



Linee Guida AIOM 2006

Neoplasie Toraco-Polmonari

Aggiornamento: dicembre 2006



Responsabile: Lucio Crinò

- **Estensori: Andrea Ardizzoni
Maurizio Boaron
Filippo de Marinis
Giorgio Scagliotti**



Revisori indicati dalle Società Scientifiche:

- **Carlo Crispino (AIPO)**
- **Maurizio Tonato (AIOM)**
- **Oscar Nappi (SIACP)**
- **Umberto Ricardi (AIRO)**
- **Andrea Zuin (SICT)**

PREMESSA

Una delle definizioni maggiormente condivise di Linea Guida (LG), ripresa nel Programma Nazionale per le LG, afferma che “Le LG sono raccomandazioni di comportamento clinico, prodotte attraverso un processo sistematico, allo scopo di assistere medici e pazienti nel decidere quali siano le modalità assistenziali più appropriate in specifiche situazioni cliniche”.

Le LG che rispondono a questa definizione, prodotte cioè con metodi validi ed utilizzate correttamente dagli operatori, sono considerate uno degli strumenti più efficaci per migliorare la qualità tecnica dell’assistenza.

Le LG non sono direttive che ciascun operatore è vincolato ad applicare ad ogni paziente, ma sono piuttosto una guida elaborata da esperti di diverse discipline sulla base delle migliori prove scientifiche esistenti, in grado di esplicitare i benefici ed i rischi di possibili alternative, lasciando agli operatori ed alle preferenze dei pazienti, opportunamente informati, la responsabilità delle decisioni. In pratica ci si aspetta che un medico responsabile non adotti né un atteggiamento di sistematico scostamento dalle raccomandazioni delle LG, né un atteggiamento di acritica applicazione delle raccomandazioni ad ogni paziente. L’unica accortezza che dovrebbe sempre essere rispettata da parte dei medici, soprattutto quando si prendono decisioni che si discostano ampiamente dalle raccomandazioni delle linee guida, è quella di esplicitare per scritto le motivazioni, di tipo clinico o legate alle preferenze del paziente, che hanno indotto tale scelta.

Criteri di ricerca e di valutazione delle linee guida utilizzate

La presente Linea Guida ha utilizzato documenti analoghi prodotti a livello internazionale come base di conoscenze scientifiche già assodate su cui poi è stato elaborato l’intero percorso assistenziale, aggiornando i dati della ricerca e adattando le indicazioni fornite alla realtà italiana.

La ricerca della documentazione scientifica si è rivolta alle seguenti Banche Dati :

- MEDLINE *versione PUBMED*
- CANCERLIT
- CANCECNET PDQ
- Cochrane Library *Database of Systematic Reviews*
- Inoltre sono state effettuate ricerche dirette su gli articoli originali

Si sono dunque prese in analisi Linee Guida che coprissero l’intero iter diagnostico-terapeutico e Linee Guida specifiche per argomenti.

- American Society of Clinical Oncology (ASCO) Guidelines
- Scottish Intercollegiate Guidelines Network (SIGN)
- Cancer Care Ontario Practice Guidelines Initiative (CCOPGI)
- NHS Executive (1998): Improving outcomes in lung cancer
- SIGN (1998): Scottish Intercollegiate Guideline Network
- PDQ-NCI (2002): National Cancer Institute
- COIN (2001): The Royal College of Radiologists' Clinical Information Network
- ASCO (1997, aggiornamento 2002): American Society of Clinical Oncology
- ESMO (2002): European Society of Medical Oncology
- ACCP (2003): Evidence-based lung cancer guidelines

- CMA-CCOPGI (date varie): Canadian medical Association Infobase; Cancer Care Ontario Practice Guideline Iniziative

Inoltre la presente traccia si basa su :

- Linee guida per il carcinoma polmonare redatte dal Consiglio Nazionale delle Ricerche - Progetto finalizzato ACRO e pubblicate nel corso del 1996
- Percorsi diagnostico- terapeutici in Pneumologia - documento ufficiale delle Società Scientifiche AIPO (Associazione Italiana Pneumologi Ospedalieri) e S.I.Me.R. (Società Italiana di Medicina Respiratoria)

Metodo di classificazione delle evidenze e delle raccomandazioni

In analogia a quanto già adottato in altre linee-guida il metodo di classificazione delle evidenze e delle raccomandazioni si è basato su informazioni scientifiche a valenza differenziata secondo quanto indicato nella seguente tabella :

