

Linee Guida per la gestione integrata del paziente con tumore polmonare



Edizione 2023

Linee Guida

per la gestione integrata del paziente con tumore polmonare

EDITORI:

Filippo de Marinis

Divisione di Oncologia Toracica,
Istituto Europeo di Oncologia, Milano



Cesare Gridelli

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



Questo manuale è disponibile e scaricabile in formato pdf visitando il sito
www.oncologiatoracica.it

AGGIORNAMENTO 2023

a cura di

Ilaria Attili

Divisione di Oncologia Toracica,
Istituto Europeo di Oncologia, Milano

AGGIORNAMENTO PER LA RADIOTERAPIA

a cura di

Gaia Piperno

Divisione di Radioterapia,
Istituto Europeo di Oncologia, Milano



AIOT

ASSOCIAZIONE ITALIANA ONCOLOGIA TORACICA

LAIOT è inserita nell'elenco delle società scientifiche e delle associazioni tecnico scientifiche istituito presso il Ministero della Salute ai sensi dell'art. 5 della Legge 24/2017 ai fini dell'emanazione delle linee guida.

CONSIGLIO DIRETTIVO
ASSOCIAZIONE ITALIANA DI ONCOLOGIA TORACICA

Past President: **Fortunato Ciardiello**

Presidente: **Filippo de Marinis**

Segretario: **Cesare Gridelli**

Tesoriere: **Rossella Spinetti**

Consiglieri: **Federica Grosso**

Lorenza Landi

Nicola Normanno

Antonio Passaro

Lorenzo Spaggiari

ANNI 2022-2027





TERAPIE ANTITUMORALI





ESTENSORI (edizioni precedenti) dal 2009 al 2021:

Ilaria Attili

Divisione di Oncologia Toracica,
Istituto Europeo di Oncologia

Lisa Bodei

Multidisciplinary NET treatment program,
Memorial Sloan Kettering Cancer Center, New York, NY (USA)

Chiara Catania

Divisione di Oncologia Toracica
Istituto Europeo di Oncologia, Milano

Fortunato Ciardiello

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

Lucio Crinò

Consulente Scientifico, IRST, Meldola (FC)

Giovanni de Chiara

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

Carlo Curcio

Dipartimento di chirurgia generale e specialistiche
AORN dei Colli, Napoli

Filippo de Marinis

Divisione di Oncologia Toracica,
Istituto Europeo di Oncologia, Milano

Ester Del Signore

Divisione di Oncologia Toracica,
Istituto Europeo di Oncologia IRCCS, Milano

Massimo Di Maio

Dipartimento di Oncologia, Università degli Studi di Torino

Nicola Fazio

Oncologia Medica Gastrointestinale e Tumori Neuroendocrini,
Istituto Europeo di Oncologia IRCCS, Milano

Francesco Ferraiù

Oncologia Medica, Ospedale San Vincenzo, Taormina (ME)

Domenico Galetta

Divisione di Chirurgia Toracica,
Istituto Europeo di Oncologia, Milano

Marina Chiara Garassino

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

Stefano Gasparini

SOD Pneumologia, Azienda Ospedaliero Universitaria,
Ospedali Riuniti, Ancona

Paolo Graziano

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

Cesare Gridelli

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

Salvatore Intagliata

Oncologia Medica, ASST Spedali Civili, Brescia

Secondo Lastoria

Struttura Complessa Medicina Nucleare e Terapia Metabolica,
Istituto Nazionale Tumori IRCCS Fondazione G. Pascale (NA)

Paolo Maione

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

Nicola Normanno

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

Giovanni Paganelli

Unità di Medicina Nucleare, Istituto Scientifico Romagnolo
per lo Studio e la Cura dei Tumori (IRST) IRCCS, Meldola

Antonio Passaro

Divisione di Oncologia Toracica,
Istituto Europeo di Oncologia, Milano

Federico Rea

Divisione di Chirurgia Toracica,
Azienda Ospedaliera Universitaria, Padova

Serena Ricciardi

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

Antonio Rossi

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

Daniele Santini

Oncologia Medica, Università Campus Biomedico, Roma

Marta Scorsetti

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

Lorenzo Spaggiari

Divisione di Chirurgia Toracica,
Istituto Europeo di Oncologia, Milano

GRUPPO DI CONSENSO 2009-2010:

Andrea Ardizzoni

Oncologia Medica, Policlinico S. Orsola-Malpighi, Bologna

Gaetano Rocco

Divisione Chirurgia Toracica, Istituto Nazionale Tumori Pascale, Napoli

AGGIORNAMENTO 2023 A CURA DI:

Ilaria Attili

Divisione di Oncologia Toracica, Istituto Europeo di Oncologia, Milano

Gaia Piperno

Divisione di Radioterapia, Istituto Europeo di Oncologia, Milano



LINEE GUIDA 2023 PER IL TRATTAMENTO DEL TUMORE POLMONARE NON A PICCOLE CELLULE (NSCLC)

9

TRATTAMENTO DEL NSCLC IN STADIO PRECOCE (EARLY STAGE)

9

TRATTAMENTO CHIRURGICO

14

OPZIONI NON CHIRURGICHE PER I PAZIENTI IN STADIO LIMITATO

16

CHEMIOTERAPIA ADIUVANTE

18

TERAPIE SISTEMICHE NON CHEMIOTERAPICHE NEL SETTING ADIUVANTE

21

RADIOTERAPIA ADIUVANTE

27

TRATTAMENTO DEL NSCLC IN STADIO LOCALMENTE AVANZATO

27

STADIAZIONE MEDIASTINICA

31

TRATTAMENTO MULTIMODALE NELLA MALATTIA OPERABILE

32

CHEMIO-RADIOTERAPIA DEFINITIVA NELLA MALATTIA NON OPERABILE

36

IMMUNOTERAPIA DI CONSOLIDAMENTO

49

TRATTAMENTO DEL NSCLC IN STADIO PRECOCE E LOCALMENTE AVANZATO NEL PAZIENTE ANZIANO E CON PS \geq 2 E LOCALMENTE AVANZATO

60

TRATTAMENTO DEL NSCLC METASTATICO CON ALTERAZIONI GENICHE DRIVER

60

EGFR

68

ALK

72

ROS1

74

BRAF

75

ALTRI TARGET

85

TRATTAMENTO DEL NSCLC METASTATICO SENZA ALTERAZIONI GENICHE DRIVER

85

PRIMA LINEA

89

SECONDA LINEA E LINEE SUCCESSIVE

99

TRATTAMENTO DEL NSCLC AVANZATO/METASTATICO, SENZA ALTERAZIONI GENICHE DRIVER, NEL PAZIENTE ANZIANO E CON PS 2



LINEE GUIDA 2023 PER IL TRATTAMENTO DEL MICROCITOMA POLMONARE

115

TRATTAMENTO DEL MICROCITOMA POLMONARE IN STADIO LIMITATO

- 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

129

TRATTAMENTO DEL MICROCITOMA POLMONARE IN STADIO ESTESO (ED)

- 129 TRATTAMENTO DI PRIMA LINEA NEL SCLC ED
- 132 RADIOTERAPIA TORACICA NEL SCLC ED
- 133 RADIOTERAPIA PROFILATTICA CEREBRALE NEL SCLC ED
- 134 LINEE SUCCESSIVE DI TRATTAMENTO NEL SCLC ED

140

APPROCCIO AL MICROCITOMA POLMONARE NEL PAZIENTE ANZIANO E CON PS \geq 2

150

TRATTAMENTO DEI TUMORI NEUROENDOCRINI (NET) TORACICI

- 153 TRATTAMENTO CHIRURGICO
- 154 TRATTAMENTO SISTEMICO DEI NET POLMONARI A BASSO GRADO (CARCINOIDI TIPICI E ATIPICI)
- 157 TRATTAMENTO SISTEMICO PER LCNEC
- 158 IMMUNOTERAPIA NEI NET TORACICI
- 159 TRATTAMENTO DELLE SINDROMI ASSOCIATE AI NET

167

APPENDICI

- 167 APPENDICE A - DIAGNOSTICA PATOLOGO-MOLECOLARE
- 172 APPENDICE B - TRATTAMENTO DELLE COMPLICANZE
- 201 APPENDICE C - QUADRI CLINICI PARTICOLARI
- 209 APPENDICE E - TNM
- 211 APPENDICE F - LIVELLI E GRADI DI EVIDENZA



LINEE GUIDA 2023 PER IL TRATTAMENTO DEL TUMORE POLMONARE NON A PICCOLE CELLULE (NSCLC)

9 TRATTAMENTO DEL NSCLC IN STADIO PRECOCE (EARLY STAGE)

9

TRATTAMENTO CHIRURGICO

14

OPZIONI NON CHIRURGICHE PER I PAZIENTI
IN STADIO LIMITATO

16

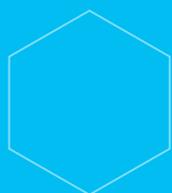
CHEMIOTERAPIA ADIUVANTE

18

TERAPIE SISTEMICHE NON CHEMIOTERAPICHE
NEL SETTING ADIUVANTE

21

RADIOTERAPIA ADIUVANTE





TRATTAMENTO DEL NSCLC IN STADIO PRECOCE (EARLY STAGE)

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

TRATTAMENTO CHIRURGICO

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

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

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

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



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

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

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

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



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

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

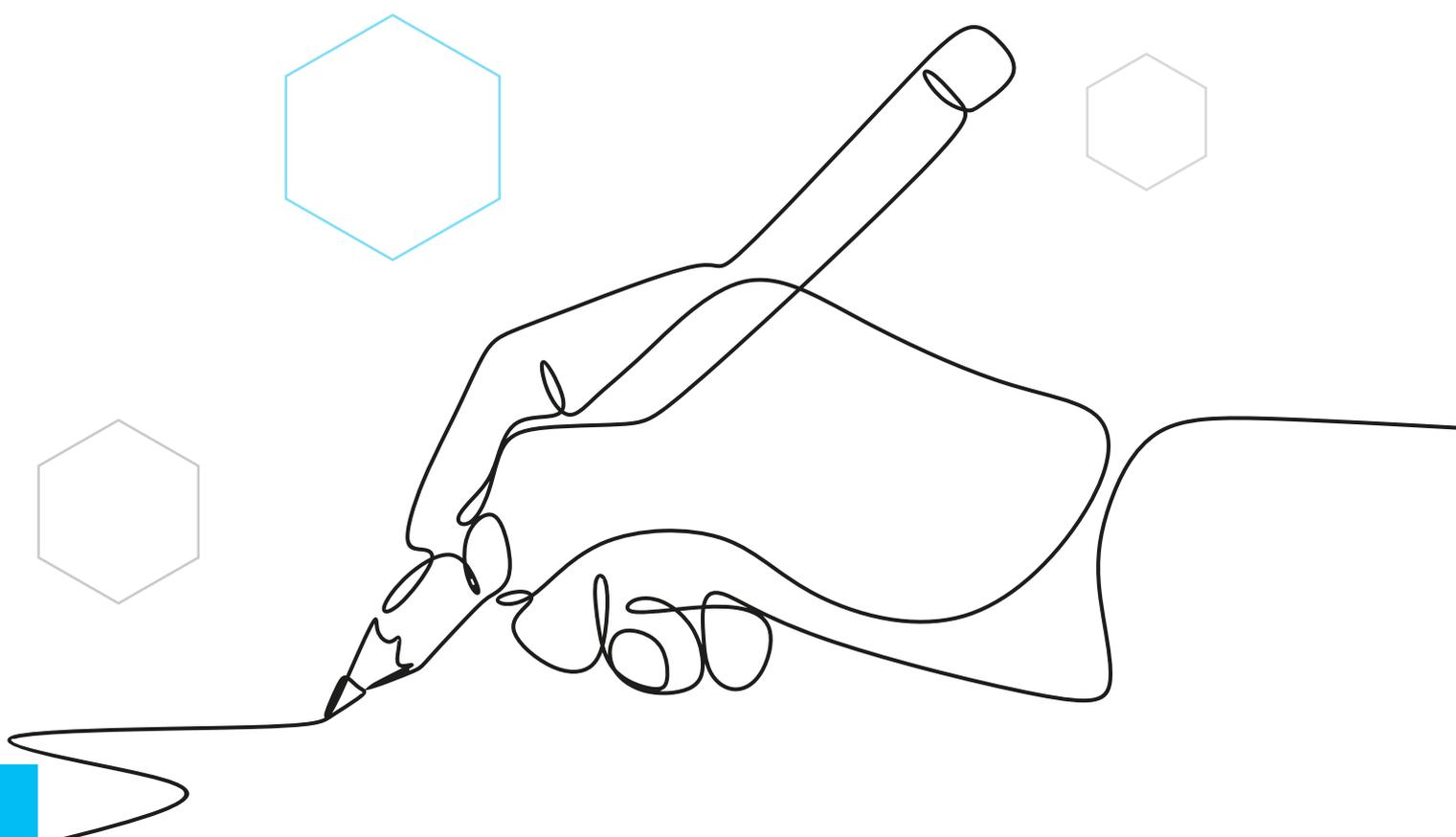
RESEZIONI LIMITATE

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



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

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





RACCOMANDAZIONI

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

LIVELLO DI EVIDENZA IA
GRADO DI RACCOMANDAZIONE A

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

LIVELLO DI EVIDENZA IIA
GRADO DI RACCOMANDAZIONE A

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

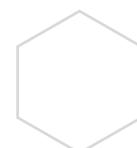
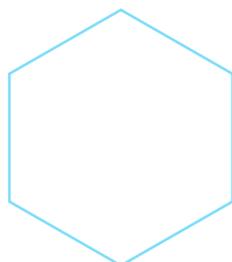
LIVELLO DI EVIDENZA IA
GRADO DI RACCOMANDAZIONE A

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

LIVELLO DI EVIDENZA IIB
GRADO DI RACCOMANDAZIONE C

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

LIVELLO DI EVIDENZA IIB
GRADO DI RACCOMANDAZIONE B





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

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

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

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

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



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

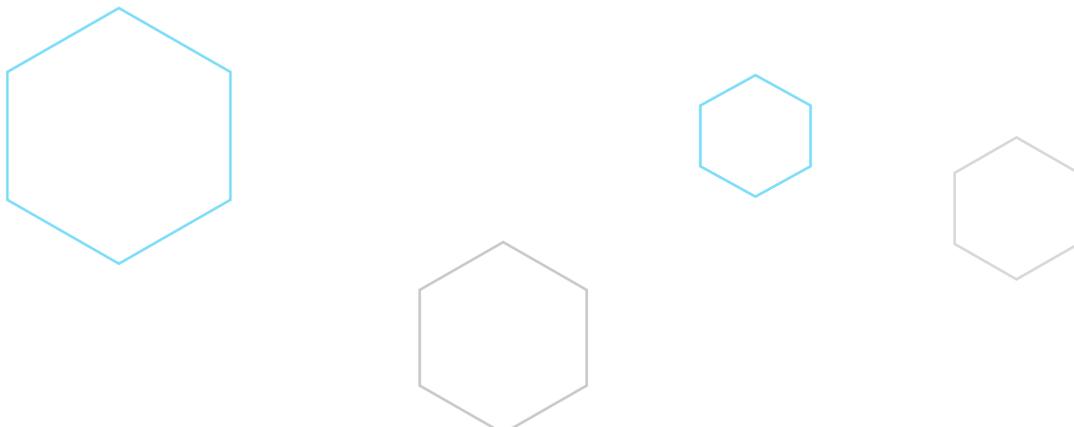
RACCOMANDAZIONI

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

LIVELLO DI EVIDENZA IIA
GRADO DI RACCOMANDAZIONE A

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

LIVELLO DI EVIDENZA III
GRADO DI RACCOMANDAZIONE C





CHEMIOTERAPIA ADIUVANTE

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



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





TERAPIE SISTEMICHE NON CHEMIOTERAPICHE NEL SETTING ADIUVANTE

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

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

Per quanto riguarda l'immunoterapia, due sono gli studi nel setting adjuvante di cui sono stati presentati i dati. Lo studio IMpower010 ha arruolato più di 1000 pazienti con NSCLC operato in stadio IB-III (secondo TNM 7), al termine della prevista chemioterapia adjuvante a base di cisplatino, che sono stati randomizzati a ricevere atezolizumab al dosaggio di 1200 mg o placebo ogni 21 giorni per 16 cicli (un anno). L'endpoint primario dello studio era la DFS nei pazienti in stadio II-IIIa con PD-L1 $\geq 1\%$. Il disegno dello studio prevedeva una analisi gerarchica degli endpoints, testando quindi a seguire la DFS in tutti i pazienti in stadio II-IIIa e, a seguire, nella intention to treat population. Nei pazienti in stadio II-IIIa, si è dimostrato un vantaggio in termini di DFS (DFS a 24 mesi 74.6% vs 61%), DFS mediana non raggiunta vs 35.3 mesi nei pazienti con espressione di PD-L1 $\geq 1\%$ (HR 0.66, 95%CI 0.50-0.88), 42.3 vs 35.3 mesi in tutti i pazienti in stadio II-IIIa (HR 0.79, 95%CI 0.64-0.96), mentre la differenza in DFS non è risultata statisticamente significativa nella popolazione totale [73] (**Tabella 2**).

Nel sottogruppo di pazienti in stadio II-IIIa con PD-L1 $\geq 50\%$, il vantaggio in DFS è stato ancor più consistente (HR 0.43, 95% CI 0.26-0.71), il che ha condotto ad una registrazione EMA limitata a questa indicazione, in assenza di alterazioni di EGFR/ALK. Attualmente in Italia atezolizumab è in attesa di rimborsabilità AIFA ma utilizzabile nella stessa indicazione mediante EAP.

Lo studio PEARLS ha invece valutato la terapia adjuvante con pembrolizumab o placebo per un anno (18 somministrazioni), nei pazienti con NSCLC operato in stadio IB-IIIa (TNM 7). In questo studio, l'utilizzo della chemioterapia adjuvante non era mandatorio. La DFS nella popolazione totale è stata positiva (HR 0.76, 95% CI 0.63-0.91), mentre l'endpoint coprimario, DFS nei pazienti con PD-L1 $\geq 50\%$, non è stato raggiunto (HR 0.82, 95% CI 0.57-1.18), generando molte incertezze che potranno essere chiarite solo con un successivo aggiornamento dei dati [74]. Al momento, pembrolizumab ha ricevuto l'approvazione FDA nel setting adjuvante nei pazienti in stadio IB-IIIa operato, indipendentemente dal valore di PD-L1 e dallo status molecolare.



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

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

^a solo asiatici

* consentito trattamento standard adiuvante

CP= carboplatin + pemetrexed

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

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



RACCOMANDAZIONI

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

LIVELLO DI EVIDENZA IA

GRADO DI RACCOMANDAZIONE A

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

LIVELLO DI EVIDENZA IA

GRADO DI RACCOMANDAZIONE A

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

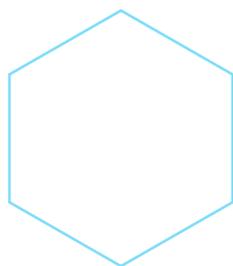
LIVELLO DI EVIDENZA IB

GRADO DI RACCOMANDAZIONE A

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

LIVELLO DI EVIDENZA IB

GRADO DI RACCOMANDAZIONE A





RADIOTERAPIA ADIUVANTE

Per i pazienti affetti da carcinoma del polmone non a piccole cellule (NSCLC) allo stadio I e II, la radioterapia (RT) post-operatoria non è raccomandata dopo resezione completa, nonostante il numero di recidive locali nelle varie casistiche chirurgiche vari dall'8 al 40% nei primi 2 anni [75,76]. La metanalisi PORT (Post-Operative Radio-Therapy) pubblicata nel 1998 [77] ha dimostrato un significativo effetto detrimentalmente per la radioterapia adjuvante toracica sulla sopravvivenza negli stadi I e II. Tale risultato è stato confermato anche da uno studio europeo [78] condotto in pazienti NSCLC radicalmente operati allo stadio I-III in cui venivano randomizzati fra chirurgia e chirurgia con radioterapia adjuvante. La sopravvivenza a 5 anni è stata del 43% e 30%, rispettivamente (lo studio stesso era compreso nella metanalisi fornendone oltre il 30% dei pazienti complessivi). In effetti, numerose critiche dal mondo radioterapico sono state mosse sia alla metanalisi che allo studio randomizzato. Infatti, nella PORT sono stati esaminati tutti e nove gli studi randomizzati pubblicati fino al 1998 (circa 2000 pazienti), di cui alcuni iniziati anche nel 1965 e 4 mai pubblicati. Le critiche si concentrano su: a) Selezione dei pazienti: 4 trial includono pazienti N0 (almeno 25% dei pazienti analizzati) mentre meno del 50% sono N2; b) Tecnologia: in 7 trial su 9 si poteva utilizzare telecobaltoterapia (analisi per sottogruppi dimostra che in paziente trattati con cobaltoterapia la sopravvivenza a 5 anni è 8% verso 30% se trattati con acceleratori lineari); c) Tecnica: la gran parte dei trial prevedevano tecniche vetuste come blocchi posteriori sul midollo o campi laterali; d) Dose e frazionamento: 5 studi consigliavano una dose di 60 Gy e altri 2 studi dosi/frazione > a 2,5 Gy, entrambe eccessive e legate a incremento della tossicità tardiva, mentre lo studio LCSG 773 aveva dimostrato che 50 Gy sono sufficienti per ridurre le recidive locali. Lo studio prima riportato [78] concentra tutti questi problemi con una percentuale di morti "intercorrenti" (legate verosimilmente al trattamento) a 5 anni del 31% nei pazienti PORT rispetto all'8% della sola chirurgia. In effetti, nessuno degli studi inseriti nella metanalisi sarebbe considerato accettabile nel contesto di una moderna radioterapia.

Nello studio ANITA (Adjuvant Navelbine International Trialist Association), che utilizzava come CT adjuvante la combinazione di cisplatino e vinorelbina, sono stati riportati anche dati relativi alla radioterapia adjuvante, seppure non fosse obbligatoria ma consigliata in presenza di linfonodi positivi (N+), ed ha dimostrato un effetto negativo complessivo sulla sopravvivenza in tutti gli stadi, specialmente nello stadio N1 [60]. Infine, in un'analisi retrospettiva [79] del database del SEER (Surveillance, Epidemiology and End Results), su 7465 pazienti radicalmente operati, la PORT dimostrava un effetto negativo sulla sopravvivenza negli stadi N0 ed N1 ([HR 1.1176 e 1.097, rispettivamente). Quindi, la PORT ha dimostrato l'incremento del controllo locale di malattia per riduzione delle recidive locali di malattia, che, però, non si traduce in aumento della sopravvivenza a causa della tossicità radioindotta specie cardiaca o polmonare, presumibilmente legata alle tecniche non ottimali e alle dosi di terapia somministrate, ovviamente più dannosa negli stadi precoci, ove la percentuale relativa di recidive è inferiore.

Uno studio randomizzato di fase III condotto su 104 pazienti affetti da NSCLC allo stadio clinico patologico I e radicalmente operati, ha trattato 51 pazienti con PORT con un'evidente riduzione, nel braccio sperimentale delle recidive locali ad 1 (2.2%) versus 12 (23%) casi evidenziati nel gruppo senza RT adjuvante, con una sopravvivenza a 5 anni, statisticamente significativo, del 67 versus il 58%, con una buona tollerabilità [80]. Il volume bersaglio comprendeva esclusivamente l'ilo polmonare e la trancia bronchiale e la dose era solo 50.4 Gy in 28 frazioni con tecnica 3D, pertanto una radioterapia moderna con campi di dimensioni limitate e dosi non elevate. In virtù di questo studio e di un ulteriore studio randomizzato [81] la meta-analisi PORT è stata



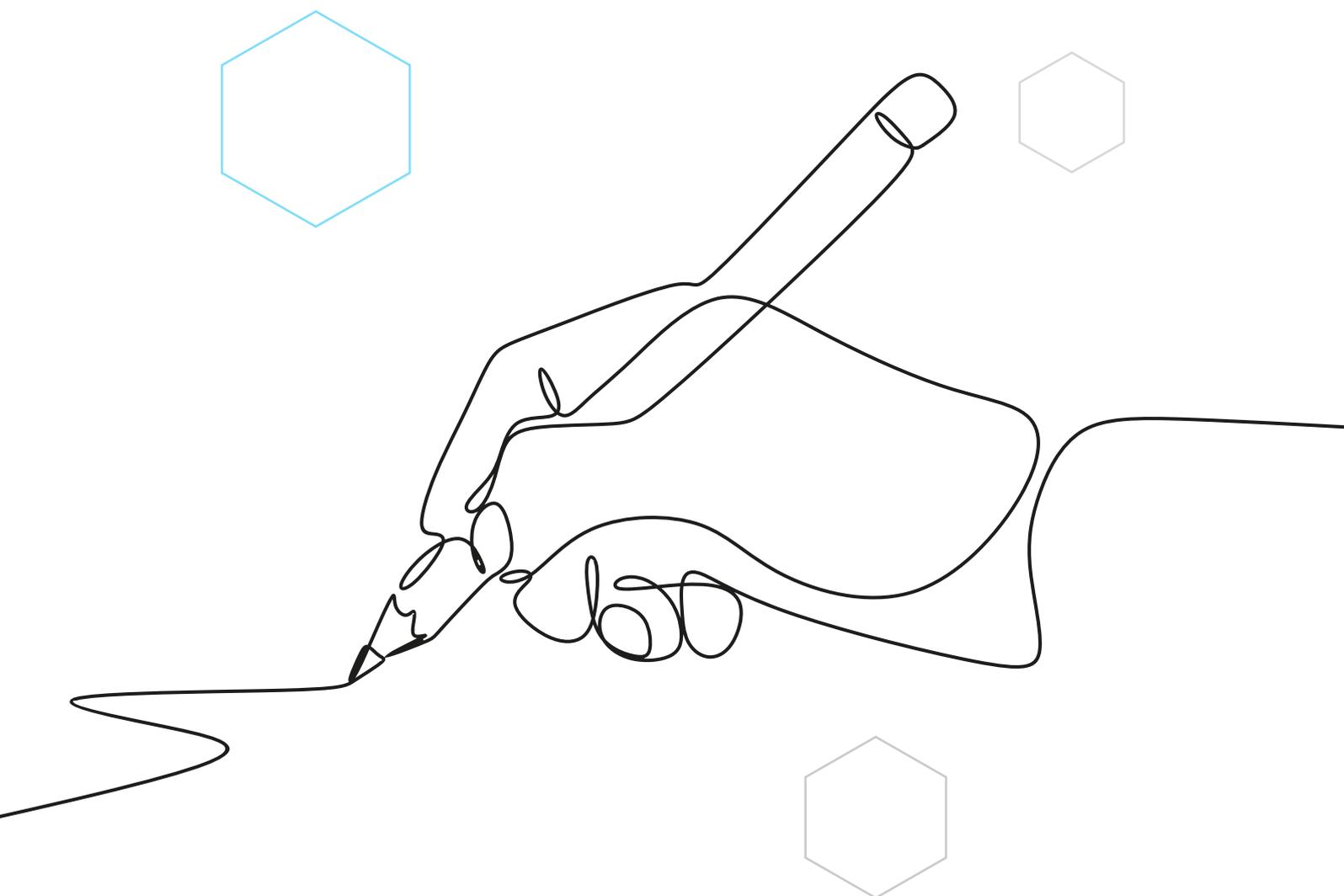
aggiornata [82] e attualmente comprende 11 studi con 2.343 pazienti di cui 1.511 morti (777 PORT, 734 sola chirurgia). I risultati complessivi mostrano ancora un effetto negativo significativo della PORT sulla sopravvivenza ($p = 0.001$), con un HR di 1.18, che si traduce in una riduzione della sopravvivenza a 2 anni dal 58 al 53% cioè del 5%.

RACCOMANDAZIONI

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

LIVELLO DI EVIDENZA IA

GRADO DI RACCOMANDAZIONE A



**NSCLC EARLY STAGE | RIEPILOGO RACCOMANDAZIONI**

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

LIVELLO DI EVIDENZA IA
GRADO DI RACCOMANDAZIONE A

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

LIVELLO DI EVIDENZA IIA
GRADO DI RACCOMANDAZIONE A

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

LIVELLO DI EVIDENZA IA
GRADO DI RACCOMANDAZIONE A

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

LIVELLO DI EVIDENZA IIB
GRADO DI RACCOMANDAZIONE C

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

LIVELLO DI EVIDENZA IIB
GRADO DI RACCOMANDAZIONE B

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

LIVELLO DI EVIDENZA IIA
GRADO DI RACCOMANDAZIONE A



**NSCLC EARLY STAGE | RIEPILOGO RACCOMANDAZIONI**

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

LIVELLO DI EVIDENZA III
GRADO DI RACCOMANDAZIONE C

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

LIVELLO DI EVIDENZA IA
GRADO DI RACCOMANDAZIONE A

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

LIVELLO DI EVIDENZA IA
GRADO DI RACCOMANDAZIONE A

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

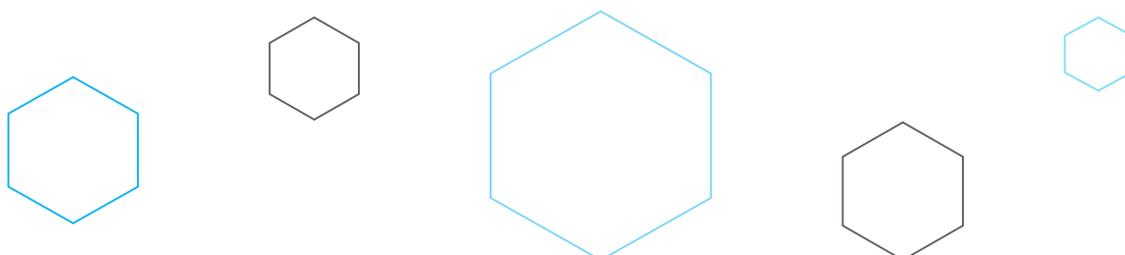
LIVELLO DI EVIDENZA IA
GRADO DI RACCOMANDAZIONE A

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

LIVELLO DI EVIDENZA IB
GRADO DI RACCOMANDAZIONE A

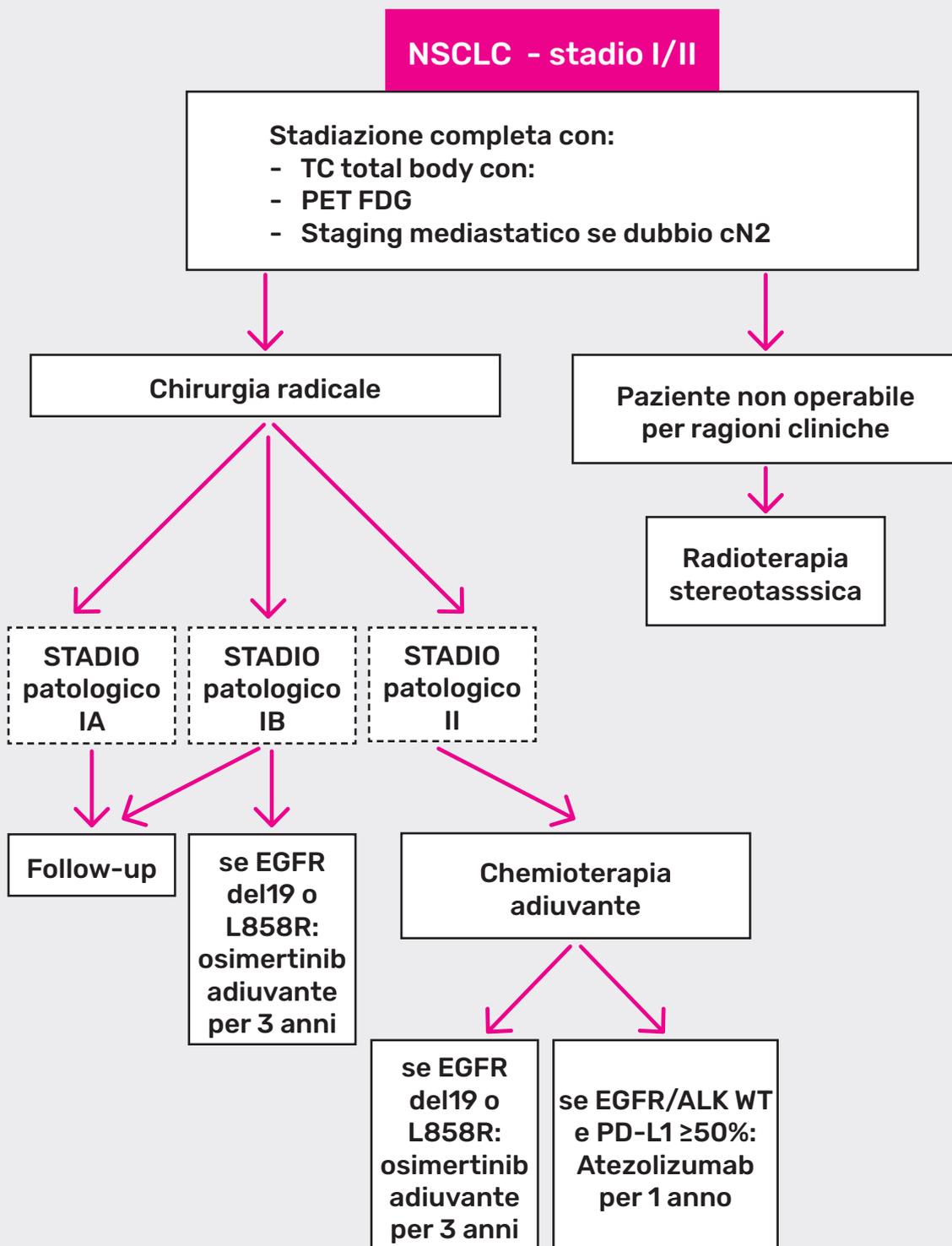
- Nei pazienti con NSCLC radicalmente operato in stadio II-IIIa, che presentano espressione di PD-L1 $\geq 50\%$, in assenza di alterazioni di EGFR/ALK, un trattamento adiuvante con atezolizumab per un anno è raccomandato, dopo chemioterapia adiuvante.

LIVELLO DI EVIDENZA IB
GRADO DI RACCOMANDAZIONE A





ALGORITMO DI TRATTAMENTO STADI PRECOCI





LINEE GUIDA 2023 PER IL TRATTAMENTO DEL TUMORE POLMONARE NON A PICCOLE CELLULE (NSCLC)

27

TRATTAMENTO DEL NSCLC LOCALMENTE AVANZATO

27

STADIAZIONE MEDIASTINICA

31

TRATTAMENTO MULTIMODALE NELLA
MALATTIA OPERABILE

32

CHEMIO-RADIOTERAPIA DEFINITIVA NELLA
MALATTIA NON OPERABILE

36

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 ≥ 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) [83]. 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) [84]. 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 [85, 86]. 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 [87, 88].

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

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

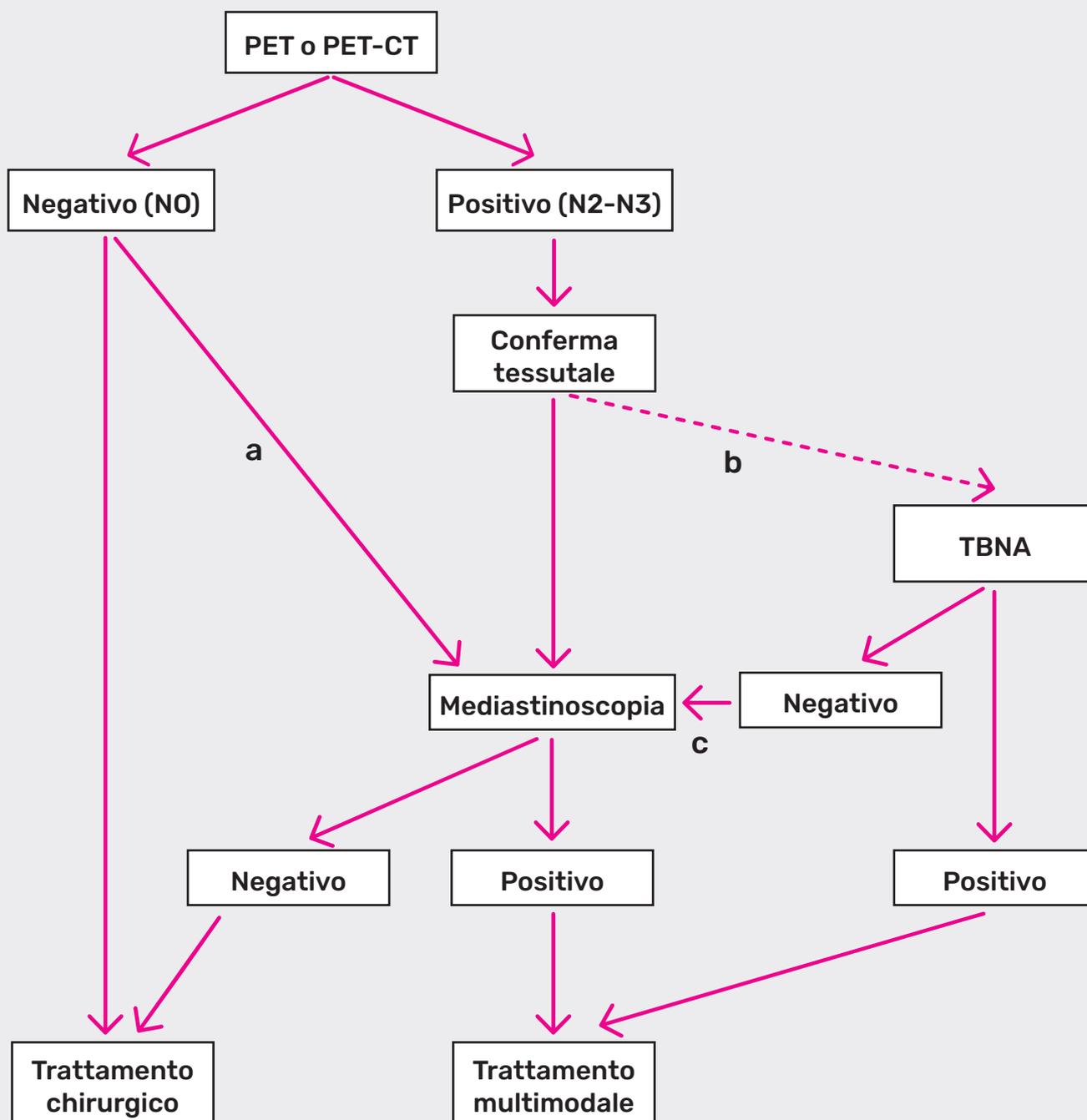
* Falso Positivo; °Falso Negativo; ^Video-mediastinoscopia; VPN: valore predittivo negativo; VPP: valore predittivo positivo

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 [88], 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 [89] 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 [90] 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 [88, 91]. 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 [92]. 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 [93-95]. Tuttavia, la morbilità 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% [90].

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).*

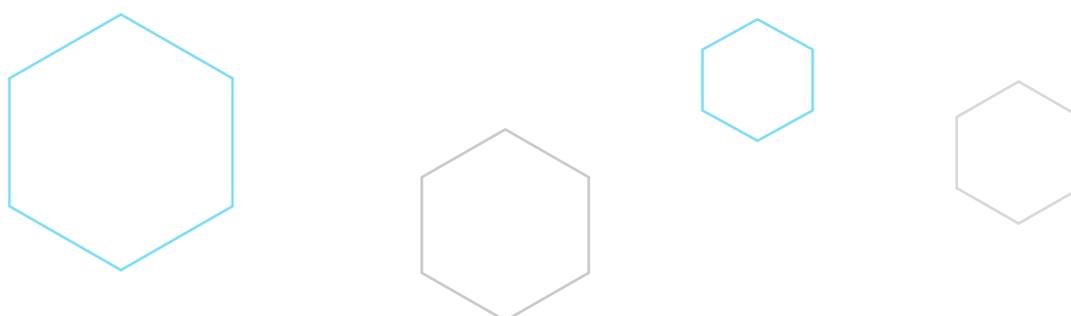
LIVELLO DI EVIDENZA IA

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 III varia in base all'interessamento linfonodale. All'interno dello stesso stadio con N2 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 [98].

Nel 2006 Burdett [99] 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.[95] hanno pubblicato i risultati di uno studio in cui 332 pazienti allo stadio IIIA N2 (TNM7) 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 [94] ha randomizzato 492 pazienti allo stadio III 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% [100-102]. 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 monochemioterapia confrontati con le combinazioni a due farmaci e queste ultime con le triplette terapeutiche nel NSCLC avanzato [103]. 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 tripla a base di cisplatino, gemcitabina e paclitaxel [104]. 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 [105] che con la stessa tripla nel 2003 ha pubblicato i dati di uno studio multicentrico su pazienti allo stadio IIIA N2-IIIB in cui ha ottenuto un tasso di risposte del 71%. Nel 2007 Garrido [106] ha arruolato 124 pazienti allo stadio IIIA N2-IIIB utilizzando un regime a 3 farmaci con cisplatino-gemcitabina-docetaxel con un tasso di risposte del 56% a fronte di una tossicità di grado 3-4 del 65.5%. I dati fino ad oggi a disposizione indicano che l'utilizzo delle triplette è possibile in pazienti selezionati allo stadio III N2 con un vantaggio in termini 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. [107] 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 [107]. 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. 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 [108].

TRATTAMENTI SISTEMICI NEOADIUVANTI NON CHEMIOTERAPICI

Ad oggi, in Italia la chemioterapia è l'unico trattamento standard riconosciuto nel setting neoadiuvante dei tumori polmonari non a piccole cellule. Tuttavia, sempre maggiori evidenze suggeriscono la possibilità di una personalizzazione del trattamento neoadiuvante con nuove strategie terapeutiche sulla base di una adeguata selezione del paziente, con l'obiettivo di aumentare il tasso di down-staging mediastinico nonché di risposta patologica completa. Dati preliminari sono disponibili nel setting di pazienti con mutazioni driver. In uno studio di fase II, la terapia neoadiuvante con erlotinib è stata valutata in sessanta pazienti con NSCLC EGFR



mutato: alla valutazione anatomopatologica della chirurgia, nel 23% dei casi si è osservato un tasso di necrosi tumorale superiore al 50%; nel 5% di questi casi, il tasso di necrosi tumorale è stato superiore al 95% [109]. 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 [110]. Per quanto riguarda la malattia ALK riarrangiata, dati preliminari sull'utilizzo di crizotinib neoadiuvante in 11 pazienti hanno mostrato un buon tasso di risposta [111].

IMMUNOTERAPIA PERIOPERATORIA

Grande attenzione è posta sul potenziale utilizzo dell'immunoterapia nel setting perioperatorio. Uno studio pilota con nivolumab (anti-PD1) ha dimostrato un tasso di risposta patologica maggiore (MPR) del 45% in pazienti con NSCLC operabile [112]. Risultati simili sono stati ottenuti con atezolizumab nello stesso setting, con un buon profilo di tollerabilità [113] 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) [114]. 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% [115], paragonabile al risultato dello studio di fase II NADIM con la combinazione di nivolumab e chemioterapia nei pazienti in stadio IIIA con N2 [116]. Lo studio Checkmate 816 è stato 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-III A (TNM 7) resecabile, senza alterazioni note di EGFR e ALK [117]. 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 [117]. La MPR è stata del 36.9% vs 8.9% rispettivamente, ed un vantaggio in termini di Event Free Survival (EFS) del 37% (HR 0.63; 95% CI, 0.43 to 0.91). Altri studi sono in corso, che valutano l'utilizzo di combinazioni di chemio e immunoterapia neoadiuvante, seguita da immunoterapia adiuvante per un anno dopo chirurgia radicale. Ad oggi, sono stati presentati i risultati dello studio AEGEAN, con durvalumab e chemioterapia seguito da durvalumab di mantenimento per un anno in pazienti in stadio II-III B N2 secondo TNM 8, positivi nei due endpoint primari: pCR 17.2% vs 4.3%, EFS HR 0.68 (95% CI 0.53-0.88) [118]. Presentato anche lo studio analogo con pembrolizumab, KEYNOTE-671, anch'esso positivo in termini di EFS [119].

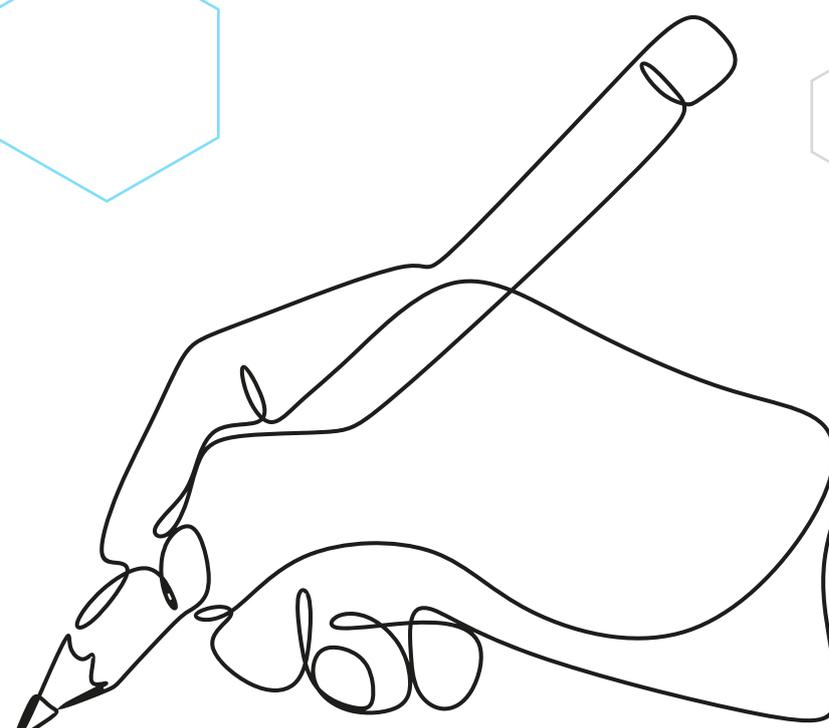
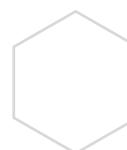
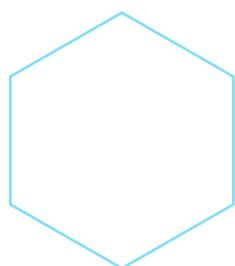
Ad oggi, la combinazione di chemioterapia con doppietta di sale di platino in associazione a nivolumab per 3 cicli nel setting neoadiuvante è approvata da FDA e da EMA, quest'ultima con la limitazione dell'utilizzo solo nei pazienti con PD-L1 positivo. [117] **(Tabella 2)**.





TABELLA 2. Principali studi clinici di fase 3 di chemio-immunoterapia nel setting perioperatorio

Trial	N	Stadio	Trattamenti	MPR	pCR	EFS	Surgery rate	RO
CheckMate 816	358	IB-III A AJCC7	Nivolumab + CT x 3 cicli vs CT x 3 cicli	36.9% vs 8.9%	24% vs 2.2%	3y-EFS 57% vs 43% mediana NR vs 21.1 mesi HR 0.68 (0.49-0.93)	83.2% vs 75.4%	83% vs 77.8%
AEGEAN	740	II-III B(N2) AJCC8	Durvalumab/placebo + CT x 4 cicli -> durvalumab/placebo	33.3% vs 12.3%	17.2% vs 4.3%	2y-EFS 63.3% vs 52.4% mediana NR vs 25.9 mesi HR 0.68 (0.53-0.88)	77.6% vs 76.7%	94.7% vs 91%
KEYNOTE-671	797	II-III B(N2) AJCC8	Pembrolizumab/placebo + CT x 4 cicli -> durvalumab/placebo per 13 cicli	33.3% vs 11%	17.2% vs 4%	2y-EFS 62.4% vs 40.6% mediana NR vs 25.9 mesi HR 0.58 (0.46-0.72)	77.6% vs 79.4%	94.7% vs 84.2%





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. In caso di del19 o L858R è inoltre indicata terapia con osimertinib per 3 anni. In caso di PD-L1 \geq 50% e assenti alterazioni EGFR/ALK, è indicato atezolizumab per un anno al termine della chemioterapia adiuvante.*

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 III N2 identificati preoperativamente, un trattamento chemioterapico di induzione con regimi a base di platino seguito da chirurgia è fortemente raccomandato.*

LIVELLO DI EVIDENZA IA

GRADO DI RACCOMANDAZIONE A

- *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.*

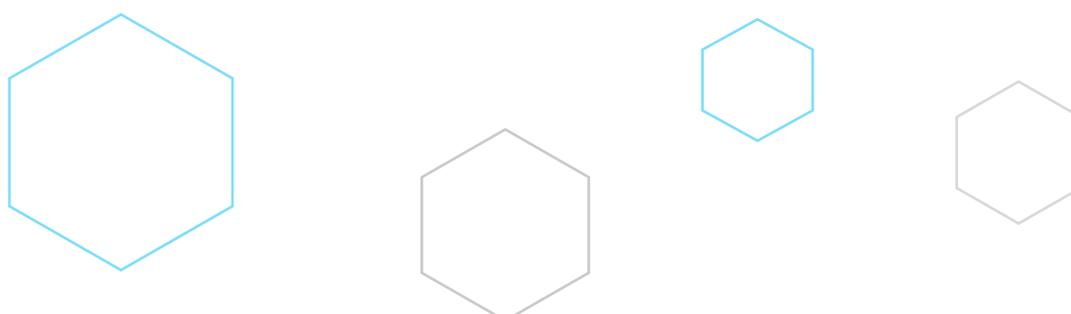
LIVELLO DI EVIDENZA III

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





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 [120] 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 [94] 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 [121] 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 [123]. 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 [124]. 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 $< 39\%$ [125].

In conclusione, per quanto riguarda la radioterapia toracica nel setting neoadiuvante, non vi



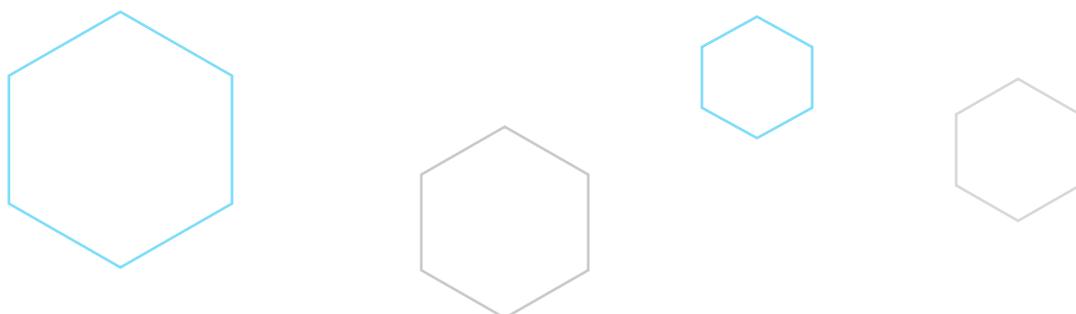
è un ruolo ben definito, in quanto, nella maggior parte degli studi viene evidenziato come la somministrazione di una dose totale di radiazioni maggiore di 45 Gy costituisca un fattore di rischio elevato per lo sviluppo di complicanze postoperatorie [121, 126-129].

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 [130]. Nel 2022 è stato finalmente pubblicato lo studio LUNGART, i cui risultati erano stati anticipati all'ESMO 2020. È uno studio randomizzato di fase III, prospettico e multicentrico (64 ospedali in 5 paesi), che ha avuto un accrual molto lungo (dal 2007 al 2018) e che randomizzava pazienti, dopo chirurgia comprensiva di linfadenectomia radicale completa, a radioterapia postoperatoria vs follow up. Sia la chemioterapia neoadiuvante che la adiuvante erano consentite: 501 pazienti sono stati randomizzati, 232 nel braccio PORT e 224 nel braccio di controllo. La OS e la DFS a 3 anni sono risultate equivalenti nei due bracci (OS 69% vs 67%; DFS 44% vs 47%, mentre l'incidenza di recidiva mediastinica di malattia è stata nettamente più bassa nel braccio PORT (25% vs 46%). Le morti per complicanze cardiopolmonari sono state il 16% nel braccio PORT vs il 2% nel braccio di controllo. Va sottolineato che l'89% dei pazienti all'interno del protocollo è stato trattato con radioterapia 3D conformazionale e solo l'11% con IMRT. Tra i fattori prognostici risultati significativi il numero di linfonodi positivi e la radicalità della resezione. Va sottolineato che l'estensione extracapsulare è stata considerata nello studio come R1 [131].

Nello stesso anno è stato pubblicato anche il PORT C su *Jama Oncology*; uno studio molto simile nella sua struttura al LUNGART, che ha arruolato 384 pazienti in circa 10 anni: 202 randomizzati nel braccio PORT e 192 nel braccio di controllo. Anche in questo caso non si sono osservate differenze in termini di DFS né di OS tra i due gruppi, mentre le recidive locoregionali sono state molto inferiori nei pazienti trattati con radioterapia. La tossicità è stata trascurabile in entrambi i bracci; va sottolineato che in completa contrapposizione al LUNGART i pazienti sono stati trattati nel 89% dei casi con IMRT e nel 11% con 3DCRT [132].

Sebbene l'atteggiamento dei radioterapisti sia modificato dopo la pubblicazione di questi studi, è probabile che comunque un sottogruppo di pazienti possa beneficiare di un trattamento radioterapico adiuvante mediastinico: ad esempio pazienti con alto LNR (lymphnode ratio: rapporto tra numero di linfonodi positivi e numero di linfonodi asportati), pazienti con metastasi linfonodali con estensione extracapsulare, pazienti con positività pluristazione dopo chemioterapia neoadiuvante [133].





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.*

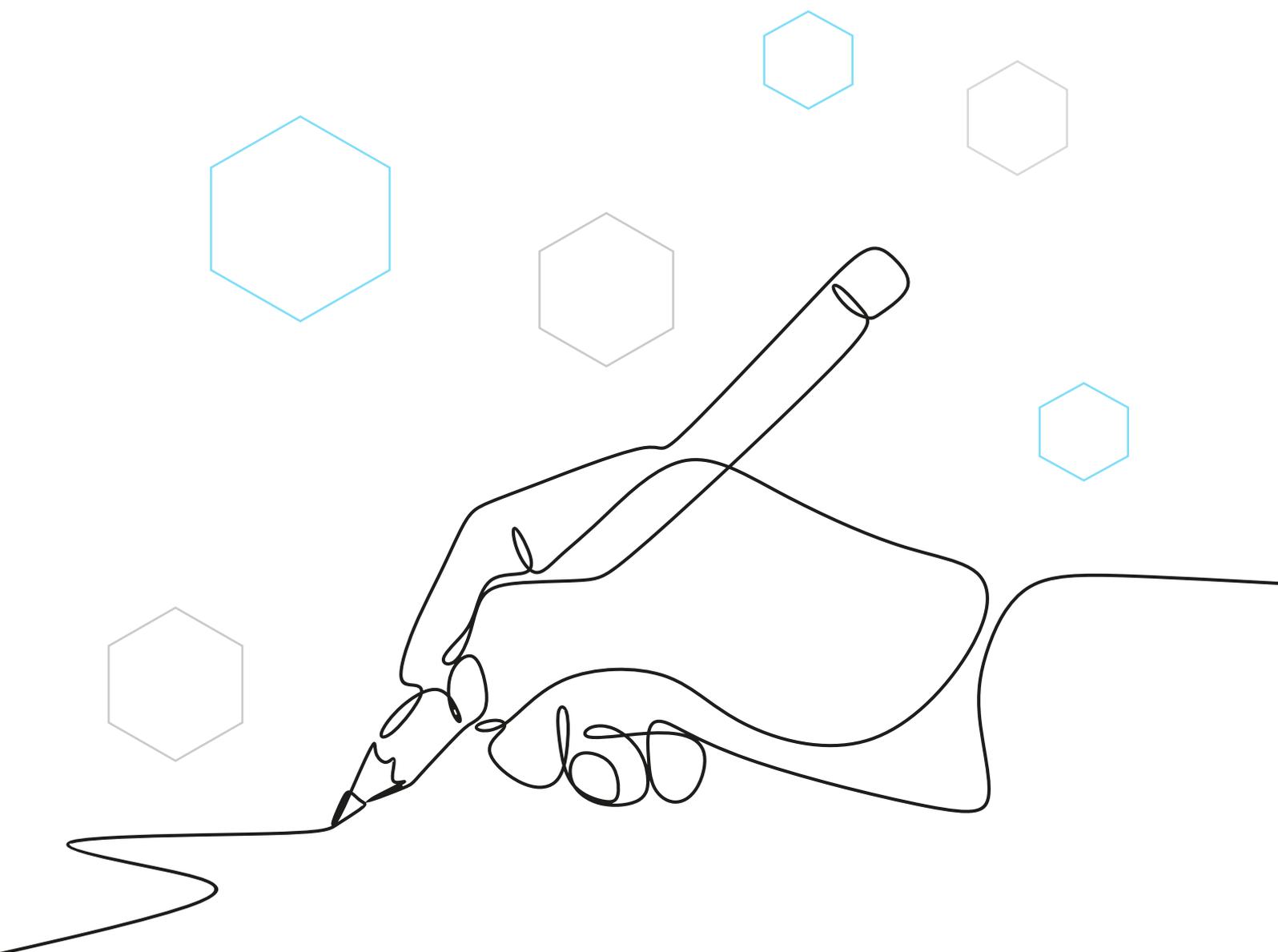
LIVELLO DI EVIDENZA IIB

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 V_d il volume di polmone sano irradiato a una dose "d" o superiore) è consigliabile un trattamento chemioterapico di induzione seguito dalla radioterapia esclusiva a dosi curative.

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 [134] e lo studio intergruppo RTOG 88-08/ECOG 4588 [135]. 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%) [134]. 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 [135]. Pochi anni prima anche uno studio Europeo [136] 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 [137, 138], 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 [139]



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 [140] 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 [141]. 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 ≥ 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 ($p < 0.0001$) [142]. In conclusione, questo studio ha riportato un effetto detrimentalmente sia per la RT ad alte dosi che per l'aggiunta del cetuximab. Pertanto lo standard dovrebbe essere radio-chemioterapia concomitante, con radioterapia somministrata fino a 60 Gy con frazionamento convenzionale.

È considerato eleggibile a trattamento radioterapico a scopo curativo il paziente affetto da NSCLC IIIA non operabile o IIIB-C, dimostrato cito-istologicamente, con indice di Karnofski (KPS) ≥ 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.

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% [143]. 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 [142] 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 [144]. 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) [145]. 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 [146]. 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 [147]. La radioterapia cosiddetta "split course" o "sandwich" (RT - interruzione per CT - RT) non deve essere usata nei trattamenti curativi [147]. 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 i trattamenti palliativi. 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.

L'iperfrazionamento non è stato comunque più esplorato, anche per motivi logistici. L'ipofrazionamento invece è largamente utilizzato, sia nei trattamenti palliativi, sia con intento più ambizioso, soprattutto in pazienti fragili e/o anziani, che non possano essere sottoposti a chemioterapia. Uno degli schemi più utilizzati è quello inglese: 55 Gy in 20 fx (2.75 Gy/fx), che ha dato ottimi risultati in termini di tollerabilità [148] con controllo locale a 3 anni del 74% [149]. Resta da esplorare in questo setting di pazienti il ruolo della immunoterapia di mantenimento; ci sono protocolli in corso come il DUARTE che esplorano l'uso di radioterapia esclusiva (con schema nomro o ipofrazionato) seguita da durvalumab per un anno [150].

Ottimizzare il trattamento radioterapico è fondamentale per garantire il controllo locale della malattia; il primo punto è quello di irradiare tutta la malattia presente, evitando il cosiddetto "geographical miss" e per fare questo ci avvaliamo di tutta la diagnostica a disposizione (TC-PET- diagnostica invasiva mediastino).

Sono state pubblicate le linee guida ESTRO/ACROP che forniscono le "istruzioni" per la corretta delineazione del target cercando quindi di minimizzare la "inter observer variability" tra medici [151]. L'importanza dell' utilizzo della PET FDG è noto da anni: nel 2020 Ursula Nestlè pubblica i risultati di uno studio che randomizzava i pazienti ad un trattamento "convenzionale" vs un trattamento basato sulla PET (e su eventuali linfonodi biopsiati): è stato dimostrato che un piano di trattamento basato sulla PET garantisce un miglior controllo locale, con un tasso di progressione locoregionale a due anni del 20% nel braccio "sperimentale" e del 39% nel braccio "convenzionale"[152]. Altra fondamentale scopo del trattamento radioterapico è quello di contenere il più possibile la dose a cuore, polmoni ed esofago per limitare la tossicità dei trattamenti. In quest'ottica la IMRT sta diventando il gold standard per raggiungere questi obiettivi; lo studio RTOG 0617 ha dimostrato che i pazienti trattati con IMRT hanno avuto miglior outcome e minor tossicità; in aggiunta è stato lo studio che ha posto l'attenzione sulla correlazione tra dose al cuore e outcome. Infatti sono poi susseguite numerose pubblicazioni volte a esaminare la corretta correlazione tra dose al cuore, cardiotossicità e outcome oncologico.

In particolare il lavoro della Speirs ha evidenziato come la V50 (volume di cuore che prende 50 Gy), il volume cardiaco, la V5 polmonare, il coinvolgimento mediastinico bilaterale e la mancanza di chemioterapia concomitante siano fattori indipendenti associato con peggior OS (**Tabella 3**) [153].

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

	Parametro	Limite
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%

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 [154], 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) [155]. 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. 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.

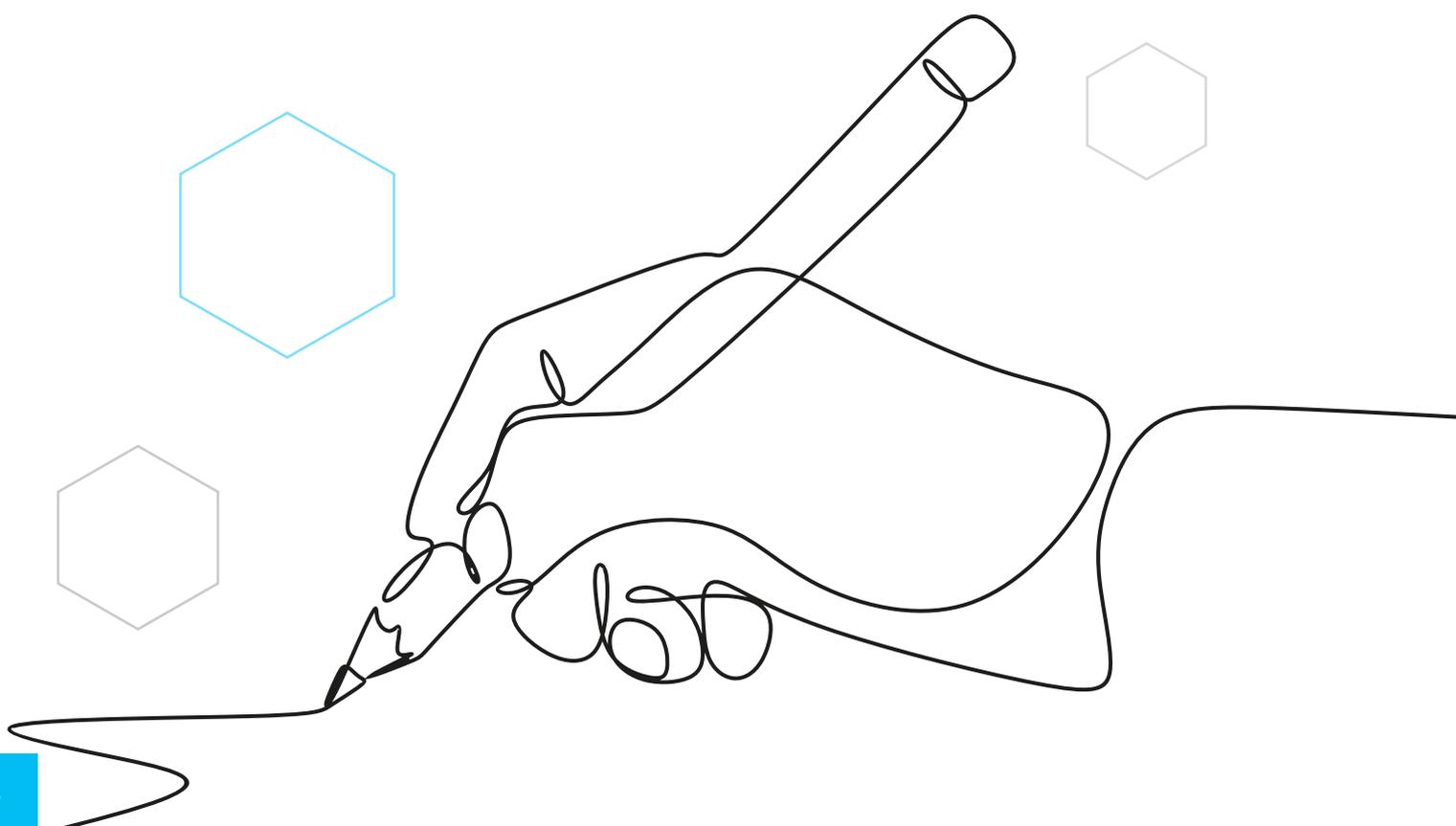
In assenza di dati, durvalumab deve essere usato con cautela e dopo attenta valutazione del potenziale rapporto rischio/beneficio per ogni singolo soggetto in alcune popolazioni particolari: ECOG PS 2; malattia autoimmune attiva o precedentemente documentata entro 2 anni dall'inizio dell'immunoterapia; anamnesi positiva per immunodeficienza; anamnesi per reazioni avverse immuno-mediate severe; patologie che richiedano l'immunosoppressione sistemica, eccetto la dose fisiologica di corticosteroidi sistemici (≤ 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.*

LIVELLO DI EVIDENZA IA
GRADO DI RACCOMANDAZIONE A



**NSCLC LOCALMENTE AVANZATO | RIEPILOGO RACCOMANDAZIONI**

- *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 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**

- *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**



NSCLC LOCALMENTE AVANZATO | RIEPILOGO RACCOMANDAZIONI

- *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





LINEE GUIDA 2023 PER IL TRATTAMENTO DEL TUMORE POLMONARE NON A PICCOLE CELLULE (NSCLC)

TRATTAMENTO DEL NSCLC IN STADIO PRECOCE E LOCALMENTE AVANZATO NEL PAZIENTE ANZIANO E CON PS \geq 2 E LOCALMENTE AVANZATO

49





TRATTAMENTO DEL NSCLC IN STADIO PRECOCE E LOCALMENTE AVANZATO NEL PAZIENTE ANZIANO E CON PS \geq 2

Sono stati riportati i dati relativi ai 155 pazienti con età \geq 65 anni arruolati nello studio JBR.10 che randomizzava i pazienti allo stadio IB-II radicalmente operati a ricevere cisplatino + vinorelbina o controllo [156]. Le caratteristiche dei pazienti erano ben bilanciate ad eccezione dell'istologia (adenocarcinoma: 58% nei giovani, 43% negli anziani; squamoso: 32% nei giovani, 49% negli anziani; $p = 0.001$) e il PS (PS 0: 53% nei giovani, 41% negli anziani; $p = 0.01$). La chemioterapia adiuvante ha significativamente migliorato la sopravvivenza degli anziani con un HR di 0.61 ($p = 0.04$), beneficio simile a quello riportato nella popolazione generale. L'intensità di dose mediana è stata significativamente inferiore negli anziani rispetto ai giovani con il cisplatino 14.1 mg/m²/settimana versus 18 mg/m²/settimana ($p = 0.001$) e la vinorelbina 9.9 mg/m²/settimana versus 13.2 mg/m²/settimana ($p = 0.004$), rispettivamente. Pertanto, gli anziani hanno ricevuto una intensità di dose più bassa di vinorelbina ($p = 0.014$) e cisplatino ($p = 0.006$) e hanno completato il trattamento in percentuale minore ($p = 0.03$). Per quanto concerne la tollerabilità, non è stata riportata alcuna differenza in tossicità, ospedalizzazione o morti tossiche tra i giovani e gli anziani. Un altro dato retrospettivo deriva da una "pooled analysis" condotta sui dati individuali dei 4.584 pazienti inclusi nella metanalisi LACE [157]. I pazienti sono stati suddivisi in tre gruppi in base alle seguenti fasce di età: 3.269 giovani (71% con età < 65 anni), 901 pazienti con età intermedia (20% con età tra 65 e 69 anni), e 414 anziani (9% con età > 70 anni). L'HR di mortalità è stato per i giovani dello 0.86, per la categoria intermedia 1.01, e per gli anziani 0.90. L'HR per la sopravvivenza libera da eventi è stato per i giovani 0.82, per la categoria intermedia 0.90, e per gli anziani 0.87. La percentuale di pazienti anziani che sono deceduti per cause non correlate al NSCLC è stata più elevata (12% nei giovani, 19% nella categoria intermedia, 22% negli anziani; $p < .0001$). Anche in questa analisi non è stata riscontrata alcuna differenza in tossicità e gli anziani hanno ricevuto meno chemioterapia [157]. Alla luce di questi dati si conferma che la chemioterapia adiuvante a base di cisplatino non dovrebbe essere preclusa agli anziani con NSCLC radicalmente operato solo in base all'età cronologica anche se rimangono perplessità sulla tollerabilità di schemi chemioterapici aggressivi contenenti platino in pazienti anziani nella pratica clinica.

Va comunque considerato che i dati nella popolazione \geq 75 anni sono molto esigui essendo pochi i pazienti con tale età inseriti negli studi clinici e che la scelta di effettuare il trattamento deve essere presa sempre con grande cautela. Ad ogni modo i dati oggi disponibili sulla chemioterapia adiuvante del NSCLC dei pazienti anziani sono solo retrospettivi e solo studi randomizzati prospettici potranno fornire risultati adeguati.

Un'analisi condotta su 1.507 pazienti inclusi in studi randomizzati di terapia neoadiuvante ha evidenziato un vantaggio in sopravvivenza a favore della chemioterapia del 12% (HR 0.88, intervallo di confidenza al 95% 0.76-1.01, $p = 0.07$), equivalente ad un miglioramento assoluto in sopravvivenza a 5 anni del 5% [158]. Purtroppo, ad oggi, non sono disponibili studi clinici di chemioterapia neoadiuvante nei pazienti anziani affetti da NSCLC. Questo tipo di approccio terapeutico essendo generalmente meglio tollerato di quella adiuvante potrebbe essere particolarmente interessante proprio nei pazienti anziani che potrebbero sopportarla meglio rispetto alla terapia standard post-operatoria.

Un dato interessante è emerso dalla metanalisi di Auperin et al. che, confermando in oltre 1200 pazienti il beneficio del trattamento concomitante rispetto a quello sequenziale con un aumento



della sopravvivenza del 4.5% a 5 anni [159], non trova nell'età una discriminante nell'ottenimento del beneficio che quindi viene confermato anche nella popolazione anziana. Sempre più emerge quindi l'osservazione che non tanto l'età anagrafica quanto quella cosiddetta biologica sia uno dei fattori che deve orientare il clinico nella proposta del miglior approccio terapeutico. Pertanto, non sono al momento disponibili dati certi su quale possa essere il migliore approccio terapeutico nei pazienti anziani con NSCLC allo stadio IIIB. Anche se l'associazione risulta più efficace, l'approccio chemio-radioterapico sequenziale e la sola radioterapia potrebbero essere valide alternative nei casi in cui vi sono preoccupazioni sulla tollerabilità di un trattamento chemioterapico.

Nello studio di fase III PACIFIC, per tutti i sottogruppi considerati, inclusa l'età essendo stati arruolati pazienti con un range fino a 90 anni, i risultati sono stati a favore del consolidamento con durvalumab [160]. Ovviamente occorre molta attenzione nel selezionare pazienti ultrasessantenni da sottoporre ad un trattamento così intensivo.

