

Linee Guida AIOM

“Neoplasie nell’Anziano”

Coordinatore: Lazzaro Repetto

Estensori: Caterina Accettura
Antonella Venturino
Massimo Fini

Revisori: Luigi Manzione

Aggiornate al 12 settembre 2005

Le linee-guida AIOM: la storia continua

A partire dagli anni Ottanta, in ambito clinico, si è iniziato a parlare di raccomandazioni di comportamento basate su evidenze mediche dichiarate, ovvero "...raccomandazioni sviluppate in modo sistematico per assistere medici e pazienti nella decisione sugli interventi sanitari appropriati da praticare in determinate circostanze cliniche ..."(Institute of Medicine,1992). Tali strumenti, detti Linee Guida (LG), sono stati rapidamente adottati dalle strutture sanitarie come strumento per la pianificazione e l'ottimizzazione dei processi terapeutici e dagli organi istituzionali come strumento per standardizzare gli approcci terapeutici. Anche il SSN italiano ha colto l'importanza di questo strumento e tramite il decreto legislativo 229/99, il Piano Sanitario 1998/2000 e le successive disposizioni ministeriali, ha proposto l'adozione delle LG come strumento per un utilizzo efficiente ed efficace delle risorse disponibili e come mezzo per il miglioramento dell'appropriatezza delle prescrizioni.

In particolare l'art. 10 prevede "linee guida e i relativi percorsi diagnostico-terapeutici allo scopo di favorire, all'interno di ciascuna struttura sanitaria, lo sviluppo di modalità sistematiche di revisione e valutazione della pratica clinica e assistenziale e di assicurare l'applicazione dei livelli essenziali di assistenza". Nell'Art. 12bis viene poi ribadito che il programma di ricerca sanitaria deve "favorire la ricerca e la sperimentazione degli interventi appropriati per l'implementazione delle linee guida e dei relativi percorsi diagnostico-terapeutici, per l'autovalutazione dell'attività degli operatori, la verifica e il monitoraggio dei risultati conseguiti", ricordando inoltre che tra gli obiettivi formativi di interesse nazionale, particolare attenzione deve essere posta alla "elaborazione, diffusione e adozione delle linee guida e dei relativi percorsi diagnostico-terapeutici" (art 16ter).

A partire dal 2002 anche l'AIOM ha iniziato ad organizzarsi per dotare l'oncologia italiana di così importanti strumenti di governo clinico. L'oncologia è infatti una delle aree della ricerca medica dove è più tumultuosa la produzione di innovazione sia in ambito tecnologico che farmacologico e che, anche per la rilevanza epidemiologica della malattia, ha un impatto enorme sulle risorse del SSN.

Proprio l'elevato costo delle tecnologie e dei presidi in aggiunta all'inadeguatezza dei meccanismi di rimborso vigenti (DRG) e unitamente a recenti e importanti prese di posizione da parte dell'ESMO sull'importanza delle LG (ESMO, 2002), sono risultati essere i trigger factors per la creazione, nel 2002, di una specifica task force, voluta dall'allora presidente Francesco Cognetti, con il compito di produrre, avvalendosi della competenza e collaborazione di numerosi esperti, LG ufficiali AIOM su alcune neoplasie di rilevante interesse epidemiologico e su alcune tematiche trasversali di forte impatto clinico-assistenziale sotto il coordinamento dell'attuale presidente AIOM Roberto Labianca.. Il nuovo consiglio direttivo AIOM ci ha affidato il compito di fare una revisione di tutte le LG prodotte fino ad ora dalla nostra Associazione. Abbiamo quindi "costretto" i vari responsabili a rimettersi al lavoro con i loro collaboratori e referees (circa un centinaio di colleghi) per offrire al nostro Congresso di Bologna un prodotto il più attuale possibile.

Grazie alla collaborazione di tutti i partecipanti al Working Group è ora possibile sfogliare in una veste definitiva le LG che lo scorso anno a Roma erano state presentate in modo graficamente spartano. Il futuro ci riserverà altro lavoro: cercheremo di offrire ai nostri soci altre LG (ad esempio quella sul dolore neoplastico) ma, crediamo, l'aspetto più entusiasmante dell'immediato sarà la verifica della validità, dell'utilità e dell'utilizzazione delle LG.

In questa direzione abbiamo iniziato una collaborazione con Medidata e stiamo predisponendo un progetto di verifica dell'out-come almeno per i tumori della mammella, del colon e del polmone, a cui siete tutti invitati a partecipare. Siamo certi di avere ancora una volta l'impegno di tutti, come è emerso da una recentissima indagine fatta dal nostro WG AIOM a cui hanno risposto ben 352 colleghi. Da questa ricerca emerge che gli oncologi italiani sono soddisfatti del lavoro svolto e ci spronano a continuare. È quello che noi abbiamo intenzione di fare confidando su di voi, scusandoci per gli inevitabili errori che abbiamo fin qui fatto e per quelli che commetteremo.

Sandro Barni
*Responsabile Working Group Linee Guida
mandato 2003-2005*

Parte Generale

Epidemiologia

Gli italiani con più di 65 anni sono circa 12 milioni (15% della popolazione) (dati ISTAT) e tale cifra è in continuo aumento.

Secondo l'American Cancer Society, il rischio di cancro aumenta con l'età (1.6 e 1.9% tra 0-39 anni; 8.2 e 9.2 tra 40-59; e 33.7 e 22.2 tra 60-79 nei maschi e nelle femmine rispettivamente) (1), pertanto con l'invecchiamento della popolazione, è inevitabile un sostanziale aumento dei casi di tumore.

Attualmente in Italia si registrano circa 270.000 nuovi casi/anno di tumore, di cui 165.000 (61%) in soggetti di 65+ anni. In particolare 90.000 casi, il 33% del totale, in soggetti di età compresa tra 65-74 anni e 75.000 (28%) in soggetti di età 75+ (dati ISTAT).

Anche la mortalità per tumore è elevata negli anziani come evidenziato nella tabella (dati ISTAT).

Età	Cause di Morte in Italia		
	Tutte le Cause	Pat. Cardiovasc.	Tumori
65-74	110.000	40.000	50.000
75+	320.000	170.000	60.000
Tutte	550.000	240.000	150.000

Negli ultimi 50 anni si è avuto un incremento dell'incidenza e mortalità per tumore negli anziani, superiore a quanto registrato nei giovani, dove si è invece verificata una diminuzione della mortalità per tumore (2).

Recentemente è stata osservata in Europa, una diminuzione della mortalità per tumore (-5%) nei soggetti anziani (65-84 anni) di entrambi i sessi (3).

Valutazione Geriatrica Multidimensionale

La Valutazione Geriatrica Multidimensionale (VGM) o *Comprehensive Geriatric Assessment* (CGA) è stata sviluppata in clinica geriatrica per pianificare l'assistenza socio-sanitaria, integrando informazioni su aspetti quali disabilità, comorbidità, stato cognitivo, stato psicologico, ruolo sociale, condizioni economiche e dell'ambiente di riferimento, che possono condizionare lo stato di salute di un soggetto anziano.

Le evidenze della letteratura a sostegno dell'impiego della VGM, allo scopo di prevenire il peggioramento della disabilità, il rischio di morte e di cadute ricorrenti e per programmare il piano di assistenza nei confronti di anziani che vivono in comunità, istituzionalizzati, al momento della dimissione dall'ospedale, sono estremamente solide (4-5).

(Uso di VGM in Geriatria: livello I A)

L'uso della VGM ha portato allo sviluppo di una clinica geriatrica basata sulla centralità del paziente e del suo ambiente di riferimento e che ha come principali obiettivi il mantenimento dell'indipendenza funzionale e l'ottimizzazione del numero di pazienti che rimangono o ritornano al proprio domicilio. (4)

Impiego clinico in oncologia

Le evidenze a sostegno dell'uso della VGM in oncologia allo scopo di ottenere una stima dell'attesa di vita; determinare il rischio di disabilità correlata al tumore e di tossicità ed effetti collaterali da trattamento aggressivo nei pazienti anziani, sono poche e necessitano conferme. (5) In particolare non esistono studi randomizzati che testino l'ipotesi che la

VGM possa guidare le scelte cliniche in maniera più efficace rispetto agli interventi tradizionali, nel paziente oncologico anziano.

A sostegno dell'impiego della VGM in oncologia troviamo solo studi osservazionali dai quali emerge che i pazienti anziani riferiti agli oncologi presentano migliori condizioni generali e minori comorbidità rispetto alla popolazione generale di pari età (6-7), che la VGM consente l'identificazione di condizioni di salute e problemi funzionali anche in pazienti con buon Performance Status (8), che la VGM, in una sua forma abbreviata, può essere auto-somministrata in pazienti ambulatoriali (9), e che la dipendenza nelle attività quotidiane (ADL) viene riscontrata in meno del 20% dei pazienti (10).

Tale discrepanza trova le sue cause nel fatto che l'uso della VGM risulta superiore al management tradizionale nel caso di soggetti anziani che presentano situazioni cliniche e socio-ambientali complesse, quali sindromi geriatriche, frattura dell'anca o scompenso cardiaco congestizio, generalmente associate ad età molto avanzata, presenza di comorbidità e disabilità fisica, mentre è di minore aiuto in soggetti in buone condizioni generali di salute ed un contesto socio-ambientale meno problematico, o in soggetti in cui una singola patologia (es. tumore polmonare inoperabile) domina il quadro clinico e prognostico. Senza una chiara comprensione delle indicazioni e limiti della VGM non è lecito aspettarsi un reale vantaggio dal suo impiego in oncologia.

Individuazione di pazienti ad alto rischio di complicanze e tossicità da trattamento oncologico

L'uso della VGM in oncologia deve essere raccomandato e trova indicazione nel riconoscimento e nella gestione del soggetto con problematiche correlate all'età o "fragile" (11-14)

Il paziente fragile rappresenta il 15-30% della popolazione di 65-84 anni (6). L'anziano fragile è ad alto rischio di sviluppare disabilità ed è quindi il candidato ideale per interventi preventivi; necessita di un trattamento intensivo in caso di condizioni mediche acute; è ad elevato rischio di sviluppare tossicità, complicanze ed effetti collaterali e pertanto richiede particolari attenzioni quando trattamenti farmacologici o chirurgici aggressivi devono essere somministrati.

La procedura di identificazione di questi soggetti non è ancora standardizzata, la compromissione dei sistemi muscolare e nervoso con conseguente alterazione della funzione motoria degli arti inferiori sembra essere il principale fattore (15). L'evento scatenante la disabilità può essere vario e comprendere una riduzione della massa magra, una nutrizione inadeguata, un deficit cognitivo, mancanza di supporto sociale, immobilizzazione, patologie acute e trattamenti aggressivi.

Nella pratica oncologica possono essere considerati fragili i soggetti con:

- sindromi geriatriche e/o
- dipendenza nelle ADL e/o
- ≥ 3 comorbidità e/o
- età >80/85 anni.

Viene raccomandato lo screening per fragilità, mediante l'uso di VGM, nei soggetti di 70+ anni candidati a trattamenti aggressivi.

(Liv di evidenza 4; Grado di Raccomandazione B)

In appendice viene riportata la scheda VGM sviluppata e validata dal GIOGer (16-17).

Uso dei Chemioterapici: scelta del farmaco, scelta della dose

L'informazione sulla farmacologia antitumorale è molto limitata dopo l'età di 75 anni e praticamente inesistente dopo gli 80 anni. Le raccomandazioni di seguito fornite sono frutto di esperienze cliniche e non di studi controllati.

(Liv di evidenza 5; Grado di Raccomandazione B)

- Il ricorso a modificazioni della dose sulla base dell'età non appare giustificato.
- Nel soggetto anziano in buone condizioni generali viene raccomandata la terapia standard (18-19).
- La riduzione di dose nei soggetti anziani fragili deve seguire valutazioni farmacocinetiche e farmacodinamiche. (Tabella 1)
- Considerare la riduzione dell'assorbimento gastrico, specie dopo gli 85 anni quando si usino trattamenti orali quali, le fluoropirimidine, l'idarubicina, la vinorelbina.
- Considerare la concentrazione emoglobinica. Molti farmaci, tra cui le antracicline, i tassani, le epipodofilotossine e gli alcaloidi sono strettamente legati alle emazie, una diminuita concentrazione emoglobinica può associarsi ad un incremento della concentrazione plasmatica del farmaco e ad aumentata tossicità, effetto che può essere corretto trattando l'anemia.
- Correggere eventuali deficit idroelettrolitici e/o carenze nutrizionali.
- Valutare sempre la funzionalità di organi ed apparati (specie fegato e rene) e considerare la via di eliminazione del farmaco utilizzato ed in particolare se l'eliminazione è renale completa/prevalente o parziale (in questo caso la via biliare può supplire) (Tabelle 2,3,4) (20).

Parametro	Cambiamento	Cause e Meccanismi
Assorbimento	Diminuito	Diminuita superficie mucosa Diminuzione circolazione splancnica Diminuita motilita' gastrica Diminuita secrezione enzimatica.
Volume di distribuzione (Vd)	Diminuito: farmaci idrosolubili Aumentato: farmaci liposolubili	Diminuito contenuto idrico, aumentato contenuto adiposo Ridotta circolazione di proteine plasmatiche Ridotta concentrazione emoglobinica
Metabolismo epatico dei farmaci	Diminuita attivazione e disattivazione di farmaci da parte di reazioni di fase I Inalterata per fase II	Ridotta concentrazione di enzimi correlati al sistema del citocromo P450 Interazione farmacologica Diminuita circolazione epatica
Escrezione	Renale: Diminuita	Riduzione del filtrato glomerulare

Tab. 1 – Farmacocinetica e invecchiamento

Farmaci antitumorali	% di dose escreta come metabolita attivo o tossico	Cr Cl (ml/min)		
		≤ 60	≤ 45	≤ 30
Bleomicina	62	0.70	0.60	-
Carboplatino	66	<i>Formula di Calvert*</i>		
Carmustina	43	0.80	0.75	-
Lomustina	50	0.75	0.70	-
Semustina	47	0.75	0.70	-
Cisplatino	30	0.75	0.50	-
Citarabina	76	0.60	0.50	-
Dacarbazina	41	0.80	0.75	0.70
Fludarabina	44	0.80	0.75	0.65
Idrossiurea	36	0.85	0.80	0.75
Ifosfamide	40	0.80	0.75	0.70
Melfalan	34	0.85	0.75	0.70
Methotrexate	77	<i>Formula di Gelman e Taylor**</i>		
Etoposide	32	0.85	0.80	0.75

(*) *Formula di Calvert*: Dosaggio Carboplatino (mg): $AUC (mg/ml \times min) \times \left\{ \frac{GFR (ml/min)}{+ 25} \right\}$

(**) *Formula di Gelman e Taylor*: Dosaggio Methotrexate: $Dose \times \frac{Cl Cr}{70}$

Tab. 2 – Adattamento della dose (in %) di alcuni farmaci antitumorali escreti per via renale in caso di insufficienza renale

Antitumorali ad escrezione biliare (< 20 % di farmaco escreto nelle urine)
<i>Daunorubicina Doxorubicina, Epirubicina Idarubicina, Mitoxantrone</i>
<i>Amsacrina</i>
<i>Paclitaxel, Docetaxel</i>
<i>Vincristina, Vinblastina Vindesina, Vinorelbina</i>
Antitumorali ad inattivazione epatica (< 20 % di farmaco escreto nelle urine come metabolica attivo)
<i>Clorambucil</i>
<i>Ciclofosfamide</i>
<i>Citarabina a basse dosi</i>
<i>5-Fluorouracile</i>
<i>Gemcitabina</i>
<i>6-Mercaptopurina</i>
<i>Mitomicina C</i>
<i>Procarbazide</i>
<i>Teniposide</i>
<i>6-Tioguanina</i>

Tab. 3 – Farmaci antitumorali a prevalente escrezione biliare e inattivazione epatica

Funzionalità epatica	Trombotest (%)	AST (U/l)	Albuminemia (g/l)	Bilirubina (mg/dl)	Dose farmaco (%)
Buona	> 40	< 51	> 34	< 1.2	100
Discreta	25% - 39	51 – 200	28 – 34	1.2 – 3.0	50-75
Scarsa	< 25	> 200	> 28	> 3.0	25-50

Tab. 4 – Criteri di valutazione della funzionalità epatica e dosi consigliate del farmaco antitumorale

Bibliografia

- 1) American Cancer Society. Cancer Facts & Figures 2000. Atlanta, Ga: American Cancer Society; 2000.
- 2) Lyman GH. Cancer care in the elderly. *Cancer Control*. 1998;5:347-354
- 3) Levi, F., Lucchini, F., Negri, E., Boyle, P., La Vecchia, C. Changed trends of cancer mortality in the elderly. *Ann. Oncol.* 12: 1467-1477, 2001.
- 4) Landefeld, C. S., Palmer, R. M., Kresevic, D. M., Fortinsky, R. H., and Kowal, J. A randomized trial of care in a hospital medical unit especially designed to improve the functional outcomes of acutely ill older patients. *N Engl J Med*, 332: 1338-1344, 1995.
- 5) Freyer, G., Geay JF., Touzet S., Provencal J., Weber B., Jacquin JP., Ganem G., Tubianamathieu N., Gisserot O., Pujada-Lauraine E., for the GINECO. Comprehensive geriatric assessment predicts tolerance to chemotherapy and survival in elderly patients with advanced ovarian carcinoma: A GINECO STUDY. *Ann. Oncol.* 2005 (in press)
- 6) Counsell, S. R., Holder, C. M., Liebenauer, L. L., Palmer, R. M., Fortinsky, R. H., Kresevic, D. M., Quinn, L. M., Allen, K. R., Covinsky, K. E., and Landefeld, C. S. Effects of a multicomponent intervention on functional outcomes and process of care in hospitalized older patients: a randomized controlled trial of Acute Care for Elders (ACE) in a community hospital. *J Am Geriatr Soc*, 48: 1572-1581, 2000.
- 7) Repetto, L., Venturino, A., Vercelli, M., Gianni, W., Biancardi, V., Casella, C., Granetto, C., Parodi, S., Rosso, R., and Marigliano, V. Performance status and comorbidity in elderly cancer patients compared with young patients with neoplasia and elderly patients without neoplastic conditions. *Cancer*, 82: 760-765, 1998.
- 8) Given, B., Given, C., Azzouz, F., and Stommel, M. Physical functioning of elderly cancer patients prior to diagnosis and following initial treatment. *Nurs.Res.* 50: 222-232, 2001.
- 9) Given, C. W., Given, B., Azzouz, F., Stommel, M., and Kozachik, S. Comparison of changes in physical functioning of elderly patients with new diagnoses of cancer. *Med.Care*, 38: 482-493, 2000.
- 10) Ingram, S. S., Seo, P. H., Martell, R. E., Clipp, E. C., Doyle, M. E., Montana, G. S., and Cohen, H. J. Comprehensive assessment of the elderly cancer patient: the feasibility of self-report methodology. *J.Clin Oncol.*, 20: 770-775, 2002.
- 11) Serraino, D., Fratino, L., and Zagonel, V. Prevalence of functional disability among elderly patients with cancer. *Crit Rev.Oncol.Hematol.*, 39: 269-273, 2001.
- 12) Repetto, L., Venturino, A., Fratino, L., Serraino, D., Troisi, G., Gianni, W., Pietropaolo, M. Geriatric Oncology: a clinical approach to the older patient with cancer. *EJC*, 39: 870-880, 2003.
- 13) Extermann M., Aapro M., Bernabei R., Cohen H.J., Droz JP., Lichtman S., Mor V., Monfardini S., Repetto, Sorbye L., Topinkova E. Use of Comprehensive Geriatric Assessment in older cancer patients. Recommendations from the Task Force on CGA of the International Society of Geriatric Oncology (SIOG). *CROH* in press.
- 14) Ferrucci, L., Guralnik, J. M., Cavazzini, C., Bandinelli, S., Repetto, L., Longo, D. L. The frailty Syndrome: A critical issue in geriatric oncology. *CROH* 46: 127-138, 2003.
- 15) Fried, L. P., Tangen, C. M., Walston, J., Newman, A. B., Hirsch, C., Gottdiener, J., Seeman, T., Tracy, R., Kop, W. J., Burke, G., and McBurnie, M. A. Frailty in older adults: evidence for a phenotype. *J.Gerontol.A Biol.Sci.Med.Sci.*, 56: M146-M156, 2001.

- 16) Monfardini S; Ferrucci L; Fratino L, Del Lungo I, Serraino D, Zagonel V. Validation of a multidimensional evaluation scale for use in elderly cancer patients. *Cancer* 77: 395-401, 1996.
- 17) Repetto L; Fratino L; Audisio RA, Venturino A, W Gianni, Vercelli M, Parodi S et al. The Comprehensive Geriatric Assessment adds information to ECOG Performance Status in elderly cancer patients: a GIOGer study. *J Clin Oncol* 20: 494-502, 2002.
- 18) Sargent, D., Goldberg, R., Jacobson, S. D., MacDonald, J. S., Labianca R. et al. A pooled analysis of adjuvant chemotherapy for resected colon cancer in elderly patients. *N Engl J Med* 345: 1091-1097, 2001.
- 19) Langer, C. J., Manola, J., Bernardo, P., Kugler, J.W., Bonomi, P., Cella, D., Johnson D. H. Cisplatin based therapy for elderly patients with advanced non-small cell lung cancer: implication of Eastern Cooperative Oncology Group 5592, a randomised trial. *J. Natl Cancer Inst.* 94: 173-181, 2002.
- 20) Cova, D., Beretta, G., Balducci, Cancer Chemotherapy in the older patient. In: Balducci L, Lyman GH, Ershler WB: *Comprehensive geriatric oncology*. Hardwood Academic Publishers, London, 1998: 429-442.

Metastasi ossee

- **Bifosfonati¹:**
 - Indicazioni:
 - ❖ Lesioni osteolitiche ed osteoblastiche, da mieloma e tumori solidi, visibili alla radiografia standard (**Livello di Evidenza I Grado di Raccomandazione A**)
 - ❖ Lesioni visibili alla scintigrafia ossea o alla TC/RMN
 - ❖ Ipercalcemia
 - ❖ Prevenzione delle complicanze scheletriche (dato da confermare)²⁻³⁻⁴
 - Farmaci e dosi:
 - ❖ Pamidronato 90 mg in 1-2 ore di infusione
 - ❖ Zoledronato 4 mg in 15 minuti di infusione (**Livello di Evidenza I Grado di Raccomandazione A**)⁵⁻⁶
 - Durata:
 - ❖ La durata consigliata del trattamento con bifosfonati è 2 anni anche se non è stata stabilita una durata ottimale; si consiglia pertanto di continuare la terapia fino a quando non si verifica un sostanziale peggioramento nel performance status della paziente.

- **Radioterapia**
 - Indicazioni (a scopo palliativo):
 - ❖ Metastasi ossee dolorose. L'indicazione al trattamento con unica frazione va limitata ai pazienti terminali con dolore resistente agli oppioidi. L'efficacia antalgica si manifesta dopo alcune ore e dura circa 3 settimane. Altri tipi di frazionamento sono utilizzati in pazienti con aspettativa di vita più lunga.
 - ❖ Consolidamento dopo intervento di decompressione vertebrale
 - ❖ Consolidamento dopo fissazione di fratture patologiche

❖ Prevenzione di fratture patologiche
- Possibile ruolo radicale nelle localizzazioni singole non aggredibili chirurgicamente

- **Terapia Radiometabolica**

- Ruolo nella palliazione del dolore da localizzazioni ossee diffuse con Stronzio-89(⁸⁹Sr) o nuovi derivati⁷, quali il 186-Re-HEDP ed il 153-Sm-EDTMP. Esistono due studi che confrontano lo ⁸⁹Sr con la RT + placebo e che indicano come lo ⁸⁹Sr sia più attivo del placebo e ugualmente efficace alla RT. Questo tipo di terapia dà i risultati migliori quando effettuata in fasi relativamente precoci. L'insorgenza dell'effetto antalgico si ottiene dopo qualche giorno e può durare molti mesi.

Anziani: non esistono differenze rilevanti nella popolazione anziana.

