



LINEE GUIDA 2023 PER IL TRATTAMENTO DEL MICROCITOMA POLMONARE

TRATTAMENTO DEL MICROCITOMA POLMONARE IN STADIO LIMITATO

115

115

CHEMIOTERAPIA NELLO STADIO LIMITATO

117

RADIOTERAPIA TORACICA NELLO STADIO LIMITATO

120

TERAPIA DI MANTENIMENTO NELLO STADIO LIMITATO

122

APPROCCIO AL 'VERY LIMITED STAGE' SCLC

124

IRRADIAZIONE PROFILATTICA DELL'ENCEFALO (PCI)
NELLO STADIO LIMITATO





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].



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.*

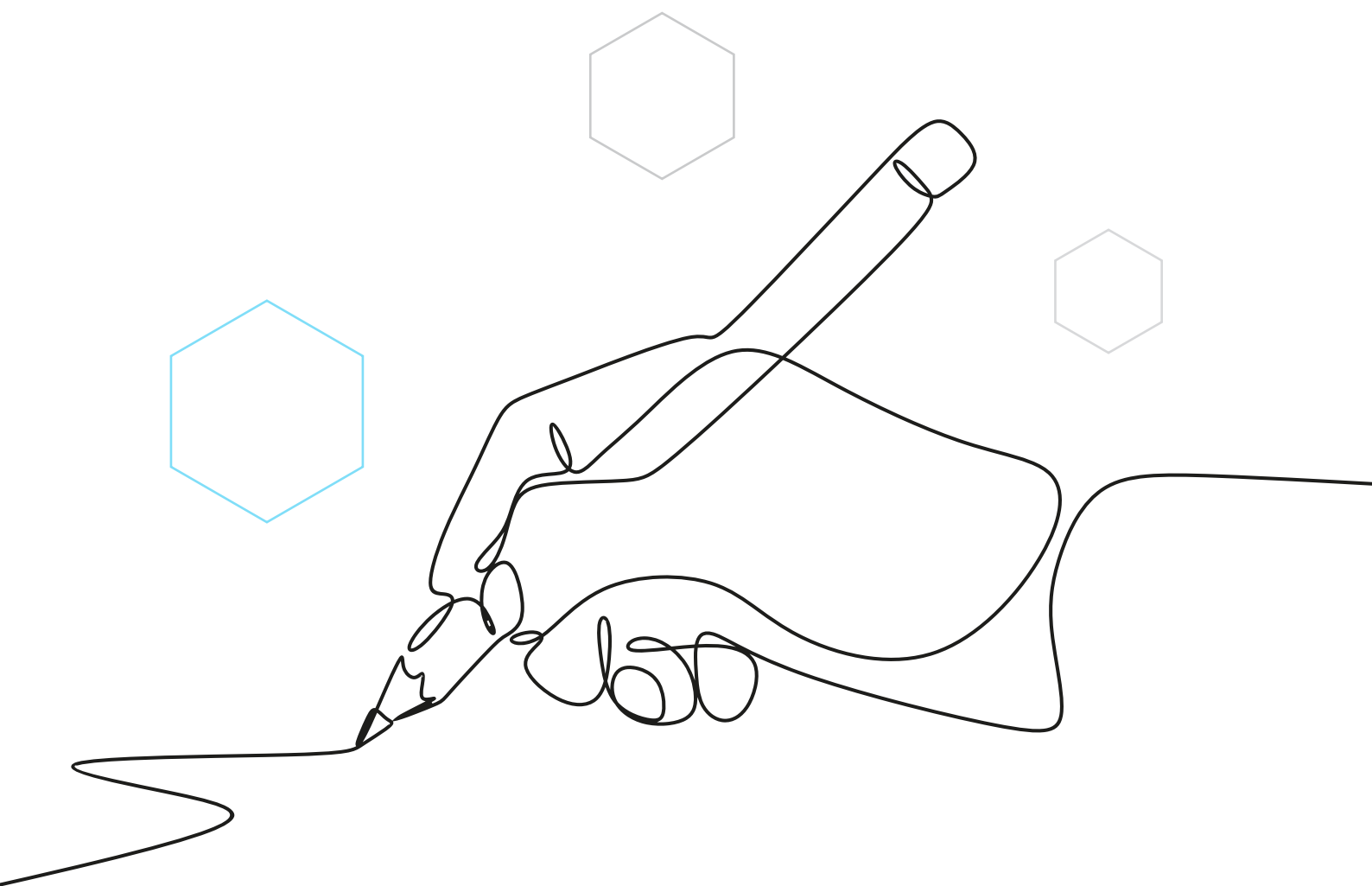
LIVELLO DI EVIDENZA IB

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].

Uno dei dibattiti sempre molto attuali riguarda il timing tra chemioterapia e radioterapia. Motivi di natura biologica fanno certamente preferire la radioterapia erogata precocemente nel corso della chemioterapia (selezione di cloni resistenti, ripopolamento accelerato, sinergismo e radio-sensibilizzazione). La review di Merie pubblicata nel 2022 esamina tutti gli studi che confrontano una radioterapia precoce o earlier verso una tardiva/late: nessuno degli studi mostra differenze di sopravvivenza nelle due schedule anche se lo studio JCOG ha mostrato un trend di miglioramento di sopravvivenza mediana nel gruppo trattato con schedula "earlier" [20].

