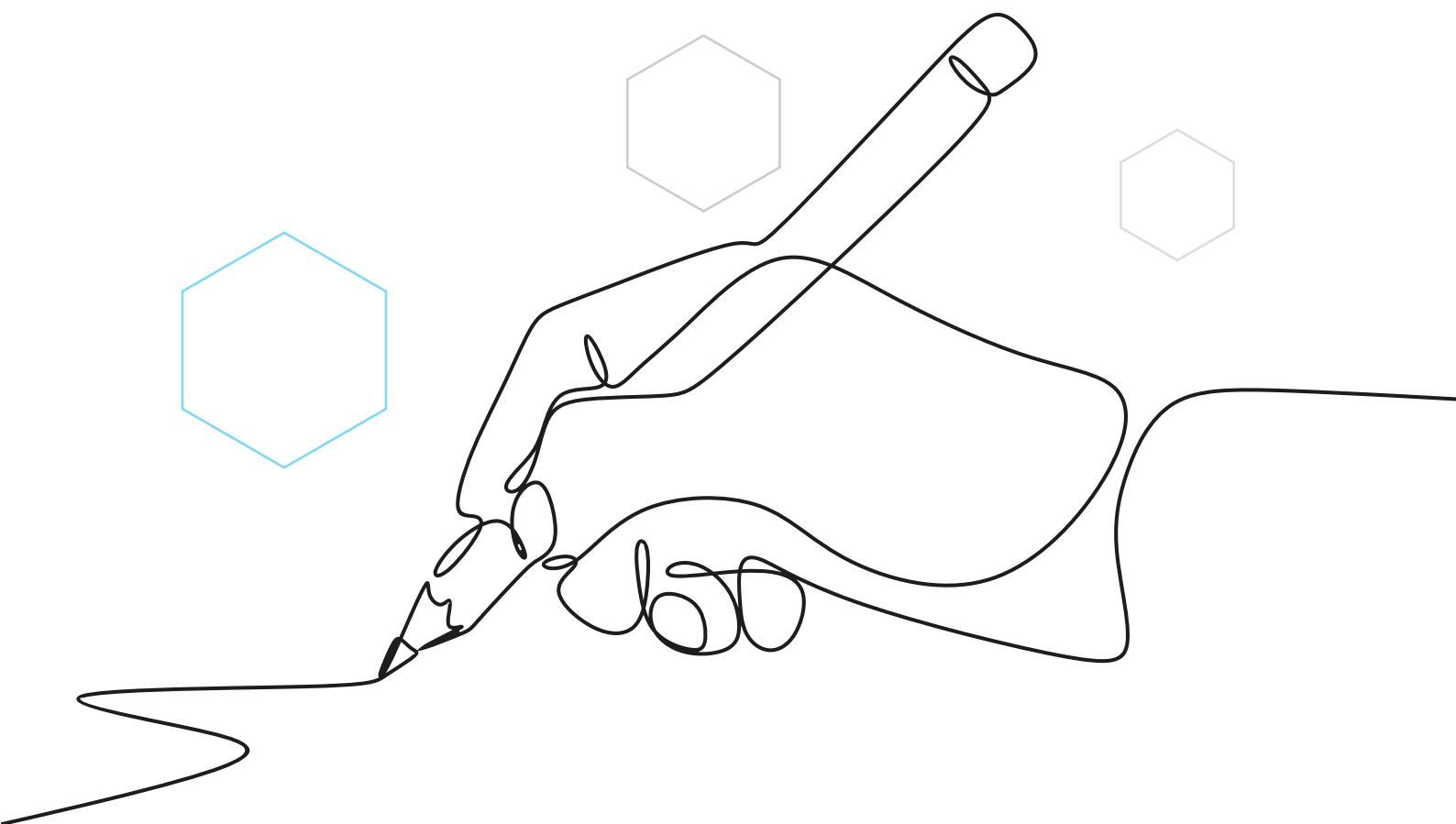
LIVELLO DI EVIDENZA IV
GRADO DI RACCOMANDAZIONE A

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

LIVELLO DI EVIDENZA IIB
GRADO DI RACCOMANDAZIONE B

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

LIVELLO DI EVIDENZA III
GRADO DI RACCOMANDAZIONE A





IRRADIAZIONE PROFILATTICA DELL'ENCEFALO (PCI) NELLO STADIO LIMITATO

L'irradiazione profilattica dell'encefalo (PCI) costituisce una fase del trattamento del SCLC LD in risposta completa dopo chemioterapia o chemio-radioterapia [49].

Una metanalisi su oltre 950 pazienti ha evidenziato che in presenza di una risposta completa, la PCI determina un significativo incremento delle probabilità di sopravvivenza (OS a tre anni 20.7% versus 15.3%, HR 0.84; 95% CI 0.73–0.97; $p = 0.01$) e tale beneficio persiste oltre i 3 anni. Tale metanalisi dimostra, inoltre, la riduzione del 25.3% del rischio di sviluppare metastasi cerebrali sintomatiche a tre anni (dal 58.6% al 33.3% nei pazienti trattati con PCI: HR 0.46; 95% CI 0.38–0.57; $p < 0.001$), l'aumento della probabilità di sopravvivenza libera da malattia (DFS) (HR 0.75; 95% CI 0.65–0.86; $p < 0.001$) pur senza avere effetto sulle metastasi extra-cerebrali o sulle recidive locoregionali [50]. Un aspetto da tenere in considerazione è che i pazienti in condizioni generali mediocri (PS >2) non sono stati inclusi nella maggior parte delle valutazioni sulla PCI negli studi clinici e metanalisi. Non è stata riscontrata relazione tra "timing" della PCI e sopravvivenza. Tuttavia, l'avvio della PCI a meno di 4 mesi dall'inizio della terapia (HR 0.27; intervallo di confidenza al 95% 0.16–0.46; $p < 0.0001$) o tra 4 e 6 mesi (HR 0.50; 95% CI 0.35–0.72; $p = 0.0002$) riduce sensibilmente il rischio di sviluppare metastasi encefaliche, mentre dilazionando l'inizio della PCI oltre i 6 mesi vi è evidenza della riduzione di tale probabilità (HR 0.69; 95% CI 0.44–1.08; $p = 0.10$), pur conservando la probabilità significativa di ritardarne la comparsa ($p = 0.01$) [51]. 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) [52]. Dosi frazione elevate possono essere causa di peggioramento delle funzioni cognitive e neurologiche, come profilato in due studi retrospettivi [53]. Tale evidenza emerge dalla metanalisi 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 [54]. È raccomandata quindi una dose/frazione non superiore a 3 Gy/die, 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/12 fx/die), non migliorano la prognosi rispetto ai gruppi di controllo e non vanno impiegate per PCI [49]. E' controindicata inoltre la PCI in concomitanza con chemioterapia per l'evidenza di un incremento della neurotossicità. 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 bid/ 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"), con una minore neurotossicità, concludendo che la PCI alla dose di 25 Gy è "standard of care" nel trattamento del SCLC-LD [55, 56].