Bibliografia

1. Hillner BE, Ingle JN, Berenson JR, et al. American Society of Clinical Oncology guideline on the role of bisphosphonates in breast cancer. *Journal of Clinical Oncology* 18(6): 1378-1391, 2000
2. Lipton A, Theriault RL, Hotobagyi GN, et al. Pamidronate prevents skeletal complications and is effective palliative treatment in women with breast carcinoma and osteolytic bone metastases: long term follow-up of two randomized, placebocontrolled trials. *Cancer* 2000;88 (5):1082-90
3. Coleman RE. Bisphosphonates for the prevention of bone metastases. *Semin Oncol* 2002;29(6 Suppl 21):43-9.
4. Green JR Antitumor effects of bisphosphonates. *Cancer* 2003 ;97(3 suppl):840-5
5. Rosen LS, Gordon D, Antoni BS, et al. Zoledronic acid versus pamidronate in the treatment of skeletal metastases in patients with breast cancer or osteolytic lesions of multiple myeloma: a phase III, double-blind, comparative trial. *Cancer Journal* 7(5): 377-387, 2001.
6. Saad F, Gleason DM, Murray R et al : A randomized, placebo controlled trial of zoledronic acid in patients with hormone-refractory metastatic prostate carcinoma *J Natl Cancer Inst* 2002;94(19):1458-68.
7. Baziotis N, Yakoumakis E, Zissimopoulos A, et al. Strontium-89 chloride in the treatment of bone metastases from breast cancer. *Oncology* 55 (5): 377-381, 1998

LINEE GUIDA COLON-RETTO

INDICE

<i>1 Epidemiologia e screening</i>	<i>Pag. 2</i>
1.1 Incidenza e mortalità	Pag. 2
1.2 Fattori di rischio	Pag. 2
1.3 Screening	Pag. 2
<i>2 Istologia e Stadiazione</i>	<i>Pag. 2</i>
<i>3 Prognosi</i>	<i>Pag. 2</i>
<i>4 Trattamento</i>	<i>Pag. 3</i>
4.1 Trattamento neoadiuvante e adiuvante	Pag. 3
4.2 Trattamento della malattia avanzata	Pag. 4
5 Follow up	<i>Pag. 5</i>
6 Riferimenti bibliografici	Pag. 6

1. EPIDEMIOLOGIA E SCREENING

- **1.1. INCIDENZA E MORTALITA'**

Nel mondo si registrano 650.000 nuovi casi/anno di tumori del colon-retto; in Italia 30.000 nuovi casi/anno.

In Europa il 40% dei pazienti affetti da carcinoma colonrettale ha età > 70 anni. L'età mediana alla diagnosi di tumore del retto è di 68.4 anni e per il tumore del colon è di 70.5 anni (1).

L'incidenza di questa patologia aumenta stabilmente fino all'ottava decade ed è pressoché simile in entrambi i sessi.

La prevalenza è in aumento: 150.000 casi nel 1990; 250.000 casi nel 2000.

In Italia si registrano 18.000 morti/anno; oltre il 50% delle morti per tumore del colon-retto si osserva in pazienti di età > 75 anni.

- **1.2. FATTORI DI RISCHIO**

I fattori di rischio per il tumore del colon-retto nell'anziano non differiscono da quelli del giovane, l'età rappresenta il principale fattore di rischio (**Livello di evidenza I**).

Secondo recenti segnalazioni l'obesità appare un significativo fattore di rischio per lo sviluppo di tumore del colon-retto in donne anziane.

- **1.3. SCREENING**

Esistono sicure evidenze secondo le quali è possibile ridurre la mortalità da carcinoma del colon-retto attraverso l'identificazione (mediante il test per la ricerca del sangue occulto nelle feci e l'endoscopia) e il trattamento del tumore in fase precoce e attraverso l'identificazione e la rimozione dei polipi adenomatosi (Livello di evidenza I - Grado di raccomandazione A).

Ancora dibattute invece le indicazioni riguardanti i tempi e l'età a cui sottoporsi ai test di screening: più comunemente raccomandato a partire dai 50 anni di età, fatta eccezione per i casi con familiarità per FAP e carcinoma del colon-retto ereditario senza poliposi, per i quali è raccomandato in età più giovanile.

A tutt'oggi nessuno studio si dimostra conclusivo nel dimostrare che i test di screening siano in grado di ridurre la mortalità in pazienti di età \geq 80 anni, ma recenti segnalazioni appaiono a supporto di indagini di screening e diagnosi precoce proprio in questa fascia di età, caratterizzata da aumentato ulteriore rischio di sviluppare una neoplasia coloretale (2,3). Appare ragionevole pianificare un programma di screening attraverso la ricerca del sangue occulto nelle feci in pazienti con adeguata aspettativa di vita (> 3 anni) (Livello di evidenza IV - Grado di raccomandazione D) (4).

2. ISTOLOGIA E STADIAZIONE

Nessuna differenza rispetto al paziente giovane – adulto, sia per quanto riguarda la classificazione istologica secondo WHO, sia per quanto riguarda la stadiazione in accordo al sistema TNM e secondo il sistema classificativo secondo Dukes modificato.

3. PROGNOSI

La sopravvivenza nei pazienti di età > 65 anni risulta inferiore a quella di pazienti più giovani (Studio EURO CARE II, 1998). Le possibili cause di prognosi peggiore risiedono da una parte nella probabile differente storia naturale di questo tumore nell'età avanzata rispetto alle fasce di età più

giovane (es. maggior numero di tumori G3, maggior frequenza di localizzazioni prossimali, minor incidenza di metastasi linfonodali con l'età) e dall'altra dal diminuito tasso di reseccabilità chirurgica con l'età: 96% in pazienti di età < 65 anni contro il 79% in pazienti di età > 84 anni.

4. TRATTAMENTO

Principi generali

Il trattamento ottimale in pazienti anziani affetti da carcinoma colon-rettale è tuttora controverso.

Chirurgia

La sola età avanzata non rappresenta un criterio di esclusione dal trattamento chirurgico. La sopravvivenza cancro-specifica a 2 e 5 anni dopo intervento chirurgico per tumore del colon-retto non varia con l'età. Diverse casistiche chirurgiche dimostrano che nel caso di pazienti anziani possono essere impiegati lo stesso rigore ed aggressività utilizzati nei pazienti più giovani con simili risultati in termini di sopravvivenza libera da malattia e sopravvivenza cancro-specifica a 5 anni (5-7). Sebbene in pazienti anziani possano essere osservati maggiori percentuali di morbidità e mortalità post-operatoria, i risultati in pazienti selezionati sottoposti a trattamento chirurgico di elezione per cancro colon-rettale, anche nelle fasce di età più avanzate (> 85 anni) possono essere buoni, con la maggior parte dei pazienti che sopravvive a 2 e più anni (8,9).

La chirurgia elettiva si dimostra pertanto ragionevolmente sicura anche oltre gli 80 anni di età; il rischio di mortalità aumenta con i 70 anni di età in caso di chirurgia di emergenza (**Livello di evidenza I - Grado di raccomandazione A**).

Nessuna differenza nelle tecniche chirurgiche rispetto al paziente più giovane.

Anche nel paziente anziano in particolare è consigliabile l'escissione chirurgica totale del mesoretto al fine di ridurre le recidive locali (10) e gli interventi conservativi ai fini di preservazione delle strutture sfinterio-anali, laddove possibile, per consentire una migliore qualità di vita. Il rischio di incontinenza percepito come relativa controindicazione a procedure di preservazione dello sfintere in pazienti anziani con cancro rettale non appare confermato in una recente analisi condotta con specifico riferimento alla percezione del paziente della continenza e funzionalità intestinale su pazienti di età \geq 75 anni sottoposti ad intervento di ricanalizzazione e/o di resezione anteriore del retto ab initio senza stomia (11).

4.1 Trattamento neoadiuvante e adiuvante

Come per la popolazione adulta i trattamenti dei tumori del colon e del retto sono assimilati in una unica entità quando si tratta di malattia metastatica, mentre sono diversificati in fase di terapia neo- e adiuvante a causa del diverso comportamento clinico.

La radioterapia pre-operatoria nei tumori del retto associata ad escissione totale del mesoretto riduce il tasso di recidive locali (**Livello di evidenza I - Grado di raccomandazione A**) (12).

Nella popolazione adulta il trattamento chemio-radioterapico neoadiuvante (con intervento chirurgico programmato entro 6-8 settimane dal

completamento della terapia pre-operatoria) nei tumori del retto è preferito, in termini di riduzione della tossicità, al trattamento chemio-radioterapico post-operatorio (**Livello di evidenza II - Grado di raccomandazione A**) (13).

Nella popolazione anziana i dati al riguardo rimangono tuttora limitati.

Nei tumori del retto, a causa del maggior rischio di recidive locali, soprattutto nei casi di perforazione, positività dei margini e/o nei casi in cui non sia stato esciso totalmente il mesoretto o non sia stata eseguita radioterapia pre-operatoria, vi è indicazione ad associare radioterapia alla chemioterapia post-operatoria (**Livello di evidenza I - Grado di raccomandazione A**).

Mancano però anche in questo caso studi specifici su pazienti anziani condotti al fine di valutare la tossicità e l'efficacia del trattamento combinato radio-chemioterapico adiuvante nel carcinoma rettale (14).

Nella popolazione generale il trattamento adiuvante è raccomandato per gli stadi III, C1-3 (**Livello di evidenza I - Grado di raccomandazione A**) (15).

La chemioterapia adiuvante può essere oggi considerata in pazienti selezionati negli stadi II, B2-3, con fattori prognostici sfavorevoli (quali invasione vascolare e linfatica, ploidia, grado di differenziazione, livelli elevati di CEA preoperatori, età, sintomi: occlusione, anemia richiedente emotrasfusioni) (**Livello di evidenza II - Grado di raccomandazione A**) (16-19).

L'età media di insorgenza e il tempo di ripresa locale e a distanza entro i primi 2 anni dalla diagnosi giustificano l'interesse per il trattamento adiuvante anche nella popolazione in età avanzata.

Solo pochi studi hanno esplorato l'efficacia della chemioterapia adiuvante nei pazienti anziani con carcinoma del colon in stadio II-III (20,21). Dati derivanti da una meta-analisi non mostrano sostanziale aumento di tossicità chemio-correlata a fronte di benefici simili in pazienti di età > 70 anni rispetto ai pazienti più giovani. Il vantaggio della chemioterapia adiuvante appare indipendente dall'età. Pazienti anziani beneficiano del trattamento chemioterapico adiuvante con regimi includenti 5-fluorouracile (5-FU) al pari dei pazienti più giovani (**Livello di evidenza I - Grado di raccomandazione B**) (22).

I risultati osservati in pazienti eleggibili per trials clinici non appaiono universalmente applicabili alla popolazione anziana generale.

Tutti i pazienti settantenni con cancro del colon dovrebbero pertanto essere considerati ai fini di un trattamento adiuvante. La decisione terapeutica deve comprendere la valutazione delle riserve d'organo e funzionali, di patologie croniche associate, dello stato funzionale (**Livello di evidenza III - Grado di raccomandazione C**) (23-25).

I risultati finali dello studio MOSAIC hanno condotto all'ampliamento della registrazione con l'indicazione all'impiego di oxaliplatino in fase adiuvante (**Livello di evidenza I - grado di raccomandazione A**) (18).

Si ricorda che lo studio escludeva pazienti ultrasessantacinquenni.

Al contrario i risultati finali dello studio PETACC 3, in assenza di differenza statisticamente significativa in termini di efficacia, non supportano ad oggi l'impiego in adiuvante dell'irinotecan (26).

La capecitabina, profarmaco orale del 5-FU, che già aveva dimostrato nella malattia in fase avanzata simile efficacia con minor tossicità rispetto al 5-FU bolo, si è rivelata efficace almeno quanto il bolo di 5-FU anche nel setting

adiuvante, ottenendo l'estensione della registrazione per tale indicazione **(Livello di evidenza II – Grado di raccomandazione A)** (27-29).

4.2 Trattamento della malattia avanzata

Nelle ultime 4 decadi il 5-FU è stato l'agente cardine del trattamento chemioterapico della malattia metastatica; i regimi con fluorouracile associato a leucovorin sono divenuti lungo questo periodo il trattamento standard (30). I regimi infusionali includenti 5-FU/LV appaiono generalmente più efficaci e meno tossici rispetto ai regimi in bolo anche nella popolazione anziana, con efficacia sovrapponibile a quanto osservato nella popolazione più giovane **(Livello di evidenza I – Grado di raccomandazione A)** (31).

L'associazione di irinotecan con fluorouracile e leucovorin, confrontato con il regime standard in stadio IV è risultata superiore in termini di risposte obiettive, tempo a progressione e sopravvivenza globale **(Livello di evidenza I – Grado di raccomandazione A)** (32,33).

Un trattamento di prima linea chemioterapia per carcinoma colonrettale metastatico con irinotecan associato a 5-FU i.c. 48 ore 2 volte al mese in pazienti anziani di età ≥ 72 anni, con ECOG PS = 0-1, non affetti da sindromi geriatriche, appare una valida alternativa terapeutica (34).

Anche regimi di associazione con oxaliplatino, fluorouracile e leucovorin sono divenuti regimi standard per il trattamento del carcinoma colon-rettale avanzato **(Livello di evidenza I – Grado di raccomandazione A)** (35,36).

Nei pazienti di età compresa tra 65-75 anni trattati con oxaliplatino, fluorouracile e leucovorin viene riportato solo un significativo aumento di diarrea G3-4 (37).

Tra le fluoropirimidine orali, in particolare, il trattamento con capecitabina nel paziente anziano appare una valida alternativa ai regimi infusionali e a schemi polichemioterapici **(Livello di evidenza I – Grado di raccomandazione B)** (38).

Nei pazienti in età avanzata sono ancora scarsi i dati per poter consentire di definire il regime standard, come diretta conseguenza dell'insufficiente arruolamento di pazienti anziani in trial clinici.

Recenti studi dimostrano che anticorpi monoclonali diretti contro VEGF (bevacizumab) e EGFR (cetuximab) in associazione con chemioterapia possono essere considerati in pazienti attentamente selezionati **(Livello di evidenza I – grado di raccomandazione A)** (39-41).

L'esperienza con cetuximab nel paziente ultrasettantacinquenne è limitata. Il bevacizumab, per il quale si attende ancora la registrazione, non è al momento utilizzabile al di fuori di studi clinici.

Trattamenti di seconda linea dovrebbero essere considerati solo per pazienti selezionati che mantengano un buon PS **(Livello di evidenza I – Grado di raccomandazione A)**.

D'altro canto, secondo una recente analisi condotta allo scopo di confrontare tossicità e sopravvivenza in rapporto ad alcuni fattori, tra cui età (< 70 anni vs > 70 anni) e PS (0-1 vs 2), pazienti anziani con carcinoma colonrettale avanzato pretrattato con fluoropirimidine, indipendentemente dal PS, ottengono lo stesso beneficio in assenza di maggiore tossicità dal trattamento di seconda linea con irinotecan come singolo agente rispetto ai pazienti più giovani (42).

Chirurgia delle metastasi

Nella popolazione generale la chirurgia dovrebbe essere considerata nei casi di lesioni secondarie epatiche o polmonari resecabili. Tale approccio appare fattibile anche in pazienti anziani, qualora si escludano resezioni epatiche estese, in considerazione della possibile ridotta riserva epatica negli anziani (43); in tal caso la mortalità operatoria, la morbilità e la sopravvivenza a 1 e 5 anni appaiono simili a quanto osservato nei pazienti più giovani (44). Deve essere enfatizzata l'attenta stima pre-operatoria della funzionalità epatica e polmonare (**Livello di evidenza III – Grado di raccomandazione C**).

Mancano nell'anziano dati riguardanti sia le terapie loco-regionali, sia la termoablazione con radiofrequenze delle metastasi epatiche.

5.FOLLOW-UP

Nessuna differenza rispetto al paziente più giovane, in particolare non indicazione a programmi intensivi in pazienti non suscettibili di ulteriori trattamenti (45,46).

6. RIFERIMENTI BIBLIOGRAFICI

1. Jemal A, Murray T, Ward E et al. Cancer statistics, 2005. *CA Cancer J Clin.* 2005 Jan-Feb;55(1):10-30.
2. Clark AJ, Stockton D, Elder A et al. Assessment of outcomes after colorectal cancer resection in the elderly as a rationale for screening and early detection. *Br J Surg* 2004 Oct;91(10):1345-51.
3. Kirchgatterer A, Steiner P, Hubner D et al. Colorectal cancer in geriatric patients: endoscopic diagnosis and surgical treatment. *World J Gastroenterol.* 2005 Jan 21;11(3):315-8.
4. Robinson B, Beghè C. Cancer screening in the older patients. *Clin Ger Med* 1997; 13: 97-118.
5. **Edna TH, Bjerkeset T. Colorectal cancer in patients over 80 years of age. *Hepatogastroenterology* 1998; 45: 2142-45.**
6. **Makela JT, Kiviniemi H, Laitinen S. Survival after operations for colorectal cancer in patients aged 75 years or over. *Eur J Surg* 2000; 166: 473-79.**
7. **Vironen JH, Sainio P, Husa AI, Kellokumpu IH. Complications and survival after surgery for rectal cancer in patients younger than and aged 75 years or older. *Dis Colon Rectum* 2004 Jul;47(7):1225-31**

8. Colorectal Cancer Collaborative Group: Surgery for colorectal cancer in the elderly patients: a systematic review. *Lancet* 2000;356: 968-974.
9. Karl RC, Smith SK, Fabri PJ. Validity of major operations in elderly patients. *Ann Surg Oncol* 1995; 2: 107-13.
10. Heald RJ, Moran BJ, Ryall RD et al. Rectal cancer. The Basingstoke experience of total mesorectal excision, 1978-1997. *Arch Surg* 1998; 133: 894-9.
11. Phillips PS, Farquharson SM, Sexton R et al. Rectal cancer in the elderly: patients' perception of bowel control after restorative surgery. *Dis Colon Rectum* 2004 Mar;47(3):287-90.
12. Kapiteijn E, Marijnen CAM, Nagtegaal ID et al. Preoperative radiotherapy in combination with total mesorectal excision improves local control in resectable rectal cancer. Report from a multicenter randomized trial. For the Dutch Colo Rectal Cancer Group and other cooperative investigators. *N Engl J Med* 2001;345: 638-646.
13. Sauer R, Becker H, Hohenberger W et al. German Rectal Cancer Study Group Preoperative versus postoperative chemioradiotherapy for rectal cancer. *N Engl J Med* 2004;351: 1731-1740.
14. Cohen SM; Neugut AI. Adjuvant therapy for rectal cancer in the elderly. *Drugs Aging* 2004;21(7):437-51.
15. NIH Consensus Conference: adjuvant therapy for patients with colon and rectal cancer. *JAMA* 1990; 264: 1444-50.
16. McLeod HL, Murray GI. Tumour markers of prognosis in colorectal cancer. *Br J Cancer* 1999;79: 191-203.
17. Houlston RS. What we could do now: Molecular pathology of colorectal cancer. *Mol Pathol* 2001;54: 206-214.
18. Andre T, Boni C, Mounedji-Boudiaf L et al. Oxaliplatin, fluorouracil, and leucovorin as adjuvant treatment for colon cancer. *N Engl J Med* 2004 Jun 3;350(23):2343-51.
19. Benson A, Schrag D, Somerfield M et al. American Society of Clinical Oncology Recommendations on Adjuvant Chemotherapy for Stage II Colon Cancer. *J Clin Oncol* 2004;Aug 15: 3408-3419.
20. Iwashyna TJ, Lamont EB. Effectiveness of adjuvant fluorouracil in clinical practice: a population-based cohort study of elderly patients with stage III colon cancer. *J Clin Oncol* 2002; 20: 3992-98.
21. Apolone G, Cavuto S, Torri V et al. Effectiveness of adjuvant fluorouracil in elderly colon cancer patients: the internal and external validity of nonrandomized research design: *J Clin Oncol* 2003; 21: 1892.
22. Sargent DJ, Goldberg RM, Jacobson SD et al. A pooled analysis of adjuvant chemotherapy for resected colon cancer in elderly patients. *N Engl J Med* 2001; 345: 1091-7.
23. Sundarajan V, Grann VR, Jacobson JS et al. Variations in the use of adjuvant chemotherapy for node-positive colon cancer in the elderly: a population-based study. *Cancer J* 2001; 7: 213-8.
24. Potosky AL, Harlan LC, Kaplan RS et al. Age, sex, and racial differences in the use of standard adjuvant therapy for colorectal cancer. *J Clin Oncol* 2002; 5: 1192-1202.
25. Schrag D, Cramer LD, Bach PB, Begg CB. Age and adjuvant chemotherapy use after surgery for stage III colon cancer. *J Natl Cancer Inst* 2001; 93: 850-7.

26. Van Cutsem E, Labianca R, Hossfeld D et al. Randomized phase III trial comparing infused irinotecan/5-fluorouracil (5-FU)/folinic acid (IF) versus 5-FU/FA (F) in stage III colon cancer patients (PETACC 3). Proc Am Soc Clin Oncol 2005: abstr. No LBA8.
27. Van Cutsem E, Hoff PM, Harper P et al. Oral capecitabine vs intravenous 5-fluorouracil and leucovorin: integrated efficacy data and novel analyses from two large, randomised phase III trials. Brit J Cancer 2004;90:1190-1197
28. Cassidy J, Scheithauer W, McKendrick J et al. Capecitabine (X) vs bolus 5-FU/leucovorin (LV) as adjuvant therapy for colon cancer (the X-ACT study): positive efficacy results of a phase III trial. Proc Am Soc Clin Oncol 2004: abstr. No 3509.
29. Twelves C, Wong A, Nowacki MP et al. Capecitabine as adjuvant treatment for stage III colon cancer. N Engl J Med. 2005 Jun 30;352(26):2696-704.
30. Colorectal Cancer Collaborative Group: palliative chemotherapy for advanced colorectal cancer: systematic review and meta-analysis. BMJ 2000; 321: 531-5.
31. Folprecht G, Cunningham D, Ross P et al. Efficacy of 5-fluorouracil-based chemotherapy in elderly patients with metastatic colorectal cancer: a pooled analysis of clinical trials. Ann Oncol 2004 Sep;15(9):1330-8.
32. Saltz LB, Cox JV, Blanke C. Irinotecan plus fluorouracil and leucovorin for metastatic colorectal cancer. N Engl J Med 2000;343: 905-914.
33. Douillard JY, Cunningham D, Roth AD et al. Irinotecan combined with fluorouracil compared with fluorouracil alone as first-line treatment for metastatic colorectal cancer. A multicentre randomised trial. Lancet 2000; 355: 1041-7.
34. Sastre J, Marcuello E, Masutti B et al. Irinotecan in combination with fluorouracil in a 48-hour continuous infusion as first-line chemotherapy for elderly patients with metastatic colorectal cancer: a Spanish Cooperative Group for the Treatment of Digestive Tumors study. J Clin Oncol 2005 May 20;23(15):3545-51.
35. Giacchetti S, Perpoint B, Zidani R et al. Phase III multicenter randomized trial of oxaliplatin added to chrono-modulated fluorouracil-leucovorin as first-line treatment of metastatic colorectal cancer. J Clin Oncol 2000;18: 136-147.
36. De Gramont A, Figuer A, Seymour M et al. Leucovorin and fluorouracil with or without oxaliplatin as first-line treatment in advanced colorectal cancer. J Clin Oncol 2000;18 (16): 2938-2947.
37. Giacchetti S, Raymond E, Chaney SG, Taamma A et al. Oxaliplatin: a review of preclinical and clinical studies. Ann Oncol 1998; 9: 1053-71.
38. Feliu J, Escudero P, Llosa F et al. Capecitabine as first-line treatment for patients older than 70 years with metastatic colorectal cancer: an Oncopaz Cooperative Group Study. J Clin Oncol 2005;May 1: 3104-3111.
39. Cunningham D, Humblet Y, Siena S et al. Cetuximab monotherapy and cetuximab plus irinotecan in irinotecan-refractory metastatic colorectal cancer. N Engl J Med 2004 Jul 22;351(4):337-45

40. Hurwitz H, Feherenbacher L, Novotny W et al. Bevacizumab plus irinotecan, fluorouracil, and leucovorin for metastatic colorectal cancer. *N Engl J Med* 2004;350: 2335-2342
41. Kabbinavar FF, Hambleton J, Mass RD et al. Combined analysis of efficacy: the addition of bevacizumab to fluorouracil/leucovorin improves survival for patients with metastatic colorectal cancer. *J Clin Oncol* 2005;Jun 1: 3706-3712.
42. Chau I, Norman AR, Cunningham D et al. Elderly patients with fluoropyrimidine and thymidylate synthase inhibitor-resistant advanced colorectal cancer derive similar benefit without excessive toxicity when treated with irinotecan monotherapy. *Br J Cancer* 2004 Oct 18;91(8):1453-8.
43. Fortner JG, Lincer RM. Hepatic resection in the elderly. *Ann Surg* 1990; 211: 141-5.
44. Fong Y, Blumgart LH, Fortner JG, Brennan MF. Pancreatic or liver resection for malignancy is safe and effective for the elderly. *Ann Surg* 1995; 4: 426-37.
45. Pfister D, Benson A, Somerfield M. Surveillance strategies after curative treatment of colorectal cancer. *N Engl J Med* 2004;350:2375-2382
46. Winawer S, Fletcher R, Rex D et al. Colorectal cancer screening and surveillance: clinical guidelines and rationale – update based on new evidence. *Gastroenterology* 2003; 124: 544-60.