La definizione di radioterapia precoce non è univoca; entro 9 settimane dall'avvio della chemioterapia per alcuni, entro 30 giorni per altri.

La metanalisi di De Ruysscher [21] pubblicata nel 2016 che analizza i dati di 2668, in 12 trial randomizzati, non ha dimostrato significative differenze nei due gruppi in termini di OS, anche se il risultato migliore si ha nei pazienti che hanno buona compliance al trattamento radioterapico e fanno una radioterapia precoce.

La tossicità cardiaca, esofagea e polmonare sono però maggiori in maniera statisticamente significativa nei pazienti trattati con radioterapia precoce.

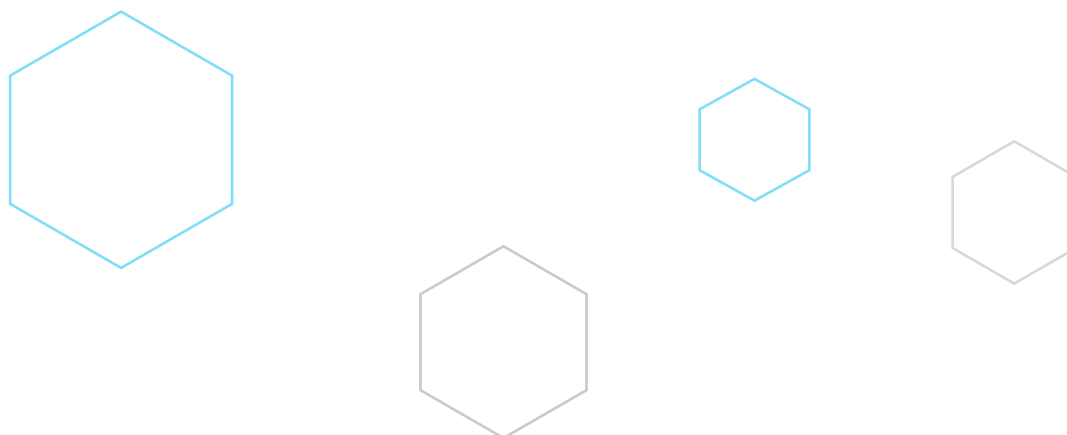
Comunque, in caso di ampi volumi da irradiare, con relative potenziali tossicità severe, la possibilità di irradiare un volume più contenuto post-chemioterapia può giustificare un trattamento radioterapico sequenziale alla chemioterapia. Per quanto concerne i volumi, è evidente che essi varieranno in base alla fase di utilizzo della radioterapia, precoce o tardiva rispetto alla chemioterapia. Infatti, se la radioterapia è precoce [22] 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") [23]. 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. 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) [24], ma anche da studi più recenti che dimostrano che la riduzione "correttamente" eseguita dei volumi non implica incremento delle recidive locali [25].