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

INTRODUZIONE

Il carcinoma polmonare in Europa è la prima neoplasia maligna nei maschi rappresentando il 21% dei nuovi casi di tumore ed il 29% delle morti per cancro. I corrispondenti valori per il sesso femminile sono del 4% e del 8%. L'evoluzione attesa per i prossimi anni è un aumento di incidenza e mortalità nelle donne, mentre già nel decennio tra la metà degli anni 80 e il 1994 si è registrata nei maschi in Italia una diminuzione di mortalità di circa il 10% che raggiunge il 25% nella classe di età 35-64. In compenso, pur in presenza di tassi età specifici più bassi, l'invecchiamento della popolazione porterà ad un numero assoluto superiore di casi da trattare e di morti. Va ricordato che circa il 55% dei casi si verifica dopo i 65 anni di età.

La sopravvivenza a 5 anni dalla diagnosi è rimasta sostanzialmente invariata negli ultimi decenni, e simile a quella degli altri paesi europei.

FATTORI DI RISCHIO

Il fumo di tabacco costituisce il più importante fattore di rischio e si ritiene sia responsabile dell'85% dei casi osservati.

Il rischio relativo è in stretta relazione con il numero di sigarette/die fumate, con la durata (in anni) dell'abitudine e con il contenuto di catrame. Il rischio relativo dei fumatori (considerati in toto) rispetto ai non fumatori è pari a 14 mentre quello dei forti fumatori (oltre le 20 sigarette al di') è di 20 volte. Per quanti smettono di fumare il rischio si riduce progressivamente nel corso dei 10-15 anni successivi, con latenze sempre maggiori rispetto all'età di interruzione dell'abitudine.

Gli ultimi studi collaborativi europei e le meta - analisi dei dati disponibili evidenziano per i fumatori passivi un aumento del rischio tra il 20 ed il 50% rispetto ai non fumatori. Nel passato l'abitudine al fumo è stata molto più diffusa nel sesso maschile, ma negli ultimi anni questa differenza si è sensibilmente ridotta: si valuta che oggi si verifichino oltre 1.000.000 di morti/anno in tutto il mondo a causa del fumo di sigaretta nel sesso femminile. Negli U.S.A. dal 1987 la mortalità per carcinoma polmonare ha superato quella per carcinoma mammario. Nei Paesi in via di sviluppo la percentuale di donne che fumano è in costante crescita in rapporto alla campagna di penetrazione delle industrie del tabacco. Negli U.S.A. , invece, la percentuale di fumatori nel sesso maschile è scesa dal 50% della popolazione adulta del 1950 al 25.7% del 2002, mentre tra le donne la riduzione è stata molto meno sensibile (dal 34% al 21%).

Molte sostanze di origine lavorativa (Asbesto, Cromo, Arsenico, Berillio, Cloruro di Vinile, Idrocarburi Aromatici Policiclici, Clorometilene, Radon e altri) sono riconosciuti essere carcinogeni polmonari che spesso, come nel caso dell'amianto, potenziano il loro effetto in presenza di fumo di tabacco.

Il ruolo dell'inquinamento atmosferico è oggi riconosciuto come un importante fattore causale per il tumore del polmone, oltre che di numerose altre patologie respiratorie, anche se la quantificazione dell'effetto è ancora oggetto di studio e discussione. L'eccesso di rischio si aggira tra un 20% e un 50-100% a seconda delle aree e delle popolazioni studiate. E' molto probabile un effetto interattivo e di potenziamento dei cancerogeni presenti nell'ambiente atmosferico e nel fumo di tabacco.

Il ruolo della predisposizione genetica ed in particolare dei polimorfismi genici si è evidenziato negli ultimi anni anche se nell'eziologia di questo tumore rimane preponderante il peso dei fattori ambientali.

