



## LINEE GUIDA 2021 PER IL TRATTAMENTO DEL TUMORE POLMONARE NON A PICCOLE CELLULE (NSCLC)

**26**

### **TRATTAMENTO DEL NSCLC LOCALMENTE AVANZATO**

26

STADIAZIONE MEDIASTINICA

30

TRATTAMENTO MULTIMODALE NELLA  
MALATTIA OPERABILE

36

CHEMIO-RADIOTERAPIA DEFINITIVA NELLA  
MALATTIA NON OPERABILE

41

IMMUNOTERAPIA DI CONSOLIDAMENTO





## TRATTAMENTO DEL NSCLC LOCALMENTE AVANZATO

La definizione di neoplasia polmonare non a piccole cellule (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 tomografia computerizzata (TC) body (encefalo, collo, torace, addome, pelvi) con mezzo di contrasto, una tomografia ad emissione di positroni (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. Il giudizio di operabilità è affidato in ogni caso al chirurgo toracico, nell'ambito di una valutazione multidisciplinare da parte di tutte le figure specialistiche coinvolte.

### STADIAZIONE MEDIASTINICA

La maggior parte dei pazienti con NSCLC allo stadio clinico IIIA presenta un interessamento linfonodale mediastinico (N2) che si evidenzia alla TC del torace con un aumento del diametro dell'asse minore  $\geq 1$  cm o alla 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) [82]. 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 mininvasiva che viene eseguita in anestesia generale e pertanto necessita di una breve ospedalizzazione. Essa consente di raggiungere le stazioni linfonodali paratracheali superiori ed inferiori, sottocarenali e pretracheali. La procedura consiste in una piccola incisione cutanea a livello del giugulo con esposizione del piano tracheale. I tassi di morbilità e mortalità di questa procedura sono bassi (2% e 0.08%, rispettivamente) [83]. La disponibilità di un video-mediastinoscopio consente una miglior visualizzazione di tutte le stazioni linfonodali e delle strutture anatomiche adiacenti e la possibilità di eseguire prelievi bioptici più estesi e talvolta anche dissezioni linfonodali complete [84, 85]. 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 [86, 87].

**TABELLA 1.** Performance delle diverse tecniche di stadiazione mediastinica

	<b>Sensibilità %</b>	<b>Specificità %</b>	<b>VPN %</b>	<b>VPP %</b>
<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°