RACCOMANDAZIONI

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

LIVELLO DI EVIDENZA III

GRADO DI RACCOMANDAZIONE B

- *Per i pazienti anziani affetti da NSCLC allo stadio IIIa, con un buon performance status, in assenza di patologie concomitanti maggiori, la chemioterapia neoadiuvante con regimi a base di sale di platino rappresenta una opzione terapeutica.*

LIVELLO DI EVIDENZA IV

GRADO DI RACCOMANDAZIONE C

- *Per i pazienti anziani affetti da NSCLC allo stadio IIIB-C, con un buon performance status, in assenza di patologie concomitanti maggiori, è raccomandata la chemioradioterapia sequenziale o, in casi estremamente selezionati, concomitante.*

LIVELLO DI EVIDENZA IV

GRADO DI RACCOMANDAZIONE C

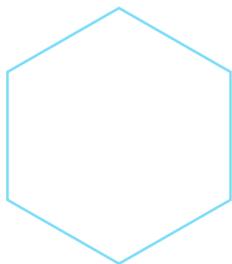
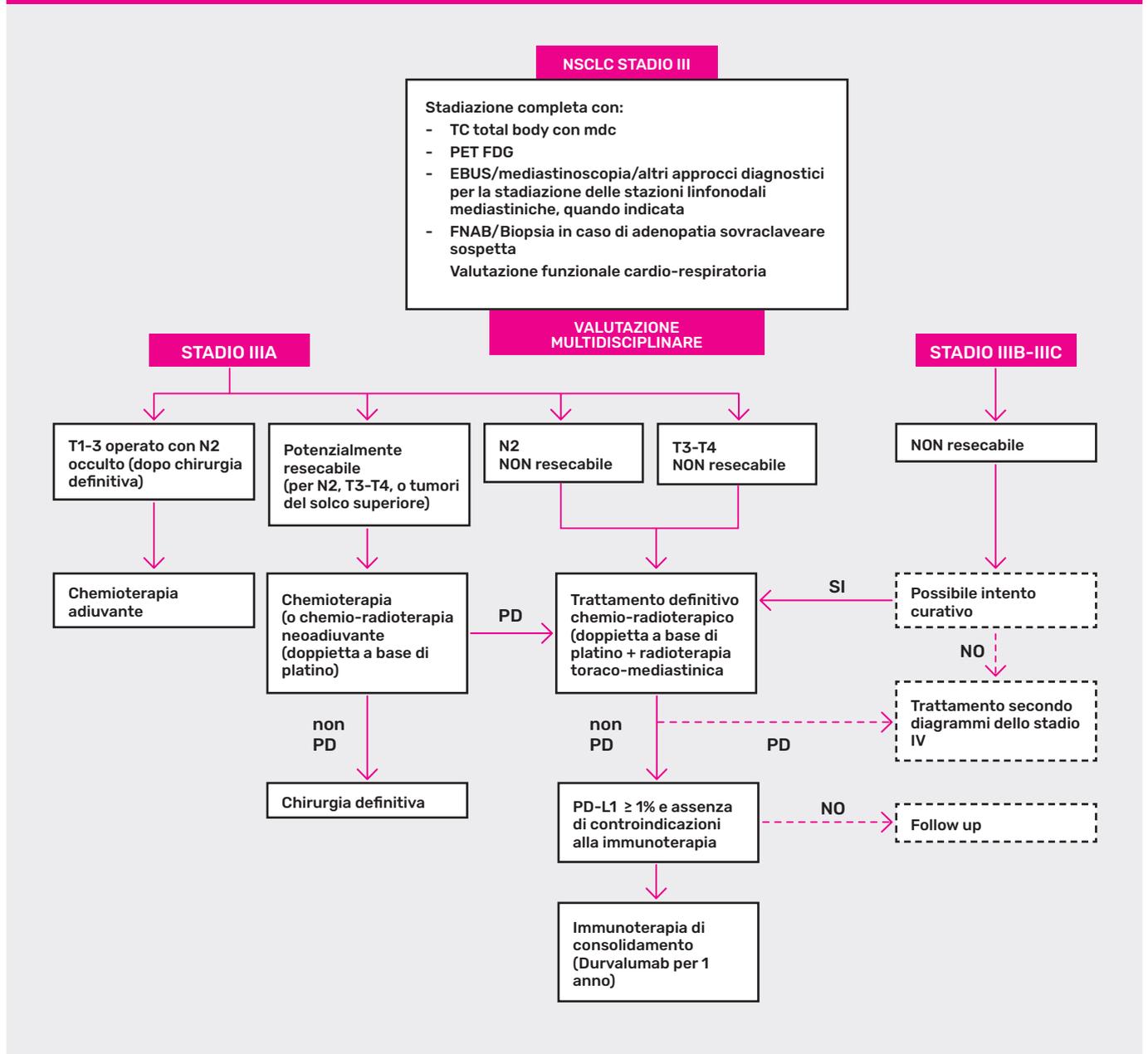
- *Per i pazienti anziani (età \geq 65 anni) affetti da NSCLC allo stadio IIIa non operabile/IIIB-C con PD-L1 \geq 1%, con un buon performance status, in assenza di patologie concomitanti maggiori ed in cui l'immunoterapia non è controindicata, il trattamento di consolidamento con durvalumab dopo chemio-radioterapia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

LIVELLO DI EVIDENZA III

GRADO DI RACCOMANDAZIONE B



ALGORITMO DI TRATTAMENTO NEL NSCLC LOCALMENTE AVANZATO





BIBLIOGRAFIA

1. 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.
2. 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.
3. Swanson, S.J., et al., *Video-assisted thoracic surgery lobectomy: report of CALGB 39802--a prospective, multi-institution feasibility study*. *J Clin Oncol*, 2007. **25**(31): p. 4993-7.
4. Solaini, L., et al., *Video-assisted thoracic surgery major pulmonary resections. Present experience*. *Eur J Cardiothorac Surg*, 2001. **20**(3): p. 437-42.
5. McKenna, R.J., Jr., W. Houck, and C.B. Fuller, *Video-assisted thoracic surgery lobectomy: experience with 1,100 cases*. *Ann Thorac Surg*, 2006. **81**(2): p. 421-5; discussion 425-6.
6. Whitson, B.A., et al., *Surgery for early-stage non-small cell lung cancer: a systematic review of the video-assisted thoracoscopic surgery versus thoracotomy approaches to lobectomy*. *Ann Thorac Surg*, 2008. **86**(6): p. 2008-16; discussion 2016-8.
7. McKenna, R.J., Jr., et al., *Is lobectomy by video-assisted thoracic surgery an adequate cancer operation?* *Ann Thorac Surg*, 1998. **66**(6): p. 1903-8.
8. Nomori, H., et al., *What is the advantage of a thoracoscopic lobectomy over a limited thoracotomy procedure for lung cancer surgery?* *Ann Thorac Surg*, 2001. **72**(3): p. 879-84.
9. Iwasaki, A., et al., *Is video-assisted thoracoscopic surgery suitable for resection of primary lung cancer?* *Thorac Cardiovasc Surg*, 1997. **45**(1): p. 13-5.
10. Roviato, G., et al., *Long-term survival after videothoracoscopic lobectomy for stage I lung cancer*. *Chest*, 2004. **126**(3): p. 725-32.
11. Shigemura, N., et al., *Long-term outcomes after a variety of video-assisted thoracoscopic lobectomy approaches for clinical stage IA lung cancer: a multi-institutional study*. *J Thorac Cardiovasc Surg*, 2006. **132**(3): p. 507-12.
12. Walker, W.S., et al., *Long-term outcomes following VATS lobectomy for non-small cell bronchogenic carcinoma*. *Eur J Cardiothorac Surg*, 2003. **23**(3): p. 397-402.
13. Sugiura, H., et al., *Long-term benefits for the quality of life after video-assisted thoracoscopic lobectomy in patients with lung cancer*. *Surg Laparosc Endosc Percutan Tech*, 1999. **9**(6): p. 403-8.
14. Goldstraw, P., *Report on the international workshop on intrathoracic staging*. London, October 1996. *Lung Cancer*, 1997. **18**(1): p. 107-111.
15. Izbicki, J.R., et al., *Impact of radical systematic mediastinal lymphadenectomy on tumor staging in lung cancer*. *Ann Thorac Surg*, 1995. **59**(1): p. 209-14.
16. Rami-Porta, R., C. Wittekind, and P. Goldstraw, *Complete resection in lung cancer surgery: proposed definition*. *Lung Cancer*, 2005. **49**(1): p. 25-33.
17. Graham, A.N.J., et al., *Systematic nodal dissection in the intrathoracic staging of patients with non-small cell lung cancer*. *The Journal of Thoracic and Cardiovascular Surgery*, 1999. **117**(2): p. 246-251.
18. Naruke, T., et al., *Lymph node sampling in lung cancer: how should it be done?* *Eur J Cardiothorac Surg*, 1999. **16 Suppl 1**: p. S17-24.
19. Ichinose, Y., et al., *Completely resected stage IIIA non-small cell lung cancer: the significance of primary tumor location and N2 station*. *J Thorac Cardiovasc Surg*, 2001. **122**(4): p. 803-8.
20. De Leyn, P., et al., *Role of cervical mediastinoscopy in staging of non-small cell lung cancer without enlarged mediastinal lymph nodes on CT scan*. *Eur J Cardiothorac Surg*, 1997. **12**(5): p. 706-12.
21. Verhagen, A.F., et al., *FDG-PET in staging lung cancer: how does it change the algorithm?* *Lung Cancer*, 2004. **44**(2): p. 175-81.
22. *[Intraoperative lymph node staging in bronchogenic carcinoma surgery. Consensus report]*. *Arch Bronconeumol*, 2001. **37**(11): p. 495-503.
23. Keller, S.M., et al., *Mediastinal lymph node dissection improves survival in patients with stages II and IIIa non-small cell lung cancer*. Eastern Cooperative Oncology Group. *Ann Thorac Surg*, 2000. **70**(2): p. 358-65; discussion 365-6.
24. Fernando, H.C. and P. Goldstraw, *The accuracy of clinical evaluative intrathoracic staging in lung cancer as assessed by postsurgical pathologic staging*. *Cancer*, 1990. **65**(11): p. 2503-2506.



25. Goldstraw, P., et al., Surgical management of non-small-cell lung cancer with ipsilateral mediastinal node metastasis (N2 disease). *J Thorac Cardiovasc Surg*, 1994. **107**(1): p. 19-27; discussion 27-8.
26. Martini, N. and B.J. Flehinger, The role of surgery in N2 lung cancer. *Surg Clin North Am*, 1987. **67**(5): p. 1037-49.
27. Maggi, G., et al., Resection and radical lymphadenectomy for lung cancer: prognostic significance of lymphatic metastases. *Int Surg*, 1990. **75**(1): p. 17-21.
28. Wu, Y., et al., A randomized trial of systematic nodal dissection in resectable non-small cell lung cancer. *Lung Cancer*, 2002. **36**(1): p. 1-6.
29. Lardinois, D., et al., Morbidity, survival, and site of recurrence after mediastinal lymph-node dissection versus systematic sampling after complete resection for non-small cell lung cancer. *Ann Thorac Surg*, 2005. **80**(1): p. 268-74; discussion 274-5.
30. Ishida, T., et al., Strategy for lymphadenectomy in lung cancer three centimeters or less in diameter. *The Annals of Thoracic Surgery*, 1990. **50**(5): p. 708-713.
31. Konaka, C., et al., Peripheral non-small cell lung cancers 2.0 cm or less in diameter: proposed criteria for limited pulmonary resection based upon clinicopathological presentation. *Lung Cancer*, 1998. **21**(3): p. 185-91.
32. Miller, D.L., et al., Surgical treatment of non-small cell lung cancer 1 cm or less in diameter. *Ann Thorac Surg*, 2002. **73**(5): p. 1545-50; discussion 1550-1.
33. Zhou, Q., et al., Clinicopathologic features in resected subcentimeter lung cancer--status of lymph node metastases. *Interact Cardiovasc Thorac Surg*, 2010. **10**(1): p. 53-7.
34. Ginsberg, R.J. and L.V. Rubinstein, Randomized trial of lobectomy versus limited resection for T1 N0 non-small cell lung cancer. *Lung Cancer Study Group. Ann Thorac Surg*, 1995. **60**(3): p. 615-22; discussion 622-3.
35. Linden, P.A., et al., Lung resection in patients with preoperative FEV1 < 35% predicted. *Chest*, 2005. **127**(6): p. 1984-90.
36. Martin-Ucar, A.E., et al., A case-matched study of anatomical segmentectomy versus lobectomy for stage I lung cancer in high-risk patients. *Eur J Cardiothorac Surg*, 2005. **27**(4): p. 675-9.
37. Watanabe, S., et al., Recent results of postoperative mortality for surgical resections in lung cancer. *Ann Thorac Surg*, 2004. **78**(3): p. 999-1002; discussion 1002-3.
38. Jackevicius, A., S. Cicenias, and P. Naujokaitis, Limited resection of lung cancer. *Acta chirurgica Hungarica*, 1999. **38**(1): p. 49-51.
39. Tsubota, N., et al., Ongoing prospective study of segmentectomy for small lung tumors. Study Group of Extended Segmentectomy for Small Lung Tumor. *Ann Thorac Surg*, 1998. **66**(5): p. 1787-90.
40. Landreneau, R.J., et al., Wedge resection versus lobectomy for stage I (T1 N0 M0) non-small-cell lung cancer. *J Thorac Cardiovasc Surg*, 1997. **113**(4): p. 691-8; discussion 698-700.
41. Wisnivesky, J.P., et al., Radiation therapy for the treatment of unresected stage I-II non-small cell lung cancer. *Chest*, 2005. **128**(3): p. 1461-7.
42. Raz, D.J., et al., Natural history of stage I non-small cell lung cancer: implications for early detection. *Chest*, 2007. **132**(1): p. 193-9.
43. Janssen-Heijnen, M.L., et al., Prevalence of co-morbidity in lung cancer patients and its relationship with treatment: a population-based study. *Lung Cancer*, 1998. **21**(2): p. 105-13.
44. Mery, C.M., et al., Similar long-term survival of elderly patients with non-small cell lung cancer treated with lobectomy or wedge resection within the surveillance, epidemiology, and end results database. *Chest*, 2005. **128**(1): p. 237-45.
45. Qiao, X., et al., The role of radiotherapy in treatment of stage I non-small cell lung cancer. *Lung Cancer*, 2003. **41**(1): p. 1-11.
46. Herder, G.J., et al., Clinical prediction model to characterize pulmonary nodules: validation and added value of 18F-fluorodeoxyglucose positron emission tomography. *Chest*, 2005. **128**(4): p. 2490-6.
47. Purdy, J.A., Dose to normal tissues outside the radiation therapy patient's treated volume: a review of different radiation therapy techniques. *Health Phys*, 2008. **95**(5): p. 666-76.
48. Timmerman, R., et al., Excessive toxicity when treating central tumors in a phase II study of stereotactic body radiation therapy for medically inoperable early-stage lung cancer. *J Clin Oncol*, 2006. **24**(30): p. 4833-9.
49. Onishi, H., et al., Hypofractionated stereotactic radiotherapy (HypoFXSRT) for stage I non-small cell lung cancer: updated results of 257 patients in a Japanese multi-institutional study. *J Thorac Oncol*, 2007. **2**(7 Suppl 3): p. S94-100.
50. Ball T et al, Stereotactic ablative radiotherapy versus standard radiotherapy in stage 1 non-small-cell lung cancer (TROG 09.02 CHISEL): a phase 3, open-label, randomised controlled trial. *Lancet Oncol*. 2019 Apr;20(4):494-503.



51. Nagata, Y., et al., *Prospective Trial of Stereotactic Body Radiation Therapy for Both Operable and Inoperable T1N0M0 Non-Small Cell Lung Cancer: Japan Clinical Oncology Group Study JCOG0403*. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 2015. **93**(5): p. 989-96.
52. Nguyen, N.P., et al., *Can stereotactic fractionated radiation therapy become the standard of care for early stage non-small cell lung carcinoma*. *Cancer Treat Rev*, 2008. **34**(8): p. 719-27.
53. Lencioni, R., et al., *Radiofrequency ablation of lung malignancies: where do we stand?* *Cardiovasc Intervent Radiol*, 2004. **27**(6): p. 581-90.
54. Abbas, G., et al., *Ablative treatments for lung tumors: radiofrequency ablation, stereotactic radiosurgery, and microwave ablation*. *Thorac Surg Clin*, 2007. **17**(2): p. 261-71.
55. Hiraki, T., et al., *Pneumothorax, pleural effusion, and chest tube placement after radiofrequency ablation of lung tumors: incidence and risk factors*. *Radiology*, 2006. **241**(1): p. 275-83.
56. *Chemotherapy in non-small cell lung cancer: a meta-analysis using updated data on individual patients from 52 randomised clinical trials*. *Non-small Cell Lung Cancer Collaborative Group*. *BMJ*, 1995. **311**(7010): p. 899-909.
57. Pignon, J.P., et al., *Lung adjuvant cisplatin evaluation: a pooled analysis by the LACE Collaborative Group*. *J Clin Oncol*, 2008. **26**(21): p. 3552-9.
58. Pisters, K.M., et al., *Cancer Care Ontario and American Society of Clinical Oncology adjuvant chemotherapy and adjuvant radiation therapy for stages I-IIIa resectable non small-cell lung cancer guideline*. *J Clin Oncol*, 2007. **25**(34): p. 5506-18.
59. Arriagada, R., et al., *Long-term results of the international adjuvant lung cancer trial evaluating adjuvant Cisplatin-based chemotherapy in resected lung cancer*. *J Clin Oncol*, 2010. **28**(1): p. 35-42.
60. Douillard, J.Y., et al., *Adjuvant vinorelbine plus cisplatin versus observation in patients with completely resected stage IB-IIIa non-small-cell lung cancer (Adjuvant Navelbine International Trialist Association [ANITA]): a randomised controlled trial*. *Lancet Oncol*, 2006. **7**(9): p. 719-27.
61. Butts, C.A., et al., *Randomized phase III trial of vinorelbine plus cisplatin compared with observation in completely resected stage IB and II non-small-cell lung cancer: updated survival analysis of JBR-10*. *J Clin Oncol*, 2010. **28**(1): p. 29-34.
62. Burdett, S., et al., *Adjuvant chemotherapy for resected early-stage non-small cell lung cancer*. *Cochrane Database Syst Rev*, 2015(3): p. Cd011430.
63. Strauss, G.M., et al., *Adjuvant paclitaxel plus carboplatin compared with observation in stage IB non-small-cell lung cancer: CALGB 9633 with the Cancer and Leukemia Group B, Radiation Therapy Oncology Group, and North Central Cancer Treatment Group Study Groups*. *J Clin Oncol*, 2008. **26**(31): p. 5043-51.
64. Olaussen, K.A., et al., *DNA Repair by ERCC1 in Non-Small-Cell Lung Cancer and Cisplatin-Based Adjuvant Chemotherapy*. *New England Journal of Medicine*, 2006. **355**(10): p. 983-991.
65. Zhong, W.Z., et al., *Gefitinib versus vinorelbine plus cisplatin as adjuvant treatment for stage II-IIIa (N1-N2) EGFR-mutant NSCLC (ADJUVANT/CTONG1104): a randomised, open-label, phase 3 study*. *Lancet Oncol*, 2018. **19**(1): p. 139-148.
66. Wu, Y.-L., et al., *CTONG1104: Adjuvant gefitinib versus chemotherapy for resected N1-N2 NSCLC with EGFR mutation—Final overall survival analysis of the randomized phase III trial 1 analysis of the randomized phase III trial*. *Journal of Clinical Oncology*, 2020. **38**(15_suppl): p. 9005-9005.
67. Yue, D., et al., *Erlotinib versus vinorelbine plus cisplatin as adjuvant therapy in Chinese patients with stage IIIa EGFR mutation-positive non-small-cell lung cancer (EVAN): a randomised, open-label, phase 2 trial*. *Lancet Respir Med*, 2018. **6**(11): p. 863-873.
68. Pennell, N.A., et al., *SELECT: A Phase II Trial of Adjuvant Erlotinib in Patients With Resected Epidermal Growth Factor Receptor-Mutant Non-Small-Cell Lung Cancer*. *J Clin Oncol*, 2019. **37**(2): p. 97-104.
69. Li, N., et al., *Pemetrexed-carboplatin adjuvant chemotherapy with or without gefitinib in resected stage IIIa-N2 non-small cell lung cancer harbouring EGFR mutations: a randomized, phase II study*. *Ann Surg Oncol*, 2014. **21**(6): p. 2091-6.
70. Wu, Y.-L., et al., *Osimertinib in Resected EGFR-Mutated Non-Small-Cell Lung Cancer*. *New England Journal of Medicine*, 2020.
71. Herbst RS, et al., *Adjuvant Osimertinib for Resected EGFR-Mutated Stage IB-IIIa Non-Small-Cell Lung Cancer: Updated Results From the Phase III Randomized ADAURA Trial*. *Journal of Clinical Oncology* 2023 **41**:10, 1830-1840
72. Herbst RS, et al., *Overall survival analysis from the ADAURA trial of adjuvant osimertinib in patients with resected EGFR-mutated (EGFRm) stage IB-IIIa non-small cell lung cancer (NSCLC)*. *ASCO* 2023.
73. Felipe E. et al. *Adjuvant atezolizumab after adjuvant chemotherapy in resected stage IB-IIIa non-small-cell lung cancer (IMpower010): a randomised, multicentre, open-label, phase 3 trial*. *Lancet* 2021 **398**(10308), P1344-1357.



74. O'Brien M., et al, Pembrolizumab versus placebo as adjuvant therapy for completely resected stage IB–IIIA non-small-cell lung cancer (PEARLS/KEYNOTE-091): an interim analysis of a randomised, triple-blind, phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2022. **23**(10), P1274–1286.
75. Sawyer, T.E., et al., The impact of surgical adjuvant thoracic radiation therapy for patients with nonsmall cell lung carcinoma with ipsilateral mediastinal lymph node involvement. *Cancer*, 1997. **80**(8): p. 1399-1408.
76. Taylor, N.A., et al., Postoperative radiotherapy increases locoregional control of patients with stage IIIA non-small-cell lung cancer treated with induction chemotherapy followed by surgery. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 2003. **56**(3): p. 616-25.
77. Postoperative radiotherapy in non-small-cell lung cancer: systematic review and meta-analysis of individual patient data from nine randomised controlled trials. PORT Meta-analysis Trialists Group. *Lancet*, 1998. **352**(9124): p. 257-63.
78. Dautzenberg, B., et al., A controlled study of postoperative radiotherapy for patients with completely resected nonsmall cell lung carcinoma. Groupe d'Etude et de Traitement des Cancers Bronchiques. *Cancer*, 1999. **86**(2): p. 265-73.
79. Lally, B.E., et al., Postoperative radiotherapy for stage II or III non-small-cell lung cancer using the surveillance, epidemiology, and end results database. *J Clin Oncol*, 2006. **24**(19): p. 2998-3006.
80. Trodella, L., et al., Adjuvant radiotherapy in non-small cell lung cancer with pathological stage I: definitive results of a phase III randomized trial. *Radiother Oncol*, 2002. **62**(1): p. 11-9.
81. Park, J.H., P2-202: Postoperative adjuvant therapy for stage IIIA non small cell lung cancer. *Journal of Thoracic Oncology*, 2007. **2**(8, Supplement): p. S651.
82. Burdett, S., et al., Postoperative radiotherapy for non-small cell lung cancer. *Cochrane Database Syst Rev*, 2016. **9**(9): p. Cd002142.
83. Mountain, C.F. and C.M. Dresler, Regional lymph node classification for lung cancer staging. *Chest*, 1997. **111**(6): p. 1718-23.
84. Detterbeck, F.C., M.P. Rivera, and M. Socinski, *Diagnosis and Treatment of Lung Cancer: An Evidence-based Guide for the Practicing Clinician*. 2001: W.B. Saunders Company.
85. Venissac, N., M. Alifano, and J. Mouroux, Video-assisted mediastinoscopy: experience from 240 consecutive cases. *Ann Thorac Surg*, 2003. **76**(1): p. 208-12.
86. Leschber, G., G. Holinka, and A. Linder, Video-assisted mediastinoscopic lymphadenectomy (VAMLA)--a method for systematic mediastinal lymphnode dissection. *Eur J Cardiothorac Surg*, 2003. **24**(2): p. 192-5.
87. Silvestri, G.A., et al., Noninvasive staging of non-small cell lung cancer: ACCP evidenced-based clinical practice guidelines (2nd edition). *Chest*, 2007. **132**(3 Suppl): p. 178s-201s.
88. Detterbeck, F.C., et al., Invasive mediastinal staging of lung cancer: ACCP evidence-based clinical practice guidelines (2nd edition). *Chest*, 2007. **132**(3 Suppl): p. 202s-220s.
89. Smulders, S.A., et al., Surgical mediastinal staging in daily practice. *Lung Cancer*, 2005. **47**(2): p. 243-51.
90. De Leyn, P., et al., ESTS guidelines for preoperative lymph node staging for non-small cell lung cancer. *Eur J Cardiothorac Surg*, 2007. **32**(1): p. 1-8.
91. Guarize, J., et al., Endobronchial Ultrasound Transbronchial Needle Aspiration in Thoracic Diseases: Much More than Mediastinal Staging. *Canadian respiratory journal*, **2018**. 2018: p. 4269798-4269798.
92. Ge, X., et al., Comparison of Endobronchial Ultrasound-Guided Fine Needle Aspiration and Video-Assisted Mediastinoscopy for Mediastinal Staging of Lung Cancer. *Lung*, 2015. **193**(5): p. 757-66.
93. Lorent, N., et al., Long-term survival of surgically staged IIIA-N2 non-small-cell lung cancer treated with surgical combined modality approach: analysis of a 7-year prospective experience. *Ann Oncol*, 2004. **15**(11): p. 1645-53.
94. Albain, K.S., et al., Radiotherapy plus chemotherapy with or without surgical resection for stage III non-small-cell lung cancer: a phase III randomised controlled trial. *Lancet*, 2009. **374**(9687): p. 379-86.
95. van Meerbeeck, J.P., et al., Randomized controlled trial of resection versus radiotherapy after induction chemotherapy in stage IIIA-N2 non-small-cell lung cancer. *J Natl Cancer Inst*, 2007. **99**(6): p. 442-50.
96. Burt, M.E., et al., Results of surgical treatment of stage III lung cancer invading the mediastinum. *Surg Clin North Am*, 1987. **67**(5): p. 987-1000.
97. McCaughan, B.C., et al., Chest wall invasion in carcinoma of the lung. Therapeutic and prognostic implications. *J Thorac Cardiovasc Surg*, 1985. **89**(6): p. 836-41.
98. Pastorino, U., Benefits of neoadjuvant chemotherapy in NSCLC. *Chest*, 1996. **109**(5 Suppl): p. 96s-101s.



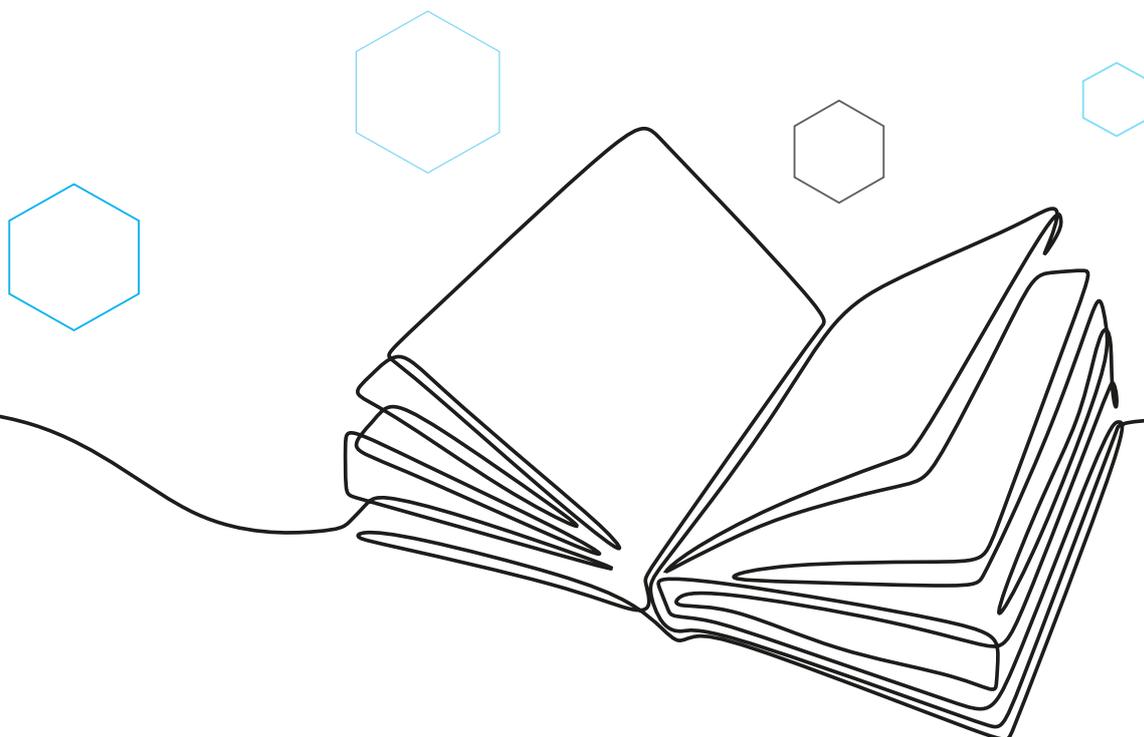
99. Burdett, S., L.A. Stewart, and L. Ryzdewska, A systematic review and meta-analysis of the literature: chemotherapy and surgery versus surgery alone in non-small cell lung cancer. *J Thorac Oncol*, 2006. **1**(7): p. 611-21.
100. Van Zandwijk, N., et al., Gemcitabine and cisplatin as induction regimen for patients with biopsy-proven stage IIIA N2 non-small-cell lung cancer: a phase II study of the European Organization for Research and Treatment of Cancer Lung Cancer Cooperative Group (EORTC 08955). *J Clin Oncol*, 2000. **18**(14): p. 2658-64.
101. Biesma, B., et al., Docetaxel and cisplatin as induction chemotherapy in patients with pathologically-proven stage IIIA N2 non-small cell lung cancer: a phase II study of the European organization for research and treatment of cancer (EORTC 08984). *Eur J Cancer*, 2006. **42**(10): p. 1399-406.
102. O'Brien, M.E., et al., Carboplatin and paclitaxel (Taxol) as an induction regimen for patients with biopsy-proven stage IIIA N2 non-small cell lung cancer. an EORTC phase II study (EORTC 08958). *Eur J Cancer*, 2003. **39**(10): p. 1416-22.
103. Delbaldo, C., et al., Benefits of adding a drug to a single-agent or a 2-agent chemotherapy regimen in advanced non-small-cell lung cancer: a meta-analysis. *Jama*, 2004. **292**(4): p. 470-84.
104. De Marinis, F., et al., Gemcitabine, paclitaxel, and cisplatin as induction chemotherapy for patients with biopsy-proven Stage IIIA(N2) non-small cell lung carcinoma: a Phase II multicenter study. *Cancer*, 2003. **98**(8): p. 1707-15.
105. Cappuzzo, F., et al., Phase II study of gemcitabine-cisplatin-paclitaxel triplet as induction chemotherapy in inoperable, locally-advanced non-small cell lung cancer. *Lung Cancer*, 2003. **42**(3): p. 355-61.
106. Garrido, P., et al., Long-term survival associated with complete resection after induction chemotherapy in stage IIIA (N2) and IIIB (T4N0-1) non-small-cell lung cancer patients: the Spanish Lung Cancer Group Trial 9901. *J Clin Oncol*, 2007. **25**(30): p. 4736-42.
107. Lim, E., et al., Preoperative versus postoperative chemotherapy in patients with resectable non-small cell lung cancer: systematic review and indirect comparison meta-analysis of randomized trials. *J Thorac Oncol*, 2009. **4**(11): p. 1380-8.
108. Preoperative chemotherapy for non-small-cell lung cancer: a systematic review and meta-analysis of individual participant data. *Lancet*, 2014. **383**(9928): p. 1561-71.
109. Schaaqe, E.E., et al., Tumor response and toxicity of neoadjuvant erlotinib in patients with early-stage non-small-cell lung cancer. *J Clin Oncol*, 2012. **30**(22): p. 2731-8.
110. Lara-Guerra, H., et al., Phase II study of preoperative gefitinib in clinical stage I non-small-cell lung cancer. *J Clin Oncol*, 2009. **27**(36): p. 6229-36.
111. Zhang, C., et al., Neoadjuvant Crizotinib in Resectable Locally Advanced Non-Small Cell Lung Cancer with ALK Rearrangement. *J Thorac Oncol*, 2019. **14**(4): p. 726-731.
112. Forde, P.M., et al., Neoadjuvant PD-1 Blockade in Resectable Lung Cancer. *N Engl J Med*, 2018. **378**(21): p. 1976-1986.
113. Rusch, V.W., et al., Neoadjuvant atezolizumab in resectable non-small cell lung cancer (NSCLC): Initial results from a multicenter study (LCMC3). *Journal of Clinical Oncology*, 2018. **36**(15_suppl): p. 8541-8541.
114. Cascone, T., et al., Neoadjuvant nivolumab or nivolumab plus ipilimumab in operable non-small cell lung cancer: the phase 2 randomized NEOSTAR trial. *Nat Med*, 2021. **27**(3): p. 504-514.
115. Shu, C.A., et al., Neoadjuvant atezolizumab and chemotherapy in patients with resectable non-small-cell lung cancer: an open-label, multicentre, single-arm, phase 2 trial. *Lancet Oncol*, 2020. **21**(6): p. 786-795.
116. Provencio, M., et al., Neoadjuvant chemotherapy and nivolumab in resectable non-small-cell lung cancer (NADIM): an open-label, multicentre, single-arm, phase 2 trial. *The Lancet Oncology*, 2020. **21**(11): p. 1413-1422.
117. Forde P. et al. Neoadjuvant Nivolumab plus Chemotherapy in Resectable Lung Cancer. *N Engl J Med* 2022; **386**:1973-1985.
118. Heymach J, et al. CT005 - AEGEAN: A phase 3 trial of neoadjuvant durvalumab + chemotherapy followed by adjuvant durvalumab in patients with resectable NSCLC. *AACR 2023*.
119. Wakelee H., et al. KEYNOTE-671: Randomized, double-blind, phase 3 study of pembrolizumab or placebo plus platinum based chemotherapy followed by resection and pembrolizumab or placebo for early stage NSCLC. *ASCO 2023*.
120. Albain, K.S., et al., Concurrent cisplatin/etoposide plus chest radiotherapy followed by surgery for stages IIIA (N2) and IIIB non-small-cell lung cancer: mature results of Southwest Oncology Group phase II study 8805. *J Clin Oncol*, 1995. **13**(8): p. 1880-92.
121. Semik, M., et al., Preoperative chemotherapy with and without additional radiochemotherapy: benefit and risk for surgery of stage III non-small cell lung cancer. *Eur J Cardiothorac Surg*, 2004. **26**(6): p. 1205-1210.



122. Higgins, K., et al., Preoperative chemotherapy versus preoperative chemoradiotherapy for stage III (N2) non-small-cell lung cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 2009. **75**(5): p. 1462-7.
123. Pless, M., et al., Induction chemoradiation in stage IIIA/N2 non-small-cell lung cancer: a phase 3 randomised trial. *Lancet*, 2015. **386**(9998): p. 1049-56.
124. Senan, S., et al., Literature-based recommendations for treatment planning and execution in high-dose radiotherapy for lung cancer. *Radiother Oncol*, 2004. **71**(2): p. 139-46.
125. Ramella, S., et al., Adding ipsilateral V20 and V30 to conventional dosimetric constraints predicts radiation pneumonitis in stage IIIA-B NSCLC treated with combined-modality therapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 2010. **76**(1): p. 110-5.
126. Van Schil, P., et al., Morbidity and mortality in the surgery arm of EORTC 08941 trial. *Eur Respir J*, 2005. **26**(2): p. 192-7.
127. Fowler, W.C., et al., Postoperative complications after combined neoadjuvant treatment of lung cancer. *Ann Thorac Surg*, 1993. **55**(4): p. 986-9.
128. Deutsch, M., et al., Phase II study of neoadjuvant chemotherapy and radiation therapy with thoracotomy in the treatment of clinically staged IIIA non-small cell lung cancer. *Cancer*, 1994. **74**(4): p. 1243-52.
129. Fujita, S., et al., Postoperative complications after induction chemoradiotherapy in patients with non-small-cell lung cancer. *Eur J Cardiothorac Surg*, 2006. **29**(6): p. 896-901.
130. Robinson, C.G., et al., Postoperative radiotherapy for pathologic N2 non-small-cell lung cancer treated with adjuvant chemotherapy: a review of the National Cancer Data Base. *J Clin Oncol*, 2015. **33**(8): p. 870-6.
131. Le Pechoux C et al, Postoperative radiotherapy versus no postoperative radiotherapy in patients with completely resected non-small-cell lung cancer and proven mediastinal N2 involvement (Lung ART): an open-label, randomised, phase 3 trial. *Lancet Oncol*. 2022 Jan;23(1):104-114.
132. Zhouguang Hui et al, Effect of Postoperative Radiotherapy for Patients With pIIIA-N2 Non-Small Cell Lung Cancer After Complete Resection and Adjuvant Chemotherapy. HYPERLINK "<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8227450/>" *JAMA Oncol*. 2021 Aug; 7(8): 1-8.
133. Role of Postoperative Radiotherapy in the Management for Resected NSCLC – Decision Criteria in Clinical Routine Pre- and Post-LungART. *Clin Lung Cancer*. 2021 Nov;22(6):579-586.
134. Dillman, R.O., et al., Improved survival in stage III non-small-cell lung cancer: seven-year follow-up of cancer and leukemia group B (CALGB) 8433 trial. *J Natl Cancer Inst*, 1996. **88**(17): p. 1210-5.
135. Sause, W., et al., Final results of phase III trial in regionally advanced unresectable non-small cell lung cancer: Radiation Therapy Oncology Group, Eastern Cooperative Oncology Group, and Southwest Oncology Group. *Chest*, 2000. **117**(2): p. 358-64.
136. Le Chevalier, T., et al., Radiotherapy alone versus combined chemotherapy and radiotherapy in unresectable non-small cell lung carcinoma. *Lung Cancer*, 1994. **10 Suppl 1**: p. S239-44.
137. Chemotherapy for non-small cell lung cancer. *Cochrane Database Syst Rev*, 2000(2): p. Cd002139.
138. Okawara, G., et al., Management of unresected stage III non-small cell lung cancer: a systematic review. *J Thorac Oncol*, 2006. **1**(4): p. 377-93.
139. Furuse, K., et al., Phase III study of concurrent versus sequential thoracic radiotherapy in combination with mitomycin, vindesine, and cisplatin in unresectable stage III non-small-cell lung cancer. *J Clin Oncol*, 1999. **17**(9): p. 2692-9.
140. Curran, W.J., Jr., et al., Sequential vs. concurrent chemoradiation for stage III non-small cell lung cancer: randomized phase III trial RTOG 9410. *J Natl Cancer Inst*, 2011. **103**(19): p. 1452-60.
141. Aupérin, A., et al., Meta-Analysis of Concomitant Versus Sequential Radiochemotherapy in Locally Advanced Non-Small-Cell Lung Cancer. *Journal of Clinical Oncology*, 2010. **28**(13): p. 2181-2190.
142. Bradley, J.D., et al., Standard-dose versus high-dose conformal radiotherapy with concurrent and consolidation carboplatin plus paclitaxel with or without cetuximab for patients with stage IIIA or IIIB non-small-cell lung cancer (RTOG 0617): a randomised, two-by-two factorial phase 3 study. *Lancet Oncol*, 2015. **16**(2): p. 187-99.
143. Perez, C.A., et al., Impact of tumor control on survival in carcinoma of the lung treated with irradiation. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 1986. **12**(4): p. 539-47.
144. Cox, J.D., et al., Dose intensity of radiation therapy in non-small cell carcinoma of the lung: a review of RTOG data and strategies. *Lung Cancer*, 1994. **10**: p. S161-S166.
145. Sause, W.T., et al., Radiation Therapy Oncology Group (RTOG) 88-08 and Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) 4588: preliminary results of a phase III trial in regionally advanced, unresectable non-small-cell lung cancer. *J Natl Cancer Inst*, 1995. **87**(3): p. 198-205.



146. Saunders, M., et al., Continuous, hyperfractionated, accelerated radiotherapy (CHART) versus conventional radiotherapy in non-small cell lung cancer: mature data from the randomised multicentre trial. CHART Steering committee. *Radiother Oncol*, 1999. **52**(2): p. 137-48.
147. Saunders, M., et al., Continuous hyperfractionated accelerated radiotherapy (CHART) versus conventional radiotherapy in non-small-cell lung cancer: a randomised multicentre trial. CHART Steering Committee. *Lancet*, 1997. **350**(9072): p. 161-5.
148. Din OS et al: Accelerated hypo-fractionated radiotherapy for non small cell lung cancer: results from 4 UK centres. *Radiother Oncol* 2013 Oct;**109**(1): 8-12.
149. Kelly V et al: Long term local tumour control in inoperable NSCLC treated with accelerated hypofractionated radiotherapy and concurrent cisplatin and vinorelbin. *Lung Cancer Volume 91, Supplement 1, January 2016, Page S49*.
150. Filippi AR et al: DUART: durvalumab after radiotherapy in patients with unresectable, stage III NSCLC who are ineligible for chemotherapy. *Future Oncol*. 2021 Dec;**17**(34):4657-4663.
151. Nestle U et al: ESTRO ACROP guidelines for target volume definition in the treatment of locally advanced non-small cell lung cancer *Radiother Oncol*. 2018 Apr;**127**(1): 1-5.
152. Nestle U et al. Imaging-based target volume reduction in chemoradiotherapy for locally advanced non-small-cell lung cancer (PET-Plan): a multicentre, open-label, randomised, controlled trial. *Lancet Oncol*. 2020 Apr;**21**(4): 581-592.
153. Speirs CK, et al., Heart Dose Is an Independent Dosimetric Predictor of Overall Survival in Locally Advanced Non-Small Cell Lung Cancer. *J Thorac Oncol*. 2017 Feb;**12**(2): 293-301.
154. Antonia, S.J., et al., Durvalumab after Chemoradiotherapy in Stage III Non-Small-Cell Lung Cancer. *N Engl J Med*, 2017. **377**(20): p. 1919-1929.
155. Antonia, S.J., et al., Overall Survival with Durvalumab after Chemoradiotherapy in Stage III NSCLC. *N Engl J Med*, 2018.
156. Pepe, C., et al., Adjuvant vinorelbine and cisplatin in elderly patients: National Cancer Institute of Canada and Intergroup Study JBR.10. *J Clin Oncol*, 2007. **25**(12): p. 1553-61.
157. Früh, M., et al., Pooled analysis of the effect of age on adjuvant cisplatin-based chemotherapy for completely resected non-small-cell lung cancer. *J Clin Oncol*, 2008. **26**(21): p. 3573-81.
158. Gilligan, D., et al., Preoperative chemotherapy in patients with resectable non-small cell lung cancer: results of the MRC LU22/ NVALT 2/ EORTC 08012 multicentre randomised trial and update of systematic review. *Lancet*, 2007. **369**(9577): p. 1929-37.
159. Auperin, A., et al., Meta-analysis of concomitant versus sequential radiochemotherapy in locally advanced non-small-cell lung cancer. *J Clin Oncol*, 2010. **28**(13): p. 2181-90.
160. Gray, J.E., et al., Three-Year Overall Survival with Durvalumab after Chemoradiotherapy in Stage III NSCLC-Update from PACIFIC. *J Thorac Oncol*, 2019.





LINEE GUIDA 2023 PER IL TRATTAMENTO DEL TUMORE POLMONARE NON A PICCOLE CELLULE (NSCLC)

60

TRATTAMENTO DEL NSCLC METASTATICO CON ALTERAZIONI GENICHE DRIVER

60

EGFR

68

ALK

72

ROS1

74

BRAF

75

ALTRI TARGET





TRATTAMENTO DEL NSCLC METASTATICO CON ALTERAZIONI GENICHE DRIVER

EGFR

L'utilizzo degli inibitori della tirosin-chinasi (TKIs) del recettore dell'Epidermal Growth Factor (EGFR) ha radicalmente cambiato l'approccio al trattamento del carcinoma del polmone non a piccole cellule (NSCLC) esprime le mutazioni di EGFR. Lo studio randomizzato di fase III denominato IPASS (Iressa Pan-Asian Study) ha confrontato gefitinib versus carboplatino + paclitaxel in 1.217 pazienti asiatici, candidati a trattamento di I linea per NSCLC avanzato [1]. I pazienti erano selezionati sulla base di caratteristiche cliniche (adenocarcinoma, pazienti non fumatori oppure ex fumatori con storia di fumo leggero), ma non era prevista alcuna selezione sulla base di fattori molecolari. Lo studio IPASS era disegnato per dimostrare la non-inferiorità di gefitinib rispetto alla chemioterapia, e l'obiettivo primario dello studio era la sopravvivenza libera da progressione (PFS). Il risultato nella popolazione complessiva ha dimostrato la non-inferiorità del gefitinib rispetto a carboplatino + paclitaxel, ed un vantaggio statisticamente significativo in termini di PFS in favore del gefitinib (Hazard Ratio [HR] 0.74, intervallo di confidenza al 95% 0.65– 0.85, $p < 0.0001$). La PFS mediana era simile tra i due bracci di trattamento (5.7 versus 5.8 mesi per gefitinib e chemioterapia, rispettivamente). Nessuna differenza è stata riportata in termini di sopravvivenza globale (OS) tra i due bracci di trattamento con una mediana di 18.6 mesi per gefitinib e 17.3 mesi per la chemioterapia (HR 0.90) [2]. L'analisi dei fattori molecolari, condotta sul sottogruppo limitato di pazienti per i quali era disponibile materiale tumorale sufficiente per le analisi di laboratorio (campione pari a circa un terzo della popolazione totale in studio), ha evidenziato un'interazione significativa tra efficacia del trattamento e presenza di mutazioni dell'EGFR. Infatti, in termini di PFS, gefitinib risultava significativamente più efficace della chemioterapia nel sottogruppo di pazienti con mutazioni dell'EGFR (HR 0.48, 95%CI 0.36–0.64, $p < 0.0001$), mentre la chemioterapia risultava significativamente più efficace nel sottogruppo di pazienti non mutati (HR 2.85, intervallo di confidenza al 95% 2.05–3.98, $p < 0.0001$). Uno studio randomizzato condotto in Giappone (NEJ 002, North East Japan), che confrontava gefitinib versus carboplatino + paclitaxel come trattamento di I linea in pazienti selezionati per la presenza di mutazione dell'EGFR [3, 4] è stato interrotto precocemente perché l'analisi "ad interim" ha evidenziato la superiorità di gefitinib rispetto alla chemioterapia (PFS mediana 10.8 versus 5.4 mesi; HR 0.30, 95%CI 0.22–0.41, $p < 0.001$). Un secondo studio randomizzato anch'esso condotto in Giappone (WJTOG 3405, West Japan Thoracic Oncology Group), che, come il precedente confrontava gefitinib versus chemioterapia (in questo caso, cisplatino + docetaxel) come trattamento di I linea in pazienti selezionati per la presenza di mutazione dell'EGFR [5] ha prodotto risultati simili (PFS mediana 9.2 versus 6.3 mesi; HR 0.489, 95% CI 0.336–0.710, $p < 0.0001$). In tutti gli studi riportati la OS è stata simile tra i due bracci di trattamento. A giustificazione di questo dato va, però, sottolineato che in tutti gli studi il cross-over è stato molto alto consentendo alla quasi totalità dei pazienti arruolati di ricevere un inibitore dell'EGFR. Anche l'erlotinib è stato testato versus chemioterapia in I linea di trattamento in pazienti con mutazioni attivanti di EGFR [6, 7]. Nello studio OPTIMAL, condotto in Cina, 154 pazienti sono stati randomizzati a erlotinib versus la combinazione di carboplatino e gemcitabina. L'obiettivo primario, la PFS, è stato raggiunto con una mediana di 13.1 mesi per erlotinib e 4.6 mesi per la chemioterapia (HR 0.16, 95%CI 0.10–0.26; $p < 0.0001$) [7]. L'unico studio condotto esclusivamente su in pazienti caucasici con NSCLC e con mutazioni attivanti di EGFR è lo studio EURTAC. Un totale di 174 pazienti sono



stati randomizzati a erlotinib versus doppiette a base di platino (cisplatino o carboplatino in associazione a docetaxel o gemcitabina). Anche in questo studio l'obiettivo primario è stato la PFS che è risultata essere a favore di erlotinib con una mediana di 9.7 mesi versus 5.2 mesi della chemioterapia (HR 0.37, 95% CI, 0.25-0.54; $p < 0.0001$) [6]. Un altro studio cinese, denominato ENSURE, ha confrontato erlotinib versus cisplatino + gemcitabina in 217 pazienti con mutazione attivante di EGFR. Anche questo studio ha confermato il vantaggio in PFS, obiettivo primario, di erlotinib rispetto alla chemioterapia con 11.0 versus 5.5 mesi (HR 0.34, 95% CI, 0.22-0.51; $p < 0.0001$) [8]. Pertanto, anche l'erlotinib si è dimostrato attivo in pazienti selezionati per le mutazioni attivanti di EGFR. In aggiunta ai risultati positivi ottenuti con gefitinib ed erlotinib, afatinib si è confermato molto efficace quando utilizzato in prima linea nei pazienti con mutazione di EGFR. Due studi randomizzati (LUX-Lung 3 e LUX-Lung 6) hanno valutato l'efficacia di afatinib nei confronti della chemioterapia di prima linea. Il disegno dello studio LUX-Lung 3 [9], condotto su una popolazione mista (caucasica ed asiatica), richiama quello dei precedenti trials registrativi per gefitinib ed erlotinib. A differenza dei precedenti, lo studio randomizzava i pazienti a ricevere afatinib alla dose di partenza di 40 mg, verso una chemioterapia di prima linea secondo lo schema cisplatino+pemetrexed, trattamento considerato ormai come standard in prima linea e mai utilizzato prima come braccio di controllo. I risultati hanno dimostrato che i pazienti trattati con afatinib, hanno ottenuto una PFS di 11.1 mesi rispetto ai 6.9 mesi ottenuti con la chemioterapia (HR 0.58; 95% CI, 0.43 to 0.78; $p = 0.001$). In aggiunta a questi risultati, lo studio ha valutato l'efficacia di afatinib e della chemioterapia nel sottogruppo dei pazienti con mutazioni comuni (delezione dell'esone 19 e mutazione L858R, $n=308$), dimostrando una PFS di 13.6 mesi per i pazienti trattati con afatinib e 6.9 per quelli trattati con la chemioterapia (HR, 0.47; 95% CI, 0.34 to 0.65; $p = 0.001$). Il trattamento con afatinib è stato associato a diarrea nel 95%, rash cutaneo nell'89% e stomatite nel 72% dei casi di ogni grado. In aggiunta si è dimostrato statisticamente efficace nel migliorare la qualità di vita e ridurre i sintomi correlati alla malattia, quali tosse, dispnea e dolore [10]. Lo studio LUX-Lung 6 è stato condotto in 36 centri asiatici (Cina, Thailandia, Corea del Sud) che hanno randomizzato 364 pazienti testati centralmente per la presenza di mutazione attivante di EGFR, a ricevere afatinib versus una chemioterapia di prima linea secondo lo schema cisplatino+gemcitabina con un rapporto di 2:1. Il trattamento con afatinib (starting dose 40 mg) ha confermato un'alta efficacia nei pazienti in esame, mostrando una PFS di 11 mesi versus 5.6 per i pazienti trattati con la chemioterapia convenzionale [11]. Una pooled analysis dei due studi con afatinib (LUX-Lung 3 e LUX-Lung 6) ha dimostrato un miglioramento dell'overall survival (OS) tra i pazienti trattati con afatinib verso quelli che avevano ricevuto un trattamento chemioterapico di prima linea. Il prolungamento di sopravvivenza è stato di circa 3 mesi (27.3 vs. 24.3 mesi, HR=0.081, $p = 0.0037$) [12]. Tutti gli studi precedentemente citati hanno confrontato la molecola anti-EGFR con la chemioterapia in pazienti con mutazione attivante di EGFR. Uno studio randomizzato di fase IIb, denominato LUX-Lung 7, ha confrontato testa a testa l'afatinib con il gefitinib nel trattamento di pazienti con NSCLC avanzato esprimente mutazioni comuni di EGFR (del19, L858R)[13]. Lo studio prevedeva tre obiettivi primari: PFS, tempo al fallimento del trattamento, e sopravvivenza. La PFS mediana è stata di 11.0 per afatinib e 10.9 mesi per gefitinib (HR 0.73, 95% CI 0.57-0.95; $p = 0.0165$) mentre il tempo al fallimento del trattamento è stato di 13.7 e 11.5 mesi, rispettivamente (HR 0.73, 95% CI 0.58-0.92; $p = 0.0073$). Il tasso di risposta è stato del 72.5% versus 56%, rispettivamente ($p = 0.0018$) con il profilo di tossicità tipico delle due molecole, maggiore tossicità gastrointestinale per afatinib e maggiore tossicità epatica con incremento delle transaminasi per gefitinib [13, 14]. Uno studio di fase III ha confrontato il gefitinib versus dacomitinib (inibitore EGFR-TKI



irreversibile di seconda generazione) in prima linea in pazienti con mutazioni comuni di EGFR. La PFS mediana, obiettivo primario, è stata di 14.7 mesi con il dacomitinib e 9.2 mesi con il gefitinib (HR 0.59, 95% CI 0.47-0.74; $p < 0.0001$) [15]. La OS mediana è statisticamente migliore nel braccio dacomitinib con 34.1 mesi versus 26.8 mesi del braccio gefitinib (HR 0.76, 95% CI 0.58- 0.99; $p = 0.043$) [16]. La risposta obiettiva è stata del 75% e 72%, rispettivamente con il dacomitinib più tossico in termini di rash cutaneo e diarrea mentre il gefitinib ha riportato una maggiore tossicità epatica con incremento delle transaminasi. I risultati degli studi randomizzati su EGFR TKIs in prima linea sono riassunti nella **Tabella 1**.

Nel tentativo di migliorare i risultati ottenuti con le piccole molecole anti-EGFR nei pazienti con mutazioni attivanti di EGFR è stato condotto uno studio randomizzato di fase II di prima linea (J025567) che ha confrontato in 154 pazienti con adenocarcinoma del polmone EGFR mutato la combinazione di erlotinib e bevacizumab verso il solo erlotinib [17]. L'obiettivo primario, la PFS, è stato statisticamente migliore per la combinazione con 16 mesi versus 9.7 mesi del solo erlotinib (HR 0.54, 95% CI 0.36-0.79, $p = 0.0015$). Un altro studio, BELIEF, di fase II, ha valutato l'aggiunta di bevacizumab ad erlotinib, ottenendo, nel sottogruppo con mutazione di T790M al basale, una PFS di 16 mesi [18]. Lo studio RELAY, di fase III, ha randomizzato in prima linea i pazienti con NSCLC e mutazione attivante di EGFR, a erlotinib vs erlotinib e ramucirumab, ottenendo un vantaggio in PFS (19.4 vs 12.4 mesi, HR 0.59, 95% CI 0.46-0.76) [19]. Sulla base di questo risultato, la Food and Drug Administration (FDA) ha approvato la combinazione.

Osimertinib è una piccola molecola anti-EGFR di terza generazione che risulta particolarmente attiva nei confronti della T790M quale meccanismo acquisito di resistenza agli anti-EGFR di prima e seconda generazione [20]. Lo studio di fase III denominato FLAURA ha confrontato in prima linea l'osimertinib versus gefitinib oppure erlotinib [21]. La PFS mediana, obiettivo primario, è stata nettamente a favore dell'osimertinib con 18.9 mesi rispetto agli inibitori di prima generazione con 10.2 mesi (HR 0.46, 95% CI 0.37-0.57; $p < 0.001$). La risposta obiettiva è stata di 80% e 76%, rispettivamente. Il profilo di tossicità ha favorito l'osimertinib [21]. I dati di sopravvivenza hanno dimostrato un vantaggio di 7 mesi in favore di osimertinib (OS 38.6 vs 31.8 mesi, HR 0.80, $p = 0.046$) [22]. Osimertinib si è inoltre dimostrato essere attivo anche a livello intracranico, con una ORR intracranica del 75% [21]. Sulla base di questi dati, osimertinib è approvato e rimborsato in Italia per la prima linea di trattamento nel NSCLC con mutazione di EGFR e rappresenta l'opzione di trattamento di prima scelta in questo setting.

Studi clinici in corso stanno valutando diversi approcci di combinazione in prima linea: i principali sono la combinazione upfront di chemioterapia e osimertinib (studio FLAURA2) e la combinazione upfront di amivantamab (anticorpo bispecifico anti-EGFR e anti-MET) e lazertinib (inibitore di EGFR di terza generazione).

Un discorso a parte meritano le mutazioni non comuni di EGFR che rappresentano dal 10% al 20% dei casi. Le principali mutazioni non comuni di EGFR, spesso presenti in associazione con altre mutazioni di EGFR, sono rappresentate da: G719X nell'esone 18 (3%), S768I nell'esone 20 (1%) e L861Q nell'esone 21 (1%). Queste mutazioni hanno una maggiore sensibilità agli inibitori tirosin-chinasici di seconda e terza generazione, dato confermato dai pochi dati clinici prospettici disponibili [23, 24]. Un'analisi retrospettiva dell'attività dell'afatinib in questo gruppo di mutazioni, con dati estrapolati da vari studi LUX-Lung, ha diviso queste mutazioni in tre principali gruppi: mutazioni puntiformi o duplicazioni degli esoni 18-21, da sole o in



TABELLA 1. Studi clinici randomizzati con EGFR TKI in prima linea

Studio	TKI	CTx	N #	PFS mesi	PFS HR 95% CI	OS mesi
IPASS	GEFITINIB	Cb/Pac	261	9.5 vs. 6.3	0.48 0.36-0.64	21.6 vs. 21.9
NEJ002	GEFITINIB	Cb/Pac	194	10.8 vs. 5.4	0.35 0.22-0.41	30.5 vs 23.6
WJTOG 3405	GEFITINIB	Cis/Doc	172	9.2 vs. 6.3	0.49 0.33-0.71	35.5 vs 38.8 38.8
OPTIMAL	ERLOTINIB	Cis/Gem	164	13.1 vs. 4.6	0.16 0.10-0.26	22.6 vs 28.8 28.8
EURTAC	ERLOTINIB	Cis/doc or gem	174	10.4 vs 5.1	0.34 0.23-0.49	25.8 vs 20.8
ENSURE	ERLOTINIB	Cis/gem	217	11.0 vs. 5.6	0.42 0.27-0.66	26.3 vs 25.5
LUX-LUNG 3	AFATINIB	Cis/Pem	308	11.1 vs. 6.9	0.58 0.43-0.78	28.2 vs 28.2
LUX-LUNG 6	AFATINIB	Cis/Gem	364	11.0 vs. 5.6	0.28 0.20-0.39	23.1 vs 23.5
LUX-LUNG 7 *	AFATINIB	gefitinib	319	11.0 vs. 10.9	0.73 0.57-0.95	27.9 vs 24.5
ARCHER	DACOMITINIB	gefitinib	452	14.7 vs. 9.2	0.59 0.47-0.74	34.1 vs 26.8
FLAURA	OSIMERTINIB	Gefitinib o erlotinib	556	18.9 vs. 10.2	0.46 0.37-0.57	38.6 vs 31.8

* Studio di fase IIb

combinazione tra loro (gruppo 1); mutazione T790M dell'esone 20 da sola in combinazione con altre mutazioni (gruppo 2); inserzioni dell'esone 20 (gruppo 3). Afatinib si è dimostrato attivo nei pazienti del gruppo 1 (risposta obiettiva 71.1%, PFS mediana 10.7 mesi, OS mediana 19.4 mesi), meno nel gruppo 2 (risposta obiettiva 14.3%, PFS mediana 2.9 mesi, OS mediana 14.9 mesi) e nel gruppo 3 (risposta obiettiva 8.7%, PFS mediana 2.7 mesi, OS mediana 9.2 mesi) [25].

Uno studio prospettico coreano di fase 2 (KSCG-LU15-09) ha dimostrato risultati favorevoli con osimertinib, che ha ottenuto tassi di risposta del 58%, 78% e 38% rispettivamente nei pazienti con G719X, L861Q e S768I, con FS di 8.2, 15.2, e 12.3 mesi [26].



LE INSERZIONI DELL'ESONE 20 DI EGFR

Per quanto riguarda invece i pazienti con inserzione dell'esone 20, non vi sono evidenze a supporto dell'utilizzo degli EGFR-TKIs sinora disponibili. Tra i nuovi inibitori tirosino-chinasici disegnati specificamente per l'esone 20, mobocertinib ha dimostrato risultati incoraggianti. Questo inibitore selettivo è stato infatti valutato in uno studio di fase 1/2 nel setting di pazienti pretrattati con chemioterapia a base di platino (dosaggio di 160 mg al giorno), con un ORR (endpoint primario) del 28% nella coorte platino-pretrattata denominata PPP (n=114), con una PFS di 7.3 mesi (95% CI, 5.5-9.2), ed una OS mediana di 24 mesi (24.0 months (95% CI, 14.6-28.8) [27, 28]. Dopo la approvazione FDA nel 2021, la applicazione EMA per questa indicazione è stata ritirata ed è in corso uno studio in prima linea randomizzato di confronto con la chemioterapia standard.

Amivantamab, anticorpo monoclonale bispecifico per EGFR e MET, è stato valutato nello stesso setting nello studio di fase 1 CHRYSALIS. [29, 30], In questo studio, 81 pazienti affetti da NSCLC con inserzione dell'esone 20 di EGFR precedentemente trattati con chemioterapia a base di platino, hanno ricevuto amivantamab in monoterapia, al dosaggio di 1050 mg (1400 mg nei pazienti con peso > 80 Kg) settimanalmente per le prime 4 settimane, poi ogni due settimane. L'ORR è stato del 40% (95% CI, 29 - 51), con una PFS mediana di 8.3 mesi (95% CI, 6.5 -10.9) [30]. Le reazioni infusionali (66%), sono state prevalentemente di grado 1-2, e quasi esclusivamente si sono manifestate solo alla prima infusione, e non nelle successive somministrazioni. Il rash e la paronichia sono i più frequenti eventi avversi (86% e 45%, rispettivamente), anch' essi nella maggior parte di grado 1 e 2 [30]. Amivantamab, dopo approvazione FDA ed EMA, è stato reso disponibile per l'utilizzo in Italia da AIFA per il trattamento dei pazienti con NSCLC e inserzione dell'esone 20 di EGFR, dopo una prima linea di chemioterapia a base di platino.

IL TRATTAMENTO DELLA RESISTENZA AGLI EGFR TKI

La maggior parte dei pazienti con carcinoma del polmone non a piccole cellule (NSCLC) e mutazione di EGFR trattati in prima linea con TKI di prima o seconda generazione (gefitinib, erlotinib, afatinib), dopo una mediana di circa 9-13 mesi sviluppa una resistenza al trattamento. La principale causa di resistenza acquisita è la comparsa di una nuova mutazione puntiforme di EGFR (p.Thr790Met, o T790M) che è responsabile di circa il 50% delle progressioni. Osimertinib è un inibitore orale di EGFR di terza generazione, sviluppato nell'ambito degli studi definiti AURA, che ha riportato una buona attività in studi di fase I e II nei pazienti con la mutazione di resistenza T790M [31-33]. Lo studio di fase III, AURA3 [20], ha arruolato 419 pazienti con NSCLC avanzato in progressione dopo una prima linea con anti-EGFR di prima o seconda generazione e con presenza della mutazione T790M. I pazienti erano randomizzati a ricevere osimertinib (80 mg/die) versus chemioterapia con sale di platino+pemetrexed, seguito da pemetrexed di mantenimento. La PFS mediana, obiettivo primario, è risultata di 10.1 mesi nel braccio osimertinib rispetto 4.4 mesi della chemioterapia (HR 0.30; 95%CI 0.23-0.41; p < 0.001). Il vantaggio in PFS è stato osservato in tutti i sottogruppi, incluso quello dei pazienti con metastasi cerebrali (n = 144). Nessuna differenza statisticamente significativa è stata invece osservata per l'OS (26.8 vs 22.5 mesi, HR 0.87, 95%CI 0.67-1.12) [34]. La risposta obiettiva (ORR) è stata del 71% vs 31%, rispettivamente. Osimertinib ha migliorato i sintomi correlati alla malattia in maniera significativa rispetto alla chemioterapia. Il profilo di tossicità di osimertinib è risultato migliore, con un'incidenza di eventi avversi di grado 3-4 del 23% versus il 47% riportato con la chemioterapia. Le tossicità più frequenti riportate con l'osimertinib sono state



la diarrea ed il rash cutaneo. Nello studio la determinazione della presenza della T790M era fatta su rebiopsia tessutale ma era prevista anche la sua valutazione su DNA tumorale circolante. Il vantaggio di osimertinib si è confermato anche nel sottogruppo di pazienti positivo per T790M su DNA tumorale circolante. Pertanto, qualora non fosse possibile una re-biopsia tessutale, la biopsia liquida è raccomandata per la selezione dei pazienti al trattamento con osimertinib. Osimertinib è rimborsato per il trattamento di pazienti affetti da NSCLC in progressione agli anti-EGFR di prima e seconda generazione per la presenza di mutazione T790M.

Tuttavia, a seguito dell'approvazione e la raccomandazione di osimertinib nella prima linea di trattamento nel NSCLC con mutazioni di EGFR, saranno sempre meno i pazienti che riceveranno un anti-EGFR di prima o seconda generazione. Una diretta conseguenza è quindi la necessità di utilizzare una chemioterapia a base di platino nella seconda linea di trattamento.

Per migliorare quindi i risultati limitati di questo standard chemioterapico, diversi studi sono stati condotti per valutare invece il ruolo della immunoterapia. Se la immunoterapia con anti-PD1 e anti-PD-L1 in monoterapia non ha dimostrato dati di efficacia ed è quindi riservata solo all'esaurimento delle opzioni terapeutiche disponibili [35], maggiori aspettative erano riposte negli studi di combinazione. Ad oggi, due studi di fase 3, CheckMate 722 e KEYNOTE-789, hanno valutato la combinazione della doppietta di platino e pemetrexed con la immunoterapia (nivolumab e pembrolizumab rispettivamente, rispetto a placebo), nei pazienti con mutazione di EGFR in progressione ad osimertinib, senza ottenere beneficio in termini di sopravvivenza [36,37]. Ad oggi, gli unici risultati positivi, dopo quelli nell'analisi di sottogruppo dello studio IMpower150 che suggerivano un trend di vantaggio in OS nei pazienti con mutazioni di EGFR trattati con la quadrupletta carboplatino paclitaxel atezolizumab e bevacizumab (OS 29.4 vs 18.1 months, HR 0.60, 95% CI 0.31-1.14) [38], si sono ottenuti appunto dalla combinazione di chemioterapia, immunoterapia e antiangiogenico, nello studio ORIENT-31 [39]. In questo studio, specificatamente disegnato nei pazienti con mutazione di EGFR, ha dimostrato un vantaggio in termini di PFS (PFS 6.9 vs 4.3 months, HR 0.46, 95% CI 0.34-0.64) nei pazienti trattati con sale di platino, pemetrexed, sintilimab (anti-PD-1) e IBI305 (biosimilare del bevacizumab) rispetto a quelli trattati con sola chemioterapia [39].

Recentemente, diversi studi clinici sono in corso con rivalutazione molecolare della rebiopsia acquisita alla progressione al fine di identificare i meccanismi di resistenza agli EGFR TKI [40]. Infatti, dati di attività e sicurezza dell'associazione di osimertinib con inibitori di MET in presenza di una resistenza mediata da una alterazione di MET sono stati pubblicati e presentati [41,42,43] e studi di fase III sono in corso. Inoltre, la possibilità di trasformazione istologica in carcinoma a piccole cellule o carcinoma squamoso andrebbero sempre indagate, al fine di poter identificare il miglior regime di trattamento da attuare [40].

Nell'ottica di prolungare il più possibile il beneficio ottenuto dall'utilizzo degli EGFR-TKIs, si inserisce il concetto di proseguimento della terapia a bersaglio molecolare oltre la progressione. In particolare, quando ci si trovi di fronte ad una oligoprogressione, l'utilizzo di approcci locoregionali proseguendo il trattamento biologico ha dimostrato, seppur in casistiche retrospettive, un beneficio in termini di prolungamento della PFS post-terapia locale, sia con inibitori di prima e seconda generazione che con osimertinib [45-48] e rimane pertanto un approccio da considerare in tutti i casi di oligoprogressione, ad andamento clinico indolente, soprattutto in assenza di una valida alternativa terapeutica.



RACCOMANDAZIONI

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

LIVELLO DI EVIDENZA IB

GRADO DI RACCOMANDAZIONE A

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

LIVELLO DI EVIDENZA IB

GRADO DI RACCOMANDAZIONE A

- *In caso di NSCLC avanzato con inserzione dell'esone 20 di EGFR, il trattamento con amivantamab è raccomandato nei pazienti pretrattati con chemioterapia a base di sale di platino. Nessun ruolo è previsto per i classici EGFR TKI in questo setting.*

LIVELLO DI EVIDENZA IIA

GRADO DI RACCOMANDAZIONE A

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

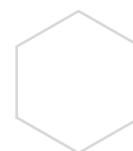
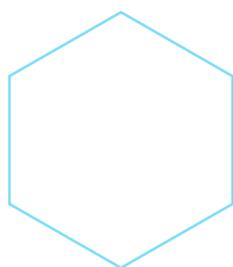
LIVELLO DI EVIDENZA IB

GRADO DI RACCOMANDAZIONE A

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

LIVELLO DI EVIDENZA IA

GRADO DI RACCOMANDAZIONE A





RACCOMANDAZIONI

- *In pazienti affetti da NSCLC in progressione agli anti-EGFR è raccomandata l'esecuzione di una rebiopsia tissutale quando possibile, per identificare meccanismi di resistenza specifici che permettano eventuale valutazione in studi clinici, e la presenza di eventuale trasformazione di fenotipo istologico.*

LIVELLO DI EVIDENZA IV
GRADO DI RACCOMANDAZIONE A

- *In pazienti affetti da NSCLC con mutazione di EGFR, la monoimmunoterapia non è raccomandata, se non ad esaurimento delle opzioni terapeutiche disponibili in pazienti con buon PS.*

LIVELLO DI EVIDENZA III
GRADO DI RACCOMANDAZIONE A

- *In pazienti affetti da NSCLC in oligoprogressione agli anti-EGFR, radiologica e ad andamento indolente, è raccomandato valutare la possibilità di prosecuzione del trattamento a bersaglio molecolare associando trattamenti locoregionali.*

LIVELLO DI EVIDENZA III
GRADO DI RACCOMANDAZIONE A





ALK

Il gene di fusione echinoderm microtubule-associated protein like-4- anaplastic lymphoma kinase (EML4-ALK) è presente in circa il 3-5% dei pazienti con NSCLC metastatico. Le caratteristiche cliniche che maggiormente sono correlabili alla presenza di riarrangiamento di EML4-ALK sono la giovane età, l'adenocarcinoma come istotipo ed il profilo di non fumatore [49-51]. Il crizotinib, piccola molecola, inibitore dell'attività tirosin-chinasica di EML4-ALK, è stato il primo farmaco a dimostrare attività quando somministrato per via orale nei pazienti con traslocazione di ALK. Lo studio randomizzato PROFILE 1007, ha comparato il crizotinib ad una chemioterapia di seconda linea (docetaxel o pemetrexed) nei pazienti ALK-riarrangiati, dopo fallimento di una prima linea di chemioterapia con schemi a base di platino. I risultati hanno dimostrato che il trattamento con crizotinib è stato associato ad un prolungamento significativo della sopravvivenza libera da progressione (PFS), obiettivo primario dello studio, con una mediana di 7.7 mesi per il crizotinib e 3.0 mesi per la chemioterapia ([HR 0.49, 95% CI 0.37-0.64; $p < 0.001$). Un risultato simile è stato osservato anche per quanto riguarda la risposta al trattamento (ORR), che è stata del 65% versus 20% a favore del trattamento con crizotinib ($p < 0.0001$) [52]. Il disegno dello studio consentiva il crossover a crizotinib per i pazienti in progressione nel braccio della chemioterapia. Lo studio PROFILE 1014 ha invece confrontato il crizotinib con la chemioterapia nel setting della prima linea di trattamento, dimostrando un vantaggio in termini di PFS (10.9 vs. 7.0 mesi; HR, 0.45; 95%CI 0.35-0.60) [53]. La sopravvivenza mediana non è stata ancora raggiunta nel braccio crizotinib mentre è risultata di 47.5 mesi nel braccio chemioterapia [54].

Un altro inibitore di ALK, ceritinib, di seconda generazione, è stato confrontato con la chemioterapia con sale di platino+pemetrexed, in prima linea di trattamento in 376 pazienti con NSCLC avanzato e presenza di riarrangiamento di ALK. Lo studio ASCEND-4 aveva come obiettivo primario la PFS mediana che è stata di 16.6 mesi a favore di ceritinib e 8.1 mesi con la chemioterapia (HR 0.55, 95%CI 0.42-0.73, $p < 0.00001$) [55].

Due studi di fase III hanno confrontato il crizotinib con l'alectinib, inibitore di ALK di seconda generazione, nel trattamento di prima linea in questo sottogruppo di pazienti. Lo studio J-ALEX è stato condotto in Giappone su 207 pazienti con NSCLC avanzato ALK-riarrangiato, non pretrattati con chemioterapia o che avevano ricevuto un precedente regime chemioterapico. La PFS mediana, obiettivo primario, è stata di 34.1 mesi con alectinib versus i 10.2 mesi con crizotinib (HR 0.37, 95% IC 0.26-0.52 [56]. Lo studio ALEX ha arruolato 303 pazienti con NSCLC avanzato ALK-riarrangiato riportando una PFS mediana, obiettivo primario, di 34.8 vs 10.9 mesi in favore di alectinib (HR 0.43, 95% CI 0.32-0.58; $p < 0.0001$), con OS mediana non raggiunta con alectinib vs 57.4 mesi con crizotinib (HR 0.67, 95% CI 0.46-0.98) [57 58]. In entrambi gli studi l'incidenza di eventi avversi di grado 3-5 è risultata inferiore con alectinib rispetto al crizotinib. Lo studio di fase III ALTA-1L ha randomizzato 275 pazienti con NSCLC ALK-riarrangiato a ricevere in prima linea brigatinib o crizotinib. In questo studio, brigatinib ha dimostrato un vantaggio in PFS (HR 0.49, 95% CI, 0.33 to 0.74; $P < 0.001$), e una risposta intracranica nei pazienti con metastasi encefaliche misurabili del 78% a fronte del 29% con crizotinib [59]. Crizotinib, alectinib e brigatinib sono approvati e rimborsati in Italia per il trattamento di prima linea dei pazienti affetti da NSCLC avanzato e presenza di riarrangiamento di ALK.

Lorlatinib, un altro ALK inibitore di terza generazione, è stato confrontato con crizotinib nello studio di fase III CROWN, che ha randomizzato 296 pazienti naive al trattamento [60]. Lorlatinib



ha dimostrato un vantaggio in PFS, obiettivo primario dello studio, con una PFS mediana non raggiunta nel braccio con lorlatinib vs 9.3 mesi (PFS HR 0.28; 95% CI, 0.19 to 0.41) [60]. I risultati di questo studio hanno condotto alla approvazione da parte di FDA dell'utilizzo di lorlatinib nel setting di prima linea di trattamento di pazienti con NSCLC ALK riarrangiato.

Ensartinib, altro ALK inibitore, è stato anch'esso confrontato con crizotinib nello studio eXalt-3 di fase III, dimostrando un vantaggio in PFS, con tasso di risposta intracranica del 64% [61] (**Tabella 2**).

TABELLA 2. Studi clinici randomizzati con ALK TKI in prima linea.