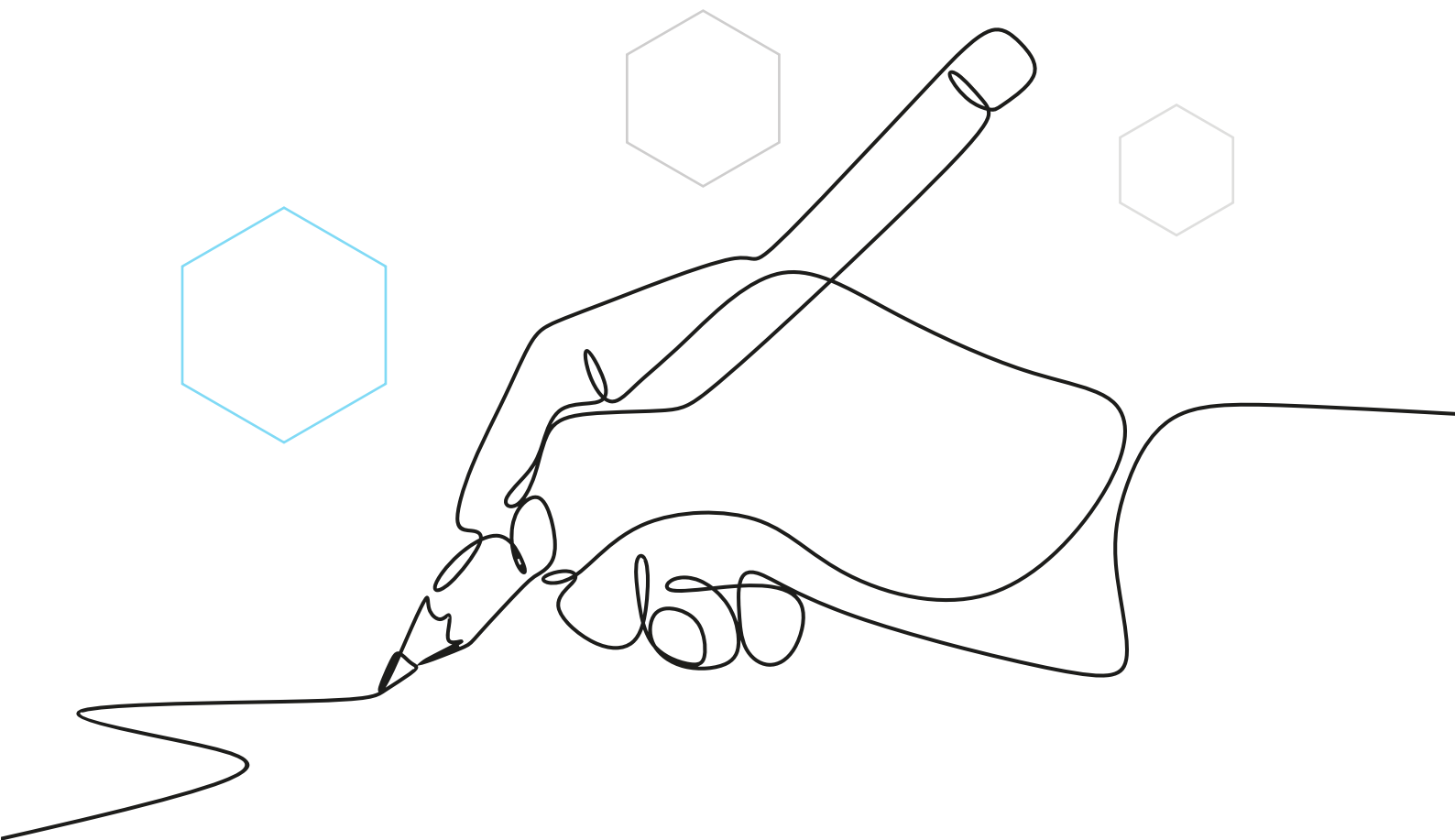
RACCOMANDAZIONI

- *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 buone condizioni generali 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 IIB
GRADO DI RACCOMANDAZIONE B





TRATTAMENTO DEL SCLC-LD | RIEPILOGO RACCOMANDAZIONI

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

LIVELLO DI EVIDENZA IB
GRADO DI RACCOMANDAZIONE A

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

LIVELLO DI EVIDENZA IIA
GRADO DI RACCOMANDAZIONE A

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

LIVELLO DI EVIDENZA IA
GRADO DI RACCOMANDAZIONE A

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

LIVELLO DI EVIDENZA IB
GRADO DI RACCOMANDAZIONE A

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

LIVELLO DI EVIDENZA III
GRADO DI RACCOMANDAZIONE B

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

LIVELLO DI EVIDENZA IV
GRADO DI RACCOMANDAZIONE A





TRATTAMENTO DEL SCLC-LD | RIEPILOGO RACCOMANDAZIONI

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

LIVELLO DI EVIDENZA IIB
GRADO DI RACCOMANDAZIONE B

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

LIVELLO DI EVIDENZA III
GRADO DI RACCOMANDAZIONE A

- *L'irradiazione profilattica dell'encefalo (PCI) alla dose totale di 25 Gy in 10 frazioni è fortemente raccomandata in pazienti con SCLC con malattia limitata in buone condizioni generali in risposta completa o parziale dopo 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 IIB
GRADO DI RACCOMANDAZIONE B





123

TRATTAMENTO DEL MICROCITOMA POLMONARE IN STADIO ESTESO (ED)

123

TRATTAMENTO DI PRIMA LINEA NEL SCLC ED

127

RADIOTERAPIA TORACICA NEL SCLC ED

128

RADIOTERAPIA PROFILATTICA CEREBRALE NEL SCLC ED

129

LINEE SUCCESSIVE DI TRATTAMENTO NEL SCLC ED





TRATTAMENTO DEL MICROCITOMA POLMONARE IN STADIO ESTESO

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

TRATTAMENTO DI PRIMA LINEA NEL SCLC ED

La chemioterapia di combinazione contenente platino è stata per decenni il trattamento standard dei pazienti con carcinoma del polmone a piccole cellule in fase di malattia estesa (ED). In uno studio randomizzato di fase III, la combinazione di cisplatino ed etoposide si è dimostrata superiore rispetto alla diffusa combinazione a 3 farmaci contenente un'antraciclina (ciclofosfamide + epirubicina + vincristina) [13]. Va sottolineato che lo studio non era dedicato ai pazienti con malattia estesa (n=222), ma prevedeva anche l'inserimento di pazienti allo stadio limitato (n = 214). I pazienti assegnati alla combinazione a 2 farmaci ricevevano cinque cicli con etoposide alla dose di 100 mg/m² per via endovenosa al giorno 1, cisplatino alla dose di 75 mg/m² sempre al giorno 1, seguiti da etoposide alla dose di 200 mg/m² per via orale nei giorni 2-4, ogni 3 settimane. I pazienti assegnati alla combinazione a 3 farmaci ricevevano invece cinque cicli di epirubicina, alla dose di 50 mg/m², ciclofosfamide, alla dose di 1000 mg/m² e vincristina, alla dose di 2 mg/m², al giorno 1 ogni 3 settimane. I risultati dello studio favoriscono la combinazione di cisplatino ed etoposide, con un significativo prolungamento della sopravvivenza mediana. Inoltre, la percentuale di pazienti vivi a 2 e a 5 anni risultava, nella popolazione complessiva, è significativamente migliore nel braccio trattato con cisplatino ed etoposide. Nell'analisi per sottogruppi in base allo stadio di malattia, la combinazione di cisplatino ed etoposide risultava superiore nel sottogruppo di pazienti con malattia limitata, mentre non si evidenziavano differenze significative nei pazienti con malattia estesa. Alcuni studi randomizzati hanno confrontato la combinazione di cisplatino ed etoposide con un'altra doppietta in cui al cisplatino si affiancava un farmaco diverso dall'etoposide. Nel 2002, notevole risonanza hanno avuto i risultati di uno studio randomizzato di fase III, condotto in Giappone [57] che confrontava la combinazione di cisplatino ed irinotecan con la combinazione standard di cisplatino ed etoposide. Il trattamento sperimentale si dimostrava superiore alla combinazione di cisplatino + etoposide in termini di sopravvivenza globale, e la differenza (12.8 versus 9.4 mesi) risultava statisticamente significativa. Purtroppo, come accaduto anche per altri studi condotti in altre patologie, i risultati ottenuti sulla popolazione giapponese a vantaggio della combinazione con irinotecan non sono stati confermati in due studi simili condotti negli Stati Uniti [58, 59]. Una recente metanalisi di 12 studi randomizzati non ha dimostrato differenze di efficacia tra i due regimi di trattamento [60]. 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 [61, 62]. Una metanalisi condotta su dati individuali, per un totale di 663 pazienti, non ha mostrato alcuna differenza in termini di sopravvivenza globale (HR 1.08, 95% CI 0.92-1.27; p = 0.37) e sopravvivenza libera da progressione (HR 1.10, 95% CI 0.94-1.29; p = 0.25) tra i regimi a base di cisplatino e quelli a base di carboplatino, rispettivamente. La differenza è stata riportata in termini di tossicità in quanto i regimi contenenti carboplatino sono risultati maggiormente mielotossici mentre quelli contenenti cisplatino sono stati gravati di maggiore tossicità non-ematologica [15].