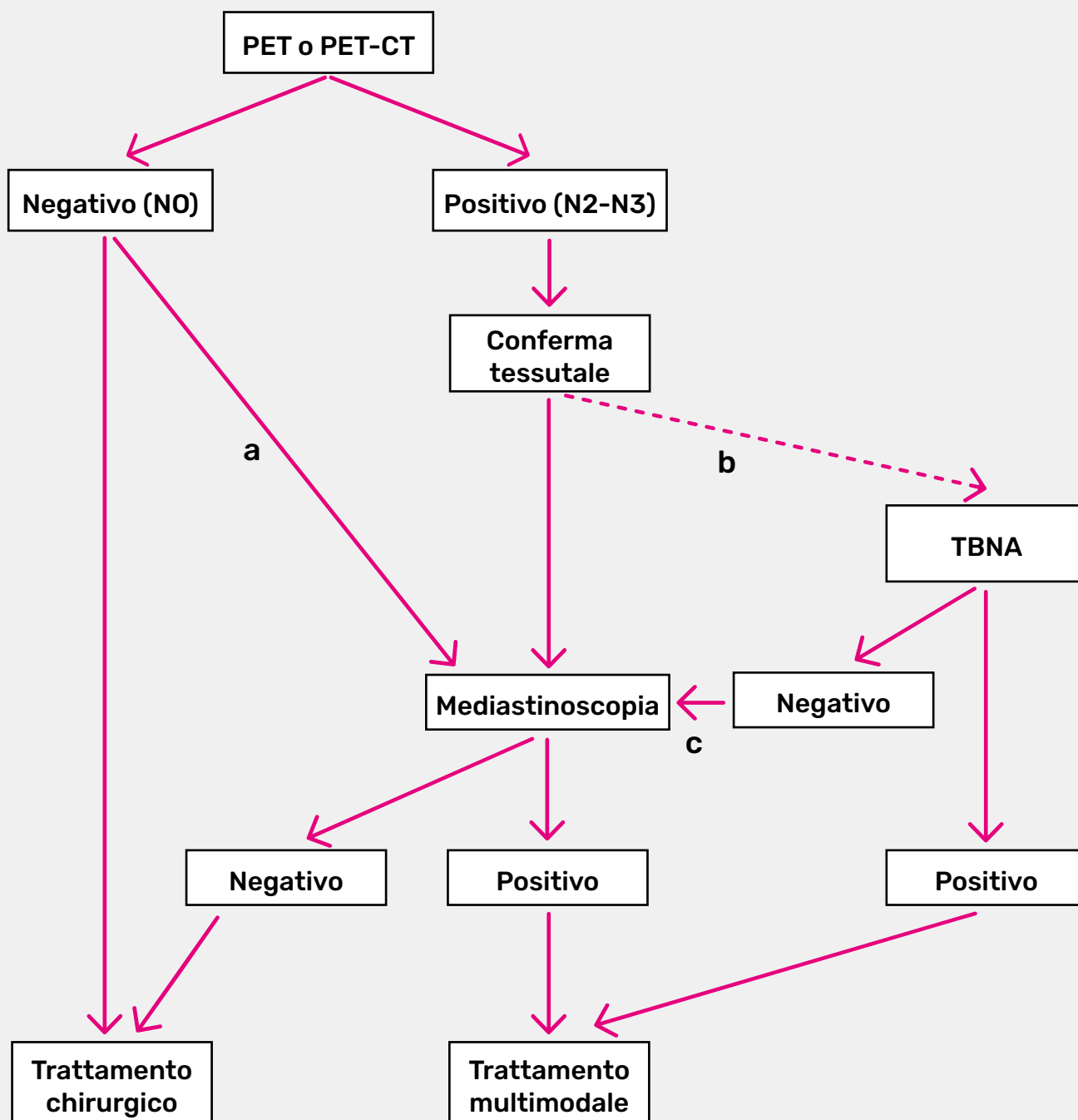
\* Falso Positivo; °Falso Negativo; ^Video-mediastinoscopia; VPN: valore predittivo negativo; VPP: valore predittivo positivo

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 [87], sono cinque le stazioni linfonodali (R2, R4, 7, L4 ed L2) da esplorare routinariamente con la mediastinoscopia con almeno un prelievo bioptico da ciascuna stazione. Smulders [88] 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 [89] raccomanda di esplorare sistematicamente e di biopsizzare sempre i linfonodi paratracheali inferiori (di destra e di sinistra) e della stazione 7. In aggiunta, se presenti, si dovrebbero esplorare e biopsizzare i linfonodi paratracheali superiori. Tale società ha inoltre proposto un algoritmo per la stadiazione mediastinica (**Figura 1**).

La procedura mediastinoscopica, seppure abbia una elevata sensibilità e accuratezza, è ad oggi 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 [87, 90]. La mediastinoscopia mantiene un ruolo diagnostico primario nella tipizzazione delle linfoadenopatie non raggiungibili con EBUS-TBNA. Va inoltre utilizzata in quei casi in cui un forte sospetto clinico di linfoadenopatia patologica non sia stato confermato da EBUS-TBNA. Ad una metanalisi 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 [91]. In conclusione, la conferma tissutale di linfoadenopatia N2, N3 va eseguita con EBUS-TBNA laddove fattibile, con mediastinoscopia nelle sedi non accessibili ad EBUS o allorché esista un forte sospetto di falso negativo alla EBUS-TBNA



FIGURA 1. ALGORITMO PER LA STADIAZIONE MEDIASTINICA [89]



a) nei tumori centrali, nei tumori con bassa definizione FDG, nei tumori con LNs  $\geq 1,6$  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



precedentemente eseguita. 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 onsite 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 [92-94]. Tuttavia, la morbidità e la mortalità possono essere più elevate 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 evidenziando una sensibilità variabile dal 29% al 78% ed un valore predittivo negativo dal 52% all'86% [89].