Studio	Trattamento	N	ORR	PFS mesi	HR (95%CI)
PROFILE 1014 ⁴⁶	CRIZOTINIB vs CT	343	74% vs 45%	10.9 vs 7.0	0.45 (0.35-0.60)
ASCEND-4 ⁴⁸	CERITINIB vs CT	376	72.5% vs 26.7%	16.6 vs 8.1	0.55 (0.42-0.73)
ALEX ⁵⁰	ALECTINIB vs CRIZOTINIB	303	82.9% vs 75.5%	25.7 vs 10.4	0.50 (0.36-0.70)
eXalt-354	ENSARTINIB vs CRIZOTINIB	290	75% vs 67%	25.8 vs 12.7	0.51 (0.35-0.72)
ALTA-1L ⁵²	BRIGATINIB vs CRIZOTINIB	275	71% vs 60%	NR vs 9.8	0.49 (0.33-0.74)
CROWN ⁵³	LORLATINIB vs CRIZOTINIB	296	76% vs 58%	NR vs 9.3	0.28 (0.19-0.41)

IL TRATTAMENTO DELLE RESISTENZE

La maggior parte dei pazienti con carcinoma del polmone non a piccole cellule (NSCLC) ALK-riarrangiati trattati in prima linea con crizotinib dopo una mediana di circa 12 mesi sviluppa una resistenza al trattamento. Diversi inibitori di ALK di seconda e terza generazione sono stati studiati in pazienti ALK-riarrangiati in progressione dopo crizotinib riportando risultati positivi [62-64]. Lo studio di fase III ASCEND-5 ha randomizzato 231 pazienti affetti da NSCLC con riarrangiamento di ALK che erano stati precedentemente trattati con chemioterapia (una o due linee di terapia, di cui una a base di platino) e con crizotinib e che erano in progressione di malattia [65]. I pazienti sono stati randomizzati a ceritinib (750 mg/die) o chemioterapia con pemetrexed o docetaxel, a scelta dello sperimentatore. Ai pazienti del braccio della chemioterapia era consentito il cross-over a ceritinib in caso di progressione. La PFS, obiettivo primario dello studio, è stata di 5.4 mesi con il ceritinib e 1.6 mesi con la chemioterapia (HR 0.49, 95%CI 0.36-0.67; p < 0.0001). L'ORR è



stato del 39.1% e 6.9%, rispettivamente. Il ceritinib si è dimostrato superiore in tutti i sottogruppi inclusi i pazienti con metastasi cerebrali. Al momento dell'analisi, non vi erano differenze in termini di OS (HR 1.0, IC 95% 0.67-1.49; $p = 0.50$). La tossicità di grado 3-4 più frequentemente osservata con il ceritinib è stata quella epatica con incremento delle transaminasi e della gamma GT. Il ceritinib è stato sviluppato alla dose di 750 mg/die assunto a digiuno. Lo studio ASCEND-8 ha verificato che se il ceritinib è assunto durante un pasto leggero a basso contenuto di grassi anche la dose più bassa a 450 mg/die è egualmente attiva ma meno tossica rispetto ai 750 mg/die [66]. In Italia il ceritinib è approvato e rimborsato per il trattamento dei pazienti con NSCLC ALK-riarrangiati in progressione da crizotinib sia alla dose di 750 che a 450 mg/die. Anche altri inibitori di ALK hanno dimostrato attività ed efficacia sia in pazienti resistenti al crizotinib che in prima linea di terapia.

Lo studio di fase III ALUR ha randomizzato 107 pazienti ALK-riarrangiati pretrattati con una linea di chemioterapia a base di platino e resistenti al crizotinib a ricevere alectinib 600 mg/die versus pemetrexed o docetaxel. La PFS mediana, obiettivo primario dello studio è stata di 9.6 mesi per alectinib e 1.4 mesi per la chemioterapia (HR 0.15, 95%CI 0.08-0.29; $p < 0.001$). Il vantaggio in PFS per alectinib è stato costante in tutti i sottogruppi incluso i pazienti con metastasi cerebrali. Il profilo di tossicità di alectinib è stato migliore rispetto a quello riportato con la chemioterapia [64].

Lo studio di fase II randomizzato ALTA ha arruolato 222 pazienti ALK-riarrangiati e resistenti al crizotinib a ricevere due diverse dosi di brigatinib: 90 mg/die oppure 180 mg/die con una dose iniziale di 90 mg/die per 7 giorni. La ORR è stata di 55% per il braccio 180mg e 51% nel braccio a dose standard con una PFS mediana di 16.7 e 9.2 mesi, rispettivamente [67]. Le più frequenti tossicità di grado 3-4 sono state l'incremento della creatinina fosfochinasi, l'ipertensione, la polmonite con incidenza simile tra i due bracci di trattamento. Il braccio che prevedeva la dose di carico ha riportato un miglior controllo della malattia anche a livello cerebrale [67]. Sulla base di questi risultati, brigatinib è approvato da FDA ed EMA, e rimborsato da AIFA per l'utilizzo in pazienti con NSCLC ALK-riarrangiato in progressione a crizotinib.

Lorlatinib è stato studiato in fase I in 41 pazienti ALK-riarrangiati già pretrattati con almeno un altro inibitore di ALK [68]. Lorlatinib è stato somministrato a vari livelli di dose riportando una ORR del 46% e nei 26 pazienti che avevano ricevuto ≥ 2 inibitori di ALK la ORR è stata del 42%. Le principali tossicità sono state la ipercolesterolemia e la neuropatia periferica. La dose raccomandata per i successivi studi è stata di 100 mg/die. Il lorlatinib ha dimostrato attività anche a livello cerebrale [68]. Uno studio di fase II successivo ha confermato l'attività del lorlatinib sia in pazienti pretrattati che in pazienti naive ed il farmaco ha confermato la sua efficacia nella prima linea di trattamento [60, 69]. Altri ALK-inibitori sono in studio, con diversi profili di attività sui meccanismi di resistenza e diversi profili di tollerabilità.

Vista la attuale pratica clinica che vede l'utilizzo di alectinib nella terapia di prima linea del NSCLC ALK+, sempre meno pazienti riceveranno una prima linea di terapia con crizotinib. La somministrazione di lorlatinib, dopo una prima linea con alectinib, è rimborsabile in Italia mentre non è ancora disponibile per la prima linea al momento della stesura delle presenti linee guida. Inoltre, uno studio mirato delle resistenze acquisite ai farmaci inibitori di ALK sarebbe indicato in presenza di una disponibilità di farmaci ALK inibitori approvati tale da garantire un possibile approccio terapeutico di sequenze terapeutiche guidate dal profilo di sensibilità delle mutazioni di ALK ai diversi farmaci [70].



Come per il setting di EGFR, quindi, si rende al momento necessario utilizzare in Italia una chemioterapia a base di platino nella seconda linea di trattamento.

Come per il setting EGFR mutato, l'utilizzo di trattamenti locoregionali è un approccio da considerare in caso di oligoprogressione, ad andamento clinico indolente, soprattutto in assenza di una valida alternativa terapeutica.

RACCOMANDAZIONI

- *In caso di NSCLC avanzato con riarrangiamento di ALK, il trattamento raccomandato di I linea è rappresentato da alectinib o brigatinib (selezione in base a criteri clinici).*

LIVELLO DI EVIDENZA IB

GRADO DI RACCOMANDAZIONE A

- *In pazienti affetti da NSCLC ALK-riarrangiati in progressione al crizotinib, il trattamento raccomandato è rappresentato da alectinib o brigatinib o lorlatinib (selezione in base a criteri clinici).*

LIVELLO DI EVIDENZA IB

GRADO DI RACCOMANDAZIONE A

- *In pazienti affetti da NSCLC ALK-riarrangiati in progressione ad alectinib di prima linea, il trattamento raccomandato è rappresentato da lorlatinib.*

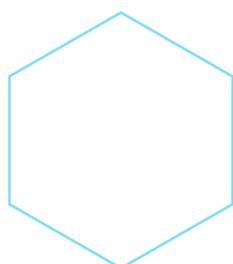
LIVELLO DI EVIDENZA III

GRADO DI RACCOMANDAZIONE A

- *In pazienti affetti da NSCLC in oligoprogressione agli anti-ALK, radiologica e ad andamento indolente, è raccomandato valutare la possibilità di prosecuzione del trattamento a bersaglio molecolare associando trattamenti locoregionali.*

LIVELLO DI EVIDENZA IV

GRADO DI RACCOMANDAZIONE A



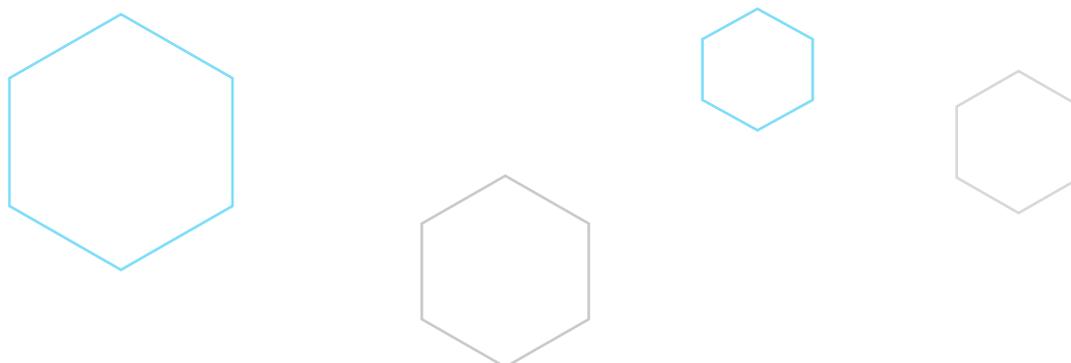


ROS1

La presenza di un riarrangiamento dell'oncogene c-ros 1 (ROS1) è presente in circa il 1-2% dei pazienti con NSCLC metastatico. Le caratteristiche cliniche che maggiormente sono correlabili alla presenza di riarrangiamento di ROS1 sono la giovane età, l'adenocarcinoma come istotipo ed il profilo di non fumatore [71]. Crizotinib, inibitore di ALK con attività anti-ROS1, è stato il primo farmaco a dimostrare attività quando somministrato per via orale nei pazienti con questa alterazione genetica. Nello studio PROFILE1001, oltre ad arruolare pazienti ALK-riarrangiati, sono stati trattati con il crizotinib anche 50 pazienti ROS1-riarrangiati. La ORR è stata del 72% con una PFS di 19.2 mesi [72]. Lo studio retrospettivo EUROS1 ha valutato 31 pazienti con NSCLC ROS1-riarrangiato e trattati con crizotinib. La ORR è stata dell'80% con una PFS mediana di 9.1 mesi [73]. Lo studio italiano di fase II METROS ha valutato il crizotinib in pazienti con NSCLC metastatico in presenza di riarrangiamenti di ROS1 e alterazioni del gene MET. Nei 26 pazienti ROS1-riarrangiati la ORR è stata del 65% con una PFS mediana di 22.8 mesi [74]. Nello studio francese di fase II Acsè, 37 pazienti con NSCLC e riarrangiamento di ROS1 sono stati trattati con crizotinib, ottenendo un ORR del 47.2% [75]. Il profilo di tossicità del crizotinib in questi studi è stato sovrapponibile a quello riportato nel trattamento dei pazienti ALK riarrangiati. Sulla base dei risultati ottenuti, sebbene in studi di fase II, il crizotinib è stato registrato per il trattamento di prima linea o linee successive dei pazienti affetti da NSCLC avanzato e con presenza di riarrangiamenti di ROS1.

Altri farmaci TKI che hanno dimostrato attività nel NSCLC con riarrangiamento di ROS1 sono entrectinib, che ha dimostrato un ORR del 68% (risposta intracranica del 80%), PFS mediana di 15.7 mesi, OS di 47.8 mesi, nei 168 pazienti inclusi nell'analisi integrata degli studi ALKA-372-001, STARTRK-1, e STARTRK-2, naive ai trattamenti [76], e repotrectinib, che ha ottenuto ORR 91% a 39% nei pazienti naive e pretrattati, rispettivamente [77]. Entrectinib ha ricevuto approvazione FDA e EMA, ed è rimborsato da AIFA per l'utilizzo nella prima linea di trattamento. Di notevole interesse, repotrectinib ha dimostrato attività nei confronti della mutazione di resistenza G2032R [78], riscontrata fino al 40% dei casi di progressione a ROS1-inibitori. Nei pazienti ROS1 riarrangiati in progressione a crizotinib o entrectinib di prima linea, non esiste ad oggi una rimborsabilità in Italia per ulteriori linee con TKI.

In particolare, sono disponibili dati relativi ad uno studio di fase I-II con lorlatinib in pazienti sia TKI-naive che pretrattati. In questo studio, il tasso di risposta nei pazienti TKI naive è stato del 62%, mentre nei pazienti pretrattati del 35%, con PFS mediane di 21 e 8.5 mesi rispettivamente. Il tasso di risposta a livello intracranico è stato del 64% e 50%, rispettivamente, senza però dati di attività contro la mutazione di resistenza G2032R [79].





RACCOMANDAZIONI

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

LIVELLO DI EVIDENZA IIA
GRADO DI RACCOMANDAZIONE A

- *In caso di NSCLC avanzato con riarrangiamento di ROS1 in progressione a TKI di prima linea, il trattamento raccomandato è rappresentato da una doppietta chemioterapica a base di platino.*

LIVELLO DI EVIDENZA IIA
GRADO DI RACCOMANDAZIONE A

- *In caso di NSCLC avanzato con riarrangiamento di ROS1 in progressione non è raccomandata l'esecuzione di una rebiopsia in assenza di disponibilità di studi clinici.*

LIVELLO DI EVIDENZA IIB
GRADO DI RACCOMANDAZIONE A





BRAF

BRAF (v-Raf murine sarcoma viral oncogene homolog B) è un gene che risulta mutato in circa il 1-5% dei pazienti con NSCLC. La mutazione più frequente è la V600E [80]. Due studi di fase II hanno valutato la combinazione di dabrafenib, piccola molecola somministrata oralmente alla dose di 150 mg due volte al giorno, e trametinib, altra piccola molecola assunta oralmente alla dose di 2 mg/die, sia in seconda linea [81] che in prima linea [82] in pazienti con NSCLC avanzato con mutazione V600E di BRAF. Lo studio di seconda linea ha 57 pazienti pretrattati con una linea di chemioterapia con schemi a base di platino riportando una ORR del 63% e una PFS mediana di 8.6 mesi [81]. L'altro studio di prima linea ha arruolato 36 pazienti con ORR del 61% e PFS mediana 14.6 mesi [82]. In entrambi gli studi la tossicità di grado 3-4 è stata di circa il 60% e prevalentemente ipertensione, incremento delle transaminasi, anemia. Sono stati descritti anche due casi in cui si è avuta la comparsa di carcinoma cutaneo a cellule squamose. La combinazione di dabrafenib e trametinib è attualmente registrata da EMA e rimborsata in Italia per il trattamento di pazienti affetti da NSCLC avanzato e con mutazione V600 di BRAF. I due studi di fase II menzionati hanno incluso pazienti con mutazione V600E, mentre l'approvazione EMA e la rimborsabilità AIFA sono relative alla V600, pertanto includendo anche la mutazione V600K, sebbene non vi siano sufficienti dati a supporto dell'efficacia anche in questo sottogruppo di pazienti.

In assenza di studi di confronto di fase III versus la chemioterapia o chemioimmunoterapia o immunoterapia (in base ai valori di PD-L1), non è formalmente possibile stabilire quale sia l'approccio da preferire nella prima linea di trattamento nei pazienti con mutazione BRAF V600E, tuttavia, la ORR superiore al 60% e la PFS mediana superiore ai 12 mesi nei pazienti non pretrattati lasciano ipotizzare di una superiorità della combinazione in questo setting e ne favoriscono la scelta.

Per quanto riguarda l'utilizzo della immunoterapia, il registro IMMUNOTARGET ha valutato retrospettivamente l'efficacia della monoimmunoterapia nei pazienti con alterazioni geniche driver, identificando nel sottogruppo di pazienti con mutazione di BRAF un ORR del 24%, con una PFS mediana di 3.1 mesi e OS mediana di 13.6 mesi in pazienti prevalentemente pretrattati, non escludendo quindi la possibilità di un utilizzo della monoimmunoterapia nelle linee successive in questo setting di trattamento [83]. Studi clinici sono in corso per testare la combinazione di immune checkpoint inhibitors e terapia target nel setting di prima linea.

RACCOMANDAZIONI

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

LIVELLO DI EVIDENZA IIA
GRADO DI RACCOMANDAZIONE A

- *In pazienti con NSCLC avanzato con mutazione BRAF V600E, in progressione a dabrafenib e trametinib, è indicato attuare un trattamento di seconda linea facendo riferimento alle indicazioni previste per la prima linea dei pazienti senza alterazioni molecolari.*

LIVELLO DI EVIDENZA IIA
GRADO DI RACCOMANDAZIONE A



ALTRI TARGET

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

MET

L'alterazione del gene MET è stata identificata, sia come meccanismo di resistenza nei pazienti EGFR mutati sottoposti a terapia con EGFR TKI, sia come driver oncogenetico de novo (2-8% dei NSCLC). Esistono due principali alterazioni di MET: l'amplificazione, definita da un incremento del gene copy number (GCN), da cui deriva un incremento del numero di recettori funzionanti, e la mutazione di skipping dell'esone 14 del gene MET, che comporta l'incapacità di ubiquitinare e quindi degradare il recettore funzionante [84]. Diversi MET inibitori tirosino-chinasici (TKIs) sono stati valutati nel trattamento del NSCLC con alterazioni di MET. Crizotinib, inibitore multi-target attivo sulle alterazioni di MET/ALK/ROS1, ha dato risultati poco incoraggianti, ottenendo nello studio PROFILE 1001, in pazienti pretrattati con skipping dell'esone 14 e amplificazione di MET una PFS mediana rispettivamente di 7.3 mesi e 6.7 mesi [85, 86]. In uno studio italiano di fase II, METROS, crizotinib ha ottenuto una PFS mediana di 4.4 mesi in pazienti pretrattati con amplificazione o skipping dell'esone 14 di MET [74]. Due inibitori selettivi di MET, tepotinib e capmatinib, hanno dato risultati incoraggianti in due studi di fase II. Tepotinib (al dosaggio di 450 mg per os, una volta al giorno) è stato valutato, nello studio di fase II VISION, in pazienti con MET skipping dell'esone 14 identificato su tessuto o mediante biopsia liquida. I dati di follow up a lungo termine sulla popolazione totale di 313 pazienti (coorte A con follow up > 35 mesi - e coorte C con follow up > 18 mesi), mostrano un ORR del 51.4% (endpoint primario dello studio), con una durata mediana di risposta (DOR) di 18 mesi, una PFS mediana di 11.2 mesi, ed una OS mediana di 19.6 mesi [87]. Nei pazienti non pretrattati (n=164), l'ORR è stato del 57.3%, con una DOR mediana di 46.4 mesi, PFS mediana di 12.6 mesi, OS mediana di 21.3 mesi. Nei pazienti pretrattati, l'ORR è risultata del 45%, mDOR di 12.6 mesi, mPFS di 11 mesi, mOS di 19.3 mesi. In entrambi i sottogruppi, i pazienti con mutazione identificata su tessuto hanno riportato outcome simili a quelli con mutazione identificata su biopsia liquida in termini di ORR e DOR, mentre la PFS e OS sono risultati numericamente superiori. Un altro dato rilevante riportato è l'attività intracranica, osservata nel 66.7% dei pazienti con lesioni cerebrali target (n=15) [87]. Per quanto riguarda la safety, l'evento avverso più comune è stato l'edema periferico (67.1%, con 11.2% di grado 3 o superiore), seguito da ipoalbuminemia, nausea, diarrea, e incremento della creatinina. La riduzione di dose è stata attuata nel 33.5% dei pazienti, mentre il tasso di discontinuazione è stato del 14.7% [87]. Lo studio GEOMETRY mono-1 di fase II ha invece valutato Capmatinib (al dosaggio di 400 mg per os, due volte al giorno) in pazienti con MET skipping dell'esone 14 [88]. L'overall response rate (ORR) nei pazienti non pretrattati è stata del 68%, mentre nei pazienti pretrattati del 41%. La PFS mediana è stata di 12.4 mesi nei pazienti non pretrattati, con eventi avversi sostanzialmente sovrapponibili a quelli osservati con tepotinib [88] (**Tabella 3**). Sulla base di questi risultati, FDA ha approvato Capmatinib e Tepotinib per il trattamento dei pazienti con NSCLC in stadio avanzato con alterazione skipping esone 14 di MET, in qualsiasi linea di trattamento. EMA invece ha registrato entrambi i farmaci per l'utilizzo nei pazienti che abbiano ricevuto almeno una linea precedente di trattamento (doppietta a base di platino e/o immunoterapia). La stessa indicazione è stata riportata da AIFA per la rimborsabilità di tepotinib e capmatinib.



TABELLA 3. Studi registrativi di fase 2 con MET inibitori nel NSCLC con MET ex14 skipping

Trial	Setting	N	Trattamento	ORR	DOR, mesi	PFS, mesi	OS, mesi
VISION	NSCLC METex14skip (tessuto TB e/o biopsia liquida LB) 1L+ (coorti A+C)	313 (naïve: 164 pretrattati: 149)	Tepotinib 450 mg os QD	51.4% -naïve: 57.3% -pretrattati: 45%	18 -naïve: 46.4 (TB 46.4, LB 19.4) -pretrattati: 12.6 (TB 12.4, LB 12.4)	11.2 -naïve: 12.6 (TB 15.9, LB 10.3) -pretrattati: 11 (TB 11.5, LB 8,2)	19,6 -naïve: 21.3 (TB 29.7, LB 17.6) -pretrattati: 19.3 (TB 20.4, LB 16.2)
GEOMETRY	NSCLC METex14skip 1L+ (Coorti 4,5b,6,7)	160 naïve: 60 pretrattati: 100	Capmatinib 400 mg os BID BID	-naïve (coorte 4): 68% -pretrattati (coorte 5b): 41%	-naïve (coorte 4): 12.6 -pretrattati (coorte 5b): 9.7	-naïve (coorte 4): 12.4 -pretrattati (coorte 5b): 5.4	-naïve (coorte 4): 20.8 -pretrattati (coorte 5b): 13.6

RET

Una fusione del gene RET è identificabile in circa il 2% dei NSCLC, con due farmaci che ad oggi hanno dimostrato risultati promettenti [89, 90]. BLU-667, pralsetinib, è un RET inibitore selettivo, che ha dimostrato un tasso di controllo di malattia (DCR) del 91% nello studio ARROW, con un ORR del 59% in pazienti pretrattati, con una PFS mediana di 16.5 mesi (95% CI 10.5-24.1) [90]. Selpercatinib, LOXO-292, è stato valutato nello studio di fase I/II LIBRETTO-001: l'ORR è stato del 68% nei 105 pazienti inclusi, di cui quelli non pretrattati hanno ottenuto un ORR del 85%, con una PFS mediana di 16.5 mesi [88]. Un dato interessante in questo studio è il riscontro di una percentuale più elevata di reazioni di ipersensibilità al farmaco in pazienti pretrattati con immunoterapia (12.5%) rispetto a coloro che erano naïve da ICI (3.4%). Entrambi i farmaci hanno dimostrato una elevata attività sulle metastasi cerebrali, con un tasso di risposta intracranica (IRR) del 91% con selpercatinib e del 70% con pralsetinib [88, 89].

Sulla base di questi risultati, FDA ha approvato Selpercatinib e Pralsetinib per il trattamento dei pazienti con NSCLC RET riarrangiato in stadio avanzato, in qualsiasi linea di trattamento. Entrambi i farmaci sono stati registrati da EMA per il trattamento dei pazienti con NSCLC RET riarrangiato in stadio avanzato, non precedentemente trattati con inibitori di RET. La rimborsabilità AIFA per selpercatinib (160 mg per os al giorno) e pralsetinib (400 mg per os al giorno) è stata autorizzata nei pazienti con NSCLC e riarrangiamento di RET, pretrattati. Studi di fase 3 randomizzati rispetto alla terapia standard in prima linea sono in corso con entrambi i farmaci.

NTRK

Tra i nuovi target troviamo il gene NTRK, che risulta riarrangiato in circa 1% dei NSCLC, con inibitori tirosin-chinasici che hanno dimostrato attività. Entrectinib è stato valutato nell'analisi integrata degli studi ALKA, STARTRK1, STARTRK-2, ottenendo un ORR del 61%, una PFS mediana di 13.8 mesi (95% CI, 10.1-19.9), ed un tasso di risposte intracraniche del 63% [91]. L'attività di larotrectinib nei pazienti con NSCLC e riarrangiamento di NTRK è stato invece valutato da una analisi combinata di uno studio di fase 1 ed uno studio di fase 2 basket [92]. Il tasso di risposte (ORR) è stato del 73%, mentre il tasso di risposte intracraniche del 63%. La PFS mediana è stata di 35.4 mesi (95% CI, 5.3 - 35.4), e la OS mediana di 40.7 mesi (95% CI, 17.2 -NA) [92]. Entrambi i farmaci, dopo approvazione FDA e EMA, hanno ricevuto la rimborsabilità in Italia per



il trattamento di pazienti con tumori solidi con riarrangiamento di NTRK, che non dispongano di opzioni terapeutiche soddisfacenti.

HER2

Per quanto concerne le alterazioni di HER2 (mutazioni o amplificazioni), risultati significativi sono stati raggiunti con lo studio di fase 2 DESTINY-Lung01 [93, 94].

Lo studio ha valutato l'efficacia di trastuzumab-deruxtecan (Antibody-drug conjugate ADC: anti-HER2 con inibitore della topoisomerasi 1) in pazienti con NSCLC non-squamoso HER2 mutato o amplificato, pretrattati. Nei 91 pazienti con mutazione di HER2, si è osservato un ORR del 55%, con una PFS mediana di 8.2 mesi (95% CI, 6.0 - 11.9), ed una OS mediana di 17.8 mesi (95% CI, 13.8 - 22.1) [93]. I risultati nella coorte di pazienti con amplificazione di HER2 sono invece meno promettenti, con un ORR del 25%, una PFS mediana di 5.4 mesi ed un tasso di eventi avversi di grado ≥ 3 del 55.1% [94]. Una problematica di rilievo nell'utilizzo di questo farmaco, è rappresentata dall'interstitial lung disease (ILD), ovvero un danno interstiziale polmonare correlato al trattamento (26% di incidenza nello studio Destiny Lung01)[93]. L'incidenza di questo evento avverso è risultata nettamente ridotta con il dosaggio di 5.4 mg/kg rispetto a quello di 6.4 mg/kg nello studio Destiny-Lung02 (5.9% vs 14%, rispettivamente) [95]. Lo studio Destiny-Lung04, randomizzato di fase 3 in prima linea rispetto al trattamento standard è in corso con questo dosaggio. Alla luce di questi risultati, FDA ha approvato questo farmaco nel NSCLC avanzato con mutazione di HER2. Altri farmaci in corso di valutazione nel NSCLC con alterazioni di HER2 sono farmaci pan-ERBB inibitori (tarloxotinib), inibitori di HER2/EGFR (poziotinib e pyrotinib), ed inibitori selettivi dell'esone 20 (mobocertinib) [28, 96-98].

KRAS

Le alterazioni del gene KRAS, rappresentano circa il 30% delle alterazioni molecolari riscontrate nel NSCLC. Circa il 40% delle mutazioni di KRAS nell'istologia adenocarcinoma è rappresentata dalla sostituzione amminoacidica G12C, prevalente in soggetti fumatori [99, 100]. Due inibitori selettivi di KRAS G12C sono stati sviluppati, dimostrando risultati promettenti nel setting di pazienti pretrattati. Sotorasib (AMG510) è stato valutato nello studio di fase II CodeBreak100 al dosaggio di 960 mg al giorno, dimostrando un ORR del 37.1% ed una PFS mediana di 6.8 mesi (95%CI 5.1-8.2 mesi) in pazienti pretrattati [101]. Adagrasib (MRTX849) ha ottenuto ORR simile (42,9%), con una PFS mediana di 6.5 mesi (95% CI, 4.7 - 8.4), nello studio di fase II KRYSTAL-1, anch'esso nel setting di pazienti pretrattati [102]. Entrambi i farmaci hanno dimostrato negli studi un buon profilo di tollerabilità, principalmente con eventi avversi gastrointestinali. Sotorasib e adagrasib sono stati approvati da FDA, sotorasib anche da EMA, per il trattamento di pazienti con NSCLC e mutazione di KRAS G12C a fallimento di una precedente linea di trattamento, mentre non è ancora rimborsabile per l'utilizzo in Italia al momento della stesura delle presenti linee guida. Diversi studi sono in corso di combinazione di inibitori selettivi di KRAS con chemioterapia e/o immunoterapia anche in prima linea.

Sebbene non esistano in Italia farmaci registrati per il trattamento in I linea di pazienti con NSCLC e queste alterazioni geniche, la identificazione di una di queste alterazioni driver è utile al clinico per la selezione del trattamento di prima linea, essendovi sempre maggiori evidenze a supporto della limitata efficacia della immunoterapia in monoterapia in questo setting di trattamento, ad eccezione di KRAS, dove il beneficio dell'immunoterapia è confermato anche in prima linea nei pazienti con iperespressione di PD-L1 [83, 103-105].



RACCOMANDAZIONI

- *Nei pazienti con NSCLC avanzato è raccomandato ricercare alla diagnosi anche alterazioni in geni driver non EGFR/ALK/ROS1/BRAF, anche in assenza di farmaci specifici disponibili in prima linea di trattamento.*

LIVELLO DI EVIDENZA III

GRADO DI RACCOMANDAZIONE A

- *Nei pazienti con NSCLC ed alterazione in geni driver non EGFR/ALK/ROS1/BRAF, la terapia di prima linea, al di fuori di studi clinici, è da identificarsi nella chemioterapia a base di sali di platino, o nella combinazione di chemioimmunoterapia (se PD-L1 < 50%). La monoimmunoterapia in prima linea per i pazienti con PD-L1 iperespresso nei pazienti con riarrangiamento di RET, mutazione METex14 skipping, mutazione di HER2, soprattutto se non fumatori, non è raccomandata.*

LIVELLO DI EVIDENZA III

GRADO DI RACCOMANDAZIONE A

- *Nei pazienti con NSCLC e mutazione di METex14 skipping dopo fallimento della prima linea di trattamento, è indicata terapia con tepotinib o capmatinib.*

LIVELLO DI EVIDENZA IIA

GRADO DI RACCOMANDAZIONE A

- *Nei pazienti con NSCLC e riarrangiamento di RET dopo fallimento della prima linea di trattamento, è indicata terapia con pralsetinib o selpercatinib.*

LIVELLO DI EVIDENZA IIA

GRADO DI RACCOMANDAZIONE A

- *Nei pazienti con NSCLC e riarrangiamento di NTRK, in assenza di alternative terapeutiche valide, è indicata terapia con entrectinib o larotrectinib.*

LIVELLO DI EVIDENZA IIA

GRADO DI RACCOMANDAZIONE A





NSCLC METASTATICO CON ALTERAZIONI GENICHE DRIVER RIEPILOGO RACCOMANDAZIONI

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

LIVELLO DI EVIDENZA IB
GRADO DI RACCOMANDAZIONE A

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

LIVELLO DI EVIDENZA IB
GRADO DI RACCOMANDAZIONE A

- *In caso di NSCLC avanzato con inserzione dell'esone 20 di EGFR, il trattamento con amivantamab è raccomandato nei pazienti pretrattati con chemioterapia a base di sale di platino. Nessun ruolo è previsto per i classici EGFR TKI in questo setting.*

LIVELLO DI EVIDENZA IIA
GRADO DI RACCOMANDAZIONE A

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

LIVELLO DI EVIDENZA IB
GRADO DI RACCOMANDAZIONE A

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

LIVELLO DI EVIDENZA IA
GRADO DI RACCOMANDAZIONE A

- *In pazienti affetti da NSCLC in progressione agli anti-EGFR è raccomandata l'esecuzione di una rebiopsia tissutale quando possibile, per identificare meccanismi di resistenza specifici che permettano eventuale valutazione in studi clinici, e la presenza di eventuale trasformazione di fenotipo istologico.*

LIVELLO DI EVIDENZA IV
GRADO DI RACCOMANDAZIONE A

- *In pazienti affetti da NSCLC con mutazione di EGFR, la monoimmunoterapia non è raccomandata, se non ad esaurimento delle opzioni terapeutiche disponibili in pazienti con buon PS.*

LIVELLO DI EVIDENZA III
GRADO DI RACCOMANDAZIONE A





NSCLC METASTATICO CON ALTERAZIONI GENICHE DRIVER RIEPILOGO RACCOMANDAZIONI

- *In pazienti affetti da NSCLC in oligoprogressione agli anti-EGFR, radiologica e ad andamento indolente, è raccomandato valutare la possibilità di prosecuzione del trattamento a bersaglio molecolare associando trattamenti locoregionali.*

LIVELLO DI EVIDENZA III
GRADO DI RACCOMANDAZIONE A

- *In caso di NSCLC avanzato con riarrangiamento di ALK, il trattamento raccomandato di I linea è rappresentato da alectinib o brigatinib (selezione in base a criteri clinici).*

LIVELLO DI EVIDENZA IB
GRADO DI RACCOMANDAZIONE A

- *In pazienti affetti da NSCLC ALK-riarrangiati in progressione al crizotinib, il trattamento raccomandato è rappresentato da alectinib o brigatinib o lorlatinib (selezione in base a criteri clinici).*

LIVELLO DI EVIDENZA IB
GRADO DI RACCOMANDAZIONE A

- *In pazienti affetti da NSCLC ALK-riarrangiati in progressione ad alectinib di prima linea, il trattamento raccomandato è rappresentato da lorlatinib*

LIVELLO DI EVIDENZA III
GRADO DI RACCOMANDAZIONE A

- *In pazienti affetti da NSCLC in oligoprogressione agli anti-ALK, radiologica e ad andamento indolente, è raccomandato valutare la possibilità di prosecuzione del trattamento a bersaglio molecolare associando trattamenti locoregionali.*

LIVELLO DI EVIDENZA IV
GRADO DI RACCOMANDAZIONE A

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

LIVELLO DI EVIDENZA IIA
GRADO DI RACCOMANDAZIONE A

- *In caso di NSCLC avanzato con riarrangiamento di ROS1 in progressione a TKI di prima linea, il trattamento raccomandato è rappresentato da una doppietta chemioterapica a base di platino.*

LIVELLO DI EVIDENZA IIA
GRADO DI RACCOMANDAZIONE A

- *In caso di NSCLC avanzato con riarrangiamento di ROS1 in progressione a crizotinib, non è raccomandata l'esecuzione di una rebiopsia in assenza di disponibilità di studi clinici.*

LIVELLO DI EVIDENZA IIB
GRADO DI RACCOMANDAZIONE A





NSCLC METASTATICO CON ALTERAZIONI GENICHE DRIVER RIEPILOGO RACCOMANDAZIONI

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

LIVELLO DI EVIDENZA IIA
GRADO DI RACCOMANDAZIONE A

- *In pazienti con NSCLC avanzato con mutazione BRAF V600E, in progressione a dabrafenib e trametinib, è indicato attuare un trattamento di seconda linea facendo riferimento alle indicazioni previste per la prima linea dei pazienti senza alterazioni molecolari.*

LIVELLO DI EVIDENZA IIA
GRADO DI RACCOMANDAZIONE A

- *Nei pazienti con NSCLC avanzato è raccomandato ricercare alla diagnosi anche alterazioni in geni driver non EGFR/ALK/ROS1/BRAF, anche in assenza di farmaci specifici disponibili in prima linea di trattamento.*

LIVELLO DI EVIDENZA III
GRADO DI RACCOMANDAZIONE A

- *Nei pazienti con NSCLC ed alterazione in geni driver non EGFR/ALK/ROS1/BRAF, la terapia di prima linea, al di fuori di studi clinici, è da identificarsi nella chemioterapia a base di sali di platino, o nella combinazione di chemioimmunoterapia (se PD-L1 < 50%). La monoimmunoterapia in prima linea per i pazienti con PD-L1 iperespresso nei pazienti con riarrangiamento di RET, mutazione METex14 skipping, mutazione di HER2, soprattutto se non fumatori, non è raccomandata.*

LIVELLO DI EVIDENZA III
GRADO DI RACCOMANDAZIONE A

- *Nei pazienti con NSCLC e mutazione di METex14 skipping dopo fallimento della prima linea di trattamento, è indicata terapia con tepotinib o capmatinib.*

LIVELLO DI EVIDENZA IIA
GRADO DI RACCOMANDAZIONE A

- *Nei pazienti con NSCLC e riarrangiamento di RET dopo fallimento della prima linea di trattamento, è indicata terapia con pralsetinib o selpercatinib.*

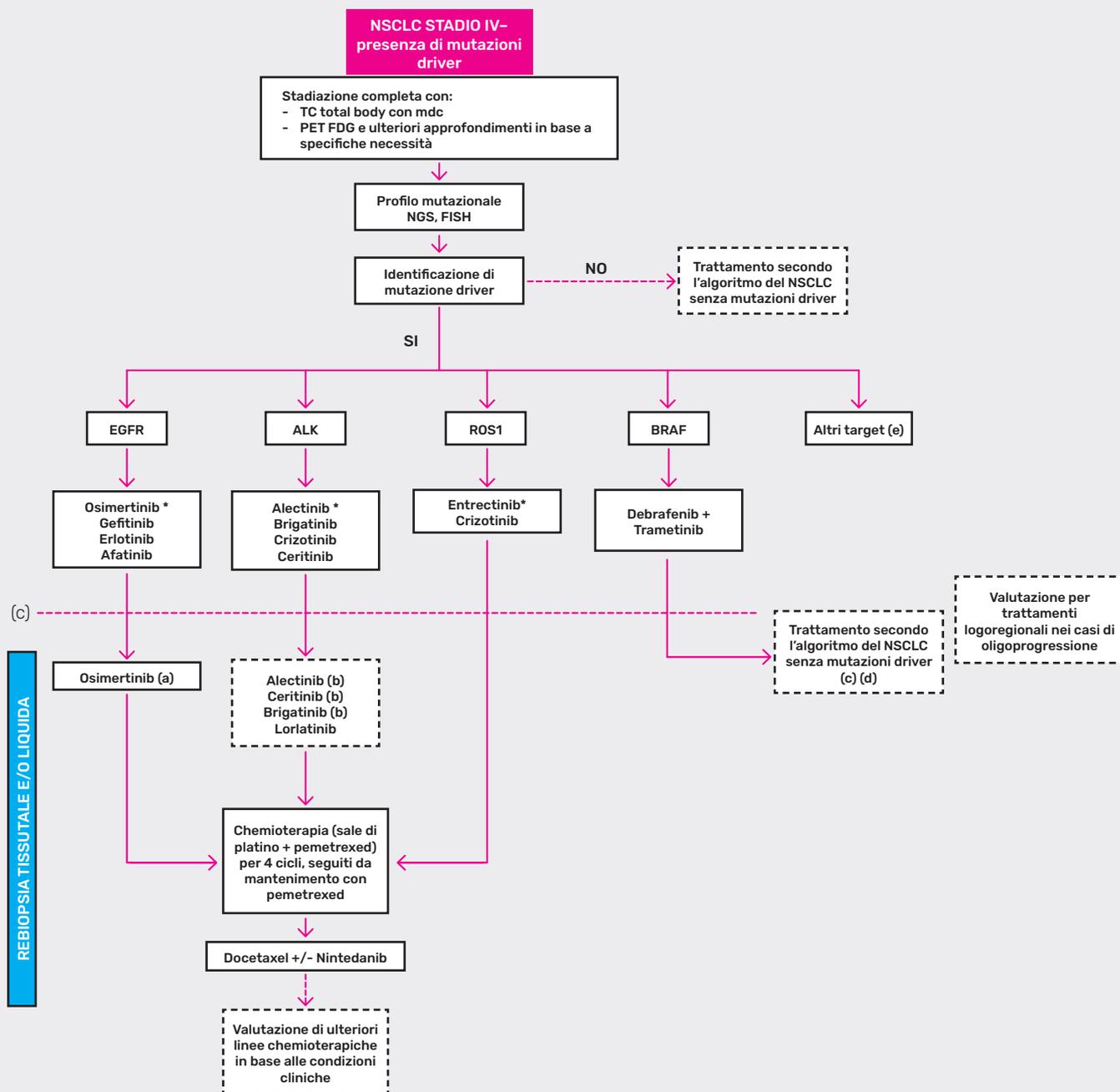
LIVELLO DI EVIDENZA IIA
GRADO DI RACCOMANDAZIONE A

- *Nei pazienti con NSCLC e riarrangiamento di NTRK, in assenza di alternative terapeutiche valide, è indicata terapia con entrectinib o larotrectinib.*

LIVELLO DI EVIDENZA IIA
GRADO DI RACCOMANDAZIONE A



ALGORITMI DI TRATTAMENTO NEL NSCLC CON MUTAZIONI DRIVER



* Prima scelta

(a) Se riscontro di mutazione di resistenza T79M alla progressione gefitinib, erlotinib o afatinib

(b) Se progressione a crizotinib

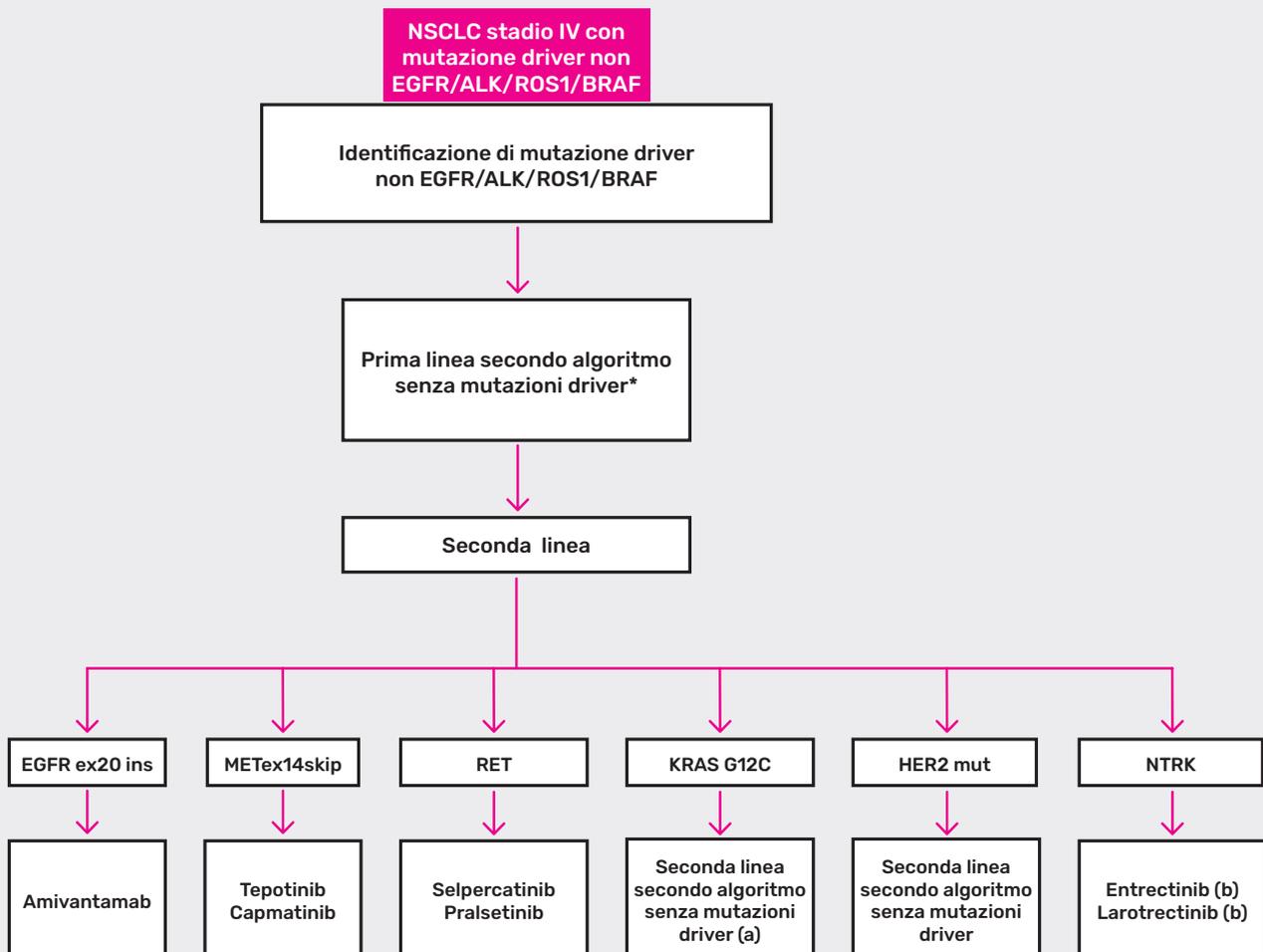
(c) Valutazione per inclusione in trial clinici laddove disponibili

(d) L'utilizzo della combinazione di chemio-immunoterapia è da valutare caso per caso in questo setting

(e) Trattamento secondo algoritmo relativo agli altri target



ALGORITMI DI TRATTAMENTO NEL NSCLC CON MUTAZIONI DRIVER



*Considerare con cautela (non raccomandato) l'utilizzo della monoimmunoterapia in prima linea nei pazienti con alterazione di MET, RET, HER2, in particolare in assenza di storia di fumo

(a) Al momento della stesura delle presenti linee guida, non ancora rimborsabile sotorasib, disponibile adagrasib in EAP

(b) Utilizzabile anche in prima linea - 'in assenza di valide alternative terapeutiche'



LINEE GUIDA 2023 PER IL TRATTAMENTO DEL TUMORE POLMONARE NON A PICCOLE CELLULE (NSCLC)

85

LINEE GUIDA 2023 PER IL TRATTAMENTO DEL NSCLC METASTATICO SENZA ALTERAZIONI GENICHE DRIVER

85

PRIMA LINEA

89

SECONDA LINEA E LINEE SUCCESSIVE





TRATTAMENTO DEL NSCLC METASTATICO SENZA ALTERAZIONI GENICHE DRIVER

PRIMA LINEA

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

Lo studio di fase III KEYNOTE-024 ha randomizzato 305 pazienti affetti da NSCLC metastatico con espressione di PD-L1 $\geq 50\%$, e con performance status secondo ECOG di 0-1 a ricevere pembrolizumab, un anticorpo monoclonale IgG4 anti-PD-1 (programmed cell death1), alla dose totale di 200 mg endovena ogni tre settimane, fino ad un massimo di 35 cicli, o con una chemioterapia standard in base all'istotipo [106]. La sopravvivenza mediana libera da progressione (PFS) era l'obiettivo primario dello studio. Il pembrolizumab ha riportato un tasso di risposte obiettive del 44.8% versus il 27.8% della chemioterapia con una PFS mediana di 10.3 versus 6.0 mesi, rispettivamente (hazard ratio [HR] 0.50, intervallo di confidenza [IC] al 95% 0.37-0.68; $p < 0.001$) [105]. La sopravvivenza globale (OS) è stata 26.3 mesi (95% CI, 18.3-40.4) con pembrolizumab e 13.4 mesi (9.4-18.3) nel braccio di chemioterapia (HR 0.62; 95% CI, 0.48-0.81) nonostante ci sia stato un crossover del 66%, con un tasso di sopravvivenza a 5 anni del 31.9% vs 16.3% [107]. Il pembrolizumab è stato meglio tollerato con eventi avversi di grado 3-5 riportati nel 26.6% dei pazienti rispetto al 53.3% della chemioterapia. Gli eventi avversi più frequenti riscontrati con il pembrolizumab sono stati la diarrea, la fatigue e il rialzo febbrile (10.4%). Per le tossicità immunorelate di grado 3-4 sono state riportate nel 9.7% e nello 0.7% dei pazienti trattati, rispettivamente, con pembrolizumab e con chemioterapia [106]. Inoltre, sia il controllo dei sintomi correlati alla malattia che la qualità di vita sono stati maggiormente controllati con il pembrolizumab rispetto alla chemioterapia [108]. Importante sottolineare che sono stati esclusi dallo studio i pazienti in trattamento sistemico con corticosteroidi o con altri farmaci immunosoppressori, con metastasi cerebrali non trattate, con malattie autoimmuni in fase attiva trattate con farmaci specifici nei due anni precedenti, con malattia interstiziale polmonare in fase attiva, o con storia di polmonite trattata con terapia steroidea nei due anni precedenti. Questi aspetti dovrebbero essere considerati anche nella pratica clinica per ottimizzare il trattamento del pembrolizumab. Il pembrolizumab è registrato e rimborsato per il trattamento di prima linea dei pazienti affetti da NSCLC metastatico con espressione di PD-L1 $\geq 50\%$ senza alterazioni geniche di EGFR o ALK. Il trattamento con pembrolizumab è stato inoltre approvato in Italia anche con schedula ogni 6 settimane al dosaggio di 400 mg. Tale schedula di somministrazione può quindi essere considerata in pazienti selezionati.

Lo studio IMpower110 ha valutato atezolizumab, anti-PD-L1, in monoterapia in prima linea nei pazienti con NSCLC ad istologia sia squamosa che non-squamosa con PD-L1 positivo ($\geq 1\%$). Nella popolazione ($n=205$) con PD-L1 iperespresso ($\geq 50\%$ sulle cellule tumorali, TC, o $\geq 10\%$ sulle cellule dell'infiltrato immunitario, IC), si è osservato un vantaggio in OS di 7.1 mesi (20.2 vs 13.1 mesi, HR 0.59; 95% CI: 0.40, 0.89; $p=0.0106$) [109]. Alla luce di questi risultati, atezolizumab ha ricevuto l'approvazione da FDA e da EMA per l'utilizzo in prima linea nei pazienti con iperespressione di PD-L1 determinata mediante il companion assay VENTANA SP142, e ad oggi rimborsabile anche in Italia, sempre in assenza di alterazioni geniche di EGFR o ALK. E' interessante notare come in questo studio, nonostante il beneficio dell'atezolizumab sia mantenuto nei due sottogruppi di pazienti con età < 65 anni, lo stesso beneficio non si mantiene nel sottogruppo, sebbene piccolo, di pazienti ≥ 75 anni (HR 0.79, 95% CI: 0.18-3.56) [109].



Un altro anticorpo monoclonale anti-PD-1, cemiplimab, è stato valutato in uno studio di fase III di prima linea (Empower Lung 1) che ha arruolato 710 pazienti non fumatori, con performance status (PS) ECOG 0-1 [110]. Nei 563 pazienti con PD-L1 \geq 50%, cemiplimab ha dimostrato un vantaggio sia in PFS, obiettivo primario, che in OS, nonostante un crossover nel 74% dei casi, ricevendo approvazione da parte di FDA in questo setting. A seguito della approvazione EMA, questo regime è rimborsato da AIFA ed è quindi utilizzabile in Italia nel trattamento di prima linea dei pazienti con tumore del polmone non a piccole cellule con PD-L1 iperespresso, in assenza di aberrazioni di EGFR/ALK/ROS1.

Lo studio KEYNOTE-189 ha randomizzato 616 pazienti con NSCLC metastatico ad istologia non-squamosa non selezionati per l'espressione di PD-L1, a ricevere sale di platino+pemetrexed con l'aggiunta di pembrolizumab vs placebo [111]. Gli obiettivi primari dello studio erano la OS e la PFS. Lo studio prevedeva il crossover al pembrolizumab o ad altro immunoterapico nel gruppo di pazienti in progressione alla prima linea di chemioterapia+placebo. La OS mediana è stata di 10.7 mesi nel braccio di sola chemioterapia e 22 mesi nel braccio con il pembrolizumab (HR 0.56; 95% CI, 0.45 to 0.70) [112]. Il miglioramento della OS è stato indipendente dall'espressione di PD-L1. La PFS mediana è stata di 4.9 e 8 mesi, rispettivamente (HR 0.48; 95% CI, 0.40 - 0.58) [104]. La ORR è stata di 47.6% e 18.9%, rispettivamente. La combinazione di pembrolizumab e chemioterapia ha riportato una percentuale di tossicità di grado 3-4 del 67.2% rispetto al 65.8% della sola chemioterapia [111].

Uno studio analogo, KEYNOTE-407, ha randomizzato 559 pazienti con NSCLC ad istologia squamosa, osservando un vantaggio in OS in favore dell'associazione di pembrolizumab e carboplatino+paclitaxel o (nab)paclitaxel rispetto alla sola chemioterapia+placebo (17.1 vs 11.6 mesi, HR 0.71; 95% CI: 0.58-0.88), indipendentemente dall'espressione di PD-L1 [113, 114]. Anche in questo caso era ammesso il crossover.

Nel 2023 sono stati pubblicati gli aggiornamenti a 5 anni di entrambi gli studi (KN189 e KN407), che confermano il vantaggio a lungo termine: HR 0.60 (95% CI, 0.50 - 0.72) per la OS, tasso di sopravvivenza a 5 anni del 19.4% versus 11.3% in favore della combinazione nella istologia non-squamosa, HR 0.71 (95% CI, 0.59- 0.85), tasso di sopravvivenza a 5 anni del 18.4% versus 9.7% nella istologia squamosa. [115, 116]

Entrambi i regimi di combinazione sono approvati da FDA ed EMA, ma rimborsati da AIFA in Italia solamente per tumori con PD-L1 $<$ 50%.

L'associazione di una doppietta a base di platino e atezolizumab è stata valutata in due studi di fase III nell'istologia non-squamosa, IMpower 130, e IMpower 150, quest'ultimo con un regime che prevedeva anche l'aggiunta di bevacizumab [117]. Entrambi gli studi sono risultati positivi per un vantaggio in OS della terapia di combinazione. Questi regimi di combinazione chemio-immunoterapica sono approvati EMA ma non sono rimborsabili in Italia al momento della stesura delle presenti linee guida.

Anche cemiplimab è stato valutato in uno studio di fase III (EMpower Lung 03) in combinazione con la chemioterapia standard (doppietta a base di platino) rispetto alla sola chemioterapia, sia nella istologia squamosa che non-squamosa. In questo studio erano esclusi i pazienti con alterazioni geniche di EGFR/ALK/ROS1. Anche questo studio ha dato risultati positivi sia in



termini di OS (mediana 21.9 vs 13 mesi, HR 0.71, 95% CI 0.53–0.93) che di PFS (8.2 vs 5 mesi, HR = 0.56; 95% CI, 0.44–0.70) [118]. Questo regime, approvato da FDA, è in attesa di registrazione da parte di EMA.

Un altro farmaco anti-PD1, sintilimab, è stato valutato in due studi di fase III condotti in Cina, ORIENT-11 e ORIENT-12, nell'istologia non-squamosa e squamosa, in associazione alla chemioterapia standard in prima linea (sale di platino e pemetrexed o sale di platino e gemcitabina, rispettivamente). Un incremento significativo in PFS, obiettivo principale, è stato raggiunto in entrambi gli studi [119, 120]. Lo studio CheckMate 227 ha valutato la combinazione di due immunoterapici, nivolumab ed ipilimumab (anti-PD1 e anti-CTLA4), in due sottostudi: la parte 1, nei pazienti con espressione di PD-L1 \geq 1%, ha randomizzato 1:1:1 a nivolumab-ipilimumab, nivolumab, chemioterapia standard; la parte 2, nei pazienti con PD-L1 < 1%, ha randomizzato 1:1:1 a nivolumab-ipilimumab, nivolumab più chemioterapia, chemioterapia standard [121]. I risultati di questo studio sono stati positivi in favore della combinazione immunoterapica, con una OS mediana di 17.1 mesi contro 13.9 mesi nel braccio di chemioterapia standard. L'obiettivo primario dello studio, OS nei pazienti con PD-L1 \geq 1%, è stato raggiunto, con una OS di 17.1 mesi contro 14.9 mesi (p=0.007) [121]. Alla luce di questi risultati, la combinazione di nivolumab ed ipilimumab in prima linea è stata approvata da FDA per i pazienti con PD-L1 \geq 1%. Successivamente, l'azienda ha annunciato di ritirare l'applicazione a EMA per questa indicazione, nell'attesa dei dati di uno studio successivo.

Infatti, sulla base dei risultati positivi dello studio CheckMate 227, un altro studio di fase III, il CheckMate 9LA, ha confrontato l'associazione di nivolumab e ipilimumab con due cicli di chemioterapia verso la sola chemioterapia standard [122, 123]. Questa associazione ha raggiunto l'obiettivo primario dello studio, un vantaggio in OS (15.6 vs 10.9 mesi, HR 0.66, 95% CI: 0.55–0.80) rispetto alla sola chemioterapia, indipendentemente dal PD-L1, e questo regime è stato approvato da FDA e EMA. Questo regime è attualmente rimborsabile in Italia, sempre con la limitazione ai pazienti con PD-L1 <50%, ed ha portato quindi all'aggiunta di un'opzione di trattamento di prima linea nei pazienti senza alterazioni geniche driver.

Un'altra combinazione di immunoterapici, durvalumab e tremelimumab (anti-PDL1 e anti-CTLA4) è stata valutata nello studio di fase III MYSTIC, dove non ha ottenuto un vantaggio in OS rispetto alla chemioterapia standard [124]. La stessa combinazione è stata anche valutata in associazione alla chemioterapia, rispetto alla sola combinazione immunoterapica, nello studio BR.34 di fase II, senza ottenere un vantaggio in termini di OS [125]. Recentemente sono stati inoltre pubblicati i risultati positivi dello studio di fase III POSEIDON, relativi alla combinazione di durvalumab e tremelimumab con la chemioterapia rispetto alla sola chemioterapia. La somministrazione di tremelimumab 75 mg + durvalumab 1,500 mg e chemioterapia (doppietta a base di platino) per 4 cicli, seguiti da durvalumab fino a progressione e una somministrazione aggiuntiva di tremelimumab ha ottenuto un vantaggio in PFS (HR 0.72; 95% CI, 0.60 - 0.86, mediana 6.2 vs 4.8 mesi), e in OS (HR 0.77; 95% CI, 0.65-0.92; mediana 14.0 vs 11.7 mesi) - endpoints coprimari dello studio, rispetto alla sola chemioterapia [126]. I risultati dei principali studi di combinazione chemio-immunoterapica e immuno-immunoterapica sono riassunti nella **Tabella 3**.

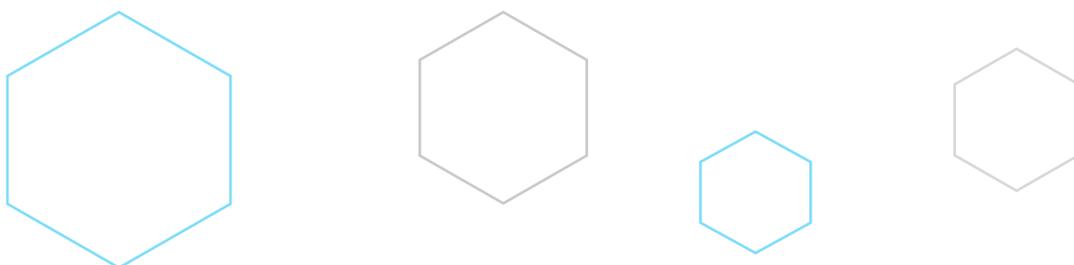




TABELLA 3. Principali studi di fase III di associazione di chemioterapia e immunoterapia in I linea nei pazienti con NSCLC avanzato.

	Setting	Biomarcatore	Bracci di trattamento	N	Overall Survival HR (95% CI)
KEYNOTE 407	1L Squamoso	PD-L1 (stratificazione)	(Nab)-paclitaxel + CBDCA + pembrolizumab	278	0.64 (0.49-0.85)
			(Nab)-paclitaxel + CBDCA	281	
KEYNOTE 189	1L Non-Squamoso	PD-L1 (stratificazione)	Pemetrexed + platino + pembrolizumab	410	0.49 (0.38-0.68)
			Pemetrexed + platino	206	
IMpower 130	1L Non-Squamoso	PD-L1 (stratificazione)	Nab-paclitaxel + CBDCA + atezolizumab	483	0.80 (0.65-0.99)
			Nab-paclitaxel + CBDCA	240	
IMpower 131	1L Non-Squamoso	PD-L1 (stratificazione)	Nab-paclitaxel + CBDCA + atezolizumab	343	0.88 (0.73-1.05)
			Nab-paclitaxel + CBDCA	340	
IMpower 132	1L Non-Squamoso	PD-L1 (stratificazione)	Pemetrexed + platino + atezolizumab	292	0.81 (0.64 -1.03)
			Pemetrexed + platino	286	
IMpower 150	1L Non-Squamoso	PD-L1 (stratificazione)	Bevacizumab + carboplatino + paclitaxel + atezolizumab	400	0.78 (0.64-0.96)
			Bevacizumab + carboplatino + paclitaxel	400	
Checkmate 227 - parte 2	1L Non-Squamoso 72%	PD-L1 (stratificazione)	Chemioterapia (in base a istologia) + nivolumab	377	0.81 (0.67-0.97)
	1L Squamoso 28%		Chemioterapia (in base a istologia)	378	
Checkmate 227 - parte 1	1L Non-Squamoso 28%	PD-L1 e TMB (stratificazione)	Nivolumab + Ipilimumab (istologia) + nivolumab	583	0.73 (0.64-0.84)
	Non-Squamoso 72%		Chemioterapia (in base a istologia)	583	
MYSTIC	1L Squamoso 32%	PD-L1 ≥ 25% #	Durvalumab + Tremelimumab	163	D+T vs CT 0.85 (0.61-1.17)
	Non-Squamoso 68%		Durvalumab	163	
			Chemioterapia (in base a istologia)	162	
Checkmate 9LA	1L Squamoso 31%	PD-L1 (stratificazione)	Nivolumab + Ipilimumab + (2 cicli) chemioterapia	361	0.66 (0.55-0.80)
	Non-Squamoso 69%		Chemioterapia (in base a istologia)	358	
Poseidon	1L Squamoso 36%	PD-L1 e TMB (analisi di sottogruppi)	Durvalumab + Tremelimumab + Chemioterapia (in base a istologia)	338	0.77 (0.65-0.92)
	Non-Squamoso 63%		Chemioterapia (in base a istologia)	337	

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



Particolare attenzione, tuttavia va posta nella selezione del paziente candidato a monoimmunoterapia con pembrolizumab in prima linea, in primo luogo, perché sempre più dati emergono a supporto di una ridotta efficacia dell'immunoterapia in pazienti portatori di mutazioni driver [83, 103, 104, 97, 98].

REGIMI DI PRIMA LINEA NON CONTENENTI IMMUNOTERAPIA

I dati relativi ai trattamenti chemioterapici esclusivi sono relativi a studi clinici condotti in era pre-immunoterapica e sono applicabili a tutti i casi in cui sussistano criteri di esclusione per la immunoterapia.

Nel 1995, un'importante metanalisi basata su dati individuali ha dimostrato un significativo prolungamento della sopravvivenza globale per la chemioterapia (in particolare per la chemioterapia contenente platino) rispetto alla sola terapia di supporto nel trattamento di I linea del carcinoma del NSCLC [127]. Negli anni seguenti, numerosi studi randomizzati hanno dimostrato un'efficacia sostanzialmente sovrapponibile per le differenti combinazioni a due farmaci comprendenti un derivato del platino (cisplatino o carboplatino) e un secondo farmaco di terza generazione (gemcitabina, vinorelbina, paclitaxel, docetaxel) [128-130]. Varie metanalisi, pubblicate negli ultimi anni, hanno valutato le eventuali differenze in efficacia tra le suddette combinazioni a due farmaci contenenti platino e un farmaco di III generazione [131-133]. Valutati complessivamente, i risultati di tali metanalisi suggeriscono una modesta superiorità degli schemi a base di platino con gemcitabina o docetaxel rispetto alle altre combinazioni di terza generazione, ma le eventuali differenze di efficacia sono modeste, e nella scelta della combinazione da impiegare in I linea pesano considerazioni relative al profilo di tossicità dei farmaci e alla convenienza di somministrazione.

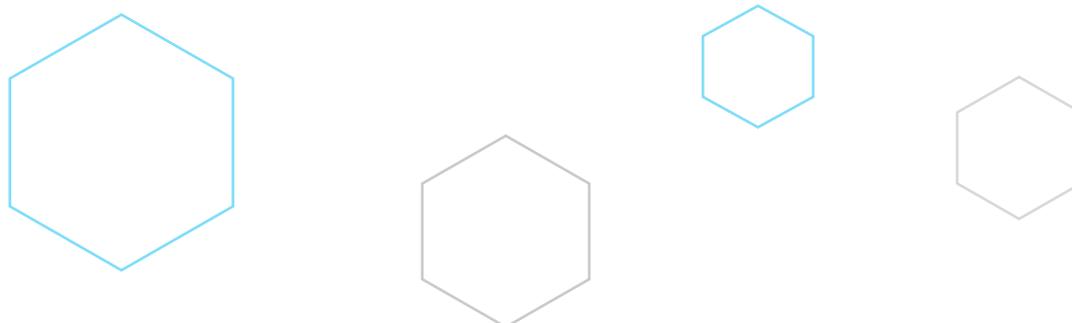
Numerosi studi randomizzati hanno confrontato regimi contenenti cisplatino con schemi contenenti carboplatino nel trattamento del NSCLC avanzato senza riportare alcun sostanziale vantaggio a favore di nessuno dei due sali di platino [134-136].

La combinazione di cisplatino e pemetrexed è stata confrontata, in uno studio randomizzato di fase III, con la combinazione di cisplatino e gemcitabina [137]. Lo studio, disegnato per dimostrare la non inferiorità della combinazione sperimentale in termini di sopravvivenza globale, si è concluso con un risultato positivo. In particolare, la sopravvivenza mediana è risultata pari a 10.3 mesi in entrambi i bracci (HR 0.94, 95%CI 0.84-1.05). La combinazione di cisplatino e pemetrexed determinava una minore incidenza di neutropenia severa, anemia severa, neutropenia febbrile, alopecia, a prezzo di una maggiore incidenza di nausea e vomito. L'analisi per sottogruppi basata sull'istotipo ha evidenziato un'interazione statisticamente significativa tra istotipo ed efficacia del trattamento, con un'efficacia maggiore di cisplatino + pemetrexed nel sottogruppo di pazienti con tumore non squamoso, associata a un'efficacia inferiore per la combinazione sperimentale nel sottogruppo di pazienti con tumore squamoso [137, 138]. Uno studio di fase III ha confrontato il carboplatino in combinazione con il paclitaxel trisettimanale o il nab-paclitaxel settimanale in 1.052 pazienti affetti da NSCLC avanzato. La combinazione con il nab-paclitaxel ha riportato una ORR del 33% versus il 25% del regime con il paclitaxel ($p = 0.005$) e la ORR è stata più evidente nel sottogruppo di pazienti con NSCLC ad istologia squamosa (41% versus 24%; $p < 0.001$). I due regimi si sono dimostrati sovrapponibili in termini di PFS e OS, con un diverso profilo di tossicità [139].



Una metanalisi per dati individuali ha confrontato 6 versus 3-4 cicli di chemioterapia con schemi a base di platino riportando una PFS mediana di 6.09 versus 5.33 mesi (HR 0.79, 95%CI 0.68-0.90; $p = 0.0007$) e una OS mediana di 9.54 versus 8.68 mesi (HR 0.94, 95% CI 0.83-1.07; $p = 0.33$), rispettivamente. La tossicità, soprattutto anemia di grado 3 è risultata lievemente peggiore nel braccio con 6 cicli di chemioterapia. I risultati di questa metanalisi confermano che 4 cicli di schemi a base di platino sono sufficienti, come trattamento di prima linea, a prescindere dall'istologia di NSCLC [140].

L'aggiunta del bevacizumab alla combinazione di carboplatino e paclitaxel è stata sperimentata in uno studio randomizzato statunitense di fase III (ECOG 4599) in cui l'eleggibilità, in considerazione del rischio di sanguinamento legato all'impiego del bevacizumab nei tumori squamosi, era limitata ai pazienti con tumore non squamoso [141]. End-point primario era costituito dalla sopravvivenza globale. L'anticorpo monoclonale diretto contro il vascular endothelial growth factor (VEGF) veniva somministrato, alla dose di 15 mg/kg, concomitante ai cicli di chemioterapia, e successivamente proseguito fino a progressione di malattia. Lo studio ha evidenziato un significativo beneficio in termini di prolungamento della sopravvivenza globale (OS 12.3 versus 10.3 mesi, HR 0.79, intervallo di confidenza al 95% 0.67-0.92, $p = 0.003$). In un secondo studio randomizzato europeo denominato AVAIL, il bevacizumab è stato aggiunto alla combinazione di cisplatino e gemcitabina, determinando un incremento statisticamente significativo della PFS, end-point primario dello studio, senza dimostrare però un beneficio in termini di OS [142, 143]. Analisi retrospettive e grandi studi osservazionali condotti in migliaia di pazienti hanno documentato la buona tollerabilità del bevacizumab in aggiunta a numerosi farmaci impiegati come trattamento di I linea [144], ma non disponiamo di studi randomizzati che documentino l'efficacia del farmaco con combinazioni chemioterapiche diverse da quelle dei due studi randomizzati descritti. Relativamente al mantenimento con bevacizumab dopo l'associazione con una doppietta a base di platino nell'istologia non squamosa, nessuno dei due studi prevedeva un braccio di controllo con interruzione del bevacizumab dopo la terapia di induzione in associazione alla chemioterapia. Studi più recenti hanno valutato l'associazione di un mantenimento con pemetrexed e bevacizumab rispetto al mantenimento con solo bevacizumab o switch a solo pemetrexed dopo una terapia con sale di platino, pemetrexed e bevacizumab: la combinazione nel mantenimento ha dimostrato un vantaggio in PFS, in assenza di un vantaggio in OS, al prezzo di una tossicità più elevata [145, 146]. Lo studio PARAMOUNT ha confrontato, in 539 pazienti con NSCLC non-squamoso e non in progressione dopo 4 cicli di chemioterapia con cisplatino e pemetrexed, la terapia di mantenimento con pemetrexed versus placebo ("continuous maintenance"). L'obiettivo primario era la PFS che è stata statisticamente superiore con il pemetrexed, 4.1 versus 2.8 mesi del placebo (HR 0.62, intervallo di confidenza al 95% 0.49-0.79; $p < 0.0001$) [147]. Sulla base di questi risultati di sopravvivenza, il pemetrexed è stato registrato come terapia di mantenimento in pazienti con NSCLC non-squamoso non in progressione dopo 4 cicli di chemioterapia con schemi a base di platino.





RACCOMANDAZIONI

- *Nei pazienti affetti da NSCLC non oncogene-addicted con espressione di PD-L1 \geq 50% indipendentemente dall'istologia, il trattamento di prima linea con pembrolizumab o atezolizumab o cemiplimab è raccomandato, in assenza di driver genici identificati e ricercati su un ampio pannello genico.*

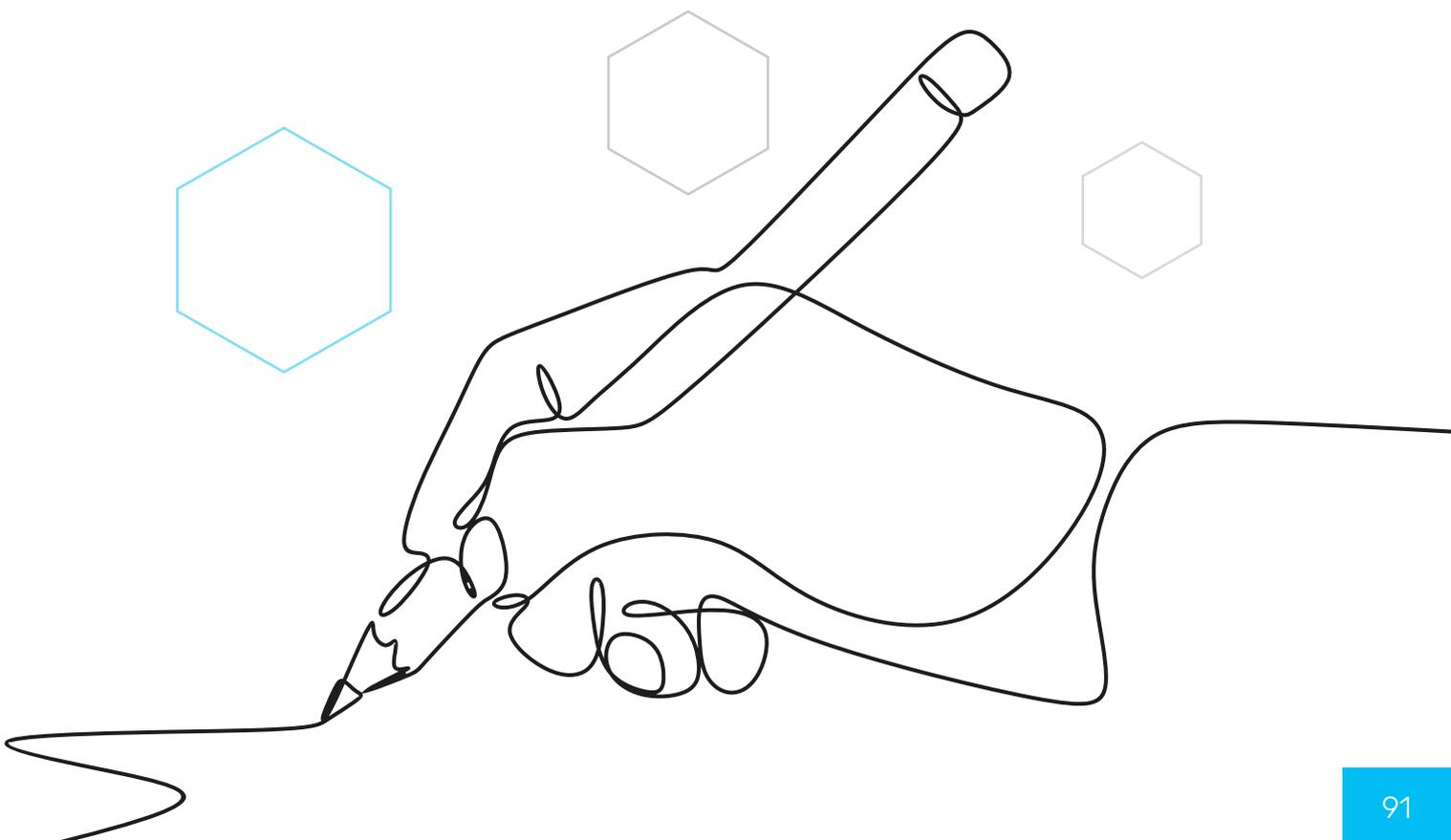
LIVELLO DI EVIDENZA IB
GRADO DI RACCOMANDAZIONE A

- *Una combinazione di chemio-immunoterapia a base di sale di platino+pemetrexed e pembrolizumab oppure sale di platino + pemetrexed + nivolumab + ipilimumab, rappresenta il trattamento standard per il paziente adulto affetto da NSCLC avanzato, ad istologia adenocarcinoma, PD-L1 < 50%, non oncogene-addicted, in assenza di condizioni concomitanti che ne controindichino l'impiego.*

LIVELLO DI EVIDENZA IB
GRADO DI RACCOMANDAZIONE A

- *Una combinazione di chemio-immunoterapia a base di carboplatino+(nab) paclitaxel e pembrolizumab oppure sale di platino + (nab)paclitaxel o gemcitabina + nivolumab + ipilimumab, rappresenta il trattamento standard per il paziente adulto affetto da NSCLC avanzato, ad istologia squamosa, PD-L1 < 50%, in assenza di condizioni concomitanti che ne controindichino l'impiego.*

LIVELLO DI EVIDENZA IB
GRADO DI RACCOMANDAZIONE A





SECONDA LINEA E LINEE SUCCESSIVE

Numerosi studi di fase III hanno confrontato, in seconda linea, un immunoterapico con il docetaxel, considerato lo standard in questa linea di trattamento. Gli studi CheckMate-017 [148] per i pazienti con NSCLC ad istologia squamosa e CheckMate-057 [149] per la istologia non-squamosa hanno confrontato il nivolumab, anticorpo monoclonale IgG4 anti-PD-1 versus il docetaxel. Lo studio Checkmate-017 ha randomizzato 272 pazienti con performance status secondo ECOG di 0-1, affetti da NSCLC ad istologia squamosa a ricevere nivolumab, alla dose di 3 mg/kg ogni 2 settimane, o docetaxel, alla dose standard di 75 mg/m² ogni 3 settimane. L'obiettivo primario era la sopravvivenza (OS) che è stata di 9.2 mesi con il nivolumab e 6.0 mesi con il docetaxel (HR 0.59, 95%CI 0.44-0.71; p < 0.001). La PFS è stata di 3.5 versus 2.8 mesi, rispettivamente (HR 0.62, 95%CI 0.47-0.81; p < 0.001). La risposta obiettiva (ORR) è stata del 20% versus 9%, rispettivamente (p = 0.008). Il nivolumab è stato meglio tollerato con tossicità di grado 3-4 del 7% versus il 55% riscontrato con il docetaxel. La tossicità immunorelata è stata rappresentata dall'ipotiroidismo riscontrato nel 4% versus lo 0% la polmonite del 5% versus lo 0% del docetaxel. La valutazione retrospettiva dell'espressione di PD-L1 (programmed cell death-ligand 1) non è risultata essere prognostica né predittiva in termini di efficacia per tutti gli obiettivi considerati, a nessuno dei valori pre-specificati di cut-off (1%, 5%, 10%) [148]. Lo studio Checkmate-057 ha randomizzato 582 pazienti con performance status secondo ECOG di 0-1, affetti da NSCLC ad istologia non-squamosa, a ricevere nivolumab (3 mg/kg ogni due settimane) o docetaxel. Era consentito arruolare anche pazienti che avessero ricevuto precedenti terapie con inibitori tirosino-chinasici in caso di mutazione EGFR o riarrangiamenti di ALK. Anche in questo studio l'obiettivo primario era la OS mediana che è stata di 12.2 mesi per il nivolumab e 9.4 mesi per il docetaxel (HR 0.73, IC 95% 0.59-0.89; p = 0.002). Il vantaggio della OS è stato costante in tutti i sottogruppi pre-specificati ad eccezione dei pazienti trattati in terza linea, quelli con metastasi cerebrali, e quelli con mutazione di EGFR. L' ORR è stato del 19% nel braccio nivolumab e del 12% nel braccio di docetaxel (p = 0.02). Non sono state osservate differenze in PFS con una mediana di 2.3 e 4.2 mesi, rispettivamente (HR 0.92, IC 95% 0.77-1.1; p = 0.39). Anche in questo studio il profilo di tossicità del nivolumab è stato migliore con eventi avversi di grado 3-5 del 10% rispetto al 54% riportato dal docetaxel. Anche in questo studio è stata valutata retrospettivamente l'espressione di PD-L1 che al test di interazione ha suggerito una forte associazione tra espressione di PD-L1 e gli obiettivi di efficacia, osservata con tutti i cut-off di espressione prespecificati ($\geq 1\%$, $\geq 5\%$, $\geq 10\%$) [149]. Il beneficio in OS del nivolumab è stato confermato in entrambi gli studi da un'analisi congiunta dopo un follow-up di circa 64 mesi. La OS a 5 anni è stata del 13.4% per il nivolumab versus 2.5% del docetaxel in entrambi gli istotipi di NSCLC [150].