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



l'utilizzo di elevate dosi di steroide [63]. Nella terapia di prima linea della malattia estesa, l'aggiunta di atezolizumab (anti-PD-L1) alla chemioterapia standard con sale di platino ed etoposide in combinazione per 4 cicli, seguita da atezolizumab di mantenimento, ha dimostrato un incremento nella sopravvivenza globale (OS) di 2 mesi e della sopravvivenza libera da progressione (PFS) di 0.9 mesi nello studio di fase III IMpower133 [64]. 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 [65]. I risultati di entrambi gli studi sono statisticamente significativi, e, sebbene l'entità del beneficio in sopravvivenza globale sia modesto, rappresentano il primo risultato positivo con un incremento di sopravvivenza per il microcitoma polmonare dopo oltre 30 anni. Atezolizumab e durvalumab, alla luce di questi risultati, sono stati approvati dalla Food and Drug Administration (FDA), dalla European Medicines Agency (EMA), in combinazione con la chemioterapia per il trattamento di prima linea del SCLC. In Italia, l'Agenzia Italiana del Farmaco (AIFA) ha determinato la rimborsabilità di atezolizumab in combinazione con carboplatino ed etoposide, mentre la rimborsabilità della combinazione di durvalumab con carbo/cisplatino ed etoposide è in fase 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 [66]. Anche l'associazione di nivolumab alla doppietta chemioterapica standard è stata valutata, nello studio di fase II ECOG-ACRIN EA5161, dimostrando un vantaggio sia in PFS che in OS [67]. I risultati degli studi di combinazione chemio-immunoterapica sono riassunti nella **Tabella 1**.

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

Studio	EA5161 ⁶⁷	KEYNOTE 604 ⁶⁶	CASPIAN ⁶⁵	IMPOWER 133 ⁶⁴
Fase	Fase II	Fase III	Fase III	Fase III
Terapia	CDDP/CBDCA-VP16 x 4 ± NIVOLUMAB	CDDP/CBDCA-VP16 x 4 ± EMBROLIZUMAB	CDDP/CBDCA-VP16 x 4 ± DURVALUMAB	CBDCA-VP16 x 4 ± ATEZOLIZUMAB
N	80	223	268	201
PFS (mesi)	5.5	4.5	5.1	5.2
OS (mesi)	11.3 vs 9.3	10.8 vs 9.7	12.9 vs 10.5	12.3 vs 10.3
HR	0.73 P=0.14	0.80 P=0.0164	0.75 P=0.003	0.70 P=0.007
12 m OS	~48	45.1	52.8	51.7
24 m OS	NR	22.5	22.2	~22
%AE ≥ G3	77.0	83.0	62.3	67.2

Al contrario della prima linea, gli studi sinora condotti nel setting della terapia di mantenimento dopo chemioterapia standard non hanno dimostrato un vantaggio per l'immunoterapia rispetto al placebo [68].