## RACCOMANDAZIONI

- *In pazienti affetti da NSCLC IIIA e incremento dimensionale dei linfonodi mediastinici (cN2) è raccomandata la conferma citoistologica 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, con PET negativa sul mediastino).*

**LIVELLO DI EVIDENZA IA**

**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 transesofagea) in base all'esperienza ed alla disponibilità tecnica.*

**LIVELLO DI EVIDENZA IA**

**GRADO DI RACCOMANDAZIONE A**



## TRATTAMENTO MULTIMODALE NELLA MALATTIA OPERABILE

### CHEMIOTERAPIA ADIUVANTE E NEOADIUVANTE

La terapia di prima istanza nei pazienti in stadio IIIA N0-1 è quella chirurgica [95, 96], per la cui trattazione si rimanda alle Linee guida del trattamento del NSCLC in stadio precoce. Sulla scorta della metanalisi del 1995 [56] 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. Per la trattazione completa dei trattamenti adiuvanti sistemici si rimanda alle **Linee guida del trattamento del NSCLC in stadio precoce**.

La prognosi dei pazienti affetti da carcinoma del 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.

Lo scopo della chemioterapia neoadiuvante nei 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. Somministrare la chemioterapia come primo approccio terapeutico determina un trattamento precoce della malattia e permette di valutare immediatamente la responsività ai farmaci chemioterapici [97].

Nel 2006 Burdett [98] pubblicò una revisione della letteratura con una metanalisi 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 (95%CI 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.[94] 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 [93] 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. Attualmente l'impiego della chemioterapia neoadiuvante nello stadio IIIA N2 è largamente utilizzato nella pratica clinica, con l'intento di migliorare la prognosi di questi pazienti.

Lo standard della chemioterapia neoadiuvante è rappresentato da regimi a due farmaci a base di platino: cisplatino-gemcitabina, cisplatino-docetaxel e carboplatino-paclitaxel con tassi di risposta media tra il 70.2% ed il 63% [99-101]. L'ipotesi di utilizzo di combinazioni a tre farmaci è



stata posta dapprima nella malattia avanzata del 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 una metanalisi ha valutato i regimi di monochimioterapia confrontati con le combinazioni a due farmaci e queste ultime con le triplette terapeutiche nel NSCLC avanzato [102]. 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, 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 tripletta a base di cisplatino, gemcitabina e paclitaxel [103]. 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 [104] che con la stessa tripletta nel 2003 ha pubblicato i dati di uno studio multicentrico su pazienti allo stadio IIIA N2-III B in cui ha ottenuto un tasso di risposte del 71%. Nel 2007 Garrido [105] ha arruolato 124 pazienti allo stadio IIIA N2-III B 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%. 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.

Nel 2009 Lim et al. [106] hanno pubblicato una metanalisi 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 è stato di 0.80 (95%CI 0.74-0.87;  $p = 0.001$ ) nel gruppo della chemioterapia postoperatoria e di 0.81 (95%CI 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 (95%CI 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 [106]. 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 metanalisi pubblicata nel 2014 [107], ha raccolto i dati individuali di 15 studi randomizzati per un totale di 2385 pazienti allo stadio I-III A. 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 stesso vantaggio riportato dalla chemioterapia adiuvante [107]. Attualmente la chemioterapia neoadiuvante nello stadio IIIA N0-1 non fa ancora parte della pratica clinica, ma è utilizzata solo nell'ambito di studi clinici.