Lo studio KEYNOTE-010 è un trial di fase II/III randomizzato che ha arruolato 1034 pazienti con performance status secondo ECOG di 0-1, affetti da NSCLC avanzato con espressione di PD-L1 $\geq 1\%$, in progressione dopo almeno una prima linea di trattamento con doppietta di chemioterapia a base di platino, includendo anche i pazienti pretrattati con inibitore tirosino-chinasico per mutazione di EGFR o riarrangiamento di ALK [151]. Importante sottolineare che in questo studio circa il 30% dei pazienti aveva ricevuto due o più linee precedenti di trattamento. I pazienti sono stati randomizzati a ricevere pembrolizumab 2 mg/kg ogni tre settimane, pembrolizumab 10 mg/kg ogni tre settimane, o docetaxel 75 mg/m² ogni tre settimane. Gli obiettivi primari dello studio erano la OS e la PFS, sia nella popolazione generale (con espressione tumorale di PD-L1 $\geq 1\%$) che nei pazienti con espressione tumorale di PD-L1 $\geq 50\%$. La OS mediana nella



popolazione generale è stata 10.4 mesi per pembrolizumab 2 mg/kg e 8.5 mesi per il docetaxel (HR 0.71, IC 95% 0.58-0.88; $p = 0.008$); 12.7 mesi per il pembrolizumab 10 mg/kg versus 8.5 mesi per il docetaxel (HR 0.61, IC 95% 0.49-0.75; $p < 0.0001$). Nei pazienti con espressione di PD-L1 $\geq 50\%$ la OS mediana è stata di 14.9 mesi per il pembrolizumab 2 mg/kg versus 8.2 mesi per il docetaxel (HR 0.54, IC 95% 0.38-0.77; $p = 0.0002$); 17.3 mesi per il pembrolizumab 10 mg/kg versus 8.2 mesi per il docetaxel (HR 0.50, IC 95% 0.36-0.70; $p < 0.0001$). Non sono state osservate differenze significative tra i due bracci di pazienti trattati con pembrolizumab. La PFS mediana nella popolazione di pazienti con espressione di PD-L1 $\geq 50\%$ è stata di 5.0 mesi per il pembrolizumab 2 mg/kg versus 4.1 mesi per il docetaxel (HR 0.59, IC 95% 0.44-0.78; $p = 0.0001$); 5.2 mesi per il pembrolizumab 10 mg/kg versus 4.1 mesi per il docetaxel (HR 0.59, IC 95% 0.45-0.78; $p < 0.0001$) [151, 152].

Lo studio di fase III OAK ha randomizzato 1225 pazienti con performance status secondo ECOG di 0-1, pretrattati con una o più linee di chemioterapia a ricevere atezolizumab, alla dose totale di 1200 mg ogni tre settimane versus docetaxel 75 mg/m² ogni tre settimane [153]. Gli obiettivi primari erano la OS sia nell'intera popolazione che nei pazienti con espressione di PD-L1 $\geq 1\%$, valutato sia sulle cellule tumorali che in quelle infiltranti il tumore. La OS nell'intera popolazione è stata di 13.8 mesi con atezolizumab e 9.6 mesi con docetaxel (HR 0.73, IC 95% 0.62-0.87; $p = 0.0003$); nel gruppo con PD-L1 $\geq 1\%$, la OS mediana è stata di 15.7 mesi versus 10.3 mesi, rispettivamente (HR 0.74, IC 95% 0.58-0.93; $p = 0.0102$). La OS è stata a favore dell'atezolizumab anche nel gruppo di pazienti con espressione di PD-L1 $< 1\%$ essendo di 12.6 versus 8.9 mesi (HR 0.75, IC 95% 0.59-0.96). Il vantaggio in sopravvivenza è stato indipendente dall'istotipo. L'incidenza di eventi avversi di grado 3-4 è stata del 15% nel gruppo di pazienti trattati con atezolizumab rispetto al 43% dei pazienti trattati con docetaxel [153].

Sulla base di questi dati nei pazienti con NSCLC in progressione dopo una precedente chemioterapia, il nivolumab e l'atezolizumab, indipendentemente dall'espressione di PD-L1, e il pembrolizumab, nel NSCLC con espressione di PD-L1 $\geq 1\%$, sono approvati per la seconda linea di terapia. Il trattamento con pembrolizumab è stato inoltre recentemente approvato in Italia anche con schedula ogni 6 settimane al dosaggio di 400 mg. Tale schedula di somministrazione può quindi essere considerata in pazienti selezionati. Tuttavia, dopo la recente approvazione ed indicazione alla chemio-immunoterapia di combinazione in prima linea di trattamento nel NSCLC avanzato, poco spazio rimane alla monoimmunoterapia nelle linee successive, da utilizzarsi a progressione da un regime contenente la sola chemioterapia a base di platino. La monochemioterapia rimane quindi lo standard chemioterapico di seconda linea a fallimento dalla chemioimmunoterapia.

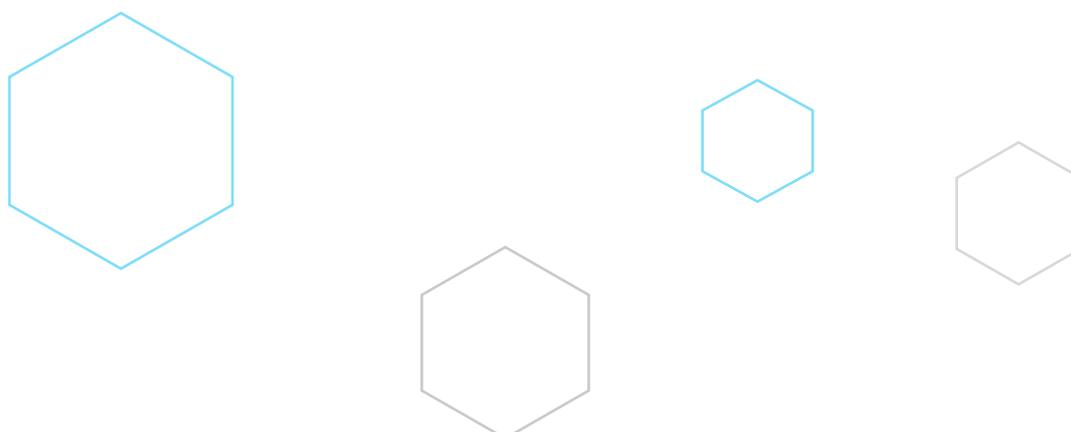
I chemioterapici approvati nel trattamento di II linea sono due: il docetaxel e il pemetrexed (quest'ultimo solo nell'istotipo non-squamoso) [154-156]. Nel tentativo di migliorare i risultati piuttosto limitati ottenuti con la chemioterapia di seconda-linea, nello studio di fase III LUME-Lung 1 si è valutato se l'aggiunta del nintedanib, piccola molecola assunta per via orale, potesse migliorare l'attività del docetaxel [156]. Il nintedanib è un farmaco anti-angiogenetico, inibitore delle angiocinasasi (VEGFR1-3, FGFR1-3, PDGFR- α e - β), RET, FLT3 e Src [157]. Un totale di 655 pazienti affetti da qualsiasi istotipo di NSCLC, precedentemente trattati con un regime di chemioterapia sono stati randomizzati a ricevere il docetaxel, 75 mg/m² al giorno 1, più nintedanib, 200 mg due volte al giorno, o placebo giorni 2-21 ogni 3 settimane, fino a tossicità inaccettabile o progressione di malattia. L'obiettivo primario era la PFS. L'obiettivo secondario



era la OS, valutata mediante una analisi gerarchica pre-specificata secondo il seguente ordine: 1) nei pazienti con adenocarcinoma in progressione entro 9 mesi dall'inizio della prima linea; 2) in tutti i pazienti con adenocarcinoma; 3) in tutti i pazienti. La PFS mediana è stata di 3.4 mesi nel braccio di docetaxel più nintedanib verso 2.7 mesi nel braccio di docetaxel più placebo (HR 0.79, 95%CI 0.68-0.92; $p=0.0019$). Il vantaggio in PFS è stato osservato indipendentemente dalla istologia. Nei pazienti con adenocarcinoma in progressione entro i 9 mesi dall'inizio della terapia di prima linea, la OS mediana è stata di 10.9 mesi per il nintedanib e 7.9 mesi per il placebo (HR 0.75, IC 95% 0.60-0.92; $p = 0.0073$) e per tutti i pazienti con adenocarcinoma 12.6 versus 10.3 mesi (HR 0.83, IC 95% 0.70-0.99). Nell'intera popolazione la OS è stata di 10.1 mesi versus 9.1 mesi, rispettivamente (HR 0.94, IC 95% 0.83-1.05). La risposta obiettiva è stata simile tra i due bracci di trattamento con il 4.4% per il nintedanib e 3.3% per il placebo in tutte le istologie, mentre 4.7% e 3.6% nell'adenocarcinoma, rispettivamente. In particolare, nei pazienti con adenocarcinoma in progressione durante la prima linea di chemioterapia la OS mediana è stata di 9.8 versus 6.3 mesi, rispettivamente (HR 0.62, 95% IC 0.41-0.94) [158]. Le tossicità di grado 3- 4 più frequenti riportate nel gruppo di pazienti trattati con il nintedanib rispetto a quelli trattati con il placebo sono stata la diarrea (6.6% versus 2.2%), l'incremento delle transaminasi (7.8% versus 0.9%), la nausea (0.8% versus 0.9%) e la riduzione dell'appetito (1.4% versus 1.2%). In base a questi dati, nintedanib è approvato e rimborsato in Italia per il trattamento del NSCLC ad istologia adenocarcinoma localmente avanzato, localmente recidivante o metastatico dopo chemioterapia di prima linea.

In questo contesto si discute anche lo studio di fase III BR.21 che ha arruolato 731 pazienti con NSCLC in II o III linea, non selezionati per caratteristiche cliniche e biologiche, portando all'approvazione dell'erlotinib per il trattamento dei pazienti chemioresistenti nel NSCLC avanzato. I risultati dello studio hanno decretato il raggiungimento dell'obiettivo principale, con un prolungamento della OS. I pazienti nel gruppo con erlotinib hanno avuto un prolungamento del 42.5% della OS (6.7 mesi) versus placebo (4.7 mesi, HR 0.73; $p = 0.001$). La PFS è stata di 2.2 mesi nel gruppo con erlotinib versus 1.8 mesi nel gruppo con placebo (HR 0.61; $p < 0.001$). L'erlotinib è un'indicato anche nella terapia di III linea [159].

Numerosi studi clinici sono attualmente in corso nel setting delle resistenze alla immunoterapia, che prevedono diverse tipologie di associazioni tra immunoterapici e inibitori multitarget (es. cabozantinib + atezolizumab, nivolumab + sitravatinib), nonché nuovi farmaci bispecifici (es. anti-PD-1 + anti-TIGIT) o antibody-drug conjugates (es. TROP2-ADC) [160].





RACCOMANDAZIONI

- *Nei pazienti affetti da NSCLC non oncogene-addicted in progressione dopo una prima linea di chemioterapia a base di sale di platino, indipendentemente dall'istologia, è raccomandato il trattamento con nivolumab o con atezolizumab (indipendentemente dall'espressione di PD-L1), o con pembrolizumab (con espressione di PD-L1 \geq 1%).*

LIVELLO DI EVIDENZA IB
GRADO DI RACCOMANDAZIONE A

- *Nei pazienti affetti da NSCLC non oncogene-addicted in progressione alla chemioterapia o chemioimmunoterapia di prima linea, può essere considerata la monochemioterapia con docetaxel o pemetrexed (per il pemetrexed limitatamente all'istologia non squamosa, se non utilizzato in prima linea).*

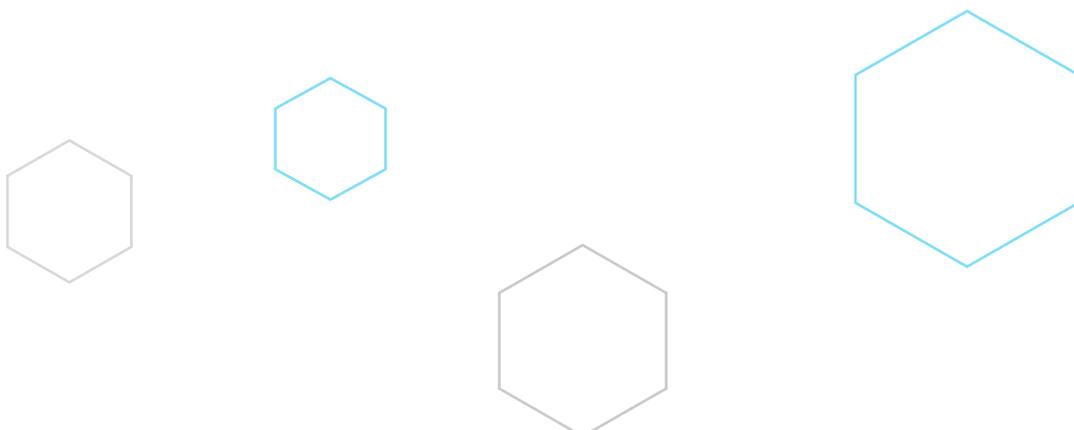
LIVELLO DI EVIDENZA IB
GRADO DI RACCOMANDAZIONE A

- *In pazienti affetti da adenocarcinoma del polmone non oncogene-addicted in progressione alla terapia di prima linea, la combinazione di nintedanib a docetaxel può essere considerata soprattutto per i pazienti con malattia progredita entro i 9 mesi dall'inizio del trattamento di prima linea.*

LIVELLO DI EVIDENZA IB
GRADO DI RACCOMANDAZIONE C

- *Nei pazienti affetti da NSCLC non oncogene-addicted in progressione alla terapia di prima linea, erlotinib, sebbene approvato, non dovrebbe essere considerato come un'opzione di trattamento.*

LIVELLO DI EVIDENZA IB
GRADO DI RACCOMANDAZIONE A





NSCLC METASTATICO SENZA ALTERAZIONI GENICHE DRIVER RIEPILOGO RACCOMANDAZIONI

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

LIVELLO DI EVIDENZA IB
GRADO DI RACCOMANDAZIONE A

- *Una combinazione di chemio-immunoterapia a base di sale di platino+pemetrexed e pembrolizumab oppure sale di platino + pemetrexed + nivolumab + ipilimumab, rappresenta il trattamento standard per il paziente adulto affetto da NSCLC avanzato, ad istologia adenocarcinoma, PD-L1 $< 50\%$, non oncogene-addicted, in assenza di condizioni concomitanti che ne controindichino l'impiego.*

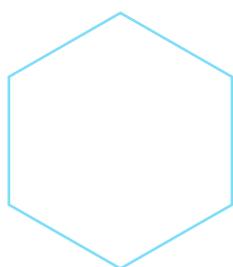
LIVELLO DI EVIDENZA IB
GRADO DI RACCOMANDAZIONE A

- *Una combinazione di chemio-immunoterapia a base di carboplatino+(nab) paclitaxel e pembrolizumab oppure sale di platino + (nab) paclitaxel o gemcitabina, + nivolumab + ipilimumab, rappresenta il trattamento standard per il paziente adulto affetto da NSCLC avanzato, ad istologia squamosa, PD-L1 $< 50\%$, in assenza di condizioni concomitanti che ne controindichino l'impiego.*

LIVELLO DI EVIDENZA IB
GRADO DI RACCOMANDAZIONE A

- *Nei pazienti affetti da NSCLC non oncogene-addicted in progressione dopo una prima linea di chemioterapia a base di sale di platino, indipendentemente dall'istologia, è raccomandato il trattamento con nivolumab o con atezolizumab (indipendentemente dall'espressione di PD-L1), o con pembrolizumab (con espressione di PD-L1 $\geq 1\%$).*

LIVELLO DI EVIDENZA IB
GRADO DI RACCOMANDAZIONE A





NSCLC METASTATICO SENZA ALTERAZIONI GENICHE DRIVER RIEPILOGO RACCOMANDAZIONI

Nei pazienti affetti da NSCLC non oncogene-addicted in progressione alla chemioterapia o chemioimmunoterapia di prima linea, può essere considerata la monochemioterapia con docetaxel o pemetrexed (per il pemetrexed limitatamente all'istologia non squamosa, se non utilizzato in prima linea).

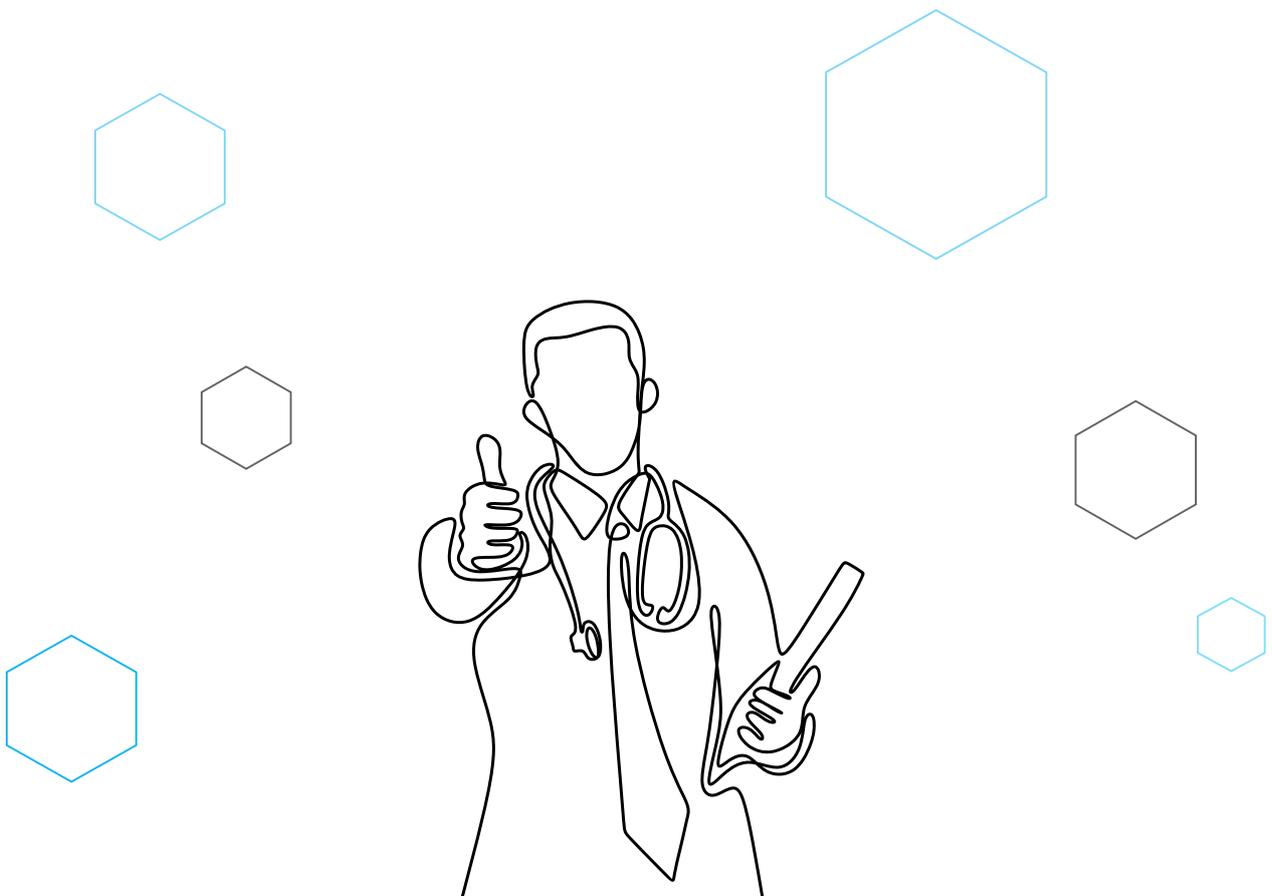
LIVELLO DI EVIDENZA IB
GRADO DI RACCOMANDAZIONE A

- In pazienti affetti da adenocarcinoma del polmone non oncogene-addicted in progressione alla terapia di prima linea, la combinazione di nintedanib a docetaxel può essere considerata soprattutto per i pazienti con malattia progredita entro i 9 mesi dall'inizio del trattamento di prima linea.*

LIVELLO DI EVIDENZA IB
GRADO DI RACCOMANDAZIONE C

- Nei pazienti affetti da NSCLC non oncogene-addicted in progressione alla terapia di prima linea, erlotinib, sebbene approvato, non dovrebbe essere considerato come un'opzione di trattamento.*

LIVELLO DI EVIDENZA IB
GRADO DI RACCOMANDAZIONE A





99

**LINEE GUIDA 2023 PER IL TRATTAMENTO DEL NSCLC
AVANZATO/METASTATICO, SENZA ALTERAZIONI
GENICHE DRIVER, NEL PAZIENTE ANZIANO E CON PS 2**





TRATTAMENTO DEL NSCLC AVANZATO/METASTATICO, SENZA ALTERAZIONI GENICHE DRIVER, NEL PAZIENTE ANZIANO E CON PS 2

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 [161]. 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 [162]. Un altro aspetto da considerare è una ridotta funzionalità d'organo, soprattutto quella renale, epatica e midollare, che potrebbero determinare un incremento degli effetti collaterali correlati alla chemioterapia. A questo, vanno poi aggiunte le patologie concomitanti, soprattutto quelle cardiovascolari. Tutti fattori da tenere in considerazione per la scelta della chemioterapia della malattia metastatica poiché essa si avvale di regimi a base di platino con tutte le problematiche di tossicità ad esso correlate.

La chemioterapia con agente singolo è stato il primo approccio terapeutico all'anziano affetto da NSCLC metastatico. Infatti, il primo studio randomizzato di fase III mai condotto negli anziani, denominato ELVIS (Elderly Lung cancer Vinorelbine Italian Study), ha evidenziato su 161 pazienti che la vinorelbina (30 mg/m² al giorno 1 e 8 ogni 3 settimane) era in grado di migliorare la qualità di vita e la sopravvivenza rispetto alla sola terapia di supporto (sopravvivenza mediana 27 versus 21 settimane; p = 0.04) senza gravare sulla tossicità [163]. Al momento è stato condotto un solo studio randomizzato di fase III, che ha confrontato direttamente due monochemioterapie. In questo studio, la vinorelbina (25 mg/m², giorno 1 e 8, ogni 3 settimane) è stata confrontata con il docetaxel (60 mg/m², al giorno 1, ogni 3 settimane). Sono stati arruolati un totale di 182 pazienti. Il docetaxel ha riportato una risposta obiettiva (22.7% versus 9.9%; p = 0.019) e una PFS (5.4 versus 3.1 mesi; p < 0.001) statisticamente superiori alla vinorelbina. Inoltre, il docetaxel ha determinato una OS mediana migliore della vinorelbina (14.3 versus 9.9 mesi; p = 0.065) anche se non statisticamente significativa con la sopravvivenza ad un anno del 58.6% e del 36.7%, rispettivamente. La principale tossicità è stata la neutropenia di grado 3-4 (82.9% per il docetaxel e 69.3% per la vinorelbina; p = 0.031) [164]. Il più ampio studio randomizzato di fase III mai condotto nei pazienti anziani affetti da NSCLC avanzato è lo studio MILES (Multicenter Italian Lung Cancer in the Elderly Study) che ha randomizzato oltre 700 pazienti a ricevere la combinazione di gemcitabina (1000 mg/m²) + vinorelbina (25 mg/m²), somministrate al giorno 1 e 8 ogni 3 settimane, versus una monochemioterapia con gemcitabina (1200 mg/m², giorno 1 e 8, ogni 3 settimane) oppure vinorelbina (30 mg/m², al giorno 1 e 8, ogni 3 settimane). Tale combinazione non ha mostrato alcun vantaggio in termini di risposte obiettive, tempo alla progressione, sopravvivenza mediana e qualità di vita rispetto alla terapia con agente singolo, differendo solo per il profilo di tossicità che nel complesso è stato accettabile [165]. Pertanto, la monochemioterapia con farmaco di terza generazione è raccomandata nei pazienti anziani affetti da NSCLC avanzato. La scelta dell'agente singolo dovrebbe essere basata sul profilo di tossicità del farmaco, sulla farmacocinetica e sulle comorbidità del paziente da trattare.

I primi dati sulla terapia a base di platino nei pazienti anziani con NSCLC in fase avanzata provengono da analisi retrospettive di grandi studi randomizzati. Tre studi randomizzati di fase III prospettici hanno testato combinazioni a base di platino in pazienti con età > 70 anni. Complessivamente questi studi hanno sottolineato che l'approccio terapeutico ai pazienti



anziani mediante schemi a base di platino con dosi piene, normalmente impiegate anche per pazienti più giovani, pur non riportando risultati particolarmente interessanti risultano anche gravati di importanti tossicità [166-168]. Pertanto, è auspicabile ristudiare schemi a base di platino nuovamente nella popolazione anziana. Diversi studi clinici, prospettici, di fase II, dedicati specificamente alla popolazione anziana, hanno testato combinazioni di platino con farmaci di terza generazione (vinorelbina, gemcitabina, taxani) esplorando schemi innovativi e dosi attenuate di platino. I risultati cumulativi di due studi di fase III, denominati MILES 3 e 4, di confronto tra cisplatino in combinazione con pemetrexed, nell'istologia non squamosa, o con gemcitabina versus pemetrexed o gemcitabina come agente singolo, a fronte di un vantaggio in PFS (HR 0.76; $p = 0.005$) e risposte obiettive (15.5% versus 8.5%; $p = 0.02$) a favore degli schemi a base di cisplatino, non ha riportato alcuna differenza in OS (HR 0.86; $P = 0.14$) con un peggioramento del profilo di tossicità [169]. Pertanto, solo in pazienti anziani ben selezionati con un buon performance status (PS) e senza patologie concomitanti maggiori una combinazione a base di platino con dosi attenuate potrebbe essere una valida opzione terapeutica.

Una consensus di esperti sull'argomento ha individuato dei fattori considerati rilevanti per definire lo stato generale del paziente: età, performance status, funzionalità renale, cardiopatia, accidenti vascolari cerebrali, ipertensione non controllata, neuropatia, perdita dell'udito, metastasi cerebrali sintomatiche, disturbi psichiatrici severi, assenza del supporto di un badante. Sulla valutazione di questi fattori è stato tracciato un algoritmo che può essere di aiuto nella pratica clinica consentendo di suddividere i pazienti con NSCLC "unfit" in tre gruppi principali: pazienti non suscettibili di un trattamento con regimi contenenti cisplatino; pazienti non suscettibili di un trattamento con regimi contenenti carboplatino; pazienti non suscettibili di un trattamento con monochemioterapia [170].

Per quanto riguarda la combinazione di chemio-immunoterapia, non esistono studi clinici randomizzati pubblicati che ne valutino il profilo di efficacia e sicurezza nella popolazione anziana. Tuttavia, dati di real-world sulla monoterapia con immunoterapia sembrano supportarne l'utilizzo in anziani "fit", in assenza di controindicazioni cliniche [171]. In merito a tale argomento, un expert panel meeting di AIOT ha confermato che l'età non è di per sé una limitazione per il trattamento con immunoterapia, laddove l'età deve infatti essere considerata come un surrogato di una potenziale fragilità. Complessivamente, l'efficacia della immunoterapia nella popolazione anziana è supportata dalle evidenze, così come la buona tollerabilità per quanto riguarda la monoterapia. Al contrario, relativamente alla chemio-immunoterapia, la tollerabilità è limitata principalmente dalla tossicità dei componenti chemioterapici delle terapie di combinazione [172].

La classificazione del (PS) dei pazienti oncologici proposta dall'Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG), ampiamente adottata in tutto il mondo, definisce PS 2 come pazienti sintomatici e costretti a letto, anche se per meno del 50% della giornata [173]. Tali pazienti rappresentano una significativa proporzione dei casi di carcinoma del polmone non a piccole cellule (NSCLC) avanzato, già alla diagnosi, sia a causa dei sintomi legati alla malattia sia per la presenza di patologie concomitanti sintomatiche [174]. I pazienti con PS 2 hanno una prognosi nettamente peggiore rispetto a quelli che alla diagnosi presentano un PS migliore: la sopravvivenza mediana è, infatti, nell'ordine di 3-5 mesi, con una percentuale di sopravvissuti a 12 mesi inferiore al 20% [175]. Il sottogruppo di pazienti con PS 2 è sicuramente sottorappresentato nella popolazione di pazienti inseriti in sperimentazione clinica, e questo, ad oggi, pregiudica moltissimo la forza delle raccomandazioni possibili per questo tipo di pazienti [176]. Ad esclusione di due studi randomizzati pubblicati nel 2013, la maggior parte delle evidenze disponibili sul trattamento di questa categoria



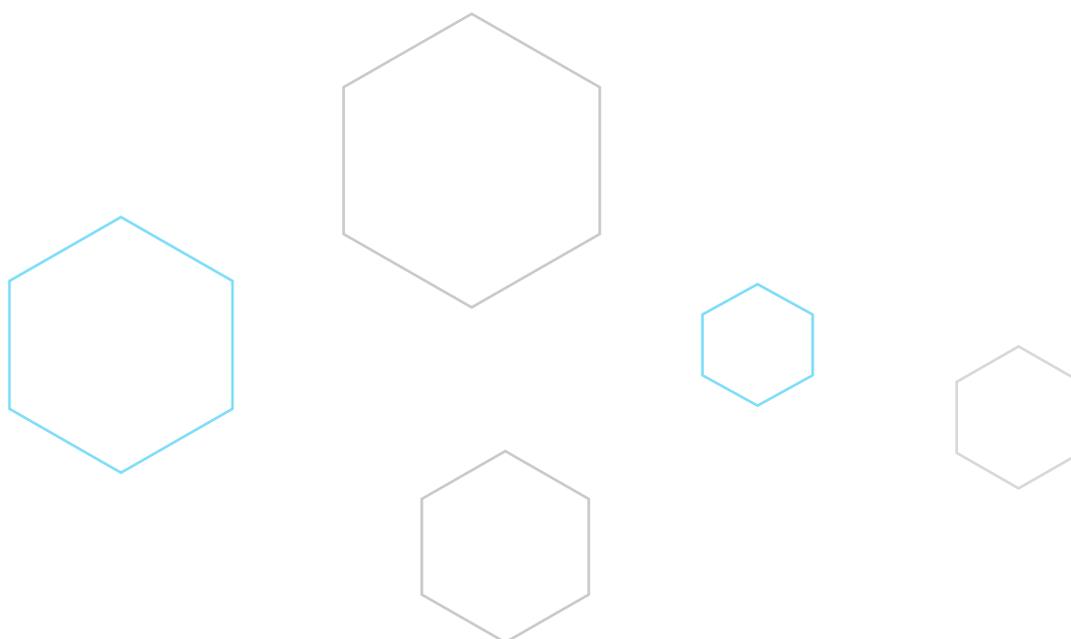
di pazienti, è basata sulle analisi del limitato sottogruppo di pazienti con PS 2 inseriti in studi non dedicati a tale popolazione, ma in cui i pazienti PS 2 erano eleggibili insieme con i pazienti considerati "fit" (PS 0-1). Naturalmente, l'analisi di tali sottogruppi è confusa da un inevitabile "bias" di selezione, e un'evidenza più solida può venire solo da studi dedicati [176]. Il primo studio comparava il trattamento con carboplatino e pemetrexed al solo pemetrexed come prima linea di terapia, per i pazienti con NSCLC e PS 2, con obiettivo primario la sopravvivenza (OS). I risultati hanno evidenziato che l'ORR era 23.8% vs. 10.3% ($p = 0.32$) a favore della combinazione. I risultati in sopravvivenza hanno confermato la maggiore efficacia della doppietta verso la monoterapia: sopravvivenza libera da progressione (PFS) mediana 5.8 vs. 2.8 (HR, 0.46; 95% CI, 0.35 to 0.63; $P < .001$); OS mediana 9.3 vs. 5.3 mesi (HR, 0.62; 95% CI, 0.46 to 0.83; $P = .001$). Il profilo di tossicità ha evidenziato una maggiore incidenza di anemia nel braccio di combinazione. Questo studio ha confermato che i pazienti con ECOG PS 2 possono beneficiare di un trattamento con doppietta a base di platino in prima linea, con miglioramento statisticamente significativo in ORR, PFS ed OS [177]. Il secondo studio, il CAPPA-2, aveva come obiettivo primario quello di valutare la differenza in efficacia tra il trattamento standard con gemcitabina 1200 mg/mq q1,8 q 21 ed il braccio sperimentale con cisplatino 60 mg/mq e gemcitabina 1000 mg/mq 1,8 q 21. I risultati ottenuti su 57 pazienti, hanno dimostrato che i pazienti trattati con l'associazione di cisplatino e gemcitabina hanno avuto un miglioramento in PFS (mediana 1.7 vs. 3.3 mesi, HR 0.49, 95% CI 0.27-0.89, $p=0.017$), in OS (mediana 3.0 mesi vs. 5.9 con cisplatino gemcitabina HR 0.52, 95% CI 0.28-0.98, $p=0.039$) ed in tasso di risposta (4% vs. 18% $p=0.19$) [178]. Pur non esistendo ulteriori studi dedicati ai pazienti con PS 2 che abbiano dimostrato l'efficacia della chemioterapia rispetto alla sola terapia di supporto, un'importante evidenza in tal senso veniva già dalla metanalisi del 1995, che ha dimostrato per i pazienti con NSCLC avanzato un significativo beneficio per la chemioterapia (in particolare per la chemioterapia contenente platino) rispetto alla sola terapia di supporto, in termini di prolungamento della sopravvivenza globale [127, 179]. L'analisi per sottogruppi in base al PS confermava il beneficio del trattamento contenente platino sia per i pazienti con buon PS che per quelli con PS scaduto. Va sottolineato però che la chemioterapia contenente platino, è comunque associata ad una tossicità non trascurabile, e probabilmente tale da non rendere fattibile il trattamento in molti pazienti che presentino condizioni scadute. Naturalmente, la prognosi assoluta dei pazienti con PS 2 si conferma peggiore rispetto ai pazienti in migliori condizioni, essendo la proporzione di pazienti vivi a 1 anno nel gruppo trattato con chemioterapia pari al 34%, 26% e 14%, rispettivamente nei pazienti con PS 0, 1 e 2.

Numerosi farmaci di terza generazione (vinorelbina, gemcitabina, docetaxel, paclitaxel), che quando somministrati come agenti singoli sono sicuramente caratterizzati da un profilo di tollerabilità migliore rispetto alla polichemioterapia contenente platino, hanno dimostrato, in studi randomizzati, vantaggio in termini di sopravvivenza globale e/o qualità di vita rispetto alla sola terapia di supporto [163, 179, 180]. Pur ribadendo che nessuno di questi studi era dedicato ai pazienti con PS 2, la mono-chemioterapia con un farmaco di terza generazione appare quindi, per questi pazienti, un trattamento efficace e fattibile in termini di tollerabilità. La scelta del farmaco specifico dovrebbe essere basata sul profilo di tossicità e sul tipo di comorbidità presentate dal paziente. Dati a sostegno dell'impiego di una combinazione a 2 farmaci contenente carboplatino vengono dall'analisi per sottogruppi di uno studio CALGB (Cancer And Leukemia Group B) di confronto tra carboplatino + paclitaxel versus paclitaxel da solo [181]. Tale studio prevedeva l'inclusione di pazienti con PS compreso tra 0 e 2. In particolare, 107 pazienti (il 18% della popolazione in studio) presentavano PS 2. La combinazione di carboplatino e paclitaxel ha prodotto, nel sottogruppo di pazienti con PS 2, un beneficio statisticamente



significativo in termini di sopravvivenza globale rispetto al paclitaxel da solo. La combinazione era associata, come prevedibile, ad un rischio più elevato di tossicità ematologica, di nausea e/o vomito e di tossicità severa in generale. In conclusione, pur essendo dimostrata l'efficacia della chemioterapia anche nei pazienti con PS 2, esistono poche dimostrazioni solide, ovvero ottenute in studi dedicati, dell'opportunità - in termini di rapporto rischio/beneficio - di somministrare a questi pazienti la poli-chemioterapia contenente platino, che rappresenta invece il trattamento standard per i pazienti "fit".

Le evidenze sull'utilizzo della immunoterapia nei pazienti con PS 2 sono ancor più limitate, poiché i pazienti con queste caratteristiche cliniche non sono stati inclusi nei principali studi clinici con immunoterapici. Sebbene lo studio PePS 2 abbia valutato positivamente la tollerabilità e l'attività di pembrolizumab in pazienti con ECOG PS2, solamente 9/60 pazienti inclusi in questo studio hanno ricevuto il trattamento in prima linea [182]. Inoltre, diversi studi di real-world sull'utilizzo di immunoterapia in linee successive, evidenziano una OS dimezzata per i pazienti con PS 2 rispetto a quelli con PS 0-1 [183-185]. Di notevole interesse una recente evidenza relativa ai pazienti con NSCLC avanzato con PD-L1 iperespresso e PS2 trattati con pembrolizumab nel setting di prima linea, dove è emerso che i pazienti con PS2 correlato al carico di malattia avevano outcomes nettamente peggiori sia in termini di OS che PFS rispetto a coloro con PS2 determinato dalle comorbidità [186]. Inoltre, sempre più studi retrospettivi stanno evidenziando come il PS 2 sia, insieme ad altre caratteristiche cliniche, un fattore prognostico negativo indipendente per il trattamento con monoimmunoterapia di prima linea, essendo anche associato ad effetti detrimentali quali morti precoci, progressioni precoci e iperprogressione [187-189]. Anche in questo setting, AIOT ha riunito un panel di esperti per definire delle opinioni condivise. Gli esperti hanno concluso che le limitate evidenze sono a favore di una buona tollerabilità della monoimmunoterapia nei pazienti con NSCLC PS 2. Tuttavia, un alert sulla tollerabilità è stato posto sulle terapie di combinazione, principalmente in relazione alle chemioterapie associate ed alla aggiunta degli anti-CTLA4. Gli esperti hanno inoltre concluso che l'efficacia della immunoterapia può complessivamente essere ipotizzata nel setting del PS2, che tuttavia rimane una categoria prognosticamente sfavorevole rispetto ai pazienti con PS 0-1 [190].





RACCOMANDAZIONI

- *Nei pazienti affetti da NSCLC avanzato, non oncogene-addicted, e PS 2, la chemioterapia produce un beneficio rispetto alla sola terapia di supporto in termini di sopravvivenza globale e qualità di vita. Tali pazienti sono pertanto candidati a ricevere un trattamento chemioterapico di I linea.*

LIVELLO DI EVIDENZA IB
GRADO DI RACCOMANDAZIONE A

- *Per i pazienti anziani fragili con PS 2 affetti da NSCLC avanzato, non oncogene-addicted, e senza patologie concomitanti che ne controindichino l'impiego, nella pratica clinica una mono-chemioterapia con un farmaco di III generazione appare la scelta preferibile. Combinazioni contenenti platino (carboplatino oppure dosi ridotte di cisplatino) rappresentano una possibile alternativa.*

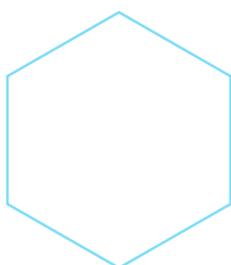
LIVELLO DI EVIDENZA IIB
GRADO DI RACCOMANDAZIONE B

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

LIVELLO DI EVIDENZA IB
GRADO DI RACCOMANDAZIONE B

- *Nei pazienti fragili, PS 2, affetti da NSCLC non oncogene-addicted con espressione di PD-L1 \geq 50%, l'indicazione ad un trattamento monoimmunoterapico in prima linea è raccomandato. Nei pazienti con PD-L1 < 50%, le combinazioni di chemio-immunoterapia devono essere valutate caso per caso, anche in base al profilo di tossicità.*

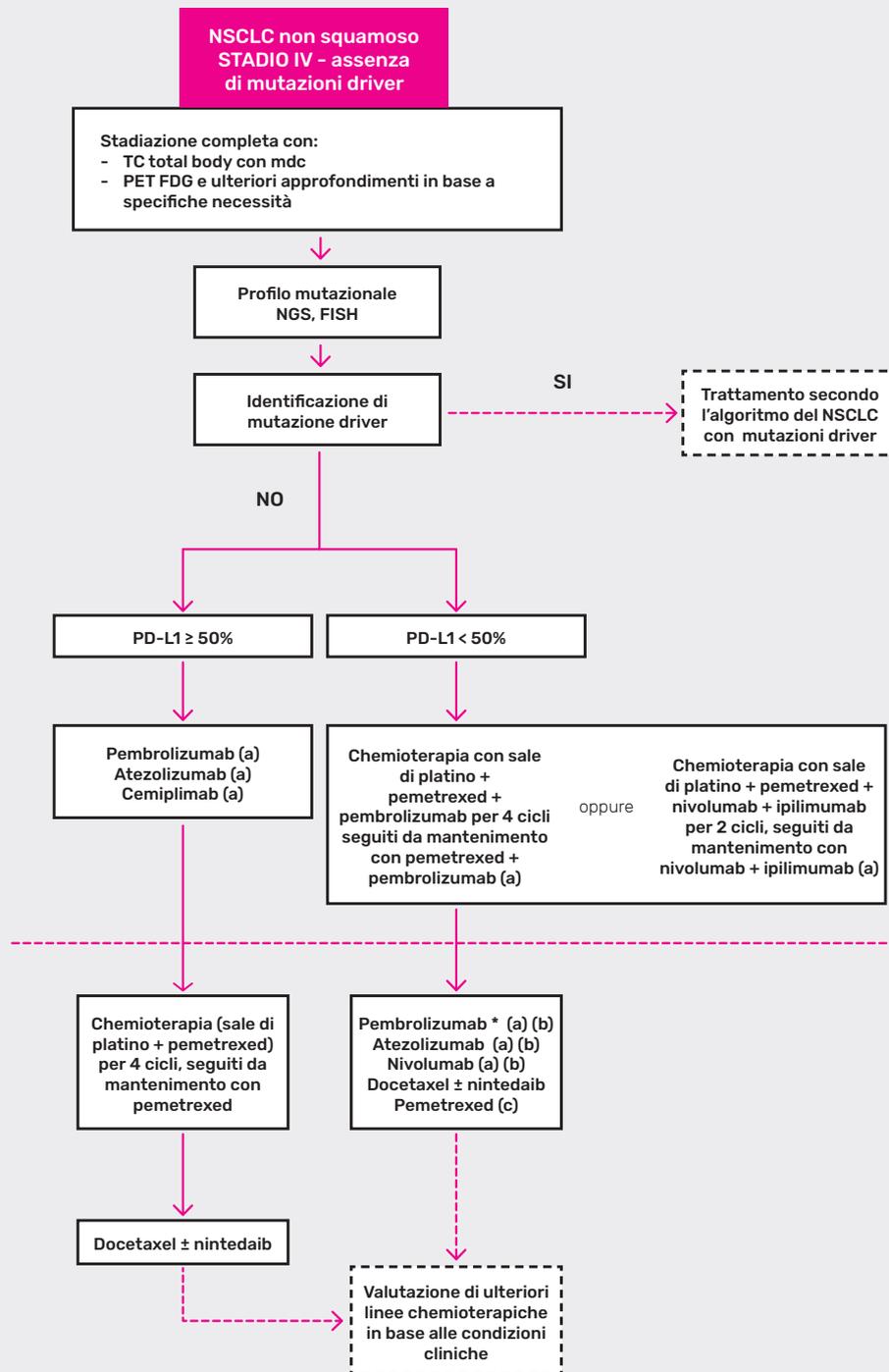
LIVELLO DI EVIDENZA III
GRADO DI RACCOMANDAZIONE B





ALGORITMO DI TRATTAMENTO NEL NSCLC STADIO IV NON DRIVER

a.



* se PD-L1 ≥ 1%

(a) in assenza di controindicazioni alla immunoterapia

(b) Se non utilizzata immunoterapia in prima linea

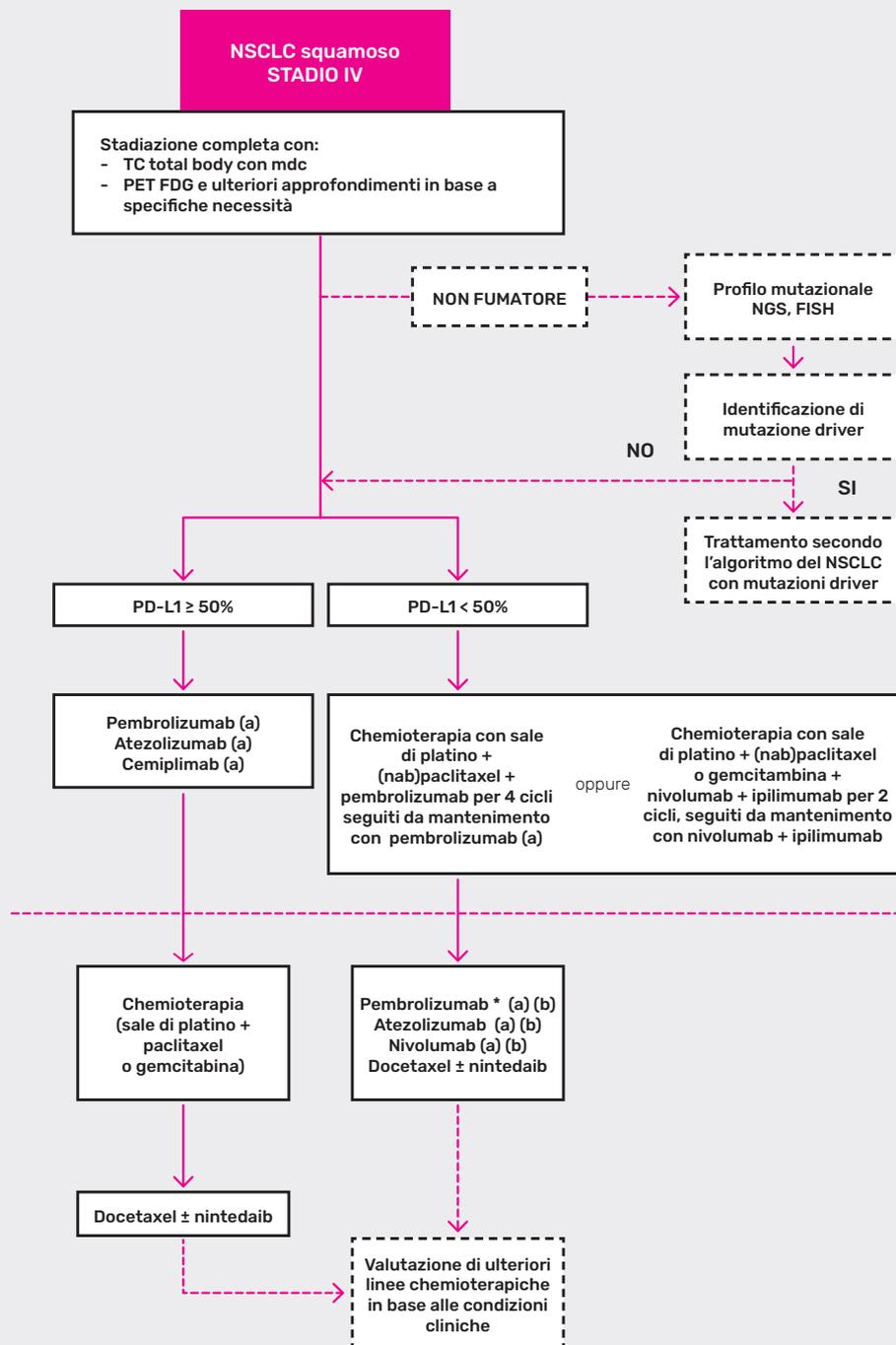
(c) Se non utilizzato nella doppietta di prima linea

N.B.: considerare monochemioterapia o doppietta con sale di platino a dosaggi personalizzati nei pazienti anziani e fragili con PS 2



ALGORITMO DI TRATTAMENTO NEL NSCLC STADIO IV NON DRIVER

b.



*se PD-L1 ≥ 1%

(a) in assenza di controindicazioni alla immunoterapia

N.B. considerare monochemioterapia o doppietta con sale di platino a dosaggi personalizzati nei pazienti anziani e fragili con PS 2



BIBLIOGRAFIA

1. Mok, T.S., et al., Gefitinib or carboplatin-paclitaxel in pulmonary adenocarcinoma. *N Engl J Med*, 2009. **361**(10): p. 947-57.
2. Fukuoka, M., et al., Biomarker analyses and final overall survival results from a phase III, randomized, open-label, first-line study of gefitinib versus carboplatin/paclitaxel in clinically selected patients with advanced non-small-cell lung cancer in Asia (IPASS). *J Clin Oncol*, 2011. **29**(21): p. 2866-74.
3. Maemondo, M., et al., Gefitinib or chemotherapy for non-small-cell lung cancer with mutated EGFR. *N Engl J Med*, 2010. **362**(25): p. 2380-8.
4. Inoue, A., et al., Updated overall survival results from a randomized phase III trial comparing gefitinib with carboplatin-paclitaxel for chemo-naïve non-small cell lung cancer with sensitive EGFR gene mutations (NEJ002). *Ann Oncol*, 2013. **24**(1): p. 54-9.
5. Mitsudomi, T., et al., Gefitinib versus cisplatin plus docetaxel in patients with non-small-cell lung cancer harbouring mutations of the epidermal growth factor receptor (WJTOG3405): an open label, randomised phase 3 trial. *Lancet Oncol*, 2010. **11**(2): p. 121-8.
6. Rosell, R., et al., Erlotinib versus standard chemotherapy as first-line treatment for European patients with advanced EGFR mutation-positive non-small-cell lung cancer (EURTAC): a multicentre, open-label, randomised phase 3 trial. *Lancet Oncol*, 2012. **13**(3): p. 239-46.
7. Zhou, C., et al., Erlotinib versus chemotherapy as first-line treatment for patients with advanced EGFR mutation-positive non-small-cell lung cancer (OPTIMAL, CTONG-0802): a multicentre, open-label, randomised, phase 3 study. *Lancet Oncol*, 2011. **12**(8): p. 735-42.
8. Wu, Y.L., et al., First-line erlotinib versus gemcitabine/cisplatin in patients with advanced EGFR mutation-positive non-small-cell lung cancer: analyses from the phase III, randomized, open-label, ENSURE study. *Ann Oncol*, 2015. **26**(9): p. 1883-1889.
9. Sequist, L.V., et al., Phase III study of afatinib or cisplatin plus pemetrexed in patients with metastatic lung adenocarcinoma with EGFR mutations. *J Clin Oncol*, 2013. **31**(27): p. 3327-34.
10. Yang, J.C., et al., Symptom control and quality of life in LUX-Lung 3: a phase III study of afatinib or cisplatin/pemetrexed in patients with advanced lung adenocarcinoma with EGFR mutations. *J Clin Oncol*, 2013. **31**(27): p. 3342-50.
11. Wu, Y.L., et al., Afatinib versus cisplatin plus gemcitabine for first-line treatment of Asian patients with advanced non-small-cell lung cancer harbouring EGFR mutations (LUX-Lung 6): an open-label, randomised phase 3 trial. *Lancet Oncol*, 2014. **15**(2): p. 213-22.
12. Yang, J.C., et al., Afatinib versus cisplatin-based chemotherapy for EGFR mutation-positive lung adenocarcinoma (LUX-Lung 3 and LUX-Lung 6): analysis of overall survival data from two randomised, phase 3 trials. *Lancet Oncol*, 2015. **16**(2): p. 141-51.
13. Park, K., et al., Afatinib versus gefitinib as first-line treatment of patients with EGFR mutation-positive non-small-cell lung cancer (LUX-Lung 7): a phase 2B, open-label, randomised controlled trial. *Lancet Oncol*, 2016. **17**(5): p. 577-89.
14. Paz-Ares, L., et al., Afatinib versus gefitinib in patients with EGFR mutation-positive advanced non-small-cell lung cancer: overall survival data from the phase IIb LUX-Lung 7 trial. *Ann Oncol*, 2017. **28**(2): p. 270-277.
15. Wu, Y.L., et al., Dacomitinib versus gefitinib as first-line treatment for patients with EGFR-mutation-positive non-small-cell lung cancer (ARCHER 1050): a randomised, open-label, phase 3 trial. *Lancet Oncol*, 2017. **18**(11): p. 1454-1466.
16. Mok, T.S., et al., Improvement in Overall Survival in a Randomized Study That Compared Dacomitinib With Gefitinib in Patients With Advanced Non-Small-Cell Lung Cancer and EGFR-Activating Mutations. *J Clin Oncol*, 2018. **36**(22): p. 2244-2250.
17. Seto, T., et al., Erlotinib alone or with bevacizumab as first-line therapy in patients with advanced non-squamous non-small-cell lung cancer harbouring EGFR mutations (JO25567): an open-label, randomised, multicentre, phase 2 study. *Lancet Oncol*, 2014. **15**(11): p. 1236-44.
18. Rosell, R., et al., Erlotinib and bevacizumab in patients with advanced non-small-cell lung cancer and activating EGFR mutations (BELIEF): an international, multicentre, single-arm, phase 2 trial. *Lancet Respir Med*, 2017. **5**(5): p. 435-444.
19. Nakagawa, K., et al., Ramucirumab plus erlotinib in patients with untreated, EGFR-mutated, advanced non-small-cell lung cancer (RELAY): a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet Oncol*, 2019. **20**(12): p. 1655-1669.
20. Mok, T.S., et al., Osimertinib or Platinum-Pemetrexed in EGFR T790M-Positive Lung Cancer. *New England Journal of Medicine*, 2016. **376**(7): p. 629-640.
21. Soria, J.-C., et al., Osimertinib in Untreated EGFR-Mutated Advanced Non-Small-Cell Lung Cancer. *New England Journal of Medicine*, 2017. **378**(2): p. 113-125.
22. Ramalingam, S.S., et al., Overall Survival with Osimertinib in Untreated, EGFR-Mutated Advanced NSCLC. *N Engl J Med*, 2020. **382**(1): p. 41-50.



23. Gristina, V., et al., The significance of epidermal growth factor receptor uncommon mutations in non-small cell lung cancer: A systematic review and critical appraisal. *Cancer Treatment Reviews*, 2020. **85**: p. 101994.
24. Passaro, A., et al., Recent Advances on the Role of EGFR Tyrosine Kinase Inhibitors in the Management of NSCLC With Uncommon, Non Exon 20 Insertions, EGFR Mutations. *Journal of Thoracic Oncology*, 2020.
25. Yang, J.C., et al., Clinical activity of afatinib in patients with advanced non-small-cell lung cancer harbouring uncommon EGFR mutations: a combined post-hoc analysis of LUX-Lung 2, LUX-Lung 3, and LUX-Lung 6. *Lancet Oncol*, 2015. **16**(7): p. 830-8.
26. Cho, J.H., et al., Osimertinib for Patients With Non-Small-Cell Lung Cancer Harboring Uncommon EGFR Mutations: A Multicenter, Open-Label, Phase II Trial (KCSG-LU15-09). *J Clin Oncol*, 2020. **38**(5): p. 488-495.
27. Zhou, C., et al., OA04.03 Mobocertinib in NSCLC With EGFR Exon 20 Insertions: Results From EXCLAIM and Pooled Platinum-Pretreated Patient Populations. *Journal of Thoracic Oncology*, 2021. **16**(3, Supplement): p. S108.
28. Riely, G.J., et al., 1261MO Updated results from a phase I/II study of mobocertinib (TAK-788) in NSCLC with EGFR exon 20 insertions (exon20ins). *Annals of Oncology*, 2020. **31**: p. S815-S816.
29. Yun, J., et al., Antitumor Activity of Amivantamab (JNJ-61186372), an EGFR-MET Bispecific Antibody, in Diverse Models of EGFR Exon 20 Insertion-Driven NSCLC. *Cancer Discov*, 2020. **10**(8): p. 1194-1209.
30. Park, K., et al., Amivantamab (JNJ-61186372), an anti-EGFR-MET bispecific antibody, in patients with EGFR exon 20 insertion (exon20ins)-mutated non-small cell lung cancer (NSCLC). *Journal of Clinical Oncology*, 2020. **38**(15_suppl): p. 9512-9512.
31. Janne, P.A., et al., AZD9291 in EGFR inhibitor-resistant non-small-cell lung cancer. *N Engl J Med*, 2015. **372**(18): p. 1689-99.
32. Yang, J.C., et al., Osimertinib in Pretreated T790M-Positive Advanced Non-Small-Cell Lung Cancer: AURA Study Phase II Extension Component. *J Clin Oncol*, 2017. **35**(12): p. 1288-1296.
33. Goss, G., et al., Osimertinib for pretreated EGFR Thr790Met-positive advanced non-small-cell lung cancer (AURA2): a multicentre, open-label, single-arm, phase 2 study. *The Lancet Oncology*, 2016. **17**(12): p. 1643-1652.
34. Papadimitrakopoulou, V.A., et al., Osimertinib versus platinum-pemetrexed for patients with EGFR T790M advanced NSCLC and progression on a prior EGFR-tyrosine kinase inhibitor: AURA3 overall survival analysis. *Ann Oncol*, 2020. **31**(11): p. 1536-1544.
35. Passaro A. et al. ESMO expert consensus statements on the management of EGFR mutant non-small-cell lung cancer. *Ann Oncol* 2022, May;33 (5):466-487
36. Mok T, et al. Nivolumab + chemotherapy versus chemotherapy in patients with EGFR-mutated metastatic non-small cell lung cancer with disease progression after EGFR tyrosine kinase inhibitors in CheckMate 722. Oral presentation at: ESMO Asia; Singapore; 2022
37. Yang J., et al. Pemetrexed and platinum with or without pembrolizumab for tyrosine kinase inhibitor (TKI)-resistant, EGFR-mutant, metastatic nonsquamous NSCLC: Phase 3 KEYNOTE-789 study. Oral presentation at: ASCO 2023
38. Nogami N., et al. IMpower150 Final Exploratory Analyses for Atezolizumab Plus Bevacizumab and Chemotherapy in Key NSCLC Patient Subgroups With EGFR Mutations or Metastases in the Liver or Brain. *J Thorac Oncol* 2022 Feb;17(2):309-323
39. Lu S., et al. Sintilimab plus bevacizumab biosimilar IBI305 and chemotherapy for patients with EGFR-mutated non-squamous non-small-cell lung cancer who progressed on EGFR tyrosine-kinase inhibitor therapy (ORIENT-31): first interim results from a randomised, double-blind, multicentre, phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2022 Sep;23(9):1167-1179
40. Passaro, A., et al., Overcoming therapy resistance in EGFR-mutant lung cancer. *Nature Cancer*, 2021.
41. Oxnard, G.R., et al., TATTON: a multi-arm, phase Ib trial of osimertinib combined with selumetinib, savolitinib, or durvalumab in EGFR-mutant lung cancer. *Annals of Oncology*, 2020. **31**(4): p. 507-516.
42. Mazieres J., et al. LBA52 - Tepotinib + osimertinib for EGFRm NSCLC with MET amplification (METamp) after progression on first-line (1L) osimertinib: Initial results from the INSIGHT 2 study. Oral presentation at: ESMO 2022
43. Ahn MJ, et al., EP08.02-140 MET Biomarker-based Preliminary Efficacy Analysis in SAVANNAH: savolitinib+osimertinib in EGFRm NSCLC Post-Osimertinib. Presented at: WCLC 2022
44. Janne P., et al. Efficacy and Safety of Patritumab Deruxtecan (HER3-DXd) in EGFR Inhibitor-Resistant, EGFR-Mutated Non-Small Cell Lung Cancer. *Cancer Discov* 2022 Jan;12(1): 74-89
45. Weickhardt, A.J., et al., Local ablative therapy of oligoprogressive disease prolongs disease control by tyrosine kinase inhibitors in oncogene-addicted non-small-cell lung cancer. *J Thorac Oncol*, 2012. **7**(12): p. 1807-1814.
46. Yu, H.A., et al., Local therapy with continued EGFR tyrosine kinase inhibitor therapy as a treatment strategy in EGFR-mutant advanced lung cancers that have developed acquired resistance to EGFR tyrosine kinase inhibitors. *J Thorac Oncol*, 2013. **8**(3): p. 346-51.



47. Xu, Q., et al., First-line continual EGFR-TKI plus local ablative therapy demonstrated survival benefit in EGFR-mutant NSCLC patients with oligoprogressive disease. *J Cancer*, 2019. **10**(2): p. 522-529.
48. Mu, Y., et al., Clinical Modality of Resistance and Subsequent Management of Patients with Advanced Non-small Cell Lung Cancer Failing Treatment with Osimertinib. *Target Oncol*, 2019. **14**(3): p. 335-342.
49. Kwak, E.L., et al., Anaplastic lymphoma kinase inhibition in non-small-cell lung cancer. *N Engl J Med*, 2010. **363**(18): p. 1693-703.
50. Soda, M., et al., Identification of the transforming EML4-ALK fusion gene in non-small-cell lung cancer. *Nature*, 2007. **448**(7153): p. 561-6.
51. Antoniu, S.A., Crizotinib for EML4-ALK positive lung adenocarcinoma: a hope for the advanced disease? Evaluation of Kwak EL, Bang YJ, Camidge DR, et al. Anaplastic lymphoma kinase inhibition in non-small-cell lung cancer. *N Engl J Med* 2010;**363**(18):1693-703. *Expert Opin Ther Targets*, 2011. **15**(3): p. 351-3.
52. Shaw, A.T., et al., Crizotinib versus chemotherapy in advanced ALK-positive lung cancer. *N Engl J Med*, 2013. **368**(25): p. 2385-94.
53. Solomon, B.J., et al., First-line crizotinib versus chemotherapy in ALK-positive lung cancer. *N Engl J Med*, 2014. **371**(23): p. 2167-77.
54. Solomon, B.J., et al., Final Overall Survival Analysis From a Study Comparing First-Line Crizotinib Versus Chemotherapy in ALK-Mutation-Positive Non-Small-Cell Lung Cancer. *J Clin Oncol*, 2018. **36**(22): p. 2251-2258.
55. Soria, J.C., et al., First-line ceritinib versus platinum-based chemotherapy in advanced ALK-rearranged non-small-cell lung cancer (ASCEND-4): a randomised, open-label, phase 3 study. *Lancet*, 2017. **389**(10072): p. 917-929.
56. Nakagawa, K., et al., Final progression-free survival results from the J-ALEX study of alectinib versus crizotinib in ALK-positive non-small-cell lung cancer. *Lung Cancer*, 2020. **139**: p. 195-199.
57. Peters, S., et al., Alectinib versus Crizotinib in Untreated ALK-Positive Non-Small-Cell Lung Cancer. *N Engl J Med*, 2017. **377**(9): p. 829-838.
58. Mok, T., et al., Updated overall survival and final progression-free survival data for patients with treatment-naïve advanced ALK-positive non-small-cell lung cancer in the ALEX study. *Ann Oncol*, 2020. **31**(8): p. 1056-1064.
59. Camidge, D.R., et al., Brigatinib Versus Crizotinib in Advanced ALK Inhibitor-Naïve ALK-Positive Non-Small Cell Lung Cancer: Second Interim Analysis of the Phase III ALTA-1L Trial. *J Clin Oncol*, 2020. **38**(31): p. 3592-3603.
60. Shaw, A.T., et al., First-Line Lorlatinib or Crizotinib in Advanced ALK-Positive Lung Cancer. *New England Journal of Medicine*, 2020. **383**(21): p. 2018-2029.
61. Selvaggi, G., et al., ID:1882 Phase III Randomized Study of Ensartinib vs Crizotinib in Anaplastic Lymphoma Kinase (ALK) POSITIVE NSCLC Patients: eXalt3. *Journal of Thoracic Oncology*, 2020. **15**(10, Supplement): p. e41-e42.
62. Shaw, A.T., et al., Ceritinib in ALK-Rearranged Non-Small-Cell Lung Cancer. *New England Journal of Medicine*, 2014. **370**(13): p. 1189-1197.
63. Kim, D.W., et al., Activity and safety of ceritinib in patients with ALK-rearranged non-small-cell lung cancer (ASCEND-1): updated results from the multicentre, open-label, phase 1 trial. *Lancet Oncol*, 2016. **17**(4): p. 452-463.
64. Novello, S., et al., Alectinib versus chemotherapy in crizotinib-pretreated anaplastic lymphoma kinase (ALK)-positive non-small-cell lung cancer: results from the phase III ALUR study. *Ann Oncol*, 2018. **29**(6): p. 1409-1416.
65. Shaw, A.T., et al., Ceritinib versus chemotherapy in patients with ALK-rearranged non-small-cell lung cancer previously given chemotherapy and crizotinib (ASCEND-5): a randomised, controlled, open-label, phase 3 trial. *Lancet Oncol*, 2017. **18**(7): p. 874-886.
66. Cho, B.C., et al., ASCEND-8: A Randomized Phase 1 Study of Ceritinib, 450 mg or 600 mg, Taken with a Low-Fat Meal versus 750 mg in Fasted State in Patients with Anaplastic Lymphoma Kinase (ALK)-Rearranged Metastatic Non-Small Cell Lung Cancer (NSCLC). *J Thorac Oncol*, 2017. **12**(9): p. 1357-1367.
67. Huber, R.M., et al., Brigatinib in Crizotinib-Refractory ALK+ NSCLC: 2-Year Follow-up on Systemic and Intracranial Outcomes in the Phase 2 ALTA Trial. *J Thorac Oncol*, 2020. **15**(3): p. 404-415.
68. Shaw, A.T., et al., Lorlatinib in non-small-cell lung cancer with ALK or ROS1 rearrangement: an international, multicentre, open-label, single-arm first-in-man phase 1 trial. *Lancet Oncol*, 2017. **18**(12): p. 1590-1599.
69. Solomon, B.J., et al., Lorlatinib in patients with ALK-positive non-small-cell lung cancer: results from a global phase 2 study. *Lancet Oncol*, 2018. **19**(12): p. 1654-1667.
70. Shaw, A.T., et al., ALK Resistance Mutations and Efficacy of Lorlatinib in Advanced Anaplastic Lymphoma Kinase-Positive Non-Small-Cell Lung Cancer. *J Clin Oncol*, 2019. **37**(16): p. 1370-1379.



71. Davies, K.D., et al., Identifying and targeting ROS1 gene fusions in non-small cell lung cancer. *Clin Cancer Res*, 2012. **18**(17): p. 4570-9.
72. Shaw, A.T., et al., Crizotinib in ROS1-rearranged non-small-cell lung cancer. *N Engl J Med*, 2014. **371**(21): p. 1963-71.
73. Mazières, J., et al., Crizotinib therapy for advanced lung adenocarcinoma and a ROS1 rearrangement: results from the EUROS1 cohort. *J Clin Oncol*, 2015. **33**(9): p. 992-9.
74. Landi, L., et al., Crizotinib in MET-Deregulated or ROS1-Rearranged Pretreated Non-Small Cell Lung Cancer (METROS): A Phase II, Prospective, Multicenter, Two-Arms Trial. *Clin Cancer Res*, 2019. **25**(24): p. 7312-7319.
75. Moro-Sibilot, D., et al., Crizotinib in c-MET- or ROS1-positive NSCLC: results of the AcSé phase II trial. *Ann Oncol*, 2019. **30**(12): p. 1985-1991.
76. Long-Term Efficacy and Safety of Entrectinib in ROS1 Fusion-Positive NSCLC. *JTOCRR 2022 Jun*;3(6):100322
77. Cho, B.C., et al., MA11.07 Phase 1/2 TRIDENT-1 Study of Repotrectinib in Patients with ROS1+ or NTRK+ Advanced Solid Tumors. *Journal of Thoracic Oncology*, 2021. **16**(3, Supplement): p. S174-S175.
78. Yun, M.R., et al., Repotrectinib Exhibits Potent Antitumor Activity in Treatment-Naïve and Solvent-Front-Mutant ROS1-Rearranged Non-Small Cell Lung Cancer. *Clin Cancer Res*, 2020. **26**(13): p. 3287-3295.
79. Shaw, A.T., et al., Lorlatinib in advanced ROS1-positive non-small-cell lung cancer: a multicentre, open-label, single-arm, phase 1-2 trial. *Lancet Oncol*, 2019. **20**(12): p. 1691-1701.
80. Naoki, K., et al., Missense mutations of the BRAF gene in human lung adenocarcinoma. *Cancer Res*, 2002. **62**(23): p. 7001-3.
81. Planchard, D., et al., Dabrafenib in patients with BRAF(V600E)-positive advanced non-small-cell lung cancer: a single-arm, multicentre, open-label, phase 2 trial. *Lancet Oncol*, 2016. **17**(5): p. 642-50.
82. Planchard, D., et al., Dabrafenib plus trametinib in patients with previously untreated BRAF(V600E)-mutant metastatic non-small-cell lung cancer: an open-label, phase 2 trial. *Lancet Oncol*, 2017. **18**(10): p. 1307-1316.
83. Mazieres, J., et al., Immune checkpoint inhibitors for patients with advanced lung cancer and oncogenic driver alterations: results from the IMMUNOTARGET registry. *Ann Oncol*, 2019. **30**(8): p. 1321-1328.
84. Drilon, A., et al., Targeting MET in Lung Cancer: Will Expectations Finally Be MET? *J Thorac Oncol*, 2017. **12**(1): p. 15-26.
85. Drilon, A., et al., OA12.02 Updated Antitumor Activity of Crizotinib in Patients with MET Exon 14-Altered Advanced Non-Small Cell Lung Cancer. *Journal of Thoracic Oncology*, 2018. **13**(10): p. S348.
86. Camidge, D.R., et al., Crizotinib in Patients With MET-Amplified NSCLC. *J Thorac Oncol*, 2021.
87. Mazieres J., et al. Tepotinib treatment in Patients With MET Exon 14-Skipping Non-Small Cell Lung Cancer: Long-term Follow-up of the VISION Phase 2 Nonrandomized Clinical Trial. *JAMA Oncol*. Published online June 04, 2023.
88. Wolf, J., et al., Capmatinib in MET Exon 14-Mutated or MET-Amplified Non-Small-Cell Lung Cancer. *New England Journal of Medicine*, 2020. **383**(10): p. 944-957.
89. Drilon, A., et al., Efficacy of Selpercatinib in RET Fusion-Positive Non-Small-Cell Lung Cancer. *New England Journal of Medicine*, 2020. **383**(9): p. 813-824.
90. Griesinger F., et al., Safety and efficacy of pralsetinib in RET fusion-positive non-small-cell lung cancer including as first-line therapy: update from the ARROW trial. *Ann Oncol* 2022 Nov; **33** (11): 1168-1178.
91. Demetri G. et al., Updated Integrated Analysis of the Efficacy and Safety of Entrectinib in Patients With NTRK Fusion-Positive Solid Tumors. *Clin Can Res* 2022 Apr1; **28**(7): 1302-1312.
92. Drilon A. Efficacy and Safety of Larotrectinib in Patients With Tropomyosin Receptor Kinase Fusion-Positive Lung Cancers. *JCO Precis Oncol* 2022 Jan; **6**:e2100418
93. Li BT, et al., Trastuzumab Deruxtecan in HER2-Mutant Non-Small-Cell Lung Cancer. *N Engl J Med* 2022; **386**:241-251
94. Nakagawa, K., et al., OA04.05 Trastuzumab Deruxtecan in HER2-Overexpressing Metastatic Non-Small Cell Lung Cancer: Interim Results of DESTINY-Lung01. *Journal of Thoracic Oncology*, 2021. **16**(3, Supplement): p. S109-S110.
95. Goto K., et al. LBA55 Trastuzumab deruxtecan (T-DXd) in patients (Pts) with HER2-mutant metastatic non-small cell lung cancer (NSCLC): Interim results from the phase 2 DESTINY-Lung02 trial. Presented at ESMO 2022
96. Liu, S.V., et al., LBA61 First analysis of RAIN-701: Study of tarloxotinib in patients with non-small cell lung cancer (NSCLC) EGFR Exon 20 insertion, HER2-activating mutations & other solid tumours with NRG1/ERBB gene fusions. *Annals of Oncology*, 2020. **31**: p. S1189.