Linee Guida Fattori di crescita midollare

- **Eritropoietina:**

- Raccomandazioni[^] *
 - pre-trattamento in caso di anemia anche lieve fino a raggiungere valori di $HB \geq 12$ g/l
 - trattamento dell'anemia causata dalla chemioterapia
 - trattamento della fatigue associata al cancro
- Si riportano in sintesi le raccomandazioni dell'EORTC sull'uso di eritropoietina *
 - in pazienti oncologici che ricevono o che non stanno ricevendo chemioterapia e/o radioterapia, il trattamento con eritropoietina dovrebbe essere iniziato per valori di Hb di 9–11 g/dL sulla base dei sintomi correlati all'anemia
 - l'uso profilattico dell'eritropoietina per prevenire l'anemia causata dalla chemioterapia non è indicato
 - i pazienti anziani hanno gli stessi benefici del trattamento con eritropoietine dei pazienti più giovani
 - valori di Hb di 12-13 g/dL rappresentano il target del trattamento con eritropoietina
 - scopi del trattamento con eritropoieina sono il miglioramento della qualità di vita e la riduzione della necessità di trasfusioni

^ secondo le indicazioni del National Cancer Center Network, ASCO/ASH ed EORTC (Sabbattini et al. 2003, Rizzo et al. 2002, Bokemeyer et al. 2004)

* Si ricorda che, nel nostro Paese, secondo le note AIFA e CUF (nota 12), l'uso dell'eritropoietina deve essere limitato ai casi di: Hb<11 g/dl nei pazienti con insufficienza renale cronica e Hb<10 g/dl nei pazienti in trattamento antitumorale

- **G-CSF**

L'età avanzata si associa ad un incremento della tossicità ematologica [Gómez *et al*, 1998; Lyman 2002; Repetto 2002], ed è un fattore predittivo indipendente di neutropenia febbrile [Crawford *et al*, 2000; Lyman *et al*, 2001]. Sebbene la mielodepressione sia un evento comune durante la somministrazione di dosi standard di chemioterapici, la riduzione della dose od il ritardo della somministrazione al fine di ridurre quest'effetto collaterale, causa una riduzione dei tassi di risposta tumorale. Gómez *et al* [1998] Sebbene la riserva emopoietica si riduce con l'età [Dees *et al*, 2000], la risposta alla somministrazione esterna di fattori di crescita è conservata [Chatta *et al*, 1994].

- Raccomandazioni

- Profilassi primaria: supporto del primo e dei successivi cicli di chemioterapia nei pz con incidenza attesa di neutropenia febbrile >40% o che sono ad alto rischio di complicanze infettive.
- Profilassi secondaria: prevenzione di ulteriori episodi di neutropenia febbrile dopo il primo episodio.
- Uso routinario in profilassi primaria in pazienti con >70 anni che devono ricevere una chemioterapia moderatamente mielotossica con una dose-intensity paragonabile ad un regime CHOP ogni 21 giorni (Ozer *et al*, 2000, NCCN, USA, Balducci 2000 e ASCO Balducci 2001, Repetto et al. 2003).

- **GM-CSF**

- Indicazioni

- riduzione della durata della neutropenia e dell'incidenza di neutropenia febbrile in pazienti trattati con chemioterapia
- riduzione della durata del recupero midollare dopo terapia mieloablativa seguita da supporto emopoietico
- aumento della mobilitazione di cellule staminali emopoietiche periferiche

Anziani: non esistono differenze rilevanti nella popolazione anziana.

Bibliografia

Balducci L, Lyman G, Ozer H. Patients aged ≥ 70 are at high risk for neutropenic infection and should receive hemopoietic growth factors when treated with moderately toxic chemotherapy. *J Clin Oncol* 2001, 19, 1583-1585.

Balducci L, Yates G. General guidelines for the management of older patients with cancer. *Oncology, NCCN Proceedings*, 2000, 221-227.

Bokemeyer C., Aapro M.S., Courdi A., Foubert J., Link H., Österborg A, Repetto L., Soubeyran P. EORTC guidelines for the use of erythropoietic proteins in anaemic patients with cancer. *European Journal of Cancer*, 40(15) (2004) 2201-2216

Chatta G, Price TH, Stratton JR, Dale DC. Aging and marrow neutrophil reserves. *J Am Geriatr Soc* 1994, 42, 77-81.

Crawford J, Ozer H, Stoller R, et al. Reduction by granulocyte colony-stimulating factor of fever and neutropenia induced by chemotherapy in patients with small-cell lung cancer. *New Engl J Med* 1991, 325, 164-170.

Doorduijn JK, van der Holt B, Buijt I, et al. Prophylactic granulocyte-colony stimulating factor (G-CSF) added to CHOP in the treatment on elderly patients with aggressive non-Hodgkin's lymphoma (NHL). Final results of a multicenter phase 3 study. *Ann Oncol* 2002 13(Suppl. 2), 28. Abstract 083.

Gómez H, Mas L, Casanova L, et al. Elderly patients with aggressive non-Hodgkin's lymphoma treated with CHOP chemotherapy plus granulocyte-macrophage colony-stimulating factor: identification of two age subgroups with differing hematologic toxicity. *J Clin Oncol* 1998, 16, 2352-2358.

Gordon AN, Hancock KC, Matthews CM, Stringer CA, Boston J, Nemunaitis J. A phase I/II dose escalation study of carboplatin in the treatment of newly diagnosed patients with advanced ovarian cancer receiving paclitaxel. *Am J Clin Oncol* 1999, 22, 601-605.

Jacobson JO, Grossbard M, Shulman LN, Neuberg D. CHOP chemotherapy with preemptive granulocyte colony-stimulating factor in elderly patients with aggressive non-Hodgkin's lymphoma: a dose-intensity analysis. *Clin lymphoma* 2000, 1, 211-217.

Kelly K, Lovato L, Bunn PA Jr., et al. Cisplatin, etoposide and paclitaxel with granulocyte colony stimulating factor in untreated patients with extensive-stage small cell lung cancer: a phase II trial of the Southwest Oncology Group. *Clin Cancer Res* 2001, 7, 2325-2329.

Lyman GH, Kuderer NM, Balducci L. Cost-benefit analysis of granulocyte colony-stimulating factor in thye management of elderly cancer patients. *Current Opinon in Hematol* 2002, 9, 207-214.

Oshita F, Yamada K, Nomura I, Tanaka G, Ikehara M, Noda K. Randomized study of dose or schedule modification of granulocyte colony-stimulating factor in platinum-based chemotherapy for elderly patients with lung cancer. *Oncol Rep* 2001, 8, 861-866.

Ozer H, Armitage JO, Bennett CL et al. Update of recommnedations for the use of hematopoietic colony-stimulating factors: evidence-based, clinical practice guidelines. *J Clin Oncol* 2000, 18, 3558-3585.

Peters FPJ, Fickers MMF, Erdkamp FLG, *et al.* The effect of optimal treatment on elderly patients with aggressive non-Hodgkin's lymphoma: more patients treated with unaffected response rates. *Ann Oncol* 2002, 13(Suppl. 2), 157. Abstract 558.

Repetto L., Balducci L. A Case for Geriatric Oncology *The Lancet Oncol.* 3 (2002) 289-297

Repetto L., Biganzoli L., Koehne C.H., Luebke A.S., Soubeyran P., Tjan-Heijnen V.C., Aapro M.S.

EORTC Cancer in the Elderly Task Force Guidelines for the use of colony-stimulating factors in elderly patients with cancer *Eur. J. Cancer* 39(16)(2003) 2264-2272

Rizzo JD, Lichtin AE, Woolf SH, *et al.* Use of epoetin in patients with cancer: evidence-based clinical practice guidelines of the American Society of Clinical Oncology and the American Society of Hematology. *J Clin Oncol* 2002, **20**, 4083–4107.

Sabbattini P, on behalf of the NCCN Anemia Panel. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology: cancer and treatment-related anemia, version 1.2004. October 28, 2003. Available at http://www.nccn.org/physician_gls/f_guidelines.html

Shogan JE, Koelbl H, Holmes FA, Liang B, Hackett J. Pegfilgrastim shows safety and efficacy similar to filgrastim in elderly patients with breast cancer. Proc Am Soc Clin Oncol 2002, 21, 66a. Abstract 260.

LINEE GUIDA LINFOMI

INDICE

<i>1 Epidemiologia</i>	<i>Pag. 2</i>
1.4 Incidenza e mortalità	Pag. 2
1.5 Fattori di rischio	Pag. 2
<i>2 Istologia e stadiazione</i>	<i>Pag. 2</i>
2.1 Classificazione istologica	Pag. 2
2.2 Stadiazione	Pag. 2
<i>3 Prognosi</i>	<i>Pag. 3</i>
<i>4 Trattamento</i>	<i>Pag. 4</i>
4.1 Trattamento dei LNH	Pag. 4
4.2 Terapia di salvataggio nei LNH	Pag. 5
4.3 Trattamento del LNH follicolare	Pag. 5
4.4 Trattamento dei LH	Pag. 6
5 Follow up	<i>Pag. 7</i>
6 Riferimenti bibliografici	<i>Pag. 8</i>

1. EPIDEMIOLOGIA

- **1.1. INCIDENZA E MORTALITA'**

L'incidenza dei linfomi è in costante aumento nel mondo occidentale con un incremento annuo del 5-10% nei nuovi casi ed una attuale incidenza di 12-15 casi/100.000 in Nord America ed Europa (1,2). Il rischio di sviluppare linfoma aumenta progressivamente con l'invecchiamento; in particolare

l'aumentata incidenza dei linfomi non-Hodgkin (LNH), osservata negli ultimi decenni, grava significativamente sulle fasce di età più avanzate: circa il 30-35% dei LNH è diagnosticato in soggetti di età > 70 anni (3). Anche per il linfoma di Hodgkin (LH), per quanto rimanga un'evenienza rara nella popolazione in età avanzata, è previsto un aumento di incidenza nelle fasce di età più avanzate parallelamente all'invecchiamento generalizzato della popolazione. Se ne distingue una forma "adulta/anziana" diagnosticata dai 55 a oltre 74 anni.

La ridotta sopravvivenza degli anziani con LNH rispetto ai pazienti giovani con analoghe caratteristiche di presentazione è confermata da diversi studi e persiste dopo correzione delle curve per le morti non correlate al linfoma.

Anche per il LH dell'anziano si osservano sopravvivenze inferiori a quelle della popolazione più giovane.

- **1.2. FATTORI DI RISCHIO**

Non differiscono da quelli evidenziati per la popolazione adulta.

2. ISTOLOGIA E STADIAZIONE

2.1 Classificazione istologica

Nessuna differenza sia per i LNH che per i LH rispetto al paziente giovane – adulto, per i quali si applica l'aggiornamento della classificazione delle neoplasie ematologiche secondo Revised European-American Classification of Lymphoid Neoplasms (REAL) e secondo WHO (4-9).

2.2. Stadiazione

Come per la popolazione adulta, sia per i LNH che per i LH viene raccomandata

la classificazione Ann Arbor, comprensiva dell'indicazione della presenza o meno di sintomi sistemici (10).

Il sistema più valido impiegato per stratificare i pazienti a fini prognostici è

rappresentato dall'Indice Prognostico Internazionale (IPI), in cui vengono distinte

2 categorie di punteggio per: 1) tutti i pazienti (Tabella 1); 2) pazienti di età < 60

anni (**Livello di evidenza III – Grado di raccomandazione A**) (11).

Tabella 1

Indice Prognostico Internazionale per linfoma diffuso a grandi cellule

Tutti i pazienti
5 aa

DFS a 5 aa S a

(fattori di rischio avversi: età > 60 anni, PS \geq 2, (%) LDH > v.n., stadio Ann Arbor III o IV, sedi extranodali)		(%)
0,1	70	73
2	50	51
3	49	43
4,5	40	26

Per i pazienti anziani, tra i vari fattori invocati, l'IPI score sembra essere il fattore prognostico predominante (12).

Sempre a scopi prognostici è recentemente raccomandato l'impiego dell'Indice Prognostico Internazionale specifico per il Linfoma Follicolare (FLIPI) (**Livello di evidenza III – Grado di raccomandazione B**) (Tabella 2) (13).

Tabella 2
Indice Prognostico Internazionale specifico per Linfoma Follicolare (N° pz = 1795)

Gruppi di rischio	N° fattori*	OS a 5 aa (%)	OS a 10 aa (%)
Basso	0-1	90.6	70.7
Intermedio	2	77.6	50.9
Alto	\geq 3	52.5	35.5

*fattori di rischio avversi: età > 60 anni, stadio Ann Arbor III o IV, n° sedi linfonodali > 4, livelli LDH > limite superiore v.n., Hb < 12 g/dL

3. PROGNOSI

L'età avanzata rappresenta un fattore prognostico indipendente associato ad una ridotta sopravvivenza nei LNH aggressivi ed appare influenzare negativamente i risultati ottenuti nei linfomi indolenti (es. follicolari) (14-18). L'età > 60 anni è stata infatti identificata come uno dei principali fattori prognostici sfavorevoli per i LNH ed inclusa nel sistema IPI (11). La cattiva prognosi dei linfomi nell'anziano (i tassi di risposte complete e la sopravvivenza globale diminuiscono con l'età) è legata solo in parte a fattori biologici correlati alla malattia ed appare altresì imputabile ad altri fattori in gran parte legati all'ospite: compromissione dello stato funzionale, scarso PS, stadio più avanzato alla diagnosi, coinvolgimento extranodale più frequente, presenza di comorbidità, alterazioni della farmacocinetica degli agenti antitumorali, incremento di tossicità, inadeguata gestione degli eventi avversi.

Alcuni studi retrospettivi hanno peraltro dimostrato che la prognosi sfavorevole dei linfomi nell'anziano è anche correlata ad un trattamento inadeguato.

I 2 fattori principalmente responsabili della prognosi sfavorevole dei LNH in età avanzata appaiono: la tendenza al sotto-trattamento e la ridotta compliance agli effetti collaterali del trattamento, spesso dovuta alla comorbidità. I risultati complessivi di una serie di studi clinici controllati dimostrano infatti che, in assenza di comorbidità severa, la sopravvivenza di pazienti anziani (> 70-75 anni) con LNH aggressivi trattati con regimi tipo CHOP non appare sostanzialmente dissimile da quella dei soggetti adulti. Una analoga situazione si delinea per i LNH indolenti e stadio avanzato.

A differenza di quanto si osserva nei pazienti più giovani, la prognosi dei pazienti anziani affetti da LH in stadio avanzato non è sostanzialmente migliorata negli ultimi 20 anni (19).

Il LH nell'anziano presenta infatti una prognosi peggiore rispetto al paziente giovane-adulto: solo il 29% dei pazienti ultrasessantenni sopravvive a 5 anni. La prognosi sfavorevole sembra determinata dalle caratteristiche del linfoma e dell'ospite, tra queste vengono annoverati: stadio avanzato, presenza di sintomi B, malattia bulky, interessamento extranodale, varietà istologica a cellularità mista, VES elevata, scarso PS (20,21). Rispetto alla popolazione giovane-adulta i pazienti anziani affetti da LH presentano un profilo di rischio più elevato e sperimentano tossicità correlata al trattamento in forma più severa; la maggiore mortalità in corso di trattamento così come la minore dose-intensity rappresentano i principali fattori che giustificano i peggiori risultati in termini di sopravvivenza osservati nella fascia di età avanzata (21).

4. TRATTAMENTO

Principi generali

Come per gli adulti, l'approccio ai pazienti anziani affetti da LNH va definito sulla base dell'istotipo, della valutazione dei principali fattori prognostici, in particolare IPI/ FLIPI, del PS.

L'atteggiamento strategico per i linfomi dell'anziano (NH, aggressivi, indolenti e HD) consiste nel perseguire come obiettivo principale la guarigione, utilizzando, ogni qualvolta possibile, lo stesso trattamento standard impiegato nel soggetto adulto e riservando schemi adattati all'anziano e mirati alla palliazione dei sintomi e al miglioramento della qualità di vita, solo qualora il rischio elevato di tossicità non consenta un adeguato controllo degli eventi avversi.

E' raccomandato:

1. evitare empiriche riduzioni di dose
2. impiegare il supporto di fattori di crescita ematopoietici

(Livello di evidenza I – Grado di raccomandazione A)

E' consigliabile:

3. "switch antracicline": sostituire doxorubicina con agenti, quali mitoxantrone, vantaggioso in regimi settimanali – VNCOP-B, PMitCEBO – dove determina minore tossicità anche ematologica e miglioramento della sopravvivenza "causa specifica", idarubicina, pirarubicina, (risultati simili vs doxorubicina) epirubicina (doxorubicina liposomiale?) **(Livello di evidenza I – Grado di raccomandazione A)**
4. pianificare ulteriori studi per individuare specifici regimi da impiegare nel paziente anziano

La radioterapia assume un ruolo importante nel controllo della malattia locale o come consolidamento di una risposta ottenuta con la chemioterapia.

4.1 Trattamento dei LNH

Come nell'adulto il trattamento chemioterapico standard con intento curativo per i LNH aggressivi per tutti gli stadi consiste nella somministrazione del regime chemioterapico CHOP o regimi equivalenti contenenti antracicline (**Livello di evidenza I – Grado di raccomandazione A**) (22-24).

Nella malattia ad alto grado CD20+ è indicata l'associazione al regime CHOP usualmente per 8 cicli dell'anticorpo monoclonale anti-CD20, rituximab (R), con risultati confermati ad un follow up di 5 anni (**Livello di evidenza I – Grado di raccomandazione A**) (25-27). Inoltre il trattamento immunochemioterapico R-CHOP in pazienti anziani affetti da LNH diffuso a grandi cellule risulta avere un rapporto costo/efficacia favorevole rispetto al solo trattamento chemioterapico con CHOP (28,29).

In considerazione dei favorevoli risultati osservati in termini di efficacia e profilo di tossicità, il regime CHOP ogni 14 giorni associato a G-CSF a partire dal 4° giorno dovrebbe essere ritenuto il nuovo regime standard di chemioterapia per pazienti di età ≥ 60 anni affetti da LNH aggressivo (**Livello II – Grado di raccomandazione B**) (30).

Nei casi di rischio basso-intermedio è possibile dopo ottenimento di risposta completa proseguire per soli ulteriori 2 cicli, ma per un totale di almeno 6 cicli. Potrebbe essere considerato il consolidamento con radioterapia sulle sedi di malattia bulky (**Livello di evidenza III – Grado di raccomandazione C**).

Come nell'adulto, le riduzioni di dose per tossicità ematologica dovrebbero essere evitate e, più che nell'adulto, la maggior incidenza nei pazienti anziani di infezioni neutropeniche (> 40%) e di neutropenia di grado severo può giustificare l'impiego in profilassi primaria dei fattori di crescita ematopoietici nei pazienti trattati con intento curativo con regimi tipo CHOP (**Livello di evidenza II – Grado di raccomandazione B**) (31).

Nei linfomi aggressivi localizzati (stadi I-II), al contrario degli adulti, negli anziani la radioterapia non migliora i risultati ottenuti con la sola chemioterapia (CHOP), ma anzi nei pazienti di età superiore a 69 anni sembra avere un impatto negativo sulla sopravvivenza (**Livello di evidenza I – Grado di raccomandazione A**) (32).

La terapia standard dei LNH aggressivi nell'anziano con intento curativo è pertanto:

CHOP+ G-CSF + rituximab (**Livello di evidenza I – Grado di raccomandazione A**).

Regimi chemioterapici alternativi nell'anziano sono:

CEOP + G-CSF

VNCOP-B + G-CSF

ACVBP + G-CSF

VACOP-B + G-CSF
CNOP + G-CSF
P-VABEC ± G-CSF
PMitCEBO ± G-CSF
EPOCH

VMP (in pazienti con condizioni generali più scadute e presenza di comorbidità)

THP (pirarubicina)-COP/THP-COPE (in particolare nei linfomi a cellule T o per ridurre gli eventi avversi cardiaci vs CHOP) (33)

(Livello di evidenza II - Grado di raccomandazione B)

4.2 Terapia di salvataggio nei LNH

Dopo adeguato trattamento di I linea contenente antracicline, a differenza del soggetto di età inferiore a 65 anni per il quale è possibile un trattamento con intento ancora curativo, nel paziente anziano, specie se in presenza di comorbidità, è indicato un approccio individualizzato a scopo palliativo.

I dati a tutt'oggi riportati in letteratura evidenziano che regimi chemioterapici di seconda linea a dosi convenzionali determinano ancora risultati deludenti in pazienti anziani affetti da LNH aggressivi.

Non esiste un regime chemioterapico standard per pazienti recidivati, ma i risultati di diversi studi di fase II suggeriscono che l'aggiunta di rituximab potrebbe aumentare il tasso di risposte complete a vari regimi di salvataggio (34).

Opzioni terapeutiche a scopo palliativo nei LNH aggressivi nel paziente anziano sono:

- agenti orali, quali alchilanti, etoposide, idarubicina
- radioterapia (in caso di recidiva post-chemioterapia o progressione locale)
- BSC/Home care

(Livello di evidenza IV - Grado di raccomandazione D)

4.3 Trattamento del LNH follicolare

- Stadio I e II: la radioterapia è il trattamento di scelta, anche nei pazienti anziani **(Livello di evidenza II – Grado di raccomandazione B)** (35).

Sconsigliata anche nell'anziano la sola osservazione per la possibilità di cura con radioterapia in questo stadio

- Stadio III e IV: non è a tutt'oggi stabilita alcuna terapia ad intento curativo. Paradossalmente nel paziente anziano la scelta del "Wait and see" in questi stadi può essere controproducente: l'analisi delle curve di sopravvivenza dimostra che nell'anziano il rischio di mortalità è dieci volte più alto nel primo anno. Pur mantenendo un adeguato atteggiamento di cautela, il trattamento chemioterapico si impone nell'anziano in caso di: sintomi locali da compressione, sindromi compressive ed ostruttive, comparsa di sintomi sistemici B, malattia extranodale sintomatica, citopenia ingravescente per infiltrazione midollare o ipersplenismo **(Livello di evidenza IV – Grado di raccomandazione D)**.

I regimi chemioterapici indicati sono: CVP, CHOP, fludarabina + ciclofosfamide o singolo agente, quali alchilanti, fludarabina.

E' indicato anche in pazienti anziani, per il suo favorevole profilo di tossicità e con risultati sovrapponibili a quelli ottenuti nel paziente più giovane, l'impiego in monoterapia (**Livello di evidenza II – Grado di raccomandazione B**) o in associazione alla chemioterapia (CHOP/CVP) dell'anticorpo anti-CD20, rituximab (50% OR in monoterapia in LNH indolenti recidivanti o refrattari; 43% OR in monoterapia in pazienti con malattia bulky; 73% come singolo agente in prima linea in linfoma follicolare; associato a CHOP 100% di OR di lunga durata) (**Livello di evidenza I – Grado di raccomandazione A**) (36-40).

Dopo iniziale trattamento l'approccio standard consiste nel "wait and see" (**Livello di evidenza II – Grado di raccomandazione B**). In un recente studio randomizzato il trattamento prolungato con rituximab appare aumentare la sopravvivenza libera da eventi e la durata della risposta (41).

La radioterapia con intento palliativo è indicata su sedi di malattia sintomatica.

4.4 Trattamento dei LH

Come diretta conseguenza della bassa incidenza di LH nella popolazione anziana, mancano studi prospettici e la migliore strategia di trattamento risulta pertanto difficile da definire (42). Il trattamento dei LH nell'anziano è infatti prevalentemente basato su dati retrospettivi, estrapolato da studi non mirati al paziente in età avanzata e a tutt'oggi non codificato in quanto appare condizionato da:

- patologie cardiovascolari che controindicano il trattamento con ABVD
- ridotta tollerabilità al MOPP e in particolare agli agenti alchilanti
- maggiore incidenza di morti tossiche (43)

La programmazione terapeutica nel paziente anziano prevede pertanto:

- trattamento chemioterapico standard se il paziente è in buone condizioni generali e in assenza di severa comorbidità o altre cause competitive di morte, essendovi nell'anziano un maggior rischio di ricadute precoci di malattia e di mancata risposta al trattamento.