In analogia al NSCLC, sono state pubblicate nel 2020 linee guida ESTRO_ACROP per il contouring del microcitoma [26]. In caso di trattamento non precoce, è prevista una ristadiatione con TC total body prima dell'avvio della radioterapia. La PET FDG non è considerata obbligatoria, ma raccomandata. E' estremamente utile acquisirla se possibile in posizione di trattamento, per fonderla con la TC simulazione e utilizzarla nella definizione del target.

Il GTV sia del primitivo che a livello linfonodale va definito sulla base degli esami PRE chemioterapia; in caso di risposta completa alla chemioterapia vanno irradiate le stazioni linfonodali, inizialmente coinvolte. Come nel NSCLC, la irradiazione profilattica delle stazioni non coinvolte (ENI) non viene più praticata. [26]





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.*

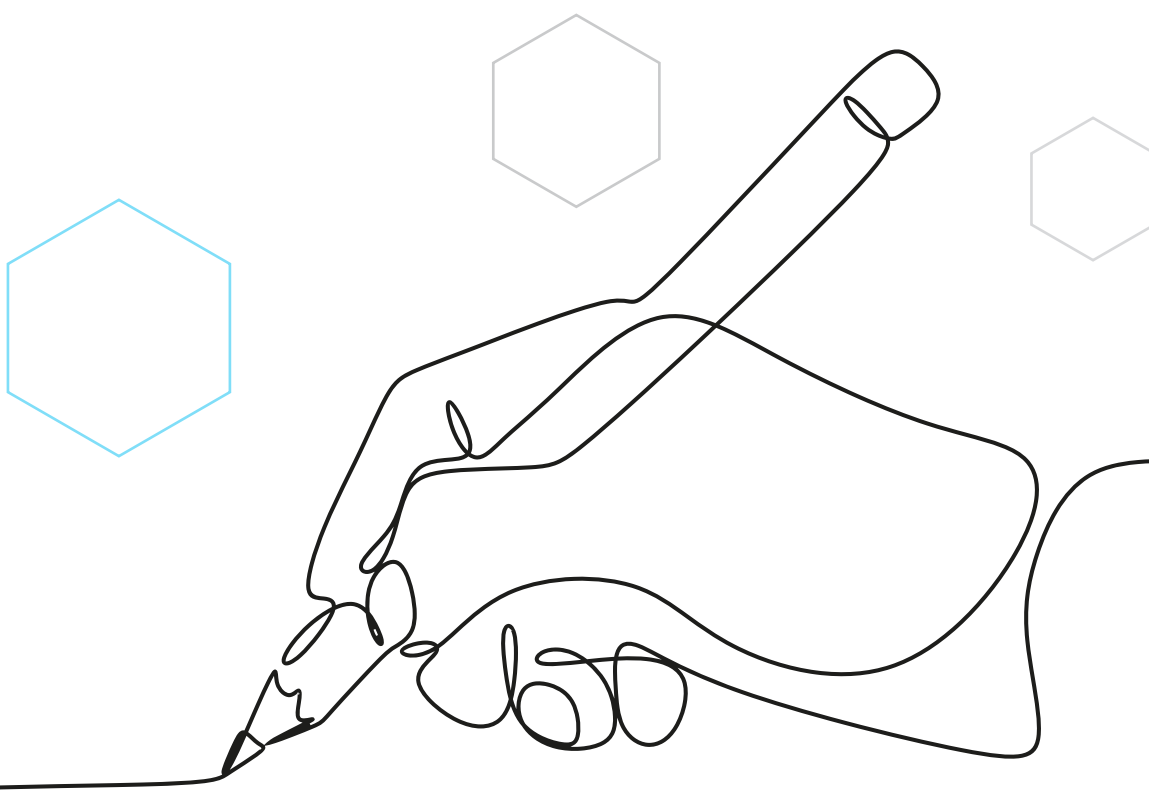
LIVELLO DI EVIDENZA IB

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 [27]. 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 [28]. 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; $p = 0.69$) [29]. 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 [30].