PREVENZIONE PRIMARIA

La diminuzione nella mortalità per questa sede nell'ultimo decennio segue la modificazione dell'abitudine al fumo nei maschi ed in particolare l'aumento del numero di ex fumatori. Vi è evidenza che programmi organizzati dai medici di medicina generale, volti a diminuire la proporzione di fumatori, raggiungano il loro effetto. Più controversa è l'evidenza di efficacia di campagne antifumo nelle scuole: esse sembrano raggiungere il loro obiettivo solo in presenza di particolari professionalità ed organizzazione della campagna stessa. Non quantificato in letteratura è l'effetto delle campagne antifumo tramite i mass-media, mentre è evidenziato che l'abitudine al fumo dei genitori aumenta la probabilità dell'abitudine al fumo dei figli. Di recente è stata riconosciuta l'importanza della assuefazione alla nicotina e la specificità con cui i fumatori cercano di mantenerla. Questi due concetti sono alla base di quella pubblica calamità costituita dalle sigarette a basso contenuto di catrame e nicotina. Infatti i fumatori per mantenere una adeguata introduzione di nicotina spesso inconsapevolmente aumentano la durata di ogni singola aspirazione di fumo o il numero di sigarette fumate. Il rischio dell'introduzione delle cosiddette sigarette leggere sta nel fatto che molti fumatori che potenzialmente avrebbero smesso di fumare continuano nella illusione di un rischio ridotto grazie a prodotti considerati più sicuri e ritenuti una valida alternativa alla interruzione del fumo.

PREVENZIONE SECONDARIA

Prevalenza e mortalità giustificerebbero l'assoluta necessità di idonei programmi di screening del carcinoma polmonare in fase precoce asintomatica nella popolazione considerata ad alto rischio (fumatori di un pacchetto sigarette/die di età superiore a 50 anni, soggetti professionalmente esposti a carcinogeni respiratori, soggetti già sottoposti precedentemente ad exeresi radicale di carcinoma della testa e del collo, polmonare o delle vie digestive superiori).

Sfortunatamente gli unici test diagnostici, sino ad oggi disponibili, con caratteristiche idonee per indagini di screening (radiogramma toracico ed esame citologico dell'escreato) allorché impiegati singolarmente o in combinazione hanno dimostrato, nell'ambito di studi clinici condotti nel corso degli ultimi 30 anni, una scarsa sensibilità diagnostica.

Nel confronto con quanto osservato in individui ove la diagnosi é posta sulla base del quadro clinico, in quelli sottoposti a screening aumenta la percentuale di neoplasie in stadio iniziale non registrandosi tuttavia significative modificazioni della mortalità. Inoltre l'apparente aumento di sopravvivenza è frutto dell'anticipo diagnostico senza che risulti modificata la storia naturale della malattia.

Livello di Evidenza : I
Grado di
Raccomandazione : A

Negli ultimi anni studi pilota osservazionali di tipo prospettico condotti in individui forti fumatori hanno dimostrato la superiore sensibilità della TC spirale rispetto alla semplice radiografia del torace nell'individuare noduli polmonari neoplastici in soggetti asintomatici. La percentuale di pazienti resecati con neoplasia in stadio I appare essere superiore mentre sono necessari studi randomizzati per verificare l'effettivo beneficio in termini di riduzione di mortalità. Al momento attuale quindi lo screening con TAC spirale non può essere raccomandato come misura di sanità pubblica. Nei pazienti a rischio elevato (> 50 anni, > 20 sigarette/die e lunga esposizione) dovrebbe essere presa in considerazione la partecipazione a trial clinici randomizzati attualmente in corso anche nel nostro Paese.

- ✓ *Shah R, Sabanathan S, Richardson J, Means AJ, Goulden C. Results of surgical treatment of stage I and II lung cancer. J Cardiovasc Surg 1996; 37:169-72.*
- ✓ *Sobue T, Suzuki R, Matsuda M, Kuroishi T, Ikedi S, Naruke T. Survival for clinical stage I lung cancer not surgically treated. Cancer 1992; 69: 685-92.*
- ✓ *Melamed MR, Flehinger BJ, Zaman MB, Heelan RT, Parchick WA, Martini N. Screening for lung cancer: results of the Memorial Sloan-Kettering study in New York. Chest 1984; 86: 44-53.*
- ✓ *Tockman MS. Survival and mortality from lung cancer in a screened population: the John Hopkins Study. Chest 1986; 89: 324-25 S.*

- ✓ *Fontana RS, Sanderson DR, Woolner LB, et al. Lung cancer screening: the Mayo program. J Occup med 1986; 28: 746-50.*
- ✓ *Kubik A, Parkin DM, Khlát M, Erban J, Polak J, Adamee M. Lack of benefit from semi-annual screening for cancer of the lung: follow-up report of a randomised controlled trial on a population of high risk males in Czechoslovakia. Int J Cancer 1990; 45:26-33.*
- ✓ *Mahadevia PJ, Fleisher LA, Frick KD et al. Lung cancer screening with helical computer tomography in older adult smokers: a decision and cost-effectiveness analysis. JAMA 2003, 289:313-322.*
- ✓ *Mulshine JL and Sullivan DC. Lung-Cancer screening. N Engl J Med 2005, 353:2194.*
- ✓ *The International Early Lung Cancer Action Program Investigators. Survival of Patients with Stage I Lung Cancer Detected on CT Screening. N Engl J Med 2006, 355: 1763-1770*