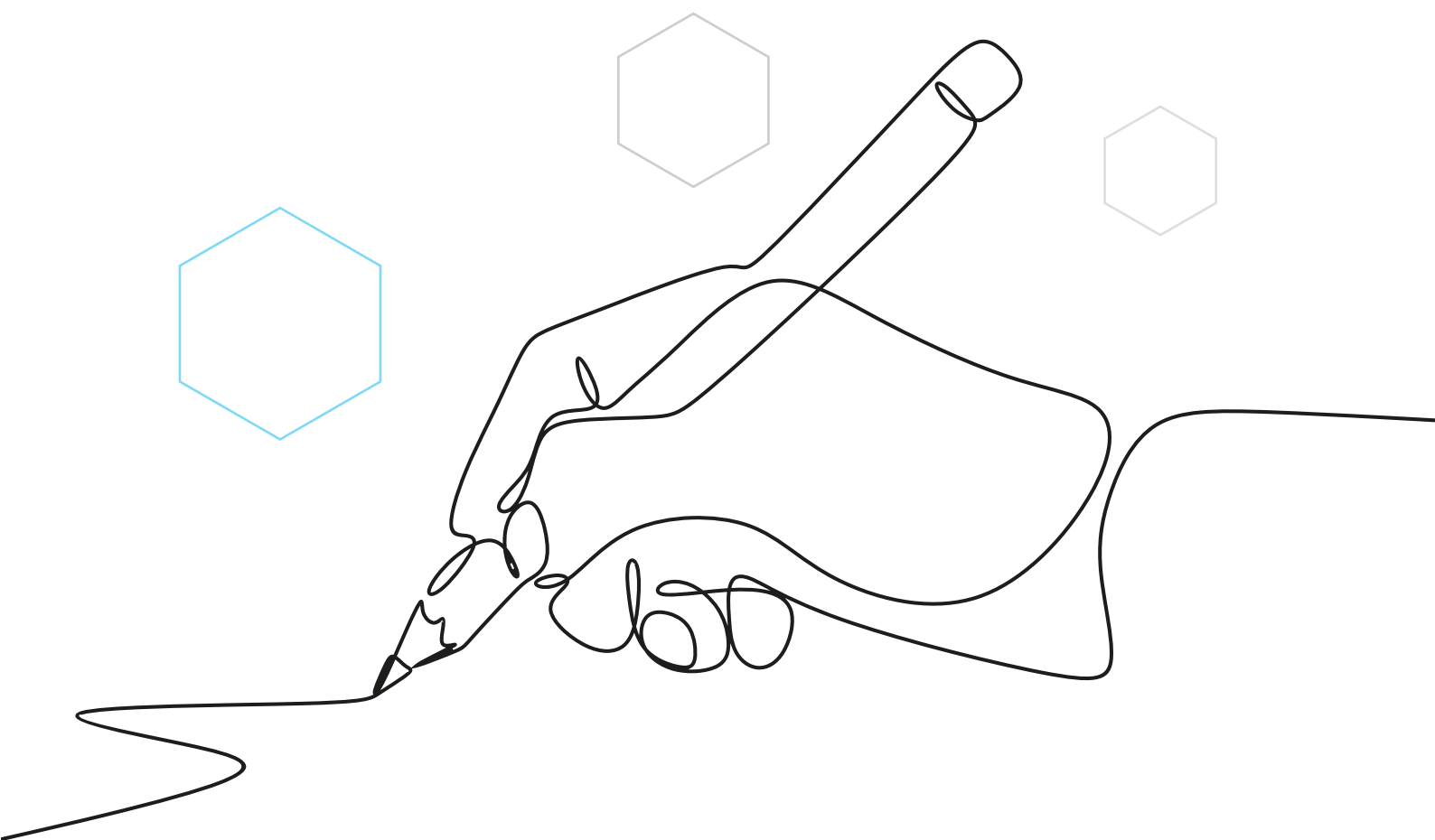


RACCOMANDAZIONI

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

LIVELLO DI EVIDENZA IB

GRADO DI RACCOMANDAZIONE B





RADIOTERAPIA TORACICA NEL SCLC ED

Poiché la recidiva locale gioca un ruolo determinante nella prognosi della malattia, e si presenta nel primo anno dal termine della chemioterapia nell'89-93% dei pazienti [69], 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 [70]. Tale studio ha randomizzato 210 pazienti ed è stato l'unico ad impiegare un regime a base di platino e radioterapia concomitante. In questo studio si è confrontata l'efficacia della sola chemioterapia (platino/etoposide) rispetto alla combinazione con radioterapia somministrata con regime accelerato iperfrazionato, "split course", fino a 54 Gy erogato dal 4° al 6° ciclo di chemioterapia. Nel gruppo sottoposto anche a radioterapia è stata riportata una sopravvivenza mediana di 17 mesi (versus 11, con sopravvivenza a 3 anni del 22% versus 13%, $p = 0.041$) con sostanziale sovrapposibilità delle risposte nei pazienti con risposta completa e parziale intratoracica. Il controllo locale (sopravvivenza mediana libera da ripresa 13 mesi versus 9; $p = 0.045$), il tasso di risposte complete toraciche a 21 settimane pari (96% versus 66%; $p = 0.00005$), e la persistenza delle risposte complete toraciche (22 ± 26 mesi versus 14 ± 16 mesi; $p = 0.055$) si sono dimostrati incrementati anche nei pazienti in risposta completa extratoracica e parziale toracica, trattati con radioterapia. Tale risultato lascia ritenere che la radioterapia associata alla chemioterapia, abbia impatto sulla sopravvivenza, oltre che nei pazienti in risposta completa anche in coloro che conseguono risposta completa extratoracica e solo risposta parziale toracica dopo tre cicli di platino/etoposide. Lo stesso studio dimostra, invece, che la radioterapia non migliora il risultato nei pazienti con risposta parziale extratoracica in presenza di risposta completa toracica dopo 5 cicli di platino/etoposide (sopravvivenza a 3 anni pari al 3%) e riporta una elevata incidenza di tossicità di grado 3-4. Un altro studio di fase III ha randomizzato 495 pazienti in risposta alla chemioterapia, a ricevere PCI più o meno una radioterapia toracica, ottenendo un vantaggio nella sopravvivenza a 2 anni (13% vs 3%, $p = 0.044$) in favore del gruppo sottoposto anche a radioterapia toracica [71]. Una metanalisi ha raccolto i dati di 604 pazienti con SCLC-ED da due studi randomizzati che prevedevano o meno la somministrazione della radioterapia toracica dopo trattamento chemioterapico. La radioterapia toracica era associata ad una migliore OS (HR 0.81, $p = 0.014$) e PFS (HR 0.74, $p < 0.001$). La tossicità polmonare di grado > 3 è stata simile tra i due gruppi di trattamento mentre il gruppo che ha ricevuto la radioterapia toracica ha riportato una maggiore tossicità esofagea di grado > 3 (6.6% versus 0%, $p < 0.001$) [72].

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

RACCOMANDAZIONI

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

LIVELLO DI EVIDENZA IA

GRADO DI RACCOMANDAZIONE A



RADIOTERAPIA PROFILATTICA CEREBRALE NEL SCLC ED

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

La PCI era consentita negli studi di combinazione chemio-immunoterapica di prima linea durante la fase di mantenimento [64-66]. Nello studio CASPIAN, dove la PCI era consentita solo nel braccio di controllo, è stato osservato un tasso di incidenza di metastasi encefaliche simile (11.6% vs 11.5%) tra il braccio di chemio-immunoterapia (senza PCI) ed il braccio di controllo (in cui era consentita la PCI) [65].

RACCOMANDAZIONI

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

LIVELLO DI EVIDENZA IIB

GRADO DI RACCOMANDAZIONE A

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

LIVELLO DI EVIDENZA IB

GRADO DI RACCOMANDAZIONE B



LINEE SUCCESSIVE DI TRATTAMENTO NEL SCLC ED

Quasi la totalità dei pazienti affetti da carcinoma polmonare a piccole cellule (SCLC) ricade anche dopo avere ottenuto una risposta completa con un trattamento di I linea. I risultati conseguibili in II linea sono correlati alla durata del tempo intercorso tra il termine della terapia di prima linea e la progressione di malattia. In base a tale parametro è possibile suddividere i pazienti con SCLC recidivato in: "resistenti", ovvero con un intervallo libero da progressione inferiore a 3 mesi dal termine della terapia alla progressione stessa; "sensibili" quando si tratta di pazienti con una lunga durata della risposta alla terapia precedente; "refrattari" quando la progressione di malattia avviene durante il trattamento di I linea. Per i "resistenti" le possibilità di risposta al trattamento sono molto basse; per i "sensibili", in particolare se l'intervallo trascorso dal termine del trattamento di I linea è superiore ai 6 mesi, si può valutare l'impiego della stessa chemioterapia di I linea (cosiddetto "rechallenge"), ma va sottolineato che tale possibilità non è inequivocabilmente supportata da solide evidenze; per i "refrattari" il beneficio della terapia di salvataggio resta molto dubbio. In generale i pazienti che ricadono hanno una prognosi infausta con una sopravvivenza mediana di 2-3 mesi in assenza di un ulteriore trattamento e di circa 6 mesi in caso di risposta alla terapia di II linea [75]. Il primo studio randomizzato di fase III condotto su 211 pazienti con SCLC sensibile dopo un'iniziale risposta alla I linea, ha confrontato il topotecan endovena con uno schema di combinazione a 3 farmaci (ciclofosfamide, adriamicina, vincristina, CAV). Lo studio prevedeva l'arruolamento di pazienti in progressione dopo almeno 60 giorni dal precedente trattamento. Il topotecan, somministrato alla dose di 1.5 mg/m²/die per 5 giorni ogni 3 settimane, ha determinato una percentuale di risposte obiettive nel 24.3% dei casi rispetto al 18.3% riportato con la polichemioterapia (p = 0.285). Comunque, tale differenza non è risultata statisticamente significativa come simili erano anche i risultati in termini di tempo mediano alla progressione (13.3 versus 12.3 settimane, rispettivamente) e sopravvivenza globale (25 versus 24.7 settimane, rispettivamente). Per quanto concerne la tossicità, la neutropenia di grado 4 è stata statisticamente più frequente con la polichemioterapia mentre l'anemia e la piastrinopenia di grado 3-4 sono state statisticamente più frequenti con il topotecan. Tale studio valutava anche l'impatto della terapia su almeno otto sintomi correlati alla malattia polmonare e il topotecan è risultato superiore alla polichemioterapia, in maniera statisticamente significativa, su quattro sintomi, tra cui la dispnea, l'anoressia, l'astenia e la disfonia [76]. Un altro studio randomizzato di fase III ha confrontato il topotecan orale (alla dose di 2.3 mg/m²/die per 5 giorni, ogni 3 settimane) con la sola terapia di supporto in 141 pazienti in progressione dopo terapia di I linea, non giudicati eleggibili per un trattamento endovenoso. Il topotecan orale ha determinato rispetto alla sola terapia di supporto un significativo incremento della sopravvivenza globale (25.9 versus 13.9 settimane, p = 0.0104), un più lento deterioramento della qualità di vita e un migliore controllo dei sintomi, a prezzo di una prevedibile tossicità ematologica. Da sottolineare che un vantaggio significativo a favore del topotecan si è osservato anche nel sottogruppo di pazienti a prognosi peggiore, ovvero quelli con un breve intervallo dal termine della chemioterapia di I linea [77]. Successivamente, in uno studio di fase III, le due formulazioni di topotecan, endovena ed orale a dosi standard, sono state confrontate nel trattamento di 309 pazienti con SCLC recidivato ed intervallo libero da progressione di almeno 90 giorni. La sopravvivenza è stata di 32 settimane con il topotecan orale e 35 settimane con la formulazione endovena. Il profilo di tossicità ha evidenziato una maggiore incidenza di piastrinopenia e diarrea con la formulazione orale e una maggiore incidenza di anemia con il topotecan endovena [78]. Sulla base dei suddetti risultati il topotecan, sia nella formulazione endovena che quella orale, è l'unico farmaco ad essere stato registrato per il trattamento dei pazienti con SCLC in progressione dopo trattamento di I linea. In conclusione, qualora non fosse possibile inserire il paziente in uno studio clinico, scelta comunque da preferire in tale gruppo di pazienti, la valutazione del PS e della PFS risulta importante per una decisione terapeutica. Nei pazienti con PS > 2 è consigliata la sola terapia di supporto. Un recente studio di fase III ha dimostrato risultati sovrapponibili nei pazienti