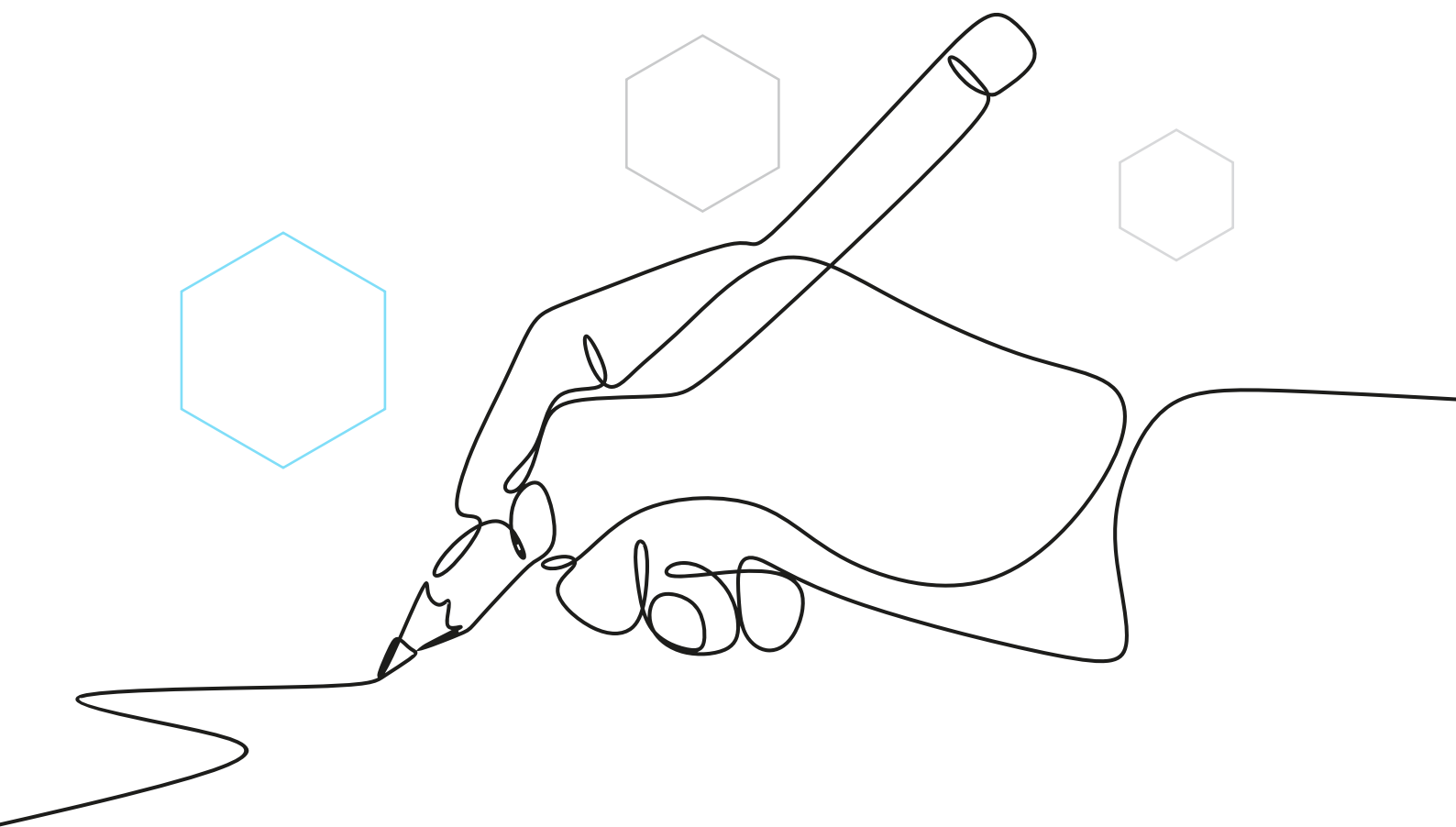
Il ruolo dell'immunoterapia nel setting di mantenimento del SCLC-LD non è stato ancora definito, con uno studio randomizzato di fase II, STIMULI, in cui l'aggiunta di una terapia di mantenimento con nivolumab ed ipilimumab dopo chemio-radioterapia nello stadio limitato non ha dimostrato alcun vantaggio in termini di OS e PFS [31]. 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 [32, 33].