## **TRATTAMENTI SISTEMICI NEOADIUVANTI NON CHEMIOTERAPICI**

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 downstaging 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% [108]. 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 [109]. Per quanto riguarda la malattia ALK riarrangiata, dati preliminari sull'utilizzo di crizotinib neoadiuvante in 11 pazienti hanno mostrato un buon tasso di risposta [110]. 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 [111]. Risultati simili sono stati ottenuti con atezolizumab nello stesso setting, con un buon profilo di tollerabilità [112] e sono stati confermati nello studio di fase II NEOSTAR che prevedeva nivolumab da solo o in combinazione con ipilimumab (anticytotoxic T-lymphocyte antigen 4, CTLA-4) [113]. 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% [114], paragonabile al risultato dello studio di fase II NADIM con la combinazione di nivolumab e chemioterapia [115]. Lo studio Checkmate 816 è il primo studio di fase III a confrontare l'efficacia della combinazione di nivolumab e chemioterapia con doppietta di sale di platino, rispetto alla sola chemioterapia, come trattamento neoadiuvante nei pazienti con NSCLC in stadio IB-IIIa resecabile, senza alterazioni di EGFR e ALK [116]. L'obiettivo primario dello studio, la risposta patologica completa (pCR), è stato raggiunto, con un 24% nel braccio sperimentale verso 2.2% nel braccio standard [116]. La MPR è stata del 36.9% vs 8.9% rispettivamente [116] **(Tabella 2)**.

**TABELLA 2.** Principali studi clinici di immunoterapia nel setting neoadiuvante

Trial	fase	N	stadio	Trattamenti neoadiuvanti	MPR	pCR	ORR	PFS/DFS/EFS	≥G3 TRAEs	R0
<b>Mono-immunoterapia</b>										
Forde 113	P	21	I-IIIa	Nivolumab x 2 cicli	45%	15%	9,5%	18mPFS 73%	5%	95%
NEOSTAR arm 1 <sup>115</sup>	2	23	I-IIIa	Nivolumab x 3 cicli	22%	9%	22%	-	4%	-
NEOSTAR arm 2 <sup>115</sup>	2	21	I-IIIa	Nivolumab+Ipilimumab x 1 ciclo	38%	29%	19%	-	5%	-
LCMC3 <sup>114</sup>	2	181	IB-IIIb	Atezolizumab x 2 cicli	21%	7%	43%	2,1yDFS 78%	23%	92%
Gnao	1b	40	IA-IIIb	Sintilimab x 2 cicli	40%	16%	20%	NR	10%	90%
IONESCO	2	46	IB-IIIa	Durvalumab x 3 cicli	-	-	9%	18mDFS 70%	0%	90%
PRINCEPS	2	30	IA-IIIa	Atezolizumab x 1 ciclo	0%	0%	0%	-	0%	97%
<b>Chemio-immunoterapia</b>										
NADIM <sup>117</sup>	2	46	IIIa	Nivolumab+CT x 3 cicli (-> Nivolumab x 12m adiuvante)	83%	63%	76%	24mPFS 77%	30%	89%
Shu <sup>116</sup>	2	30	IB-IIIa	Atezolizumab+CT x 4 cicli	57%	33%	63%	mPFS 17,9 m	50%	87%
Zinner	P	13	IB-IIIa	Nivolumab+CT x 3 cicli	85%	39%	46%	-	15%	-
SAKKK 16/14	2	68	IIIa-N2	CT x 3 cicli > Durvalumab x 2 cicli (->Durvalumab x 12m adiuvante)	60%	18%	58%	12mEFS 73%	-	-
CheckMate 816 <sup>118</sup>	3	358	IB-IIIa	Nivolumab+CT x 3 cicli vs CT x 3 cicli	37%	24%	54%	-	34%	83%

P: studio pilota; NR: non raggiunto; CT: chemioterapia





## RACCOMANDAZIONI

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

**LIVELLO DI EVIDENZA IA**

**GRADO DI RACCOMANDAZIONE A**

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

**LIVELLO DI EVIDENZA IIB**

**GRADO DI RACCOMANDAZIONE A**

- *Nei pazienti affetti da NSCLC allo stadio IIIA N2 identificati preoperatorivamente, un trattamento chemioterapico 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 è raccomandata la chemioterapia neoadiuvante con regimi a due farmaci contenenti platino.*