INQUADRAMENTO BIOLOGICO-CLASSIFICATIVO

Il carcinoma polmonare è ritenuto originare da un singolo clone maligno capace, tramite una modulazione differenziativa e di progressiva trasformazione, di acquisire rispettivamente le caratteristiche morfologiche e biologiche di eterogeneità che lo caratterizzano. Le prime condizionano i vari istotipi, che si distinguono per peculiari ed importanti caratteristiche di prognosi e storia naturale, le seconde hanno rilevanti implicazioni terapeutiche circa lo sviluppo di resistenza al trattamento. Queste ultime sono almeno in parte legate all'instabilità genetica, meccanismo in base al quale tumori di origine unicellulare possono presentare eterogeneità a livello di progressione e metastasi.

La classificazione istopatologica completa di riferimento raccomandata è quella della WHO, periodicamente aggiornata a cura di un Comitato di Esperti internazionali.

Oltre il 95% dei carcinomi polmonari é riconducibile a quattro istotipi principali: Carcinoma Squamoso (CS), Adenocarcinoma (A), Carcinoma a Grandi Cellule (CAGC) e Carcinoma a Piccole Cellule (CAPC). La relativa frequenza di ciascun istotipo presenta variazioni geografiche; purtuttavia, nel corso dell' ultimo ventennio é stato quasi costantemente segnalato, particolarmente nel sesso femminile, un incremento dell'adenocarcinoma, che in alcune casistiche attualmente rappresenta il 50% di tutti gli istotipi. Al contrario l' istotipo squamoso tende progressivamente a ridursi percentualmente come pure il carcinoma a piccole cellule.

In conseguenza dell' uniformità terapeutica, per caratteristiche biologiche e per la prognosi, il CS, l'A ed il CAGC sono genericamente raggruppati sotto il termine di Carcinoma Polmonare Non a Piccole Cellule (CPNPC) con una terminologia mutuata dalla letteratura anglosassone.

Basi morfologiche per la diagnosi preclinica e clinica precoce.

Le basi morfologiche per una diagnosi preclinica, rappresentata nella fase preinvasiva da alterazioni epiteliali sovrapponibili a quelle riscontrabili in sede di cervice uterina, esistono solo per il CS. Questa diagnosi risulta tuttora per lo più incidentale, legata a tumori a sviluppo endobronchiale

centrale, documentabile citologicamente solo tramite esfoliazione spontanea di cellule tumorali nelle secrezioni bronchiali.

La fase successiva, macroscopicamente rilevabile e rapportabile ad un tumore invasivo, è costituita dal cosiddetto CS precoce ("early") ilare che presuppone lo sviluppo del tumore in un bronco principale o lobare prima della suddivisione in bronchi segmentari. Questo tumore (polipoide, nodulare, superficialmente infiltrante o misto) è caratterizzato da una prognosi eccellente (> 90% di sopravvivenza a 5 anni). La corrispondente forma periferica, che radiologicamente appare come nodulo polmonare isolato (pT1N0M0), è rappresentata da un A di diametro non superiore a 2 cm ed ha prognosi meno favorevole (sopravvivenza a 5 anni attorno al 75%).

Carcinomi apertamente invasivi.

Carcinoma Squamoso

Questo tumore interessa prevalentemente le regioni ilari e l'accertamento clinico è per lo più broncoscopico-bioptico accompagnato da citologia da esfoliazione spontanea (espettorato) pre- e post-broncoscopia o per abrasione (spazzolato bronchiale). La prognosi migliore di questo istotipo rispetto agli altri è rapportabile alla sua tendenza a rimanere intratoracico sino ad una fase relativamente tardiva della sua storia naturale.

Adenocarcinoma

Trattasi di un tumore a prevalente sviluppo periferico con frequente coinvolgimento pleurico e versamento neoplastico consensuale. In questo istotipo sono frequenti la diffusione linfonodale loco-regionale, quella intraparenchimale ematica ed aerogena, nonché la precoce metastatizzazione a distanza.