platino-sensibili trattati con topotecan o con rechallenge di carboplatino ed etoposide [79]. Nella terapia di II linea del SCLC, è stata valutata anche l'amrubicina, una nuova antraciclina sintetica. Sono stati condotti diversi studi di fase II anche randomizzati che hanno dimostrato che l'amrubicina è attiva e relativamente ben tollerata in questo gruppo di pazienti [80]. Tuttavia, la maggior parte di questi studi sono stati condotti in pazienti asiatici. Uno studio di fase III randomizzato ha confrontato l'amrubicina con il topotecan in 673 pazienti occidentali con SCLC sensibili o refrattari al trattamento di prima linea. La randomizzazione era di 2:1 a favore dell'amrubicina che non ha mostrato alcuna differenza in sopravvivenza rispetto al topotecan migliorando solo il tasso di risposte (31% versus 17%). Un vantaggio in sopravvivenza è stato riportato dall'amrubicina nei 295 pazienti con SCLC refrattario (6.2 versus 5.7 mesi; $p = 0.047$) che corrisponde ad un beneficio assoluto di soli 15 giorni [81]. Recentemente, è stata valutata l'attività della lurbinectidina in uno studio basket di fase II, che ha incluso 105 pazienti con SCLC esteso in seconda linea di trattamento, ottenendo una PFS mediana di 3.9 mesi [82]. Nel sottogruppo di pazienti con intervallo libero dalla chemioterapia precedente >90 giorni (definiti sensibili) la PFS mediana è stata di 4.6 mesi, con un PFS rate a 6 mesi del 44.6% [82] ed ha ricevuto l'approvazione sia da FDA che da EMA in questa indicazione. L'associazione di lurbinectidina e doxorubicina è stata valutata nello studio di fase III ATLANTIS [83], che ha fallito nel dimostrare un vantaggio in OS rispetto allo schema CAV. Numerose altre molecole sono oggetto di studio in linee successive alla prima, utilizzando target immunologici e checkpoints del ciclo cellulare. Tra questi, particolare interesse è posto sugli anti-PD1 e anti-PDL1, e DLL3, che sono in corso di valutazione da soli o in associazione. Altri target in studio sono quelli relativi ai pathway di riparazione del DNA e del ciclo cellulare, come CDK4/6 (trilaciclib), EZH2, PARP (olaparib) [63].

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 [84, 85]. Tuttavia, nonostante una prima approvazione da parte di FDA, le rispettive aziende hanno recentemente ritirato l'indicazione per entrambi i farmaci immunoterapici come monoterapia in linee successive alla prima.

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

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

LIVELLO DI EVIDENZA IIA

GRADO DI RACCOMANDAZIONE A

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

LIVELLO DI EVIDENZA III

GRADO DI RACCOMANDAZIONE A



TRATTAMENTO DEL SCLC-ED RIEPILOGO RACCOMANDAZIONI

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

LIVELLO DI EVIDENZA IB
GRADO DI RACCOMANDAZIONE B

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

LIVELLO DI EVIDENZA IA
GRADO DI RACCOMANDAZIONE A

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

LIVELLO DI EVIDENZA IIB
GRADO DI RACCOMANDAZIONE A

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

LIVELLO DI EVIDENZA IB
GRADO DI RACCOMANDAZIONE B

- *I pazienti affetti da SCLC recidivato e con un performance status di 0-2 (sensibili, resistenti e refrattari) dovrebbero ricevere un trattamento di II linea. Il topotecan, sia nella formulazione endovenosa che orale, è l'unico farmaco ad essere registrato in questa indicazione.*

LIVELLO DI EVIDENZA IB
GRADO DI RACCOMANDAZIONE A





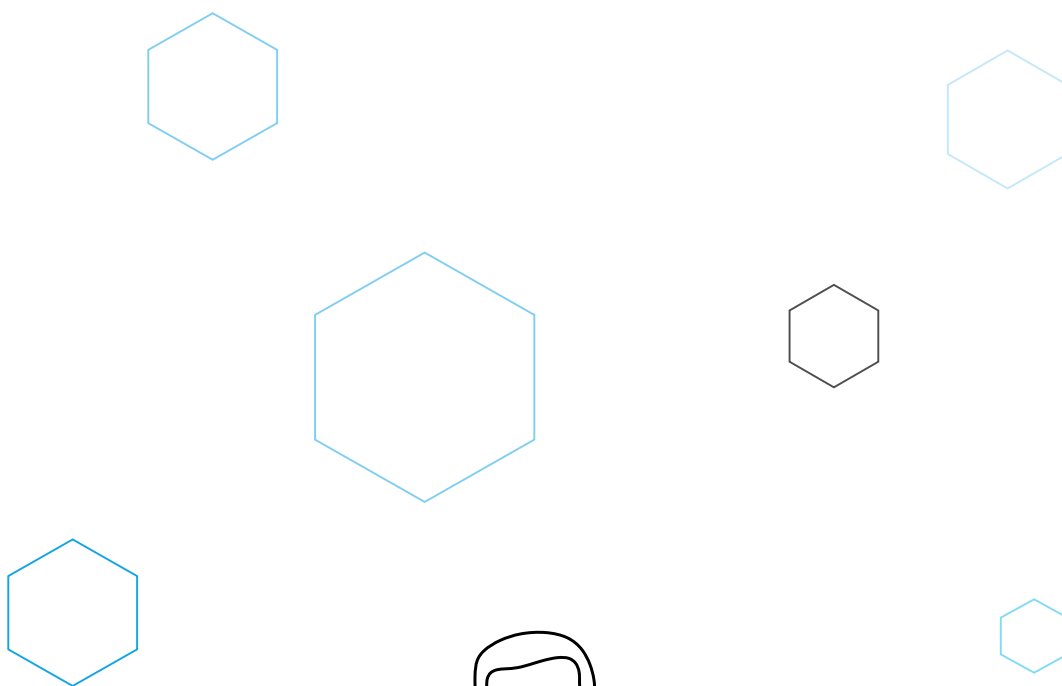
TRATTAMENTO DEL SCLC-ED | RIEPILOGO RACCOMANDAZIONI

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

LIVELLO DI EVIDENZA IIA
GRADO DI RACCOMANDAZIONE A

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

LIVELLO DI EVIDENZA III
GRADO DI RACCOMANDAZIONE A





134

APPROCCIO AL MICROCITOMA POLMONARE NEL PAZIENTE ANZIANO E CON PS ≥ 2





APPROCCIO AL MICROCITOMA POLMONARE NEL PAZIENTE ANZIANO E CON PS ≥ 2

Circa un terzo dei pazienti affetti da carcinoma del polmone a piccole cellule ha un'età superiore a 70 anni. Nei pazienti anziani, il performance status (PS) 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-radioterapico simile a quello riservato ai pazienti adulti. Nel SCLC, in considerazione della elevata chemiosensibilità, l'utilizzo della chemioterapia non è messo in discussione nel paziente anziano e con PS ≥ 2 .

Piuttosto è da valutare quale regime di chemioterapia effettuare in questa categoria di pazienti, definiti fragili per PS o comorbidità. L'utilizzo di regimi standard in diversi studi retrospettivi ha evidenziato che la tossicità riportata in questa tipologia di pazienti è rilevante per cui non può considerarsi ottimale. La riduzione empirica di dose è un approccio attuabile nella pratica clinica, utilizzando eventualmente schemi che prediligano il carboplatino rispetto al cisplatino, evitando schemi a base di antracicline, sulla base delle specifiche comorbidità. Sicuramente l'approccio ottimale è quello di disegnare studi clinici specifici per gli anziani allo scopo di identificare schemi chemioterapici appropriati [86].

Nella malattia limitata, una metanalisi ha dimostrato che il vantaggio in sopravvivenza dimostrato dalla radioterapia toracica non era evidente in pazienti con età ≥ 70 anni [9]. Al contrario, analisi retrospettive non giustificano un approccio per l'anziano (≥ 70 anni) diverso da quello utilizzato nei pazienti giovani [12, 87-89]. 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 [89]. 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 [90, 91]. Un'altra metanalisi, 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 [50]. Tuttavia, studi clinici hanno mostrato un peggioramento delle funzioni neuro-cognitive con alterazioni cerebrali visibili alla tomografia computerizzata potenzialmente correlate alla PCI [56, 92]. Pertanto, l'uso della PCI dovrebbe essere accuratamente valutato nei pazienti anziani per la maggiore frequenza di alterazioni neuro-cognitive presenti in questa popolazione.