**LIVELLO DI EVIDENZA IA**

**GRADO DI RACCOMANDAZIONE A**

- *Nel setting neoadiuvante, 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 IIA**

**GRADO DI RACCOMANDAZIONE B**

- *In pazienti affetti da NSCLC N2 sottoposti ad un trattamento di induzione e candidati 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**

- *Nei pazienti affetti da NSCLC, allo stadio IIIA N0-1 la chemioterapia neoadiuvante non è attualmente raccomandata se non nell'ambito di studi clinici.*

**LIVELLO DI EVIDENZA IA**

**GRADO DI RACCOMANDAZIONE B**



## RADIOTERAPIA

Nel tentativo di aumentare il non eccezionale controllo locale e la sopravvivenza, vi sono stati numerosi tentativi di incrementare le possibilità di resezione chirurgica, utilizzando prevalentemente trattamenti di chemioterapia neoadiuvante, o, a volte, associazioni CT-RT per tentare di riportare nei limiti della resecabilità neoplasie anche avanzate e non operabili alla diagnosi. Lo studio SWOG 8805 [117] 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. Lo studio INT 0139 [93] ha arruolato circa 400 pazienti affetti da NSCLC allo stadio T1-3N2 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 PFS fosse a favore del braccio chirurgico, 12.8 mesi versus 10.5 rispettivamente. Una maggior percentuale di pazienti era viva 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), con sopravvivenza mediana 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 [93]. 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. Nel 2004, è stato pubblicato un trial tedesco di CT-RT preoperatoria versus CT neoadiuvante ed RT postoperatoria [118] su 524 pazienti, senza significative differenze nei risultati sia per la sopravvivenza complessiva che libera da malattia e con modesto incremento 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 [119]. 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 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 [120]. 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 [121]. 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  $V_{20} < 31\%$ ,  $V_{30} < 20\%$  Gy (Mean Lung Dose = parametro dosimetrico indicativo della dose media al polmone sano), cui vanno aggiunti come ulteriori limiti il  $V_{20}$  ipsilaterale  $< 52\%$  ed il  $V_{30}$  ipsi  $< 39\%$  [122].



In conclusione, per quanto riguarda la radioterapia toracica nel setting neoadiuvante, non vi è un ruolo ben definito, in quanto, 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 [118, 123-126].

Per quanto riguarda la trattazione della radioterapia nel setting adiuvante in stadi pN0-1, si rimanda alle **Linee guida del trattamento del NSCLC in stadio precoce**.

L'utilizzo della PORT nei pazienti con interessamento linfonodale mediastinico (pN2) è rimasto un argomento dibattuto per molti anni. Recentemente, in seguito a miglioramento della selezione dei pazienti, dell'impiego di trattamenti neoadiuvanti e adiuvanti nello stadio III resecato, alcuni dati sembravano essere in favore dell'utilizzo della PORT in questo setting specifico [127]. Per rispondere definitivamente al quesito, all'ESMO 2020 sono stati finalmente presentati i risultati dello studio di fase III LungART, che ha randomizzato 501 pazienti radicalmente operati a ricevere o meno la PORT (252 PORT, 249 no PORT) [128]. L'intervallo libero da malattia (disease-free survival - DFS -) è stato del 47.1% nel braccio PORT contro 43.8% nel braccio di controllo (HR 0.85, 95%CI 0.67-1.07, p = 0.16). Nessuna differenza è stata inoltre osservata nella sopravvivenza globale a tre anni (66.5% nel braccio PORT vs 68.5% nel braccio di controllo) [128].

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 sovente in pazienti sottoposti a pneumonectomia [118, 129, 130].