Nell'ambito dei tumori ghiandolari il sottotipo bronchiolo-alveolare (a cellule mucinose, a cellule di Clara, del tipo a pneumociti tipo II) presenta una elevata tendenza alla diffusione aerogena della malattia, ma bassa incidenza di metastasi a distanza. Nel 75% dei casi si manifesta come nodulo polmonare isolato oppure come isolato addensamento pneumonico mentre nel restante 25% la neoplasia è multicentrica, bilaterale, talora simulando quadri radiologici di tipo reticolo-nodulare.

Carcinoma a Grandi Cellule

La diagnosi di CAGC è in genere una diagnosi di esclusione di CS, A e CAPC. Sia l'andamento biologico che la risposta alla terapia di questo istotipo sono molto simili a quelli dell'A.

Carcinoma a Piccole Cellule, Microcitoma

Tumore a prevalente localizzazione centrale costituisce circa il 20% dei carcinomi polmonari e presenta caratteristiche neuroendocrine ed epiteliali. L'accuratezza di tipizzazione citologica del CAPC è molto elevata (70-80%) con ottima riproducibilità interosservatore (90%). Delle varianti istologiche proposte nessuna sembra avere una significativa rilevanza prognostica. Rapida è la diffusione locale ed ematica con caratteristico coinvolgimento del sistema nervoso centrale.

- Tumors of the lung, pleura, thymus and heart. Pathology and genetics.
WHO Classification of tumors, IARC-press, Lyon 2004

Caratterizzazione biomolecolare

Il carcinoma polmonare è il risultato di un processo multifasico caratterizzato dall'accumulo di numerose alterazioni genetiche includenti mutazioni di sequenza, perdita dell'eterozigosi (delezioni), amplificazioni. Recenti evidenze suggeriscono che anche fenomeni epigenetici (alterazioni della metilazione del DNA) o variazioni dell'espressione in assenza di lesioni genomiche possano contribuire al processo di cancerogenesi polmonare. Studi sulla funzione dei geni coinvolti, indicano che un ruolo chiave è svolto da molecole implicate nella traduzione del segnale o nel controllo del ciclo cellulare, funzioni essenziali per i processi di proliferazione e differenziazione. Un punto di controllo estremamente importante ai fini del processo oncogenetico, è quello che si realizza in fase G1 avanzata, il cosiddetto punto di restrizione. Alterazioni di proteine deputate alla regolazione del punto di restrizione, in particolare la perdita di funzione delle vie p53-p21^{WAF1} e Rb-ciclina D/E - p16 sembrano rappresentare punti cruciali della cancerogenesi polmonare. Sempre in relazione al processo di divisione cellulare, recentemente è emersa l'importanza dell'alterazione dell'espressione e della funzione dell'enzima telomerasi nella genesi e nella progressione del cancro polmonare. Tale enzima, una DNA polimerasi dipendente da RNA, sintetizza tratti ripetuti alle estremità cromosomiche (telomeri) persi durante le divisioni cellulari, ricostituendo così l'integrità telomerica essenziale per una corretta divisione. Analogamente, notevole importanza nella patogenesi del cancro polmonare sembrano avere proteine interessate alla trasmissione intracellulare dei segnali, sia proteine transmembrana (cErbB2,EGFR), sia molecole intracitoplasmatiche che funzionano da interruttori del segnale, in particolare il K-ras. Appare di notevole rilevanza, anche per le prospettive di una target-therapy, l'iperespressione di EGFR nei CNPC ed in particolare nell'adenocarcinoma (in almeno il 40% dei casi).

Lo sviluppo, in questi ultimi anni, di nanotecnologie ad alta processività (microarrays) per l'analisi simultanea dell'espressione di migliaia di geni e la possibilità di correlare i profili di espressione genica tumorale con numerosi parametri clinico-patologici mediante innovativi metodi biostatistici stanno fornendo nuovi importanti contributi per una più profonda comprensione del processo neoplastico.

Nell'insieme tutte queste acquisizioni, oltre a far luce sulla complessità degli eventi coinvolti nella cancerogenesi polmonare e a confermare o meno in termini biologici l'esistenza di specifiche entità morfologiche, possono fornire utili elementi per un più accurato giudizio prognostico.

Diagnosi molecolare di lesioni neoplastiche precoci.