In uno studio prospettico randomizzato mirato sulla popolazione anziana nel confronto tra lo schema BEACOPP versus il regime standard COPP-ABVD non sono state osservate differenze in termini di sopravvivenza (19).

Il regime VEPEMB di ridotta intensità specificamente disegnato per i pazienti anziani si è dimostrato efficace e poco tossico con risultati influenzati da stadio avanzato, sintomi sistemici e comorbidità, ma non dall'età di per sé, a conferma che la comorbidità, in particolare, si rivela un fattore prognostico più importante rispetto all'età stessa (42).

La prevalenza della comorbidità tra i pazienti anziani affetti da linfoma è associata al ridotto utilizzo di trattamenti chemioterapici e ad un declino pari al 10-20% nella sopravvivenza a 5 anni (44).

E' da più parti pertanto invocato un approccio che tenga in stretta considerazione gli aspetti della comorbidità, la valutazione della "fragilità" e la pianificazione mirata di specifici protocolli di trattamento per il paziente anziano che consentano la somministrazione di dosi piene (45).

- eventuale utilizzo di fattori di crescita ematopoietici di supporto
- segnalati migliori risultati con l'impiego di schemi contenenti doxorubicina

(Livello di evidenza IV - Grado di raccomandazione D)

Le indicazioni alla radioterapia nei LH dell'anziano sono:

- stadio I-IIA: in alternativa alla chemioterapia o dopo risposta parziale alla chemioterapia o in caso di ricaduta
- stadio I-IIIB: nel caso di ineleggibilità al trattamento chemioterapico
- stadio IIIA e B: dopo risposta parziale post-chemioterapia/programma integrato chemio-radioterapia (Stanford V)
- stadio IV: in caso di recidiva dopo chemioterapia (46).

5.FOLLOW-UP

*Nessuna differenza rispetto al paziente giovane – adulto **per i LNH; non codificato per i LH nell'anziano.***

6. RIFERIMENTI BIBLIOGRAFICI

1. Greiner TC, Medeiros LI, Jaffe ES. Non-Hodgkin's lymphoma. *Cancer* 1995; 75: 370-780.
2. Morgan G, Vornamen M, Puitinen J et al. Changing trends in the incidence of non-Hodgkin's lymphomas in Europe. *Ann Oncol* 1997; 8: 49-54.
3. Coiffier B. Non-Hodgkin lymphoma in the elderly. Therapeutic strategies and results in clinical trials. *Ann Oncol* 1998; 9 (Suppl 3): 19-26.
4. Jaffe ES, Harris NL, Chan JKC et al. Proposed World Health Organization classification of neoplastic diseases of hematopoietic and lymphoid tissues. *Am J Surg Pathol* 1997; 21: 114.
5. Jaffe ES, Harris NL, Diebold J, Muller-Hermelink HK. World Health Organization classification of lymphomas: a work in progress. *Ann Oncol* 1998; 9: S25.
6. Harris NL, Jaffe ES, Diebold J et al. World Health Organization classification of neoplastic diseases of the hematopoietic and lymphoid tissues: report of the Clinical Advisory Committee Meeting – Airlie House, Virginia, November 1997. *J Clin Oncol* 1999; 17: 3835.
7. Lukes R, Butler J, Hicks E. Natural history of Hodgkin's disease as related to its pathological picture. *Cancer* 1966; 19: 317.
8. Harris NL, Jaffe ES, Stein H, et al. A revised European-American classification of lymphoid neoplasms: a proposal from the International Lymphoma Study Group. *Blood* 1994; 84: 1361-92.
9. Harris NL, Jaffe ES, Diebold J et al. The World Health Organization classification of hematological malignancies report of the Clinical Advisory Committee Meeting, Airlie House, Virginia, November 1997. *Mod Pathol* 2000; 13: 193.
10. Smithers DW. Summary of papers delivered at the Conference on Staging in Hodgkin's Disease (Ann Arbor). *Cancer Res* 1971; 31: 1869-70.
11. Shipp M, Harrington D, Anderson J et al. A predictive model for aggressive non-Hodgkin's lymphoma. *N Engl J Med* 1993; 329: 987-94.
12. Maartense E, Kramer MH, le Cessie S et al. Lack of prognostic significance of BCL2 and p53 protein overexpression in elderly patients with diffuse large B-cell non-Hodgkin's lymphoma: results from a population-based non-Hodgkin's lymphoma registry. *Leuk Lymphoma* 2004 Jan;45(1):101-7.

13. Solal-Celigny P, Roy P, Colombat P et al. Follicular lymphoma international prognostic index. *Blood* 2004;104: 1258-1265.
14. Maartense E, Kluin-Nelemans HC, Le Cessie S et al. Different age limits for elderly patients with indolent and aggressive non-Hodgkin lymphoma and the role of relative survival with increasing age. *Cancer* 2000; 89: 2667-76.
15. The Non-Hodgkin's Lymphoma Classification Project. Effect of age on the characteristics and clinical behaviour of non-Hodgkin's lymphoma patients. *Ann Oncol* 1997; 8: 973-8.
16. Dumontet C, Mounier N, Munck JN et al. Factors predictive of early death in patients receiving high-dose CHOP (ACVB regimen) for aggressive non-Hodgkin's lymphoma: a GELA study. *Br J Haematol* 2002; 118: 210-7.
17. Bertini M, Boccomini C, Calvi R. The influence of advanced age on the treatment and prognosis of diffuse large-cell lymphoma. *Clin Lymphoma* 2001; 1: 278-84.
18. Cuttner J, Wallenstein S, Troy K. Non-Hodgkin's lymphoma in patients 70 years of age or older: factors associated with survival. *Leuk Res* 2002; 26: 447-50.
19. Ballova V, Ruffer JU, Haverkamp H et al. A prospectively randomized trial carried out by the German Hodgkin Study Group (GHSG) for elderly patients with advanced Hodgkin's disease comparing BEACOPP baseline and COPP-ABVD (study HD9elderly). *Ann Oncol* 2005 Jan;16(1):124-31.
20. Diaz-Pavon JR, Cabanillas F, Majiis A et al. Outcome of Hodgkin's disease in elderly patients. *Hematol Oncol* 1995; 13: 19-27.
21. Engert A, Ballova V, Haverkamp H et al. Hodgkin's Lymphoma in Elderly Patients: A Comprehensive Retrospective Analysis From the German Hodgkin's Study Group. *J Clin Oncol* 2005 Jun 13; pS0732-183X.
22. Tirelli U, Errante D, van Glabbeke M et al. CHOP is the standard regimen in patients ≥ 70 years of age with intermediate-grade and high-grade non-Hodgkin's lymphoma: results of a randomized study of the European organization for research and Treatment of Cancer – Lymphoma Cooperative Study Group. *J Clin Oncol* 1998; 16: 27-34.
23. Sonneveld P, de Ridder M, van der Lelie H et al. Comparison of doxorubicin and mitoxantrone in the treatment of elderly patients with advanced diffuse non-Hodgkin's lymphoma using CHOP versus CNOP chemotherapy. *J Clin Oncol* 1995; 13: 2530-9.
24. Meyer RM, Browman GP, Samosh ML. Randomized phase II comparison of standard CHOP with weekly CHOP in elderly patients with non-Hodgkin's lymphoma. *J Clin Oncol* 1995; 13: 2386-93.
25. Coiffier B, Lepage E, Brière J et al. CHOP chemotherapy plus rituximab compared with CHOP alone in elderly patients with diffuse large-B-cell lymphoma. *N Engl J Med* 2002; 346: 235-42.
26. Coiffier B, Salles G. Immunochemotherapy is the standard of care in elderly patients with diffuse large B-cell lymphoma. *Blood* 2004 Sep 1;104(5):1584-5; author reply 1585-6.
27. Feugier P, Van Hoof A, Sebban C et al. Long-Term Results of the R-CHOP Study in the Treatment of Elderly Patients With Diffuse Large B-Cell Lymphoma: A Study by the Groupe d'Etude des Lymphomes de l'Adulte. *J Clin Oncol* 2005 Jun 20;23(18):4117-26.
28. Hornberger JC, Best JH. Cost utility in the United States of rituximab plus cyclophosphamide, doxorubicin, vincristine, and prednisone for the treatment

- of elderly patients with diffuse large B-cell lymphoma. *Cancer* 2005 Apr 15;103(8):1644-51.
29. Knight C, Hind D, Brewer N, Abbott V. Rituximab (MabThera) for aggressive non-Hodgkin's lymphoma: systematic review and economic evaluation. *Health Technol Assess* 2004 Sep;8(37):iii, ix-xi, 1-82.
 30. Pfreundschuh M, Trumper L, Kloess M et al. Two-weekly or 3-weekly CHOP chemotherapy with or without etoposide for the treatment of elderly patients with aggressive lymphomas: results of the NHL-B2 trial of the DSHNHL. *Blood* 2004 Aug 1;104(3):634-41.
 31. Balducci L, Lyman GH. Patients aged ≥ 70 are at high risk for neutropenic infection and should receive hemopoietic growth factors when treated with moderately toxic chemotherapy. *J Clin Oncol* 2001; 19: 1583-5.
 32. Bonnet C, Fillet G, Mounier N et al. Radiotherapy is unnecessary in elderly patients with localized aggressive non-Hodgkin's lymphoma: results of the LNH 93-4 study. *Ann Oncol* 2002; 13 (Suppl 2): 27.
 33. Mori M, Kitamura K, Masuda M et al. Long-term results of a multicenter randomized, comparative trial of modified CHOP versus THP-COP versus THP-COPE regimens in elderly patients with non-Hodgkin's lymphoma. *Int J Hematol* 2005 Apr;81(3):246-54.
 34. Coiffier B. Effective immunochemotherapy for aggressive non-Hodgkin's lymphoma. *Semin Oncol* 2004 Feb;31(1 Suppl 2):7-11.
 35. MacManus PM, Hoppe RT. Is radiotherapy curative for stage I and II low grade follicular lymphoma? Results of a long term follow-up study of patients treated at Stanford University. *J Clin Oncol* 1996; 14: 1282-90.
 36. Mc Laughlin P, Grillo-Lopèz AJ, Link BK et al. Rituximab chimeric anti-CD20 monoclonal antibody therapy for relapsed indolent lymphoma: half of patients responds to four-dose treatment program. *J Clin Oncol* 1998; 16: 2825-33.
 37. Foran JM, Rohatiner AZS, Cunningham D et al. European phase II study of Rituximab for patients with newly diagnosed mantle cell lymphoma and previously treated mantle-cell lymphoma, immunocytoma, and small B-cell lymphocytic lymphoma. *J Clin Oncol* 2000; 18: 317-24.
 38. Czuczman MS, Grillo-Lopèz AJ, White CA et al. Treatment of patients with low grade B cell lymphoma with the combination of chimeric anti-CD20 monoclonal antibody and CHOP chemotherapy. *J Clin Oncol* 1999; 17: 268-76.
 39. Marcus R, Imrie K, Belch A et al. CVP chemotherapy plus Rituximab compared with CVP as first-line treatment for advanced follicular lymphoma. *Blood* 2005;105: 1417-1423.
 40. Czuczman MS, Warner R, Alkuzweny B et al. Prolonged clinical and molecular remission in patients with low-grade or follicular non-Hodgkin's lymphoma treated with rituximab plus CHOP chemotherapy: 9-year follow-up. *J Clin Oncol* 2004;22: 4711-4716.
 41. Ghielmini M, Schmitz SF, Cogliatti SB et al. Prolonged treatment with rituximab in patients with follicular lymphoma significantly increases event-free survival and response duration compared with the standard weekly x 4 schedule. *Blood* 2004;103: 4416-4423.
 42. Levis A, Anselmo AP, Ambrosetti A et al. VEPEMB in elderly Hodgkin's lymphoma patients. Results from an Intergruppo Italiano Linfomi (IIL) study. *Ann Oncol* 2004 Jan;15(1):123-8.

43. Levis A, Botto B, Depaoli L et al. Hodgkin's disease in the elderly: analysis on a large group of patients 65 years and older. *Ann Oncol* 1998;9 (suppl 3): 118.
44. van Spronsen DJ, Janssen-Heijnen ML, Lemmens VE et al. Independent prognostic effect of co-morbidity in lymphoma patients: results of the population-based Eindhoven Cancer Registry. *Eur J Cancer* 2005 May;41(7):1051-7.
45. Proctor SJ, White J, Jones GL. An international approach to the treatment of Hodgkin's disease in the elderly: launch of the SHIELD study programme. *Eur J Haematol* 2005 Jul;75 Suppl 66:63-7.
46. Loeffler M, Brosteanu O, Hasencleves D et al. Meta-analysis of chemotherapy versus combined modality treatment trial Hodgkin's disease. *J Clin Oncol* 1998; 16: 818.

CARCINOMA DELLA MAMMELLA

INDICE

<i>1 Epidemiologia e screening</i>	<i>Pag. 2</i>
1.6 Incidenza e mortalità	Pag. 2
1.7 Fattori di rischio	Pag. 2
1.8 Screening	Pag. 2
<i>2 Istologia e stadiazione</i>	<i>Pag. 2</i>
<i>3 Prognosi</i>	<i>Pag. 2</i>
<i>4 Trattamento</i>	<i>Pag. 3</i>
4.1 Stadio I II IIIA	<i>Pag. 3</i>
• Trattamenti loco-regionali	Pag. 3
• Trattamenti sistemici adiuvanti	Pag. 3
• Terapia sistemica primaria	Pag. 3
<i>4.2 Stadio IV</i>	<i>Pag. 4</i>
• Terapie sistemiche	Pag. 4
5 Follow-up	<i>Pag. 4</i>
6 Riferimenti bibliografici	Pag. 5

1. EPIDEMIOLOGIA E SCREENING

- **1.1. INCIDENZA E MORTALITA'**

- In Italia, l'incidenza di tumore della mammella nelle donne >65 anni è 262/100.000/anno e la mortalità è 117,6/100.000 /anno¹. Sia l'incidenza che la mortalità sono sensibilmente superiori nell'anziana rispetto alla giovane, è previsto un aumento dei casi del 72% per il 2025.²

- **1.2. FATTORI DI RISCHIO**

Nessuna differenza rispetto alla paziente giovane

- **1.3. SCREENING**

- Mammografia bilaterale: nessuna evidenza di beneficio da studi clinici
- Secondo le indicazioni degli autori, la Mammografia viene raccomandata in donne con aspettativa di vita >5anni.
(Liv di evidenza 6 Grado di Raccomandazione C)

2. ISTOLOGIA E STADIAZIONE

Nessuna differenza rispetto alla giovane

3. PROGnosi

- Molti dati mostrano che il tumore della mammella nella donna anziana ha un profilo prognostico più favorevole; il rischio di recidiva locale dopo quadrantectomia diminuisce con l'età e aumenta la frequenza di metastasi non viscerali.³⁻⁴
- Inoltre sono presenti più frequentemente fattori biologici favorevoli come la positività per gli estrogeni e per il progesterone, un basso tasso di proliferazione cellulare, p53 normale, bassa espressione di EGFR.⁵

4. TRATTAMENTO

4.1 STADIO I-II-III

- **TRATTAMENTI LOCO-REGIONALI**

- Il trattamento chirurgico rappresenta la terapia di scelta indipendentemente dall'età, e va proposto sempre in assenza di controindicazioni mediche alla chirurgia.
- La dissezione completa del cavo ascellare a scopo di stadiazione rimane lo standard⁶⁻⁷⁻⁸ (**Livello di Evidenza I Grado di Raccomandazione A**)
- I dati derivanti dallo studio GRETA (Group for Research on Endocrine Therapy in the Elderly) e dallo studio di Gazet et al. hanno messo in evidenza che la chirurgia seguita da tamoxifene è superiore rispetto all'uso del solo Tamoxifene, sebbene non modifichi la sopravvivenza globale. Pertanto una chirurgia di minima associata a

Tamoxifene, sembra essere il trattamento più adeguato per la paziente anziana⁹⁻¹⁰. (Livello di Evidenza I; Grado di Raccomandazione A)

- Nella paziente anziana il rischio di morbidità post-chirurgica è superiore, pertanto il ricorso a trattamenti alternativi quali la dissezione del linfonodo sentinella deve essere considerato¹¹. **(Livello di Evidenza III; Grado di Raccomandazione B)**
- In considerazione della morbidità post-radioterapica e del ridotto rischio di ricaduta locale, la RT può essere omessa nelle pazienti a basso rischio di recidiva¹². **(Livello di Evidenza III; Grado di Raccomandazione B)**

- TRATTAMENTI SISTEMICI ADIUVANTI

Ormonoterapia

- Il Tamoxifene rappresenta lo standard terapeutico.
- La overview di studi randomizzati dell'EBCTCG (Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group) ha mostrato i benefici della terapia adiuvante con tamoxifene in donne con più di 70 anni.¹³ (Livello di Evidenza I; Grado di Raccomandazione A)
- L'incidenza di effetti collaterali come eventi tromboembolici, malattie cerebrovascolari e tumori endometriali è più elevata rispetto alla giovane¹⁴
- Lo studio ATAC ha dimostrato che il trattamento ormonale con Anastrozolo è superiore a quello con Tamoxifene in termini di sopravvivenza libera da malattia. L'Anastrozolo è stato meglio tollerato in termini di incidenza di tumori dell'endometrio, *spotting* vaginale, eventi cerebrovascolari e tromboembolici¹⁵ (Livello di Evidenza I; Grado di Raccomandazione A). L'indicazione all'utilizzo degli inibitori dell'aromatasi è stato confermato dal panel di esperti nell'American Society of Clinical Oncology Technology Assessment on adjuvant use of aromatase inhibitors.¹⁶

Chemioterapia

- L'uso di terapia adiuvante dopo chirurgia, allo scopo di ridurre il rischio di recidiva nelle donne con più di 70 anni non è stato dimostrato per mancanza di adeguati studi clinici.¹⁷
- Tuttavia, non vi sono ragioni biologiche per ritenere inefficace tale trattamento nell'anziana. Restano da definire gli schemi più adatti a queste pazienti.
- Lo schema più utilizzato è il CMF classico per 6 cicli che è risultato mal tollerato nell'esperienza del IBCSG Trial VII, con una elevata percentuale di tossicità di Grado 3 e una minore intensità di dose nelle anziane rispetto alle giovani¹⁸.
- Schemi terapeutici a base di Antracicline hanno un ruolo centrale nella terapia adiuvante, ma vanno valutati attentamente nella donna anziana perché gravati da cardiotossicità.
- L'uso di monochemioterapie o trattamenti settimanali adiuvanti deve essere valutato nell'ambito di studi clinici.
- In conclusione, la chemioterapia adiuvante viene raccomandata nelle pazienti a rischio elevato; la scelta dello schema terapeutico deve considerare: l'attesa di vita della paziente e l'età biologica. (Livello di Evidenza 6; Grado di Raccomandazione C)

TERAPIA SISTEMICA PRIMARIA

- Non esistono dati in letteratura sull'utilizzo di trattamenti sistemici neoadiuvanti
- L'uso del Tamoxifene come unica modalità terapeutica è risultato inferiore alla chirurgia in termini di controllo locale di malattia e di sopravvivenza⁹⁻¹⁰. Tale modalità può essere riservata a pazienti con controindicazioni all'intervento chirurgico o che rifiutano lo stesso.

4.2. STADIO IV

• TERAPIE SISTEMICHE

La scelta del trattamento ormonale verso chemioterapico si basa sugli stessi criteri impiegati nella paziente giovane.

Ormonoterapia

- La terapia con inibitori delle aromatasi è di scelta nella malattia ormonoresponsiva¹⁹⁻²⁰⁻²¹ (Livello di evidenza I Grado di Raccomandazione A)

Chemioterapia

- Non esiste uno standard terapeutico
 - La polichemioterapia è superiore alla monochemioterapia in termini di risposta ma non di sopravvivenza ed è indicata nella paziente in buone condizioni generali.
 - La monochemioterapia con gemcitabina, vinorelbina, antracicline o taxani settimanali, rappresenta il trattamento raccomandato nelle progressioni di malattia e nelle pazienti non eleggibili per polichemioterapia (problemi età correlati; età >80/85 anni)²²⁻²⁸. (Livello di evidenza III Grado di Raccomandazione B).
 - La capecitabina rappresenta una valida alternativa al trattamento e.v.
 - Un **recente** studio **randomizzato** di fase III mette a confronto Gemcitabina ed Epirubicina con regime settimanale come terapia di I linea in pazienti con carcinoma della **mammella** avanzato in donne con età maggiore o uguale a 60 anni. I risultati di questo studio **hanno evidenziato** vantaggio dell'Epirubicina in termini di sopravvivenza libera da malattia e sopravvivenza globale.²⁹
 - Recentemente i taxani hanno ottenuto l'indicazione per il trattamento adiuvante, purtroppo gli studi registrativi per questa indicazione hanno escluso le pazienti anziane. Analogamente gli studi con trastuzumab non hanno riguardato questa popolazione. In particolare non sono disponibili studi di farmacocinetica.

5. FOLLOW-UP

Non esistono dati in letteratura specifici per gli anziani.

6. RIFERIMENTI BIBLIOGRAFICI

1. Zannetti R, Gafà L, Pannelli F et al. Cancer in Italy 1993-1998: incidence data from cancer registries. Third Volume, Il Pensiero Scientifico Editore, March 2002.
2. Alberg AJ and Singh S. Epidemiology of breast cancer in older women: implications for future healthcare. *Drug Aging* 18: 761-772, 2001
3. Veronesi U et al Breast conservation is the treatment of choice in small breast cancer: long term result of randomized trial. *Eur J. Cancer.* 26 : 668-670, 1990
4. Holmes FF. Clinical course of cancer in the elderly. *Cancer Control*1:108-14, 1994.
5. Surveillance, epidemiology and results (SEER). Program Public Use CD ROM (1973-1005). Bethesda (MD). Cancer statistics Branch, National cancer Institut, 1998.
6. Barth RJ, Danforth DN, Venzon DJ, et al. Level of axillary involvement by lymph node metastases from breast cancer is not an independent predictor of survival. *Archives of Surgery* 126(5): 574-577, 1991.
7. Rivadeneira DE, Simmons RM, Christos PJ, et al. Predictive factors associated with axillary lymph node metastases in T1a and T1b breast carcinoma: analysis in more that 900 patients: *Journal of the American College of Surgeons* 191(1): 1-8, 2000.
8. Greco M, Agresti R, Cascinelli N, et al. Breast cancer patients treated without axillary surgery, clinical implications and biologic analysis. *Annals of Surgery* 232(1): 1-7, 2000.
9. Mustacchi G, Ceccherini R, Dilani S et al. Tamoxifen alone versus adjuvant tamoxifen for operable breast cancer of the elderly: long term results of the phase III randomized controlled multicenter GRETA trial. *Ann Oncol* 88 (Suppl 1): s83-s85, 2003.
10. Gazet J.C., Markopoulos C., Ford H.T. et al. Prospective randomized trial of tamoxifen versus surgery in elderly patients with breast cancer. *Lancet* 1(8587): 679-681.
11. Gennari R, Rotmensz E, Dos Santos G, Veronesi U: Sentinel node biopsy in elderly breast cancer patients. *Surg Oncol* 13 (4):193-4,2004.
12. Hughes Ks, Schnaper L, Berry D et al. Lumpectomy plus tamoxifen with or without irradiation in women 70 years of age or older with ealy breast cancer. *N. Engl. J. Med* 2; 351 (10): 1021-3 2004
13. Anonymus. Tamoxifen for early breast cancer: an overview of the randomized trials. Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group. *Lancet* 351: 1451-7, 1998.
14. Ragaz J and Coldman A. Survival impact of adjuvant tamoxifen on competing causes of mortality in breast cancer survivors, with analysis of mortality from controlateral breast cancer, cardiovascular events, endometrial cancer and thromboembolic episodes. *J of Clin Oncol* 16: 2018.24, 1998.
15. Baum M, Buzdar AU, Cuzick J, et al: Anastrozole alone or in combination with tamoxifen versus tamoxifen alone for adjuvant treatment of postmenopausal women with early breast cancer: First results of the ATAC randomised trial. *Lancet* 359:2131-2139, 2002
16. Winer E, Hudis C, Burstein H et al. American Society of Clinical Oncology Technology Assessment in use of Adjuvant Therapy for Posmenopausal Women with Hormone Receptor positive Breast Cancer: Status Report 2004. *J Clin Oncol*, 23; 619-629, 2005.
17. Early Breast cancer Trialist's Collaborative Groupe (EBCTCG): Effects of chemotherapy and hormonal therapy for early breast cancer on recurrence and 15-year survival:an overview of the randomised trials. *Lancet* 365; 1687-1717, 2005.
18. Crivellari D., Bonetti M, Castiglione –Gertsh M et al. Burdens and benefits of adjuvant cyclophosphamide, methotrexate and fluorouracil and tamoxifen for elderly patients with breast cancer. The International Breast Cancer Study Group. Trial VII. *J Clin Oncol* 18:1412, 2000.
19. Bonnetterre J, Buzdar A, Nabholtz JM, et al: Anastrozole is superior to tamoxifen as first-line therapy in hormone receptor positive advanced breast carcinoma. *Cancer* 92:2247-2258, 2001.