## 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 radicalmente operati con riscontro di pN2 (o ypN2) la radioterapia post-operatoria non è raccomandata.*

**LIVELLO DI EVIDENZA IB**

**GRADO DI RACCOMANDAZIONE A**



## CHEMIO-RADIOTERAPIA DEFINITIVA NELLA MALATTIA NON OPERABILE

*La terapia standard per i pazienti affetti da NSCLC allo stadio IIIA bulky/IIIB-C è la chemioradioterapia (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 Vd 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.*

I pazienti affetti da NSCLC con interessamento delle stazioni linfonodali controlaterali alla lesione primitiva o con metastasi ai linfonodi scalenici o sopraclaveari (N3) e quindi classificati come stadio IIIB-C, vengono esclusi da ogni trattamento chirurgico. Come già ribadito, il giudizio di operabilità resta comunque affidato al chirurgo toracico, nell'ambito possibilmente di una valutazione multidisciplinare. Sebbene, tutti gli studi condotti abbiano 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).

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 [131] e lo studio intergruppo RTOG 88-08/ECOG 4588 [132]. 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%) [131]. 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 [132]. Pochi anni prima anche uno studio Europeo [133] 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 metanalisi [134, 135], 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%.

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 [136] 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 [137] 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 metanalisi ha confrontato 7 studi di CT-RT concomitante versus CT-RT sequenziale negli stadi IIIB [138]. 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 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. 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 (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  $\geq 3$  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 ( $p < 0.0001$ ) [139]. 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.

È considerato eleggibile a trattamento radioterapico a scopo curativo il paziente affetto da NSCLC IIIB, dimostrato cito-istologicamente, con indice di Karnofski (KPS)  $\geq 90$ , la cui stadiazione comprenda necessariamente una 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 ematochimici ed alle prove di funzionalità cardiaca e soprattutto respiratoria, con valutazione della FEV1 e DLCO, i cui limiti di accettabilità sono variabili a seconda del volume della neoplasia e, pertanto, della percentuale di parenchima polmonare da sottoporre alle alte dosi di radioterapia. Attualmente la radioterapia standard è quella 3D conformazionale accompagnata 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 [140]. 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. 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 [141]. Invece, la RT

**TABELLA 3.** Limiti di dose di radioterapia 3D erogata da rispettare per organo critico.

	<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%

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% [142]. Tuttavia, nonostante il razionale sostenuto da numerosi studi prospettici di fase II volti a valutare l'utilità di una intensificazione della dose radioterapica (74 Gy), i dati dello studio prospettico di fase III RTOG 0617 [139] confermano che 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 [143]. 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) [144]. 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 [145]. 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 fine settimana, non hanno mostrato vantaggi rispetto al trattamento convenzionale [146]. La radioterapia cosiddetta "split course" o "sandwich" (RT - interruzione per CT - RT) non deve essere usata nei trattamenti



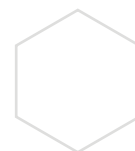
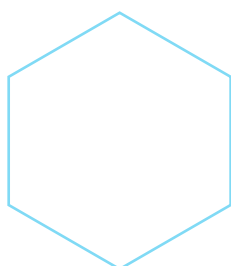
curativi [146]. L'ultima forma di frazionamento atipico è la radioterapia ipofrazionata, caratterizzata da elevate dosi/frazione ripetute poche volte, di cui l'esempio caratteristico è la radioterapia stereotassica body o il trattamento palliativo in 2 frazioni. È importante però, per non compromettere l'efficacia del trattamento, ridurre od evitarne interruzioni, specie se concomitante, per cui vanno definiti alcuni limiti di dose per ciascun organo critico, che possono essere modificati e adattato però in base alla tecnica radioterapica utilizzata [147]. La radioterapia 3D conformazionale è un processo "multi-step" tanto efficace e preciso quanto lo è il suo "step" peggiore [121]. 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" [121]. 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 [148]. È fortemente consigliata, se non indispensabile, la fusione con la PET o PET-TC (eseguita nella stessa posizione di trattamento) o l'utilizzo di PET-TC simulatori [149]. La TC deve essere una TC almeno spirale, ma la multistrato è fortemente suggerita, con scansioni di spessore di 3 mm od inferiori, per migliorare la qualità delle DRR (digital reconstructed radiography), da confrontare con le immagini portali eseguite all'acceleratore lineare [121]. Per quanto concerne il movimento respiratorio, di scarsa utilità si è rivelata la valutazione fluoroscopica, 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 [150]. 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) [151] o i sistemi di "breath-holding" [152], 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 [121]. Inoltre, va usata anche la fusione di immagini con la PET, particolarmente nel distinguere l'atelettasia dalla neoplasia (anche se non valutata anatomo-patologicamente) [153]. 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 [154]. Nei pazienti sottoposti a CT di induzione, va tenuto in conto della positività alla PET prechemioterapia, e il GTVn corrisponde alla stazione con iperaccumulo del fluorodesossiglucosio (FDG), anche se scomparso alla PET prima della RT [153]. 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 [155], 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 [156], 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 [157]. I sistemi di planning devono essere 3D, con correzione della disomogeneità della densità del parenchima polmonare. 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. 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) [158].