97. Socinski, M.A., et al., LBA60 ZENITH20, a multinational, multi-cohort phase II study of poziotinib in NSCLC patients with EGFR or HER2 exon 20 insertion mutations. *Annals of Oncology*, 2020. **31**: p. S1188.
98. Wang, Y., et al., HER2 exon 20 insertions in non-small-cell lung cancer are sensitive to the irreversible pan-HER receptor tyrosine kinase inhibitor pyrotinib. *Annals of Oncology*, 2019. **30**(3): p. 447-455.
99. Skoulidis, F. and J.V. Heymach, Co-occurring genomic alterations in non-small-cell lung cancer biology and therapy. *Nat Rev Cancer*, 2019. **19**(9): p. 495-509.
100. Moore, A.R., et al., RAS-targeted therapies: is the undruggable drugged? *Nature Reviews Drug Discovery*, 2020. **19**(8): p. 533-552.
101. Skoulidis F., et al., Sotorasib for Lung Cancers with KRAS p.G12C Mutation. *N Engl J Med* 2021; **384**:2371-2381.
102. Janne P., et al. Adagrasib in Non-Small-Cell Lung Cancer Harboring a KRASG12C Mutation. *N Engl J Med* 2022; **387**:120-131.
103. Schoenfeld, A.J., et al., Clinical and molecular correlates of PD-L1 expression in patients with lung adenocarcinomas. *Ann Oncol*, 2020. **31**(5): p. 599-608.
104. Addeo, A., et al., Immunotherapy in Non-small cell lung cancer harbouring driver mutations. *Cancer Treatment Reviews*, 2021: p. 102179.
105. Sun, L., et al., Association Between KRAS Variant Status and Outcomes With First-line Immune Checkpoint Inhibitor-Based Therapy in Patients With Advanced Non-Small-Cell Lung Cancer. *JAMA Oncology*, 2021.
106. Reck, M., et al., Pembrolizumab versus Chemotherapy for PD-L1-Positive Non-Small-Cell Lung Cancer. *N Engl J Med*, 2016. **375**(19): p. 1823-1833.
107. Reck, M., et al., Five-Year Outcomes With Pembrolizumab Versus Chemotherapy for Metastatic Non-Small-Cell Lung Cancer With PD-L1 Tumor Proportion Score \geq 50%. *Journal of Clinical Oncology*. **0**(0): p. JCO.21.00174.
108. Brahmer, J.R., et al., Health-related quality-of-life results for pembrolizumab versus chemotherapy in advanced, PD-L1-positive NSCLC (KEYNOTE-024): a multicentre, international, randomised, open-label phase 3 trial. *Lancet Oncol*, 2017. **18**(12): p. 1600-1609.
109. Herbst, R.S., et al., Atezolizumab for First-Line Treatment of PD-L1-Selected Patients with NSCLC. *New England Journal of Medicine*, 2020. **383**(14): p. 1328-1339.
110. Sezer, A., et al., Cemiplimab monotherapy for first-line treatment of advanced non-small-cell lung cancer with PD-L1 of at least 50%: a multicentre, open-label, global, phase 3, randomised, controlled trial. *Lancet*, 2021. **397**(10274): p. 592-604.
111. Gandhi, L., et al., Pembrolizumab plus Chemotherapy in Metastatic Non-Small-Cell Lung Cancer. *N Engl J Med*, 2018. **378**(22): p. 2078-2092.
112. Gadgeel, S., et al., Updated Analysis From KEYNOTE-189: Pembrolizumab or Placebo Plus Pemetrexed and Platinum for Previously Untreated Metastatic Nonsquamous Non-Small-Cell Lung Cancer. *J Clin Oncol*, 2020. **38**(14): p. 1505-1517.
113. Paz-Ares, L., et al., Pembrolizumab plus Chemotherapy for Squamous Non-Small-Cell Lung Cancer. *N Engl J Med*, 2018.
114. Paz-Ares, L., et al., A Randomized, Placebo-Controlled Trial of Pembrolizumab Plus Chemotherapy in Patients With Metastatic Squamous NSCLC: Protocol-Specified Final Analysis of KEYNOTE-407. *J Thorac Oncol*, 2020. **15**(10): p. 1657-1669.
115. Garassino MC., et al., Pembrolizumab Plus Pemetrexed and Platinum in Nonsquamous Non-Small-Cell Lung Cancer: 5-Year Outcomes From the Phase 3 KEYNOTE-189 Study. *J Clin Oncol*. 2023 Apr 10; **41**(11):1992-1998
116. Novello S., et al., Pembrolizumab Plus Chemotherapy in Squamous Non-Small-Cell Lung Cancer: 5-Year Update of the Phase III KEYNOTE-407 Study. *J Clin Oncol*. 2023 Apr 10; **41**(11):1999-2006.
117. West, H., et al., Atezolizumab in combination with carboplatin plus nab-paclitaxel chemotherapy compared with chemotherapy alone as first-line treatment for metastatic non-squamous non-small-cell lung cancer (IMpower130): a multicentre, randomised, open-label, phase 3 trial. *Lancet Oncol*, 2019. **20**(7): p. 924-937.
118. Gogishvili M., et al., Cemiplimab plus chemotherapy versus chemotherapy alone in non-small cell lung cancer: a randomized, controlled, double-blind phase 3 trial. *Nat Med* 28, 2374-2380 (2022)
119. Yang, Y., et al., Efficacy and Safety of Sintilimab Plus Pemetrexed and Platinum as First-Line Treatment for Locally Advanced or Metastatic Nonsquamous NSCLC: a Randomized, Double-Blind, Phase 3 Study (Oncology pRogram by InnovENT anti-PD-1-11). *J Thorac Oncol*, 2020. **15**(10): p. 1636-1646.
120. Zhou, C., et al., LBA56 ORIENT-12: Sintilimab plus gemcitabine and platinum (GP) as first-line (1L) treatment for locally advanced or metastatic squamous non-small-cell lung cancer (sqNSCLC). *Annals of Oncology*, 2020. **31**: p. S1186.



121. Hellmann, M.D., et al., Nivolumab plus Ipilimumab in Advanced Non-Small-Cell Lung Cancer. *N Engl J Med*, 2019. **381**(21): p. 2020-2031.
122. Paz-Ares, L., et al., First-line nivolumab plus ipilimumab combined with two cycles of chemotherapy in patients with non-small-cell lung cancer (CheckMate 9LA): an international, randomised, open-label, phase 3 trial. *Lancet Oncol*, 2021. **22**(2): p. 198-211.
123. Passaro, A., I. Attili, and F. de Marinis, CheckMate 9LA: broadening treatment options for patients with non-small-cell lung cancer. *Lancet Oncol*, 2021. **22**(2): p. 157-159.
124. Rizvi, N.A., et al., Durvalumab With or Without Tremelimumab vs Standard Chemotherapy in First-line Treatment of Metastatic Non-Small Cell Lung Cancer: The MYSTIC Phase 3 Randomized Clinical Trial. *JAMA Oncology*, 2020.
125. Leigh, N.B., et al., CCTG BR.34: A randomized trial of durvalumab and tremelimumab +/- platinum-based chemotherapy in patients with metastatic (Stage IV) squamous or nonsquamous non-small cell lung cancer (NSCLC). *Journal of Clinical Oncology*, 2020. **38**(15_suppl): p. 9502-9502.
126. Johnson ML, et al. Durvalumab With or Without Tremelimumab in Combination With Chemotherapy as First-Line Therapy for Metastatic Non-Small-Cell Lung Cancer: The Phase III POSEIDON Study. *Journal of Clinical Oncology* 41, no. **6** (February 20, 2023) 1213-1227
127. Chemotherapy in non-small cell lung cancer: a meta-analysis using updated data on individual patients from 52 randomised clinical trials. Non-small Cell Lung Cancer Collaborative Group. *BMJ*, 1995. 311(7010): p. 899-909.
128. Schiller, J.H., et al., Comparison of Four Chemotherapy Regimens for Advanced Non-Small-Cell Lung Cancer. *New England Journal of Medicine*, 2002. **346**(2): p. 92-98.
129. Kelly, K., et al., Randomized phase III trial of paclitaxel plus carboplatin versus vinorelbine plus cisplatin in the treatment of patients with advanced non--small-cell lung cancer: a Southwest Oncology Group trial. *J Clin Oncol*, 2001. **19**(13): p. 3210-8.
130. Scagliotti, G.V., et al., Phase III randomized trial comparing three platinum-based doublets in advanced non-small-cell lung cancer. *J Clin Oncol*, 2002. **20**(21): p. 4285-91.
131. Le Chevalier, T., et al., Efficacy of gemcitabine plus platinum chemotherapy compared with other platinum containing regimens in advanced non-small-cell lung cancer: a meta-analysis of survival outcomes. *Lung Cancer*, 2005. **47**(1): p. 69-80.
132. Douillard, J.Y., et al., Comparison of docetaxel- and vinca alkaloid-based chemotherapy in the first-line treatment of advanced non-small cell lung cancer: a meta-analysis of seven randomized clinical trials. *J Thorac Oncol*, 2007. **2**(10): p. 939-46.
133. Grossi, F., et al., Impact of third-generation drugs on the activity of first-line chemotherapy in advanced non-small cell lung cancer: a meta-analytical approach. *Oncologist*, 2009. **14**(5): p. 497-510.
134. Klastersky, J., et al., A randomized study comparing cisplatin or carboplatin with etoposide in patients with advanced non-small-cell lung cancer: European Organization for Research and Treatment of Cancer Protocol 07861. *J Clin Oncol*, 1990. **8**(9): p. 1556-62.
135. Rosell, R., et al., Phase III randomised trial comparing paclitaxel/carboplatin with paclitaxel/cisplatin in patients with advanced non-small-cell lung cancer: a cooperative multinational trial. *Ann Oncol*, 2002. **13**(10): p. 1539-49.
136. Zatloukal, P., et al., Gemcitabine plus cisplatin vs. gemcitabine plus carboplatin in stage IIIb and IV non-small cell lung cancer: a phase III randomized trial. *Lung Cancer*, 2003. **41**(3): p. 321-31.
137. Scagliotti, G.V., et al., Phase III study comparing cisplatin plus gemcitabine with cisplatin plus pemetrexed in chemotherapy-naive patients with advanced-stage non-small-cell lung cancer. *J Clin Oncol*, 2008. **26**(21): p. 3543-51.
138. Scagliotti, G., et al., The differential efficacy of pemetrexed according to NSCLC histology: a review of two Phase III studies. *Oncologist*, 2009. **14**(3): p. 253-63.
139. Socinski, M.A., et al., Weekly nab-paclitaxel in combination with carboplatin versus solvent-based paclitaxel plus carboplatin as first-line therapy in patients with advanced non-small-cell lung cancer: final results of a phase III trial. *J Clin Oncol*, 2012. **30**(17): p. 2055-62.
140. Rossi, A., et al., Six versus fewer planned cycles of first-line platinum-based chemotherapy for non-small-cell lung cancer: a systematic review and meta-analysis of individual patient data. *Lancet Oncol*, 2014. **15**(11): p. 1254-62.
141. Sandler, A., et al., Paclitaxel-carboplatin alone or with bevacizumab for non-small-cell lung cancer. *N Engl J Med*, 2006. **355**(24): p. 2542-50.
142. Reck, M., et al., Phase III trial of cisplatin plus gemcitabine with either placebo or bevacizumab as first-line therapy for nonsquamous non-small-cell lung cancer: AVAIL. *J Clin Oncol*, 2009. **27**(8): p. 1227-34.
143. Reck, M., et al., Overall survival with cisplatin-gemcitabine and bevacizumab or placebo as first-line therapy for nonsquamous non-small-cell lung cancer: results from a randomised phase III trial (AVAIL). *Ann Oncol*, 2010. **21**(9): p. 1804-1809.
144. Crinò, L., et al., Safety and efficacy of first-line bevacizumab-based therapy in advanced non-squamous non-small-cell lung cancer (SAiL, M019390): a phase 4 study. *Lancet Oncol*, 2010. 11(8): p. 733-40.



145. Ramalingam, S.S., et al., Pemetrexed, Bevacizumab, or the Combination As Maintenance Therapy for Advanced Nonsquamous Non-Small-Cell Lung Cancer: ECOG-ACRIN 5508. *J Clin Oncol*, 2019. **37**(26): p. 2360-2367.
146. Seto, T., et al., Randomized Phase III Study of Continuation Maintenance Bevacizumab With or Without Pemetrexed in Advanced Nonsquamous Non-Small-Cell Lung Cancer: COMPASS (WJOG5610L). *J Clin Oncol*, 2020. **38**(8): p. 793-803.
147. Paz-Ares, L.G., et al., PARAMOUNT: Final overall survival results of the phase III study of maintenance pemetrexed versus placebo immediately after induction treatment with pemetrexed plus cisplatin for advanced nonsquamous non-small-cell lung cancer. *J Clin Oncol*, 2013. **31**(23): p. 2895-902.
148. Brahmer, J., et al., Nivolumab versus Docetaxel in Advanced Squamous-Cell Non-Small-Cell Lung Cancer. *N Engl J Med*, 2015. **373**(2): p. 123-35.
149. Borghaei, H., et al., Nivolumab versus Docetaxel in Advanced Nonsquamous Non-Small-Cell Lung Cancer. *N Engl J Med*, 2015. **373**(17): p. 1627-39.
150. Borghaei, H., et al., Five-Year Outcomes From the Randomized, Phase III Trials CheckMate 017 and 057: Nivolumab Versus Docetaxel in Previously Treated Non-Small-Cell Lung Cancer. *Journal of Clinical Oncology*, 2021. **39**(7): p. 723-733.
151. Herbst, R.S., et al., Pembrolizumab versus docetaxel for previously treated, PD-L1-positive, advanced non-small-cell lung cancer (KEYNOTE-010): a randomised controlled trial. *Lancet*, 2016. **387**(10027): p. 1540-50.
152. Herbst, R.S., et al., Long-Term Outcomes and Retreatment Among Patients With Previously Treated, Programmed Death-Ligand 1-Positive, Advanced Non-Small-Cell Lung Cancer in the KEYNOTE-010 Study. *Journal of Clinical Oncology*, 2020. **38**(14): p. 1580-1590.
153. Rittmeyer, A., et al., Atezolizumab versus docetaxel in patients with previously treated non-small-cell lung cancer (OAK): a phase 3, open-label, multicentre randomised controlled trial. *Lancet*, 2017. **389**(10066): p. 255-265.
154. Shepherd, F.A., et al., Prospective randomized trial of docetaxel versus best supportive care in patients with non-small-cell lung cancer previously treated with platinum-based chemotherapy. *J Clin Oncol*, 2000. **18**(10): p. 2095-103.
155. Fossella, F.V., et al., Randomized phase III trial of docetaxel versus vinorelbine or ifosfamide in patients with advanced non-small-cell lung cancer previously treated with platinum-containing chemotherapy regimens. The TAX 320 Non-Small Cell Lung Cancer Study Group. *J Clin Oncol*, 2000. **18**(12): p. 2354-62.
156. Hanna, N., et al., Randomized phase III trial of pemetrexed versus docetaxel in patients with non-small-cell lung cancer previously treated with chemotherapy. *J Clin Oncol*, 2004. **22**(9): p. 1589-97.
157. Reck, M., et al., Docetaxel plus nintedanib versus docetaxel plus placebo in patients with previously treated non-small-cell lung cancer (LUME-Lung 1): a phase 3, double-blind, randomised controlled trial. *Lancet Oncol*, 2014. **15**(2): p. 143-55.
158. Gottfried, M., et al., Efficacy and Safety of Nintedanib Plus Docetaxel in Patients with Advanced Lung Adenocarcinoma: Complementary and Exploratory Analyses of the Phase III LUME-Lung 1 Study. *Target Oncol*, 2017. **12**(4): p. 475-485.
159. Shepherd, F.A., et al., Erlotinib in previously treated non-small-cell lung cancer. *N Engl J Med*, 2005. **353**(2): p. 123-32.
160. Passaro A., et al., Managing Resistance to Immune Checkpoint Inhibitors in Lung Cancer: Treatment and Novel Strategies. *J Clin Oncol*. 2022 Feb 20;40(6):598-610
161. 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.
162. Balducci, L., Geriatric oncology: challenges for the new century. *Eur J Cancer*, 2000. **36**(14): p. 1741-54.
163. Effects of vinorelbine on quality of life and survival of elderly patients with advanced non-small-cell lung cancer. The Elderly Lung Cancer Vinorelbine Italian Study Group. *J Natl Cancer Inst*, 1999. **91**(1): p. 66-72.
164. Kudoh, S., et al., Phase III study of docetaxel compared with vinorelbine in elderly patients with advanced non-small-cell lung cancer: results of the West Japan Thoracic Oncology Group Trial (WJTOG 9904). *J Clin Oncol*, 2006. **24**(22): p. 3657-63.
165. Gridelli, C., et al., Chemotherapy for elderly patients with advanced non-small-cell lung cancer: the Multicenter Italian Lung Cancer in the Elderly Study (MILES) phase III randomized trial. *J Natl Cancer Inst*, 2003. **95**(5): p. 362-72.
166. Quoix, E., et al., Carboplatin and weekly paclitaxel doublet chemotherapy compared with monotherapy in elderly patients with advanced non-small-cell lung cancer: IFCT-0501 randomised, phase 3 trial. *Lancet*, 2011. **378**(9796): p. 1079-88.
167. Abe, T., et al., Randomized phase III trial comparing weekly docetaxel plus cisplatin versus docetaxel monotherapy every 3 weeks in elderly patients with advanced non-small-cell lung cancer: the intergroup trial JCOG0803/WJOG4307L. *J Clin Oncol*, 2015. **33**(6): p. 575-81.



168. Biesma, B., et al., *Quality of life, geriatric assessment and survival in elderly patients with non-small-cell lung cancer treated with carboplatin-gemcitabine or carboplatin-paclitaxel: NVALT-3 a phase III study.* *Ann Oncol*, 2011. **22**(7): p. 1520-1527.
169. Gridelli, C., et al., *Cisplatin-Based First-Line Treatment of Elderly Patients With Advanced Non-Small-Cell Lung Cancer: Joint Analysis of MILES-3 and MILES-4 Phase III Trials.* *J Clin Oncol*, 2018. **36**(25): p. 2585-2592.
170. De Marinis, F., et al., *Treatment of Unfit Patients With Advanced Non-Small-Cell Lung Cancer: Definition Criteria According an Expert Panel.* *Clin Lung Cancer*, 2015. **16**(6): p. 399-405.
171. Grossi, F., et al., *Use of nivolumab in elderly patients with advanced squamous non-small-cell lung cancer: results from the Italian cohort of an expanded access programme.* *Eur J Cancer*, 2018. **100**: p. 126-134.
172. Gridelli C, et al. *Immunotherapy in the first-line treatment of elderly patients with advanced non-small-cell lung cancer: results of an International Experts Panel Meeting by the Italian Association of Thoracic Oncology (AIOT).* *ESMO Open*. 2023 Mar **23**(2):101192
173. Oken, M.M., et al., *Toxicity and response criteria of the Eastern Cooperative Oncology Group.* *Am J Clin Oncol*, 1982. **5**(6): p. 649-55.
174. Buccheri, G., D. Ferrigno, and M. Tamburini, *Karnofsky and ECOG performance status scoring in lung cancer: a prospective, longitudinal study of 536 patients from a single institution.* *Eur J Cancer*, 1996. **32a**(7): p. 1135-41.
175. Pirker, R., et al., *Prognostic factors in patients with advanced non-small cell lung cancer: data from the phase III FLEX study.* *Lung Cancer*, 2012. **77**(2): p. 376-82.
176. Gridelli, C., et al., *Treatment of advanced non-small-cell lung cancer patients with ECOG performance status 2: results of an European Experts Panel.* *Ann Oncol*, 2004. **15**(3): p. 419-26.
177. Zukin, M., et al., *Randomized phase III trial of single-agent pemetrexed versus carboplatin and pemetrexed in patients with advanced non-small-cell lung cancer and Eastern Cooperative Oncology Group performance status of 2.* *J Clin Oncol*, 2013. **31**(23): p. 2849-53.
178. Morabito, A., et al., *Randomized phase III trial of gemcitabine and cisplatin vs. gemcitabine alone in patients with advanced non-small cell lung cancer and a performance status of 2: the CAPPA-2 study.* *Lung Cancer*, 2013. **81**(1): p. 77-83.
179. *Chemotherapy in addition to supportive care improves survival in advanced non-small-cell lung cancer: a systematic review and meta-analysis of individual patient data from 16 randomized controlled trials.* *J Clin Oncol*, 2008. **26**(28): p. 4617-25.
180. Anderson, H., et al., *Gemcitabine plus best supportive care (BSC) vs BSC in inoperable non-small cell lung cancer--a randomized trial with quality of life as the primary outcome.* UK NSCLC Gemcitabine Group. *Non-Small Cell Lung Cancer. Br J Cancer*, 2000. **83**(4): p. 447-53.
181. Lilenbaum, R.C., et al., *Single-agent versus combination chemotherapy in advanced non-small-cell lung cancer: the cancer and leukemia group B (study 9730).* *J Clin Oncol*, 2005. **23**(1): p. 190-6.
182. Middleton, G., et al., *Pembrolizumab in patients with non-small-cell lung cancer of performance status 2 (PePS2): a single arm, phase 2 trial.* *Lancet Respir Med*, 2020.
183. Crino, L., et al., *Italian Cohort of Nivolumab Expanded Access Program in Squamous Non-Small Cell Lung Cancer: Results from a Real-World Population.* *Oncologist*, 2019. **24**(11): p. e1165-e1171.
184. Juergens, R.A., et al., *Real-world benefit of nivolumab in a Canadian non-small-cell lung cancer cohort.* *Curr Oncol*, 2018. **25**(6): p. 384-392.
185. Passaro, A., et al., *Immunotherapy in Non-Small-Cell Lung Cancer Patients With Performance Status 2: Clinical Decision Making With Scant Evidence.* *J Clin Oncol*, 2019. **37**(22): p. 1863-1867.
186. Facchinetti, F., et al., *First-line pembrolizumab in advanced non-small cell lung cancer patients with poor performance status.* *Eur J Cancer*, 2020. **130**: p. 155-167.
187. Passaro, A., et al., *Clinical features affecting survival in metastatic NSCLC treated with immunotherapy: a critical review of published data.* *Cancer Treatment Reviews*, 2020: p. 102085.
188. Banna, G.L., et al., *The lung immuno-oncology prognostic score (LIPS-3): a prognostic classification of patients receiving first-line pembrolizumab for PD-L1 \geq 50% advanced non-small-cell lung cancer.* *ESMO Open*, 2021. **6**(2): p. 100078.
189. Passaro, A., et al., *104P Fast progression in high PD-L1 NSCLC treated with pembrolizumab in first-line: A prognostic scoring system based on clinical features.* *Journal of Thoracic Oncology*, 2021. **16**(4, Supplement): p. S754-S755.
190. Gridelli C, et al. *First-line immunotherapy in advanced non-small-cell lung cancer patients with ECOG performance status 2: results of an International Expert Panel Meeting by the Italian Association of Thoracic Oncology.* *ESMO Open*. 2022 Feb;**7**(1):100355



LINEE GUIDA 2023 PER IL TRATTAMENTO DEL MICROCITOMA POLMONARE

115

TRATTAMENTO DEL MICROCITOMA POLMONARE IN STADIO LIMITATO

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 ciclofosfamida, 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, ciclofosfamida, 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].



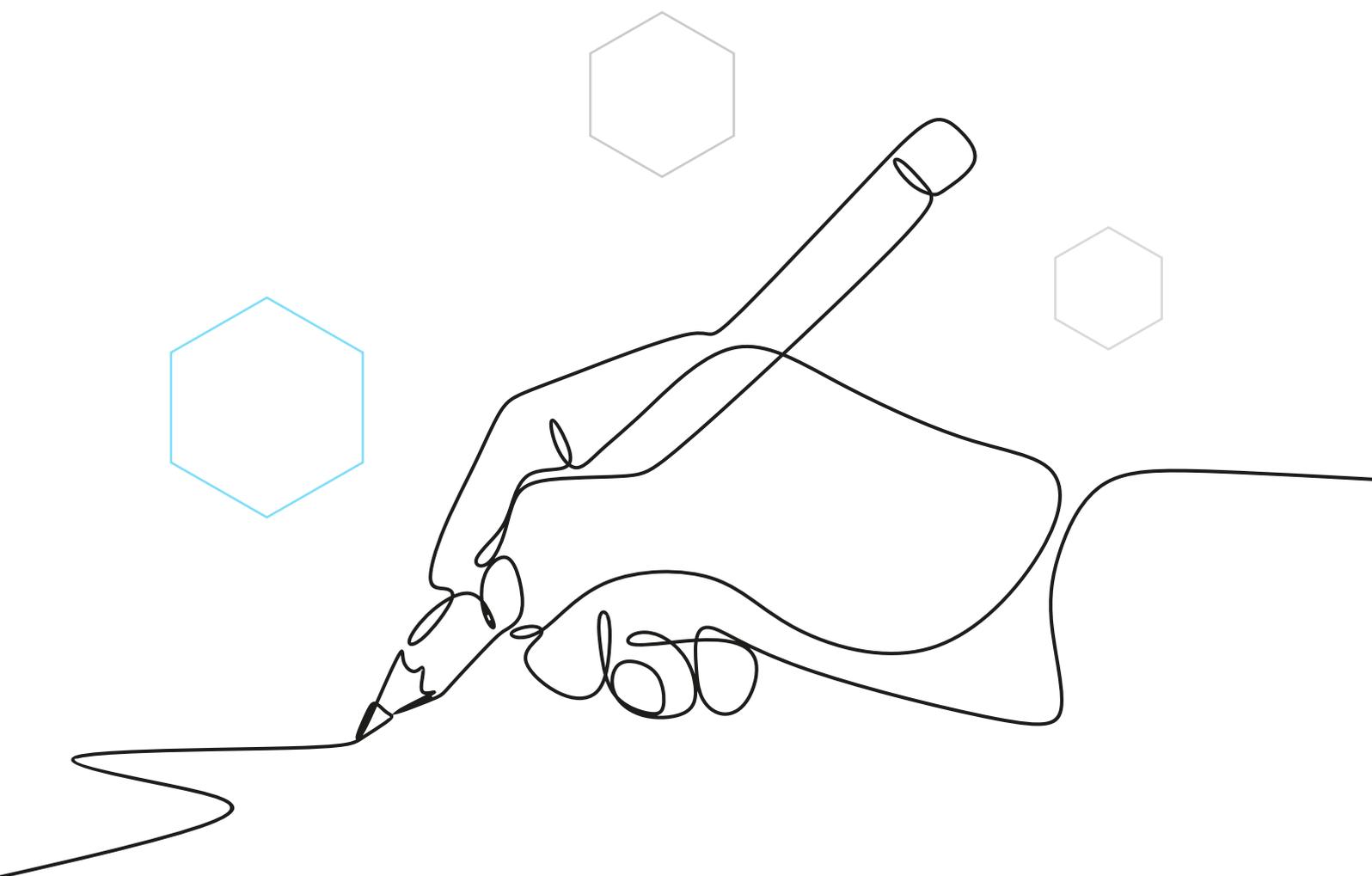
RACCOMANDAZIONI

- *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.

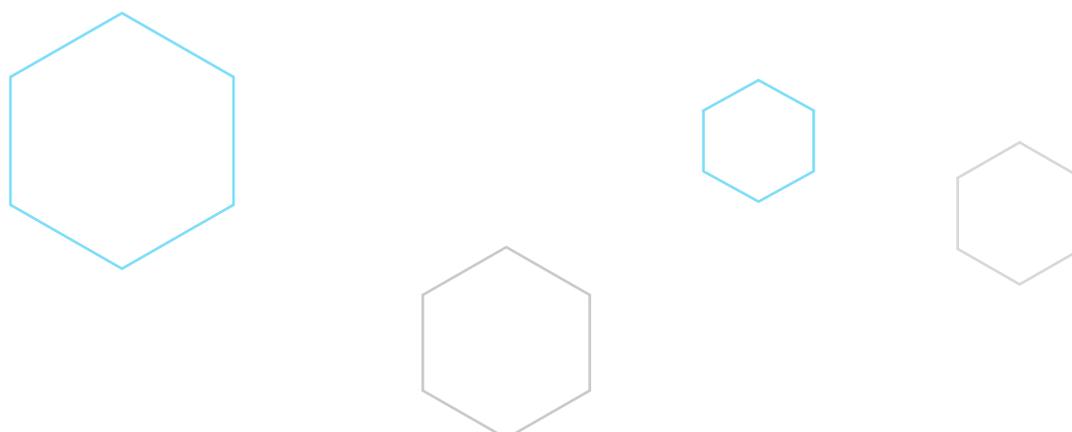
Comunque, in caso di ampi volumi da irradiare, con relative potenziali tossicità severe, la possibilità di irradiare un volume più contenuto post-chemioterapia può giustificare un trattamento radioterapico sequenziale alla chemioterapia. Per quanto concerne i volumi, è evidente che essi varieranno in 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 ristadiazione dopo il "debulking" dovuto alla chemioterapia, ma vanno comprese nel volume bersaglio tutte le stazioni (ma non i volumi) linfonodali metastatiche all'esordio, anche quelle negativizzate alla TC e/o alla PET di ristadiazione. Tale evidenza emerge dallo studio condotto su 191 pazienti con SCLC-LD ed in risposta dopo induzione in cui non sono state riscontrate differenze nella sopravvivenza e nel controllo locale di malattia in relazione all'estensione del volume target (pre- o postchemioterapia) [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 ristadiazione 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.*

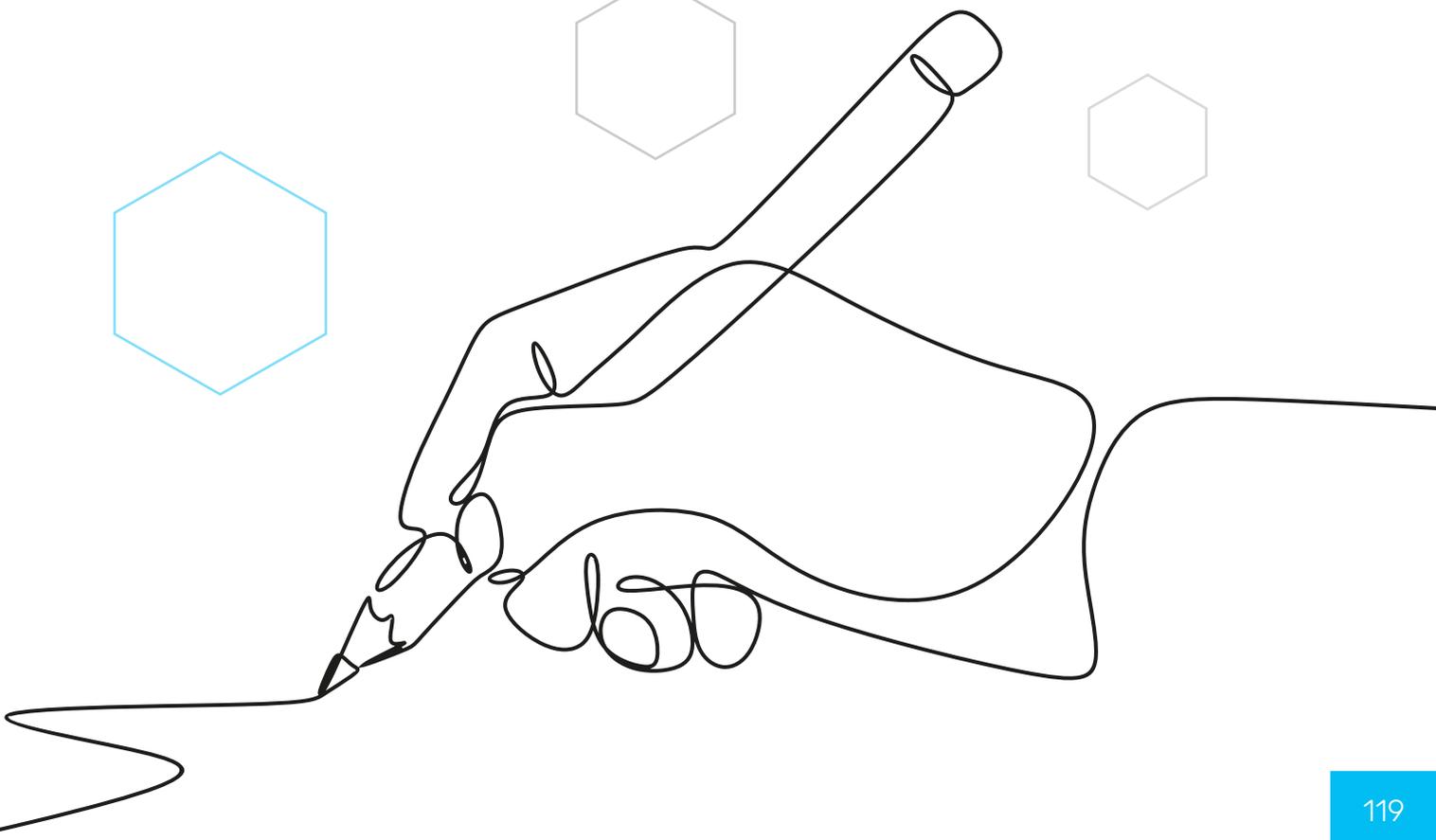
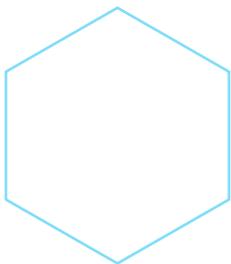
LIVELLO DI EVIDENZA IB

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].

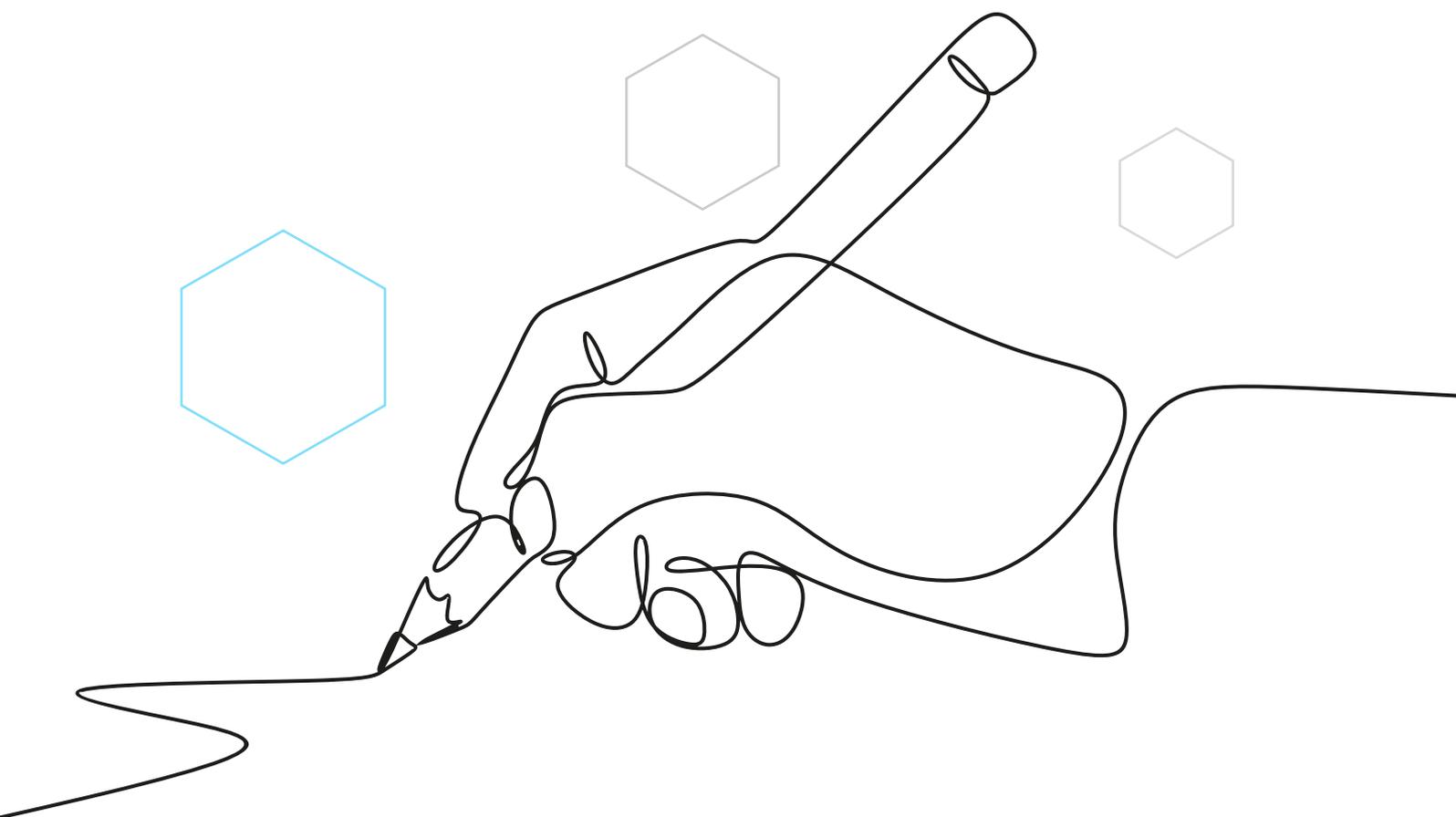
Il ruolo dell'immunoterapia nel setting di mantenimento del SCLC-LD non è stato ancora definito, con uno studio randomizzato di fase II, STIMULI, in cui l'aggiunta di una terapia di mantenimento con nivolumab ed ipilimumab dopo chemio-radioterapia nello stadio limitato non ha dimostrato alcun vantaggio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

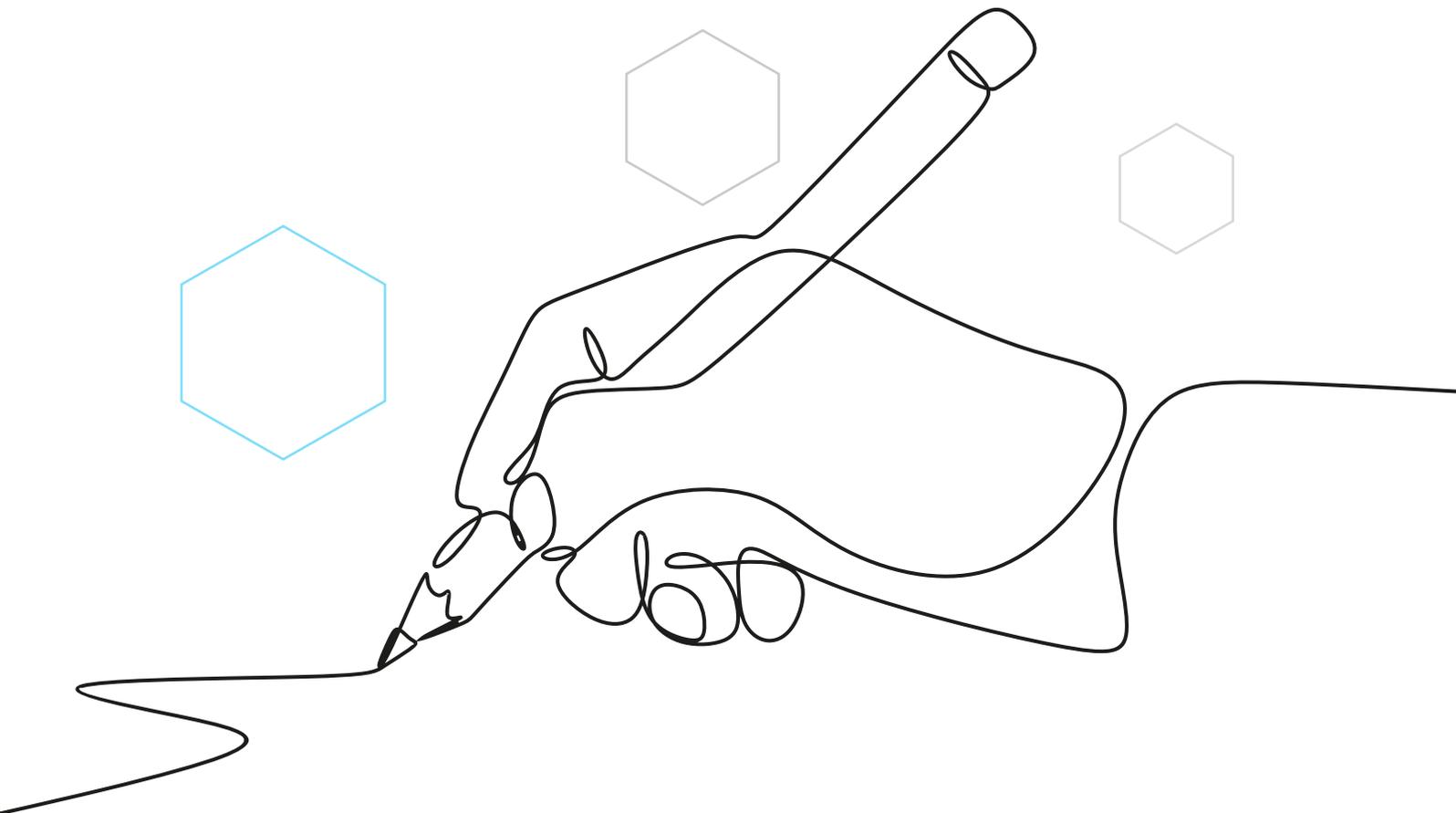
LIVELLO DI EVIDENZA IV
GRADO DI RACCOMANDAZIONE A

- *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].



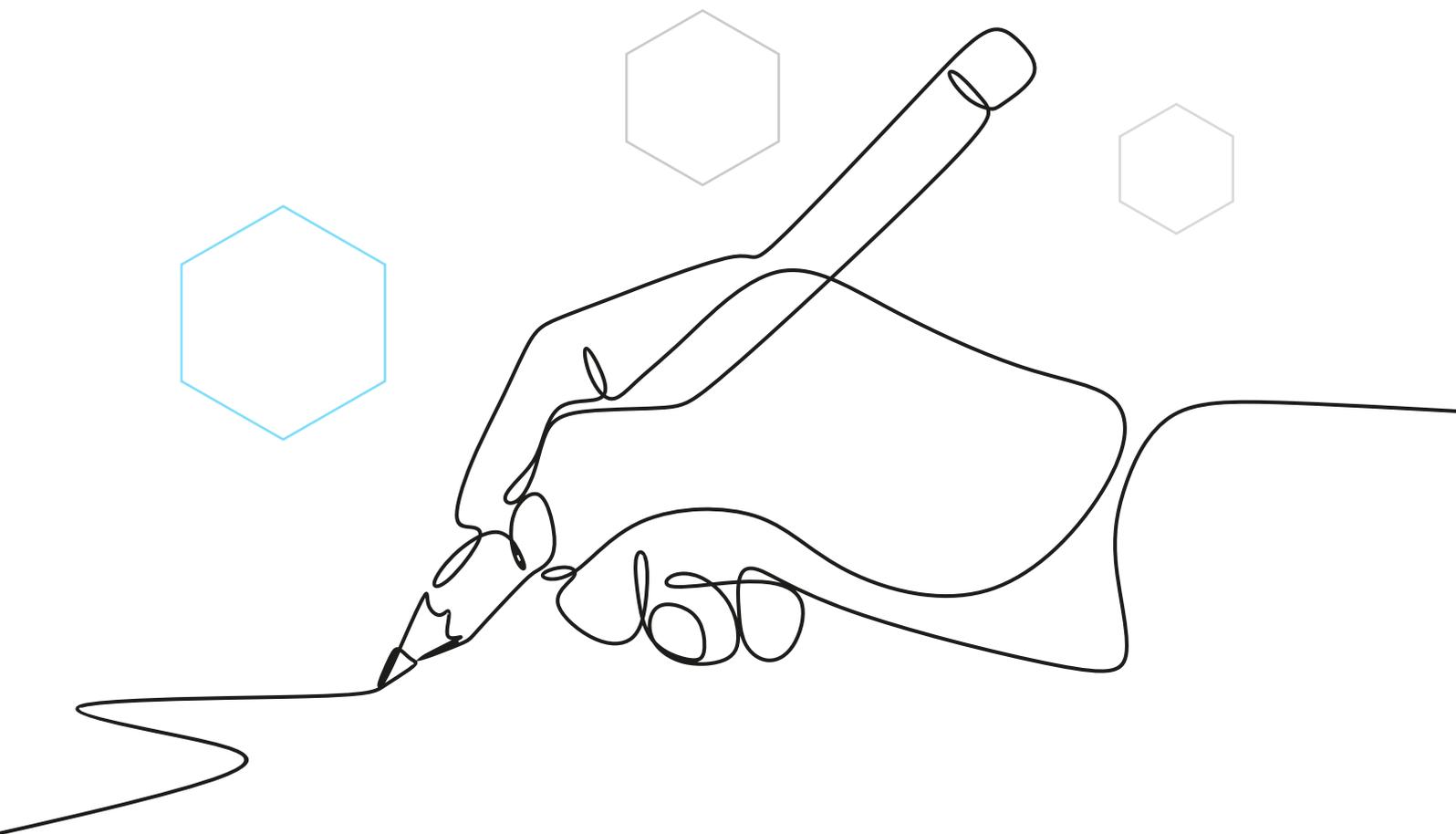
RACCOMANDAZIONI

- *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 (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 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





129

TRATTAMENTO DEL MICROCITOMA POLMONARE IN STADIO ESTESO (ED)

129

TRATTAMENTO DI PRIMA LINEA NEL SCLC ED

132

RADIOTERAPIA TORACICA NEL SCLC ED

133

RADIOTERAPIA PROFILATTICA CEREBRALE NEL SCLC ED

134

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 [56] 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 asiatica a vantaggio della combinazione con irinotecan non sono stati confermati in due studi simili condotti negli Stati Uniti [57, 58]. Una recente metanalisi di 12 studi randomizzati non ha dimostrato differenze di efficacia tra i due regimi di trattamento [59]. 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 [60, 61]. 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 [62]. 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 [63]. 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 [64]. 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, e della combinazione di durvalumab con carbo/cisplatino ed etoposide. 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 [65]. 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 [66]. 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 ⁶⁶	KEYNOTE 604 ⁶⁵	CASPIAN ⁶⁴	IMPOWER 133 ⁶³
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 combinazione upfront, gli studi sinora condotti nel setting della terapia di mantenimento dopo chemioterapia standard non hanno dimostrato un vantaggio per l'immunoterapia rispetto al placebo [67].



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.*

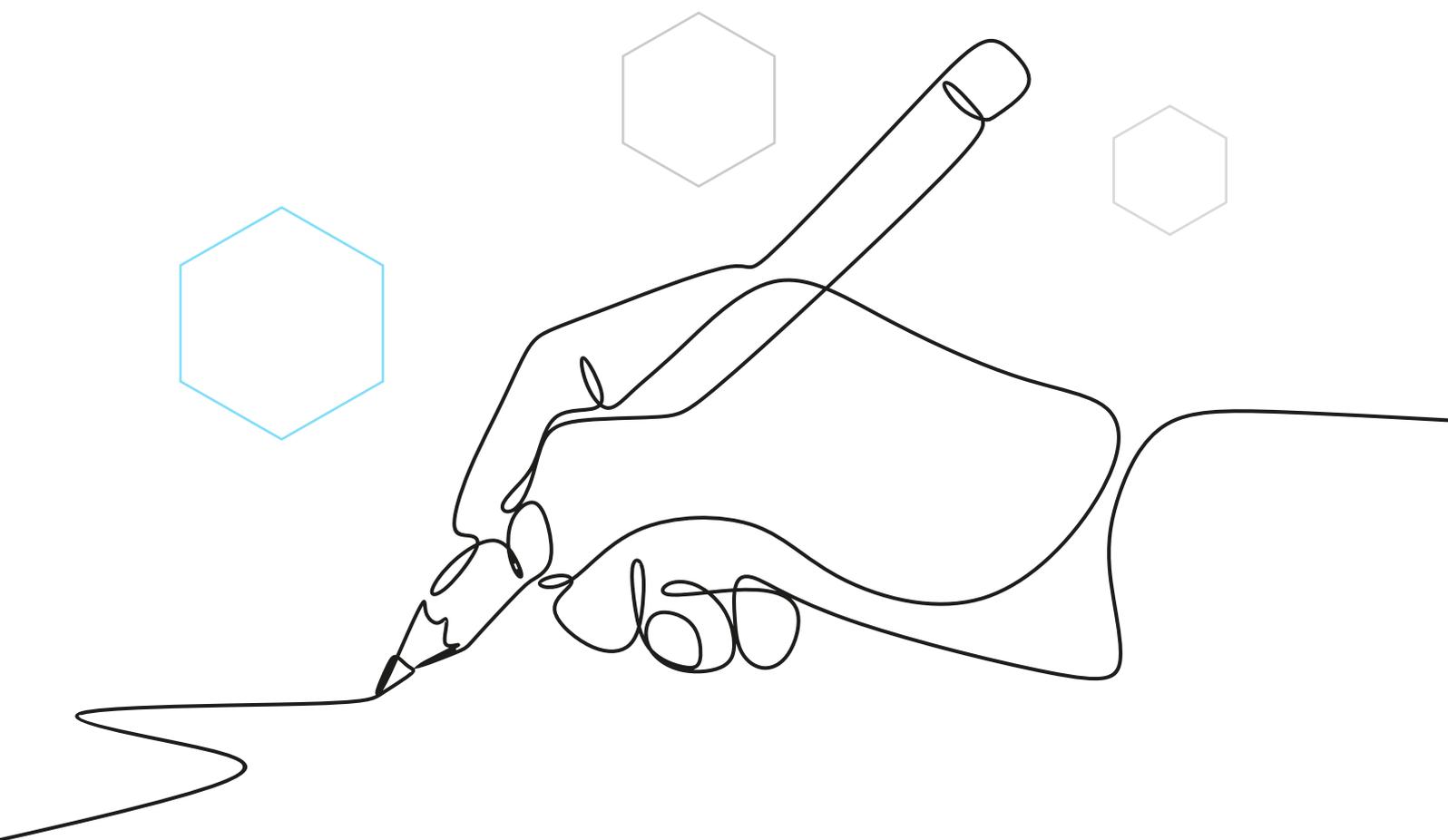
LIVELLO DI EVIDENZA IB

GRADO DI RACCOMANDAZIONE B

- *Durvalumab, laddove compatibile con la clinica del paziente, è raccomandato in associazione alla doppietta con carbo- o cisplatino 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 [68], 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 [69]. 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 [70]. 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%, $p < 0.001$) [71].

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 [72].

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 IV

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 [63-65]. 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) [64].

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



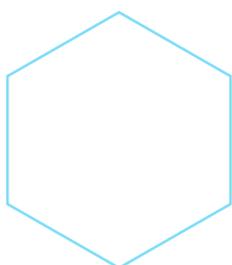
LINEE SUCCESSIVE DI TRATTAMENTO NEL SCLC ED

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 [83]. 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) [62].

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. L'utilizzo del regime CAV è una alternativa valida. La scelta tra i due regimi dovrebbe basarsi sulla valutazione del diverso profilo di tossicità in base alle caratteristiche cliniche del paziente.*

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.*

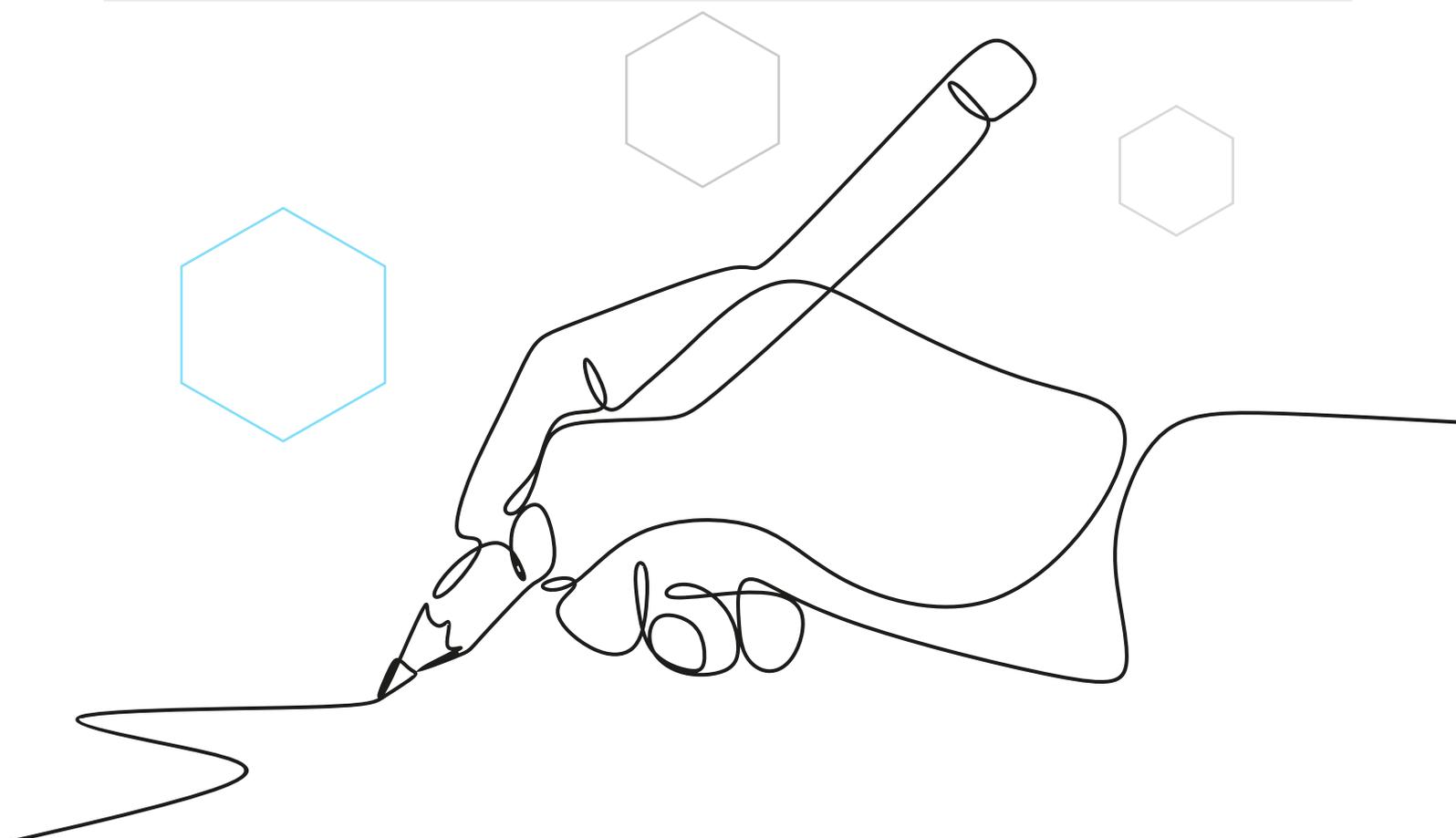
LIVELLO DI EVIDENZA IIA

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. L'utilizzo del regime CAV è una alternativa valida. La scelta tra i due regimi dovrebbe basarsi sulla valutazione del diverso profilo di tossicità in base alle caratteristiche cliniche del paziente.*

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.*

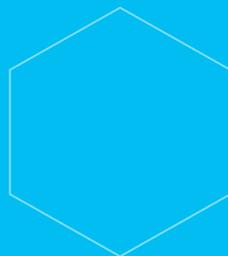
LIVELLO DI EVIDENZA III
GRADO DI RACCOMANDAZIONE A





140

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 [88]. 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 [46]. Tuttavia, studi clinici hanno mostrato un peggioramento delle funzioni neuro-cognitive con alterazioni cerebrali visibili alla tomografia computerizzata potenzialmente correlate alla PCI [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 [92]. 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 [61]. 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.*

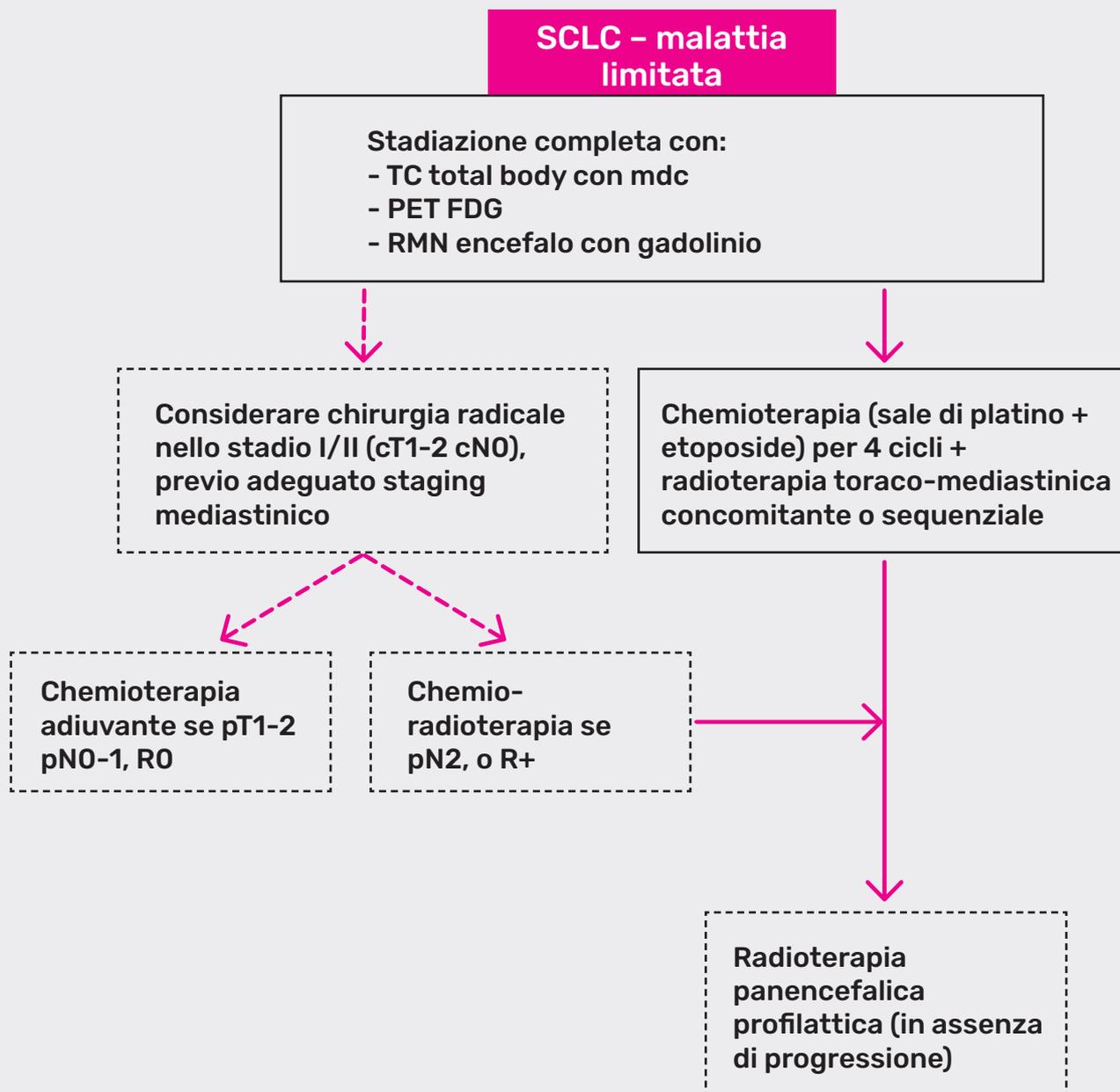
LIVELLO DI EVIDENZA IB

GRADO DI RACCOMANDAZIONE A



ALGORITMO DI TRATTAMENTO

a.



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



ALGORITMO DI TRATTAMENTO

b.

SCLC - malattia estesa

Stadiazione completa con:
- TC total body con mdc
- PET FDG

I LINEA

Carboplatino + etoposide
+ atezolizumab * per 4 cicli,
seguito da atezolizumab
di mantenimento

oppure

carboplatino/cisplatino
+ etoposide + durvalumab*
per 4 cicli, seguito da
durvalumab di mantenimento

Valutare in casi selezionati
radioterapia toraco-mediastinica
e radioterapia panencefalica
profilattica in caso di risposta
ottimale

LINEE
SUCCESSIVE

Topotecan
CAV
rechallenge sale di
platino+etoposide§

*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. Merie R et al, *An Overview of the Role of Radiotherapy in the Treatment of Small Cell Lung Cancer e A Mainstay of Treatment or a Modality in Decline? Clinical Oncology 34 (2022) 741 e 752*.
21. 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.
22. Curran, W.J., Jr., *Combined-modality therapy for limited-stage small cell lung cancer*. *Semin Oncol*, 2001. **28**(2 Suppl 4): p. 14-22.
23. 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.



24. 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.
25. 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.
26. Le Pechoux C., et al, ESTRO ACROP guidelines for target volume definition in the thoracic radiation treatment of small cell lung cancer. *Radiother & Oncol* 152, November 2020, Pages 89-95 .
27. 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.
28. 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.
29. 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.
30. 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.
31. 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.
32. 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.
33. 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.
34. 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.
35. 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.
36. 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.
37. 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.
38. Barnes, H., et al., Surgery for limited-stage small-cell lung cancer. *Cochrane Database of Systematic Reviews*, 2017(4).
39. 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.
40. 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.
41. Koletsis, E.N., et al., Current role of surgery in small cell lung carcinoma. *J Cardiothorac Surg*, 2009. **4**: p. 30.
42. 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.
43. 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.
44. 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.
45. 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.
46. 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.



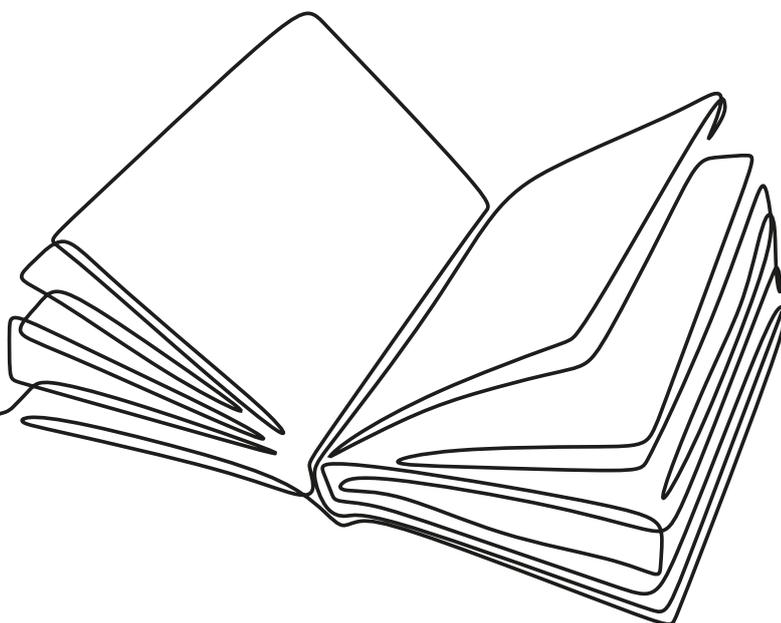
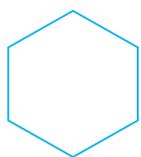
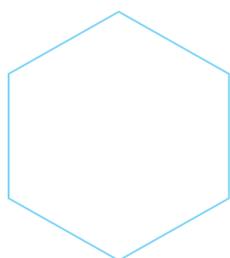
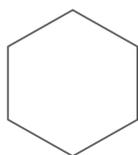
47. Suwinski, R., S.P. Lee, and H.R. Withers, Dose-response relationship for prophylactic cranial irradiation in small cell lung cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 1998. **40**(4): p. 797-806.
48. Kotalik, J., et al., Practice guideline on prophylactic cranial irradiation in small-cell lung cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 2001. **50**(2): p. 309-16.
49. Le Pécoux 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;10:467-474.
50. Wolfson AH, et al. Primary analysis of a phase II randomized trial Radiation Therapy Oncology Group (RTOG) 0212: Impact of different total doses and schedules of prophylactic cranial irradiation on chronic neurotoxicity and quality of life for patients with limited disease small-cell lung cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2011;81:77-84.
51. Goni V et al, Why avoid the hippocampus? A comprehensive review. *Radiother & Oncol*. 97 (2010) 370-376.
52. Gondi V., et al, Preservation of Memory With Conformal Avoidance of the Hippocampal Neural Stem-Cell Compartment During Whole-Brain Radiotherapy for Brain Metastases (RTOG 0933): A Phase II Multi-Institutional Trial. *JCO* 32 (34): 3810-3815 .
53. Belderbos JSA, et al. Phase 3 Randomized Trial of Prophylactic Cranial Irradiation With or Without Hippocampus Avoidance in SCLC (NCT01780675). *J Thorac Oncol* 16(5):840-9.
54. Dios NR et al. Randomized Phase III Trial of Prophylactic Cranial Irradiation With or Without Hippocampal Avoidance for Small-Cell Lung Cancer (PREMER): A GICORGOECP-SEOR . *JCO* 39(28): 3118-3128.
55. Crockett C et al: Prophylactic cranial irradiation (PCI), hippocampal avoidance (HA) whole brain radiotherapy (WBRT) and stereotactic radiosurgery (SRS) in small cell lung cancer (SCLC): Where do we stand? *Lung cancer* 162 (2021) 96-105.
56. 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.
57. 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.
58. 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.
59. 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.
60. 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.
61. 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.
62. Pavan, A., et al., Immunotherapy in small-cell lung cancer: from molecular promises to clinical challenges. *J Immunother Cancer*, 2019. **7**(1): p. 205.
63. 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.
64. 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.
65. 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.
66. 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.
67. 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.
68. 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.



69. 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.
70. 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.
71. 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.
72. Dingemans AC, et al., (ESMO Guidelines Committee). Small-cell lung cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol*. 2021 Jul;**32**(7):839-853.
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.
83. 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.
82. 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.
83. 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.
84. 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.
85. Rossi, A., et al., Treatment of small cell lung cancer in the elderly. *Oncologist*, 2005. **10**(6): p. 399-411.
86. 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.
87. 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.
88. 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.*





150

LINEE GUIDA 2023 PER IL TRATTAMENTO DEI TUMORI NEUROENDOCRINI (NET) TORACICI

153

TRATTAMENTO CHIRURGICO

154

TRATTAMENTO SISTEMICO DEI NET POLMONARI
A BASSO GRADO (CARCINOIDI TIPICI E ATIPICI)

157

TRATTAMENTO SISTEMICO PER LCNEC

158

IMMUNOTERAPIA NEI NET TORACICI

159

TRATTAMENTO DELLE SINDROMI ASSOCIATE AI NET



LINEE GUIDA 2023 PER IL TRATTAMENTO DEI TUMORI NEUROENDOCRINI (NET) TORACICI

L'impiego di una classificazione facilmente riconoscibile, riconosciuta e condivisa è alla base della chiarezza ed efficacia della comunicazione di un report anatomo-patologico. Nell'ambito dei tumori neuroendocrini (NET) del polmone, che rappresentano circa il 25% dei tumori polmonari, la classificazione attualmente in uso è quella della WHO [1] che comprende il carcinoide tipico (9%), il carcinoide atipico (1%), il carcinoma a piccole cellule (75%) ed il carcinoma neuroendocrino a grandi cellule (LCNEC, 15%) (**Tabella 1**). In particolare, si classificano i NET polmonari in: carcinoma neuroendocrino ben differenziato (G1) (corrispondente al carcinoide tipico); carcinoma neuroendocrino moderatamente differenziato (G2) (corrispondente al carcinoide atipico); carcinoma neuroendocrino scarsamente differenziato (G3), distinto in una variante a piccole cellule o a grandi cellule [2, 3].

I criteri alla base di una diagnosi di NET si fondano sul riconoscimento di distinte caratteristiche morfologiche (pattern architetturale in nidi, trabecole, o disposizione a palizzata con formazione di strutture similrosette) e citologiche, associate all'espressione immunoistochimica di almeno uno dei marcatori pan-neuroendocrini (Sinaptofisina, Cromogranina, CD56, enolase neuro specifica (NSE). Nell'ottica del contenimento dei costi, si segnala come il marker neuroendocrino sinaptofisina sia dotato di maggiore specificità (ad esempio rispetto al CD56 od al NSE) e di maggiore sensibilità indipendentemente dal grading tumorale (contrariamente all'espressione della cromogranina che generalmente si riduce all'incrementare del grado di aggressività biologica della neoplasia). Se il campione diagnostico disponibile è rappresentato esclusivamente da preparati citologici, in assenza di un eventuale citoincluso (cell block), un'oculata gestione del materiale biologico suggerisce la sinaptofisina come marcatore neuroendocrino di prima scelta e l'utilizzo, in seconda istanza della cromogranina o del CD56. Una volta accertato il morfotipo neuroendocrino della neoplasia è mandatorio cercare di fornire informazioni circa il suo grado di aggressività biologica. Il grading dei NET si basa su criteri strettamente morfologici che sono rappresentati dalla presenza o meno di necrosi tumorale e dall'indice mitotico (numero di mitosi osservabili in un'area di 2 mm² ovvero in 10 campi a forte ingrandimento (10 HPF). Nei NET scarsamente differenziati (carcinoma a piccole cellule e LCNEC) la necrosi tumorale può essere estesa (a carta geografica), mentre nei carcinomi neuroendocrini a medio grado di differenziazione, se presente, può essere limitata ad alcuni elementi cellulari (necrosi puntata) e mostrare caratteristiche di tipo apoptotico [1]. Particolare attenzione deve essere posta nella distinzione, non sempre agevole, tra una reale necrosi tumorale ed eventuali modificazioni necrotiche di tipo ischemico che si possono osservare soprattutto in seguito a precedenti procedure invasive eseguite nel tentativo di ottenere un adeguato campione biotico.

La qualità e la quantità di campione sottoposto ad analisi patologica sono variabili che possono influenzare sensibilmente il giudizio circa l'istogenesi ed il grading di un NET. Esclusivamente l'asportazione e l'esame dell'intera neoplasia consente un'adeguata valutazione delle caratteristiche morfologiche che autorizzano una valutazione del grading dei NET (microstruttura, caratteristiche citologiche nucleari/citoplasmatiche, indice mitotico ed eventuale presenza di necrosi). Al contrario, una piccola biopsia od un campione citologico in cui la popolazione neoplastica sia solo parzialmente rappresentata e frequentemente gravata da artefatti da prelievo [4], potrebbe non permettere la completa soddisfazione di tutti i criteri necessari a definirne il fenotipo neuroendocrino ed il relativo grading tumorale. In particolare, il giudizio circa il grading della neoplasia potrebbe essere inficiato dalla difficoltà di appurare il corretto indice

**TABELLA 1.** Classificazione dei tumori neuroendocrini polmonari

Carcinoide tipico	Carcinoma neuroendocrino di basso grado (G1)	<2 mitosi/mm ² (10HPF) su area ≥0.5 cm* Assenza di necrosi Ki67<20% (<5%)
Carcinoide atipico	Carcinoma neuroendocrino di grado intermedio (G2)	2-10 mitosi/mm ² (10HPF) su area ≥0.5 cm* Presenza di necrosi Ki67<20%
LCNEC	Carcinoma neuroendocrino di alto grado (G3)	>10mitosi/mm ² (10HPF) Presenza di necrosi Ki67≥20%
SCLC		Fenotipo NSCLC ed espressione di markers neuroendocrini Fare riferimento alle linee guida del microcitoma polmonare

*<0.5 cm definisce TUMORLETS

mitotico e la presenza o meno di aree di necrosi tumorale, soprattutto in occasione di neoplasie neuroendocrine di grado intermedio/G2 (carcinoide atipico). Pertanto, mentre appare affidabile anche su piccola biopsia o su materiale citologico la definizione delle lesioni G3 (carcinoma a piccole cellule o LCNEC), non è altrettanto garantito il giudizio diagnostico nelle forme ben differenziate e moderatamente differenziate (G1-G2), laddove i requisiti necessari siano valutabili con variabile grado di approssimazione e la cui conferma sia da differirsi all'esame dell'intera lesione dopo asportazione, ove vi sia indicazione clinica. Alla luce delle difficoltà diagnostiche espresse, un ausilio potrebbe derivare dall'impiego dell'indice di proliferazione cellulare (Ki67), il quale sebbene non ancora convalidato, ma in alcuni studi dimostratosi efficace, potrebbe risultare parametro utile alla definizione del grado di aggressività biologica delle neoplasie neuroendocrine toracopolmonari [5, 6] così come accade per i tumori neuroendocrini dell'apparato gastroenterico. La presenza di un Ki67 elevato, in assenza dei criteri diagnostici maggiori per la definizione del grading, consentirebbe di orientare la diagnosi verso un carcinoma neuroendocrino di alto grado (G3); parimenti un indice mitotico molto basso (< 2%) potrebbe permettere, in assenza di criteri maggiori, di orientare la diagnosi verso un tumore neuroendocrino ben differenziato (G1). Nella valutazione del grading dei NET, ulteriore ausilio, seppur indiretto e privo di dimostrata accuratezza, è dato dalla decrescente espressione del TTF-1 che risulta marcatamente presente in circa il 70-90% dei casi di carcinoma neuroendocrino di alto grado/G3, sino ad essere generalmente debole o del tutto assente nelle forme G1 (carcinoide tipico) [7, 8].



In alcune occasioni, la popolazione neoplastica neuroendocrina si associa ad uno o più istotipi usuali di tumore polmonare quale l'adenocarcinoma od il carcinoma squamoso. La definizione di carcinoma neuroendocrino combinato si basa sulla coesistenza di uno o più istotipi, di cui uno neuroendocrino, nel medesimo materiale biologico in esame [9, 10]. Ciascuna delle due popolazioni neoplastiche deve rappresentare almeno il 10% della neoplasia globale. Pertanto, tale diagnosi può essere accertata solo in caso di campioni operatori. Al contrario, nei piccoli campioni bioptici o campioni citologici, la diagnosi di carcinoma neuroendocrino combinato può essere solo suggerita e differita all'esame dell'intera lesione dopo asportazione.