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 [93]. 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 [93]. 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 [94]. 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 [62]. Per quanto concerne i pazienti con PS \geq 2, 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 sia nei pazienti con LD che nei pazienti con ED [95]. I pazienti con PS \geq 2 erano esclusi dai principali trial di chemio-immunoterapia di prima linea nel SCLC ED, per cui non sono disponibili dati solidi a riguardo [96], mentre non sussistono controindicazioni all'utilizzo del trattamento standard nei pazienti anziani fit.

RACCOMANDAZIONI

- *Nei 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 IIA

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 B

- *I pazienti anziani affetti da SCLC con malattia estesa e un buon PS (0-1) senza patologie concomitanti maggiori dovrebbero essere trattati con la combinazione di chemioterapia ed immunoterapia.*

LIVELLO DI EVIDENZA IB

GRADO DI RACCOMANDAZIONE A

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

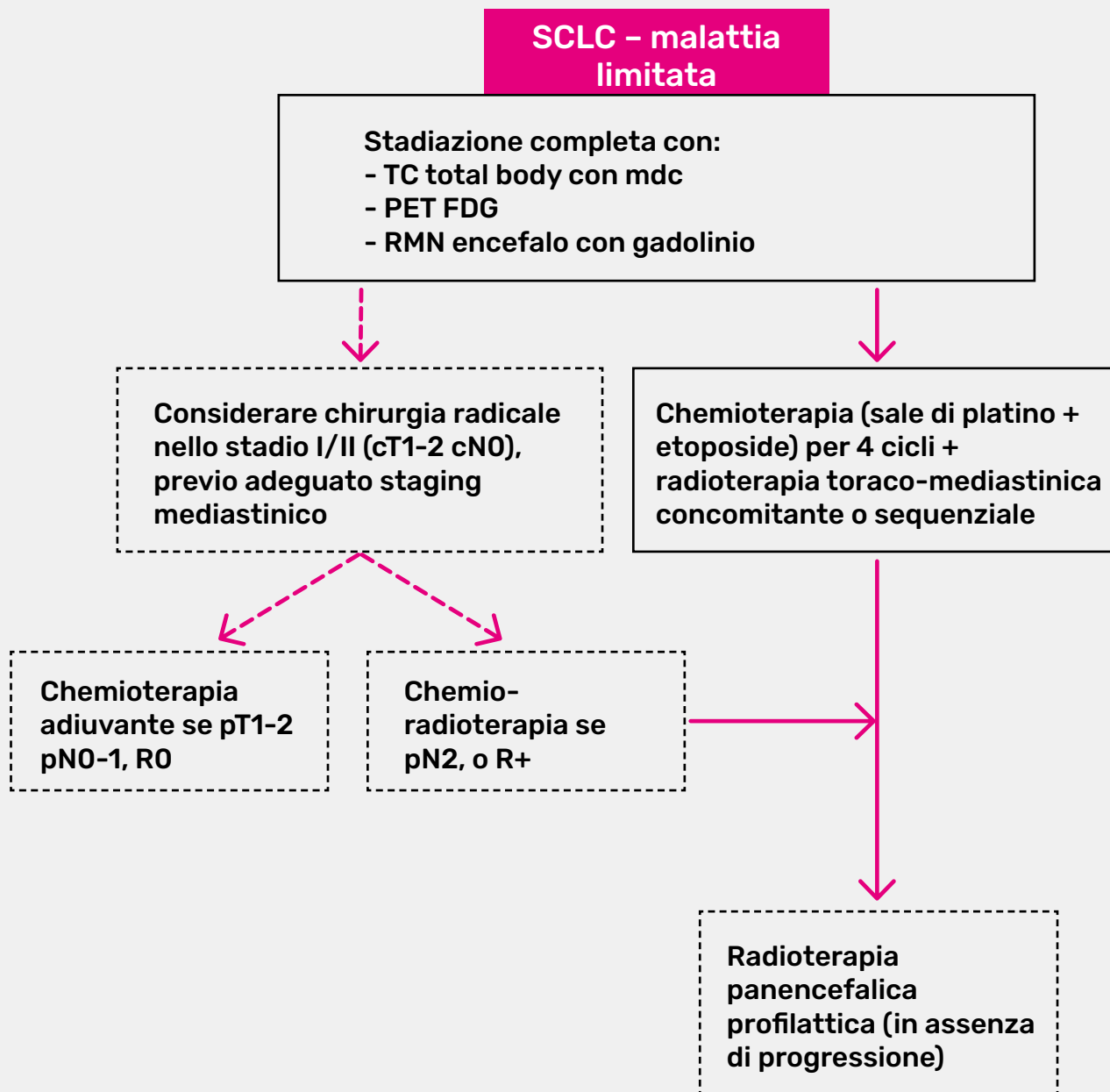
LIVELLO DI EVIDENZA IB

GRADO DI RACCOMANDAZIONE A



ALGORITMO DI TRATTAMENTO

a.

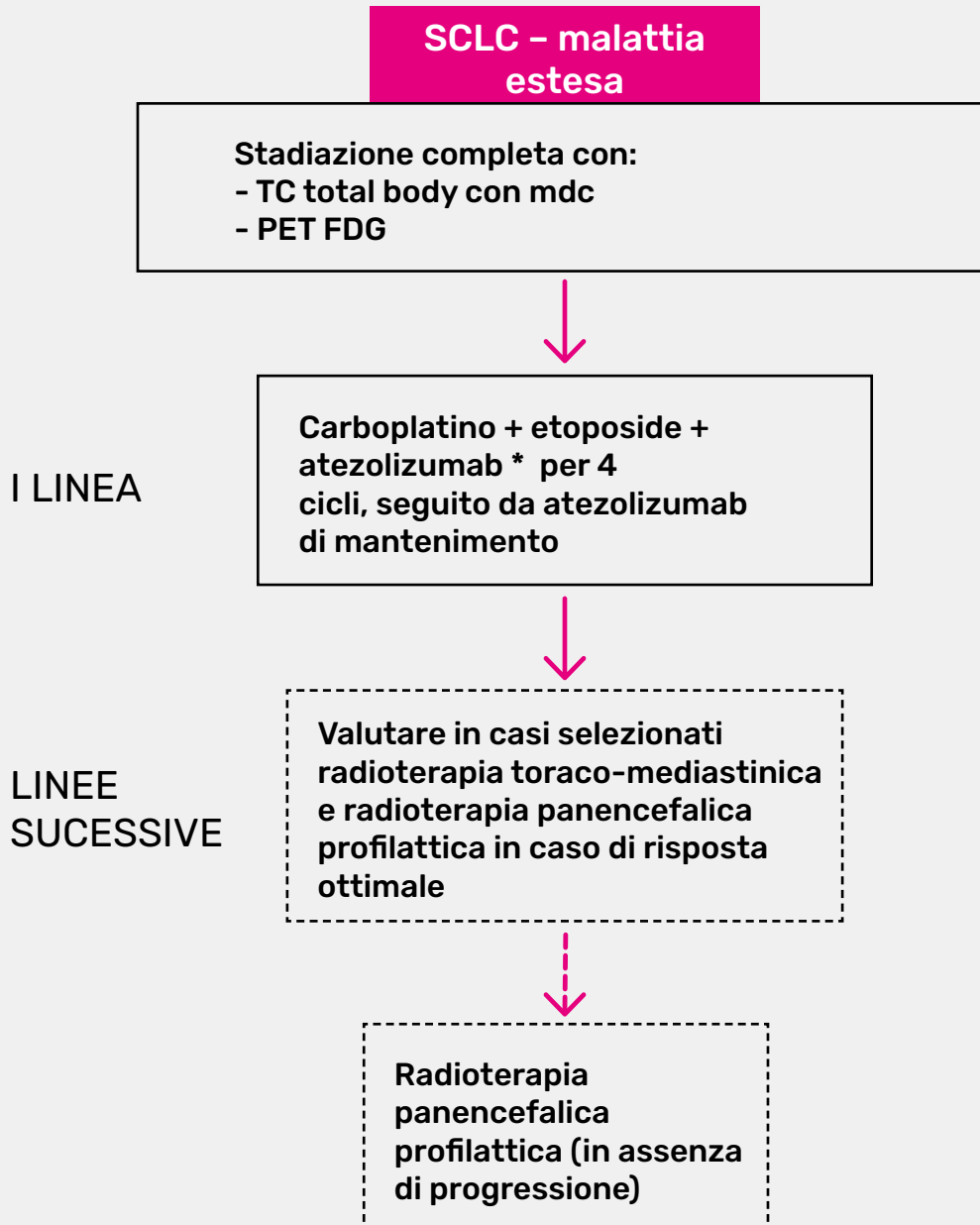


N.B.: Considerare dosaggi personalizzati o monochemioterapia nei pazienti fragili



ALGORITMO DI TRATTAMENTO

b.