#### 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 < 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 < 34Gy).







## RACCOMANDAZIONI

- *Nei pazienti affetti da NSCLC allo stadio IIIB/IIIC 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 IA**

**GRADO DI RACCOMANDAZIONE A**

- *Nei pazienti affetti da NSCLC allo stadio IIIB/IIIC 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/IIIC 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**

## IMMUNOTERAPIA DI CONSOLIDAMENTO

Lo studio di fase III PACIFIC [159], 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) [160]. 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.

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). Per 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.

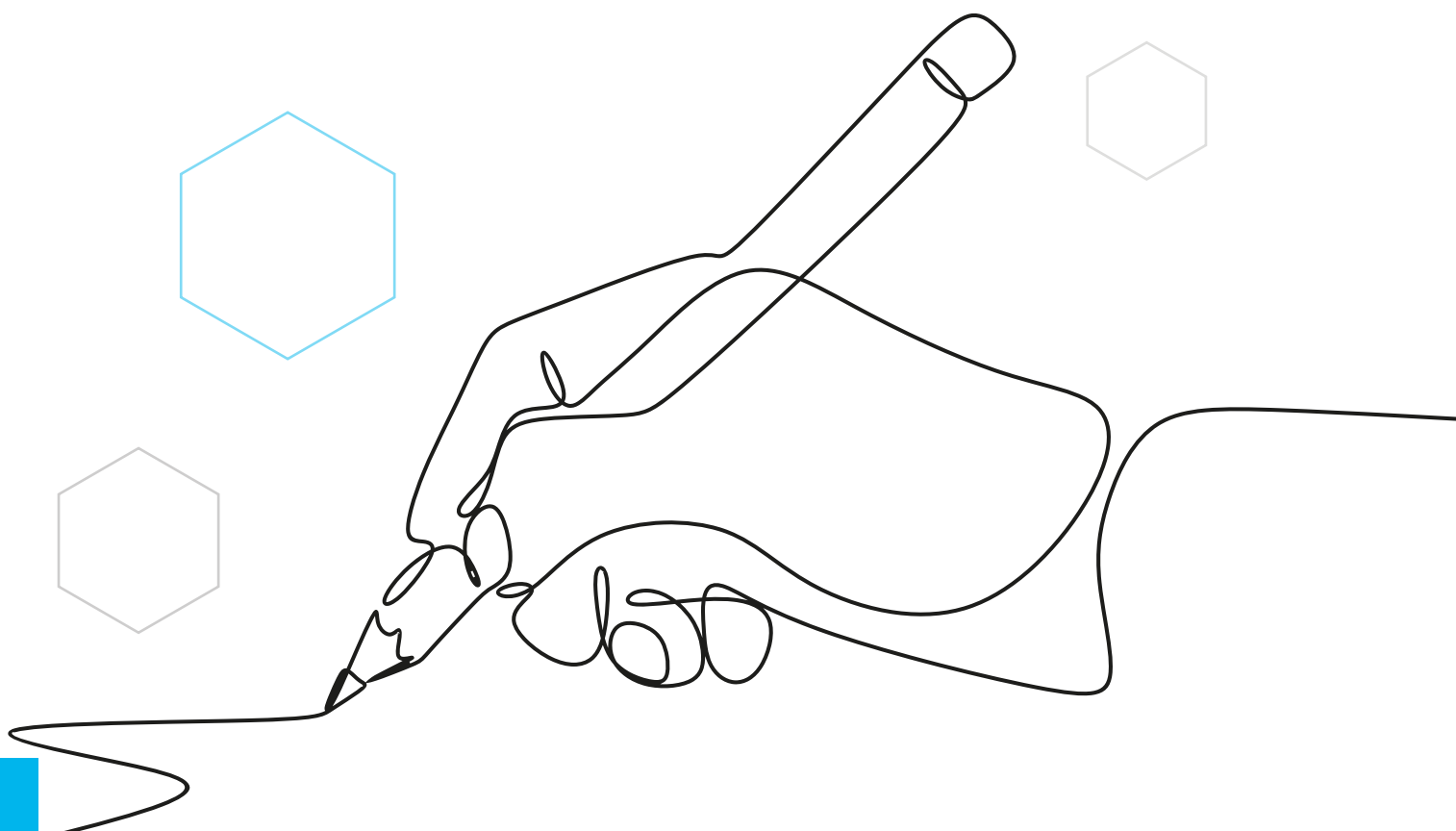
In assenza di dati, durvalumab deve essere usato con cautela e dopo attenta valutazione del potenziale rapporto rischio/beneficio per ogni singolo soggetto in alcune popolazioni particolari: ECOG PS 2; malattia autoimmune attiva o precedentemente documentata entro 2 anni dall'inizio dell'immunoterapia; 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/IIIB/IIIC con 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. 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 IB**