L'analisi molecolare dell'espettorato potrebbe contribuire, assieme ai progressi ottenuti dalla tecnica broncoscopica e dalla diagnostica per immagini, ad aumentare la sensibilità e la specificità delle indagini nei programmi di screening diagnostici. La strategia di base è quella di evidenziare, con metodiche estremamente sensibili basate sulla reazione polimerasica a catena (PCR), alterazioni geniche indicative della presenza di cellule neoplastiche esfoliate nell'espettorato. Una alterazione molecolare può essere considerata un marcatore ideale per la diagnosi precoce se costituisce un evento specifico di neoplasia, possibilmente frequente, e si presenta sin dalle prime fasi del processo neoplastico.

Caratterizzazione biomolecolare e prognosi.

1. Mitsuuchi Y., Testa J.R. *Cytogenetics and molecular genetics of lung cancer*. Am. J. Med. Genet. (Semin. Med. Genet.), 115: 183-188, 2002.
2. Mitsudomi T., Hamajima N., Ogawa M., Takahashi T., *Prognostic significance of p53 alterations in patients with non-small cell lung cancer: a meta-analysis*. Clin. Cancer Res., 6: 4055-4063, 2000.
3. Marchetti A., Pellegrini C., Buttitta F., Falleni M., Romagnoli S., Felicioni L., Barassi F., Salvatore S., Chella A., Angeletti C.A., Roncalli M., Coggi G., Bosari S. *Prediction of survival in stage I lung carcinoma patients by telomerase function evaluation*. Lab. Invest., 82: 729-736, 2002.

Diagnosi molecolare di lesioni neoplastiche precoci.

Mao L., Hruban R., Boyle J., Tockman M., Sidransky D. *Detection of oncogenes mutations in sputum precedes diagnosis of lung cancer*. Cancer Res., 54: 1634-1637, 1994.

Palmisano W.A., Divine K.K., Saccomanno G., Gilliland F.D., Baylin S.B., Herman J.G., Belinsky S.A. *Predicting lung cancer by detecting aberrant promoter methylation in sputum*. Cancer Res., 60: 5954-5958, 2000.

Xinarianos G., Scott F.M., Liloglou T., Prime W., Turnbull L., Walshaw M., Field J.K.. *Evaluation of telomerase activity in bronchial lavage as potential diagnostic marker for malignant lung disease*. Lung Cancer, 28: 37-42, 2000.

FASI DELL'ASSISTENZA E ORGANIZZAZIONE DEI SERVIZI

Le neoplasie polmonari rappresentano un problema oncologico dominante, caratterizzato dalla ridotta percentuale di pazienti guaribili. I pazienti che attraversano una fase in cui la malattia si può considerare passibile di trattamento devono poter usufruire di un rapido accesso alla diagnosi e ai trattamenti integrati più efficaci. Per i pazienti con malattia avanzata devono essere disponibili cure palliative e assistenza continua. Tradizionalmente la gestione dei pazienti con sospetto di un tumore polmonare è caratterizzato da una sequenza di accertamenti e visite di diversi specialisti con tempi lunghi, valutazione frammentaria e scarsamente coordinata, cui seguono spesso decisioni inappropriate.

Le Regioni ,attraverso le Reti Oncologiche Regionali , mirano a garantire al paziente assistenza tempestiva e continuativa e appoggio in ogni fase del percorso diagnostico-terapeutico, attraverso

la comunicazione e la cooperazione di tutti gli operatori coinvolti nell'assistenza, nelle varie fasi della malattia.

In ogni caso la continuità terapeutica deve essere garantita attraverso lo scambio di informazioni e conoscenze e attraverso la collaborazione fra servizi ospedalieri specialistici e servizi territoriali di medicina generale e di cure palliative, al fine di migliorare l'assistenza complessiva e la qualità di vita del paziente stesso.

Il carcinoma polmonare va affrontato come malattia sistemica dall'esordio e conseguentemente, ogni singolo caso, indipendentemente dallo stadio iniziale, deve essere valutato con modalità interdisciplinari nell'ambito di un Gruppo Interdisciplinare con le migliori evidenze scientifiche disponibili [Smith, 2001].

Figure indispensabili nel GIC per il tumore del polmone sono: lo pneumologo, il chirurgo toracico, il radioterapista, l'oncologo clinico e lo specialista di cure palliative. Il GIC dovrebbe collaborare in modo stabile con referenti dei servizi diagnostici (radiologo, patologo, medico di medicina nucleare, etc.)

ITER DIAGNOSTICO CONSEGUENTE AL DUBBIO DI NEOPLASIA

La prima formulazione di una diagnosi di una carcinoma polmonare avviene solitamente sulla base di un radiogramma toracico e di un successivo esame TC, anche se una buona parte di pazienti giunge all'osservazione del medico accusando già sintomi sistemici.