*in assenza di controindicazioni alla immunoterapia

§ nei pazienti platino sensibili

N.B.: Considerare dosaggi personalizzati o monochemioterapia nei pazienti fragili



BIBLIOGRAFIA

1. Bray, F., et al., *Global cancer statistics 2018: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries*. *CA Cancer J Clin*, 2018. **68**(6): p. 394-424.
2. Travis, W.D., et al., *The 2015 World Health Organization Classification of Lung Tumors: Impact of Genetic, Clinical and Radiologic Advances Since the 2004 Classification*. *J Thorac Oncol*, 2015. **10**(9): p. 1243-1260.
3. Govindan, R., 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**(28): p. 4539-44.
4. Goldstraw, P., et al., *The IASLC Lung Cancer Staging Project: Proposals for Revision of the TNM Stage Groupings in the Forthcoming (Eighth) Edition of the TNM Classification for Lung Cancer*. *J Thorac Oncol*, 2016. **11**(1): p. 39-51.
5. Shepherd, F.A., et al., *The International Association for the Study of Lung Cancer Lung Cancer Staging Project: Proposals Regarding the Clinical Staging of Small Cell Lung Cancer in the Forthcoming (Seventh) Edition of the Tumor, Node, Metastasis Classification for Lung Cancer*. *Journal of Thoracic Oncology*, 2007. **2**(12): p. 1067-1077.
6. van Meerbeeck, J.P., D.A. Fennell, and D.K. De Ruyscher, *Small-cell lung cancer*. *Lancet*, 2011. **378**(9804): p. 1741-55.
7. Turrisi, A.T., 3rd, 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**(4): p. 265-71.
8. Perez, C.A., 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**(11): p. 1200-8.
9. Pignon, J.P., et al., *A meta-analysis of thoracic radiotherapy for small-cell lung cancer*. *N Engl J Med*, 1992. **327**(23): p. 1618-24.
10. Warde, P. and D. Payne, *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**(6): p. 890-5.
11. Jänne, P.A., et al., *Twenty-five years of clinical research for patients with limited-stage small cell lung carcinoma in North America*. *Cancer*, 2002. **95**(7): p. 1528-38.
12. Schild, S.E., et al., *Results of combined-modality therapy for limited-stage small cell lung carcinoma in the elderly*. *Cancer*, 2005. **103**(11): p. 2349-54.
13. Sundström, 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**(24): p. 4665-72.
14. Karam, I., et al., *Outcomes of small cell lung cancer patients treated with cisplatin-etoposide versus carboplatin-etoposide*. *Am J Clin Oncol*, 2015. **38**(1): p. 51-4.
15. Rossi, A., 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**(14): p. 1692-8.
16. Turrisi, A.T., et al., *Twice-Daily Compared with Once-Daily Thoracic Radiotherapy in Limited Small-Cell Lung Cancer Treated Concurrently with Cisplatin and Etoposide*. *New England Journal of Medicine*, 1999. **340**(4): p. 265-271.
17. Schild, S.E., 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**(21): p. 3124-9.
18. Miller, K.L., 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**(2): p. 355-9.
19. Roof, K.S., et al., *Radiation dose intensification in limited-stage small-cell lung cancer*. *Clin Lung Cancer*, 2003. **4**(6): p. 339-46.
20. Choi, N.C. and R.W. Carey, *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**(2): p. 307-10.
21. Bogart, J.A., 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**(2): p. 460-8.
22. Faivre-Finn, C., 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**(8): p. 1116-1125.
23. De Ruyscher, D., et al., *Time between the first day of chemotherapy and the last day of chest radiation is the most important predictor of survival in limited-disease small-cell lung cancer*. *J Clin Oncol*, 2006. **24**(7): p. 1057-63.



24. De Ruyscher, D., et al., Impact of thoracic radiotherapy timing in limited-stage small-cell lung cancer: usefulness of the individual patient data meta-analysis. *Ann Oncol*, 2016. **27**(10): p. 1818-28.
25. Curran, W.J., Jr., Combined-modality therapy for limited-stage small cell lung cancer. *Semin Oncol*, 2001. **28**(2 Suppl 4): p. 14-22.
26. Brodin, O., et al., Local failure in patients treated with radiotherapy and multidrug chemotherapy for small cell lung cancer. *Acta Oncol*, 1990. **29**(6): p. 739-46.
27. Kies, M.S., 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**(4): p. 592-600.
28. Liengswangwong, V., et al., Limited-stage small-cell lung cancer: patterns of intrathoracic recurrence and the implications for thoracic radiotherapy. *J Clin Oncol*, 1994. **12**(3): p. 496-502.
29. Bradley, J.D., et al., Positron emission tomography in limited-stage small-cell lung cancer: a prospective study. *J Clin Oncol*, 2004. **22**(16): p. 3248-54.
30. van Loon, J., 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**(1): p. 49-54.
31. Simon, M., A. Argiris, and J.R. Murren, Progress in the therapy of small cell lung cancer. *Crit Rev Oncol Hematol*, 2004. **49**(2): p. 119-33.
32. Bozcuk, H., et al., Does maintenance/consolidation chemotherapy have a role in the management of small cell lung cancer (SCLC)? A metaanalysis of the published controlled trials. *Cancer*, 2005. **104**(12): p. 2650-7.
33. Roviello, G., 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**(5): p. 334-340.
34. Rossi, A., et al., Maintenance or consolidation therapy in small-cell lung cancer: a systematic review and meta-analysis. *Lung Cancer*, 2010. **70**(2): p. 119-28.
35. Peters, S., et al., LBA84 Consolidation ipilimumab and nivolumab vs observation in limited stage SCLC after chemo-radiotherapy: Results from the ETOP/IFCT 4-12 STIMULI trial. *Annals of Oncology*, 2020. **31**: p. S1211.
36. Senan, S., et al., 67TiP - ADRIATIC: A phase III trial of durvalumab \pm tremelimumab after concurrent chemoradiation for patients with limited stage small cell lung cancer. *Annals of Oncology*, 2019. **30**: p. ii25.
37. Senan, S., et al., Design and Rationale for a Phase III, Randomized, Placebo-controlled Trial of Durvalumab With or Without Tremelimumab After Concurrent Chemoradiotherapy for Patients With Limited-stage Small-cell Lung Cancer: The ADRIATIC Study. *Clin Lung Cancer*, 2020. **21**(2): p. e84-e88.
38. Yu, J.B., et al., Surveillance epidemiology and end results evaluation of the role of surgery for stage I small cell lung cancer. *J Thorac Oncol*, 2010. **5**(2): p. 215-9.
39. Schreiber, D., et al., Survival outcomes with the use of surgery in limited-stage small cell lung cancer: should its role be re-evaluated? *Cancer*, 2010. **116**(5): p. 1350-7.
40. Higgins, G.A., T.W. Shields, and R.J. Keehn, The solitary pulmonary nodule. Ten-year follow-up of veterans administration-armed forces cooperative study. *Arch Surg*, 1975. **110**(5): p. 570-5.
41. Miller, A.B., W. Fox, and R. Tall, 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**(7619): p. 501-5.
42. Barnes, H., et al., Surgery for limited stage small cell lung cancer. *Cochrane Database of Systematic Reviews*, 2017(4).
43. Shields, T.W., et al., Surgical resection in the management of small cell carcinoma of the lung. *J Thorac Cardiovasc Surg*, 1982. **84**(4): p. 481-8.
44. Lad, T., 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**(6 Suppl): p. 320S-323S.
45. Koletsis, E.N., et al., Current role of surgery in small cell lung carcinoma. *J Cardiothorac Surg*, 2009. **4**: p. 30.
46. Wakeam, E., et al., Surgical Treatment for Early Small Cell Lung Cancer: Variability in Practice and Impact on Survival. *Ann Thorac Surg*, 2017. **104**(6): p. 1872-1880.
47. Yang, C.F., et al., Role of Adjuvant Therapy in a Population-Based Cohort of Patients With Early-Stage Small-Cell Lung Cancer. *J Clin Oncol*, 2016. **34**(10): p. 1057-64.