20. Mouridsen H, Gershanovich M, Sun Y, et al: Superior efficacy of letrozole versus tamoxifen as first-line therapy for postmenopausal women with advanced breast cancer: Results of a phase III study of the international letrozole breast cancer group. *J Clin Oncol* 19:2596-2606, 2001.
21. Paridaens R, Therasse P, Dirix L et al. First result of randomized phase III trial comparing Exemestane versus tamoxifene as first-line hormone therapy for postmenopausal women with metastatic breast cancer – EORTC10951 in collaboration with the Exemestane working group and NCIC Clinical Trials Group. *Eur J Cancer* 2 (suppl): 126 (abs 141), 2004.
22. Luftner D., Flath B., Akrivakis C., et al. Gemcitabine for palliative treatment in metastatic breast cancer. *J Cancer Res. Clin. Oncol* 124: 527-531, 1998.
23. Vogel C., O'Rourke M., Winer E., et al. Vinorelbine as first line chemotherapy for advanced breast cancer in women 60 years of age and older. *Ann. Oncol.* 10: 397; 1999.
24. Sorio R., Robieux I., Galligioni E., et al. Pharmacokinetics and tolerance of vinorelbine in elderly patients with metastatic breast cancer. *Eur. J. Cancer.* 33: 301; 1997.
25. Ibrahim N. K., Frye D.K., Buzdar A.U., Walters R.S., Hortobagyi G.N. Doxorubicin-based chemotherapy in elderly patients with metastatic breast cancer. Tolerance and outcome. *Arch. Intern. Med* 156: 882-888; 1996.
26. Hainsworth J.D. et al. Weekly docetaxel in the treatment of elderly patients with advanced breast cancer : a Minnie Pearl Cancer Research Network Phase II trial. *JCO* 19: 3500-3505; 2001
27. Perez E. A. et al. Multicenter phase II trial of paclitaxel in women with metastatic breast cancer. *JCO* 19: 4216-4223; 2001.
28. Del Mastro L, Perrone F, Repetto L et al. Weekly paclitaxel as first chemotherapy in elderly advanced breast cancer patients: a phase I study of the Gruppo italiano di Oncologia geriatrica (GIOGer). *Ann Oncol* 16 (2): 253-8, 2005.
29. Feher O, Vodvarka P, Jassem J et al. First line gemcitabine versus epirubicin in postmenopausal women aged 60 or older with metastatic breast cancer: a multicenter, randomized, phase III study. *Ann Oncol* 16 (6): 899-908, 2005.

Tumori epiteliali dell'ovaio

Indice

- 1 Epidemiologia e screening
- 2 Istologia e stadiazione
- 3 Prognosi
- 4 Trattamento
- 5 Follow-up
- 6 Bibliografia

1. Epidemiologia e screening

1.1 Incidenza e mortalità

L'incidenza e la mortalità di tumore dell'ovaio nei paesi dell'Unione Europea è rispettivamente di 18 e 12/100.000 donne/anno. L'età media alla diagnosi è di 63 anni; l'incidenza aumenta con l'età e raggiunge il valore di 57/100.000

donne/anno nella fascia tra 70 e 74 anni¹.

1.2 Screening

Non raccomandato.²

2. Istologia e stadiazione

Nessuna differenza rispetto alla paziente giovane.^{3,4}

3. Prognosi

- La prognosi della paziente anziana con carcinoma ovarico risulta significativamente peggiore di quella delle donne più giovani, ma i fattori che determinano questa peggiore prognosi sono ancora poco chiarire. Le ragioni di questa cattiva prognosi potrebbero dipendere sia da una diagnosi più tardiva e quindi rispetto alla donna giovane sia da trattamenti meno aggressivi o sola terapia di supporto rispetto a donne più giovani con lo stesso stadio di malattia⁵⁻⁶⁻⁷⁻⁸⁻⁹.

4. Trattamento

Il trattamento è uguale a quello delle donne più giovani¹.

4.1 Malattia iniziale. Stadio FIGO I - IIa

- **Chirurgia**

- *Nei tumori G3 o stadio IC - IIA o con istologia a cellule chiare è indicato trattamento adiuvante.*

4.2 Malattia avanzata: Stadio FIGO IIb - IIIc

- **Chirurgia**

- **Chemioterapia**

4.3 Malattia avanzata: Stadio FIGO IV e Recidiva

STADIO IV

- **Chemioterapia**

- **Citoriduzione**

Chirurgia

- Come per la paziente giovane, anche nell'anziana è importante effettuare una citoriduzione ottimale. Uno studio retrospettivo condotto su 213 pazienti anziane con neoplasie ginecologiche ha messo in evidenza che anche in presenza di condizioni generali compromesse è attuabile la chirurgia con tassi di mortalità e morbilità sovrapponibili a quelli delle casistiche di pazienti non selezionate per età¹⁰.

- Uno studio retrospettivo su 143 pazienti anziane affette da neoplasia ovarica ha mostrato che anche nelle pazienti con età uguale o superiore a 80 anni una chirurgia citoriduttiva ottimale ha un impatto significativo sulla sopravvivenza.¹¹

Terapia sistemica

- Il regime Paclitaxel-Carboplatino è lo standard nel carcinoma ovario avanzato¹²⁻¹³⁻¹³⁴¹⁵.
- **Le pazienti con ricaduta tardiva (oltre i 12 mesi dal termine della terapia precedente)** possono essere trattate con lo stesso regime, a base di platino, usato in I linea. Quelle con ricaduta precoce con altri agenti chemioterapici e ormonali.
- Tenendo in considerazione gli studi di equivalenza e la metanalisi AOCTG in cui il carboplatino non è risultato inferiore al cisplatino, tale farmaco è particolarmente indicato nelle pazienti anziane con problemi età-correlati e/o con età superiore a 80/85 anni, e/o con diminuzione del filtrato glomerulare. (*Livello di evidenza V; Grado di Raccomandazione B*).
- I dati sulla fattibilità della polichemioterapia nella paziente anziana con carcinoma ovario si basano su valutazioni retrospettive ed estrapolando le pazienti "elderly" dal gruppo complessivo delle pazienti. Tali studi, pertanto si riferiscono a popolazioni selezionate e quindi non necessariamente applicabili alla intera popolazione anziana. Il gruppo GONO (Gruppo Oncologico Nord Ovest), ha condotto uno studio retrospettivo su 547 pazienti con carcinoma ovarico avanzato, incluse in quattro studi randomizzati contenenti diversi regimi a base di platino. Da tale analisi è risultato che l'età superiore a 65 anni non è associata ad una maggiore tossicità o ad una ridotta efficacia della chemioterapia a base di platino¹⁶.
Un altro studio retrospettivo italiano ha esaminato 148 donne con età maggiore o uguale a 70 anni, affette da neoplasie ginecologiche e sottoposte a chemioterapia. Le percentuali di tossicità di grado 3-4 sono risultate sovrapponibili a quelle riscontrate in donne non anziane trattate con uguale regime terapeutico¹⁷ (*Livello di evidenza III; Grado di Raccomandazione B*).
- Un'altra opzione perseguibile è la terapia settimanale perché dotata di un profilo di tossicità più adatto alle esigenze della paziente anziana. Tra i diversi agenti chemioterapici risulta interessante il paclitaxel per la sua attività antiangiogenetica e pro-apoptotica descritta con l'impiego settimanale¹⁸. (*Livello di evidenza V; Grado di Raccomandazione C*).

Terapia di salvataggio

- Poiché sono disponibili pochi dati specifici circa la tolleranza al trattamento di seconda linea nella paziente anziana, la terapia dovrebbe essere personalizzata¹⁹

1. Topotecan
2. Paclitaxel
3. Doxorubicina Liposomiale
4. Ifosfamida
5. Gemcitabina

5. Follow-up

Come nella donne più giovani: l'uso del Ca 125 è raccomandato.

BIBLIOGRAFIA

1. Vasey P A, Herrstedt J, and Jelic S. ESMO Minimum Clinical Recommendation for diagnosis, treatment and follow up of epithelial ovarian carcinoma. Aprile. Ann oncol 16 (Suppl 1): i13-i15, 2005.
2. PDQ " Ovarian Epithelial Cancer" Shepherd JH: revised FIGO staging for gynecological cancer. Br J Obstet Gynecol 96 (8):889-92, 1989
3. Ovary. In: American joint committee on cancer AJCC. Cancer Staging Manual. 5th ed. Philadelphia, Pa: Lippincott-Raven publishers, 1997.
4. Hoskins WJ: Surgical staging and cytoreductive surgery of epithelial ovarian cancer. Cancer 71 (4 Suppl): 1534-40, 1993.
5. Grover SA, Cook EF, Adam J et al. Delayed diagnosis of gynecologic tumors in the elderly women. Relation to National Medical Practice patterns. Am J Med 86;151-7, 1989.

6. Alberts DS, Dahilberg S, Green SJ et al. Analysis of patients age as an independent prognostic factor for survival in a phase III study of cisplatin-cyclophosphamide in stage III (suboptimal) and IV ovarian cancer. *Cancer* 71 (Suppl 2): 618-627, 1993.
7. Chi D, Liao J, Leon L et al. Identification of prognostic factors in advanced epithelial ovarian carcinoma: *Gynecol Oncol* 82:532-537, 2001.
8. Thigpen T, Brandy MF, Omura GA, Creasman WT, Mc Guire WP et al Age as a prognostic factor in ovarian carcinoma. The Gynecologic Oncology Group experience. *Cancer* 71 (Suppl 2):606-614, 1993.
9. Cress RD, O'Malley CD, Leiserowitz GS et al. Patterns of chemotherapy use for women with ovarian cancer: a population-based study. *J Clin Oncol* 21: 1530-35, 2003.
10. Susini T, Scambia G, Margariti PA et al: Gynecologic oncologic surgery in the elderly: a retrospective analysis of 213 patients. *Gynecol. Oncol* 76: 287-9, 1999.
11. Uyar D, Frasure HE, Markman M et al. Treatment patterns by decade of life in elderly women (≥ 70 years of age) with ovarian cancer. *Gynecol Oncol*. 2005 Jul 4; [Epub ahead of print]
12. Piccart MJ, Du Bois A, Gore ME, Neijt JP, Pecorelli S, Pujade-Lauraine E. A new standard of care for treatment of ovarian cancer. *Eur. J. Cancer* 36. 10-12, 2000.
13. Ozols RF. Paclitaxel /Carboplatin combination chemotherapy in the treatment of advanced ovarian cancer. *Semin. Oncol.* 27 (Suppl 7)3-7777, 2000
14. Neijt JP, Engelholm SA, Tuxen MK, Forense PG et al. Exploratory phase III study of paclitaxel and cisplatin versus paclitaxel and carboplatin in advanced ovarian cancer. *J Clin. Oncol.* 18:3084-3092, 2000
15. Conte PF, Cianci C, Gadducci A. Update in the management of advanced ovarian carcinoma. *Crit. Rev. Oncol. Hematol.* 32:49-58, 1999.
16. Chiara S, Lionetto R, Vincenti M, Buzzone M, Nobile MT, Gadducci A et al. Advanced ovarian cancer in the elderly: results of consecutive trials with cisplatin-based chemotherapy. *Crit. Rev. Oncol. Hematol* 37:27- 34, 2001.
17. Ceccaroni M, D'Agostino G, Ferrandina G et al. Gynecological malignancies in elderly patients: is age 70 a limit to standard-dose chemotherapy? An Italian retrospective toxicity multicentric study. *Gynecol Oncol.* 85(3):445-50, 2002
18. Repetto L. La chemioterapia nel paziente anziano. *Tumori* vol 1 (suppl) N 5, 2002
19. Conte PF, Gadducci A, Cianci C. Second line treatment and consolidation therapies in advanced ovarian cancer. *Int. J. Gynecol. Cancer* 11 (Suppl1): 52-56, 2001.

LINEE GUIDA POLMONE

INDICE

<i>1 Epidemiologia e screening</i>	<i>Pag. 2</i>
1.9 Incidenza e mortalità	Pag. 2
1.10 Fattori di rischio	Pag. 2
1.11 Screening	Pag. 2
<i>2 Istologia e stadiazione</i>	<i>Pag. 2</i>
<i>3 Prognosi</i>	<i>Pag. 2</i>
<i>4 Trattamento</i>	<i>Pag. 3</i>
4.1 Carcinoma polmonare non a piccole cellule – Stadio I e II	Pag. 3 Pag. 4
4.2 Carcinoma polmonare non a piccole cellule – Stadio III	Pag. 5
4.3 Carcinoma polmonare non a piccole cellule – Stadio IV	Pag. 8
4.4 Carcinoma polmonare a piccole cellule. Malattia limitata	Pag. 9
4.5 Carcinoma polmonare a piccole cellule. Malattia estesa	<i>Pag. 10</i>
5 Follow up	Pag. 11
6 Riferimenti bibliografici	

1. EPIDEMIOLOGIA E SCREENING

- **1.1. INCIDENZA E MORTALITA'**

Il carcinoma polmonare è una tipica patologia del paziente anziano (1). Nel 2000 l'incidenza mondiale di tumori polmonari è stata stimata pari a 1.2

milioni di nuovi casi (2); di questi circa il 55% si sviluppa in pazienti di età ≥ 65 anni e nel mondo occidentale il 30-35% dei casi è diagnosticato in soggetti di età ≥ 70 anni (3). Circa il 25-30% dei tumori polmonari a piccole cellule (che globalmente rappresentano il 20% dei tumori polmonari) è diagnosticato nella popolazione anziana.

Il carcinoma polmonare rappresenta nei paesi industrializzati una delle principali cause di morte cancro-correlate (48.7 casi/100.000/anno in Europa). La sopravvivenza a 5 anni dalla diagnosi di tumore polmonare rimane globalmente inferiore al 10%; i tassi di mortalità sono superiori nella popolazione anziana rispetto a quella adulta: negli USA oltre due terzi delle morti per cancro polmonare si verifica in pazienti di età > 65 anni (3,4).

- **1.2. FATTORI DI RISCHIO**

Oltre all'età avanzata, il tumore polmonare negli anziani riconosce gli stessi fattori di rischio invocati per la popolazione adulta (5-7).

- **1.3. SCREENING**

Il rapporto costo/beneficio dei programmi di screening nella popolazione anziana risente della ridotta aspettativa di vita e delle cause di morte competitive. Nonostante i soggetti di età > 65 anni siano a rischio 3 volte maggiore di sviluppare tumore polmonare rispetto ad individui di età compresa tra i 45 e i 65 anni, i programmi di screening sono comunemente indirizzati alla popolazione più giovane, per quanto non raccomandati (8-9).

2. ISTOLOGIA E STADIAZIONE

Nessuna differenza rispetto al paziente giovane – adulto, sia per quanto

concerne la classificazione istologica secondo WHO, che per la stadiazione TNM,

rivista da Mountain nel 1997, universalmente impiegata per il carcinoma polmonare

non a piccole cellule (10-12); per il microcitoma viene adottato il sistema

classificativo a 2 stadi (limitato ed esteso) sviluppato dal Veteran's Administration

Lung Cancer Study Group (13).

Nei pazienti anziani la probabilità di diagnosi di tumore polmonare in stadio precoce è significativamente maggiore: una possibile spiegazione deriva dal fatto che con l'avanzare dell'età aumenta la proporzione di carcinomi squamocellulari, la cui diagnosi in stadio localizzato è più frequente, mentre tende a diminuire l'incidenza di adenocarcinomi (14).

3. PROGNOSI

Studi retrospettivi dimostrano che vi sono ampie differenze età-correlate nel trattamento e nella sopravvivenza di pazienti con tumore polmonare; una delle probabili spiegazioni alla base della peggiore sopravvivenza osservata in pazienti anziani risiede nel frequente sottotrattamento dei pazienti in questa fascia di età, non sempre motivato da PS e comorbidità. (4, 15,16).

In uno studio condotto allo scopo di valutare gli effetti indipendenti dell'età e della comorbidità sul trattamento e la prognosi di pazienti affetti da carcinoma polmonare non a piccole cellule, nell'analisi multivariata l'età, le dimensioni del tumore e il trattamento si dimostravano fattori prognostici indipendenti per i pazienti con malattia localizzata, lo stadio di malattia e il trattamento per quelli con malattia avanzata; la comorbidità non risultava essere un fattore prognostico indipendente (17).

4. TRATTAMENTO

Principi generali

Correlazione tra stadio TNM e scelta terapeutica

Il carcinoma polmonare non a piccole cellule in stadio precoce è comunemente trattato con chirurgia radicale, la malattia localmente avanzata non resecabile o non operabile con chemioterapia e radioterapia e la malattia avanzata con chemioterapia, ma l'evidenza a supporto di questi approcci è basata su studi solitamente eseguiti su pazienti altamente selezionati, con pazienti anziani scarsamente rappresentati (1).

4.1 Carcinoma polmonare non a piccole cellule – Stadio I e II

In assenza di controindicazioni mediche anche i pazienti anziani affetti da carcinoma polmonare non a piccole cellule in stadio I, II dovrebbero essere avviati ad intervento chirurgico. La chirurgia risulta essere un trattamento efficace in questo stadio anche in pazienti in età avanzata, con prognosi a lungo termine favorevole, sebbene alcuni approcci (es. bilobectomia e pneumonectomia) possano essere gravati da maggiore morbilità e mortalità post-operatoria (**Livello di evidenza III - Grado di raccomandazione C**)(1, 18).

E' indispensabile a tal fine un'accurata selezione ed un'attenta valutazione pre-operatoria dei pazienti candidati ad intervento chirurgico, non apparendo più ragionevole negare ai pazienti anziani i benefici connessi al trattamento operatorio semplicemente in base all'età (19,20). La dipendenza in alcuni item della scala ADL e la presenza di disturbi cognitivi risultano essere importanti predittori di complicanze post-operatorie, soprattutto laddove si prevedano interventi chirurgici di lunga durata; appare necessario nei pazienti anziani associare la valutazione geriatrica multidimensionale alla comune valutazione della funzionalità cardio-polmonare (21). E' ampiamente dimostrato che molte delle complicanze post-operatorie sono imputabili a coesistenti patologie polmonari e cardiache (**Livello di evidenza I – Grado di raccomandazione A**) (22).

Recenti progressi nelle tecniche di chirurgia toracica video-assistita (VATS) forniscono un'alternativa alla toracotomia standard nei pazienti anziani con tumore polmonare, risultando in riduzione dei tempi di recupero e delle complicanze post-operatorie. Inoltre, resezioni polmonari minori VATS-guidate vs lobectomia con toracotomia possono rappresentare procedure oncologicamente adeguate in presenza di malattia resecabile in pazienti con limitata aspettativa di vita (23).

Qualora la chirurgia risultasse controindicata o il paziente stesso rifiutasse l'approccio chirurgico, il trattamento radioterapico può rappresentare una

valida alternativa terapeutica, specialmente nei casi di adenocarcinoma, anche nel paziente asintomatico: vantaggio nel controllo a lungo termine della malattia in pazienti anziani con carcinoma polmonare non a piccole cellule in stadio precoce irradiati con intento curativo (**Livello di evidenza IV – Grado di raccomandazione D**) (24,25). Regimi di radioterapia più brevi possono ottenere simili tassi di controllo rispetto alla radioterapia standard frazionata e dovrebbero essere considerati al fine di ridurre l'entità del trattamento. Pazienti anziani con carcinoma polmonare non a piccole cellule e severe broncopneumopatie croniche ostruttive sono ad alto rischio di complicanze a causa della fibrosi polmonare radio-indotta.

Terapia adiuvante

Ruolo della radioterapia

Dati derivanti da una meta-analisi hanno dimostrato l'assenza di vantaggio con l'impiego di radioterapia adiuvante, a fronte di aumentato rischio di morti intercorrenti soprattutto negli stadi più precoci di malattia, pertanto il suo uso non è raccomandato (Livello di evidenza I - Grado di raccomandazione A) (26). L'analisi per sottogruppi non ha evidenziato maggiore o minore efficacia per gruppi di pazienti definiti in base all'età (Livello di evidenza III – Grado di raccomandazione C).

Tuttavia, questa meta-analisi include trials eseguiti entro un esteso periodo di tempo in cui venivano impiegate tecniche e strutture di vecchia data.

Tecniche moderne di radioterapia post-operatoria, sulla base di recenti segnalazioni, sembrano non condurre ad aumento eccessivo di morti intercorrenti.

Ruolo della chemioterapia

Nonostante alcuni precedenti studi randomizzati (Big Lung Trial e ALPI) non abbiano dimostrato alcun beneficio in sopravvivenza a fronte di aumentata tossicità nel braccio che prevedeva l'aggiunta della chemioterapia (**Livello di evidenza I - Grado di raccomandazione A**), i risultati di recenti studi fanno sì che attualmente nella popolazione adulta la chemioterapia adiuvante includente cisplatino dovrebbe essere considerata, come confermato anche da una recente meta-analisi (**Livello di evidenza II – Grado di raccomandazione A**) (27-30).

I risultati dello studio ANITA (arruolati pazienti di età compresa tra 18 e 75 anni; età mediana: 59) dimostrano che la combinazione di cisplatino e vinorelbina, consentendo un beneficio significativo sia in termini di sopravvivenza libera da malattia che di sopravvivenza globale, può essere considerata standard nei pazienti in stadio IIA-IIIa resecati radicalmente (31).

Alla luce di tali dati a conferma del vantaggio (beneficio statisticamente significativo in termini di sopravvivenza) della chemioterapia adiuvante nella popolazione adulta, appare indispensabile nel paziente anziano indagare ulteriormente la tollerabilità in particolare di regimi chemioterapici adiuvanti includenti cisplatino. Infatti i risultati ottenuti nella popolazione generale non possono essere automaticamente traslati nei pazienti in età geriatrica. Non sono ad oggi disponibili dati sull'efficacia della chemioterapia adiuvante derivanti da studi prospettici specificamente condotti nella popolazione anziana.

4.2 Carcinoma polmonare non a piccole cellule – Stadio III

Terapia neoadiuvante

Permangono dubbi sulla tollerabilità del trattamento chemioterapico neoadiuvante (che attualmente può essere considerato standard – Livello di evidenza I – Grado di raccomandazione A - nella popolazione adulta per lo stadio IIIA resecabile ab initio, come recentemente confermato dallo studio SWOG 9900) includente platino nei pazienti anziani e pertanto non può essere raccomandato in questa fascia di età in carenza di specifici trials di terapia neoadiuvante nell'anziano (32,33).

E' stato dimostrato che l'associazione chemio-radioterapica è più efficace rispetto all'impiego delle singole modalità terapeutiche per il trattamento del carcinoma polmonare non a piccole cellule localmente avanzato non resecabile, tanto che nella popolazione adulta la chemioterapia basata sul platino associata alla radioterapia rappresenta il trattamento standard nello stadio IIIB non resecabile o nello stadio IIIA inoperabile per controindicazioni mediche (Livello di evidenza I – Grado di raccomandazione A). Tuttavia, anche se somministrato in maniera sequenziale, questo approccio nella pratica clinica può risultare controindicato nel paziente anziano, per comorbidità (cardiovascolare e/o polmonare) che aumenta il rischio di severi effetti collaterali correlati al trattamento combinato (34).

Nei pazienti di età > 70 anni sottoposti a trattamento combinato chemio/radioterapico si osserva infatti aumentata incidenza di tossicità grave. A differenza della popolazione generale, i pazienti di età \geq 70 anni appaiono pertanto non beneficiare del trattamento combinato rispetto alla sola radioterapia (35). Quest'ultima impiegata da sola appare nel soggetto anziano ben tollerata, anche se l'impatto della tossicità acuta può essere maggiore rispetto al paziente più giovane. Pertanto campi più limitati e schedule più brevi dovrebbero essere considerati. Sono estremamente scarsi gli studi prospettici specificamente condotti sul trattamento combinato nella popolazione anziana. Alcuni studi di fase II suggeriscono che basse dosi di chemioterapia somministrate contemporaneamente alla radioterapia potrebbero essere impiegate con sicurezza in questa fascia di popolazione (36). Uno studio giapponese randomizzato volto ad analizzare se l'aggiunta di basse dosi di chemioterapia (carboplatino) portasse a migliori sopravvivenze rispetto alla sola radioterapia nel trattamento di pazienti anziani affetti da carcinoma polmonare non a piccole cellule in stadio III non resecabile, a causa della sua precoce chiusura, non consente di trarre conclusioni definitive (37).