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% [34-37]. In questo setting, una recente metanalisi Cochrane ha concluso che non vi siano sufficienti evidenze a supporto dell'utilizzo della chirurgia [38]. Shields et al. [39] 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 [40] 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 [41]. 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 ($p < 0.0001$), [42] con una sopravvivenza a 5 anni dei pazienti sottoposti a resezione radicale del 47% [43].

Ulteriori analisi hanno confermato l'efficacia di un trattamento chemioterapico adiuvante negli stadi precoci di malattia [39, 44] 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 tempidi 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 [41]. 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.*

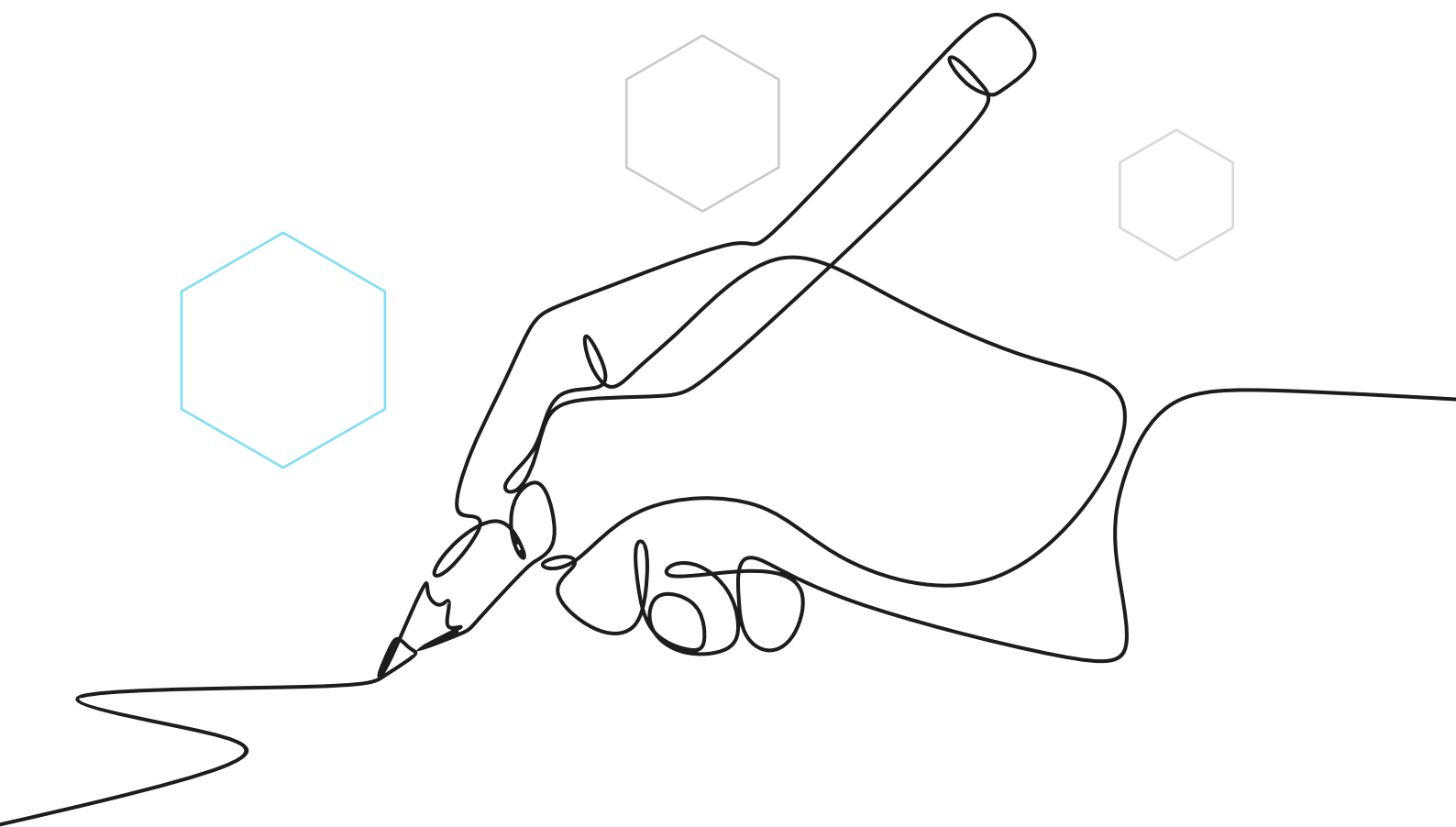
LIVELLO DI EVIDENZA IIB

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 [45].

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 [46]. 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 ($p = 0.01$) [47]. 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) [48].

Il frazionamento più utilizzato nella pratica clinica è attualmente 25 Gy in 10 frazioni (2.5 Gy/ fx) [49, 50]. La maggior preoccupazione della PCI rimane quella degli effetti collaterali a lungo termine ed in particolare dei deficit cognitivi che possono derivare dall'irradiazione panencefalica. Nel tentativo quindi di limitare i possibili danni, si è studiata la possibilità di irradiare l'encefalo con risparmio dell'ippocampo, ovvero di quella zona profonda, dove ci sono sia cellule neuronali staminali, sia dove avvengono processi di apprendimento e memoria [51].