48. Shepherd, F.A., et al., Adjuvant chemotherapy following surgical resection for small-cell carcinoma of the lung. *Journal of Clinical Oncology*, 1988. **6**(5): p. 832-838.
49. Gregor, A., et al., Prophylactic cranial irradiation is indicated following complete response to induction therapy in small cell lung cancer: results of a multicentre randomised 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**(11): p. 1752-8.
50. Auperin, A., 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**(7): p. 476-84.
51. Suwinski, R., S.P. Lee, and H.R. Withers, Dose-response relationship for prophylactic cranial irradiation in small cell lung cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 1998. **40**(4): p. 797-806.
52. Kotalik, J., et al., Practice guideline on prophylactic cranial irradiation in small-cell lung cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 2001. **50**(2): p. 309-16.
53. Johnson, B.E., 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**(1): p. 48-56.
54. Komaki, R., 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**(1): p. 179-82.
55. Le Pechoux, C., 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**(5): p. 467-74.
56. Le P echoux, C., et al., Clinical neurological outcome and quality of life among patients with limited small-cell cancer treated with two different doses of prophylactic cranial irradiation in the intergroup phase III trial (PCI99-01, EORTC 22003-08004, RTOG 0212 and IFCT 99-01). *Ann Oncol*, 2011. **22**(5): p. 1154-1163.
57. Noda, K., et al., Irinotecan plus cisplatin compared with etoposide plus cisplatin for extensive small-cell lung cancer. *N Engl J Med*, 2002. **346**(2): p. 85-91.
58. Hanna, N., 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**(13): p. 2038-43.
59. Lara, P.N., Jr., 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**(15): p. 2530-5.
60. Liu, Z.L., et al., Irinotecan plus cisplatin compared with etoposide plus cisplatin in patients with previously untreated extensive-stage small cell lung cancer: A meta-analysis. *J Cancer Res Ther*, 2018. **14**(Supplement): p. S1076-s1083.
61. Skarlos, D.V., et al., Randomized comparison of etoposide-cisplatin vs. etoposide-carboplatin and irradiation in small-cell lung cancer. A Hellenic Co-operative Oncology Group study. *Ann Oncol*, 1994. **5**(7): p. 601-7.
62. Okamoto, 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**(2): p. 162-9.
63. Pavan, A., et al., Immunotherapy in small-cell lung cancer: from molecular promises to clinical challenges. *J Immunother Cancer*, 2019. **7**(1): p. 205.
64. Horn, L., et al., First-Line Atezolizumab plus Chemotherapy in Extensive-Stage Small-Cell Lung Cancer. *N Engl J Med*, 2018. **379**(23): p. 2220-2229.
65. Paz-Ares, L., 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.
66. Rudin, C.M., et al., Pembrolizumab or Placebo Plus Etoposide and Platinum as First-Line Therapy for Extensive-Stage Small-Cell Lung Cancer: Randomized, Double-Blind, Phase III KEYNOTE-604 Study. *J Clin Oncol*, 2020. **38**(21): p. 2369-2379.
67. Leal, T., 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. *Journal of Clinical Oncology*, 2020. **38**(15_suppl): p. 9000-9000.
68. Gadgeel, S.M., et al., Phase II Study of Maintenance Pembrolizumab in Patients with Extensive-Stage Small Cell Lung Cancer (SCLC). *J Thorac Oncol*, 2018. **13**(9): p. 1393-1399.
69. Paesmans, M., 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**(3): p. 523-33.



70. Jeremic, B., 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**(7): p. 2092-9.
71. Slotman, B.J., et al., Use of thoracic radiotherapy for extensive stage small-cell lung cancer: a phase 3 randomised controlled trial. *The Lancet*, 2015. **385**(9962): p. 36-42.
72. Palma, D.A., et al., Thoracic Radiotherapy for Extensive Stage Small-Cell Lung Cancer: A Meta-Analysis. *Clin Lung Cancer*, 2016. **17**(4): p. 239-44.
73. Slotman, B., et al., Prophylactic cranial irradiation in extensive small-cell lung cancer. *N Engl J Med*, 2007. **357**(7): p. 664-72.
74. Takahashi, 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**(5): p. 663-671.
75. Cheng, S., et al., Chemotherapy for relapsed small cell lung cancer: a systematic review and practice guideline. *J Thorac Oncol*, 2007. **2**(4): p. 348-54.
76. von Pawel, J., et al., Topotecan versus cyclophosphamide, doxorubicin, and vincristine for the treatment of recurrent small-cell lung cancer. *J Clin Oncol*, 1999. **17**(2): p. 658-67.
77. O'Brien, M.E., 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**(34): p. 5441-7.
78. Eckardt, J.R., 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**(15): p. 2086-92.
79. Baize, N., et al., Carboplatin plus etoposide versus topotecan as second-line treatment for patients with sensitive relapsed small-cell lung cancer: an open-label, multicentre, randomised, phase 3 trial. *The Lancet Oncology*, 2020. **21**(9): p. 1224-1233.
80. Inoue, A., et al., Randomized phase II trial comparing amrubicin with topotecan in patients with previously treated small-cell lung cancer: North Japan Lung Cancer Study Group Trial 0402. *J Clin Oncol*, 2008. **26**(33): p. 5401-6.
81. von Pawel, J., 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**(35): p. 4012-9.
82. Trigo, J., et al., Lurbinectedin as second-line treatment for patients with small-cell lung cancer: a single-arm, open-label, phase 2 basket trial. *Lancet Oncol*, 2020. **21**(5): p. 645-654.
83. Farago, A.F., 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): p. 231-239.
84. Antonia, S.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): p. 883-895.
85. Chung, H.C., 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): p. 618-627.
86. Rossi, A., et al., Treatment of small cell lung cancer in the elderly. *Oncologist*, 2005. **10**(6): p. 399-411.
87. Quon, H., 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**(1): p. 39-45.
88. Siu, L.L., et al., Influence of age on the treatment of limited-stage small-cell lung cancer. *J Clin Oncol*, 1996. **14**(3): p. 821-8.
89. Yuen, A.R., 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**(9): p. 1953-60.
90. Murray, N., et al., Abbreviated treatment for elderly, infirm, or noncompliant patients with limited-stage small-cell lung cancer. *J Clin Oncol*, 1998. **16**(10): p. 3323-8.
91. Jeremic, B., et al., Carboplatin, etoposide, and accelerated hyperfractionated radiotherapy for elderly patients with limited small cell lung carcinoma: a phase II study. *Cancer*, 1998. **82**(5): p. 836-41.
92. Crossen, J.R., et al., Neurobehavioral sequelae of cranial irradiation in adults: a review of radiation-induced encephalopathy. *J Clin Oncol*, 1994. **12**(3): p. 627-42.
93. Girling, D.J., 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**(9027): p. 563-6.



94. Ardizzoni, A., 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**(3): p. 569-75.
95. Lee, S.M., et al., *Comparison of gemcitabine and carboplatin versus cisplatin and etoposide for patients with poor-prognosis small cell lung cancer.* *Thorax*, 2009. **64**(1): p. 75-80.
96. Friedlaender, A., et al., *The Role of Performance Status in Small-Cell Lung Cancer in the Era of Immune Checkpoint Inhibitors.* *Clinical Lung Cancer*, 2020. **21**(6): p. e539-e543.