Analisi retrospettive sull'approccio combinato concomitante o sequenziale con dosi piene di chemioterapia sono considerate globalmente contraddittorie e a rischio di bias di selezione (34).

Pertanto ai pazienti anziani con carcinoma polmonare localmente avanzato dovrebbe essere offerta radioterapia, salvo controindicazioni mediche. Vi sono segnalazioni secondo cui lo stadio IIIB può essere trattato con radio- o chemioterapia utilizzate singolarmente (38).

L'approccio radio-chemioterapico potrebbe essere considerato nel singolo caso, effettuando un'accurata valutazione del paziente,

risultando fattibile in pazienti anziani selezionati (buon PS, limitata comorbidità) (Livello di evidenza III – Grado di raccomandazione C) (1).

4.3 Carcinoma polmonare non a piccole cellule metastatico -
Stadio IV

Principi generali di chemioterapia

Il miglior trattamento per i pazienti anziani affetti da carcinoma polmonare non a piccole cellule avanzato è ancora dibattuto.

Nella popolazione generale i regimi chemioterapici contenenti platino, associato con vinorelbina, gemcitabina o taxani, consentono di ottenere un modesto prolungamento della sopravvivenza, miglioramento della qualità di vita e controllo dei sintomi (Livello di evidenza I - Grado di raccomandazione A) (39,40). E' corretto proporre una chemioterapia di prima linea in pazienti con buon PS.

La scelta del tipo di chemioterapia risulta problematica in pazienti anziani, per contro, questi pazienti presentano spesso una sintomatologia correlata al tumore non controllabile con la sola terapia di supporto.

Al momento, non esistono dati rilevanti e prospettici sulla sicurezza del trattamento con cisplatino nella fascia di età avanzata; le esperienze riportate in letteratura appaiono discordanti.

Dati derivanti da studi retrospettivi e meta-analisi indicano che l'uso di combinazioni chemioterapiche a due farmaci basate sul platino in pazienti anziani, selezionati, cosiddetti "fit" può produrre tassi di risposta, sopravvivenza e tossicità comparabili a quelli ottenuti nei pazienti più giovani. Tali osservazioni escluderebbero un'efficacia di per sé inferiore della chemioterapia nella popolazione anziana affetta da tumore polmonare non a piccole cellule (41). Devono d'altra parte essere interpretate con cautela, in quanto, derivando da analisi retrospettive per sottogruppi, potrebbero essere influenzate da bias di selezione; sono pertanto raccomandati trial randomizzati con chemioterapia basata sul platino specificamente dedicati alla popolazione anziana non selezionata (38,42).

Le correlazioni tra età e prognosi nei pazienti trattati con chemioterapia includente cisplatino sono state analizzate. Alcuni dati suggeriscono particolare cautela nell'avviare pazienti anziani a chemioterapia includente cisplatino: con l'aumentare dell'età si osserva un significativo incremento di morti precoci ($p=0.0001$).

Un'analisi retrospettiva degli studi SWOG 9509 (CDDP+VNR vs CBDCA+VNR) e 9308 (CDDP vs CDDP+VNR) non dimostra differenze statisticamente significative sia in termini di tossicità globale di grado severo, che di efficacia (TTP, MST) tra i pazienti di età < 70 anni rispetto a quelli di età > 70 anni.

Esistono recenti segnalazioni secondo cui regimi chemioterapici includenti cisplatino non dovrebbero essere negati a pazienti anziani con carcinoma polmonare non a piccole cellule avanzato in buone condizioni generali (43). Rimane il problema dell'estensione dei risultati ottenuti in casistiche selezionate alla popolazione anziana generale (44-46).

La sostituzione dell'agente carboplatino al cisplatino è stata invocata, in virtù della minore nefro-/neurotossicità e del minor potere emetizzante del CBDCA

rispetto al CDDP. Viceversa il CBDCA comporta una maggiore mielotossicità: la trombocitopenia e la neutropenia possono rappresentare una forma di tossicità ematologica grave, particolarmente nel paziente anziano e cumulativa qualora il CBDCA venga associato ad altri agenti mielotossici. D'altra parte l'attività del CBDCA non sembra essere inferiore a quella del CDDP.

I farmaci di nuova generazione sembrano essere particolarmente sicuri ed efficaci nella popolazione anziana.

Il trattamento chemioterapico con il singolo agente, vinorelbina confrontato con la migliore terapia di supporto ha dimostrato di prolungare la sopravvivenza mediana (28 versus 21 settimane) e migliorare la qualità di vita dei pazienti, con tossicità globalmente lieve (47). Pertanto per pazienti anziani affetti da carcinoma polmonare non a piccole cellule avanzato il trattamento chemioterapico palliativo dovrebbe essere considerato (Livello di evidenza I – Grado di raccomandazione A).

Analisi retrospettive per sottogruppi di studi con gemcitabina hanno suggerito che questo agente potesse essere ben tollerato ed efficace nel trattamento di pazienti anziani affetti da carcinoma polmonare non a piccole cellule avanzato, come successivamente supportato da studi prospettici di fase II condotti specificamente su pazienti anziani (**Livello di evidenza III – Grado di raccomandazione C**)(48-51).

La combinazione di vinorelbina più gemcitabina è frequentemente utilizzata in pazienti anziani o in soggetti con scarso PS in quanto gravata da minor tossicità rispetto ai regimi contenenti cisplatino, ma la sua efficacia non è dimostrata.

L'efficacia e la tossicità dell'associazione chemioterapica di vinorelbina e gemcitabina sono state infatti confrontate con quelle derivanti dai trattamenti con i due agenti impiegati singolarmente in uno studio di fase III randomizzato multicentrico in pazienti anziani con carcinoma polmonare non a piccole cellule avanzato (52). In questo studio la combinazione non è risultata più efficace rispetto al singolo agente vinorelbina o gemcitabina; la qualità di vita appare simile nei tre bracci di trattamento, ma la tossicità si dimostra superiore nel braccio con l'associazione rispetto al trattamento con i singoli agenti (**Livello di evidenza I – grado di raccomandazione A**).

Il trattamento monochemioterapico nella pratica clinica può pertanto consentire una minore tossicità oltreché una riduzione dei costi (**Livello di evidenza II – grado di raccomandazione B**).

I risultati del trial MILES non escludono la possibilità che altri regimi di polichemioterapia possano dimostrarsi superiori al trattamento con singolo agente antitumorale. Associazioni includenti platino-derivati dovrebbero essere ulteriormente indagate in studi prospettici.

Uno studio randomizzato condotto a tal fine dimostra che una polichemioterapia con carboplatino + paclitaxel vs il singolo agente paclitaxel conduce, con risultati simili a quanto osservato nella fascia di età più giovane, a migliori tassi di risposta e sopravvivenza libera da progressione, ma senza

alcuna differenza statisticamente significativa nell'obiettivo principale della sopravvivenza globale (53).

In quest'ottica sono stati oggetto di studio nella popolazione anziana anche schemi alternativi e dosi ridotte di cisplatino/carboplatino, che appaiono ben tollerati ed attivi (54,55).

Attualmente una monochemioterapia con agente diverso dal platino dovrebbe essere considerata lo standard da utilizzare in pazienti anziani con carcinoma polmonare non a piccole cellule avanzato, come recentemente raccomandato anche nelle linee guida ASCO (Livello di evidenza I – Grado di raccomandazione A)(1,47,52,56).

In attesa di nuovi studi, la raccomandazione attuale nel trattamento palliativo del carcinoma polmonare non a piccole cellule avanzato nel paziente anziano non selezionato è di preferire la monochemioterapia con agente di terza generazione, vinorelbina, anche nella sua formulazione orale, gemcitabina o taxano rispetto a regimi polichemioterapici, selezionando uno o l'altro agente (non essendo dimostrata la superiorità di un singolo agente sull'altro) sulla base di considerazioni cliniche, profilo di tossicità, farmacocinetica, riserve funzionali d'organo, presenza di comorbidità, costi, preferenza del paziente stesso (38,57-60).

Una chemioterapia basata sul platino rappresenta un'opzione disponibile per pazienti anziani selezionati con adeguata funzionalità d'organo (**Livello di evidenza IV – Grado di raccomandazione D**) (38,42,61,62).

La migliore terapia di supporto, in associazione alla chemioterapia o come esclusiva modalità di trattamento per pazienti non candidati a terapie aggressive, rimane fondamentale.

Varie promettenti terapie biologiche sono in corso di studio, tuttavia, al momento, sulla base dei dati attualmente disponibili, il trattamento di prima linea con nuovi agenti, quali inibitori dell'EGFR, VEGF e ciclo-ossigenasi-2, nei pazienti anziani con carcinoma polmonare non a piccole cellule avanzato non è ancora raccomandato (63). I loro potenziali vantaggi nella popolazione anziana includono una migliore tolleranza rispetto alla chemioterapia convenzionale. Appare necessario proseguire la ricerca clinica anche in questo settore, conducendo trial clinici specificamente disegnati per la popolazione geriatrica.

La radioterapia in questo stadio ricopre un ruolo importante nella palliazione dei sintomi e nel controllo di problemi locali (es. metastasi ossee e cerebrali) (Livello di evidenza I – Grado di raccomandazione A) (38).

Chemioterapia di seconda linea

Nella popolazione generale il trattamento chemioterapico di II linea con docetaxel o pemetrexed migliora il controllo dei sintomi e la sopravvivenza in pazienti selezionati (Livello di evidenza II – Grado di raccomandazione B) (64). Va segnalato che nello studio di Hanna et al, per quanto l'età mediana nei due bracci di trattamento sia rispettivamente pari a 57 e 59 anni, sono inclusi anche pazienti anziani

(range età dei pz arruolati: 22-87 anni). Tale osservazione rimane comunque insufficiente per poter raccomandare un trattamento di seconda linea nella pratica clinica nel paziente anziano non selezionato.

4.4 Carcinoma polmonare a piccole cellule – Malattia limitata

Principi generali di chemioterapia

Non esiste a tutt'oggi un regime chemioterapico che possa essere considerato “standard” nei pazienti anziani affetti da microcitoma polmonare.

Alcuni antitumorali, quali cisplatino e antracicline, comunemente usati nei regimi chemioterapici considerati standard per il trattamento del microcitoma polmonare, risultano spesso controindicati nel paziente anziano per la presenza di patologie croniche associate.

In uno studio su pazienti con carcinoma polmonare a piccole cellule – malattia limitata, trattati con l'alternanza CAV/EP l'età non appare rappresentare una variabile prognostica sfavorevole e una chemioterapia moderatamente aggressiva sembra poter essere somministrata con sicurezza in pazienti anziani in buon PS, sebbene si possano rendere necessarie con maggior frequenza riduzioni o omissioni di dosi (65).

Da uno studio retrospettivo su 123 pazienti di età superiore a 75 anni con carcinoma polmonare a piccole cellule risulta che il 64% dei pazienti veniva trattato con chemioterapia (soprattutto con schemi includenti ciclofosfamide, doxorubicina, vincristina o etoposide e platino), il 20% non riceveva alcun trattamento e il 16% era sottoposto esclusivamente a radioterapia. L'analisi di sopravvivenza condotta per modalità di trattamento dimostra un vantaggio per i pazienti trattati con chemioterapia, risultato ottenuto anche a dispetto delle frequenti riduzioni di dose osservate, con il solo 50% di pazienti che riceveva la dose totale pianificata (66). Analogamente una revisione critica dei dati riportati in letteratura, derivanti da analisi di sottogruppi per età in studi di fase II e III e da trial clinici prospettici condotti sulla popolazione anziana, rivela che regimi chemioterapici standard per la popolazione generale possono essere applicati in pazienti anziani in buone condizioni generali (PS = 0-1, normale funzionalità d'organo, assenza di comorbidità), per quanto appare frequente l'impiego di etoposide + carboplatino a dosi ridotte in pazienti anziani non selezionati; inoltre nella stessa revisione l'associazione di dosi piene di radioterapia toracica e di chemioterapia risulta essere il trattamento di scelta in pazienti anziani con malattia limitata (67).

Questi dati suggeriscono l'opportunità di considerare il trattamento chemioterapico come trattamento di elezione del carcinoma polmonare a piccole cellule anche nella popolazione anziana, per quanto non vi sia uno standard (**Livello di evidenza III – Grado di raccomandazione C**).

Un recente studio di fase II randomizzato a due stadi dimostra che l'associazione di cisplatino ed etoposide a dosi piene con l'impiego in profilassi di G-CSF in pazienti di età ≥ 70 anni affetti da microcitoma risulta attiva e fattibile, mentre dosi ridotte dello stesso regime si rivelano associate a risultati terapeutici inferiori (68).

Pertanto nei pazienti anziani in buone condizioni generali, funzionalmente indipendenti, l'associazione chemioterapica con platino ed etoposide, supportata da terapia di supporto, includente l'impiego di fattori di crescita per minimizzare la tossicità e consentire l'impiego di dosi piene dovrebbe essere considerato (**Livello di evidenza III – Grado di raccomandazione C**) (69).

Per pazienti con qualche dipendenza funzionale o con un certo grado di comorbidità associata, dati preliminari indicano che una monochemioterapia con il singolo agente carboplatino può conferire simili benefici rispetto a regimi di combinazione, a fronte di ridotta tossicità (69).

Al contrario una monochemioterapia con etoposide per via orale, nonostante dimostri una discreta attività nel trattamento di pazienti anziani affetti da microcitoma polmonare, non è risultata efficace al pari della combinazione, neppure in pazienti con scarso PS (**Livello di evidenza I – Grado di raccomandazione A**) (70,71).

Regimi chemioterapici standard nell'anziano possono pertanto essere considerati: CBDCA+VP-16 o CDDP+VP-16+G-CSF.

I dati derivanti da una meta-analisi dimostrano un moderato prolungamento della sopravvivenza nella malattia in fase limitata con l'impiego della radioterapia toracica ($5.4 \pm 1.4\%$ a 3 anni). Tale effetto di riduzione della mortalità del trattamento combinato chemio+radioterapia versus solo chemioterapia si è però dimostrato superiore nei pazienti giovani rispetto agli anziani ($p=0.01$) (**Livello di evidenza I – Grado di raccomandazione A**) (72,73).

Tuttavia, studi di fase II di combinazione chemio+radioterapia nell'anziano hanno prodotto risultati incoraggianti (OR 71-90%) (74). Un recente studio randomizzato di fase III dimostra che, a dispetto di: maggior calo ponderale, peggiore PS, aumentata tossicità polmonare e maggior numero di morti correlate al trattamento, la sopravvivenza non risulta essere statisticamente inferiore nei pazienti di età ≥ 70 anni vs i pazienti di età inferiore. Pertanto pazienti anziani cosiddetti "fit" affetti da microcitoma-malattia limitata possono beneficiare del trattamento combinato radio-chemioterapico con sopravvivenza relativamente favorevole a lungo termine (75).

I benefici del solo trattamento radiante risultano brevi, per il rapido sviluppo di malattia sistemica nella quota di pazienti riceventi solo trattamento locale (66).

Severe broncopneumopatie ostruttive possono costituire una controindicazione al trattamento radioterapico radicale laddove debbano essere irradiati ampi volumi. Un'adeguata valutazione della funzionalità respiratoria dovrebbe essere parte integrante della pianificazione del trattamento radiante in tutti i casi, indipendentemente dall'età.

Pazienti anziani con malattia limitata in risposta obiettiva completa dopo chemioterapia potrebbero essere considerati per ulteriore trattamento con radioterapia (Livello di evidenza II – Grado di raccomandazione B).

Il vantaggio della radioterapia profilattica dell'encefalo (diminuzione di incidenza di metastasi cerebrali a 3 anni e aumento di sopravvivenza a 3 anni pari al 5.4%) sembra essere indipendente dall'età (**Livello di evidenza I – Grado di raccomandazione A**) (76).

Studi clinici hanno però dimostrato segni di deterioramento neuropsicologico per cui il suo utilizzo in sottogruppi di pazienti a rischio come gli anziani potrebbe essere sconsigliato, anche in considerazione del vantaggio limitato (**Livello di evidenza IV – Grado di raccomandazione D**).

4.5 Carcinoma polmonare a piccole cellule – Malattia estesa

Per i pazienti anziani valgono le stesse considerazioni sopra esposte per la malattia limitata, associate, dato l'intento palliativo del trattamento in questo stadio di malattia, ad una ancora più accurata valutazione delle condizioni generali del paziente, attraverso una valutazione geriatrica multidimensionale e della sua aspettativa di vita (**Livello di evidenza IV – Grado di raccomandazione D**).

In uno studio di fase II l'associazione settimanale di docetaxel + gemcitabina in pazienti anziani (età ≥ 65 anni) o con ECOG PS = 2 affetti da microcitoma, malattia estesa, pur rivelandosi relativamente ben tollerata, ha dimostrato una modesta attività, in assenza di potenziali vantaggi rispetto gli approcci terapeutici standard, tanto da non venire raccomandata per ulteriori sviluppi (77).

Al contrario in un altro studio di fase II condotto in pazienti anziani con malattia estesa, considerati fragili per importante comorbidità, l'associazione vindesina + etoposide sembra meritevole di ulteriori studi in questo sottogruppo di pazienti, dimostrando il possibile impiego in regime ambulatoriale, un buon profilo di tossicità ed una buona qualità di vita con attività apparentemente non inferiore ai regimi considerati standard (78).

Infine uno studio giapponese randomizzato di fase III, volto ad analizzare il problema del trattamento standard del microcitoma in stadio esteso nei pazienti anziani (età ≥ 70 anni e PS = 0-2) e nel sottogruppo di pazienti con età < 70 anni ma con PS = 3, ha posto a confronto 2 schemi di CT: CBDCA+VP-16 vs CDDP – split doses – e VP-16. I risultati recentemente presentati rivelano che la combinazione CDDP+VP-16 è da considerare il trattamento standard nei pazienti anziani o a prognosi severa con microcitoma-malattia estesa, ma che CBDCA+VP-16 può rappresentare una valida alternativa: OR (73%), effetto palliativo sui sintomi, OS simili ($p = n.s.$) nei 2 bracci, piastrinopenia significativamente superiore nel braccio con CBDCA ($P < .01$) (**Livello di evidenza I – Grado di raccomandazione B**) (79).

5.FOLLOW-UP

Nessuna differenza rispetto al paziente giovane – adulto

6. RIFERIMENTI BIBLIOGRAFICI

1. Weinmann M, Jeremic B, Toomes H, Friedel G, Bamberg M. Treatment of lung cancer in the elderly. Part I: non-small cell lung cancer. *Lung Cancer* 2003; 39 (3): 233-53.
2. Parkin DM. Global cancer statistics in the year 2000. *Lancet Oncol* 2001; 2: 533-43.
3. Jemal A, Murray T, Samuels A et al. Cancer statistics, 2003. *CA Cancer J Clin* 2003; 53: 5-26.
4. Peake MD, Thompson S, Lowe D, Pearson MG. Ageism in the management of lung cancer. *Age Ageing* 2003; 32 (2): 171-7.
5. Tammemagi CM, Neslund-Dudas C, Simoff M, Kvale P. Impact of comorbidity on lung cancer survival. *Int J cancer* 2003; 103 (6): 792-802.
6. Yancik R, Ries LAG. Aging and cancer in America: Demographic and epidemiologic perspectives. *Hematol/Oncol Clin, N America* 2000;14: 17-24.
7. La Vecchia C, Lucchini F, Negri E et al. Cancer Mortality in the elderly, 1960-1998: a worldwide approach. *Oncology Spectrums* 2001; 2: 386-394.
8. Mahadevia PJ, Fleisher LA, Frick KD et al. Lung cancer screening with helical computed tomography in older adult smokers: a decision and cost-effectiveness analysis. *JAMA* 2003; 289: 313-322.
9. Diagnosis and management of lung cancer: ACCP Evidence-Based Guidelines. *Chest* 2003; 123 (1 suppl): 1s-337s.
10. Travis WD, Colby TD, Corrin B. Histologic typing of lung and pleural tumors – The World Health Organization (WHO) Classification of lung cancer 1999. Geneva, World Health Organization 1999
11. Mountain CF. Revisions in the International System for Staging Lung Cancer. *Chest* 111: 1710-1717, 1997.
12. Mountain CF, Dresler CM. Regional Lymph node classification for lung cancer staging *Chest* 1997; 111. 1718-1723.
13. Darling GE. Staging of the patient with small cell lung cancer. *Chest Surg. N Am.* 1997; 7:81-94.
14. Teeter SM, Holmes FF, McFarlan MJ. Lung carcinoma in the elderly population. Influence of histology on the inverse relationship of stage to age. *Cancer* 1987; 60: 1331-6.
15. de Rijke JM, Schouten LJ, ten Velde GP et al. Influence of age, comorbidity and performance status on the choice of treatment for patients with non-small cell lung cancer; results of a population-based study. *Lung Cancer* 2004 Nov;46(2):233-45.
16. Hotta K, Ueoka H, Kiura K et al. An overview of 48 elderly-specific clinical trials of systemic chemotherapy for advanced non-small cell lung cancer. *Lung Cancer* 2004 Oct;46(1):61-76.
17. Janssen-Heijnen ML, Smulders S, Lemmens VE et al. Effect of comorbidity on the treatment and prognosis of elderly patients with non-small cell lung cancer. *Thorax* 2004 Jul;59(7):602-7.
18. Rostad H, Naalsund A, Strand TE et al. Results of pulmonary resection for lung cancer in Norway, patients older than 70 years. *Eur J Cardiothorac Surg* 2005 Feb;27(2):325-8.
19. Wiener DC, Argote-Greene LM, Ramesh H et al. Choices in the management of asymptomatic lung nodules in the elderly. *Surg Oncol.* 2004 Dec;13(4):239-48.