Sebbene tradizionalmente il sistema di stadiazione TNM non sia stato applicato ai NET polmonari, il TNM è stato dimostrato essere utile in questi pazienti tanto da indurre lo IASLC (International Association for the Study of Lung Cancer) a raccomandarne il suo utilizzo anche per i NET polmonari [11]. Da un punto di vista diagnostico la valutazione dei pazienti con NET polmonari rimane difficoltosa poiché questi tumori mostrano un lento metabolismo del glucosio e possono presentarsi come piccole lesioni con differente localizzazione anatomica. Il workup diagnostico si affida principalmente alle procedure interventistiche per la diagnosi istologica (fibrobroncoscopia +/- EBUS; mediastinoscopia cervicale o agobiopsia TC-guidata), di imaging convenzionale (TC, US, e RMN) e, in alcuni casi, all'imaging funzionale, in particolare la scintigrafia per i recettori della somatostatina (SRS) o Octreoscan [12]. La diagnostica medico-nucleare grazie alla disponibilità di analoghi radiomarcanti della somatostatina, ha consentito lo sviluppo di un approccio diagnostico estremamente innovativo: l'imaging recettoriale, che ha come razionale l'internalizzazione, recettoremediata, del complesso recettore-ligando radiomarcato e la sua ritenzione intracellulare. La scintigrafia recettoriale con [111In-DTPA0]-octreotide (Octreoscan®) ha un'elevata accuratezza diagnostica ed un significativo impatto sulla gestione dei pazienti affetti da tumori neuroendocrini [12]. La TC e/o la RM sono utilizzate per la localizzazione iniziale del tumore primitivo, in particolare se non è clinicamente funzionante, e nella caratterizzazione dei rapporti con organi e strutture anatomiche vicine. L'imaging funzionale, invece, risulta più utile nella valutazione dell'estensione della malattia, nella stadiazione e ristadiazione, nonché nella scelta della terapia, in particolare con gli SSA "freddi" e radiomarcanti, perché caratterizza lo stato recettoriale. Nelle forme funzionanti, l'imaging recettoriale consente spesso la localizzazione del tumore primitivo quando questo è posto in siti inusuali: nel tessuto miocardico o mammario, o in aree difficilmente analizzabili, come i bronchi periferici. La scintigrafia con [111In-DTPA0]-octreotide, validata per oltre 20 anni in molte migliaia di pazienti, è un esame relativamente semplice, non invasivo, senza effetti collaterali per il paziente, con un vantaggioso rapporto costo-efficacia, e un'elevata sensibilità nella evidenziazione dei tumori neuroendocrini che sovra-esprimono i recettori di tipo 2 della somatostatina. I livelli di sensibilità sono ben documentati nei differenti istotipi, che rientrano nella definizione di tumori neuroendocrini [13-15]. L'unico limite è rappresentato dalla risoluzione spaziale per lesioni di diametro massimo < 10 mm; anche se è doveroso ricordare che un esame scintigrafico eseguito correttamente (dose appropriata, elevata statistica di conteggi acquisiti, etc.) conferisce una buona sensibilità al test. I limiti di risoluzione della scintigrafia sono stati notevolmente migliorati dall'introduzione della PET recettoriale con octreotide marcato con l'emettitore di positroni Gallio-68 (PET con 68Ga-DOTA-octreotide). I tre SSA più comunemente usati sono DOTA-Tyr3-octreotide (DOTATOC), DOTA-Tyr3-octreotate (DOTA-TATE) e DOTA-Nal 3-octreotide (DOTA-NOC). Questi analoghi hanno un profilo di affinità simile all'octreotide, in particolare per sst2. Solo DOTANOC presenta affinità anche per sst 3 [16]. In uno studio, condotto su 18 pazienti con tumori endocrini del polmone, è stato possibile dimostrare come la captazione di 68Ga-DOTATATE sia più selettiva e con livelli di captazione più alti nelle forme ben differenziate, decrescendo nei carcinoidi atipici,



fino ad essere trascurabile negli istotipi ad alto grado [17]. In dettaglio, nei carcinoidi tipici i livelli di captazione di ^{68}Ga -DOTATATE ($\text{SUV}_{\text{max}} \geq 8.2$) erano di gran lunga più alti di quelli misurati negli altri istotipi ($\text{SUV}_{\text{max}} = 2.2\text{--}2.8$). Nella stessa popolazione è stato dimostrato che i livelli di captazione di ^{18}F -FDG sono estremamente bassi, quando rilevabili, nelle forme ben differenziate per aumentare progressivamente nelle forme ad alto grado; passando da livelli di $\text{SUV}_{\text{max}} < 3.4$ nel carcinoma tipico a livelli di $\text{SUV}_{\text{max}} \geq 11.7$ per aumentare progressivamente nel LCNEC e SCLC [17, 18]. La PET/TC con ^{68}Ga -DOTA-SSA è già diventata fondamentale nella gestione dei pazienti con tumori neuroendocrini e viene sempre più utilizzata in centri specializzati, in virtù della maggiore accuratezza diagnostica vs. l'imaging scintigrafico convenzionale [19]. Questa metodica, infatti, presenta la massima sensibilità diagnostica (97%) rispetto alla TC (61%) ed alla scintigrafia (52%), per l'identificazione di lesioni a livello linfonodale, osseo ed epatico, nonché di tumori primitivi a sede ignota e di lesioni a localizzazione inusuale [20].

TRATTAMENTO CHIRURGICO

Nella valutazione chirurgica dei NET si può affermare che non esistono differenze di indicazione chirurgica rispetto ai NSCLC. Infatti, per i vari tipi di NET operabili, siano essi carcinoidi tipici o atipici o LCNEC, la resezione chirurgica rappresenta l'opzione terapeutica principale. I tumori carcinoidi tipici presentano la prognosi migliore con la più alta sopravvivenza a lungo termine (90% o più a 5 e 10 anni) [21]. Le recidive si presentano solo dal 3% al 5% e solo il 15% dei decessi sono dovuti al tumore carcinoma tipico [21]. Per i carcinoidi atipici la prognosi è peggiore (circa il 70% a 5 anni ed il 50% a 10 anni) con un tasso di recidiva che raggiunge il 25% [22]. Il coinvolgimento linfonodale chiaramente influenza la sopravvivenza [23, 24]. La sopravvivenza a 5 e 10 anni per i carcinoidi tipici è circa 90% e 75% in caso di pN1-2 con scarsa differenza tra N1 e N2 [22]. La sopravvivenza a 5 e 10 anni per i carcinoidi atipici è invece del 60% e 50% in caso di pN1-2 comparata a 85% e 70% in caso di pN0 [22]. Per tali ragioni la resezione chirurgica polmonare deve essere in ogni caso accompagnata dalla linfadenectomia ilare e mediastinica che, come per i NSCLC, rappresenta un atto chirurgico mandatorio ai fini diagnostici dell'assetto linfonodale [24, 25]. Anche per i NET, così come per i NSCLC, le opzioni relative alla tecnica chirurgica da utilizzare, variano a seconda dei casi clinici comprendendo le resezioni polmonari anatomiche (lobectomia o pneumonectomia incluse le resezioni conservative con risparmio di parenchima - broncosplastiche) [26, 27] e, sebbene molto discusse, anche le resezioni segmentarie atipiche per i carcinoidi tipici periferici [28]. L'esame estemporaneo sui margini bronchiali deve essere sempre eseguito durante questo tipo di intervento chirurgico: anche se in letteratura è riportata una lunga sopravvivenza per i pazienti con margini positivi. Resezioni maggiori (bilobectomia o pneumonectomia) dovrebbero sempre essere eseguite in caso di margini positivi. Nel 5-10% dei casi i carcinoidi tipici sono strutture endobronchiali di forma polipoide senza estensione attraverso la parete cartilaginea del bronco; in questi casi, altamente selezionati, è possibile eseguire la rimozione endobronchiale [29, 30]. In alcuni studi prospettici, la resezione completa è stata raggiunta in circa il 50% dei pazienti selezionati, con un tasso di recidiva del 5% (5 su 59, follow-up mediano di 8 anni) che furono tutti successivamente resecati [29, 30]. Dalla revisione della letteratura sulla rimozione endobronchiale dei carcinoidi si rileva come tale procedura sia gravata da elevati tassi di recidive (87% di 30 pazienti con follow-up) [31, 32]. Il tasso di recidiva può essere superiore per i carcinoidi atipici (inizialmente classificati in modo errato come carcinoidi tipici) [30]. Uno studio retrospettivo sul trattamento endoscopico dei carcinoidi bronchiali comparato con il trattamento resettivo chirurgico ha riportato sopravvivenze simili (94.5% per il gruppo chirurgico versus 94.4% per il gruppo endoscopico, $p=0.9$) nei due gruppi



senza segni di recidiva radiologica o endoscopica nei 69 pazienti sopravvissuti [33]. Avanzate competenze delle procedure endobronchiali sono essenziali, e, in questo particolare gruppo di pazienti, è necessario un frequente, accurato, prospetticamente pianificato follow-up. Con tali condizioni la rimozione endobronchiale può essere considerata ragionevole.

TRATTAMENTO SISTEMICO DEI NET POLMONARI A BASSO GRADO (CARCINOIDI TIPICI E ATIPICI)

ANALOGHI DELLA SOMATOSTATINA (SSA)

L'utilizzo degli SSA nell'ambito dei NET polmonari si basa sull'esperienza traslata dagli studi di fase III condotti nei NET gastroenteropancreatici (GEP). Infatti, l'unico studio di fase III iniziato nei NET toracici, lo studio SPINET, è stato chiuso per scarso accrual [34]. Diverse casistiche retrospettive, che includevano NET polmonari trattati con SSA in diverse linee di trattamento, ne hanno confermato il dato di attività, con PFS di 11-18 mesi [35, 36]. Lo studio LUNA, uno studio prospettico di fase II a 3 bracci, ha incluso pazienti con NET esclusivamente toracici. Nel braccio di pazienti trattati con pasireotide LAR (analogo della somatostatina che si lega a 4 dei 5 recettori della somatostatina) è stata osservata una risposta obiettiva del 58.5% con una PFS mediana di 8.5 mesi (95% CI 5.7-NE) [37].

L'utilizzo di SSA è pertanto indicato nelle forme con espressione del recettore per la somatostatina SSTR-2, a lenta crescita.

CHEMIOTERAPIA

Pur essendo i carcinoidi tipici ed atipici considerati neoplasie poco chemiosensibili, esistono dati sull'utilizzo della chemioterapia in questi tumori. Pochi sono gli studi prospettici, che sono stati comunque effettuati su una popolazione di tumori neuroendocrini mista contenente anche carcinoidi a partenza polmonare. I due farmaci chemioterapici di cui sono disponibili maggior numero di evidenze sono la temozolomide (TMZ) e l'oxaliplatino. In uno studio di fase II, Bajetta e collaboratori hanno valutato attività e profilo di tossicità della combinazione di capecitabina + oxaliplatino in 40 pazienti con tumori neuroendocrini (NET) tra cui 27 pazienti con NET ben differenziati in progressione dopo trattamento con SSA e 13 pazienti con NET poco differenziati mai trattati [38]. Dieci di questi pazienti erano affetti da NET polmonari. Nei 27 pazienti con NET ben differenziati il tasso di risposte parziali (PR) è stato 30%, con il 48% di stabilizzazioni (SD). In una analisi retrospettiva si è valutata l'attività della temozolomide in monoterapia in 36 pazienti pretrattati affetti da NET in stadio avanzato, tra cui 13 carcinoidi bronchiali [39]. Risposte obiettive si sono riportate nel 14% dei pazienti e stabilità di malattia nel 53%, con una tossicità prevalentemente midollare (14% di piastrinopenie di grado 3-4). Uno studio prospettico di fase II recentemente presentato, ATLANT, ha valutato l'associazione di TMZ e lanreotide in una popolazione specifica di NET toracici [40]. Lo studio è risultato formalmente negativo nell'endpoint primario, ovvero il DCR a 9 mesi, ma il dato di PFS di 37 settimane è incoraggiante.

Al momento non esistono studi randomizzati che confrontino la chemioterapia con SSA nei carcinoidi avanzati. Studi randomizzati prospettici sono essenziali per poter definire il miglior approccio terapeutico. Al momento, l'indicazione alla chemioterapia è suggerita per i pazienti con



tumori avanzati, non resecabili, in progressione. La TMZ è indicata come trattamento di prima scelta, lasciando l'utilizzo di sale di platino a progressione [41].

EVEROLIMUS

La via di mTOR risulta attivata nei NET polmonari. Alcuni autori italiani hanno analizzato l'espressione di mTOR fosforilata (p-mTOR) e del suo downstream p70-S6K (p-S6K) e 4EBP1 (p-4EBP1) in un'ampia serie di 218 NET polmonari resecati. In particolare, si trattava di 24 carcinoidi tipici metastatici, 73 carcinoidi atipici, 60 carcinomi neuroendocrini a grandi cellule e 61 microcitomi polmonari. In immunohistochimica livelli maggiori di p-mTOR e di p-S6K sono stati rilevati nei carcinoidi tipici ed atipici rispetto agli altri due istotipi ($p < 0.001$). Inoltre, p-mTOR risultava positivamente associata con l'espressione dei recettori per la somatostatina [42].

Everolimus è un inibitore di mTOR, in particolare della sua subunità mTORC-1. Sulla base dei supposti meccanismi di resistenza ad everolimus, quali riattivazione di mTOR tramite akt ed IGF-IGFR esiste un rationale per associare everolimus ad octreotide, noto per la sua azione inibitrice sia su akt sia su IGF1 [43, 44]. I NET polmonari di basso grado sono stati trattati in diversi studi con everolimus. Nessuno di tali studi era specifico per i NET polmonari. Nello studio di fase II pubblicato nel 2008 da Yao, nel quale erano inclusi 30 pazienti con diagnosi di carcinoma e 30 con diagnosi di NET pancreatico, solo 4 avevano un NET polmonare. Lo studio in generale dimostrava come everolimus alla dose di 10 mg al dì, ma anche di 5 mg al dì, fosse attivo e che lo fosse maggiormente nei NET pancreatici [45]. Nello studio RADIANT-2, che confrontava everolimus + octreotide LAR versus placebo + octreotide LAR in 429 pazienti con NET ben o moderatamente differenziato associato a sindrome da carcinoma, i NET ad origine polmonare erano 44. Non essendo prevista stratificazione per sede primitiva la loro distribuzione risulta sbilanciata, con 11 pazienti nel braccio placebo e 33 in quello everolimus. L'analisi retrospettiva a posteriori per sottogruppi ha dimostrato che everolimus ha prolungato la PFS da 5.6 a 13.6 mesi. Pur non essendo risultato statisticamente significativo tale dato è da tenere clinicamente in considerazione [46]. Una popolazione di NET polmonari a basso grado di malignità, molto diversa da quella inclusa nel RADIANT-2 è quella inclusa nello studio RAMSETE. Si tratta infatti di pazienti con NET polmonare non funzionante e che non ricevevano octreotide LAR. In questo studio sono stati trattati con everolimus 22 pazienti con NET polmonare o timico in progressione. È stato osservato controllo della crescita tumorale nel 60% dei casi con 129 giorni (range 84-321) di PFS [47].

Questo studio ha creato le basi per uno studio prospettico, randomizzato, placebo-controllato, in doppio cieco, di fase III, che include pazienti con NET non funzionante, non pancreatico, in progressione radiologica (RADIANT-4). Nello studio RADIANT-4 sono stati arruolati 302 pazienti con una PFS mediana di 11 mesi per il braccio everolimus e 3.9 mesi per il placebo (hazard ratio [HR] 0.48; $p < 0.00001$). Nell'analisi prepianificata di sottogruppo, nei 90 pazienti con NET polmonare si è confermato il dato di PFS con HR 0.50 (95%CI 0.28-0.88) [48]. Lo Studio LUNA, di fase II randomizzato, a tre bracci, è l'unico studio prospettico specificamente disegnato per carcinoidi polmonari e timici non-funzionanti in progressione. Lo studio è concluso con l'arruolamento di 124 pazienti con interessanti risultati preliminari. Il braccio con everolimus ha riportato una risposta obiettiva del 39% con una PFS mediana di 12.5 mesi; il braccio di combinazione di entrambi i trattamenti ha registrato una risposta obiettiva 33.3% con una PFS mediana di 11.8 mesi. Purtroppo, lo studio non è stato dimensionato per un confronto diretto



tra i tre bracci di trattamento ma l'attività di entrambi i farmaci nei carcinoid toracici è stata dimostrata [37]. Everolimus, alla dose di 10 mg/die, è stato registrato da FDA ed EMA, ed è rimborsato da AIFA per il trattamento dei NET di origine gastrointestinale o polmonare, ben differenziati, non funzionanti, in progressione.

TERAPIA RADIORETTORIALE

La terapia radiorettoriale o PRRT (Peptide Receptor Radionuclide Therapy) consiste nella somministrazione sistemica di un radiopeptide analogo della somatostatina, solitamente ^{90}Y -DOTATOC (DOTA-Tyr3-octreotide marcato con ^{90}Y) o ^{177}Lu -DOTATATE (DOTA-Tyr3-octreotate marcato con ^{177}Lu). Il trattamento viene frazionato in cicli successivi fino al raggiungimento dell'attività cumulativa massima somministrabile, in grado di irradiare efficacemente il tumore, ma senza superare la soglia tollerabilità dei reni, che costituiscono gli organi dose-limitante, come evidenziato dagli studi di dosimetria [49]. La PRRT è sperimentata nei tumori neuroendocrini da circa 20 anni. Diversi studi clinici hanno indicato che gli analoghi ^{90}Y -DOTATOC e ^{177}Lu -DOTATATE sono un efficace strumento terapeutico in grado di assicurare dosi assorbite - elevate ai tumori con alta densità di recettori sst2, con risposte obiettive parziali e complete fino al 30% nei pazienti con neoplasie del tratto GEP. Gli effetti collaterali, che interessano il rene e il midollo osseo, sono di lieve entità se vengono prese le opportune precauzioni, quali un'adeguata protezione renale [50-52]. È stato peraltro dimostrato, in uno studio dedicato, che la PRRT con ^{177}Lu -DOTATATE dei tumori neuroendocrini bronchiali ha la stessa efficacia dimostrata nelle neoplasie del tratto GEP [53]. Le esperienze nei NET toracici sono basate pressochè totalmente su dati retrospettivi, sebbene su grandi numeri [54, 55]. Per tali motivi, nonostante la mancanza di studi randomizzati e su larga scala, la PRRT rappresenta un'opzione valida nei pazienti affetti da tumori neuroendocrini bronchiali positivi all'imaging radiorettoriale, a fallimento di trattamenti precedenti ed è menzionata a tal proposito nelle linee guida della Società Europea di Oncologia Medica (ESMO) in assenza di trial clinici disponibili [41]. Per accedere alla fase terapeutica, pazienti sono selezionati sulla base dei risultati dell'imaging recettoriale: scintigrafia con ^{111}In -DTPA0-octreotide o PET con ^{68}Ga -DOTA-SSA, in cui deve essere evidente un'adeguata captazione (quindi un'adeguata espressione di recettori di tipo 2, 5 e 3) a livello delle sedi tumorali (superiore a quella fisiologica del fegato sano). Tale gradiente di concentrazione, lascia prevedere una bassa dose ai tessuti sani ed un'elevata dose al tumore. I criteri di inclusione che influenzano l'eleggibilità ad un trattamento PRRT sono: - PET/TC con ^{68}Ga -DOTATATE o scintigrafia con ^{111}In -DTPA0-octreotide, effettuata nei 2 mesi precedenti al trattamento, che mostri elevati livelli di captazione; - Conferma istologica di tumore endocrino polmonare; inoperabile o metastatico; - Livelli di emoglobina ≥ 10 g/dl; leucociti $\geq 2 \times 10^9/\text{l}$; piastrine $\geq 90 \times 10^9/\text{l}$; - Clearance della creatinina > 40 ml/min; - Karnofsky performance status ≥ 60 ; - Aspettativa di vita > 3 mesi. Per i pazienti in trattamento con analoghi freddi della somatostatina long-acting, è consigliabile effettuare la PRRT a 3-5 settimane dalla sospensione degli stessi. Nei pazienti sottoposti a chemioterapia in precedenza è consigliabile far passare almeno 3 mesi prima della PRRT. I peptidi impiegati nella PRRT sono fondamentalmente [DOTA0, Tyr3]-octreotide (DOTATOC) o [DOTA0, Tyr3]-octreotate (TATE), gli stessi impiegati nell'imaging recettoriale PET marcati con ^{68}Ga , che vengono marcati con ^{90}Y o ^{177}Lu . Il ^{177}Lu -DOTATATE sembra rappresentare, sulla scorta dei risultati di alcuni studi pubblicati, il radiofarmaco capace di assicurare una maggiore efficacia terapeutica garantendo: riduzione delle dimensioni delle lesioni, riduzione di eventuali marcatori circolanti, controllo dei sintomi in caso di sindrome da carcinoide o forme secernenti, PFS e OS più duraturi di altri agenti, insieme ad una minore tossicità [54].



Esistono indicazioni sul tipo di protocollo PRRT (dose ottimale per singolo ciclo, n° cicli, intervallo ottimale tra cicli o dose complessiva/cumulativa ottimale) sia per SSA marcati con ^{90}Y o con ^{177}Lu o combinazioni dei due. Esse si possono riassumere schematicamente come segue:

^{90}Y -DoTaTaTe / ^{90}Y -DoTaToC • Attività somministrata: 3.7 GBq (100 mCi)/m² di superficie corporea • Numero di cicli: 2 • Intervallo temporale tra cicli: 6-12 settimane oppure • Attività somministrata: 2.78-4.44 GBq (75-120 mCi) • Numero di cicli: da 2 a 4 • Intervallo temporale tra cicli: 6-12 settimane

^{177}Lu -DoTaTaTe / ^{177}Lu -DoTaToC • Attività somministrata: 5.55-7.4 GBq (150-200 mCi) • Numero di cicli: da 3 a 5 • Intervallo temporale tra cicli: 6-12 settimane

Combinazione peptidi marcati con $^{90}\text{Y}/^{177}\text{Lu}$ La PRRT, in cui si usino in combinazione peptidi marcati con ^{90}Y e ^{177}Lu viene seguita con notevole interesse perché si è dimostrata capace di apportare ulteriori benefici.

Tali trattamenti combinati andrebbero sempre effettuati in Centri che abbiano comprovata competenza.

In generale, usando il ^{177}Lu -DOTATATE e considerando un paziente in buone condizioni generali, si preferisce effettuare 4 cicli, con intervalli di 40-60 giorni, somministrando dosi comprese tra 5,5-7,4 GBq (150- 200 mCi). Pertanto, ogni trattamento completo dura complessivamente tra 6 e 8 mesi se non intervengono fattori che dilatano l'intervallo tra cicli. La valutazione della funzionalità renale e dell'emocromo sono fondamentali durante la PRRT, essendo reni e midollo osso gli organi critici. La valutazione dei livelli sierici di creatinina e la sua clearance sono suggeriti ogni 2-4 settimane, se non vi siano condizioni cliniche tali da richiederne con intervallo minore. Nei pazienti che presentino in corso di PRRT livelli di cellule circolanti del sangue inferiori a quelli misurati pre-PRRT è sempre consigliabile ridurre la dose somministrata ed ampliare l'intervallo interciclo. Invece, una prolungata tossicità ematologica (grado 3-4 WHO), può determinare un'interruzione del trattamento. Alla fine della PRRT è consigliabile effettuare un emocromo ed i test di funzionalità epatica e renale ogni 8-12 settimane nel primo anno, e quindi ogni 6 mesi salvo indicazioni cliniche differenti.

La valutazione della risposta alla PRRT deve comprendere la valutazione clinica, parametri biochimici, TC o MR e PET/SPET. La progressione di malattia in corso di PRRT, valutata mediante imaging o sulla base delle condizioni cliniche del paziente, è più che un valido motivo per interrompere il trattamento. Il solo rialzo di marcatori sierici non costituisce invece una certa evidenza di progressione di malattia, perché potrebbe essere determinata da lisi delle cellule tumorali come conseguenza della PRRT.

TRATTAMENTO SISTEMICO PER LCNEC

Pur non esistendo untrattamento chemioterapico standard di prima linea sia nei carcinoidi che nel LCNEC, nella pratica clinica i regimi tipici del microcitoma polmonare sono i più utilizzati, in particolare cisplatino o carboplatino ed etoposide. Infatti, per quanto riguarda i LCNEC, il ruolo della chemioterapia di prima linea è più consolidato nella pratica clinica, soprattutto per l'andamento clinico più aggressivo che ricorda quello dei microcitomi polmonari e per l'assenza di



alternative terapeutiche. In un'analisi retrospettiva 20 casi di LCNEC sottoposti a chemioterapia a base di cisplatino sono stati revisionati [56]. I regimi utilizzati in questi pazienti erano cisplatino ed etoposide, cisplatino, vindesina e mitomicina o cisplatino in monoterapia. Il tasso ORR è risultato 50%, quello dei pazienti non pretrattati 64% e quello dei pazienti pretrattati 17%. Sempre autori giapponesi hanno rivisto retrospettivamente 22 pazienti con LCNEC avanzato trattati con cisplatino e irinotecan (9 pazienti), platino e pacli- taxel (6 pazienti), e cisplatino e vinorelbina, cisplatino e docetaxel e paclitaxel (1 paziente per ogni regime) [57]. La percentuale di ORR è stata del 59.9% con 5 risposte su 9 nei pazienti che avevano ricevuto irinotecan e 5 su 7 in quelli trattati con paclitaxel. La sopravvivenza mediana per i pazienti trattati con irinotecan o paclitaxel è stata di 10.3 mesi. Kenmotsu e coll. hanno effettuato un'analisi retrospettiva di 9 casi di LCNEC avanzato trattati con nedaplatino e irinotecan riportando una buona tollerabilità e 5 risposte obiettive con una sopravvivenza mediana di 12.3 mesi [58]. In un'altra analisi retrospettiva è stata confrontata l'attività antitumorale e l'efficacia della chemioterapia in 14 casi di LCNEC con quella della chemioterapia a base di platino in 77 casi di microcitomi polmonari in stadio esteso [59]. Il tasso ORR, il tasso di sopravvivenza ad 1 anno e la sopravvivenza mediana sono risultati 50%, 34% e 10 mesi nei LCNEC e 53%, 48% e 12.3 mesi nei microcitomi.

In un'analisi retrospettiva, 45 casi di LCNEC in stadio avanzato sono stati revisionati e separati in 11 casi trattati con regimi tipici del microcitoma polmonare e 34 casi trattati con regimi tipici del carcinoma polmonare non a piccole cellule [60]. Per i pazienti trattati con i regimi tipici del microcitoma polmonare il tasso di risposte obiettive è risultato del 73% con una PFS mediana di 6.1 mesi ed una sopravvivenza mediana di 16.5 mesi. Per i pazienti trattati con i regimi tipici del carcinoma polmonare non a piccole cellule il tasso di risposte obiettive è risultato del 50% con una PFS mediana di 4.9 mesi ed una OS di 9.2 mesi. In questa stessa revisione, una differenza di efficacia a favore dei regimi e dei farmaci tipici dei microcitomi rispetto a quelli tipici dei non microcitomi si è riscontrata anche nell'utilizzo dei trattamenti di seconda linea.

Uno studio multicentrico di fase II ha valutato l'efficacia del regime cisplatino ed etoposide in 42 pazienti affetti da LCNEC con PS 0/1 e stadio IIIB/IV [61]. La PFS mediana e la OS mediana sono risultate 5.2 mesi e 7.7 mesi rispettivamente. Inoltre, in questo studio si è anche praticata una revisione patologica dei casi con la riclassificazione di 11 casi come 9 microcitomi, 1 non microcitoma indifferenziato ed 1 carcinoide atipico, a testimonianza della difficoltà di questa diagnosi patologica.

Di notevole interesse, un recente studio in cui è stato somministrato un regime di trattamento in base al profilo di espressione genica del LCNEC, distinguendo i casi NSCLC-like (espressione di alterazioni di KRAS, KEAP1, STK11) da quelli SCLC-like (espressione di alterazioni di TP53, Rb1): questo studio ha dimostrato che i regimi per NSCLC, ad esclusione di quelli contenenti pemetrexed, possono essere utilizzati con pari efficacia rispetto a quelli per SCLC in base a selezione fenotipica del tumore LCNEC [62, 63].

Questa ultima evidenza sottolinea la necessità di una profilazione molecolare, ad oggi non in uso in pratica clinica, per una migliore selezione dei trattamenti.

IMMUNOTERAPIA NEI NET TORACICI

Negli ultimi anni, diversi studi hanno valutato il ruolo della immunoterapia anche nel setting dei NET toracici. Per quanto riguarda la monoimmunoterapia, i due studi con pembrolizumab, KEYNOTE-028 e KEYNOTE-158, hanno incluso tumori neuroendocrini tra cui anche casi di



origine polmonare, tuttavia senza una distinzione tra carcinoidi tipici ed atipici [64, 65]. Entrambi gli studi sono risultati negativi. Nello studio con spartalizumab in monoterapia, anch'esso formalmente negativo per un ORR globale di 7.4%, la coorte di neoplasie toraciche era costituita da 30 pazienti, laddove è stato osservato un 16.7% di risposte parziali, tutte in pazienti con istologia di carcinoide atipico [66]. Una espressione di PD-L1 è riscontrata in circa il 14-20% dei casi analizzati. Anche nei tre studi di combinazione di anti-PD-1/PD-L1 e anti-CTLA-4, studi basket tutti negativi, è stato osservato un risultato incoraggiante nell'istologia del carcinoide atipico, con 30% di risposte parziali tra i 9 casi di NET polmonari inclusi nello studio CA209-358 con nivolumab + ipilimumab [67-69].

Per quanto riguarda l'immunoterapia negli LCNEC, abbiamo a disposizione un numero ancora inferiore di evidenze, prevalentemente basate su case reports. Da notare come l'espressione di PD-L1 è prevalentemente assente (PD-L1<1% nel 83.3%) sulle cellule tumorale, mentre è presente in circa il 57% dei casi a livello dell'infiltrato linfocitario [70]. Un recente lavoro ha valutato l'efficacia della immunoterapia nell'istotipo LCNEC, evidenziando un ORR del 33% nei pazienti trattati con immunoterapia, con risultati di sopravvivenza e PFS comparabili con quelli dei pazienti NSCLC trattati con immunoterapia [71].

TRATTAMENTO DELLE SINDROMI ASSOCIATE AI NET

I pazienti con tumore neuroendocrino (NET) polmonare possono presentare una sindrome associata che deriva dalla iperproduzione di ormoni e/o amine vasoattive da parte del tumore. Questo accade in genere nei NET polmonari a basso grado di malignità, quali carcinoidi tipici ed atipici. Le sindromi più frequenti sono la sindrome da carcinoide, la sindrome di Cushing e l'acromegalia. La sindrome da carcinoide, che si verifica in meno del 5% dei NET polmonari [3, 72, 73], è correlata al rilascio in circolo di serotonina e altre sostanze vasoattive da parte del tumore, ed è caratterizzata da diarrea, flushing, palpitazioni e sintomi asmaticiformi. Gli SSA rappresentano la terapia specifica della sindrome da carcinoide [74, 75]. In Italia gli SSA approvati ed in uso clinico sono l'octreotide e il lanreotide. Dosi standard di octreotide a rapido rilascio vanno da 0.1 a 0.5 mg sottocute da 1 a 3 volte al dì. La formulazione di octreotide a lento rilascio (octreotide LAR) ha tre dosaggi, 10, 20 e 30 mg, e viene somministrata per via intramuscolare una volta ogni 4 settimane [76]. La formulazione a lento rilascio di Lanreotide ha formulazioni sottocute profonda da 60, 90 e 120 mg e viene somministrata una volta ogni 4 settimane [77]. Circa il 40% dei pazienti con sindrome da carcinoide in trattamento con la massima dose di SSA a rilascio prolungato non è completamente controllato. In questi casi può essere preso in considerazione un adattamento della dose, che consiste o in un aumento della dose del farmaco o in una riduzione del suo intervallo di somministrazione o nell'aggiunta della formulazione di octreotide a rilascio rapido. Gli effetti collaterali degli SSA sono rari, tra essi la diarrea da malassorbimento, la bradicardia, l'iperglicemia, l'ipotiroidismo, la colelitiasi. Un altro farmaco attivo nella sindrome da carcinoide è l'Interferone (IFN) alfa 2b [78], efficace nel 40-70% dei casi, ma con risposta più tardiva e con maggiore tossicità rispetto agli SSA. La dose comunemente somministrata va da 3 milioni di unità sottocute al dì per tre giorni alla settimana fino a 5 milioni/die per 5 giorni alla settimana. Con questa schedula l'effetto collaterale acuto più frequente è la sindrome simil-influenzale, mentre effetti tardivi sono il distiroidismo, l'astenia, l'alterazione del tono dell'umore.



RACCOMANDAZIONI

- *La diagnosi e classificazione di NET polmonare si basa su accurata valutazione anatomo-patologica, che include la valutazione morfologica, il numero di mitosi, la presenza di necrosi e il ki67.*

LIVELLO DI EVIDENZA IIB

GRADO DI RACCOMANDAZIONE A

- *L'imaging recettoriale è utilizzato in combinazione con quello morfologico per la localizzazione di malattia e la stadiazione del paziente. L'imaging recettoriale mediante PeT/TC con ^{68}Ga -DoTa-peptidi è quello più utilizzato in centri specializzati, data la sua maggiore accuratezza diagnostica rispetto all'imaging scintigrafico convenzionale.*

LIVELLO DI EVIDENZA IIB

GRADO DI RACCOMANDAZIONE B

- *Il trattamento chirurgico resettivo anatomico (lobectomia, bilobectomia, pneumonectomia) associato a linfadenectomia ilare e mediastinica rappresenta la scelta terapeutica ideale per i carcinoidi (tipici e atipici) e per il LCNEC.*

LIVELLO DI EVIDENZA IIB

GRADO DI RACCOMANDAZIONE B

- *Nei carcinoidi a localizzazione endobronchiale (carena tracheale, bronco principale, bronco intermedio) è possibile eseguire una resezione bronchiale limitata con risparmio di parenchima funzionale (resezione cuneiforme della parete bronchiale o resezione polmonare con broncoplastica). È mandatorio eseguire l'esame estemporaneo sui margini bronchiali per ampliare la resezione in caso di margini infiltrati da neoplasia.*

LIVELLO DI EVIDENZA IIB

GRADO DI RACCOMANDAZIONE B

- *In caso di carcinoidi endobronchiali polipoidi peduncolati è ragionevole eseguire un trattamento resettivo endoscopico. In questi casi è necessario un frequente ed accurato follow-up per il controllo di eventuali recidive .*

LIVELLO DI EVIDENZA IIB

GRADO DI RACCOMANDAZIONE B

- *Nei tumori neuroendocrini a basso grado, il trattamento con SSA è utilizzabile nelle forme con espressione del recettore SSTR-2 a lenta crescita .*

LIVELLO DI EVIDENZA IIB

GRADO DI RACCOMANDAZIONE B



RACCOMANDAZIONI

- *Nei tumori neuroendocrini a basso grado, il trattamento con chemioterapia è utilizzabile nelle forme avanzate, non resecabili, in progressione. I regimi più utilizzati sono a base di Temozolomide o di oxaliplatino.*

LIVELLO DI EVIDENZA IIB

GRADO DI RACCOMANDAZIONE B

- *Nei tumori neuroendocrini a basso grado, il trattamento con Everolimus è utilizzabile nelle forme non funzionanti in progressione, o nei carcinoidi atipici in progressione a SSA.*

LIVELLO DI EVIDENZA IIB

GRADO DI RACCOMANDAZIONE B

- *Nei tumori neuroendocrini a basso grado, il trattamento con terapia radiorecettoriale è utilizzabile a fallimento di precedenti trattamenti, in assenza di studi clinici disponibili.*

LIVELLO DI EVIDENZA III

GRADO DI RACCOMANDAZIONE B

- *Nel LCNEC non operabile è raccomandato un trattamento chemioterapico. Non esiste un trattamento chemioterapico standard di I linea nel LCNEC (anche se generalmente viene utilizzata la combinazione di cisplatino o carboplatino ed etoposide).*

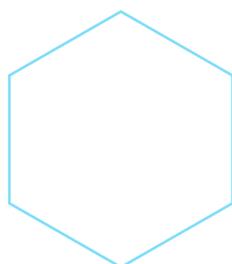
LIVELLO DI EVIDENZA IIB

GRADO DI RACCOMANDAZIONE B

- *Inella sindrome da carcinoide associata ai carcinodi polmonari è indicato l'uso degli SSA.*

LIVELLO DI EVIDENZA IB

GRADO DI RACCOMANDAZIONE A





BIBLIOGRAFIA

1. 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. *Journal of Thoracic Oncology*, 2015. **10**(9): p. 1243-1260.
2. Fazio, N., et al., The role of multimodal treatment in patients with advanced lung neuroendocrine tumors. *J Thorac Dis*, 2017. **9**(Suppl 15): p. S1501-s1510.
3. Rekhman, N., Neuroendocrine tumors of the lung: an update. *Arch Pathol Lab Med*, 2010. **134**(11): p. 1628-38.
4. Pelosi, G., et al., Typical and atypical pulmonary carcinoid tumor overdiagnosed as small-cell carcinoma on biopsy specimens: a major pitfall in the management of lung cancer patients. *Am J Surg Pathol*, 2005. **29**(2): p. 179-87.
5. Watanabe, R., et al., Large cell neuroendocrine carcinoma of the lung: is it possible to diagnose from biopsy specimens? *Jpn J Clin Oncol*, 2013. **43**(3): p. 294-304.
6. Walts, A.E., D. Ines, and A.M. Marchevsky, Limited role of Ki-67 proliferative index in predicting overall short-term survival in patients with typical and atypical pulmonary carcinoid tumors. *Mod Pathol*, 2012. **25**(9): p. 1258-64.
7. Folpe, A.L., et al., Thyroid transcription factor-1: immunohistochemical evaluation in pulmonary neuroendocrine tumors. *Mod Pathol*, 1999. **12**(1): p. 5-8.
8. Sturm, N., et al., Expression of thyroid transcription factor-1 in the spectrum of neuroendocrine cell lung proliferations with special interest in carcinoids. *Hum Pathol*, 2002. **33**(2): p. 175-82.
9. Owens, C.L. and A.E. Fraire, Combined carcinoid tumor and squamous cell carcinoma of lung: expanding the spectrum of combined tumors of lung. *Int J Surg Pathol*, 2011. **19**(2): p. 273-5.
10. Chetty, R., Combined large cell neuroendocrine, small cell and squamous carcinomas of the lung with rhabdoid cells. *Pathology*, 2000. **32**(3): p. 209-12.
11. 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.
12. Krenning, E.P., et al., Somatostatin receptor scintigraphy with [¹¹¹In-DTPA-D-Phe¹]- and [¹²³I-Tyr³]-octreotide: the Rotterdam experience with more than 1000 patients. *Eur J Nucl Med*, 1993. **20**(8): p. 716-31.
13. Gibril, F., et al., Somatostatin receptor scintigraphy: its sensitivity compared with that of other imaging methods in detecting primary and metastatic gastrinomas. A prospective study. *Ann Intern Med*, 1996. **125**(1): p. 26-34.
14. Chiti, A., et al., Comparison of somatostatin receptor imaging, computed tomography and ultrasound in the clinical management of neuroendocrine gastro-entero-pancreatic tumours. *Eur J Nucl Med*, 1998. **25**(10): p. 1396-403.
15. Jamar, F., et al., Somatostatin receptor imaging with indium-111-pentetreotide in gastroenteropancreatic neuroendocrine tumors: safety, efficacy and impact on patient management. *J Nucl Med*, 1995. **36**(4): p. 542-9.
16. Reubi, J.C., et al., Somatostatin receptor sst1-sst5 expression in normal and neoplastic human tissues using receptor autoradiography with subtype-selective ligands. *Eur J Nucl Med*, 2001. **28**(7): p. 836-46.
17. Al-Nahhas, A. and S. Fanti, Radiolabelled peptides in diagnosis and therapy: an introduction. *European Journal of Nuclear Medicine and Molecular Imaging*, 2012. **39**(1): p. 1-3.
18. Kayani, I., et al., A comparison of ⁶⁸Ga-DOTATATE and ¹⁸F-FDG PET/CT in pulmonary neuroendocrine tumors. *J Nucl Med*, 2009. **50**(12): p. 1927-32.
19. Kayani, I., et al., Functional imaging of neuroendocrine tumors with combined PET/CT using ⁶⁸Ga-DOTATATE (DOTA-DPhe¹,Tyr³-octreotate) and ¹⁸F-FDG. *Cancer*, 2008. **112**(11): p. 2447-55.
20. Gabriel, M., et al., ⁶⁸Ga-DOTA-Tyr³-octreotide PET in neuroendocrine tumors: comparison with somatostatin receptor scintigraphy and CT. *J Nucl Med*, 2007. **48**(4): p. 508-18.
21. Iyoda, A., et al., Pulmonary large cell carcinomas with neuroendocrine features are high-grade neuroendocrine tumors. *Ann Thorac Surg*, 2002. **73**(4): p. 1049-54.
22. García-Yuste, M., et al., Typical and atypical carcinoid tumours: analysis of the experience of the Spanish Multi-centric Study of Neuroendocrine Tumours of the Lung. *Eur J Cardiothorac Surg*, 2007. **31**(2): p. 192-7.



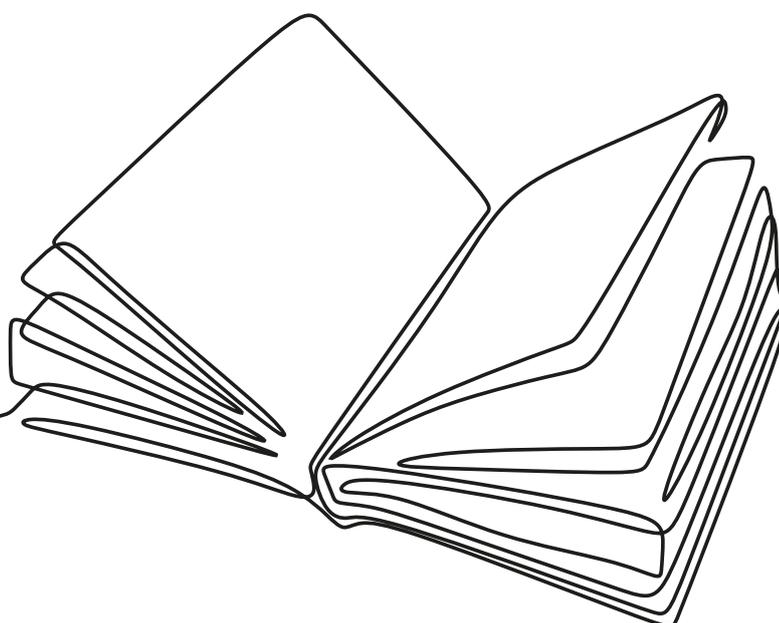
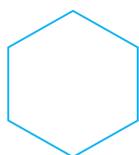
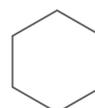
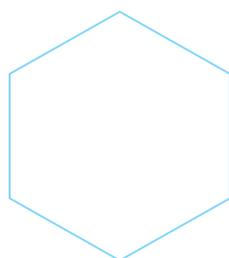
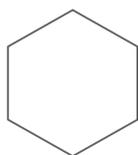
23. Travis, W.D., et al., *The IASLC Lung Cancer Staging Project: proposals for the inclusion of broncho-pulmonary carcinoid tumors in the forthcoming (seventh) edition of the TNM Classification for Lung Cancer. J Thorac Oncol, 2008. 3(11): p. 1213-23.*
24. Thomas, C.F., Jr., H.D. Tazelaar, and J.R. Jett, *Typical and atypical pulmonary carcinoids : outcome in patients presenting with regional lymph node involvement. Chest, 2001. 119(4): p. 1143-50.*
25. Wurtz, A., et al., *Results of systematic nodal dissection in typical and atypical carcinoid tumors of the lung. J Thorac Oncol, 2009. 4(3): p. 388-94.*
26. Ducrocq, X., et al., *Operative risk and prognostic factors of typical bronchial carcinoid tumors. Ann Thorac Surg, 1998. 65(5): p. 1410-4.*
27. Lemaitre, J., et al., *Bronchoplastic lobectomy: do early results depend on the underlying pathology? A comparison between typical carcinoids and primary lung cancer. Eur J Cardiothorac Surg, 2006. 30(1): p. 168-71.*
28. Yendamuri, S., et al., *Is sublobar resection sufficient for carcinoid tumors? Ann Thorac Surg, 2011. 92(5): p. 1774-8; discussion 1778-9.*
29. Luckraz, H., et al., *Long-term outcome of bronchoscopically resected endobronchial typical carcinoid tumors. J Thorac Cardiovasc Surg, 2006. 132(1): p. 113-5.*
30. Broxk, H.A., et al., *Initial bronchoscopic treatment for patients with intraluminal bronchial carcinoids. J Thorac Cardiovasc Surg, 2007. 133(4): p. 973-8.*
31. Stamatis, G., L. Freitag, and D. Greschuchna, *Limited and radical resection for tracheal and bronchopulmonary carcinoid tumour. Report on 227 cases. Eur J Cardiothorac Surg, 1990. 4(10): p. 527-32; discussion 533.*
32. Schreurs, A.J., et al., *A twenty-five-year follow-up of ninety-three resected typical carcinoid tumors of the lung. J Thorac Cardiovasc Surg, 1992. 104(5): p. 1470-5.*
33. Neyman, K., et al., *Endoscopic treatment of bronchial carcinoids in comparison to surgical resection: a retrospective study. J Bronchology Interv Pulmonol, 2012. 19(1): p. 29-34.*
34. Reidy-Lagunes, D., et al., *PUB119 Lanreotide in Patients with Lung Neuroendocrine Tumors: The Randomized Double-Blind Placebo-Controlled International Phase 3 SPINET Study. Journal of Thoracic Oncology, 2017. 12(1, Supplement): p. S1516-S1517.*
35. Sullivan, I., et al., *Antitumour activity of somatostatin analogues in sporadic, progressive, metastatic pulmonary carcinoids. Eur J Cancer, 2017. 75: p. 259-267.*
36. Bongiovanni, A., et al., *Outcome Analysis of First-line Somatostatin Analog Treatment in Metastatic Pulmonary Neuroendocrine Tumors and Prognostic Significance of (18)FDG-PET/CT. Clin Lung Cancer, 2017. 18(4): p. 415-420.*
37. Ferolla, P., et al., *Efficacy and safety of long-acting pasireotide or everolimus alone or in combination in patients with advanced carcinoids of the lung and thymus (LUNA): an open-label, multicentre, randomised, phase 2 trial. Lancet Oncol, 2017. 18(12): p. 1652-1664.*
38. Bajetta, E., et al., *Are capecitabine and oxaliplatin (XELOX) suitable treatments for progressing low-grade and high-grade neuroendocrine tumours? Cancer Chemother Pharmacol, 2007. 59(5): p. 637-42.*
39. Ekeblad, S., et al., *Temozolomide as monotherapy is effective in treatment of advanced malignant neuroendocrine tumors. Clin Cancer Res, 2007. 13(10): p. 2986-91.*
40. Ferolla, P., et al., *1161MO Lanreotide autogel (LAN) and temozolomide (TMZ) combination therapy in progressive thoracic neuroendocrine tumours (TNETs): ATLANT study results. Annals of Oncology, 2020. 31: p. S773.*
41. Baudin, E., et al., *Lung and thymic carcinoids: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up(7). Ann Oncol, 2021. 32(4): p. 439-451.*
42. Righi, L., et al., *Mammalian target of rapamycin signaling activation patterns in neuroendocrine tumors of the lung. Endocr Relat Cancer, 2010. 17(4): p. 977-87.*
43. O'Reilly, K.E., et al., *mTOR inhibition induces upstream receptor tyrosine kinase signaling and activates Akt. Cancer Res, 2006. 66(3): p. 1500-8.*
44. Pollak, M.N., C. Polychronakos, and H. Guyda, *Somatostatin analogue SMS 201-995 reduces serum IGF-I levels in patients with neoplasms potentially dependent on IGF-I. Anticancer Res, 1989. 9(4): p. 889-91.*
45. Yao, J.C., et al., *Efficacy of RAD001 (everolimus) and octreotide LAR in advanced low- to intermediate-grade neuroendocrine tumors: results of a phase II study. J Clin Oncol, 2008. 26(26): p. 4311-8.*
46. Fazio, N., et al., *Everolimus plus octreotide long-acting repeatable in patients with advanced lung neuroendocrine tumors: analysis of the phase 3, randomized, placebo-controlled RADIANT-2 study. Chest, 2013. 143(4): p. 955-962.*



47. Pavel, M., et al., 11560 - Ramsete: A Single-Arm, Multicenter, Single-Stage Phase II Trial of Rad001 (EVEROLIMUS) in Advanced and Metastatic Silent Neuro-Endocrine Tumours in Europe: Analysis by Tumor Origin. *Annals of Oncology*, 2012. **23**: p. ix377.
48. Yao, J.C., et al., Everolimus for the treatment of advanced, non-functional neuroendocrine tumours of the lung or gastrointestinal tract (RADIANT-4): a randomised, placebo-controlled, phase 3 study. *Lancet*, 2016. **387**(10022): p. 968-977.
49. Bodei, L., et al., Receptor radionuclide therapy with 90Y-[DOTA]0-Tyr3-octreotide (90Y-DOTATOC) in neuroendocrine tumours. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*, 2004. **31**(7): p. 1038-46.
50. Kwekkeboom, D.J., et al., Overview of results of peptide receptor radionuclide therapy with 3 radiolabeled somatostatin analogs. *J Nucl Med*, 2005. **46 Suppl 1**: p. 62s-6s.
51. Bodei, L., et al., Peptide receptor therapies in neuroendocrine tumors. *J Endocrinol Invest*, 2009. **32**(4): p. 360-9.
52. Teunissen, J.J., et al., Nuclear medicine techniques for the imaging and treatment of neuroendocrine tumours. *Endocr Relat Cancer*, 2011. **18 Suppl 1**: p. S27-51.
53. van Essen, M., et al., Peptide receptor radionuclide therapy with 177Lu-octreotate in patients with foregut carcinoid tumours of bronchial, gastric and thymic origin. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*, 2007. **34**(8): p. 1219-27.
54. Kim, K. and S.-J. Kim, Lu-177-Based Peptide Receptor Radionuclide Therapy for Advanced Neuroendocrine Tumors. *Nuclear medicine and molecular imaging*, 2018. **52**(3): p. 208-215.
55. Mariniello, A., et al., Long-term results of PRRT in advanced bronchopulmonary carcinoid. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*, 2016. **43**(3): p. 441-52.
56. Igawa, S., et al., Comparison of chemotherapy for unresectable pulmonary high-grade non-small cell neuroendocrine carcinoma and small-cell lung cancer. *Lung Cancer*, 2010. **68**(3): p. 438-45.
57. Fujiwara, Y., et al., Effect of platinum combined with irinotecan or paclitaxel against large cell neuroendocrine carcinoma of the lung. *Jpn J Clin Oncol*, 2007. **37**(7): p. 482-6.
58. Kenmotsu, Y., et al., Nedaplatin and irinotecan in patients with large-cell neuroendocrine carcinoma of the lung. *Anticancer Res*, 2012. **32**(4): p. 1453-6.
59. Yamazaki, S., et al., Clinical responses of large cell neuroendocrine carcinoma of the lung to cisplatin-based chemotherapy. *Lung Cancer*, 2005. **49**(2): p. 217-23.
60. Sun, J.M., et al., Chemotherapy for pulmonary large cell neuroendocrine carcinoma: similar to that for small cell lung cancer or non-small cell lung cancer? *Lung Cancer*, 2012. **77**(2): p. 365-70.
61. Le Treut, J., et al., Multicentre phase II study of cisplatin-etoposide chemotherapy for advanced large-cell neuroendocrine lung carcinoma: the GFPC 0302 study. *Ann Oncol*, 2013. **24**(6): p. 1548-52.
62. Derks, J.L., et al., Chemotherapy for pulmonary large cell neuroendocrine carcinomas: does the regimen matter? *Eur Respir J*, 2017. **49**(6).
63. Derks, J.L., et al., Molecular Subtypes of Pulmonary Large-cell Neuroendocrine Carcinoma Predict Chemotherapy Treatment Outcome. *Clinical Cancer Research*, 2018. **24**(1): p. 33-42.
64. Mehnert, J.M., et al., Pembrolizumab for the treatment of programmed death-ligand 1-positive advanced carcinoid or pancreatic neuroendocrine tumors: Results from the KEYNOTE-028 study. *Cancer*, 2020. **126**(13): p. 3021-3030.
65. Strosberg, J., et al., Efficacy and Safety of Pembrolizumab in Previously Treated Advanced Neuroendocrine Tumors: Results From the Phase II KEYNOTE-158 Study. *Clin Cancer Res*, 2020. **26**(9): p. 2124-2130.
66. Yao, J.C., et al., Spatalizumab in metastatic, well/poorly-differentiated neuroendocrine neoplasms. *Endocr Relat Cancer*, 2021.
67. Patel, S.P., et al., A Phase II Basket Trial of Dual Anti-CTLA-4 and Anti-PD-1 Blockade in Rare Tumors (DART SWOG 1609) in Patients with Nonpancreatic Neuroendocrine Tumors. *Clin Cancer Res*, 2020. **26**(10): p. 2290-2296.
68. Klein, O., et al., Immunotherapy of Ipilimumab and Nivolumab in Patients with Advanced Neuroendocrine Tumors: A Subgroup Analysis of the CA209-538 Clinical Trial for Rare Cancers. *Clin Cancer Res*, 2020. **26**(17): p. 4454-4459.
69. Capdevila, J., et al., 11570 A multi-cohort phase II study of durvalumab plus tremelimumab for the treatment of patients (pts) with advanced neuroendocrine neoplasms (NENs) of gastroenteropancreatic or lung origin: The DUNE trial (GETNE 1601). *Annals of Oncology*, 2020. **31**: p. S770-S771.
70. Kim, H.S., et al., Association of PD-L1 Expression with Tumor-Infiltrating Immune Cells and Mutation Burden in High-Grade Neuroendocrine Carcinoma of the Lung. *Journal of Thoracic Oncology*, 2018. **13**(5): p. 636-648.



71. Sherman, S., et al., Efficacy of immune check-point inhibitors (ICPi) in large cell neuroendocrine tumors of lung (LCNEC). *Lung Cancer*, 2020. **143**: p. 40-46.
72. McCaughan, B.C., N. Martini, and M.S. Bains, Bronchial carcinoids. Review of 124 cases. *J Thorac Cardiovasc Surg*, 1985. **89**(1): p. 8-17.
73. Soga, J. and Y. Yakuwa, Bronchopulmonary carcinoids: An analysis of 1,875 reported cases with special reference to a comparison between typical carcinoids and atypical varieties. *Ann Thorac Cardiovasc Surg*, 1999. **5**(4): p. 211-9.
74. Oberg, K., et al., Consensus report on the use of somatostatin analogs for the management of neuroendocrine tumors of the gastroenteropancreatic system. *Ann Oncol*, 2004. **15**(6): p. 966-73.
75. Modlin, I.M., et al., Review article: somatostatin analogues in the treatment of gastroenteropancreatic neuroendocrine (carcinoid) tumours. *Aliment Pharmacol Ther*, 2010. **31**(2): p. 169-88.
76. Rubin, J., et al., Octreotide acetate long-acting formulation versus open-label subcutaneous octreotide acetate in malignant carcinoid syndrome. *J Clin Oncol*, 1999. **17**(2): p. 600-6.
77. Caron, P., [Somatuline(R) Autogel(R), a new formulation of lanreotide for the treatment of acromegalic patients]. *Ann Endocrinol (Paris)*, 2002. **63**(2 Pt 3): p. 2s19-24.
78. Oberg, K. and B. Eriksson, The role of interferons in the management of carcinoid tumours. *Br J Haematol*, 1991. **79 Suppl 1**: p. 74-7.





167

APPENDICI

167

APPENDICE A - DIAGNOSTICA PATOLOGO-MOLECOLARE

172

APPENDICE B - TRATTAMENTO DELLE COMPLICANZE

201

APPENDICE C - QUADRI CLINICI PARTICOLARI

209

APPENDICE D - TNM

211

APPENDICE E - LIVELLI E GRADI DI EVIDENZA





APPENDICE A: DIAGNOSTICA PATOLOGO-MOLECOLARE

Nell'era delle terapie personalizzate, sta emergendo la consapevolezza dell'importanza di disporre di adeguato materiale biologico per raggiungere sia un'accurata definizione istologica delle neoplasie e sia un completo profilo biomolecolare [1]. Seguendo i criteri stabiliti dall'Organizzazione Mondiale della Salute (WHO), gli istotipi prevalenti di carcinoma del polmone sono rappresentati dal carcinoma squamoso (SQC), l'adenocarcinoma (ADC) ed il carcinoma a piccole cellule (SCC) [2]. L'introduzione di nuovi agenti chemioterapici e di farmaci biologici dimostratisi efficaci in specifiche categorie di NSCLC ha rilevato l'importanza di un'accurata definizione istologica delle neoplasie polmonari [3, 4]. Anche in considerazione dello sviluppo di procedure diagnostiche interventistiche sempre meno invasive, il materiale biologico ottenibile per la tipizzazione della neoplasia è rappresentato generalmente da piccole biopsie o da campioni esclusivamente citologici che ne rendono mandatoria un'accurata ed efficace gestione e manipolazione [5]. In circa il 50-70% dei casi, una definizione di istotipo di un campione citologico o piccola biopsia è raggiungibile su esclusiva base morfologica ed una oculata e circostanziata caratterizzazione immunoistochimica potrebbe inoltre ridurre al 5-10% la diagnosi generica di NSCLC [2]. In questo scenario, esclusivamente in assenza di una chiara differenziazione morfologica, un limitato pannello di anticorpi quali il thyroid transcription factor-1 (TTF-1) e p40 potrebbe favorire rispettivamente una diagnosi di adenocarcinoma o di carcinoma squamoso [6-8]. Anche la Napsina A è un anticorpo frequentemente osservato nell'adenocarcinoma, ed ulteriori anticorpi a favore di una differenziazione squamosa sono rappresentati dalle citocheratine CK5/6 e da p63, anche se quest'ultima può essere espressa da un terzo circa degli adenocarcinomi [9]. In definitiva, in occasione di una diagnosi di carcinoma polmonare in cui non siano soddisfatti i soli criteri morfologici di differenziazione e con la contemporanea necessità di risparmiare il campione per le analisi molecolari, è raccomandabile l'impiego di tecniche istochimiche volte a determinare eventuale mucosecrezione ed immunoistochimiche che comprendano almeno uno, ma non più di due marcatori di differenziazione ghiandolare e squamosa [6]. È opportuno inoltre rammentare che, in caso di caratteri morfologici di differenziazione neuroendocrina, ne è suggerita la dimostrazione mediante caratterizzazione immunoistochimica con anticorpi antisinaptofisina, cromogranina e/o CD56 [2]. L'impiego della caratterizzazione immunofenotipica potrebbe essere di particolare aiuto nei casi in cui si abbia disponibilità di materiale diagnostico esclusivamente sotto forma di campioni citologici da agoaspirazione o di provenienza dalle sierose. In tali occasioni, parallelamente alla possibilità di rilevare l'espressione antigenica di differenti marcatori direttamente sui preparati citologici, l'utilizzo della tecnica del cell block [10] permette la concentrazione e l'inclusione in paraffina del materiale citologico, offrendo la possibilità di uno studio morfofenotipico del tutto sovrapponibile a quello impiegato su campioni tissutali.

Con l'avvento delle più recenti terapie basate su farmaci biologici, sempre maggiore rilievo ha assunto l'appropriata conservazione del materiale biotipico o citologico da cui trarre informazioni critiche per il trattamento oncologico personalizzato dei pazienti affetti da carcinoma del polmone. In caso di carcinoma polmonare metastatico, è necessario che ciascun campione diagnostico sia sottoposto alle analisi biomolecolari utili per la determinazione della strategia terapeutica maggiormente efficace. In tutti i casi di NSCLC in stato avanzato di malattia, dopo aver assicurato la diagnosi e definito l'istotipo, il patologo dovrebbe comprovare e riferire circa l'adeguatezza del campione per i test molecolari in termini di percentuale di cellule neoplastiche vitali in esso presenti, nonché individuare il campione diagnostico maggiormente appropriato da indirizzare per i test molecolari. Infatti, gran parte del materiale biologico diagnostico di carcinoma polmonare è rappresentato da campioni tissutali usualmente fissati in formalina ed



inclusi in paraffina, ottimi per l'analisi morfologica ed immunohistochimica, ma in cui l'integrità degli acidi nucleici da sottoporre ad estrazione per i test molecolari può risultare compromessa. In caso di disponibilità ed adeguatezza, sono preferibile per le analisi molecolari i campioni citologici che generalmente sono fissati in soluzioni a base di alcool e pertanto ottimali per la preservazione degli acidi nucleici [11, 12]. Nell'ambito delle alterazioni molecolari da ricercare, prevalentemente nell'istotipo adenocarcinoma e preferenzialmente nei pazienti non fumatori, vi sono le mutazioni attivanti e di resistenza del gene dell'epidermal growth factor receptor (EGFR) contro le quali sono stati sviluppati farmaci inibitori delle tirosin chinasi (TKI) [13, 14], e BRAF [15]. Contestualmente, un campione bioptico o citologico diagnostico di adenocarcinoma o di NSCLC deve essere sottoposto alla ricerca di traslocazione o delezione del gene ALK [16, 17]. La presenza di questa alterazione molecolare può essere agevolmente determinata mediante analisi immunohistochimica e ibridizzazione fluorescente in situ (FISH) che potrà assicurare o meno la presenza di eventuale traslocazione e/o delezione [18, 19]. Anche il riarrangiamento del gene ROS1 in tutti i pazienti affetti da adenocarcinoma metastatico è identificabile mediante immunohistochimica e FISH [20, 21].

Allo stato attuale non esistono farmaci rimborsati in prima linea al di fuori di quelli volti ad inibire i driver molecolari EGFR, ALK, ROS1 e BRAF. Tuttavia, esiste la possibilità di accedere a farmaci per linee successive, o nell'ambito di trials clinici, volti ad inibire nuovi target emergenti nel NSCLC, de novo o come meccanismi di resistenza acquisita, quali MET, RET, NTRK, HER2, KRAS [22]. In quest'ottica, è sempre più raccomandata la valutazione di un pannello genico ampio, possibilmente in next generation sequencing (NGS), per garantire un'analisi completa anche su materiale bioptico limitato [23-25]. Inoltre, sempre più si sta affermando il ruolo della biopsia liquida per la ricerca di mutazioni, laddove per EGFR è considerata uno standard sufficiente alla prescrivibilità degli inibitori tirosinchinasici [26].

Infine, allo scopo di verificare la possibilità di adottare regimi immunoterapici, tutti i campioni bioptici e/o citologici diagnostici di NSCLC in stadio avanzato privi di alterazioni molecolari in un pannello genico ampio, devono essere analizzati per l'espressione della proteina PD-L1 [27, 28]. A tale riguardo, sempre più evidenze stanno emergendo sul ridotto beneficio dell'immunoterapia nei pazienti con PDL1 iperespresso in presenza di un driver molecolare alterato, per cui un ampio pannello genico è sempre raccomandato [29].

In tale scenario, è raccomandato che il patologo sia presente all'interno di un gruppo multidisciplinare integrato, per la gestione ottimale del materiale biologico da trasformare efficacemente nel necessario numero di informazioni morfologiche, fenotipiche e molecolari, indispensabili a soddisfare le richieste che provengono dagli oncologi a beneficio di un trattamento personalizzato dei pazienti affetti da carcinoma polmonare [30].



RACCOMANDAZIONI PER LA DIAGNOSTICA PATOLOGO-MOLECOLARE

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

LIVELLO DI EVIDENZA IV

GRADO DI RACCOMANDAZIONE A

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

LIVELLO DI EVIDENZA IA

GRADO DI RACCOMANDAZIONE A

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

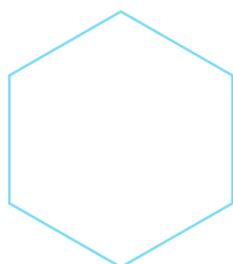
LIVELLO DI EVIDENZA IA

GRADO DI RACCOMANDAZIONE A

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

LIVELLO DI EVIDENZA III

GRADO DI RACCOMANDAZIONE A



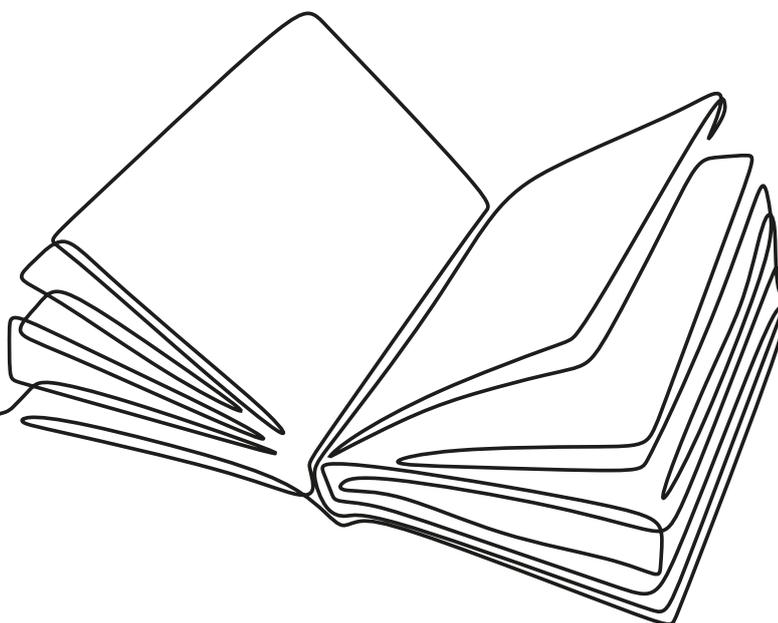
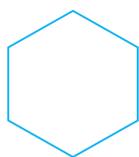
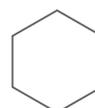
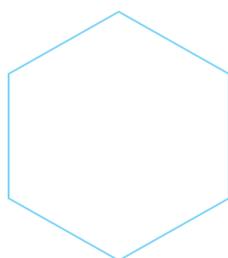


BIBLIOGRAFIA

1. Cagle, P.T. and S. Dacic, Lung cancer and the future of pathology. *Arch Pathol Lab Med*, 2011. **135**(3): p. 293-5.
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. Hirsch, F.R., et al., The prognostic and predictive role of histology in advanced non-small cell lung cancer: a literature review. *J Thorac Oncol*, 2008. **3**(12): p. 1468-81.
4. Langer, C.J., et al., The evolving role of histology in the management of advanced non-small-cell lung cancer. *J Clin Oncol*, 2010. **28**(36): p. 5311-20.
5. Travis, W.D., et al., Diagnosis of lung cancer in small biopsies and cytology: implications of the 2011 International Association for the Study of Lung Cancer/American Thoracic Society/European Respiratory Society classification. *Arch Pathol Lab Med*, 2013. **137**(5): p. 668-84.
6. Rossi, G., et al., A reevaluation of the clinical significance of histological subtyping of non--small-cell lung carcinoma: diagnostic algorithms in the era of personalized treatments. *Int J Surg Pathol*, 2009. **17**(3): p. 206-18.
7. Sigel, C.S., et al., Subtyping of non-small cell lung carcinoma: a comparison of small biopsy and cytology specimens. *J Thorac Oncol*, 2011. **6**(11): p. 1849-56.
8. Righi, L., et al., Immunohistochemical subtyping of nonsmall cell lung cancer not otherwise specified in fine-needle aspiration cytology: a retrospective study of 103 cases with surgical correlation. *Cancer*, 2011. **117**(15): p. 3416-23.
9. Mukhopadhyay, S. and A.L. Katzenstein, Subclassification of non-small cell lung carcinomas lacking morphologic differentiation on biopsy specimens: Utility of an immunohistochemical panel containing TTF-1, napsin A, p63, and CK5/6. *Am J Surg Pathol*, 2011. **35**(1): p. 15-25.
10. Saqi, A., The State of Cell Blocks and Ancillary Testing: Past, Present, and Future. *Arch Pathol Lab Med*, 2016. **140**(12): p. 1318-1322.
11. Rekhman, N., et al., Suitability of thoracic cytology for new therapeutic paradigms in non-small cell lung carcinoma: high accuracy of tumor subtyping and feasibility of EGFR and KRAS molecular testing. *J Thorac Oncol*, 2011. **6**(3): p. 451-8.
12. Bozzetti, C., et al., Reliability of EGFR and KRAS mutation analysis on fine-needle aspiration washing in non-small cell lung cancer. *Lung Cancer*, 2013. **80**(1): p. 35-8.
13. Paez, J.G., et al., EGFR mutations in lung cancer: correlation with clinical response to gefitinib therapy. *Science*, 2004. **304**(5676): p. 1497-500.
14. Janne, P.A., et al., AZD9291 in EGFR inhibitor-resistant non-small-cell lung cancer. *N Engl J Med*, 2015. **372**(18): p. 1689-99.
15. Naoki, K., et al., Missense mutations of the BRAF gene in human lung adenocarcinoma. *Cancer Res*, 2002. **62**(23): p. 7001-3.
16. Soda, M., et al., Identification of the transforming EML4-ALK fusion gene in non-small-cell lung cancer. *Nature*, 2007. **448**(7153): p. 561-6.
17. Kwak, E.L., et al., Anaplastic lymphoma kinase inhibition in non-small-cell lung cancer. *N Engl J Med*, 2010. **363**(18): p. 1693-703.
18. Paik, J.H., et al., Screening of anaplastic lymphoma kinase rearrangement by immunohistochemistry in non-small cell lung cancer: correlation with fluorescence in situ hybridization. *J Thorac Oncol*, 2011. **6**(3): p. 466-72.
19. Marchetti, A., et al., ALK rearrangement testing by FISH analysis in non-small-cell lung cancer patients: results of the first italian external quality assurance scheme. *J Thorac Oncol*, 2014. **9**(10): p. 1470-6.
20. Sholl, L.M., et al., ROS1 immunohistochemistry for detection of ROS1-rearranged lung adenocarcinomas. *Am J Surg Pathol*, 2013. **37**(9): p. 1441-9.
21. Shan, L., et al., Detection of ROS1 gene rearrangement in lung adenocarcinoma: comparison of IHC, FISH and real-time RT-PCR. *PLoS One*, 2015. **10**(3): p. e0120422.
22. Peters, S., et al., The Promising Evolution of Targeted Therapeutic Strategies in Cancer. *Cancer Discovery*, 2021. **11**(4): p. 810-814.
23. Frampton, G.M., et al., Development and validation of a clinical cancer genomic profiling test based on massively parallel DNA sequencing. *Nature Biotechnology*, 2013. **31**(11): p. 1023-1031.
24. Malone, E.R., et al., Molecular profiling for precision cancer therapies. *Genome Med*, 2020. **12**(1): p. 8.
25. Comprehensive molecular profiling of lung adenocarcinoma. *Nature*, 2014. **511**(7511): p. 543-50.



26. Mayo-de-Las-Casas, C., et al., Large scale, prospective screening of EGFR mutations in the blood of advanced NSCLC patients to guide treatment decisions. *Ann Oncol*, 2017. **28**(9): p. 2248-2255.
27. Reck, M., et al., Pembrolizumab versus Chemotherapy for PD-L1-Positive Non-Small-Cell Lung Cancer. *N Engl J Med*, 2016. **375**(19): p. 1823-1833.
28. Herbst, R.S., et al., Pembrolizumab versus docetaxel for previously treated, PD-L1-positive, advanced non-small-cell lung cancer (KEYNOTE-010): a randomised controlled trial. *Lancet*, 2016. **387**(10027): p. 1540-50.
29. Mazieres, J., et al., Immune checkpoint inhibitors for patients with advanced lung cancer and oncogenic driver alterations: results from the IMMUNOTARGET registry. *Ann Oncol*, 2019. **30**(8): p. 1321-1328.
30. Hirsch, F.R., et al., The tissue is the issue: personalized medicine for non-small cell lung cancer. *Clin Cancer Res*, 2010. **16**(20): p. 4909-11.





APPENDICE B: TRATTAMENTO DELLE COMPLICANZE

SINDROME DELLA VENA CAVA SUPERIORE

La sindrome da compressione della vena cava superiore (SVCS) rappresenta un'urgenza radioterapica solo in casi selezionati, in quanto già nel 1934 Carlson [1] aveva dimostrato che la legatura della vena cava superiore al di sopra dell'azygos determina, negli animali di laboratorio, specie nei cani, lo sviluppo immediato dei segni e sintomi da compressione cavale, senza determinarne il decesso e con una completa e spontanea risoluzione sintomatica in circa 1 settimana per l'apertura di circoli collaterali superficiali. Anche la successiva legatura dell'azygos era in grado di riprodurre la sintomatologia compressiva, ancora spontaneamente risolvibile. Questa evidenza sperimentale rende ragione del miglioramento clinico abbastanza precoce, generalmente attribuito al trattamento radioterapico, mentre evidentemente è riferibile allo sviluppo di circoli venosi collaterali [2]. A supporto di questa ipotesi anche i riscontri radiologici, venografici ed autoptici [3] che dimostrano come, nonostante un miglioramento clinico nell'80% dei pazienti radiotrattati [4], solo raramente si osserva un miglioramento della pervietà della cava superiore. La durata media dall'insorgenza dei sintomi alla diagnosi è di circa 1.5-2 mesi, periodo ampiamente sufficiente allo sviluppo dei circoli collaterali, mentre appare certamente di maggior gravità e vera emergenza radioterapica, la contemporanea compressione della trachea. L'80% dei casi è causato da carcinoma polmonare, e per lo più carcinomi del polmone a piccole cellule (SCLC), il 10-18% da linfoma e il 2-3% da cause benigne come il gozzo. È pertanto indispensabile ottenere una diagnosi cito-istologica di malattia prima di decidere il trattamento ottimale, in quanto una "precipitosa" radioterapia mediastinica può compromettere trattamenti più efficaci e/o rendere difficile una diagnosi precisa al patologo [5], se la biopsia è posposta al trattamento radioterapico. Non è altresì confermata dai dati della letteratura una supposta maggiore pericolosità delle manovre invasive diagnostiche in questi casi, come biopsie, mediastinoscopie. La sopravvivenza media dei pazienti affetti da SVCS, la cui mediana è circa 46 settimane, è legata all'istologia del tumore, che rappresenta pertanto un fattore prognostico più importante della sindrome mediastinica in sé [6]. Comunque, la sopravvivenza a 2 anni è registrata nel 10-20% dei pazienti, giustificando, pertanto terapie aggressive. Appare invece fondamentale un trattamento radioterapico precoce [7, 8] allorché in presenza di sintomatologia da compressione mediastinica in un paziente già trattato per precedente sindrome mediastinica, ed in progressione di malattia, in quanto segno dell'insufficienza dei circoli collaterali presenti. Altra urgenza è la compressione contemporanea di cava superiore e trachea [9].