Le più comuni modalità di presentazione clinica in pazienti affetti da neoplasia polmonare sono:

- Lesione periferica solitaria
- Atelettasia polmonare (con o senza versamento pleurico)
- Lesione addensante ilare con/senza infiltrazione del mediastino senza segni di metastasi a distanza o di versamento pleurico
- lesione metastatica singola o multiple a distanza
- versamento pleurico.

In una parte dei casi di carcinoma polmonare la sintomatologia d'esordio e la radiografia del torace spesso permettono una diagnosi presuntiva abbastanza accurata.

Nella pratica clinica le procedure di diagnosi e di stadiazione hanno luogo di concerto, e l'iter diagnostico più razionale dipende dalle modalità di presentazione, dallo stadio della malattia e dalle tecnologie disponibili.

La fase diagnostica e le successiva stadiazione clinica richiedono l'impiego razionale delle metodiche attualmente disponibili. Un approccio di tipo sequenziale prevede l'esecuzione del radiogramma toracico, il confronto con eventuali radiogrammi precedentemente effettuati, l'esame obiettivo, l'esecuzione della fibrobroncosopia (con accertamento dell'

eventuale estensione endobronchiale della lesione), la definizione di natura dell'addensamento toracico tramite l' esame cito-istologico, la valutazione dell'entità della estensione intratoracica od extratoracica della lesione.

Livello di Evidenza : IIa
Grado di Raccomandazione : B

Collateralmente occorre verificare l'operabilità in rapporto ad altre condizioni mediche quali la funzione respiratoria, cardiovascolare e metabolica.

E' innegabile che la Tomografia Assiale Computerizzata (TC) del torace svolga un ruolo di assoluto primo piano sia in fase di definizione diagnostica che nella stadiazione dell'estensione intratoracica della neoplasia (vedasi anche Classificazione TNM e Stadiazione clinica)

Tomografia assiale computerizzata

La valutazione dei fattori T, N e, per alcune sedi, M (con eventuali esami complementari) sono possibili con l'impiego della tomografia assiale computerizzata (TC).

La TC deve essere eseguita con l'impiego di mezzo di contrasto e dovrebbe includere, oltre al torace, l'addome superiore, così da verificare nella stessa seduta anche l'eventuale interessamento del fegato e dei surreni

L'estensione dell'esame all'addome superiore nella stessa seduta aggiunge una spesa modesta ma può identificare le metastasi nel 10% circa dei pazienti. Tuttavia la frequenza elevata (intorno al 50%) di immagini TC falsamente positive (dovute per lo più ad adenomi surrenalici o a cisti epatiche) richiede un accertamento istologico prima di escludere un trattamento chirurgico in casi altrimenti operabili.

Più discussa è l'opportunità di estendere fin dall'inizio dell'iter diagnostico l'esame TC al cranio nei pazienti clinicamente asintomatici, esame comunque consigliato secondo la pratica corrente nel nostro paese.

Nella definizione della neoplasia (T) la TC incontra dei limiti soprattutto nella distinzione fra T3 e T4, quando l'invasione riguarda la parete toracica o le strutture mediastiniche.

Per quanto riguarda l'accuratezza della TC nella definizione del coinvolgimento linfonodale mediastinico, una revisione sistematica degli studi pubblicati negli ultimi 10 anni ha stimato una sensibilità complessiva del 57%, una specificità dell'82% ed una prevalenza di pazienti con N2 o N3 del 28% [Toloza 2003]. La maggior parte degli studi inclusi in questa revisione consideravano come termine per l'anormalità un diametro linfonodale superiore ad 1 cm nell'asse breve.

I casi con valutazione TC falsamente negativa sono rappresentati soprattutto dalle micrometastasi in linfonodi di dimensioni normali, mentre immagini TC falsamente positive sono spesso dovute a processi infiammatori in corso o comunque recenti.

Pazienti con diagnosi certa o sospetta di neoplasia polmonare dovrebbero essere sottoposti a TC torace ed addome superiore con mezzo di contrasto, (B)

Tomografia ad emissione di positroni (PET)

Nel corso degli ultimi anni si è progressivamente affermato un ruolo significativo per la tomografia ad emissione di positroni con 18-fluoro-desossiglucosio (PET con ¹⁸FDG) sia nell'iter diagnostico del nodulo polmonare isolato che nella stadiazione e ristadiazione del carcinoma polmonare.