Uno studio di fase II, fatto su pazienti con secondarismi encefalici da vari primitivi, trattati con il frazionamento standard di 30 Gy in 10 frazioni, ha dimostrato che il declino cognitivo nei pazienti in cui è stato risparmiato l'ippocampo, è stato del 30% inferiore rispetto alla coorte storica di controllo valutata con test neurocognitivi [52].

In anni più recenti sono stati pubblicati due studi randomizzati sull'efficacia del risparmio ippocampo, uno olandese (NCT 01780675) [53] e uno spagnolo (PREMER) [54], molto simili nella costruzione e nei pazienti inclusi: stessi risultati in termini di OS, DFS e incidenza di metastasi encefaliche, ma contrastanti in termini di preservazione delle funzioni cognitive, per cui non vi sono indicazioni con alto livello di evidenza sull'utilizzo di questa tecnica.

Il ruolo della PCI è inoltre molto dibattuto in alcuni sottogruppi di pazienti: anziani, con PS 2, i pazienti operati e quelli in stadio molto limitato (NO), dove l'incidenza di metastasi è inferiore al 10%. In queste categorie è, infatti, proponibile, come alternativa alla PCI, uno stretto follow up con RMN encefalica con contrasto, esame ormai imprescindibile per la stadiazione e, necessario in caso di definizione dell'ippocampo. Gli studi in corso (es MAVERICK) ci forniranno indicazione in merito alla possibilità di abolire la PCI [55].