Va ricordato altresì il ruolo importante delle procedure di radiologia interventistica come il posizionamento di uno stent endocavale [10].

Il trattamento radioterapico va adattato in base all'istologia ed alla stadio di malattia [11]. Il trattamento radioterapico, nel caso di un carcinoma del polmone non a piccole cellule (NSCLC), dovrebbe iniziare a dosi frazioni elevate almeno 3-4 Gy e proseguire in convenzionale fino a 60-70 Gy [5]; invece in caso di SCLC, le indicazioni non si discostano dal trattamento della forma a distribuzione locale o loco-regionale cui si rimanda. Nel 20% dei casi di NSCLC vi è remissione completa dei sintomi, con scomparsa della dispnea, dell'edema facciale e della distensione delle vene del collo e del torace, mentre nel 50% vi è una discreta risposta [4]. I pazienti trattati prima con alte dosi e poi dosi convenzionali hanno riportato una più rapida nonché duratura remissione dei sintomi rispetto a quelli trattati convenzionalmente (70% versus 56%); e la



risposta sintomatica è altresì fattore prognostico significativo per la sopravvivenza ($p = 0.002$). L'associazione di chemio e radioterapia non ha migliorato i risultati come riportato in 2 studi [5, 6].

RACCOMANDAZIONI

- *In pazienti affetti da carcinoma del polmone non pretrattati con presenza di sindrome da compressione della vena cava superiore è raccomandato l'impiego della chemioterapia poichè il trattamento radioterapico non rappresenta un'urgenza.*

LIVELLO DI EVIDENZA I
GRADO DI RACCOMANDAZIONE A

- *In pazienti affetti da carcinoma del polmone già trattati in precedenza per sindrome mediastinica e con presenza di sindrome da compressione della vena cava superiore, il trattamento radioterapico rappresenta un'urgenza oncologica.*

LIVELLO DI EVIDENZA I
GRADO DI RACCOMANDAZIONE A

BIBLIOGRAFIA

1. Carlson HA. Obstruction of the superior vena cava: an experimental study. *Arch Surgery* 1934; 29:669-677.
2. Wilson LD, Detterbeck FC, Yahalom J. Clinical practice. Superior vena cava syndrome with malignant causes. *N Engl J Med* 2007; 356:1862-1869.
3. Ostler PJ, Clarke DP, Watkinson AF, et al. Superior vena cava obstruction: a modern management strategy. *Clin Oncol (R Coll Radiol)* 1997; 9:83-89.
4. Wudel LJ Jr, Nesbitt JC. Superior vena cava syndrome. *Curr Treat Options Oncol* 2001; 2:77-91.
5. Armstrong B, Perez C, Simpson J, et al. Role of irradiation in the management of superior vena cava syndrome. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1987; 4:531-539.
6. Simpson J, Perez C, Presant C. Superior vena cava syndrome. *Yarbro J, Bornstein R, eds. Oncologic emergencies. New York: Grune & Stratton; 1980, pg. 43-72.*
7. Lanciego C, Pangua C, Chacon JI, et al. Endovascular Stenting as the First Step in the Overall Management of Malignant Superior Vena Cava Syndrome. *Am J Roentgenol* 2009; 193:549-558.
8. Koegelenberg CFN, Bolliger CT, Plekker D, et al. Diagnostic yield and safety of ultrasound-assisted biopsies in superior vena cava syndrome. *Eur Respir J* 2009; 33:1389-1395.
9. Kapadia MR, de Hoyos AL, Blum MG. Acute superior vena cava occlusion after stenting of tracheoesophageal fistula. *Ann Thorac Surg* 2009; 87:1260-1262.
10. Landis BN, Bohanes P, Kohler R. Superior vena cava syndrome. *CMAJ* 2009; 180:355-365.
11. Walji N, Chan AK, Peake DR. Common acute oncological emergencies: diagnosis, investigation and management. *Postgrad Med J* 2008; 84:418-427.



TERAPIA BRONCOSCOPICA DEL CANCRO DEL POLMONE

La broncoscopia, grazie ai progressi tecnologici che negli ultimi decenni ne hanno enormemente ampliato le potenzialità, è divenuta una metodica essenziale non solo per la diagnosi e la stadiazione del cancro del polmone, ma anche per la terapia delle lesioni neoplastiche localizzate nelle vie aeree centrali. Dal punto di vista terapeutico è opportuno distinguere le indicazioni alla terapia broncoscopica dei tumori in stadio precoce (early cancer) delle vie aeree centrali, in cui il trattamento endoscopico può avere finalità radicali, da quelle delle forme avanzate che provocano stenosi dei grossi bronchi, in cui invece l'intervento broncoscopico ha finalità palliative ed è teso prevalentemente alla ricanalizzazione delle vie aeree e/o alla coagulazione di sedi di sanguinamento.

TERAPIA BRONCOSCOPICA DELL' "EARLY CANCER" DELLE VIE AEREE CENTRALI CON FINALITÀ RADICALE

Con il termine di "early cancer" delle vie aeree centrali si intende un carcinoma squamoso confinato alla parete del bronco, radiologicamente occulto, con un' estensione superficiale inferiore a 2 cm, senza coinvolgimento linfonodale [1]. Nell'ambito dell'"early cancer" è possibile distinguere il carcinoma in situ (alterazioni neoplastiche limitate alla mucosa con membrana basale intatta) e il carcinoma microinvasivo (sconfinamento del tumore oltre la membrana basale ma non al di là della cartilagine bronchiale). Il carcinoma in situ è classificato dal punto di vista stadiale come Tis, mentre il carcinoma microinvasivo come T1a [2].

La diagnosi dell' "early cancer" delle vie aeree centrali è essenzialmente broncoscopica. Il carcinoma in situ può presentarsi macroscopicamente come un'alterazione aspecifica della mucosa che appare ispessita, irregolare ed arrossata (75% dei casi) o come lesione nodulare localizzata (25%) [3]. Quando l'estensione del carcinoma in situ è inferiore ad un centimetro, la sua identificazione con broncoscopia a luce bianca può risultare difficoltosa. In uno studio di Woolner [4] il carcinoma in situ era identificato con broncoscopia tradizionale a fibre ottiche in meno del 30% dei casi. La resa diagnostica nell'identificazione dell'early cancer delle vie aeree centrali è migliorata con l'avvento della videobroncoscopia che ha consentito di ottenere immagini di qualità superiore con una più accurata definizione dei dettagli. In un lavoro di Chhajer et al [5] la videobroncoscopia ha identificato il 72% delle lesioni precancerose della mucosa bronchiale (displasia e carcinoma in situ). Al fine di migliorare la capacità della broncoscopia nell'identificare lesioni precancerose (displasia) o "early cancer", negli ultimi anni sono state proposte nuove tecnologie per l'acquisizione broncoscopica delle immagini. Tra queste la broncoscopia ad autofluorescenza si è affermata come metodica in grado di offrire una migliore sensibilità nell'individuazione di alterazioni displastiche o del carcinoma in situ. La broncoscopia ad autofluorescenza si basa sulla capacità dei tessuti normali di emettere luce di lunghezza d'onda diversa (fenomeno della fluorescenza) quando illuminati con luce incidente nello spettro del blu o del violetto (380-460 nm). I tessuti patologici, come le lesioni displastiche o neoplastiche, sono invece caratterizzati da una ridotta od assente fluorescenza e quindi possono essere identificati come aree scure o di differente colore. La sensibilità della broncoscopia ad autofluorescenza è superiore a quella della broncoscopia a luce bianca per un fattore variabile da 1,6 a 6 nei diversi lavori della letteratura [5-10]. Deve essere sottolineato come, a fronte di una migliore sensibilità, la broncoscopia ad autofluorescenza sia gravata da una bassa specificità potendosi avere immagini patologiche anche da lesioni non neoplastiche (infiammatorie, iperemiche, granulomatose, fibrotiche). La verifica biptica di una zona di



alterata fluorescenza è quindi sempre necessaria al fine di confermare il sospetto diagnostico. La diagnosi di “early cancer”, oltre alla identificazione della lesione nelle vie aeree, deve essere supportata da una attenta stadiazione volta ad escludere il coinvolgimento linfonodale, le metastasi a distanza e a verificare l’effettiva limitazione del coinvolgimento neoplastico alla parete bronchiale. In tal senso l’ultrasonografia endobronchiale risulta metodica di grande utilità nel valutare la profondità dell’infiltrazione neoplastica e nell’escludere lo sconfinamento della neoplasia al di là delle cartilagini bronchiali [11].

Sebbene il carcinoma in situ possa regredire spontaneamente, studi di follow-up hanno dimostrato una sua persistenza nel 60% dei casi ed una possibilità di progressione verso il carcinoma invasivo in una percentuale di casi variabile dal 20 al 60% [1].

Il trattamento convenzionale dell’“early cancer” è quello chirurgico, risultando la sopravvivenza a 5 anni dopo chirurgia superiore all’80% in pazienti affetti da carcinoma in situ [12]. Anche se le neoplasie in fase precoce delle vie aeree centrali sono di piccole dimensioni, la loro ubicazione richiede comunque, al fine di una resezione radicale, una lobectomia nel 70% dei casi e una bilobectomia o una pneumonectomia nel restante 30% [13]. Deve essere comunque rilevato che la chirurgia presenta diversi limiti nel trattamento dei pazienti con early cancer delle vie aeree centrali. Molti di questi pazienti hanno deficit della funzione respiratoria in quanto affetti da broncopneumopatia cronica ostruttiva oppure perché già sottoposti ad interventi chirurgici per pregressi carcinomi del polmone. Inoltre queste lesioni sono spesso multifocali (19% dei casi) [14] e la comparsa di una seconda localizzazione negli anni successivi è molto frequente (23%) [15].

Per questi motivi sono state proposte modalità di trattamento broncoscopico dell’ “early cancer” con strumenti in grado di distruggere le cellule neoplastiche della mucosa bronchiale risparmiando nel contempo resezioni di parenchima polmonare e quindi preservando la funzione respiratoria.

La terapia broncoscopica dell’“early cancer” si avvale di diverse tecniche che possono essere utilizzate sia in broncoscopia flessibile che in broncoscopia rigida. In particolare, sono state utilizzate: a) la terapia fotodinamica, b) la elettrocoagulazione; c) la laserterapia; d) la crioterapia; e) la brachiterapia.

La terapia fotodinamica [16] si basa sull’impiego di sostanze fotosensibili (es. ematoporfirina) che, iniettate per via sistemica, si accumulano selettivamente nel tessuto neoplastico essendo rapidamente eliminate dai tessuti normali. Queste sostanze sono attivate se illuminate da una luce laser di particolare lunghezza d’onda (630 nm), condotta da una fibra inserita nel canale di lavoro di un broncoscopio, e la reazione fotochimica che ne deriva è in grado di esplicare un’azione citotossica distruggendo il tessuto tumorale. La difficoltà di reperire in Italia il farmaco fotosensibile, rende questa metodica scarsamente praticabile nel nostro Paese.

L’elettrocoagulazione [17] si basa sull’uso di corrente elettrica ad alta frequenza che genera calore a seguito della resistenza tissutale. La corrente è trasmessa mediante fibre che, introdotte attraverso un broncoscopio, possono essere utilizzate sia a contatto della lesione che, grazie all’uso di gas conduttori di corrente elettrica (argon plasma), mantenute ad una certa distanza dal tessuto. L’effetto citotossico del calore generato dalla elettrocoagulazione si esplica per una profondità di circa 3 mm, sufficiente a distruggere le cellule di neoplasie



confinare all'epitelio e nel contempo sicura nell'evitare il rischio di perforazione della parete bronchiale.

La laserterapia utilizza ai fini citotossici il calore sviluppato della luce laser (in broncologia il laser più utilizzato è lo Nd-YAG, acronimo di Neomidio:Yttrium-Alluminium-Garnet, in grado di generare una luce di lunghezza d'onda di 1.064 nm). Il laser ha una capacità di penetrazione maggiore rispetto all'elettrocauterio, per cui il suo utilizzo nel trattamento degli "early cancer" deve essere demandato a personale esperto in quanto il rischio di perforare la parete del bronco è elevato [1].

La crioterapia è una tecnica basata sulla distruzione delle cellule neoplastiche ad opera di sonde che generano rapidamente basse temperature congelando il tessuto e provocando necrosi in rapporto alla formazione di cristalli di ghiaccio [15].

La brachiterapia è una forma di radioterapia locoregionale che si effettua applicando per via broncoscopica delle sonde con iridio-192 all'interno del lume bronchiale, in grado di generare alte dosi di radiazioni [15].

Non esistono studi comparativi che confrontino i risultati ottenuti con le diverse metodiche di trattamento broncoscopico dell' "early cancer", per cui l'utilizzo delle varie tecniche è in genere determinato dalla disponibilità di strumenti e dall'esperienza dell'operatore. Dai risultati della letteratura, riportati in Tab.1, si evince che la percentuale di eradicazione completa della neoplasia si ottiene con i diversi trattamenti broncoscopici in una percentuale molto elevata di casi, che varia dal 62% al 100%. Questo valore di risposta completa è valutato a breve termine dal trattamento, in quanto la percentuale di recidive a distanza è riportata con un'incidenza variabile dal 13% al 46%, con una risposta completa a lungo termine del 50%-75% [23].

Affinchè sia proponibile un trattamento broncoscopico dell'"early cancer", la neoplasia deve essere di istotipo squamoso, interamente visibile in broncoscopia e non vi deve essere coinvolgimento linfonodale. Fattori favorevoli che predicono il buon esito della terapia sono le ridotte dimensioni della lesione (< 1 cm per lesioni ad estensione superficiale e < 0,5 cm per neoplasie nodulari).

In uno studio di confronto tra 32 pazienti non candidabili a chirurgia affetti da carcinoma squamoso intraparietale delle grosse vie aeree (T1N0) trattati con terapia broncoscopica (26 con elettrocauterio, 5 con PDT e 1 con laser Nd-YAG) e 32 pazienti con analogo stadio di malattia trattati chirurgicamente, non si sono riscontrate differenze significative nella incidenza di ricorrenze di malattia (16% nel gruppo sottoposto a terapia broncoscopica e 12,5% nel gruppo chirurgico), nella sopravvivenza e nella mortalità per cancro (28% in entrambi i gruppi) [26]. Le spese totali per la gestione dei pazienti sono state significativamente inferiori nel gruppo sottoposto a terapia broncoscopica (209.492 euro) nei confronti dei pazienti trattati con chirurgia (724.403 euro).

In conclusione, si può affermare che la terapia broncoscopica del carcinoma squamocellulare delle vie aeree centrali in fase "early" (carcinoma in situ, carcinoma microinvasivo), costituisce una valida alternativa al trattamento chirurgico, specie nei pazienti con lesioni a limiti ben definiti e di estensione inferiore al centimetro e nei soggetti che non siano candidati ottimali alla chirurgia per presenza di comorbidità o altri fattori di rischio. Una accurata stadiazione volta



ad escludere l'interessamento della cartilagine e della muscolatura della parete bronchiale (ecografia endobronchiale) ed il coinvolgimento linfonodale è un presupposto essenziale per candidare i pazienti a tale trattamento. Sebbene la terapia fotodinamica sia la metodica per la quale esiste maggiore esperienza, il confronto tra i risultati ottenuti con i diversi studi non sembra far apprezzare differenze di risultato tra le varie metodiche broncoscopiche. In particolare vi sono elementi per ritenere l'elettrocoagulazione la metodica maggiormente sicura e con il migliore rapporto costo/efficacia, anche in considerazione della disponibilità di strumenti nella realtà italiana dove la terapia fotodinamica non è attuata per la difficoltà di reperimento del farmaco.

TABELLA 1. Risultati ottenuti nel trattamento dell'"early cancer" delle vie aeree centrali con diverse tecniche di terapia broncoscopica

Autore	Metodo	N. pz	Risposta
Hayata Y (18)	PDT	123	CR 93% se < 1 cm CR 45% se > 1 cm
Grosjean P (19)	PDT	12	CR 81%
Cortese D (20)	PDT	58	CR 84%
Patelli M (21)	PDT	26	CR 62%
Kato H (22)	PDT	35	CR 84,6%
Mathur PN (23) (metanalisi)	PDT	145	CR 86% CR 95% se < 1 cm CR 46% se ≥ 2 cm
Van Boxem TJ (24)	Elettrocauterio	13	CR 80%
Vonk Noordegraaf A (25)	Elettrocauterio	32	CR 97%
Pasic A (26)	Elettrocauterio	32	CR 84%
Deygas N (14)	Crioterapia	35	CR 91%
Perol M (27)	Brachiterapia	19	CR 83%
Marsiglia H (28)	Brachiterapia	34	CR 85%
Cavaliere S (29)	Laser Nd-YAG	22	CR 100%

CR=Risposta completa



RACCOMANDAZIONI

- *Per i pazienti con carcinoma squamocellulare delle vie aeree centrali in fase "early" (carcinoma in situ, carcinoma microinvasivo) che non siano candidati al trattamento chirurgico, la terapia broncoscopica con intenti radicali deve essere considerata.*

LIVELLO DI EVIDENZA III

GRADO DI RACCOMANDAZIONE B

- *Per i pazienti con carcinoma squamocellulare delle vie aeree centrali in fase "early" (carcinoma in situ, carcinoma microinvasivo) candidati a terapia broncoscopica, è indispensabile una accurata stadiazione volta ad escludere lo sconfinamento della neoplasia alle cartilagini e alla muscolatura bronchiale, preferibilmente con ecografia transbronchiale.*

LIVELLO DI EVIDENZA III

GRADO DI RACCOMANDAZIONE B

- *Per i pazienti con carcinoma squamocellulare delle vie aeree centrali in fase "early" (carcinoma in situ, carcinoma microinvasivo) candidati a trattamento broncoscopico, l'impiego della terapia fotodinamica, della elettrocoagulazione, della crioterapia e della brachiterapia può essere considerato con pari attesa di efficacia.*

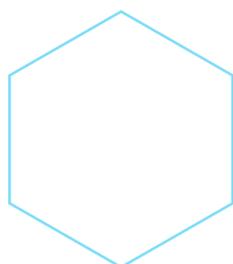
LIVELLO DI EVIDENZA III

GRADO DI RACCOMANDAZIONE B

- *Per i pazienti con carcinoma squamocellulare delle vie aeree centrali in fase "early" (carcinoma in situ, carcinoma microinvasivo) candidati a trattamento broncoscopico, l'impiego del laser Nd-YAG, in considerazione del rischio di perforazione della parete bronchiale, deve essere considerato con cautela.*

LIVELLO DI EVIDENZA IV

GRADO DI RACCOMANDAZIONE C





TERAPIA BRONCOSCOPICA PALLIATIVA DEL CANCRO DELLE VIE AEREE CENTRALI IN FASE AVANZATA

Si stima che il 30-40% dei pazienti affetti da cancro del polmone sviluppi, al momento della diagnosi o durante la storia clinica della malattia, una ostruzione delle vie aeree centrali [30]. Tale ostruzione può essere conseguente alla crescita del tumore all'interno della trachea o dei grossi bronchi oppure ad una compressione ab estrinseco dei vettori bronchiali ad opera di masse a localizzazione polmonare o mediastinica. I sintomi conseguenti possono essere dispnea, polmoniti post-ostruttive da ristagno di secrezioni ed emottisi e possono alterare in maniera importante la qualità di vita e il performance status e, conseguentemente, rendere difficile la conduzione delle terapie oncologiche convenzionali. Nei casi più severi, i sintomi conseguenti all'ostruzione delle grosse vie aeree possono mettere a rischio la vita del paziente ed essere di per sé causa di morte, influenzando quindi la sopravvivenza.

Le metodiche di broncoscopia terapeutica sono in grado di ripristinare la pervietà delle vie aeree a fini palliativi e sono indicate in tutti quei casi non candidati ad intervento chirurgico, in cui vi sia un'ostruzione a livello della trachea e/o dei bronchi principali, oppure nei soggetti con ostruzione di un bronco lobare quando la riapertura dello stesso sia indicata dal punto di vista clinico (es. nei casi di polmonite postostruttiva, per il drenaggio delle secrezioni). Presupposto essenziale per l'attuazione della terapia disostruttiva broncoscopica è che le vie aeree distali all'ostruzione siano pervie e che quindi sia possibile ripristinare la ventilazione del parenchima polmonare, mentre per contro non è indicata la disostruzione di un grosso bronco se la neoplasia infila ed occlude i vettori bronchiali più periferici rendendo quindi privo di efficacia l'intervento di ricanalizzazione [31].

La scelta della metodica terapeutica da applicare per la disostruzione delle vie aeree centrali dipende essenzialmente da tre fattori:

1) la necessità di ottenere un effetto immediato sui sintomi; 2) il tipo di stenosi; 3) l'esperienza dell'operatore e la disponibilità locale di strumenti.

Le tecniche di terapia broncoscopica attuabili al fine di ricanalizzare le vie aeree possono essere distinte in metodiche ad effetto immediato ed in metodiche ad effetto ritardato [17]. Le metodiche ad effetto immediato si avvalgono di strumenti in grado di rimuovere rapidamente il tessuto neofornato endobronchiale e di ripristinare immediatamente la canalizzazione tracheobronchiale. Possono essere classificate come metodiche ad effetto immediato la resezione meccanica (rimozione del tessuto neofornato endobronchiale con l'utilizzo del broncoscopio rigido, delle pinze biottiche e dell'aspiratore), la laserterapia (utilizzo della luce laser per coagulare o distruggere, tramite la generazione di calore, il tessuto tumorale) e l'elettrocoagulazione (il calore in grado di coagulare o necrotizzare il tumore è ottenuto dal passaggio di corrente elettrica dalle sonde al tessuto) [17]. Sia il laser che l'elettrocoagulazione possono essere utilizzati in associazione alla resezione meccanica, sfruttando la capacità coagulativa che questi strumenti posseggono quando impiegati a basse potenze per devascularizzare il tessuto tumorale che viene poi rimosso con la punta del broncoscopio rigido, riducendosi così il rischio di sanguinamento. Il laser neomidio-YAG è lo strumento più largamente utilizzato per questo tipo di trattamento, definito come "terapia broncoscopica laser-assistita" [29,30,32-35]. L'elettrocauterio, sebbene abbia un effetto più superficiale e richieda tempi maggiori per la necrosi del tessuto, può essere utilizzato con le stesse modalità del laser offrendo il vantaggio di un minor costo [36,37]. L'impiego di tecniche a rapido effetto disostruente è imperativo quando sono presenti sintomi severi in grado di mettere in pericolo la vita del paziente, come in caso di dispnea critica con rischio di soffocamento o di emottisi massiva.



Le metodiche di disostruzione bronchiale ad azione ritardata sono la crioterapia e la terapia fotodinamica. La crioterapia si basa sull'effetto citotossico delle basse temperature in grado di generare cristalli di ghiaccio all'interno delle cellule. L'effetto citocida è associato ad alterazioni vascolari per cui, ad una iniziale vasocostrizione fa seguito una vasodilatazione e la formazione di trombi all'interno dei vasi da 6 a 12 ore dopo il trattamento [16]. La necrosi non emorragica del tessuto tumorale si ha 8-15 giorni dopo la procedura che ha il vantaggio di risparmiare le strutture normali della parete bronchiale in quanto la cartilagine, scarsamente vascolarizzata, appare crioresistente [38].

La terapia fotodinamica, il cui meccanismo d'azione è stato descritto nel paragrafo sul trattamento dell'"early cancer", pur avendo dimostrato una buona capacità di ripristinare la canalizzazione delle vie aeree centrali ostruite da neoplasia [39], è scarsamente utilizzata in questo contesto clinico.

Il secondo fattore che influenza la scelta del trattamento broncoscopico di una neoplasia ostruente le vie aeree è il tipo di stenosi. Le stenosi neoplastiche tracheobronchiali possono essere sostenute esclusivamente da tessuto proliferato nel lume delle vie aeree, essere determinate da infiltrazione della parete o da compressione da parte di masse peribronchiali oppure presentarsi con un aspetto misto, in cui la proliferazione endoluminale di tessuto coesiste con la infiltrazione della parete e/o con la compressione ab estrinseco. Le metodiche in grado di distruggere il tumore (laser, elettrocauterio, crioterapia) trovano indicazione quando è presente tessuto esofitico all'interno del bronco, ma non possono essere impiegate quando la stenosi è legata alla infiltrazione o alla compressione della parete. In questi casi è necessario ricorrere all'uso delle protesi. Le protesi sono dispositivi atti a stabilizzare e mantenere la pervietà della trachea e/o dei bronchi ed il loro posizionamento è indicato nelle stenosi compressive, nei casi in cui dopo terapia disostruente persista una stenosi superiore al 50% del lume bronchiale o nei casi in cui, dopo trattamento disostruttivo, vi sia una rapida tendenza alla recidiva della stenosi [17].

Esistono in commercio diversi tipi di protesi che fondamentalmente possono dividersi, in base al materiale da cui sono costituite, in siliconiche e metalliche. Le protesi siliconiche, introdotte da JF Dumon nel 1990 [40], sono quelle maggiormente utilizzate e sono costituite da un cilindro di silicone al cui esterno sono presenti dei pedicelli che ne permettono l'ancoraggio alla parete della trachea e/o dei bronchi. Sono disponibili in diverse lunghezze e diametri in rapporto alla sede in cui devono essere posizionate. Le protesi al silicone, che presentano il vantaggio di poter essere rimosse anche dopo molto tempo dalla loro inserzione, richiedono per il loro posizionamento l'utilizzo del broncoscopio rigido. Lo svantaggio principale delle protesi al silicone è quello di non adattarsi in maniera ottimale alle stenosi non rettilinee o di calibro non uniforme. Le protesi metalliche maggiormente utilizzate (Ultraflex, Boston Scientific) sono costituite da una maglia di nitinol e possono essere ricoperte da una sottile membrana polimerica che impedisce la crescita del tumore attraverso le maglie stesse. Queste protesi, autoespandibili, possono essere inserite anche con un broncoscopio flessibile e presentano il vantaggio di adattarsi meglio a stenosi non rettilinee. Per contro, una volta posizionate, la loro rimozione non è agevole e, nel lungo termine dopo il posizionamento, può risultare addirittura impossibile.

Nei casi in cui sia coinvolta la carina tracheale, l'angolo tracheobronchiale od entrambi i bronchi principali, sono disponibili le protesi cosiddette ad "Y" formate da un braccio tracheale di lunghezza variabile e da due bracci di minor diametro per il bronco principale destro e sinistro.

Il terzo fattore coinvolto nella scelta del tipo di trattamento broncoscopico da effettuare per la disostruzione delle vie aeree centrali è legato all'esperienza dell'operatore e alla disponibilità locale



di strumenti. Sebbene alcune trattamenti possano essere effettuati con l'utilizzo del broncoscopio flessibile, l'impiego del broncoscopio rigido offre indubbi vantaggi legati non solo alla possibilità di utilizzare presidi come le protesi siliconiche o le metodiche di resezione meccanica, ma anche relativi alla possibilità di controllare con maggior sicurezza possibili complicanze come il sanguinamento e l'insufficienza respiratoria.

L'efficacia della terapia broncoscopica di disostruzione nelle neoplasie delle vie aeree centrali è provata da numerosi lavori che dimostrano un significativo miglioramento della funzione respiratoria e della qualità di vita, con riduzione della sintomatologia in una percentuale di casi che varia dal 75% al 96% [17,29,41,42,43].

Il trattamento broncoscopico del cancro del polmone dovrebbe essere considerato non una terapia delle fasi avanzate di malattia ma una terapia delle localizzazioni delle vie aeree centrali, da applicare il più precocemente possibile, non in alternativa ma in stretta integrazione con i trattamenti oncologici convenzionali. Nel caso di pazienti fortemente sintomatici o con una ostruzione delle vie aeree centrali superiore al 50%, il trattamento broncoscopico dovrebbe essere considerato in prima istanza consentendo un miglioramento della sintomatologia ed una migliore possibilità di aderire ai programmi di chemio e/o radioterapia. Nei casi in cui la sintomatologia non sia severa e la riduzione del lume delle vie aeree sia inferiore al 50%, il trattamento broncoscopico potrebbe invece essere effettuato a completamento dei cicli di chemio e/o radioterapia [44].

RACCOMANDAZIONI

- *Il trattamento broncoscopico del cancro del polmone delle vie aeree centrali (trachea e bronchi principali) è indicato, nei pazienti non chirurgici, come intervento di prima scelta nei pazienti con sintomi severi legati alla localizzazione del tumore nelle vie aeree (dispnea e/o emottisi) e/o nei casi in cui la riduzione del lume sia superiore al 50%.*

LIVELLO DI EVIDENZA IIIB

GRADO DI RACCOMANDAZIONE B

- *Il trattamento broncoscopico del cancro del polmone localizzato ai bronchi lobari è indicato, nei pazienti non chirurgici, nei casi in cui l'ostruzione determini problemi clinici rilevanti (polmoniti post-ostruttive).*

LIVELLO DI EVIDENZA IV

GRADO DI RACCOMANDAZIONE C

- *Il trattamento endoscopico del cancro del polmone localizzato alle vie aeree centrali è indicato, nei pazienti non chirurgici, ad integrazione e completamento dei trattamenti oncologici tradizionali quando non vi siano sintomi severi conseguenti all'ostruzione delle vie aeree e/o quando la riduzione del lume .*

LIVELLO DI EVIDENZA III

GRADO DI RACCOMANDAZIONE B

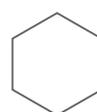
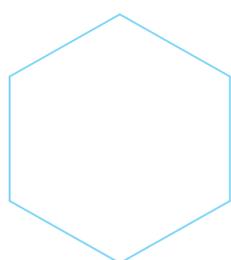
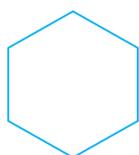


BIBLIOGRAFIA

1. Kennedy TC, McWilliams A, Edell E et al. Bronchial intraepithelial neoplasia/early central airways lung cancer. ACCP Evidence-based clinical practice guidelines (2nd edition). *Chest* 2007; 132: 221s-233s
2. Goldstraw P. 7th edition of TNM for lung and pleural tumours. In Goldstraw P ed. "IASLC. Staging manual in thoracic oncology". Rx Press, Florida, USA, 2009; chapter 4
3. Lam S, Shibuya H. Early diagnosis of lung cancer. *Clinics Chest Medicine* 1999; 20: 53-61
4. Woolner LB. Pathology of cancer detected cytologically. In: National Cancer Institute Co-operative Early Lung Cancer Group: Atlas of Early Lung Cancer. Igaku-Shoin, Tokio, 1983: 107-121
5. Chhajed PN, Shibuya K, Hoshino H et al. A comparison of video and autofluorescence bronchoscopy in patients at high risk of lung cancer. *Eur Respir J* 2005; 25: 951-955
6. Lam S, MacAulay C, Hung J et al. Detection of dysplasia and carcinoma in situ by a lung imaging fluorescence endoscope device. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1993; 105: 1035-1040
7. Lam S, Kennedy TC, Unger M et al. Localization of bronchial intraepithelial neoplastic lesions by fluorescence bronchoscopy. *Chest* 1998; 113: 696-702
8. Hirsh FR, Prindville SA, Miller YE et al. Fluorescence versus white-light bronchoscopy for detection of preneoplastic lesions: a randomized study. *J Natl Cancer Inst* 2001; 93: 1385-1391
9. Shibuya K, Fusjisawa T, Hoshino H et al. Fluorescence bronchoscopy in the detection of preinvasive bronchial lesions in patients with sputum cytology suspicious or positive for malignancy. *Lung Cancer* 2001; 32: 19-25
10. Haussinger K, Becker H, Stanzel F et al. Autofluorescence bronchoscopy with white light bronchoscopy compared with white light bronchoscopy alone for the detection of precancerous lesions: a European randomised controlled multicentre trial. *Thorax* 2005; 60: 496-503
11. Miyazu Y, Miyazawa T, Kurimoto N et al. Endobronchial ultrasonography in the assessment of centrally located early-stage lung cancer before photodynamic therapy. *Am J Respir Crit Care Med* 2002; 165: 832-837
12. Koike T, Terashima M, Takizawa T et al. Surgical results for centrally located early stage lung cancer. *Ann Thorac Surg* 2000; 70: 1176-1179
13. Cortese DA, Pairolero PC, Bergstrahl EJ et al. Roentgenographically occult lung cancer: a ten-year experience. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1983; 86: 373-380
14. Deygas N, Froudarakis M, Ozenne G et al. Cryotherapy in early superficial bronchogenic carcinoma
15. Johnson B. Second lung cancers in patients after treatment for an initial lung cancer. *J Natl Cancer Inst* 1998; 90: 1335-1345
16. Vergnon JM, Huber RM, Moghissi K. Place of cryotherapy, brachytherapy and photodynamic therapy in therapeutic bronchoscopy of lung cancers. *Eur Respir J* 2006; 28: 200-218
17. Bolliger CT, Sutedja TG, Strausz J et al. Therapeutic bronchoscopy with immediate effect: laser, electrocautery, argon plasma coagulation and stent. *Eur Respir J* 2006; 27: 1258-1271
18. Hayata Y, Kato H, Furuse K et al. Photodynamic therapy of 169 early stage cancers of the lung and oesophagus: A Japanese multicentre study. *Laser Med Sci* 1996; 11: 255-259
19. Grosjean P, Savary JF, Mizeret J et al. Photodynamic therapy for cancer of the upper aerodigestive tract using tetra(m-hydroxyphenyl) chlorin. *J Clin Laser Med Surg* 1996; 14: 281-287
20. Cortese D, Edell E, Kinsey J. Photodynamic therapy for early stage squamous cell carcinoma of the lung. *Mayo Clin Proc* 1997; 72: 595-692
21. Patelli M, Lazzari Agli L, Poletti V. Photodynamic laser therapy for the treatment of early-stage bronchogenic carcinoma. *Monaldi Arch Chest Dis* 1999; 54: 315-318
22. Kato H, Furukawa K, Sato M et al. Phase II clinical study of photodynamic therapy using mono-L-aspartyl chlorine and diode laser for early superficial squamous cell carcinoma of the lung. *Lung Cancer* 2003; 42: 103-111
23. Mathur PN, Edell E, Sutedja TG et al. Treatment of early stage non small cell lung cancer. *Chest* 2003; 123: 176s-180s
24. Van Boxem TJ, Venmans BJ, Schramel FM et al. Radiographically occult lung cancer treated with fiberoptic bronchoscopy electrocautery: a pilot study of a simple and inexpensive technique. *Eur Respir J* 1998; 11: 169-172



25. Vonk Noordegraaf A, Postmus PE, Sutedia TG. Bronchoscopic treatment of patients with intraluminal microinvasive radiographically occult lung cancer not eligible for surgical resection: a follow-up study. *Lung Cancer* 2003; 39: 49-53
26. Pasic A, Brokx HAP, Vonk Noordegraaf AV et al. Cost-effectiveness of early intervention: comparison between intraluminal bronchoscopic treatment and surgical resection for T1N0 lung cancer patients. *Respiration* 2004; 71: 391-396
27. Perol M, Caliandro R, Pommier P et al. Curative irradiation of limited endobronchial carcinomas with high dose brachytherapy: results of a pilot study. *Chest* 1997; 111: 1417-1423
28. Marsiglia H, Baldeyrou P, Lartigau E et al. High-dose-rate brachytherapy as sole modality for early-stage endobronchial carcinoma. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2000; 47: 655-672
29. Cavaliere S, Foccoli P, Toninelli C et al. Nd-YAG laser therapy in lung cancer: an 11-year experience with 2,253 applications in 1,585 patients. *J Bronchol* 1994; 1: 105-111
30. Parkin DM, Pisani P, Ferlay J. Global cancer statistics. *CA Cancer J Clin* 1999; 49: 33-64
31. Dumon JF, Shapshay S, Bourcereau J et al. Principles for safety in application of neodymium-YAG laser in bronchology. *Chest* 1984; 86: 163-168
32. Dumon JF, Rebound E, Garbe L et al. Treatment of tracheobronchial lesions by laser photoresection. *Chest* 1982; 81: 278-284
33. Unger M. Bronchoscopic utilization of the Nd:YAG laser for obstructing lesions of the trachea and bronchi. *Surg Clin North Am* 1984; 64: 931-938
34. Cavaliere S, Dumon JF. Laser bronchoscopy. In: Bolliger CT, Mathur PN, eds. *Interventional Bronchoscopy*. Karger, Basel 2000; pp.108-109
35. Lee P, Kupeli E, Mehta AC. Therapeutic bronchoscopy in lung cancer. Laser therapy, electrocautery, brachytherapy, stents and photodynamic therapy. *Clin Chest Med* 2002; 23: 241-256
36. Van Boxem T, Muller M, Venmans B et al. Nd-YAG laser vs bronchoscopic electrocautery for palliation of symptomatic airway obstruction. A cost-effectiveness study. *Chest* 1999; 116: 1108-1112
37. Coulter TD, Mehta AC. The heat is on: impact of endobronchial electrosurgery on the need for Nd-YAG laser photoresection. *Chest* 2000; 118: 516-521
38. Eichler B, Savy FP, Melloni B et al. Tumoral tracheobronchial desobstruction by cryotherapy using flexible catheter. *Press Med* 1988; 17: 2138-2139
39. Moghissi K, Dixon K, Stringer MR et al. The place of bronchoscopic photodynamic therapy in advanced unresectable lung cancer: experience with 100 cases. *Eur J Cardiothorac Surg* 1999; 15: 1-6
40. Dumon JF. A dedicated tracheobronchial stent. *Chest* 1990; 97: 328-322
41. Kvale PA, Selecky PA, Prakash UBS. Palliative care in lung cancer. *ACCP Evidence-Based Clinical Practice Guidelines (2nd Edition)*. *Chest* 2007; 132:368s-403s
42. Beamis JF Jr. Interventional pulmonology techniques for treating malignant large airway obstruction: an update. *Opin Pulm Med* 2005; 11: 292-295
43. Santos RS, Raftopoulos Y, Keenan RJ et al. Bronchoscopic palliation of primary lung cancer: single or multimodality therapy? *Surg Endosc* 2004; 18: 931-936
44. Bolliger CT. Multimodality treatment of advanced pulmonary malignancy. In: Bolliger CT, Mathur PN (eds). *Interventional Bronchoscopy*. Karger, Basel 2000; pp.187-196





TRATTAMENTO DEI VERSAMENTI PLEURICI

La presenza di versamento pleurico (VP) maligno è una complicanza comune negli stadi avanzati di varie neoplasie e presenta una incidenza annuale stimata negli Stati Uniti di circa 150.000 pazienti [1]. In pazienti con tumore del polmone primitivo, il VP si riscontra dal 7% al 15% [2-4]. Sino a qualche anno fa la presenza del VP maligno associato ad una neoplasia polmonare veniva classificata come T4 (stadio IIIB). In una recente analisi del database della IASLC (5) è stata riportata una sopravvivenza media di 488 pazienti con VP maligno comparata con altri cT4M0 di 8 mesi vs 13 mesi; il tasso di sopravvivenza a 5 anni è risultato del 2% per i pazienti con VP maligno vs il 15% delle altre categorie cT4M0. Sulla scorta di tali evidenze, la classificazione del VP maligno è stata riclassificata dalla categoria T4 alla nuova categoria M1a.

Il sintomo di esordio più comune nei pazienti con VP è la dispnea che è presente in oltre il 50% dei pazienti. Altri sintomi causati dal VP sono l'ortopnea, la tosse, ed il dolore toracico. Il meccanismo della dispnea in presenza di VP non è chiaro ma di certo alcuni fattori meccanici che influenzano la meccanica della parete toracica, la depressione del diaframma omolaterale, del mediastino, dello spazio pleurico e del polmone stesso possono contribuire all'insorgenza della dispnea [1,6,7]. La palliazione di un VP ha come fine il miglioramento della dispnea e della difficoltà respiratoria: tale risultato dipende dall'assenza dei sintomi nel lungo periodo e ciò è strettamente legato all'assenza del riformarsi del VP. E' importante comunque ricordare che le cause di dispnea in pazienti con neoplasia polmonare sono multiple (p.es., presenza di linfangite neoplastica) ed il drenaggio di un VP può anche non portare ad un adeguato miglioramento della dispnea.

Attualmente, nei paziente con VP maligno, viene esclusa la possibilità di una chirurgia estesa. La chirurgia svolge invece un importante ruolo per il trattamento palliativo che include, secondo un ordine di praticità, una o più delle seguenti tecniche 1) toracentesi; 2) posizionamento di drenaggio pleurico; 3) pleurodesi (medica - slurry o poudrage attraverso il drenaggio; chirurgica - talcaggio pleurico mediante video-toracosopia); 4) drenaggio toracico a lungo termine; 5) shunt pleuro-peritoneale.

La toracentesi è una procedura diagnostica efficace sia nel determinare l'eziologia che nel migliorare il quadro sintomatico (dispnea). Il riscontro di cellule tumorali nel liquido pleurico in un paziente con VP associato a tumore del polmone consentirà di stadiare il paziente in stadio IV (M1a PI dissem) [5]. In questo caso il paziente sarà candidato a talcaggio pleurico. Va tuttavia ricordato che esiste un'ampia variabilità nella resa diagnostica della citologia del liquido pleurico attestandosi su valori oscillanti dal 62% al 90% [8,9].

In alcuni pazienti le ripetute toracentesi in anestesia locale possono essere un sufficiente strumento terapeutico sebbene determinino un aumento del rischio di pneumotorace, versamenti oculati ed empiema e possono creare discomfort nel paziente. Il volume di liquido rimosso con la toracentesi iniziale non dovrebbe essere superiore a 1-1.5 litri. Il drenaggio di un quantitativo maggiore di liquido pleurico potrebbe essere associato ad edema polmonare da riespansione soprattutto se coesiste un'ostruzione bronchiale [1]. La toracentesi ripetuta è una opzione terapeutica per quei pazienti con scarso performance status ed una breve aspettativa di vita.



Il posizionamento di un piccolo drenaggio pleurico, che viene eseguito in anestesia locale, può essere considerato un'alternativa alla toracentesi sia per fini terapeutici che diagnostici. Il drenaggio pleurico consentirà la fuoriuscita del liquido pleurico, e quindi un miglioramento della sintomatologia, e, nel contempo, la possibilità di accertare la presenza di una neoplasia M1a che potrà essere trattata con talcaggio pleurico in video toracosopia.

In casi particolari di VP maligno (paziente con scadute condizioni generali e non candidabile ad intervento chirurgico di talcaggio pleurico) è possibile eseguire una pleurodesi chimica tramite il drenaggio pleurico stesso (slurry). La percentuale di successo di tale trattamento è comunque dell'ordine del 60%-90%. L'instillazione di chemioterapici o di altri agenti chimici nel cavo pleurico attraverso il drenaggio pleurico ai fini del raggiungimento della pleurodesi era una procedura in voga nei decenni passati ma non più utilizzata su ampia scala per la ridotta percentuale di successo.

Il talcaggio pleurico è la procedura terapeutica chirurgica più comunemente utilizzata e più efficace per il trattamento del VP maligno. Per tale procedura viene usato il talco privo di asbesto. Il metodo di somministrazione intrapleurica più comune è il "talc poudrage" che si esegue sotto visione toracoscopica. La tecnica consiste nel drenaggio completo del liquido pleurico, completo collasso del parenchima polmonare seguito dall'insufflazione sulla superficie pleurica parietale e viscerale di talco (da 4gr a 8gr). Uno o due drenaggi pleurici sono quindi posizionati per l'aspirazione a cui consegue la riespansione polmonare. Il tasso globale di successo (risposta completa e parziale) per il talcaggio pleurico è > 90% (range 88%-100%) [10,11-13]. Un'ampia revisione sistemica del Cochrane Database Systemic Review (14) eseguita su 1499 pazienti ha evidenziato come il talco sia l'agente sclerosante più efficace per la pleurodesi. Il rischio relativo di morte era del 1.19 (95% CI, 0.08 - 1.77) per il talco paragonato alla bleomicina, tetraciclina, e tubo di drenaggio [14]. Rimane aperto il dibattito sul rischio di insufficienza respiratoria dopo talcaggio e sulla differenza dei risultati e delle complicanze tra talc slurry e talc poudrage.

Il talcaggio pleurico non è scevro da complicanze. Gli effetti avversi più comunemente riportati sono il dolore e la febbre [10]. L'instillazione intrapleurica di agenti sclerosanti è associata a torocoalgia e discomfort in oltre il 40% dei pazienti [15,16].

Il posizionamento di un drenaggio pleurico a lunga permanenza è una delle opzioni per il drenaggio a lungo termine del VP [17-19]. Questa tecnica è efficace nel controllare VP recidivi e sintomatici in pazienti selezionati. Dopo il posizionamento del catetere sotto guida TAC o fluoroscopia, il paziente viene istruito come drenare il liquido dal sacchetto di raccolta.

Il posizionamento di uno shunt pleuro-peritoneale è un tecnica alternativa al trattamento del VP maligno refrattario alla pleurodesi chimica (sia medica che chirurgica) [20-22] di cui possono beneficiare anche pazienti con polmone intrappolato associato a carcinosi pleurica viscerale. Il sistema di shunt è costituito da una camera valvolata contenente due valvole unidirezionali con due cateteri fenestrati pleurico e peritoneale connessi ad esse. Il posizionamento dello shunt avviene mediante toracosopia o minitoracotomia. Il sistema viene attivato manualmente mediante pressione sulla valvola; in molti casi il sistema non è efficace per la mancata capacità da parte del paziente di esercitare sulla valvola, per oltre 100 volte al giorno, la pressione necessaria per vincere la pressione positiva peritoneale. Tale tecnica è gravata tuttavia dal rischio di numerose complicanze (occlusione, erosione cutanea, infezione, etc). La presenza di infezione pleurica, di loculazioni pleuriche multiple e l'incapacità di comprimere la camera valvolata rappresentano le controindicazioni all'uso di questo dispositivo.



In alcuni rari casi, i pazienti con dispnea dovuta a VP multiloculato resistenti al trattamento con semplice posizionamento di drenaggio pleurico, l'instillazione intrapleurica di un agente fibrinolitico è stata più volte raccomandata [23-25]. Tale procedura migliora il drenaggio di liquido pleurico, il risultato radiologico e la palliazione dei sintomi.

Il trattamento di scelta per il VP dovuto a tumore del polmone a piccole cellule è la chemioterapia sistemica. Molti pazienti rispondono al trattamento chemioterapico con la risoluzione della dispnea e del VP. Il ruolo della radioterapia è molto limitato. Se il versamento pleurico è determinato da adenopatie mediastiniche, come nel linfoma, la radioterapia mediastinica può risultare la strategia terapeutica adeguata. La chemioterapia endovenosa associata a quella intrapleurica e la radioterapia polmonare sono stati utilizzate per il trattamento del VP maligno [26].

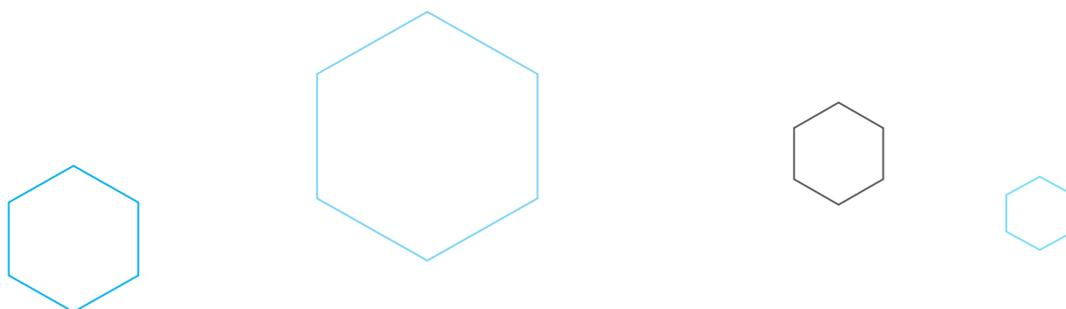
Il VP paramaligno è un VP non direttamente causato dalla localizzazione neoplastica a livello pleurico ma pur sempre correlato al tumore primitivo polmonare [1]. Le cause più comuni includono la polmonite post-ostruttiva complicata da versamento parapneumonico; chilotorace dovuto all'ostruzione del dotto toracico; embolia ed infarto polmonare; radioterapia e chemioterapia. In oltre, i pazienti con tumore del polmone possono presentare VP dovuti a patologie non neoplastiche concomitanti (insufficienza cardiaca congestizia, insufficienza renale, ipoproteinemia). La terapia della patologia di base dovrebbe migliorare e risolvere il VP.

RACCOMANDAZIONI

- *Nei pazienti con tumore del polmone e VP sintomatico si raccomanda come prima procedura l'esecuzione di una toracentesi o il posizionamento di un piccolo drenaggio pleurico al fine di migliorare la sintomatologia e cercare di ottenere una diagnosi citologica; di seguito, si raccomanda, laddove le condizioni cliniche lo permettano, l'esecuzione di una toracosopia associata a biopsie pleuriche parietali e pleurodesi (talcaggio pleurico).*

LIVELLO DI EVIDENZA IA

GRADO DI RACCOMANDAZIONE A





BIBLIOGRAFIA

1. American Thoracic Society. Management of malignant pleural effusions. *Am J Respir Crit Care Med* 2000;162:1987-2001.
2. Cohen S, Hossain SA. Primary carcinoma of the lung: a review of 417 histologically proved cases. *Dis Chest* 1966;49:67-74.
3. Emerson GL, Emerson MS, Sherwood CE. The natural history of carcinoma of the lung. *J Thorac Surg* 1959;37:291-304.
4. Johnston WW. The malignant pleural effusion: a review of cytopathologic diagnosis of 584 specimens from 472 consecutive patients. *Cancer* 1985;56:905-909.
5. Dettnerbeck FC, Boffa DJ, Tanoue LT. The new lung cancer staging system. *Chest* 2009;136:260-271.
6. Estenne M, Yernault JC, De Troyer A. Mechanism of relief of dyspnoea after thoracentesis in patients with large pleural effusions. *Am J Med* 1983;74:813-819.
7. Light RW, Stansbury DW, Brown SE. The relationship between pleural pressures and changes in pulmonary function after therapeutic thoracentesis. *Am J Respir Crit Care Med* 1986;133:658-661.
8. Lodenkemper R. Thoracoscopy – state of the art. *Eur. Respir J* 1998;11:213-221.
9. Prakash UB, Reiman HM. Comparison of needle biopsy with cytologic analysis for the evaluation of pleural effusion: analysis of 414 cases. *Mayo Clin Proc* 1985;60:158-164.
10. Walker-Renard PB, Vaughan LM, Sahn SA. Chemical pleurodesis for malignant pleural effusions. *Ann Intern Med* 1994;120:56-64.
11. Marrazzo A, Noto A, Casa L, et al. Video-thoroscopic surgical pleurodesis in the management of malignant pleural effusion: the importance of an early intervention. *J Pain Symptom Manage* 2005;30:75-79.
12. Waissberg D, Ben-Zeev I. talc pleurodesis: experience with 360 patients. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1993;106:689-695.
13. Cardillo G, Facciolo F, Carbone L, et al. Long-term follow-up of video-assisted talc pleurodesis in malignant recurrent pleural effusions. *Eur. J Cardiothorac Surg* 2002;21:302-5.
14. Shaw P, Agarwald R. Pleurodesis for malignant pleural effusions. *Cochrane database of Systemic Reviews* 2006;1.
15. Pulsiripunya C, Yunchaiud P, Pushpakom R, et al. The efficacy of doxycycline as a pleural Sclerosing agent in malignant pleural effusion: a prospective study. *Respirology* 1996;1:69-72.
16. Robinson LA, Fleming WH, Galbraith TA. Intrapleural doxycycline control of malignant pleural effusions. *Ann Thorac Surg* 1993;55:1115-1121.
17. Chen YM, Shih JF, Yang KY, et al. Usefulness of pig-tail catheter for palliative drainage of malignant pleural effusions in cancer patients. *Support Care Cancer* 2000;8:423-426.
18. Tremblay A, Michaud G. Single-center experience with 250 tunneled pleural catheter insertions for malignant pleural effusion. *Chest* 2006;129:362-368.
19. Putnam JB, Walsh GL, Swisher SG et al. Outpatient management of malignant pleural catheter. *Ann Thorac Surg* 2000;69:369-375.
20. Dresler CM, Olak J, Herndon JE II, et al. Phase III intergroup study of talc poudrage vs talc slurry sclerosis for malignant pleural effusion. *Chest* 2005;127:909-15.
21. Schulze M, Boehle AS, Kurdow R, et al. Effective treatment of malignant pleural effusion by minimal invasive thoracic surgery: thoracoscopic talc pleurodesis and pleuroperitoneal shunts in 101 patients. *Ann Thorac Surg* 2001;71:1809-1812.
22. Petrou M, Kaplan D, Goldstraw P. Management of recurrent malignant pleural effusions: the complimentary role talc pleurodesis and pleuroperitoneal shunting. *Cancer* 1995;75:801-805.
23. Antunes, G, Neville, E, Duffy, J, et al. BTS guidelines for the management of malignant pleural effusions. *Thorax* 2003;58:29-38.
24. Davies CW, Traill ZC, Gleeson FV, et al. Intrapleural streptokinase in the management of malignant multiloculated pleural effusions. *Chest* 1999;115:729-733.
25. Gilkeson RC, Silverman P, Haaga JR. Using urokinase to treat malignant pleural effusions. *Am J Roentgenol* 1999;173:781-783.
26. Su WC, Lai WW, Chen HH, et al. Combined intrapleural and intravenous chemotherapy, and pulmonary irradiation, for treatment of patients with lung



TRATTAMENTO DELLE METASTASI OSSEE

La Il tumore del polmone è la terza causa di tutte le metastasi ossee cancro-correlate ed un paziente che ne è affetto ha circa il 40% [1] di probabilità di sviluppare metastasi scheletriche durante il decorso della propria patologia. Studi autoptici hanno evidenziato metastasi ossee nel 30-55% dei pazienti deceduti per questa malattia [2]. Si sta osservando un progressivo aumento dell'incidenza delle metastasi ossee correlato alla maggiore sopravvivenza del malato oncologico favorita da terapie sempre più efficaci disponibili in tutte le linee di trattamento [3]. Circa il 25% dei pazienti affetti da metastasi ossee rimane asintomatico e spesso la diagnosi si pone casualmente a seguito di esami eseguiti per altri motivi o durante la stadiazione del tumore primitivo [4]. Nel restante 75% le localizzazioni ossee sono responsabili di una serie di complicanze definite eventi scheletrici correlati (SREs) [5,6] di cui il dolore è il sintomo più frequente.

Appartengono alla categoria degli SRE la frattura patologica, la radioterapia su un segmento osseo, la chirurgia ortopedica, la compressione midollare determinante parestesie, incontinenza o paralisi.

Gli eventi scheletrici e il dolore concorrono al peggioramento della qualità di vita del paziente, riducendone l'autonomia funzionale, peggiorandone lo stato psico-emozionale e incrementano la mortalità anche nelle neoplasie polmonari. Infatti, un paziente affetto da un tumore del polmone che sviluppa un SRE presenta una sopravvivenza ridotta del 50% rispetto a quella di un paziente con malattia metastatica senza SRE[3]. Inoltre, nonostante l'assenza di dati sulla sopravvivenza di pazienti con metastasi ossee da neoplasia primitiva del polmone, non sembra essere errato traslare l'evidenza fornita dagli studi sugli altri tumori solidi in cui la presenza di metastasi ossee, in assenza di metastasi viscerali, si associa ad una maggiore sopravvivenza rispetto ai pazienti che presentano metastasi epatiche e cerebrali [7,8]. Pertanto, obiettivo primario della terapia delle metastasi ossee è di prevenire gli SREs al fine di ottenere un controllo del dolore correlato, il conseguimento di una buona qualità di vita del paziente e, potenzialmente, una riduzione del rischio di morte. Gli approcci tradizionali per il trattamento dei pazienti affetti da neoplasie polmonari con metastasi ossee comprendono le terapie antineoplastiche sistemiche (chemioterapia e/o terapia biologica) ed approcci locali, come la radioterapia e la chirurgia ortopedica, che possono essere programmate, meglio se da un'équipe multidisciplinare, in associazione con le terapie di supporto o palliative.

In aggiunta, in questi ultimi anni, è stato introdotto nella pratica clinica l'utilizzo dei bifosfonati come opzione terapeutica efficace nella prevenzione delle complicanze scheletriche associate alle metastasi ossee e nella riduzione del dolore correlato. Per verificare l'efficacia dei bifosfonati nel raggiungimento di tali obiettivi vengono utilizzati parametri specifici di efficacia. Ad esempio, il numero di pazienti con il primo SRE o il tempo al primo SRE sono end-points oggettivi che forniscono valutazioni surrogate dell'efficacia del trattamento [9].

DIAGNOSI E MONITORAGGIO DELLE METASTASI OSSEE.

Le attuali raccomandazioni dell'ESMO suggeriscono di sottoporre tutti pazienti che presentano dolore osseo o caratteristiche cliniche compatibili con la presenza di metastasi ad una scintigrafia ossea [10]. Questo, poichè nello stadio iniziale le metastasi ossee possono essere asintomatiche, comportando una tardiva diagnosi delle stesse e, di conseguenza, la perdita di un'efficace opportunità terapeutica [11,12]. Infatti, pazienti con metastasi ossee asintomatiche possono



ricevere un beneficio maggiore quando trattati precocemente con bifosfonati rispetto ai pazienti trattati al momento dello sviluppo di lesioni ossee sintomatiche, come dimostrato da studi condotti su pazienti con metastasi ossee da tumore prostatico [13].

Pertanto, nelle fasi stadiali di pazienti affetti da tumore del polmone è fortemente raccomandata l'esecuzione di uno screening per la valutazione della presenza di metastasi ossee al fine di diagnosticare le lesioni asintomatiche e di intraprendere da subito il miglior percorso terapeutico. A tal proposito, la tomografia ad emissione di positroni (PET) presenta la miglior accuratezza diagnostica, seguita dalla scintigrafia, dalla TC e dalla RM ossea [4,14].

IL RUOLO DELLA TERAPIA MEDICA NEL TRATTAMENTO DELLE METASTASI OSSEE.

Caratteristiche peculiari delle lesioni ossee da carcinoma polmonare non a piccole cellule (NSCLC) sono:

- la dolorabilità: un'importante sintomatologia dolorosa accompagna i pazienti con neoplasia polmonare più frequentemente dei pazienti affetti da tumori mammari e prostatici [15];
- l'elevata frequenza di ipercalcemia: soprattutto in presenza di istotipo squamoso;
- la prognosi infausta: la mediana di sopravvivenza dalla diagnosi

Lo studio registrativo dell'utilizzo dell'acido zoledronico in pazienti con metastasi ossee da tumore solido è quello pubblicato nel 2004 da Rosen et al. [16]. In tale trial di fase III, in cui la somministrazione di acido zoledronico veniva confrontata a quella di placebo, erano stati arruolati 507 pazienti di cui 249 con NSCLC e 36 con carcinoma del polmone a piccole cellule (SCLC).

Nella coorte generale la somministrazione di acido zoledronico ha significativamente ridotto la percentuale di pazienti che vanno incontro ad almeno un SRE (39% vs 48%; $p=0.039$) [16]. Inoltre, l'acido zoledronico ha significativamente ridotto l'incidenza annuale di SREs (1.74 per anno vs 2.71; $p=0.012$) e ha dilatato il tempo mediano alla comparsa del primo SRE (236 giorni vs 155; $p=0.009$) [16]. Alla "multiple event analysis" secondo Andersen e Gill la riduzione del rischio di complicanze scheletriche durante trattamento con acido zoledronico verso placebo è stata del 31% (relative risk [RR] 0.693; $p = 0.003$) [16]. In un'analisi esplorativa dello studio di fase III con acido zoledronico svolta in pazienti con NSCLC ed altri tipi di tumori solidi, i pazienti con precedente SRE presentavano un rischio aumentato del 41% di andare incontro ad un altro SRE durante la durata dello studio se confrontati con pazienti che non avevano ancora sperimentato alcun SRE ($p = 0.036$) [17].

"Alla multiple event analysis" secondo Andersen e Gill, in pazienti con precedente episodio di SRE l'acido zoledronico ha consentito una significativa riduzione del 31% del rischio di sviluppare SREs durante la durata dello studio ($p = 0.009$) riducendo anche il tasso di morbilità scheletrica (1.96 vs 2.81 per anno vs placebo; $p=0.030$) [17]. Inoltre, l'acido zoledronico ha significativamente prolungato il tempo mediano a comparsa del primo SRE di circa 4 mesi (215 vs 106 giorni; $p = 0.011$) [17]. Questo studio ha, pertanto, suggerito che la somministrazione di acido zoledronico è efficace in pazienti ad alto rischio di complicanze scheletriche ed è vantaggiosa dopo un primo SRE. Pertanto, i bisfosfonati (acido zoledronico) possono essere presi in considerazione nel trattamento di pazienti con metastasi ossee da carcinoma del polmone con l'obiettivo di ridurre la probabilità di andare incontro a complicanze scheletriche. Occorre, tuttavia, considerare come la cattiva prognosi di questi pazienti possa rendere non strettamente necessario il loro impiego in tutti i pazienti e, pertanto, occorre fare una attenta valutazione dei costi e benefici.



RACCOMANDAZIONI RIGUARDANTI L'UTILIZZO DI ACIDO ZOLEDRONICO.

I bifosfonati sono quasi completamente reni escreti per via renale. Ciò suggerisce, nel momento del loro uso, di fare attenzione alle condizioni di disidratazione e di patologie renali preesistenti, all'uso concomitante di farmaci nefrotossici ed al rispetto dei corretti tempi di infusione. L'acido zoledronico è l'unico bifosfonato approvato in Europa per il trattamento di metastasi ossee in pazienti con tumore del polmone. Prima di ogni somministrazione è fortemente raccomandata la valutazione della creatinina sierica e della clearance della creatinina. Adeguamento dei dosaggi sono consigliati in pazienti con insufficienza renale lieve-moderata, mentre la somministrazione è sconsigliata in pazienti con insufficienza renale severa. Sebbene l'osteonecrosi della mandibola sia un evento avverso piuttosto raro, è consigliata un'accurata visita odontostomatologica ed una bonifica del cavo orale prima della somministrazione di acido zoledronico. Sono consigliabili controlli odontostomatologici periodici anche durante il periodo di trattamento con acido zoledronico. Ripamonti et al, hanno dimostrato come attuando misure preventive di igiene orale l'incidenza di osteonecrosi della mandibola sia passata dal 3.2% al 1.3% [18].

MARKER PREDITTIVI DI RISPOSTA ALL'UTILIZZO DEI BIFOSFONATI.

I metodi convenzionali per la diagnosi e la valutazione degli SREs sono imprecisi e consentono di rilevare alterazioni scheletriche già consolidate. Per questo motivo, è mandatorio lo sviluppo di metodi semplici, rapidi e sensibili per l'individuazione precoce di un patologico rimaneggiamento osseo e per il monitoraggio precoce di una progressione tumorale [19]. In effetti, il marker ideale del metabolismo osseo dovrebbe essere abbastanza sensibile per identificare i pazienti con metastasi ossee conclamate o ad alto rischio di sviluppare metastasi ossee non ancora clinicamente evidente, e abbastanza specifico per monitorare la "bone health" [19]. La presenza di metastasi ossee si associa ad un danneggiamento del collagene di tipo I, principale costituente delle ossa di matrice organica, con la conseguente liberazione di molecole di degradazione, come piridinolina, deossipiridinolina, N-telopeptide terminale del procollagene tipo I (NTX), rilevabile nelle urine, e C-telopeptide terminale del procollagene tipo I, dosabile nel sangue.

La rilevazione di questi marcatori nel sangue o nelle urine è associata alla presenza ed all'estensione di metastasi ossee, alla prognosi e forse alla risposta al trattamento farmacologico [20]. Infatti, i pazienti affetti da metastasi ossee che presentano elevati valori di NTX e CTX hanno un rischio notevolmente aumentato di SREs, progressione ossea di malattia e morte in confronto a quelli con bassi livelli ($p = 0,011$ per ciascuna) [21].

I bifosfonati, inibendo l'azione osteolitica degli osteoblasti consentono una riduzione dei marker di riassorbimento osseo [22,23]. Una normalizzazione dei livelli urinari e sierici di NTX e CTX a seguito della somministrazione rispettivamente di pamidronato e acido zoledronico è stata associata ad una efficace azione palliativa, [24] ad un importante ritardo nella progressione della malattia ossea [25] e ad una tendenza allo sviluppo di un minor numero di fratture patologiche [25].

Inoltre, la diminuzione dei livelli di NTX ottenuta con la somministrazione di acido zoledronico è stata nettamente associata ad un più lungo tempo alla progressione della lesione ossea [26]. Una recente revisione della letteratura pubblicata da Coleman et al. [19] ha concluso che, sebbene i marcatori biochimici del metabolismo osseo possano permettere l'identificazione di pazienti con metastasi ossee a rischio di sviluppare SRE o di andare incontro a decesso, allo stato attuale delle conoscenze non possono predire i risultati clinici del singolo paziente. Tuttavia, vi sono prove per il valore prognostico di alcuni marcatori del metabolismo osseo.

Ad esempio, elevati livelli basali di NTX rappresentano un indice prognostico negativo per i pazienti



con metastasi ossee da tumori solidi o mieloma multiplo per lo sviluppo di SRE e di sopravvivenza globale [27]. Dunque, il dosaggio dei marcatori di riassorbimento osseo ha dimostrato di essere utile come fattore prognostico nella gestione dei pazienti con metastasi ossee in trattamento con bisfosfonati e, potenzialmente anche come fattore predittivo di risposta al trattamento con bisfosfonati.

IL DENOSUMAB

Il denosumab è un anticorpo monoclonale completamente umano che inibisce il ligando del receptor activator of nuclear factor kappa-B (RANKL) impedendone la sua interazione con RANK con conseguente blocco dell'attività di riassorbimento osseo da parte degli osteoclasti [28]. Il denosumab è indicato per il trattamento dell'osteoporosi post-menopausale, per il trattamento della perdita ossea associata a terapia ormonale ablativa in uomini con cancro alla prostata ad aumentato rischio di fratture. Negli uomini con cancro alla prostata in trattamento con terapia ormonale ablativa.

Due studi di fase III, condotti in pazienti con metastasi ossee da carcinoma della mammella e della prostata, hanno dimostrato la non inferiorità di denosumab rispetto all'acido zoledronico in termini di prevenzione di SREs [29, 30]. In uno studio di fase III sono stati randomizzati 1776 pazienti con metastasi ossee da tumori solidi (escluso il carcinoma della mammella e della prostata) e mieloma multiplo. I pazienti potevano ricevere denosumab 120 mg sottocute o acido zoledronico 4 mg endovena, ogni 4 settimane. Il denosumab non si è dimostrato inferiore rispetto all'acido zoledronico in tempo al primo SRE, obiettivo primario dello studio [31]. Nell'analisi di sottogruppo di 801 pazienti con carcinoma del polmone arruolati in questo studio, il denosumab si è dimostrato in grado di migliorare la sopravvivenza mediana (8.9 versus 7.7 mesi) [32]. Chiaramente, ulteriori studi prospettici sono necessari per poter meglio definire il ruolo del denosumab nell'impattare sulla sopravvivenza dei pazienti affetti da carcinoma del polmone con metastasi ossee. Il denosumab è gravato degli stessi effetti collaterali dell'acido zoledronico con una simile tollerabilità come riportato dagli studi di confronto [29-31].

IL RUOLO DELLA RADIOTERAPIA NEL TRATTAMENTO DELLE METASTASI OSSEE

Non esistono studi in cui sia stato indagato il ruolo della radioterapia (RT) nel trattamento di metastasi ossee da sole neoplasie del polmone, tuttavia la quasi totalità dei lavori presi in considerazione analizzano il trattamento di metastasi ossee da tumori solidi in cui sono ben rappresentati quelli del polmone.

La RT induce un effetto antalgico nel 75-85% dei casi, permettendo nel 30-50% dei casi un totale abbandono degli analgesici ed un recupero della funzionalità del segmento scheletrico coinvolto. In alcuni casi all'inizio del trattamento può comparire un passeggero incremento del dolore, causato dall'edema radioindotto e dalla conseguente compressione dei tessuti sani vicini. Questo evento è più frequente per lesioni estese e/o per dosi elevate per singola frazione. Il tempo di risposta del dolore alla RT è variabile: nel 25% dei casi questa avviene entro 2 giorni dall'inizio della RT (risposta precoce), nel 50% entro le 4 settimane dal termine del trattamento, e nella restante percentuale dei pazienti più tardivamente. La durata mediana della risposta varia da 11 a 29 settimane [33].

Tra gli anni '80 e '90 sono stati condotti degli studi randomizzati che hanno valutato diversi regimi di trattamento ipofrazionati [34] dimostrando che si può ottenere lo stesso effetto terapeutico utilizzando frazionamenti e dosi totali meno tossiche. Una meta-analisi del 2003 [35] ha valutato



11 studi per un totale di 3435 pazienti dimostrando che la RT in singola frazione presenta una più alta percentuale di ritrattamenti con il 21.5% vs il 7.4% dei pazienti nel braccio di RT multifrazionata. Inoltre dall'analisi accurata di 5 studi [36-41] che riportano i risultati relativi alle fratture patologiche su un totale di 2476 pazienti l'incidenza di fratture patologiche è stata più alta nei pazienti sottoposti a RT con frazione singola di 8 Gy (3%) versus quelli trattati con trattamento multifrazionato, 20 Gy in 5 frazioni o 30 Gy in 10 frazioni. La differenza tuttavia non è risultata statisticamente significativa. Va tuttavia notato che nella pratica clinica la maggioranza dei radioterapisti a livello nazionale ed internazionale continuano ad adottare l'ipofrazionamento (3-30 Gy, 4 - 20 Gy) piuttosto che la dose unica di 8 Gy.

Questo atteggiamento può trovare una spiegazione nel fatto che in genere gli studi randomizzati di fase III a favore del frazionamento unico non sono considerati definitivi perché non "doppio-cieco" e perché privi di una valutazione della qualità di vita. La percentuale di ritrattamento è risultata significativamente più alta dopo trattamento in seduta unica. In questi casi è infatti maggiore la possibilità di dover re-intervenire a causa della più elevata incidenza di ricomparsa del sintomo dolore già un mese dopo la fine del primo trattamento [39].

La possibilità di effettuare un "retreatment" va valutata in base alle modalità tecniche del precedente trattamento e del segmento osseo interessato (in funzione degli organi a rischio esposti). Non ci sono studi randomizzati che consentano di definire quale sia la dose ottimale per il "retreatment" delle metastasi ossee. Jeremic et al [41] hanno dimostrato l'efficacia del ritrattamento con una singola frazione di 4 Gy in 135 pazienti sottoposti precedentemente ad un trattamento monofrazionato. Senza significativa tossicità, il ritrattamento ha consentito di ottenere una risposta globale nel 73% dei pazienti, completa nel 28%. In particolare i pazienti che avevano avuto una risposta positiva al primo trattamento presentavano maggiori benefici clinici dopo reirradiazione.

La compressione midollare metastatica (CMM) è caratterizzata da una sintomatologia dolorosa ingravescente a cui si associano deficit motori e sensoriali ed incontinenza sfinterica.

La diagnosi e la terapia precoci della CMM rappresentano i principali fattori predittivi per la risposta al trattamento. Infatti i pazienti che alla diagnosi sono in grado di deambulare e non accusano disturbi sfinterici, hanno una più alta probabilità di mantenere il proprio status e una più lunga sopravvivenza dopo terapia [42-47].

Pur non esistendo studi randomizzati su metastasi ossee da tumore del polmone, in genere nei pazienti con CMM e aspettativa di vita superiore a 6 mesi si tende ad utilizzare ipofrazionamenti del tipo 3 Gy per 10 frazioni fino a 30 Gy in 2 settimane ovvero 4 Gy per 5 frazioni consecutive fino a 20 Gy. Di contro nei rimanenti pazienti, quelli a prognosi sfavorevole che rappresentano la maggioranza dei casi, è stato dimostrato che il bifrazionamento della dose (8 Gy x 2 in una settimana) ovvero la dose unica di 8 Gy sono efficaci e scevri da danno midollare iatrogeno quanto i frazionamenti più prolungati [48,49]. In caso di CMM recidivante, considerando il potenziale danno iatrogeno midollare di una re-irradiazione, è fondamentale selezionare accuratamente i pazienti che possono giovarsene.

La mielopatia indotta da radiazioni ionizzanti può comparire nel giro di mesi o anni (6 mesi - 7 anni) dopo la prima RT [50].

È preferibile eseguire una re-irradiazione nei pazienti senza deficit neurologici motori e con neoplasie primitive a prognosi favorevole (tumori della mammella, della prostata, mielomi, seminomi e linfomi) impiegando schemi terapeutici con frazionamenti convenzionali (2 Gy frazione fino alla dose totale di 20-24 Gy).

Nel caso di pazienti con deficit neurologici (paresi o paraplegia) e neoplasie primitive favorevoli ovvero in quelli ancora deambulanti ma con istologie primitive sfavorevoli può essere ancora proponibile una re-irradiazione utilizzando però regimi di ipofrazionamento (8 Gy per 2 fino a 16 Gy in una settimana ovvero 8 Gy in dose unica) [51].



IL RUOLO DELLA CHIRURGIA NEL TRATTAMENTO DELLE METASTASI OSSEE.

Non esistono studi clinici in cui sia stato analizzato il ruolo della chirurgia nel trattamento delle metastasi ossee esclusivamente secondarie a neoplasie del polmone, tuttavia la quasi totalità dei lavori (per la maggior parte casistiche di singoli centri) presi in considerazione analizzano il trattamento di metastasi ossee da tumori solidi in cui sono ben rappresentate quelle del polmone. Nel trattamento chirurgico delle lesioni metastatiche all'osso risulta cruciale la determinazione dell'approccio corretto e del timing chirurgico tenendo ben presente la non prescindibilità dalla prognosi e qualità di vita residua. Gli obiettivi principali del trattamento delle metastasi scheletriche sono:

- la prevenzione e la cura delle fratture patologiche delle ossa lunghe principali;
- la prevenzione e la cura della compressione midollare spinale;
- il controllo del dolore; la preservazione o il ripristino della funzione articolare.