**GRADO DI RACCOMANDAZIONE A**



**NSCLC LOCALMENTE AVANZATO | RIEPILOGO RACCOMANDAZIONI**

- *In pazienti affetti da NSCLC in stadio localmente avanzato, il giudizio di operabilità è affidato al chirurgo, nell'ambito di una valutazione multidisciplinare.*

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

- *In pazienti affetti da NSCLC IIIA e incremento dimensionale dei linfonodi mediastinici (cN2) è raccomandata la conferma citoistologica 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, con PET negativa sul mediastino).*

**LIVELLO DI EVIDENZA IA**  
**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 transesofagea) in base all'esperienza ed alla disponibilità tecnica.*

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

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

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

- *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 A**

- *Nei pazienti affetti da NSCLC allo stadio IIIA N2 identificati preoperativamente, un trattamento chemioterapico 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 è raccomandata la chemioterapia neoadiuvante con regimi a due farmaci contenenti platino.*

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



**NSCLC LOCALMENTE AVANZATO | RIEPILOGO RACCOMANDAZIONI**

- *Nel setting neoadiuvante, 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 IIA**  
**GRADO DI RACCOMANDAZIONE B**

- *In pazienti affetti da NSCLC N2 sottoposti ad un trattamento di induzione e candidati 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**

- *Nei pazienti affetti da NSCLC, allo stadio IIIA N0-1 la chemioterapia neoadiuvante non è attualmente raccomandata se non nell'ambito di studi clinici.*

**LIVELLO DI EVIDENZA IA**  
**GRADO DI RACCOMANDAZIONE B**

- *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 radicalmente operati con riscontro di pN2 (o ypN2) la radioterapia post-operatoria non è raccomandata.*

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





## NSCLC LOCALMENTE AVANZATO | RIEPILOGO RACCOMANDAZIONI

- *Nei pazienti affetti da NSCLC allo stadio IIIB/IIIC 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 IA**  
**GRADO DI RACCOMANDAZIONE A**

- *Nei pazienti affetti da NSCLC allo stadio IIIB/IIIC 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/IIIC 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**

- *Nei pazienti affetti da NSCLC allo stadio IIIA non operabile/IIIB/IIIC con 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. 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 IB**  
**GRADO DI RACCOMANDAZIONE A**