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 chemio-radioterapia.*

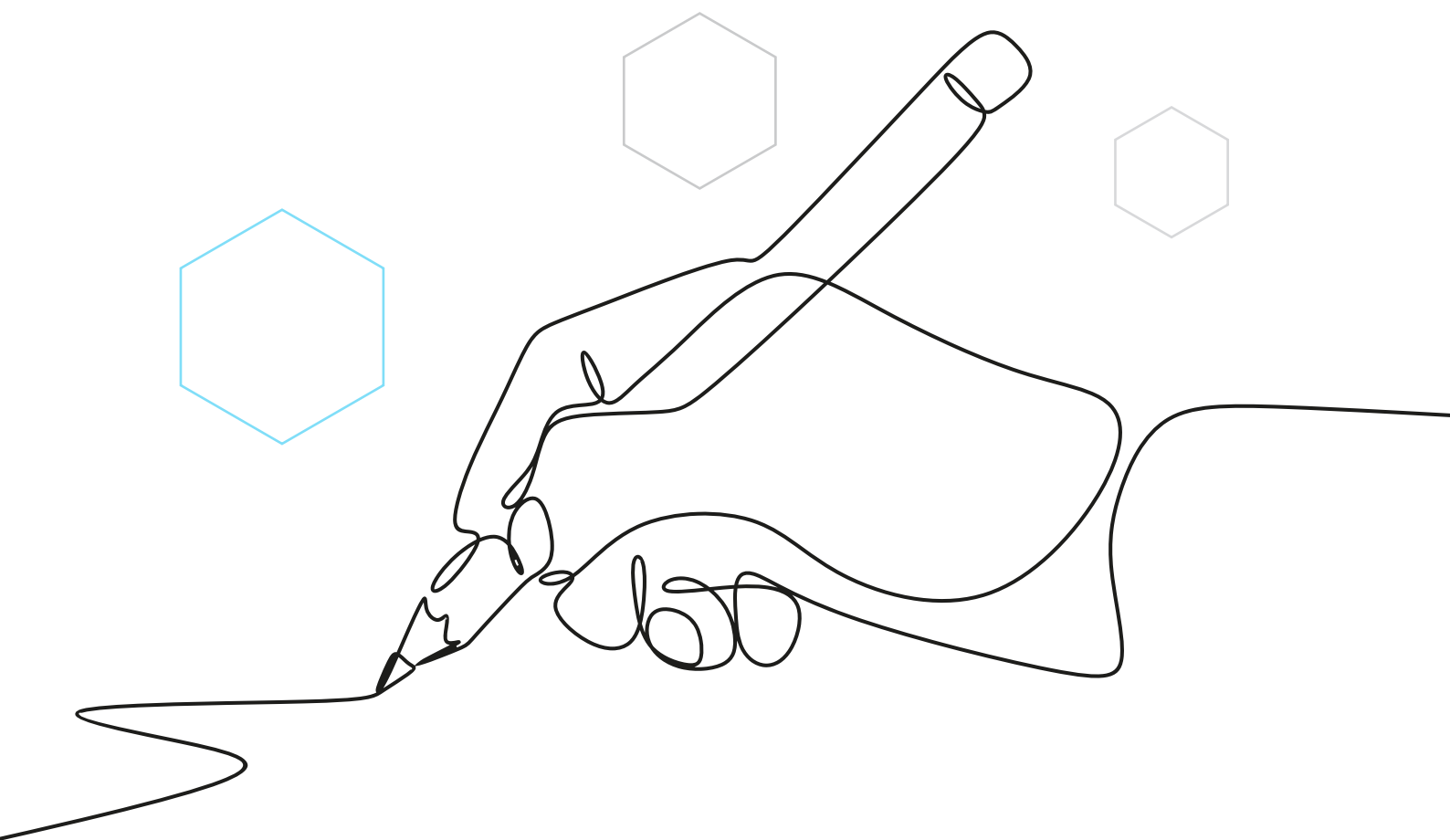
LIVELLO DI EVIDENZA IA

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 (lobectomia 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 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