Si raccomanda comunque, in presenza di qualsiasi dubbio diagnostico, di eseguire una biopsia della lesione ossea al fine di pianificare il trattamento chirurgico più corretto che, ovviamente, deve prendere in considerazione:

- i principali fattori prognostici della malattia metastatica: le caratteristiche biologiche, l'aspettativa di sopravvivenza, l'estensione della malattia, il performance status del paziente, l'intervallo libero da malattia;
- le caratteristiche biomeccaniche del segmento osseo coinvolto: osso lungo o corto, sede e dimensioni della lesione, tipo di lesione, litica o addensante;
- eventuale trattamento non chirurgico (chemio- o radioterapico) precedente e/o concomitante o alternativo.

Sulla base dei parametri suddetti, recentemente i pazienti con metastasi ossee (eccetto colonna vertebrale) da tumori solidi sono assegnati ad una di quattro classi [52]:

Classe 1: metastasi solitarie, di tumore primitivo a buona prognosi e di intervallo libero da malattia superiore ai 3 anni.

Il trattamento chirurgico deve comprendere l'asportazione della lesione metastatica con margini i più ampi possibile e la ricostruzione stabile del segmento operato.

Classe 2: frattura patologica nelle ossa lunghe principali (omero, radio, ulna, femore e tibia).

Classe 3: rischio imminente di frattura patologica in ossa principali sotto carico (collo del femore, regione sottotrocanterica e sovracondiloidea).

Sia per la classe 2 che 3 le modalità di trattamento sono strettamente dipendenti dal segmento osseo interessato e dalla localizzazione della lesione metastatica a livello delle ossa lunghe.

Nella maggioranza dei casi si agisce eseguendo un'asportazione intralesionale del tumore o una resezione del segmento osseo interessato seguito da riempimento con cemento acrilico e/o mezzi di osteosintesi eventualmente rinforzati con chiodo endomidollare e cemento.

Classe 4: lesioni metastatiche osteoblastiche, lesioni osteolitiche o miste in ossa non sottoposti a carico (perone, coste, clavicola), lesioni osteolitiche nelle ossa lunghe non a rischio imminente di frattura, lesioni dell'ala iliaca, arco pelvico anteriore o scapola, pazienti in cui l'estensione della lesione richiederebbe l'amputazione dell'arto.

Il primo approccio deve essere di tipo conservativo e solo in caso di frattura patologica o lesione a rischio di frattura o di dolore persistente, dopo le terapie non invasive, verranno trattati chirurgicamente.

La colonna vertebrale rappresenta la localizzazione più frequente di metastasi dello scheletro [53].



Le lesioni classicamente tendono ad interessare la porzione posteriore del corpo vertebrale, ed in un secondo momento si possono estendere alla porzione anteriore del corpo vertebrale ed alle strutture posteriori [54].

La RT (con associato uso di ortesi) viene indicata come trattamento di prima linea quando i tumori sono radiosensibili ed in condizioni di lesioni stabili, in caso di quadro neurologico stabile o in caso di pazienti con compressioni midollari prolungate e ridotta aspettativa di vita [55]. Obiettivi del trattamento chirurgico sono il trattamento di dolore, dell'instabilità segmentaria e/o delle compressioni sulle strutture neurologiche.

Le indicazioni chirurgiche devono essere limitate in quanto solo pazienti selezionati possono beneficiare dal trattamento chirurgico, mentre altri possono necessitare di RT ed ortesi o RT adiuvante postoperatoria [56,57]. La chirurgia deve essere "curativa" nei pazienti ad ottima prognosi e stato generale e con lesione metastatica isolata. In questi casi la lesione viene trattata come un tumore primitivo dello scheletro con exeresi "en bloc" [58].

INDICAZIONI RELATIVE PER CHIRURGIA O RT COME TRATTAMENTO PRIMARIO IN CASO DI FRATTURA VERTEBRALE PATOLOGICA [57]

Terapia Radiante	Chirurgia
Tumore radiosensibile	Frammento osseo retropulso che provoca compressione neurale
Tumore moderatamente radioresponsivo in pazienti con minimo deficit neurologico/dolore limitato	Deformità spinale che provoca dolore e/o compressione neurologica
Compressione neurale epidurale isolata	Instabilità spinale da distruzione ossea e/o legamentosa
Dolore locale isolato	Deficit neurologico progressive e non stabilizzato
Aspettativa di vita minore di tre mesi	Non risposta alla radioterapia: recidiva /progressione o deficit neurologico progressivo durante RT
Scarso candidato all'intervento chirurgico	Primitività sconosciuta
Deficit neurologico completo	

COMPRESSIONE SPINALE

Il paziente con metastasi spinali deve essere considerato per l'intervento appena insorge un deficit neurologico.

Genericamente infatti, nei pazienti in cui non sia presente un danno neurologico in atto è ragionevole pensare ad un trattamento conservativo con ortesi e RT ± chemioterapia.



Unica eccezione è rappresentata da pazienti con lesione singola a buona prognosi, in cui è ragionevole pensare ad un trattamento chirurgico anche in caso di assenza di deficit neurologici evidenti [59].

Al contrario, in pazienti che presentino deficit neurologico stabilizzato e completo al di sotto della lesione possono necessitare di trattamento chirurgico, ma non con carattere di urgenza, e la finalità dell'intervento di decompressione e stabilizzazione è di migliorare la gestione a letto del paziente.

Per tumori scarsamente radiosensibili, in caso di compressione spinale acuta, è stato dimostrato in un trial clinico randomizzato che il trattamento chirurgico con decompressione circonferenziale (teso a decomprimere ed a ridurre al massimo la lesione tumorale) assieme ai corticosteroidi, e seguito da RT entro 2 settimane dall'intervento stesso, è migliore della sola RT assieme ai corticosteroidi [60,61].

Analogamente al problema del timing, si associa il problema dell'utilizzo del cortisone dopo la decompressione del midollo.

I corticosteroidi sono spesso la prima linea terapeutica nei pazienti con compressione del midollo spinale da metastasi.

La somministrazione può essere ad alto ed a basso dosaggio [62]. Nonostante gli studi effettuati, non è possibile ad oggi indicare con sicurezza il dosaggio adeguato dei corticosteroidi in acuto e per il mantenimento [63]. È stato suggerito che si può somministrare desametasone ad alte dosi (100 mg come dose di carico, e poi 96 mg al giorno) in pazienti che non possono camminare o con sintomi neurologici rapidamente progressivi, mentre lasciare il trattamento a dosaggio intermedio (10 mg come dose di carico, e poi 16 mg al giorno) nei pazienti deambulanti con sintomi motori scarsamente o non evolutivi [62, 63]. Analogamente al problema del timing, si associa il problema dell'utilizzo del cortisone dopo la decompressione del midollo. I corticosteroidi sono spesso la prima linea terapeutica nei pazienti con compressione del midollo spinale da metastasi.

La somministrazione può essere ad alto ed a basso dosaggio [58]. Nonostante gli studi effettuati, non è possibile ad oggi indicare con sicurezza il dosaggio adeguato dei corticosteroidi in acuto e per il mantenimento [59].

È stato suggerito che si può somministrare desametasone ad alte dosi (100 mg come dose di carico, e poi 96 mg al giorno) in pazienti che non possono camminare o con sintomi neurologici rapidamente progressivi, mentre lasciare il trattamento a dosaggio intermedio (10 mg come dose di carico, e poi 16 mg al giorno) nei pazienti deambulanti con sintomi motori scarsamente o non evolutivi [60,59].

CHE TIPO DI CHIRURGIA SULLA COLONNA VERTEBRALE?

- L'asportazione completa della lesione necessita nella maggior parte dei casi di approcci combinati per via anteriore e posteriore [64,65]. La chirurgia anteriore quando possibile compatibilmente con lo stato generale del paziente e con la prognosi, migliora i risultati della chirurgia del paziente con lesioni spinali [65-70].
In seguito alla exeresi della lesione tumorale si esegue una ricostruzione del difetto osseo e stabilizzazione segmentaria [67,71,72]. In pazienti con scarsa prognosi ma buono stato generale si può eseguire una decompressione e stabilizzazione per via posteriore [72,73].
- La vertebroplastica e la cifoplastica sono da considerare in pazienti con dolore intrattabile e non responsivo da lesione spinale metastatica, o in pazienti con fratture patologiche il cui stato clinico non permette di eseguire interventi chirurgici tradizionali [74].



RACCOMANDAZIONI

- Nelle fasi stadiative di pazienti affetti da tumore del polmone è fortemente raccomandata l'esecuzione di uno screening per la valutazione della presenza di metastasi ossee al fine di diagnosticare le lesioni asintomatiche e di intraprendere da subito il miglior percorso terapeutico. E' pertanto consigliabile eseguire una scintigrafia scheletrica o una PET stadiente seguita da una valutazione dei singoli segmenti ossei dubbi o a rischio di SRE con una TC. La RMN rappresenta un'indagine di seconda istanza indicata nel caso gli esami precedenti o la clinica del paziente facciano sospettare un interessamento del midollo spinale o dei tessuti molli circostanti la vertebra.

LIVELLO DI EVIDENZA V
GRADO DI RACCOMANDAZIONE B

- I bisfosfonati (acido zoledronico) sono efficaci nel ridurre le complicanze scheletriche di pazienti con metastasi ossee. Conseguentemente, possono essere presi in considerazione nel trattamento di pazienti con metastasi ossee da carcinoma del polmone con l'obiettivo di ridurre la probabilità di andare incontro a complicanze scheletriche.

LIVELLO DI EVIDENZA III
GRADO DI RACCOMANDAZIONE B

- Il denosumab, avendo riportato pari efficacia all'acido zoledronico nel ridurre le complicanze scheletriche di pazienti con metastasi ossee, è raccomandato per il trattamento dei pazienti con neoplasie solide, incluso il carcinoma polmonare, e metastasi ossee.

LIVELLO DI EVIDENZA IB
GRADO DI RACCOMANDAZIONE A

- Prima di ogni somministrazione è fortemente raccomandata la valutazione della funzionalità renale (creatinina sierica e clearance della creatinina). Aggiustamenti dei dosaggi sono consigliati in pazienti con insufficienza renale lieve-moderata, mentre la somministrazione è sconsigliata in pazienti con insufficienza renale severa. Sebbene l'osteonecrosi della mandibola sia un evento avverso piuttosto raro, è consigliata un'accurata visita odontostomatologica ed una bonifica del cavo orale prima della somministrazione di acido zoledronico e denosumab. Sono consigliabili controlli odontostomatologici periodici anche durante il periodo di trattamento con acido zoledronico e denosumab.

LIVELLO DI EVIDENZA V
GRADO DI RACCOMANDAZIONE A

- Per i pazienti con metastasi ossee dolenti è indicato un trattamento radiante in seduta unica di 8 Gy.

LIVELLO DI EVIDENZA IB
GRADO DI RACCOMANDAZIONE A





RACCOMANDAZIONI

- *La re-irradiazione delle metastasi ossee con una seduta unica di 4 Gy è possibile e consente di ottenere una palliazione efficace, specie per pazienti in buone condizioni generali (ECOG 0-1) che hanno avuto una buona risposta al primo ciclo di radioterapia.*

LIVELLO DI EVIDENZA III
GRADO DI RACCOMANDAZIONE B

- *Per i pazienti con compressione midollare metastatica e prognosi favorevole può essere indicato un trattamento radiante con un ipofrazionato prolungato del tipo 3-30 Gy.*

LIVELLO DI EVIDENZA III
GRADO DI RACCOMANDAZIONE C

- *Per i pazienti con compressione midollare metastatica e prognosi sfavorevole può essere indicato un trattamento radiante ipofrazionato (8 Gy per 2 fino a 16 Gy in una settimana) o in dose unica (8 Gy).*

LIVELLO DI EVIDENZA I
GRADO DI RACCOMANDAZIONE A

- *Nel caso di compressione midollare metastatica recidivante dopo radioterapia è possibile la reirradiazione in pazienti adeguatamente selezionati.*

LIVELLO DI EVIDENZA IV
GRADO DI RACCOMANDAZIONE C

- *In caso di metastasi vertebrali la chirurgia radicale deve essere proposta solo nei pazienti ad ottima prognosi, buono stato generale e con lesione metastatica isolata. In questi casi la lesione viene trattata come un tumore primitivo dello scheletro con exeresi "en bloc".*

LIVELLO DI EVIDENZA IV
GRADO DI RACCOMANDAZIONE B

- *Le somministrazioni di desametasone ad alte dosi (100 mg come dose di carico, e poi 96 mg al giorno) sono indicate in pazienti che non possono camminare o con sintomi neurologici rapidamente progressivi, mentre un dosaggio intermedio (10 mg come dose di carico, e poi 16 mg al giorno) è maggiormente specifico per i pazienti deambulanti con sintomi motori scarsamente o non evolutivi.*

LIVELLO DI EVIDENZA II
GRADO DI RACCOMANDAZIONE B



BIBLIOGRAFIA

1. Coleman RE. Metastatic bone disease: clinical features, pathophysiology and treatment strategies. *Cancer Treat Rev* 2001; 27:165-176.
2. Sekine I, Sumi M, Saijo N. Local control of regional and metastatic lesions and indication for systemic chemotherapy in patients with non-small cell lung cancer. *Oncologist* 2008;13:21-27.
3. Aapro M, Saad F, Costa L. Optimizing clinical benefits of bisphosphonates in cancer patients with bone metastases. *Oncologist* 2010; 15:1147-1158.
4. Kosteva J, Langer CJ. Incidence and distribution of skeletal metastases in NSCLC in the era of PET [abstract]. *Lung Cancer* 2004; 46(Suppl 1):S45.9.
5. Coleman RE. Clinical features of metastatic bone disease and risk of skeletal morbidity. *Clin Cancer Res* 2006;12:6243s-6249s.
6. Coleman RE. Skeletal complications of malignancy. *Cancer* 1997;80:1588-1594.
7. Hatoum HT, Lin SJ, Smith MR, et al. Zoledronic acid and skeletal complications in patients with solid tumors and bone metastases: analysis of a national medical claims database. *Cancer* 2008; 113:1438 -1445.
8. Penel N, Hollebecque A, Maynou C, et al. Development of a score that predicts survival among patients with bone metastasis revealing solid tumor. *Support Care Cancer* 2008; 16:1089-1093.
9. Williams G, Pazdur R, Temple R. Assessing tumor-related signs and symptoms to support cancer drug approval. *J Biopharm Stat* 2004; 14:5-21.
10. D'Addario G, Fruh M, Reck M, et al. Metastatic non-small-cell lung cancer: ESMO clinical practice guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol* 2010; 21(Suppl 5):v116-v119.
11. Nackaerts K, Langer CJ, Harper PG, et al. International consensus panel recommendations for the diagnosis of bone metastases from lung cancer. *J Thorac Oncol* 2008; 3:4(Suppl 1):S73.
12. Aapro M. Improving bone health in patients with early breast cancer by adding bisphosphonates to letrozole: The Z-ZO-E-ZO-FAST program. *Breast* 2006; 15:30-40.
13. Saad F, Lipton A. Clinical benefits and considerations of bisphosphonate treatment in metastatic bone disease. *Semin Oncol* 2007; 34(6 Suppl 4):S17-S23.
14. Kosteva J, Langer C. The changing landscape of the medical management of skeletal metastases in nonsmall cell lung cancer. *Curr Opin Oncol* 2008; 20:155-161.
15. Berruti A, Dogliotti L, Gorzegno G, et al. Differential patterns of bone turnover in relation to bone pain and disease extent in bone in cancer patients with skeletal metastases. *Clin Chem* 1999;45:1240-1247.
16. Rosen LS, Gordon D, Tchekmedyan NS, et al. Long-term efficacy and safety of zoledronic acid in the treatment of skeletal metastases in patients with nonsmall cell lung carcinoma and other solid tumors: a randomized, Phase III, double-blind, placebo-controlled trial. *Cancer* 2004; 100:2613-2621.
17. Hirsh V, Tchekmedyan NS, Rose LS, et al. Clinical benefit of zoledronic acid in patients with lung cancer and other solid tumors: analysis based on history of skeletal complications. *Clin Lung Cancer* 2004; 6:170-174.
18. Ripamonti CI, Maniezzo M, Campa T, et al. Decreased occurrence of osteonecrosis of the jaw after implementation of dental preventive measures in solid tumour patients with bone metastases treated with bisphosphonates. The experience of the National Cancer Institute of Milan. *Ann Oncol* 2009; 20:137-145.
19. Coleman R, Brown J, Terpos E, et al. Bone markers and their prognostic value in metastatic bone disease: clinical evidence and future directions. *Cancer Treat Rev* 2008; 34:629-639.
20. Lipton A, Costa L, Ali S, et al. Use of markers of bone turnover for monitoring bone metastases and the response to therapy. *Semin Oncol* 2001; 28:54-59.
21. Brown JE, Cook RJ, Major P, et al. Bone turnover markers as predictors of skeletal complications in prostate cancer, lung cancer, and other solid tumors. *J Natl Cancer Inst.* 2005; 97:59-69.
22. Green JR. Bisphosphonates: preclinical review. *Oncologist.* 2004; 9:3-13.
23. Coleman RE. The clinical use of bone resorption markers in patients with malignant bone disease. *Cancer* 2002; 94:2521-2533.
24. Vinholes JJF, Purohit OP, Abbey ME, et al. Relationships between biochemical and symptomatic response in a double-blind randomised trial of pamidronate for metastatic bone disease. *Ann Oncol* 1997; 8:1243-1250.



25. Lipton A, Demers L, Curley E, et al. Markers of bone resorption in patients treated with pamidronate. *Eur J Cancer* 1998; 34:2021-2026.
26. Pectasides D, Nikolaou M, Farmakis D, et al. Clinical value of bone remodelling markers in patients with bone metastases treated with zoledronic acid. *Anticancer Res* 2005; 25:1457-1463.
27. Clemons M, Dranitsaris G, Cole D, et al. Too much, too little, too late to start again? Assessing the efficacy of bisphosphonates in patients with bone metastases from breast cancer. *Oncologist* 2006;11:227-233.
28. Pageau SG. Denosumab. *MAbs.*, 2009, 1(3), 210-215.
29. Stopeck AT, Lipton A, Body JJ, et al. Denosumab compared with zoledronic acid for the treatment of bone metastases in patients with advanced breast cancer: a randomized, double-blind study. *J Clin Oncol* 2010; 28:5132-5139.
30. Fizazi K, Carducci M, Smith M, et al. Denosumab versus zoledronic acid for treatment of bone metastases in men with castration-resistant prostate cancer: a randomised, double-blind study. *Lancet* 2011; 377:813-822.
31. Henry DH, Costa L, Goldwasser F, et al. Randomized, double-blind study of denosumab versus zoledronic acid in the treatment of bone metastases in patients with advanced cancer (excluding breast and prostate cancer) or multiple myeloma. *J Clin Oncol* 2011; 29:1125-1132.
32. Scagliotti GV, Hirsh V, Siena S, et al. Overall survival improvement in patients with lung cancer and bone metastases treated with denosumab versus zoledronic acid: subgroup analysis from a randomized phase 3 study. *J Thorac Oncol* 2012;7:1823-1829.
33. Tong D, Gillik L, Hendrickson F. The palliation of symptomatic osseous metastases: final results of the Study by the Radiation Therapy Oncology Group. *Cancer* 1982; 50:893-899.
34. Niewald M, Tkocz HJ, Abel U, et al. Rapid course radiation therapy vs. more standard treatment: a randomized trial for bone metastases. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1996; 36:1085-1089.
35. Sze WM, Shelley Palliation of metastatic bone pain; Single fraction versus multifraction radiotherapy: a systemic review of randomized trials. *Clinical Oncol* 2003; 15: 345-352.
36. Price P, Hoskin PJ, Easton D, et al. Prospective randomised trial of a single and multifraction radiotherapy schedules in the treatment of painful bony metastases. *Radiotherapy Oncology* 1986; 6:247-255.
37. Cole DJ. A randomized trial of a single treatment versus conventional fractionation in the palliative radiotherapy of painful bone metastases. *Clin Oncol* 1989; 1:56-62.
38. Nielsen OS, Bentzen SM, Sandberg E, et al. Randomized trial of single dose versus fractionated palliative radiotherapy of bone metastases. *Radiother Oncol* 1998; 47:233-240.
39. Steenland E, Leer JW, van Houwelingen H. The effect of a single fraction compared to multiple fractions on painful bone metastases: a global analysis of the Dutch Bone Metastases Study. *Radiotherapy Oncology* 1999; 52:101-109.
40. Bone Pain Trial Working Party. 8 Gy single fraction radiotherapy for the treatment of metastatic skeletal pain: randomised comparison with a multifraction schedule over 12 months of patient follow up. *Radiother Oncol* 1999; 52:111-121.
41. Jeremic B, Shibamoto Y, Igrutinovic I. Single 4 Gy re-irradiation for painful bone metastases following single fraction radiotherapy. *Radiother Oncol* 1999; 52:123-127.
42. Prasad D, Schiff D. Malignant spinal-cord compression. *Lancet Oncol* 2005; 6:15-24.
43. Helweg-Larsen S, Sorensen PS, Kreiner S. Prognostic factors in metastatic spinal cord compression: a prospective study using multivariate analysis of variable influencing survival and gait function in 153 patients. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2000; 46:1163-1169.
44. Maranzano E, Latini P, Beneventi S, et al. Comparison of two different radiotherapy schedules for spinal cord compression in prostate cancer. *Tumori* 1998 84:472-477.
45. Maranzano E, Latini P, Checchaglini F, et al. Radiation therapy of spinal cord compression caused by breast cancer: report of a prospective trial. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1992 24:301-306.
46. Helweg-Larsen S. Clinical outcome in metastatic spinal cord compression. A prospective study of 153 patients. *Acta Neurol Scand* 1996 94:269-275.
47. Maranzano E and Latini P. Effectiveness of radiation therapy without surgery in metastatic spinal cord compression: final results from a prospective trial. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1995 32:959-967.
48. Maranzano E, Bellavita R, Rossi R, et al. Short-course versus split-course radiotherapy in metastatic spinal cord compression. Results of a phase III, randomized, multicenter trial. *J Clin Oncol* 2005; 23:3358-3365.
49. Maranzano E, Trippa F, Casale M, et al. 8 Gy single-dose radiotherapy is effective in metastatic spinal cord compression: results of a phase



- III randomized multicentre Italian trial Radiother Oncol 2009;93:174-179.*
50. Grosu AL, Andratschke N, Nieder C, et al. Retreatment of the spinal cord with palliative radiotherapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2002; 52:1288-1292.
 51. Macbeth F, Wheldom TE, Girling DJ, et al. Radiation myelopathy: estimates of risk in 1048 patients in three randomised trials of palliative radiotherapy for non-small cell lung cancer. *The Medical Research Council Lung Cancer Working Party. Clin Oncol* 1996; 8:176-181.
 52. Capanna R, De Biase P, Campanacci DA. A new protocol of surgical treatment of long bone metastases. *Ortop Traumatol Rehabil* 2003 ;5:271-275.
 53. Drew M, Dickinson RB. Osseus complication of malignancy. In: Lokich JJ, editor. *Clinical cancer medicine: treatment tactics*. Boston, MA: MTP Press, 1980 Pp 97-124.
 54. Adams M, Sonntang VKH. Surgical treatment of metastatic cervical spine disease. *Contemp Neurosurg* 2001; 23:1-5.
 55. Vrionis FD, Miguel Rafael. Management of spinal metastases. *Seminars in Pain Medicine* 2003; 1:25-33.
 56. Gilbert RW, Kim JH, Posner JB. Epidural spinal cord compression from metastatic tumor. *Diagnosis and treatment. Ann Neurol* 1978; 3:40-51.
 57. Young RF, Post EM, King GA. Treatment of spinal epidural metastases. *Randomized prospective comparison of laminectomy and radiotherapy. J.Neurosurg* 1980; 53:741-748.
 58. Boriani S, Biagini R, De Iure F, et al. En bloc resections of bone tumors of the thoracolumbar spine. *A preliminary report on 29 patients. Spine* 1996; 21:1927-1931.
 59. Klimo P, Schmidt MC. Surgical management of spinal metastases. *Oncologist* 2004; 9:188-196.
 60. Patchell RA, Tibbs PA, Regine WF, et al. Direct decompressive surgical resection in the treatment of spinal cord compression caused by metastatic cancer: a randomised trial. *Lancet* 2005; 366:643-648.
 61. Singh K, Samartzis D, Vaccaro AR, et al. Current concepts in the management of metastatic spinal disease. *The role of minimally-invasive approaches. J Bone Joint Surg Br* 2006;88:434-42.
 62. Sorenson PS, Helweg-Larsen S, Mouridsen H, et al. Effect of high-dose dexamethasone in carcinomatous metastatic spinal cord compression treated with radiotherapy: a randomized trial. *Eur J Cancer* 1994; 30A:22-27.
 63. Vecht CJ, Haaxma-Reiche H, van Putten WLJ, et al. Initial bouls of conventional versus high-dose dexamethasone in metastatic spinal cord compression. *Neurology* 1989; 39:1255-1257.
 64. Cole JS, Patchell RA. Metastatic epidural spinal cord compression. *Lancet Neurol* 2008;7:459-66.
 65. Roy-Camille R, Judet Th, Saillant G, Mamoudy P, Denaro V. *Tumeurs du Rachis. Encicl Med-CHir Techniquee Chirurgicales, Orthopedie, 1982, pp. 44-165.*
 66. Sundaresan N, Rotham A, Manhart K, et al: *Surgery for solitary metastases of the spine. Rationale and results of treatment. Spine* 2002; 27:1802-1806.
 67. Harrington KD. Anterior decompression and stabilization of the spine as a treatment for vertebral collapse and spinal cord compression from metastatic malignancy. *Clin Orthop Relat Res* 1988; 233:177-197.
 68. Kostuik JP, Errico TJ, Gleason TF, et al: *Spinal stabilization of vertebral column tumors. Spine* 1988; 13:250-256.
 69. McLain RF, Weinstein JN. *Tumors of the spine. Semin Spine Surg* 1990; 2:157.
 70. Siegal T, Tiqva P, Siegal T. Vertebral body resection for epidural compression by malignant tumors. *Results of forty-seven consecutive operative procedures. J Bone Joint Surg Am* 1985; 67:375-382.
 71. Denaro V. *Stenosis of the cervical spine causes, diagnosis and treatment. Heidelberg Springer-Berlin, 1991.*
 72. Denaro V, Gulino G., Papapietro N, et al. *Treatment of metastasis of the cervical spine. Chir Organi Mov* 1998; 83:127-137.
 73. Denaro V. *Treatment of metastases and systemic tumors of the cervical spine. Neuro-Orthopedics* 1988; 6:101-110.
 74. Burton AW, Reddy SK, Shah HN, et al. *Percutaneous vertebroplasty a technique to treat refractory spinal pain in the setting of advanced metastatic cancer: a case series. J Pain Symptom Manage* 2005; 30:87-95.
 75. Fourney DR, Schomer DF, Nader R, et al. *Percutaneous vertebroplasty and kyphoplasty for painful vertebral body fractures in cancer patients. J Neurosurg* 2003; 98:21-30.



APPENDICE C: QUADRI CLINICI PARTICOLARI

TUMORE DI PANCOAST

Il tumore di Pancoast o tumore del solco superiore è un raro tumore del polmone che presenta una frequenza inferiore al 5% [1-3] e si localizza a livello dell'apice del torace. La classica descrizione clinica di questi pazienti include una sindrome (di Pancoast) [4] caratterizzata da dolore che si irradia lungo il braccio (manifestazione dovuta all'infiltrazione del plesso brachiale) e da miosi, ptosi palpebrale ed enoftalmo (da infiltrazione della catena simpatica).

Grazie al miglioramento delle tecniche radiologiche, alla diagnosi precoce e ad uno studio più dettagliato delle strutture anatomiche, un tumore dell'apice polmonare può essere classificato come tumore di Pancoast quando invade una qualsiasi struttura dello stretto toracico superiore incluse le prime coste, le radici nervose inferiori del plesso brachiale, la catena simpatica in corrispondenza dell'apice del torace, i vasi succlavi o i corpi vertebrali.

In caso di sospetto tumore di Pancoast e prima dell'inizio di qualsiasi trattamento è necessario ottenere una diagnosi cito/istologica della lesione dell'apice polmonare poiché alcune lesioni benigne (infezioni fungine, granulomi) o lo stesso tumore del polmone a piccole cellule (SCLC) possono mimare una neoplasia dello stretto toracico superiore. In presenza di una valutazione clinica negativa non appare necessario un completamento della stadiazione (valutazione di metastasi a distanza). La tomografia computerizzata (TC) offre più informazioni sulla presenza di adenopatie mediastiniche e localizzazioni secondarie addominali e polmonari mentre la risonanza magnetica (RMN) dimostra in modo più accurato rispetto alla TC il coinvolgimento delle strutture anatomiche dell'apice toracico. Entrambi quindi, sia la TC che la RMN, appaiono due procedure diagnostiche essenziali nella valutazione preoperatoria del tumore di Pancoast. Non vi sono dati relativi alla attendibilità della TC o della tomografia ad emissione di positroni (PET) relativamente allo status linfonodale mediastinico in pazienti con tumore di Pancoast sebbene alcuni studi [5-8] sottolineino che la presenza di adenopatie N2 rappresenta un fattore prognostico negativo e quindi una controindicazione all'intervento chirurgico resettivo. Di conseguenza, la presenza alla TC e/o alla PET di un incremento linfonodale mediastinico in pazienti con tumore di Pancoast rappresenta una indicazione alla verifica dello status linfonodale mediante mediastinoscopia cervicale.

Va inoltre sottolineato che i pazienti con localizzazione tumorale linfonodale mediastinica sovraclaveare omolaterale (pN3) hanno una prognosi migliore rispetto ai pazienti con pN2 [1] tale da far considerare il coinvolgimento linfonodale sovraclaveare omolaterale come l'estensione locale di malattia neoplastica e non come localizzazione di malattia linfonodale a distanza.

Pertanto, in questo particolare gruppo di pazienti bisogna differenziare quelli suscettibili di intervento chirurgico da quelli marginalmente operabili o del tutto inoperabili. Nei pazienti non reseccabili, comunque, il trattamento di elezione non differisce dalla chemio-radioterapia concomitante comune agli stadi avanzati del carcinoma del polmone non a piccole cellule (NSCLC).

Il classico approccio per il trattamento curativo del tumore di Pancoast è stato per molti anni la radioterapia di induzione seguita dalla resezione chirurgica proposta nel 1961 da Shaw et al [9]. Nonostante la chirurgia, purtroppo, le resezioni curative R0 erano solo il 50% nelle varie casistiche e le sopravvivenze complessive a lungo termine circa il 30%.

Alternative a questo tipo di trattamento sono la radioterapia da sola e la chemio-radioterapia preoperatoria seguita o no da resezione chirurgica.

Il trattamento con la sola radioterapia ha fatto registrare una buona risposta palliativa al dolore in



circa il 75% dei pazienti [10] sebbene il tasso di sopravvivenza a lungo termine nei pazienti trattati con questa metodica sia inferiore al 5% [11]. Fra gli studi [11-14] che hanno incluso pazienti con la migliore possibilità di cura, la mediana di sopravvivenza è stata di 16 mesi mentre la sopravvivenza a 5 anni è stata del 20% (range, 15%-23%).

Il trattamento con radioterapia di induzione seguita da chirurgia è risultato in una sopravvivenza mediana di 22 mesi ed una sopravvivenza a 5 anni del 27% [11]. In questi studi però circa un terzo dei pazienti presentava una resezione incompleta (R1 o R2) e in circa un terzo dei casi si trattava di resezioni limitate [11]. Un'analisi retrospettiva [1] ha rilevato come una resezione completa con margini negativi (R0) ed una resezione includente almeno una lobectomia rappresentano due fattori prognostici positivi sulla sopravvivenza mentre la presenza di adenopatie N2 o N3 rappresenta un fattore prognostico negativo [11].

Pazienti con interessamento vertebrale o dei vasi succlavi per lungo tempo non sono stati considerati reseccabili. L'avvento di nuovi approcci chirurgici [15-18] ha portato a dei soddisfacenti risultati di sopravvivenza a lungo termine.

A causa della sua rara frequenza, non esistono studi randomizzati nel trattamento dei tumori di Pancoast.

Recentemente, due studi prospettici sono stati riportati da Rusch [19] e Kunitoh [20] sull'uso della radio-chemioterapia di induzione seguita da resezione chirurgica. Entrambi gli studi hanno utilizzato un regime radioterapico di 45 Gy concomitante con due cicli di cisplatino ed etoposide. Nello studio Nord Americano (Southwest Oncologic Group -INT 0160) [19] 88 dei 110 pazienti arruolati da 76 chirurghi hanno ricevuto il trattamento chemio-radioterapico seguito da chirurgia ed in questo gruppo 32 (36%) pazienti su 88 hanno ricevuto una risposta completa. La sopravvivenza globale a 5 anni è stata del 44% e la recidiva loco regionale del 9%.

Lo studio giapponese [20] che ha arruolato 76 pazienti in 19 istituzioni, ha riportato una risposta patologica del 21% (12/57 pazienti) con una sopravvivenza globale a 5 anni del 56% ed un tasso di recidiva locale del 12%.

In uno studio condotto su 77 pazienti non sottoposti a chirurgia, 45 hanno ricevuto sola radioterapia e 32 la combinazione di chemio-radioterapia. Nel gruppo sottoposto a sola radioterapia la sopravvivenza a 5 anni è stata del 9% e il controllo locale del 51% a differenza del 36% e 63% rispettivamente riscontrate nel gruppo sottoposto al trattamento combinato [21].

La dose di radioterapia è risultata essere un fattore prognostico importante con 66 Gy la dose al di sotto della quale la sopravvivenza a 5 anni era solo del 7% versus il 33% riportato con dosi più elevate [22].

Nei pazienti non suscettibili di intervento chirurgico, la radio-chemioterapia concomitante è raccomandata al pari del trattamento impiegato per lo stadio localmente avanzato di NSCLC, eventualmente iperfrazionata per raggiungere dosi elevate senza importanti tossicità al plesso brachiale (struttura "late" pertanto sensibile alle alte dosi/frazione) con almeno 69.6 Gy/1.2 Gy fr. bi-giornaliera.

Per la sede (apice polmonare) il movimento respiratorio è abbastanza limitato ed il suo controllo ("gating", respiro controllato spirometricamente, sincronizzazione etc.) generalmente non è di eccezionale utilità, mentre più vantaggiosa, anche per il risparmio del plesso brachiale potrebbe essere la IMRT.



RACCOMANDAZIONI

- *Per i pazienti con tumore di Pancoast candidati a resezione curativa si raccomanda una stadiazione mediastinica ed il completamento della stadiazione clinica extratoracica.*

LIVELLO DI EVIDENZA IIB
GRADO DI RACCOMANDAZIONE C

- *Per i pazienti con tumore di Pancoast candidati a resezione curativa e buon performance status si raccomanda un trattamento chemio-radioterapico concomitante di induzione, con dosi di radioterapia non superiori ai 45 Gy, seguito da resezione chirurgica.*

LIVELLO DI EVIDENZA IIA
GRADO DI RACCOMANDAZIONE B

- *Per i pazienti con tumore di Pancoast sottoposti a resezione curativa incompleta (R1 o R2), dopo terapia di induzione chemio-radioterapica, non si raccomanda un trattamento radioterapico adiuvante per l'assenza di evidenza di prolungamento della sopravvivenza.*

LIVELLO DI EVIDENZA IIB
GRADO DI RACCOMANDAZIONE C

- *Per i pazienti con tumore di Pancoast non metastatico e non resecabile e con un buon performance status si raccomanda un trattamento chemio-radioterapico concomitante definitivo con dosi di radioterapia di 60-70 Gy.*

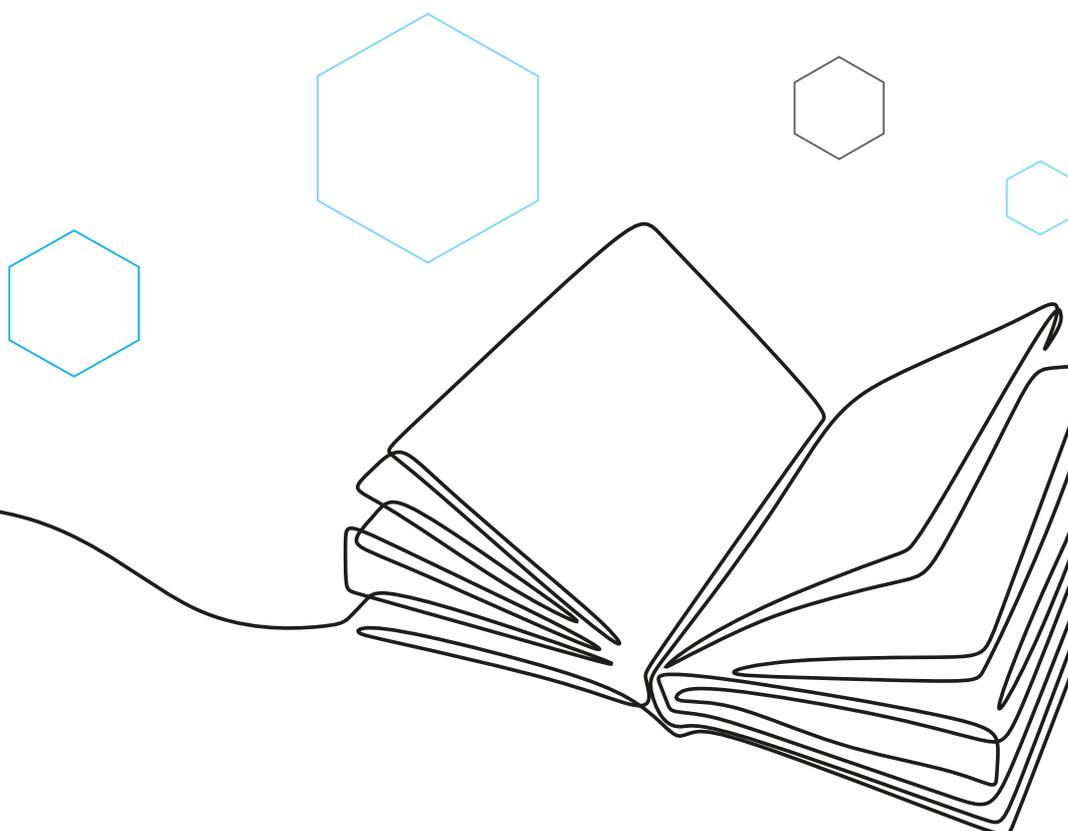
LIVELLO DI EVIDENZA IIB
GRADO DI RACCOMANDAZIONE C

BIBLIOGRAFIA

1. Ginsberg RJ, Martini N, Zaman M, et al. Influence of surgical resection and brachytherapy in the management of superior sulcus tumor. *Ann Thorac Surg* 1994; 57:1440-1444.
2. Simon GR, Wagner H. Small cell lung cancer. *Chest* 2003; 123(suppl):259S-271S.
3. Pancoast H. Importance of careful roentgen-ray investigation of apical chest tumors. *JAMA* 1924; 83:1407-1411.
4. Pancoast H. Superior pulmonary sulcus tumor: tumor characterized by pain, Horner's syndrome, destruction of bone and atrophy of hand muscle. *JAMA* 1932; 99:1391-1396.
5. Arcasoy SM, Jett JR. Superior pulmonary sulcus tumor and Pancoast's syndrome. *N Engl J Med* 1957; 337:1370-1376.
6. Stanford W, Barnes RP, Tucker AR. Influence of staging in superior sulcus (Pancoast) tumors of the lung. *Ann Thorac Surg* 1980; 29:406-409.
7. Rusch VW, Parekh KR, Leon L, et al. Factors determining outcome after surgical resection of T3 and T4 lung cancers of the superior sulcus. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2000; 119:1147-1153.



10. Van Houtte P, MacLennan I, Poulter C, et al. External radiation in the management of superior sulcus tumor. *Cancer* 1984; 54:223-227.
11. Detterbeck FC, Jones DR, Rosenman JG. Pancoast tumors. In: Detterbeck FC, Rivera MP, Socinski MA, et al, eds. *Diagnosis and treatment of lung cancer: an evidence-based guide for the practicing clinician*. Philadelphia, PA: WB Saunders, 2001; pg 233-243.
12. Ahmad K, Fayos JV, Kirsh MM. Apical lung carcinoma. *Cancer* 1984; 54:913-917.
13. Komaki R, Roth J, Cox JD, et al. Superior sulcus tumors: results of irradiation of 36 patients. *Cancer* 1981; 48:1563-1568.
14. Millar J, Ball D, Worotniuk V, et al. Radiation treatment of superior sulcus lung carcinoma. *Australas Radiol* 1996; 40:55-60.
15. Gandhi S, Walsh GL, Komaki R, et al. A multidisciplinary surgical approach to superior sulcus tumors with vertebral invasion. *Ann Thorac Surg* 1999; 68:1778-1785.
16. Dartevelle P, Chapelier AR, Macchiarini P, et al. Anterior transcervical-thoracic approach for radical resection of lung tumors invading the thoracic inlet. *J Thoracic Cardiovasc Surg* 1993; 105:1025-1034.
17. Spaggiari L. Anterior approach versus posterior approach in apical chest tumor: surgeon's choice or oncological need? *Ann Thorac Surg* 2003; 75:633-634.
18. Grunenwald D, Spaggiari L. Transmanubrial osteomuscular sparing approach for apical chest tumors. *Ann Thorac Surg* 1997; 63:563-566.
19. Rusch VW, Giroux DJ, Kraut MJ, et al. Induction chemoradiation and surgical resection for superior sulcus non-small cell lung carcinomas: long term results of Southwest Oncology Group trial 9416 (intergroup trial 0160). *J Clin Oncol* 2007; 25:313-318.
20. Kunitoh H, Kato H, Tsuboi M, et al. Phase II trial of preoperative chemoradiotherapy followed by surgical resection in patients with superior sulcus non-small cell cancers: report of Japan Clinical Oncology Group Trial 9806. *J Clin Oncol* 2008; 26:644-649.
21. Lee JS, Komaki R, Fossella FV, et al. A pilot trial of hyperfractionated thoracic radiotherapy with concurrent cisplatin and oral etoposide for locally advanced inoperable non-small-cell lung cancer: a 5-year follow-up report. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1998; 42:479-486.
22. Komaki R, Perkins P, Allen P, et al. Multidisciplinary approach for the management of superior sulcus tumors. *Proc Am Soc Clin Oncol* 1998; 17:491.





OLIGOMETASTASI CEREBRALE

Ad oggi, non sono noti studi prospettici che valutino l'impiego della radioterapia a scopo curativo in pazienti affetti da carcinoma del polmone non a piccole cellule (NSCLC) potenzialmente operabile ma con la presenza di una metastasi cerebrale unica sincrona. Alcuni studi retrospettivi hanno riportato dati interessanti con il doppio intervento chirurgico (primitivo polmonare e metastasi cerebrale) con prognosi relativamente migliore rispetto agli altri pazienti con stadio avanzato riportando sopravvivenze a 5 anni del 10-20% [1, 2].

Un paziente con singola metastasi encefalica dovrebbe essere selezionato per un trattamento curativo solo dopo aver accertato l'assenza di ulteriori lesioni secondarie. Ed appare ragionevole che nel paziente candidato al trattamento della metastasi encefalica la lesione primitiva polmonare dovrebbe essere potenzialmente resecabile. Ed appare altrettanto ragionevole che pazienti con interessamento linfonodale N2 o N3 non dovrebbero essere presi in considerazione per il doppio trattamento chirurgico [3].

Il razionale del fatto che l'intervento neurochirurgico debba precedere quello polmonare si basa sul fatto che va trattata dapprima la lesione che può determinare con più rapidità il presentarsi di sintomatologia e il peggiorarsi delle condizioni cliniche del paziente. Anche il timing (tempo intercorso tra neurochirurgia e chirurgia polmonare) è variabile in letteratura [1, 2, 4-6] (**Tabella 1**).

TABELLA 1. Tempo intercorso tra neurochirurgia e chirurgia polmonare

Autore	N. pz	Mediana giorni	Range giorni
Mussi, 1996 [4]	15	30	nr
Granone, 2001 [5]	20	nr	29-60
Bonnette, 2001 [1]	103		<30 - 120
	36		<30
	36	46.2	31-60
	22		61-90
	9		91-120
Billing, 2001 [2]	28	14	4-840
Getman, 2004 [6]	16	27.5	8-110

N. pz: numero pazienti; nr: non riportato

Un recente studio retrospettivo su 42 pazienti affetti da singola metastasi cerebrale sincrona a NSCLC, ha dimostrato l'efficacia della radiochirurgia della lesione cerebrale associata a terapia locale curativa rappresentata in circa il 50% dei casi da chemio-radioterapia. Nei pazienti sottoposti a terapia su primitivo polmonare a scopo curativo la sopravvivenza mediana è stata doppia (26 versus 13 mesi) rispetto ai pazienti sottoposti a terapia palliativa. Comunque gli interessanti dati



di sopravvivenza mediana di 18 mesi e a 5 anni del 21% (tutti pazienti con KPS > 90 e trattati ad intento curativo anche a livello toracico) rende ragione ai tentativi di cure più aggressive in questa particolare tipologia di pazienti. Altro fattore prognostico importante si è rivelato lo stadio di malattia a livello toracico [7].

I trattamenti considerati in questo tipo di pazienti a livello cerebrale possono essere: la chirurgia (senza o con radioterapia postoperatoria), la radiochirurgia (radioterapia stereotassica eseguita in unica frazione - SRS), la radioterapia stereotassica (RT di estrema precisione generalmente ipofrazionata - FSRS) la pan-irradiazione encefalica (WBRT) o l'associazione SRS seguita da WBRT e viceversa.

Nei casi di metastasi singola e tumore polmonare operabile la chirurgia trova indicazione quando la lesione encefalica è facilmente aggredibile chirurgicamente, completamente resecabile senza possibili deficit post-operatori, anche di dimensioni superiori ai 3 cm (limite massimo considerato per terapia con SRS), o causa di importanti sintomi neurologici come per le localizzazioni cerebellari o in prossimità del III ventricolo con idrocefalo secondario. In alcune casistiche la radioterapia panencefalica post-operatoria sembra aumentare il controllo locale e la sopravvivenza. In un piccolo studio randomizzato è stato evidenziato un incremento significativo del controllo locale nei pazienti che si sottoponevano a WBRT postoperatoria e un modesto incremento della sopravvivenza 12 versus 10.8 mesi, con riduzione delle morti neurologiche [8]. Altri 3 studi [9-11] invece confrontavano la radioterapia panencefalica con o senza la chirurgia dimostrando un modesto incremento della sopravvivenza per l'approccio bimodale, significativo in 2 studi, concludendo che la radioterapia postoperatoria riduce le recidive intracraniche ma incide poco sulla sopravvivenza.

La SRS ha il vantaggio di poter trattare lesioni anche inaccessibili alla chirurgia, eventualmente anche più di una, ed è efficace anche nelle forme più radio resistenti. La SRS è correlata a complicanze gravi in misura estremamente limitata (circa 4%) e con un controllo locale comparabile, negli studi retrospettivi, con quelli chirurgici cioè intorno all'85-96% [12]. La SRS non è indicata in caso di singola metastasi di dimensioni superiori ai 3 cm, più di 3 metastasi, localizzazione in prossimità del chiasma o del tronco cerebrale (ove va preferita la FSRS). La dose oggi più utilizzata sulla scorta delle indicazioni della letteratura è 18 Gy. Non vi sono rilievi nella letteratura che dimostrano la maggior efficacia di altre apparecchiature dedicate per radioterapia stereotassica come "gamma-knife" o "cyber-knife" rispetto agli acceleratori convenzionali opportunamente adattati nel trattamento delle metastasi cerebrali.

Chiaramente in caso di utilizzo della radioterapia e non della asportazione chirurgica della metastasi cerebrale unica non va presa in considerazione la strategia della successiva resezione polmonare.

Pochi studi randomizzati di fase III [13, 14] hanno tentato di valutare il ruolo della WBRT e della SRS in combinazione. L'RTOG 95-08 [13] è il più importante di tali studi ed ha arruolato più di 320 pazienti affetti da metastasi cerebrali in numero non superiore a 3, nessuna di diametro maggiore di 4 cm. Tutti gli studi hanno dimostrato un incremento del controllo locale a seguito del "boost" con radiochirurgia senza incrementare la sopravvivenza. Il JROSG-99-1 [14] ha valutato il valore adiuvante della WBRT alla SRS, su 132 pazienti randomizzati a SRS + WBRT. Il controllo locale cerebrale ed a distanza intracranico erano incrementati con la WBRT, ma senza differenze nella sopravvivenza né erano attentamente valutate le tossicità neurocognitive dell'associazione. Comunque da tale studio l'omissione della WBRT causava un peggioramento delle capacità neurocognitive dei pazienti per progressione di malattia.

Uno studio randomizzato [15], in pazienti affetti da 1 a 3 metastasi cerebrali e trattati con SRS (24 Gy fino a 2 cm, 18 da 2 a 3 cm, 15 da 3 a 4 cm) e WBRT (30 Gy in frazioni da 2.5 Gy) utilizzata in adiuvante o riservata alle ricadute, ha dimostrato per i pazienti trattati con terapia combinata un



peggioramento delle capacità cognitive a 4 mesi (in 7 pazienti su 11 pazienti contro solo 4 su 20 del gruppo di sola SRS) e una maggiore percentuale di recidiva cerebrale di malattia, inducendo ad una precoce chiusura dello studio. In effetti gli autori suggeriscono di riservare la WBRT solo alla ricaduta cerebrale, consigliando altresì un follow-up serrato in questi pazienti perché in 19 su 21 la comparsa di metastasi cerebrali era asintomatica.

RACCOMANDAZIONI

- *Nei pazienti affetti da NSCLC con malattia primitiva operabile e con metastasi cerebrale unica sincrona, la chirurgia encefalica è indicata in caso di lesione facilmente aggredibile in area "mota", di dimensioni anche superiori ai 3 cm, in presenza di importanti sintomi neurologici come per le localizzazioni cerebellari o in prossimità del III ventricolo con idrocefalo secondario.*

LIVELLO DI EVIDENZA IA

GRADO DI RACCOMANDAZIONE A

- *Per i pazienti affetti da NSCLC e metastasi cerebrale unica da NSCLC l'interessamento linfonodale mediastinico N2-N3, oltre che la presenza di malattia metastatica, rappresenta una controindicazione ad una strategia di doppio intervento chirurgico di asportazione della metastasi cerebrale seguita da resezione polmonare.*

LIVELLO DI EVIDENZA IIB

GRADO DI RACCOMANDAZIONE C

- *Nei pazienti affetti da NSCLC con malattia primitiva operabile e con metastasi cerebrale unica sincrona, non vi è evidenza di risultati differenti fra asportazione chirurgica e SRS della lesione cerebrale.*

LIVELLO DI EVIDENZA IA

GRADO DI RACCOMANDAZIONE A

- *Nei pazienti affetti da NSCLC con malattia primitiva operabile e con metastasi cerebrale unica sincrona, la SRS è indicata alla dose di 18 Gy nelle lesioni difficilmente accessibili alla chirurgia, di dimensioni non superiori ai 3-3.5 cm, preferenzialmente lontane dal chiasma ottico e dal mesencefalo.*

LIVELLO DI EVIDENZA IA

GRADO DI RACCOMANDAZIONE A

- *Nei pazienti affetti da NSCLC con malattia primitiva operabile e con metastasi cerebrale unica sincrona, non vi è chiara evidenza che l'utilizzo della WBRT dopo chirurgia o dopo SRS migliori il controllo locale mentre induce un incremento della neurotossicità.*

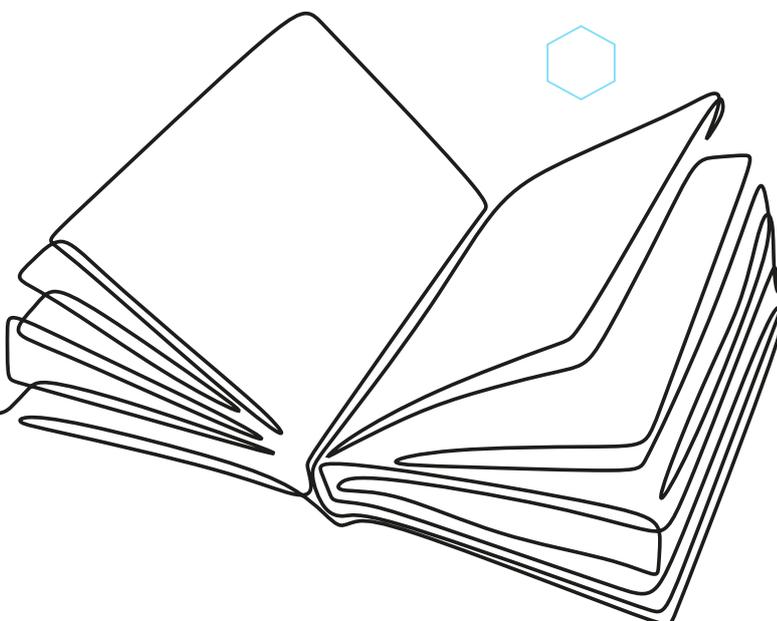
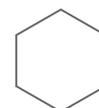
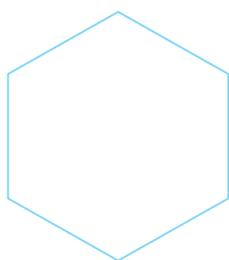
LIVELLO DI EVIDENZA IIB

GRADO DI RACCOMANDAZIONE B



BIBLIOGRAFIA

1. Bonnette P, Puyo P, Gabriel C, et al. Surgical management of non-small cell lung cancer with synchronous brain metastases. *Chest* 2001; 119:1469-1475.
2. Billing PS, Miller DL, Allen MS, et al. Surgical treatment of primary lung cancer with synchronous brain metastases. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2001; 122:548-553.
3. Detterbeck FC, Bleiweis MS, Ewend MG. Surgical treatment of stage IV non-small cell lung cancer. In: Detterbeck FC, Rivera MP, Socinski MA, et al, eds. *Diagnosis and treatment of lung cancer: an evidence-based guide for the practicing clinician*. Philadelphia, PA: WB Saunders, 2001; pg 326-338.
4. Mussi A, Pistolesi M, Lucchi M, et al. Resection of single brain metastasis in non-small cell lung cancer: prognostic factors. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1996; 112:146-153.
5. Granone P, Margaritora S, D'Andrilli A, et al. Non-small cell lung cancer with single brain metastasis: the role of surgical treatment. *Eur J Cardiothorac Surg* 2001; 20:361-366.
6. Getman V, Devyatko E, Dunkler D, et al. Prognosis of patients with non-small cell lung cancer with isolated brain metastases undergoing combined surgical treatment. *Eur J Cardiothorac Surg* 2004; 25:1107-1113.
7. Flannery T, Suntharalingam M. Long-term survival in patients with synchronous, solitary brain metastasis from non-small-cell lung cancer treated with radiosurgery. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2008; 72:19-23.
8. Patchell RA, Tibbs PA, Walsh JW, et al. A randomized trial of surgery in the treatment of single metastases to the brain. *N Engl J Med* 1990; 322:494-500.
9. Patchell RA, Tibbs PA, Regine WF, et al. Postoperative radiotherapy in the treatment of single metastases to the brain: a randomized trial. *JAMA* 1998; 280:1485-1489.
10. Noordijk EM, Vecht CJ, Haaxma-Reiche H, et al. The choice of treatment of single brain metastasis should be based on extracranial tumor activity and age. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1994; 29:711-717.
11. Mintz AH, Kestle J, Rathbone MP, et al. A randomized trial to assess the efficacy of surgery in addition to radiotherapy in patients with a single cerebral metastasis. *Cancer* 1996; 78:1470-1476.
12. Gaspar L, Scott C, Rottman M, et al. Recursive partitioning analysis (RPA) of prognostic factors in three Radiation Therapy Oncology (RTOG) brain metastasis trials. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1997; 37:745-751.
13. Andrews DW, Scott CB, Sperduto PW, et al. Whole brain radiation therapy with or without stereotactic radiosurgery boost for patients with one to three brain metastases: phase III results of the RTOG 9508 randomised trial. *Lancet* 2004; 363:1665-1672.
14. Aoyama H, Shirato H, Tago M, et al. Stereotactic radiosurgery plus whole-brain radiation therapy vs stereotactic radiosurgery alone for treatment of brain metastases: a randomized controlled trial. *JAMA* 2006; 295:2483-2491.
15. Chang EL, Wefel JS, Hess KR, et al. Neurocognition in patients with brain metastases treated with radiosurgery or radiosurgery plus whole-brain irradiation: a randomised controlled trial. *Lancet Oncol* 2009; 2009;10:1037-1044.





OLIGOMETASTASI SURRENALICA

Il tumore del polmone non a piccole cellule (NSCLC) metastatizza ai surreni nel 30% dei casi mentre nel 10% la metastasi surrenalica è sincrona alla diagnosi di NSCLC.

Nella letteratura scientifica sono riportati vari casi relativi al trattamento chirurgico delle metastasi surrenali da NSCLC [1-4]. La sopravvivenza globale per tali pazienti è stata tra il 10% ed il 23%. La sopravvivenza dopo resezione polmonare e della metastasi surrenalica sembra essere buona soprattutto in pazienti privi di metastasi linfonodali [1, 3]. Altri fattori quali la presentazione sincrona o metacrona, la localizzazione omolaterale o controlaterale, non sembrano influire sulla sopravvivenza [1-4]. Esiste eterogeneità di trattamento nelle varie esperienze (la maggior parte con numero di casi inferiore a 10 pazienti) con, in un caso, chemioterapia di induzione [5] seguita da chirurgia polmonare e surrenalica. Anche il tempo intercorso tra i due interventi è variabile in letteratura [2, 6] (**Tabella 1**). Storicamente, in questo tipo di pazienti la radioterapia ha avuto un ruolo esclusivamente nella palliazione. Attualmente la radioterapia stereotassica [7] viene frequentemente impiegata nel trattamento di questi pazienti con elevata efficacia nel controllo locale di malattia, elevata efficacia nel controllo dei sintomi, scarsi effetti collaterali ma con sopravvivenze complessive non soddisfacenti per la frequente progressione a distanza di malattia.

TABELLA 1. Timing dei due interventi di chirurgia surrenalica e polmonare

Autore	N. pz	Timing
Porte, 2001 [2]	22	intervento sincrono (in 12 pz) dopo chirurgia polmonare (in 6 pz) prima della chirurgia polmonare (in 4 pz)
Mercier, 2005 [6]	6	surrenectomia dopo chirurgia polmonare

RACCOMANDAZIONI

- *Per pazienti affetti da NSCLC con isolata metastasi surrenalica che sono considerati per un intento chirurgico curativo si raccomanda di eseguire una stadiazione mediastinica ed extratoracica. L'interessamento linfonodale N2-N3 o la presenza di malattia metastatica rappresentano una controindicazione all'intervento chirurgico resettivo.*

LIVELLO DI EVIDENZA IIB
GRADO DI RACCOMANDAZIONE C

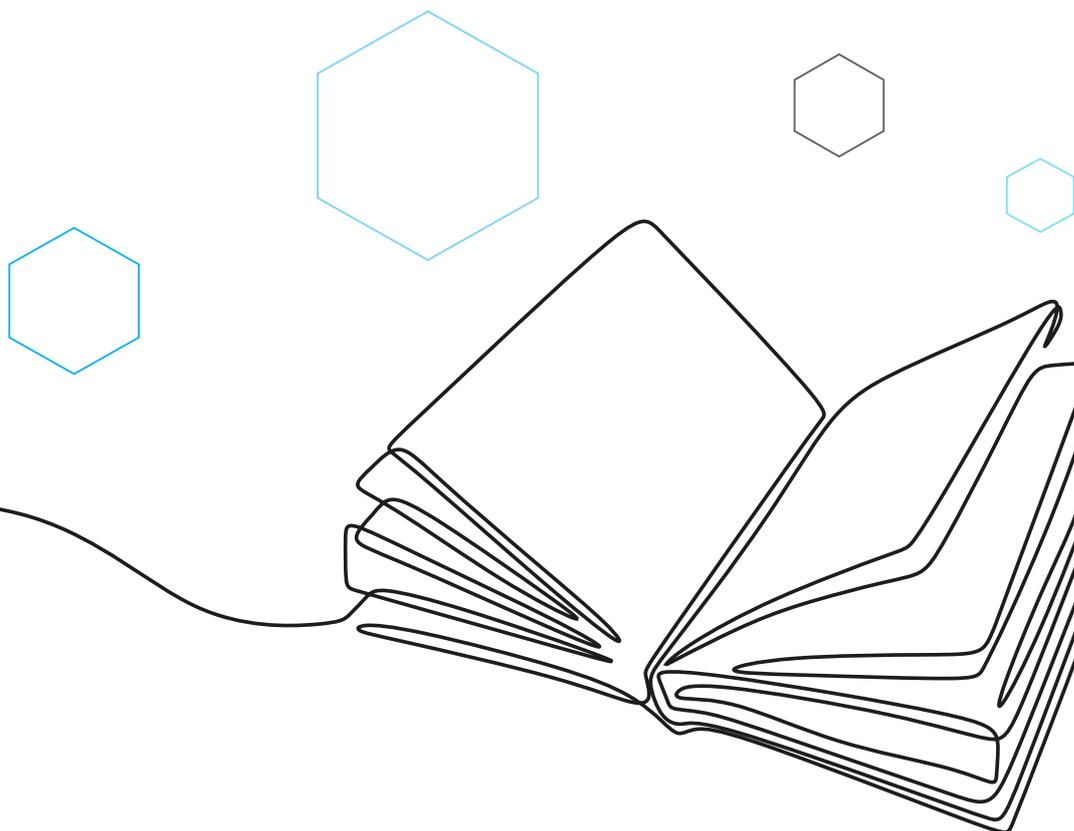
- *Per pazienti con assenza di ulteriori localizzazioni neoplastiche e con un NSCLC reseccabile NO-1, la resezione del tumore primitivo e della metastasi surrenalica è raccomandata.*

LIVELLO DI EVIDENZA IIB
GRADO DI RACCOMANDAZIONE C



BIBLIOGRAFIA

1. *Detterbeck FC, Bleiweis MS, Ewend MG. Surgical treatment of stage IV non-small cell lung cancer. In: Detterbeck FC, Rivera MP, Socinski MA, et al, eds. Diagnosis and treatment of lung cancer: an evidence-based guide for the practicing clinician. Philadelphia, PA: WB Saunders, 2001; pg 326-338.*
2. *Porte H, Siat J, Guibert B, et al. Resection of adrenal metastases from non-small cell lung cancer: a multicenter study. Ann Thorac Surg 2001; 71:981-985.*
3. *Pham DT, Dean DA, Detterbeck FC. Adrenalectomy as the new treatment paradigm for solitary adrenal metastasis from lung cancer. Paper presented at: 37th annual meeting of the Society of Thoracic Surgeons; January 30, 2001; New Orleans, LA.*
4. *Tanvetyanon T, Robinson LA, Schell MJ, et al. Outcomes of adrenalectomy for isolated synchronous versus metachronous adrenal metastases in non-small-cell lung cancer: a systematic review and pooled analysis J Clin Oncol 2008; 26:1142-1147.*
5. *Luketich JD, Burt ME. Does resection of adrenal metastases from non-small cell lung cancer improve survival? Ann Thorac Surg 1996 ; 62:1614-1616.*
6. *Mercier O, Fadel E, de Perrot M, et al. Surgical treatment of solitary adrenal metastasis from non-small cell lung cancer. J Thorac Cardiovasc Surg 2005; 130:136-140.*
7. *Chawla S, Chen Y, Katz AW, et al. Stereotactic body radiotherapy for treatment of adrenal metastases. Int J Radiat Oncol Biol Phys 2009; 75:71-75.*





APPENDICE D: TNM

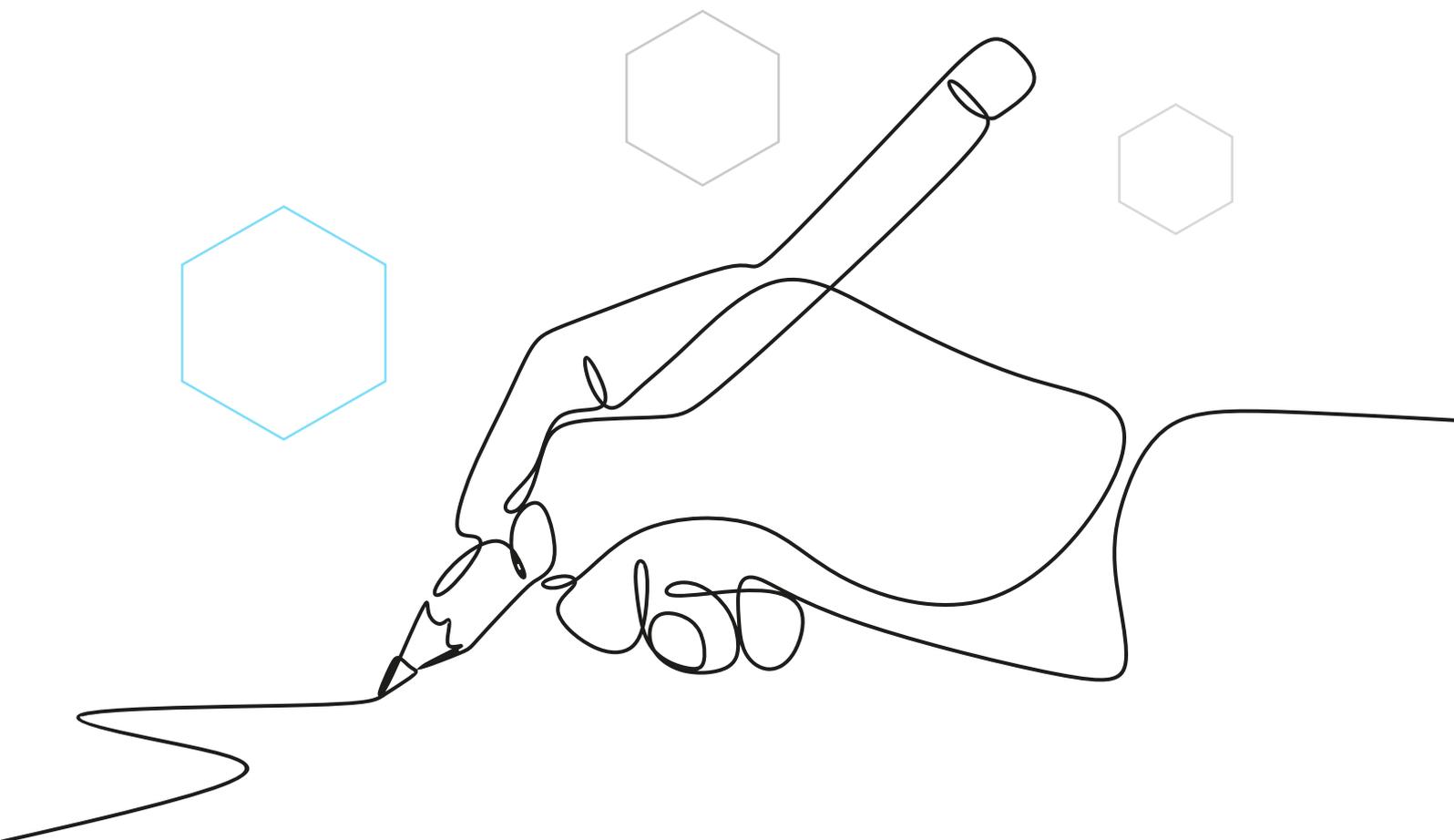
TABELLA 1. TNM VIII Edizione [1-3]

Indici	Sottogruppi	Definizione
T Tumore primitivo	T	Tumore primitivo
	TX	Il tumore primitivo non può essere definito, oppure ne è provata l'esistenza per la presenza di cellule tumorali nell'escreato o nel liquido di lavaggio bronchiale, ma non è visualizzato con le tecniche per immagini o con la broncoscopia
	T0	Assenza di evidenza del tumore primitivo
	Tis	Carcinoma in situ
	T1	Tumore di 3 cm o meno nella sua dimensione massima, circondato da polmone o da pleura viscerale, e alla broncoscopia non si rilevano segni di invasione più prossimale del bronco lobare (bronco principale non interessato da malattia)
	T1a(mi)	Adenocarcinoma minimamente invasivo
	T1a	Tumore non superiore a 1 cm nella dimensione maggiore
	T1b	Tumore superiore a 1 cm ma non superiore a 2 cm nella dimensione maggiore
	T1c	Tumore superiore a 2 cm ma non superiore a 3 cm nella dimensione maggiore
	T2	Tumore superiore a 3 centimetri ma non superiore a 5 cm, o tumore con una qualunque delle seguenti caratteristiche: <ul style="list-style-type: none"> • Interessamento del bronco principale indipendentemente dalla distanza dalla carena ma senza coinvolgimento della carena • Invasione della pleura viscerale • Associazione ad atelettasia o polmonite ostruttiva che si estende alla regione ilare, che coinvolge in parte o tutto il polmone
	T2a	Tumore superiore a 3 cm ma non superiore a 4 cm nel diametro maggiore
	T2b	Tumore superiore a 4 cm ma non superiore a 5 cm nel diametro maggiore
	T3	Tumore superiore a 5 cm ma non superiore a 7 cm nel diametro maggiore o associato a nodulo(i) neoplastici separati nello stesso lobo del tumore primitivo o che invade direttamente una delle seguenti strutture: parete toracica (inclusa la pleura parietale ed i tumori del solco superiore), nervo frenico, pericardio parietale
T4	Tumore superiore a 7 cm nel diametro maggiore o associato a nodulo(i) separato(i) in un lobo ipsilaterale ma differente rispetto al lobo del tumore primitivo o che invade direttamente una delle seguenti strutture: diaframma, mediastino, cuore, grandi vasi, trachea, nervo laringeo ricorrente, esofago, corpo vertebrale, carena	





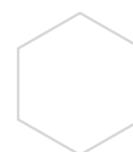
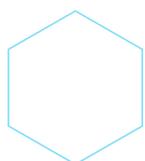
Indici	Sottogruppi	Definizione
N Linfonodi Loco-Regionali	NX	I linfonodi regionali non possono essere valutati
	N0	Assenza di metastasi nei linfonodi regionali
	N1	Metastasi nei linfonodi peribronchiali e/o ilari ipsilaterali e intrapolmonari, incluso il coinvolgimento per estensione diretta
	N2	Metastasi nei linfonodi mediastinici e/o sottocarenali ipsilaterali
	N3	Metastasi nei linfonodi mediastinici controlaterali, ilari controlaterali, scaleni ipsi- o contro-laterali, sovraclaveari
M Metastasi a distanza	M0	Assenza di metastasi a distanza
	M1a	Noduli tumorali in un lobo controlaterale rispetto al tumore primitivo; tumore con noduli pleurici o versamento neoplastico pleurico o pericardico
	M1b	Singola metastasi extratoracica
	M1c	Metastasi a distanza





RAGGRUPPAMENTO IN STADI VIII EDIZIONE [4]

Stadio	T	N	M
Stadio IA1	T1a(mi)	N0	M0
	T1a	N0	M0
Stadio IA2	T1b	N0	M0
Stadio IA3	T1c	N0	M0
Stadio IB	T2a	N0	M0
Stadio IIA	T2b	N0	M0
Stadio IIB	T1a, b, c	N1	M0
	T2a, b	N1	M0
	T2b	N1	M0
	T3	N0	M0
Stadio IIIA	T1a, b, c	N2	M0
	T2a, b	N2	M0
	T3	N1	M0
	T4	N1	M0
Stadio IIIB	T1a, b, c	N3	M0
	T2a, b	N3	M0
	T3	N2	M0
	T4	N2	M0
Stadio IIIC	T3	N3	M0
	T4	N3	M0
Stadio IVA	Qualunque T	Qualunque N	M1a
	Qualunque T	Qualunque N	M1b
Stadio IVB	Qualunque T	Qualunque N	M1c





APPENDICE E: LIVELLI E GRADI DI EVIDENZA

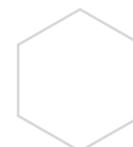
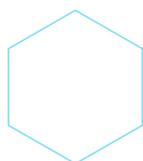
METODO DI CLASSIFICAZIONE DELLE EVIDENZE E DELLE RACCOMANDAZIONI

LIVELLO DI EVIDENZA	Le informazioni sono...	GRADO DI RACCOMANDAZIONE
Ia	.. derivate da revisioni sistematiche o meta-analisi di TCR	A
Ib	.. derivate da almeno un TCR ben condotto	
IIa	.. derivate da almeno uno studio clinico prospettico di buona qualità	B
IIb	.. derivate da altri tipi di studi prospettici di minor qualità	
III	.. derivate da studi retrospettivi di buona qualità	
IV	.. basate unicamente su opinione di esperti	C

Agency for Health Care Policy and Research 1992
TRC: Trial Clinico Randomizzato

BIBLIOGRAFIA

1. Rami-Porta R, Bolejack V, Crowley J, et al. The IASLC Lung Cancer Staging Project: proposals for the revisions of the T descriptors in the forthcoming eighth edition of the TNM classification for Lung Cancer. *J Thorac Oncol*. 2015;10:990-1003.
2. Asamura H, Chansky K, Crowley J, et al. The International Association for the Study of Lung Cancer Lung Cancer Staging Project: proposals for the revisions of the N descriptors in the forthcoming eighth edition of the TNM classification for Lung Cancer. *J Thorac Oncol*. 2015;10:1675-1684.
3. Eberhardt WE, Mitchell A, Crowley J, et al. The IASLC Lung Cancer Staging Project: proposals for the revisions of the M descriptors in the forthcoming eighth edition of the TNM classification for Lung Cancer. *J Thorac Oncol*. 2015;10:1515-22.
4. Goldstraw P, Chansky K, Crowley J, et al. The IASLC Lung Cancer Staging Project: proposals for the revisions of the TNM stage groupings in the forthcoming (eighth) edition of the TNM classification for Lung Cancer. *J Thorac Oncol* 2016;11:39-51.





PROGETTO EDITORIALE A CURA DI



Scientific Organizing Service

© Copyright SOS Scientific Organizing Service Srl - 2023

Tutti i diritti sono riservati. E' vietata la riproduzione parziale o totale dei contenuti attraverso qualsiasi mezzo, elettronico o meccanico, incluse le fotocopie, la registrazione, la memorizzazione e il successivo utilizzo dei dati, senza l'esplicito consenso scritto di Scientific Organizing Service Srl - Roma.

Progetto grafico a cura di Fabrizio Piersanti

Aggiornamento ed editing al 10 giugno 2023