20. Ramesh HS, Pope D, Gennari R, Audisio RA. Optimising surgical management of elderly patients with cancer. *World J Surg Oncol* 2005 Mar 23;3(1):17.
21. Fukuse T, Satoda N, Hijiya K, Fujinaga T. Importance of a comprehensive geriatric assessment in prediction of complications following thoracic surgery in elderly patients. *Chest* 2005 Mar;127(3):886-91.
22. Dexter EU, Jahangir N, Kohman LJ. Resection for lung cancer in the elderly patient. *Thorac Surg Clin* 2004 May;14(2):163-71.
23. Jaklitsch MT, Pappas-Estocin A, Bueno R. Thoracoscopic surgery in elderly lung cancer patients. *Crit Rev Oncol Hematol* 2004 Feb;49(2):165-71.
24. Noordijk EM, Poest CE, Hermans J, Wever AM, Leer JW. Radiotherapy as an alternative to surgery in elderly patients with resectable lung cancer. *Radiother Oncol* 1988; 13 (2): 83-9.
25. Okamoto T, Maruyama R, Shoji F et al. Clinical patterns and treatment outcome of elderly patients in clinical stage IB/II non-small cell lung cancer. *J Surg Oncol* 2004 Sep 1;87(3):134-8.
26. PORT Meta-analysis Trialists Group. Postoperative radiotherapy in non-small-cell lung cancer: Systematic review and meta-analysis of individual patient data from nine randomized controlled trials. *Lancet* 1998;352:257-63.
27. Waller D, Peake MD, Stephens RJ et al. Chemotherapy for patients with non-small cell lung cancer. The surgical setting of the Big Lung Trial. *Eur J Cardiothorac Surg* 2004;26: 173-182.
28. Scagliotti GV, Fossati R, Torri V et al. Randomized study of adjuvant chemotherapy for completely resected stage I, II or IIIA non-small-cell lung cancer. *J Natl Cancer Inst* 2003; 95: 1422-1424.
29. The International Adjuvant Lung Cancer Trial Collaborative Group. Arriagada R, Bergman B, Dunant A et al. Cisplatin-based adjuvant chemotherapy in patients with completely resected non-small-cell lung cancer. *N Engl J Med* 2004;350: 351-360.
30. Hotta K, Matsuo K, Ueoka H et al. Role of adjuvant chemotherapy in patients with resected non-small-cell lung cancer: reappraisal with a meta-analysis of randomized controlled trials. *J Clin Oncol* 2004;22:3860-3867.
31. Douillard J-Y, Rosell R, Delena M et al. ANITA: Phase III adjuvant vinorelbine and cisplatin versus observation in completely resected (stage I-III) non-small-cell lung cancer patients: Final results after 70-month median follow-up. On behalf of the Adjuvant Navelbine International Trialist Association. *Proc Am Soc Clin Oncol* 2005;23 (abstr. 7013).
32. Rosell R, Gómez-Codina J, Camps C et al. A randomized trial comparing preoperative chemotherapy plus surgery with surgery alone in patients with non-small cell lung cancer. *N Engl J Med* 1994;330:153-8.
33. Pisters K, Vallieres E, Bunn P et al. SWOG 9900: A phase III trial of surgery alone or surgery plus preoperative paclitaxel/carboplatin chemotherapy in early stage non-small-cell lung cancer: Preliminary results. *Proc Am Soc Clin Oncol* 2005;23 (abstr. 7012).
34. Gridelli C, Maione P, Rossi A et al. Treatment of locally advanced non-small cell lung cancer in the elderly. *Curr Opin Oncol* 2005 Mar;17(2):130-4.
35. Hayakawa K, Mitsuhashi N, Katano S et al. High-dose radiation therapy for elderly patients with inoperable or unresectable non-small cell lung cancer. *Lung Cancer* 2001; 32: 81-88.
36. D'Angelillo RM, Trodella L, Ramella S et al. Neoadjuvant chemoradiotherapy followed by surgery in elderly patients with locally advanced non-small-cell

- lung cancer: Analysis of feasibility, toxicity and factors predicting surgical resection and survival. *Proc Am Soc Clin Oncol* 2004;23 (abstr. 7167).
37. Atagi S, Kawahara M, Tamura T et al. Standard thoracic radiotherapy with or without concurrent daily low-dose carboplatin in elderly patients with locally advanced non-small cell lung cancer: a phase III trial of the Japan Clinical Oncology Group (JCOG9812). *Jpn J Clin Oncol* 2005 Apr;35(4):195-201.
 38. Zimmermann FB, Molls M, Jeremic B. Treatment of locally advanced and metastatic non-small cell lung cancer in the elderly. *Hematol Oncol Clin North Am* 2004 Feb;18(1):203-13.
 39. Non-Small Cell Lung Cancer Collaborative Group. Chemotherapy in non-small cell lung cancer: A meta-analysis using updated data on individual patients from 52 randomized clinical trials. *BMJ* 1995, 311:899-909.
 40. Le Chevalier T, Scagliotti G, Natale R et al. Efficacy of gemcitabine plus platinum chemotherapy compared with other platinum containing regimens in advanced non-small-cell lung cancer: a meta-analysis of survival outcomes. *Lung Cancer* 2005;47: 69-80.
 41. Honecker F, Wedding U, Bokemeyer C. Chemotherapy in elderly patients with advanced lung cancer. Part II: Treatment of non-small cell lung cancer (NSCLC). *Onkologie* 2004 Dec;27(6):583-8.
 42. Gridelli C, Aapro M, Ardizzoni A et al. Treatment of advanced non-small-cell lung cancer in the elderly: results of an international expert panel. *J Clin Oncol* 2005 May 1;23(13):3125-37.
 43. Langer CJ, Manola J, Bernardo P et al. Cisplatin-based therapy for elderly patients with advanced non-small-cell lung cancer: implications of Eastern Cooperative Oncology Group 5592, a randomized trial. *J Natl Cancer Inst* 2002; 94: 173-81.
 44. Hutchins LF, Unger JM, Crowley JJ et al. Underrepresentation of patients 65 years of age or older in cancer-treatment trials. *New Engl J Med* 1999, 341: 2061-7.
 45. Lewis JH, Kilgore ML, Goldman DP et al. Participation of patients 65 years of age or older in cancer clinical trials. *J Clin Oncol* 2003; 21: 1383-9.
 46. Perrone F, Gallo C, Gridelli C. Re: Cisplatin-based therapy for elderly patients with advanced non-small-cell lung cancer: implications of Eastern Cooperative Oncology Group 5592, a randomized trial. *J Natl Cancer Inst* 2002; 94: 1029-30.
 47. Elderly Lung Cancer Vinorelbine Italian Study Group. Effects of vinorelbine on quality of life and survival of elderly patients with advanced non-small-cell lung cancer. *J Natl Cancer Inst* 1999; 91: 66-72.
 48. Martin C, Ardizzoni A, Rosso R. Gemcitabine: safety profile and efficacy in non small cell lung cancer unaffected by age. *Aging* 1997; 9: 297-303.
 49. Shepherd FA, Abratt RP, Anderson H, Gatzemeier U, Anglin G, Iglesias J. Gemcitabine in the treatment of elderly patients with advanced non-small cell lung cancer. *Semin Oncol* 1997; 24 (2 Suppl 7): S7-50-S7-55
 50. Ricci S, Antonuzzi A, Galli L, Tibaldi C et al. Gemcitabine monotherapy in elderly patients with advanced non-small cell lung cancer: a multicenter phase II study. *Lung Cancer* 2000; 27: 75-80.
 51. Altavilla G, Adamo V, Buemi B et al. Gemcitabine as single agent in the treatment of elderly patients with advanced non small cell lung cancer. *Anticancer Res* 2000; 20: 3675-8.
 52. Gridelli C, Perrone F, Gallo C et al for the MILES Investigators. Chemotherapy for elderly patients with advanced non-small-cell lung cancer:

- the Multicenter Italian Lung Cancer in the Elderly Study (MILES) phase III randomized trial. *J Natl Cancer Inst* 2003; 95: 362-72.
53. Lilenbaum RC, Herndon JE, List MA et al. Single-agent versus combination chemotherapy in advanced non-small-cell lung cancer: the cancer and leukemia group B (study 9730). *J Clin Oncol* 2005 Jan 1;23(1):190-6.
 54. Feliu J, Martin G, Madronal C et al. Combination of low-dose cisplatin and gemcitabine for treatment of elderly patients with advanced non-small-cell lung cancer. *Cancer Chemother Pharmacol* 2003; 52: 247-252.
 55. Maestu I, Gomez-Aldaravi L, Torregrosa MD et al. Gemcitabine and low dose carboplatin in the treatment of elderly patients with advanced non-small-cell lung cancer. *Lung Cancer* 2003; 42: 345-354.
 56. Pfister DG, Johnson DH, Azzoli CG et al. American Society of Clinical Oncology treatment of unresectable non-small-cell lung cancer guideline: Update 2003. *J Clin Oncol* 2004;22: 330-353.
 57. Takigawa N, Segawa Y, Kishino D et al. Clinical and pharmacokinetic study of docetaxel in elderly non-small-cell lung cancer patients. *Cancer Chemother Pharmacol* 2004 Sep;54(3):230-6.
 58. Kanard A, Jatoi A, Castillo R et al. Oral vinorelbine for the treatment of metastatic non-small cell lung cancer in elderly patients: a phase II trial of efficacy and toxicity. *Lung Cancer* 2004 Mar;43(3):345-53.
 59. Puozzo C, Gridelli C. Non-small-cell lung cancer in elderly patients: influence of age on vinorelbine oral pharmacokinetics. *Clin Lung Cancer* 2004 Jan;5(4):237-42.
 60. Gridelli C; Manegold C; Mali P et al. Oral vinorelbine given as monotherapy to advanced, elderly NSCLC patients: a multicentre phase II trial. *Eur J Cancer* 2004 Nov;40(16):2424-31.
 61. Okamoto I, Moriyama E, Fujii S et al. Phase II study of carboplatin-paclitaxel combination chemotherapy in elderly patients with advanced non-small cell lung cancer. *Jpn J Clin Oncol* 2005 Apr;35(4):188-94.
 62. Pereira JR, Martins SJ, Nikaedo SM, Ikari FK. Chemotherapy with cisplatin and vinorelbine for elderly patients with locally advanced or metastatic non-small-cell lung cancer (NSCLC). *BMC Cancer* 2004 Sep 29;4(1):69.
 63. Sandler AB, Gray R, Brahmer J et al. Randomized phase II/III trial of paclitaxel (P) plus carboplatin (C) with or without bevacizumab (NSC # 704865) in patients with advanced non-squamous non-small cell lung cancer (NSCLC): an Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) Trial - E4599. *Proc Am Soc Clin Oncol* 2005: abstr. 4.
 64. Hanna N, Shepherd FA, Fossella FV et al. Randomised phase III trial of pemetrexed versus docetaxel in patients with non-small-cell lung cancer previously treated with chemotherapy. *J Clin Oncol* 2004;22:1589-1597
 65. Siu LL, Sheperd FA, Murray N, Feld R, Pater J, and Zee B. Influence of age on the treatment of limited-stage small-cell lung cancer. *J Clin Oncol* 14: 821-8, 1996.
 66. Shepherd FA, Amdemichael E, Evans WK et al. Treatment of small cell lung cancer in the elderly. *J Am Geriatr Soc* 1994; 42: 64-70.
 67. Sekine I, Yamamoto N, Kunitoh H et al. Treatment of small cell lung cancer in the elderly based on a critical literature review of clinical trials. *Cancer Treat Rev* 2004 Jun;30(4):359-68.
 68. Ardizzoni A, Favaretto A, Boni L et al. Platinum-etoposide chemotherapy in elderly patients with small-cell lung cancer: results of a randomized multicenter phase II study assessing attenuated-dose or full-dose with

- lenograstim prophylaxis--a Forza Operativa Nazionale Italiana Carcinoma Polmonare and Gruppo Studio Tumori Polmonari Veneto (FONICAP-GSTPV) study. *J Clin Oncol* 2005 Jan 20;23(3):569-75.
69. Honecker F, Wedding U, Bokemeyer C. Chemotherapy in elderly patients with advanced lung cancer. Part I: General aspects and treatment of small cell lung cancer (SCLC). *Onkologie* 2004 Oct;27(5):500-5.
 70. Carney DN et al. Single-agent oral etoposide for elderly small-cell lung cancer patients. *Semin Oncol* 17 (1 Suppl 2): 49-53, 1990
 71. Medical Research Council Lung Cancer. Comparison of oral etoposide and standard intravenous multidrug chemotherapy for small cell lung cancer: a stopped multicentre randomised trial. *Lancet* 1996; 348: 563-6.
 72. Pignon JP, Arriagada R, Ihde DC et al. A meta-analysis of thoracic radiotherapy for small cell lung cancer. *N Engl J Med* 327: 1618-24, 1992.
 73. Sorensen JB, Hansen HH. Recent advances in diagnosis and treatment of small cell and non-small cell lung cancer. *Current Opinion in Oncology* 1994; 6: 162-70.
 74. Murray N. Abbreviated treatment for elderly, infirm, or non compliant patients with limited-stage small-cell lung cancer. *J Clin Oncol* 16: 3323-28, 1998.
 75. Schild SE, Stella PJ, Brooks BJ et al. Results of combined-modality therapy for limited-stage small cell lung carcinoma in the elderly. *Cancer* 2005 Jun 1;103(11):2349-54.
 76. 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* 341: 476-84, 1999.
 77. Hainsworth JD, Carrell D, Drengler RL et al. Weekly combination chemotherapy with docetaxel and gemcitabine as first-line treatment for elderly patients and patients with poor performance status who have extensive-stage small cell lung carcinoma: a Minnie Pearl Cancer Research Network phase II trial. *Cancer* 2004 Jun 1;100(11):2437-41.
 78. Bonn O, Schmidt-Wolf G, Risse F et al. Vindesine and etoposide: A practical and well-tolerated therapy for elderly patients or patients in reduced clinical condition with extensive-stage small-cell lung cancer (SCLC). *Med Sci Monit* 2005 Feb;11(2):PI19-21.
 79. Okamoto H, Watanabe K, Kunikane H et al. Randomized phase III trial of carboplatin (C) plus etoposide (E) vs. split doses of cisplatin (P) plus etoposide (E) in elderly or poor-risk patients with extensive disease small cell lung cancer (ED-SCLC): JCOG9702. *Proc Am Soc Clin Oncol* 2005: abstr. N. 7010.

LINEE GUIDA PROSTATA

INDICE

<i>1 Epidemiologia e screening</i>	<i>Pag. 2</i>
1.12 Incidenza e mortalità	Pag. 2
1.13 Screening	Pag. 2
<i>2 Istologia e classificazione</i>	<i>Pag. 2</i>
2.1 Classificazione istologica	Pag. 2
2.2 Stadiazione	Pag. 2
<i>3 Prognosi</i>	<i>Pag. 3</i>
<i>4 Trattamento</i>	<i>Pag. 3</i>
4.1 Malattia localizzata	Pag. 3
4.2 Malattia avanzata	Pag. 4
4.3 Recidiva	Pag. 5
5 Follow up	<i>Pag. 6</i>
6 Riferimenti bibliografici	Pag. 6

1. EPIDEMIOLOGIA E SCREENING

- **1.1. INCIDENZA E MORTALITA'**

L'incidenza e la mortalità del tumore della prostata nei paesi dell'Unione Europea sono di 65 e 26/100.000 casi/anno rispettivamente. L'età media alla diagnosi è di 71 anni. Il tumore della prostata è il primo tumore nel maschio per incidenza nell'Europa Occidentale e del Nord. Si stima che solo il 10% dei tumori abbiano rilievo clinico nella loro progressione.

- **1.2. SCREENING^{1,2}**

Non raccomandato nei soggetti asintomatici.

Livello di evidenza II, grado di raccomandazione B

L'uso di esplorazione rettale, PSA e/o ecotomografia prostatica in soggetti asintomatici è tuttora controverso, non essendo stato dimostrato un vantaggio in sopravvivenza. Senza dubbio l'utilizzo di PSA ed ecotomografia transrettale aumentano i casi diagnosticati. Tuttavia, si deve considerare che una parte di questi non avrebbero avuto rilevanza clinica, la morbidità associata alla diagnosi e relativo trattamento ed il costo delle indagini di screening.

L'uso del PSA e dell'ecotomografia, dovrebbero essere limitati ai soggetti che presentano sintomi urinari.

2. ISTOLOGIA E STADIAZIONE

2.1 CLASSIFICAZIONE ISTOLOGICA^{3,4}

Oltre il 95% dei tumori sono Adenocarcinomi. Il grado di differenziazione e la presenza di alterazioni nel processo di crescita cellulare, correlano con il rischio di disseminazione metastatica e morte. All'osservazione al microscopio, il grado di differenziazione è estremamente variabile da un campo all'altro. Il sistema classificativo più utilizzato (Gleason) tiene conto del grado di variabilità presente nel materiale bioptico. Tale grado può essere espresso in maniera accurata ed affidabile su materiale bioptico ottenuto con ago sottile mediante puntura transrettale. Tale tecnica appare oggi raccomandabile per sensibilità e basso rischio di complicanze. Il grading secondo Gleason (o WHO) è parte essenziale dell'indagine.

2.2. STADIAZIONE

Raggruppamento in Stadi

I sistemi di stadiazione sono quelli del "Jewett system" (stadio A - D) e dell'American Joint Committee on Cancer (AJCC) e dell'International Union Against Cancer rivisto e adottato dal sistema TNM che considera anche il PSA⁵⁻⁷.

Stadiazione

Ecotomografia transrettale, PSA, creatinina e fosfatasi alcalina. La sede più frequente di metastasi è l'osso. La scintigrafia ossea è l'indagine raccomandata, la RMN è più sensibile ma appare di difficile applicazione.

Il valore della dissezione dei linfonodi pelvici è controverso. Viene raccomandato nei pazienti sottoposti a prostatectomia radicale retropubica. Al contrario non

appare giustificato in pazienti con PSA<20 µg/l e basso indice di Gleason, sottoposti a prostatectomia radicale perineale, specie se con tumore non palpabile e riscontrato solamente all'indagine ecotomografica.⁸

3. PROGNOSI

- La sopravvivenza a 10 anni del paziente con malattia ben differenziata e localizzata alla prostata è del 90-94% indipendentemente dalla modalità terapeutica.
- Lo stadio, il grado di differenziazione secondo Gleason, l'età, la presenza di comorbidità e di condizioni età correlate, il PSA, la fosfatasi alcalina e la creatinina sono fattori prognostici.

4. TRATTAMENTO

4.1 Malattia localizzata (stadio I- II)

Non esiste un consenso generale sul trattamento standard. La decisione terapeutica si basa su stadio, grado di differenziazione, età del paziente, comorbidità e condizioni età correlate. Il paziente deve essere informato dei vantaggi e dei possibili effetti collaterali per le diverse opzioni terapeutiche.

Per quanto riguarda le complicanze da prostatectomia, uno studio prospettico randomizzato mette in evidenza la maggiore frequenza di incontinenza urinaria (49% vs 21%) e impotenza (80% vs 45%) nei pazienti sottoposti a prostatectomia rispetto ai pazienti in osservazione. (9) (*Livello di evidenza I C*)

In un altro studio su 1291 pazienti (Prostate Cancer Outcomes Study) sottoposti a prostatectomia radicale, viene riportato un buon controllo urinario nel 39% dei pazienti e problemi di continenza nel restante 61%, compresi 8.4% di pazienti con incontinenza frequente o totale. In questo studio, il 59.9% dei pazienti aveva complicanze erettili (65.6% dei pazienti trattati con chirurgia "non nerve sparing", 58.6% con chirurgia "nerve sparing" unilaterale e 56% con "nerve sparing" bilaterale)(10).

In una survey del registro SEER degli Stati Uniti sono state confrontate le curve di sopravvivenza di 24000 pazienti trattati con prostatectomia radicale con 20000 pazienti in osservazione o sottoposti a trattamento dopo progressione di malattia.

I dati evidenziano che esiste un vantaggio a favore della prostatectomia solo per i pazienti con tumori scarsamente differenziati e con maggiore aspettativa di vita. (11)(*Livello di evidenza III B*)

Uno studio randomizzato chirurgia verso osservazione su 698 pazienti con tumori T1b, T1c e T2, N0, ha evidenziato una minore mortalità tumore specifica nel braccio operato (4.6 vs 8.9%) ma una analoga mortalità per ogni causa dopo 6 anni di follow up.(12) (*Livello di evidenza I B*)

Le complicanze della radioterapia sono correlate alla modalità del trattamento. Gli effetti collaterali della radioterapia conformazionale rispetto al trattamento convenzionale a dosi simili sono state confrontate in uno studio randomizzato che non ha evidenziato nessuna differenza breve e medio termine per quanto riguarda gli effetti collaterali gravi (da richiedere ospedalizzazione), sintomi urinari e nel controllo locale e nella sopravvivenza a

5 anni. Al contrario il trattamento conformazionale è risultato superiore nell'incidenza di proctiti (37 vs. 56%, $p=0.004$) (13). Gli effetti collaterali più frequenti sono: cistite, proctite e più raramente enterite.

La radioterapia convenzionale nei pazienti con T1b, T2 permette di ottenere un controllo locale dell'85-90% e nei T3 del 65%. Uno studio di fase II randomizzato ha evidenziato il vantaggio di alte dosi di RT (14) ottenibili però solo con tecnica 3D o con modulazione di intensità (IMRT). (*Livello di evidenza II A*)

Opzioni terapeutiche:

- **Follow up senza terapia:** indicato in pazienti asintomatici, >70 anni e/o comorbidità e tumore di grado G1 e G2
- **Chirurgia (prostatectomia radicale, per via retropubica o perineale):** indicata in pazienti <70 anni, in buone condizioni generali e malattia confinata alla prostata.
- **La dissezione dei linfonodi pelvici non viene raccomandata in pazienti con tumori piccoli e ben differenziati (positività linfonodale <20 %).**
- **Radioterapia esterna, esterna conformazionale, brachiterapia:** indicata in pazienti con malattia localizzata alla prostata e/o ai tessuti adiacenti. (Stadio I- III).

4.2 Malattia avanzata (Stadio III- IV)

La scelta terapeutica dipende dall'età, dai sintomi (ostruzione urinaria, dolore osseo), dalle comorbidità e dall'interessamento linfonodale.

Nei tumori T4, N0, M0 o ogni T, N1-3, M0, l'aggiunta della terapia ormonale al trattamento radioterapico migliora la sopravvivenza a 5 anni (15).

Uno studio del Radiation Therapy Oncology Group (RTOG, Protocol 85-31) ha dimostrato un vantaggio in termini di controllo locale e sopravvivenza per pazienti con malattia localmente avanzata, sottoposti a terapia con goserelin dopo terapia radiante. (16) (*Livello di evidenza I, Grado di raccomandazione A*).

Il trattamento ormonale è la terapia di scelta per la malattia avanzata. Il trattamento immediato di pazienti con tumore localmente avanzato o metastatico asintomatico è superiore rispetto al trattamento a progressione in termini di sopravvivenza globale, tumore specifica e complicanze ossee (17) (*Livello di evidenza I, Grado di raccomandazione A*).

La castrazione ottenuta mediante analoghi LHRH, presenta uguale efficacia, è meglio tollerata rispetto alla terapia con estrogeni o chirurgica ed è oggi la terapia più utilizzata. L'aggiunta dell'antiandrogeno (per antagonizzare gli androgeni prodotti dalla ghiandola surrenale dopo castrazione), all'LHRH è controversa. Una metaanalisi su 8275 pazienti e 27 studi randomizzati, non ha evidenziato un vantaggio in sopravvivenza del trattamento combinato rispetto al solo LHRH analogo (25.4 vs 23.6%) (18) (*Livello di evidenza I, Grado di raccomandazione A*). Va sottolineato che in questa metaanalisi la differenza a favore del blocco androgenico totale è significativa quando si considerino solamente i pazienti trattati con antiandrogeni non steroidei (nilutamide, flutamide) (27.6 vs 24.7% $p=0.05$) (19).

4.3 Recidiva

Radioterapia:

- **Indicata nelle progressioni locali dopo sola chirurgia.**

Chirurgia:

- **Indicata in pazienti selezionati con progressione locale dopo radioterapia.**

Ormonoterapia:

- **Indicata in pazienti in progressione dopo terapia locale, con malattia disseminata.**
- **Dopo progressione alla prima linea di terapia ormonale, le risposte obiettive al trattamento di seconda linea sono rare e la sopravvivenza mediana varia dai 6 ai 18 mesi, a secondo che venga calcolata dalla comparsa di sintomi, riscontro di nuove lesioni o aumento del PSA. In questi casi la terapia raccomandata nei pazienti in trattamento con LHRH analogo e antiandrogeno è la sospensione dell'antiandrogeno, nei pazienti che non hanno in precedenza ricevuto trattamento con antiandrogeno è l'aggiunta dell'antiandrogeno (19).**

Chemioterapia:

Nei pazienti ormonorefrattari.

- **Lo studio randomizzato di Tannok del 1996 di confronto tra Mitoxantrone + Prednisone verso solo Prednisone, mostrava un vantaggio del mitoxantrone solo nella riduzione dei sintomi e di livelli di PSA e non nella sopravvivenza. (20)**
- **Due recenti studi randomizzati mettono in evidenza la superiorità del Docetaxel trisettimanale rispetto al Mitoxantrone in termini di risposte obiettive, sopravvivenza globale e qualità di vita. (21-22) (Livello di evidenza I A)**

Nell'anziano tali farmaci vanno utilizzati tenendo conto della tossicità

5. Follow-up

L'uso del PSA è raccomandato.

6. RIFERIMENTI BIBLIOGRAFICI

1. Krahn M.D., Mahoney J.E., Eckman M.H., et al. Screening for prostate cancer. A decision analytic view. JAMA 272: 773-780, 1994
2. Catalona W.J., Smith D.S., Ratliff T.L., et al. Measurement of prostate-specific antigen in serum as a screening test for prostate cancer. NEJM 324: 1156-1161, 1991
3. Gleason D.F., Mellinger G.T. Prediction of prognosis for prostatic adenocarcinoma by combined histological grading and clinical staging. J Urol 111: 58-64, 1974
4. Desmond P.M., Clark J., Thompson I.M., et al. Morbidity with contemporary prostate biopsy. J. Urol 150: 1425-1426, 1993.
5. Jewett H.T. The present status of radical prostatectomy for stages A and B prostatic cancer. Urol Clin North Am. 2: 105-124, 1975.
6. Prostate. In: American Joint Committee on Cancer:AJCC Cancer Staging Manual. 5th ed. Philadelphia, Pa: Lippincott-Raven Publishers, 1997, pp219-224.
7. Montie J.E. Staging of prostate cancer: current TNM classification and future prospects for prognostic factors. Cancer 75 (7 suppl.) : 1814-1818, 1995.
8. Daniels G.F., McNeal J.E., Stamey T.A. Predictive value of contralateral biopsies in unilaterally palpable prostate cancer. J Urol 147: 870-874, 1992.

9. Fowler F.J., Barry M.J., Lu-Yao G. et al., Patient-reported complications and follow-up treatment after radical prostatectomy. The National Medicare experience: 1988-1990 (updated 1993). *Urology* 42(6): 622-629, 1993.
10. Stanford J.L., Feng Z., Hamilton A.S., et al. Urinary and sexual function after radical prostatectomy for clinically localized prostate cancer: the Prostate Cancer Outcomes Study. *JAMA* 283 (3): 354-360, 2000.
11. Dearnaley D.P., Khoo V.S., Norman A.R., et al. Comparison of radiation side-effects of conformal and conventional radiotherapy in prostate cancer: a randomised trial. *Lancet* 353 (9149): 267-272, 1999.
12. Potosky A.L., Legler J., Albertsen P.C., et al. : Health outcomes after prostatectomy or radiotherapy for prostate cancer: results from the Prostate Cancer Outcomes Study. *J Natl Cancer Inst.* 92 (19): 1582- 1592, 2000.
13. Holmberg L., Bill-Axelson A., Helgesen F., et al. Scandinavian Prostatic Cancer Group Study Number 4: a randomized trial comparing radical prostatectomy with watchful waiting in early prostate cancer. *N. Engl. J. Med.* 347 (11): 781-789, 2002.
14. Seidenfeld J., Samson D.J., Aronson N., et al. Relative effectiveness and cost-effectiveness of methods of androgen suppression in the treatment of advanced prostate cancer. *EvidRep. Technol. Assess (Summ)* (4): I-x, 1-246, I1-36, passim, 1999.
15. Messing E.M., Manola J., Sarosdy M., et al. Immediate hormonal therapy compared with observation after radical prostatectomy and pelvic lymphadenectomy in men with node-positive prostate cancer. *N.Engl.J.Med.* 341 (24): 1781-1788, 1999.
16. Immediate versus deferred treatment for advanced prostatic cancer: initial results of the Medical Research Council Trial. The Medical Research Council Prostate Cancer Working Party Investigators Group. *Br. J. Urol.* 79 (2): 235-246, 1997.
17. Maximum androgen blockade in advanced prostate cancer: an overview of the randomised trials. Prostate Cancer Trialists Collaborative Group. *Lancet* 355 (9214): 1491-1498, 2000.
18. Sartor O., Cooper M., Weinberger M., et al. Surprising activity of flutamide withdrawal, when combined with aminoglutethimide, in treatment of hormone refractory prostate cancer. *J. Natl. Cancer Inst.* 86 (3): 222-227, 1994.
- 19.

LINEE GUIDA VESCICA

INDICE

<i>1 Epidemiologia e screening</i>	<i>Pag. 2</i>
1.1 Incidenza e mortalità	Pag. 2
1.2 Fattori di rischio	Pag. 2
1.3 Screening	Pag. 2
<i>2 Istologia e stadiazione</i>	<i>Pag. 2</i>
<i>3 Prognosi</i>	<i>Pag. 2</i>
<i>4 Trattamento</i>	<i>Pag. 2</i>
4.1 Trattamento Stadio I	Pag. 2
4.2 Trattamento Stadio II e III	Pag. 3
4.3 Trattamento Stadio IV	Pag. 5
5 Follow up	Pag. 5
6 Riferimenti bibliografici	<i>Pag. 6</i>

1. EPIDEMIOLOGIA E SCREENING

- **1.1. INCIDENZA E MORTALITA'**

L'incidenza del cancro della vescica negli USA è annualmente pari a 56.500 nuovi casi, in Europa a 23 casi/100.000/anno. Fatta eccezione per le forme

superficiali, più frequenti nei giovani, l'incidenza aumenta con l'età: i tassi di incidenza raddoppiano tra i soggetti con > 70 anni rispetto a quelli di età compresa tra 55-69 anni e sono 15-20 volte maggiori rispetto ai soggetti di 30-54 anni. Il maggior numero di tumori della vescica è infatti atteso nella fascia di età 65-74 anni; l'età mediana alla diagnosi è di 69 anni per gli uomini e di 71 per le donne (1).

La mortalità negli USA (2002) è stata di 12.400 casi; nell'Unione Europea è di 10 casi/100.000/anno.

- **1.2. FATTORI DI RISCHIO**

Nessuna differenza rispetto alla popolazione generale

- **1.3. SCREENING**

Nessuna differenza rispetto alla popolazione generale (2).

2. ISTOLOGIA E STADIAZIONE

Nessuna differenza rispetto al paziente giovane – adulto, sia per quanto riguarda la classificazione istologica secondo WHO, sia per quanto riguarda la stadiazione TNM (1997).

3. PROGnosi

Malattia superficiale (75% dei casi): sopravvivenza a 5 anni 85%.

Malattia localizzata (20% dei casi): sopravvivenza a 5 anni 45%.

Malattia localmente avanzata (oltre la parete vescicale o ai linfonodi): sopravvivenza a 5 anni 4-35%.

Malattia metastatica (5% dei casi): sopravvivenza a 5 anni 10% (mediana 6-9 mesi)

(3,4).

Tra i fattori prognostici legati all'ospite:

Età	Prognosi migliore in età più precoce (specie se prima della V decade), oltre ad essere più spesso malattia superficiale
PS	Correla con l'efficacia della polichemioterapia (5)

4. TRATTAMENTO

Principi generali

Il tipo di trattamento dipende dallo stadio e dal comportamento istologico.

4.1 Trattamento Stadio I

La resezione transuretrale rappresenta il trattamento di scelta, ma deve essere associata ad attenta sorveglianza. Il laser, così come la terapia fotodinamica, hanno lo svantaggio di non consentire l'esecuzione dell'esame istologico. La terapia intravesicale con BCG o chemioterapici può essere impiegata in pazienti con tumori superficiali recidivanti. Nessun agente chemioterapico si è rivelato superiore agli altri, mentre per il BCG si dimostra anche la capacità di ritardare la progressione di stadio del tumore, ridurre la necessità di cistectomia e migliorare la sopravvivenza globale (Livello di evidenza I – Grado di raccomandazione A) (6).

La cistectomia radicale o la radioterapia con intento curativo è limitata ai casi di tumori ad alto rischio (recidivanti, multifocali, estesi, scarsamente differenziati o

associati a carcinoma in situ, malattia non più controllabile endoscopicamente) e a quelli non responsivi al BCG.

4.2 Trattamento Stadio II e III

La cistectomia radicale con o senza dissezione dei linfonodi pelvici (quest'ultima di recente fortemente raccomandata) è considerata il trattamento standard (Livello di evidenza I – Grado di raccomandazione A) (7,8).

Gli elevati tassi di mortalità legati a questo approccio chirurgico aggressivo sono drasticamente ridotti (< 2% nelle casistiche più recenti), così come recentemente osservato anche nella fascia di età avanzata (> 75 anni) (< 4,5%); la cistectomia radicale appare pertanto indicata in pazienti anziani con aspettativa di vita > 2 anni (9).

In una recente revisione di pazienti sottoposti a cistectomia radicale allo scopo di confrontare la sopravvivenza nelle varie fasce di età (<60; 60-69; 70-79; \geq 80anni), rispetto ai pazienti più giovani gli anziani risultavano affetti da tumori con caratteristiche patologiche simili (frequenza di carcinoma in situ, malattia ad alto grado, stato di p53, positività linfonodale), ma si presentavano con stadio patologico di malattia più avanzato, avevano una inferiore probabilità di essere sottoposti a chemioterapia adiuvante e mostravano peggiori tassi di sopravvivenza libera da malattia (10).

La qualità di vita è ampiamente migliorata negli ultimi 15 anni, grazie a tecniche quali la cistoprostatectomia “nerve sparing” e il confezionamento di reservoir intestinali, che consentono di ridurre il rischio di impotenza ed incontinenza urinaria.

La resezione transuretrale è limitata a casi selezionati: se il coinvolgimento muscolare è relativamente piccolo, la TUR è mezzo eccellente di controllo, ottenendo una sopravvivenza a 5 anni del 55%, paragonabile alla cistectomia radicale e alla radioterapia. Negli altri casi la sola resezione transuretrale dovrebbe essere proposta solo a pazienti in scadenti condizioni generali e/o età molto avanzata (9).

La cistectomia parziale è indicata per ottenere il massimo controllo locale col minimo disagio, anche se l'utilità è controversa (11).

In particolare nel paziente geriatrico il giudizio chirurgico sull'operabilità si fonda sullo stato cardiovascolare e polmonare del paziente. In tale ambito va considerato il fatto che negli ultimi anni l'atteggiamento è cambiato, in particolare nei confronti dei soggetti più anziani. Infatti alcuni studi hanno confermato che la procedura è sicura anche nell'anziano 'fragile' ad alto rischio, con morbilità accettabile (12-15); va quindi superata la riluttanza sull'età che da sola non è più controindicazione alla chirurgia radicale, poiché ogni ritardo può compromettere il controllo del cancro vescicale. Una recente analisi sui benefici a lungo termine della cistectomia radicale in pazienti anziani con significativa comorbidità ed elevato rischio operatorio (età \geq 75 anni – ASA \geq 3) conferma la sicurezza (nessuna morte osservata nel peri-operatorio) e l'efficacia del trattamento di scelta anche in questa sotto-categoria di pazienti, che ottenevano palliazione dei sintomi, controllo locale e sopravvivenza a lungo termine soprattutto nei casi di tumore confinato alla vescica (**Livello di evidenza II – Grado di raccomandazione B**) (16).

Pazienti non candidati, per controindicazioni mediche, quali presenza di comorbidità, o per estensione, a chirurgia dovrebbero essere sottoposti a

radioterapia esterna a dosi piene, considerata in alcuni Paesi, Nord Europa in particolare, equivalente al trattamento radicale definitivo in termini di attese di cura, anche se in molte esperienze il successo sembra inferiore a quello ottenuto con chirurgia.

Con tecniche radioterapiche adeguate e moderne apparecchiature i risultati sembrano essere sempre migliori ed in particolare appare somministrabile in pazienti anziani senza aumentati rischi di tossicità.

La radioterapia associata a chemioterapia concomitante appare fattibile, con tossicità simile a quanto osservato nei pazienti più giovani, in pazienti di età ≥ 70 anni con stadio di malattia T2-T4, N0, M0, qualora considerati inoperabili o in caso di rifiuto dell'intervento di cistectomia (**Livello di evidenza II – Grado di raccomandazione B**) (17).

Al contrario la cistectomia di salvataggio in pazienti non rispondenti alla radioterapia si dimostra gravata da importante morbilità e mortalità.

Si osserva la tendenza ad offrire chirurgia ai pazienti più giovani e radioterapia ai pazienti anziani (18).

Una recente metanalisi includente 10 trial di terapia neoadiuvante, ha evidenziato un beneficio assoluto del 4% a 2 anni e del 5% a 5 anni della chemioterapia. I vantaggi erano maggiori con gli schemi includenti cisplatino, l'effetto sembra indipendente dal tipo di trattamento locale, chirurgia o radioterapia, l'età non è un fattore prognostico (19).

Due grossi studi con numeri, follow up e schemi adeguati [MRC/EORTC; INT 0080] hanno evidenziato l'utilità della CT neoadiuvante con MVC o MVAC, dimostrando una riduzione della mortalità di circa il 20% (**Livello di evidenza I – Grado di raccomandazione A**) (20,21).

Chemioterapia adiuvante: l'avvenuta cistectomia permette di restringere il campo di trattamento solo ai casi pT3-4 e/o N+. La tolleranza del trattamento farmacologico è ridotta dopo chirurgia, in particolare quella verso trattamenti includenti cisplatino. I limiti degli studi sono notevoli (numero di pazienti insufficiente; chemioterapia inadeguata; chiusura prematura). L'ipotesi dell'efficacia della chemioterapia adiuvante non è pertanto ancora stata testata adeguatamente. I dati disponibili fanno pensare ad un sicuro ritardo della progressione del carcinoma vescicale, ma non è provato il vantaggio in sopravvivenza globale (22). Sono ancora in corso due grandi studi [EORTC: GC o MVAC vs osservazione] [MSKCC/CALGB: doppiette e CT sequenziale GEM+ADM→PTX+CDDP o GEM+CDDP].

Preservazione della vescica e terapia integrata

Tale obiettivo è passato in secondo piano da quando si sono sviluppate le diversioni urinarie, anche se rimane preferibile mantenere una vescica funzionale naturale; ciò è improponibile nei casi di malattia invasiva. Vale la pena perseguire l'obiettivo della preservazione dell'organo nel caso in cui la probabilità di aver eradicato il carcinoma vescicale è alta con basso rischio di ripresa e funzionalità vescicale non compromessa.

Criteri che spingono ad un trattamento conservativo sono le dimensioni del tumore <4 cm, il confinamento al muscolo (T2) e una risposta completa patologica alla TUR di ristadiatione con biopsia dopo terapia di induzione; qualora la malattia invece persistesse la cistectomia è indicata. Tutti i pazienti sottoposti a trattamento conservativo della vescica devono essere strettamente monitorati per la comparsa di altri tumori vescicali.

Gli studi eseguiti sulla qualità di vita dopo trattamento conservativo evidenziano alti punteggi ed anche l'urodinamica è poco alterata. Tra gli altri effetti collaterali i più importanti sono i problemi al piccolo intestino dopo radioterapia, che però sono ridotti dopo i recenti progressi della radioterapia e le turbe erettili che sono comunque inferiori a quelle riscontrate dopo cistectomia radicale e radioterapia per carcinoma prostatico. Scarso l'impatto in tossicità della chemioterapia.

Modalità combinate: per migliorare le possibilità di conservazione della vescica si sono sviluppati approcci integrati di chemio+radioterapia (sequenziale, alternante o concomitante), il cui limite maggiore è la tossicità loco-regionale (ma anche lo stato di funzionalità della vescica, il rischio di recidiva, l'impossibilità di accertare una reale assenza di malattia). Un controllo locale del 40%, offerto dalle varie modalità, è inferiore al 90% della cistectomia radicale. Tuttavia l'integrazione di resezione transuretrale, radioterapia e chemioterapia dà buoni risultati, anche se la prognosi della malattia è legata alla risposta della stessa al primo approccio terapeutico impiegato. Candidati ideali per un approccio combinato conservativo sono T2 senza ostruzione ureterale, con completa escissione alla resezione transuretrale e risposta completa documentata dopo radioterapia+/-chemioterapia. L'uso di tali approcci in alternativa alla cistectomia radicale è da considerarsi sperimentale e dovrebbe essere eseguito solo da mani esperte. Riservare la cistectomia solo ai casi con residuo di malattia dopo radio+chemioterapia è approccio ragionevole.

4.3 Trattamento Stadio IV

Prima dell'impiego della chemioterapia, la sopravvivenza media dei pazienti con metastasi era di 3-6 mesi. Il carcinoma vescicale è una neoplasia chemiosensibile.

La polichemioterapia includente platino ha dimostrato di prolungare la sopravvivenza (23-26) (**Livello di evidenza I - Grado di raccomandazione A**). Sono oggetto di studio le doppiette con: paclitaxel e cisplatino (studi di fase II); docetaxel e cisplatino (associazione rivelatasi inferiore al regime M-VAC in un recente studio di fase III); carboplatino e paclitaxel (ECOG studio di fase III chiuso prematuramente per scarso accrual) (27,28).

Dibattuto il fatto che i soggetti più anziani possano tollerare una polichemioterapia; forse più tollerabile in fase adiuvante o neoadiuvante per un miglior PS ed un inferiore numero di cicli.

Nei pazienti anziani sembra maggiormente indicato l'utilizzo del regime MCV (vs MVAC) e, più recentemente, l'associazione di gemcitabina a cisplatino, la cui efficacia è confermata anche dall'aggiornamento dei dati a 5 anni (26). Secondo recenti segnalazioni gli anziani sarebbero infatti in grado di tollerare regimi includenti cisplatino al pari di soggetti più giovani (29). Al fine di ridurre la tossicità derivante dal cisplatino sono state studiate in fasi II in pazienti "unfit" associazioni quali: carboplatino/gemcitabina e gemcitabina/taxano. In pazienti anziani non candidati a trattamento con cisplatino (per PS > 2 o per clearance creatinina < 50 mL/min) l'associazione di gemcitabina e carboplatino può rappresentare una ragionevole alternativa (30). E' in corso uno studio randomizzato fase II/III (EORTC 30986) di confronto tra gemcitabina/carboplatino vs methotrexate/carboplatino/vinblastina (M-CAVI) in pazienti non candidati a chemioterapia includente cisplatino. In considerazione però degli insufficienti dati

sulla tollerabilità delle associazioni chemioterapiche includenti cisplatino nei pazienti anziani, sembra al momento ragionevole, dato l'intento palliativo, un approccio con: M-CAVI, carboplatino/gemcitabina, gemcitabina/taxano o monochemioterapia con gemcitabina, carboplatino o taxano (**Livello di evidenza III – Grado di raccomandazione B**).

Pazienti con tumori T4b e/o N1 possono essere candidati a cistectomia e dissezione linfonodale o a radioterapia, ma solo in casi ben selezionati (**Livello di evidenza IV – Grado di raccomandazione D**).

La radioterapia, così come la resezione transuretrale, possono essere impiegate a scopo palliativo in caso di sanguinamento.

In seconda linea la polichemioterapia non si è dimostrata superiore alla monochemioterapia negli studi di fase II. Tra i nuovi farmaci impiegati sembra promettente il pemetrexed (31).

5.FOLLOW-UP

Nessuna differenza rispetto al paziente giovane – adulto

6. RIFERIMENTI BIBLIOGRAFICI

1. Lynch CF, Cohen MB. Urinary system. Cancer 1995; 75: 316-29.
2. Messing EM, Young TB, Hunt VB, et al. Urinary tract cancers found by homescreening with hematuria dipsticks in healthy men over 50 years of age. Cancer 1989; 64(11): 2361-7.
3. Skinner DG, Daniels JR, Russell CA, et al. The role of adjuvant chemotherapy following cystectomy for invasive bladder cancer: a prospective comparative trial. J Urol 1991; 145(3): 459-64; discussion 464-7.
4. Liukkonen T, Rajala P, Raitanen M, et al. Prognostic value of MIB-1 score, p53, EGFr, mitotic index and papillary status in primary superficial (Stage pTa/T1) bladder cancer: a prospective comparative study. The Finnbladder Group. Eur Urol 1999; 36(5): 393-400.

5. Loehrer PJ, Einhorn LH, Elson PJ et al. A randomised comparison of cisplatin alone or in combination with methotrexate, vinblastine, and doxorubicin in patients with metastatic urothelial carcinoma. *J Clin Oncol* 1992; 10: 1066-73.
6. Herr HW, Schwalb DM, Zhang ZF et al. Intravesical bacillus Calmette-Guerin therapy prevents tumor progression and death from superficial bladder cancer: ten-year follow-up of a prospective randomized trial. *J Clin Oncol* 1995; 13: 1404-8.
7. Leissner J, Ghoneim MA, Abol-Enein H et al. Extended radical lymphadenectomy in patients with urothelial bladder cancer: results of a prospective multicenter study. *J Urol* 2004;171: 139-144.
8. Herr HW. Surgical factors in the treatment of superficial and invasive bladder cancer. *Urol Clin North Am* 2005 May;32(2):157-64
9. Peyromaure M, Guerin F, Debre B, Zerbib M. *Surgical management of infiltrating bladder cancer in elderly patients. Eur Urol* 2004 Feb;45(2):147-53; discussion 154.
10. Clark PE, Stein JP, Groshen SG et al. *Radical cystectomy in the elderly: Comparison of survival between younger and older patients. Cancer* 2005 Feb 1;103(3):546-52.
11. Kageyama Y, Okada Y, Arai G et al. *Preoperative concurrent chemotherapy against muscle-invasive bladder cancer: results of partial cystectomy in elderly or high-risk patients. Jpn J Clin Oncol* 2000; 30(12): 553-6.
12. Chang SS, Alberts G, Cookson MS, et al. Radical cystectomy is safe in elderly patients at high risk. *J Urol* 2001; 166(3): 938-41.
13. Stroumbakis N, Herr HW, Cookson MS, et al. Radical cystectomy in the octogenarian. *J Urol* 1997;158(6): 2113-7.
14. Soulie M, Straub M, Game X, et al. A multicenter study of the morbidity of radical cystectomy in select elderly patients with bladder cancer. *J Urol* 2002; 167(3): 1325-8.
15. Lance RS, Dinney CP, Swanson D et al. Radical cystectomy for invasive bladder cancer in the octogenarian. *Oncol Rep* 2001;8(4): 723-6.
16. Farnham SB, Cookson MS, Alberts G et al. Benefit of radical cystectomy in the elderly patient with significant co-morbidities. *Urol Oncol* 2004 May-Jun;22(3):178-81.
17. Goffin JR, Rajan R, Souhami L. Tolerance of radiotherapy and chemotherapy in elderly patients with bladder cancer. *Am J Clin Oncol* 2004 Apr;27(2):172-7.
18. Gospodarowicz Mk, Quilty PM, Scalliet P et al. *The place of radiation therapy as definitive treatment of bladder cancer. Int J Urol* 1995; 2 (Suppl 2): 41-48.
19. *Advanced bladder cancer meta-analysis collaboration. Neoadjuvant chemotherapy in invasive bladder cancer: a systematic review and meta-analysis Lancet* 2003 Jun 7;361 (9373): 1927-34.
20. Hall R. *Updated results of a randomised controlled trial of neoadjuvant cisplatin (C), methotrexate (M) and vinblastine (V) chemotherapy for muscle-invasive bladder cancer. Proc Am Soc Clin Oncol* 2002;21: 178 (abstr.710).
21. Grossman HB, Natale RB, Tangen CM et al. *Neoadjuvant chemotherapy plus cystectomy compared with cystectomy alone for locally advanced bladder cancer. N Engl J Med* 2003;349: 859-866.
22. Bamias A, Deliveliotis CH, Fountzilas G et al. *Adjuvant Chemotherapy With Paclitaxel and Carboplatin in Patients With Advanced Carcinoma of the Upper Urinary Tract: A Study by the Hellenic Cooperative Oncology Group. JCO* Jun 1 2004: 2150-2154.

23. Mead G, Russel M, Clark P et al. A randomised trial comparing methotrexate and vinblastine (MV) with cisplatin, methotrexate and vinblastine (CMV) in advanced transitional cell carcinoma. Results and a report on prognostic factors in a medical research council study. *Br J Cancer* 1998; 78: 1067-75.
24. von der Maase H, Hansen SW, Roberts JT et al. Gemcitabine and cisplatin versus methotrexate, vinblastine, doxorubicin, and cisplatin in advanced or metastatic bladder cancer: results of a large, randomized, multinational, multicenter, phase III study. *J Clin Oncol* 2000; 18: 3068-77.
25. Rosenberg JE, Carroll PR, Small EJ. Update on chemotherapy for advanced bladder cancer. *J Urol* 2005 Jul;174(1):14-20.
26. von der Maase H, Sengelov L, Roberts JT et al. Long-term survival results of a randomized trial comparing gemcitabine plus Cisplatin, with methotrexate, vinblastine, Doxorubicin, plus Cisplatin in patients with bladder cancer. *J Clin Oncol* 2005 Jul 20;23(21):4602-8.
27. Bamias A, Aravantinos G, Deliveliotis C et al. Docetaxel and Cisplatin With Granulocyte Colony-Stimulating Factor (G-CSF) Versus MVAC With G-CSF in Advanced Urothelial Carcinoma: A Multicenter, Randomized, Phase III Study From the Hellenic Cooperative Oncology Group. *JCO* Jan 15 2004: 220-228.
28. Dreicer R, Manola J, Roth BJ et al. Phase III trial of methotrexate, vinblastine, doxorubicin and cisplatin versus carboplatin and paclitaxel in patients with advanced carcinoma of the urothelium. *Cancer* 2004;100: 1639-1645.
29. Bamias A, Efstathiou E, Moulopoulos LA et al. The outcome of elderly patients with advanced urothelial carcinoma after platinum-based combination chemotherapy. *Ann Oncol* 2005 Feb;16(2):307-13.
30. Linardou H, Aravantinos G, Efstathiou E et al. Gemcitabine and carboplatin combination as first-line treatment in elderly patients and those unfit for cisplatin-based chemotherapy with advanced bladder carcinoma: Phase II study of the Hellenic Co-operative Oncology Group. *Urology* 2004 Sep;64(3):479-84.
31. von der Maase H. Pemetrexed in transitional cell carcinoma of the urothelium. *Oncology* 2004 Nov;18(13 Suppl 8):48-50.