Valutazione del nodulo polmonare singolo

La PET con ¹⁸FDG si è dimostrata più accurata rispetto alla TC nella caratterizzazione del nodulo polmonare singolo. Una meta-analisi su 450 noduli polmonari ha evidenziato valori mediани di sensibilità del 98.0% e di specificità dell'83.3% [Gould, 2001].

L'inserimento della PET con ¹⁸FDG nell'iter diagnostico del nodulo polmonare singolo può consentire di ridurre il ricorso a metodiche invasive con vantaggi in termine di riduzione dei costi [Gugiatti, 2004] e delle possibili complicanze.

Alcuni fattori possono influenzare la captazione del ¹⁸FDG e la visibilità delle lesioni all'indagine PET: valori elevati di glicemia possono determinare una riduzione della captazione del ¹⁸FDG; lesioni di piccole dimensioni possono non essere rilevate per i limiti di risoluzione delle apparecchiature PET oggi disponibili, mentre alcuni istotipi ad elevata differenziazione possono presentare un metabolismo glucidico non significativamente aumentato, con conseguente ridotta captazione del ¹⁸FDG.

Poiché la risoluzione delle apparecchiature PET attualmente disponibili è attorno ai 5-7 mm, non è possibile rilevare noduli di dimensioni inferiori a tale limite (per i quali peraltro la probabilità di malignità risulta essere inferiore), mentre la concentrazione di ¹⁸FDG rilevata dalla PET è inferiore a quella reale, per noduli di dimensioni inferiori al doppio della risoluzione del sistema (10-15 mm), a causa dell'effetto di volume parziale. Pertanto la sensibilità della PET con ¹⁸FDG è nettamente ridotta per i noduli di dimensioni inferiori ad 8-10 mm [Bastarrika, 2005].

I noduli polmonari di dimensioni superiori al centimetro dovrebbero essere valutati in prima istanza con la PET con ¹⁸FDG: i noduli che non presentano captazione del ¹⁸FDG possono essere indirizzati ad una sorveglianza meno aggressiva, mentre i noduli ipercaptanti devono essere tutti valutati citologicamente od istologicamente per la limitata specificità della PET [Winer-Muram 2006].

Resta comunque cruciale la necessità di ottenere una campionatura cito-istologica del nodulo.

Il carcinoma bronchioloalveolare focale, i tumori neuroendocrini, gli istotipi ben differenziati e gli adenocarcinomi possono presentare un metabolismo glucidico ridotto, con conseguente riduzione della sensibilità della PET con ¹⁸FDG.

Poiché il ¹⁸FDG può essere captato da numerosi processi infiammatori - quali le malattie granulomatose attive (tubercolosi, micosi, sarcoidosi), i noduli reumatoidi, l'amiloide e la polmonite organizzativa - la PET è di limitata utilità nella valutazione dei noduli polmonari multipli a causa della limitata specificità.

La PET costituisce un'indagine di livello superiore e potrebbe essere utilizzata come guida, se positiva, a metodiche invasive (es. agobiopsia, videotorascopia).

Livello di Evidenza : IA
Grado di Raccomandazione : A

Le difficoltà diagnostiche della prima fase per la definizione della natura della/e lesione/i sono differenti in rapporto alla collocazione centrale o periferica del tumore primario. Per le lesioni centrali endoscopicamente visibili la diagnosi patologica si ottiene tramite citologia dell'espettorato

o biopsia/brushing/ broncoaspirato in corso di fibrobroncoscopia. Per le lesioni periferiche, l'ottenimento di una diagnosi patologica é funzione del diametro della lesione, essendo estremamente bassa per le lesioni inferiori a 2 cm., e della sua collocazione topografica. La variabile combinazione di broncolavaggio, brushing e biopsia bronchiale consente di ottenere la diagnosi in non oltre il 50-60% dei casi. L'impiego, progressivamente entrato nella pratica clinica degli ultimi 10-15 anni, della agobiopsia/agoaspirato transtoracica/o, sotto guida radiologica consente di ottenere una definizione diagnostica nella stragrande maggioranza delle lesioni polmonari periferiche. Tuttavia qualora la fibrobroncoscopia e l'agobiopsia transtoracica risultino negative, in assenza di una specifica diagnosi di patologia benigna, occorre, in presenza di un motivato sospetto clinico, giungere in tempi brevi ad una definizione diagnostica. In una esigua minoranza dei casi (meno del 5%) tuttavia in dispetto di qualsiasi procedura diagnostica la diagnosi cito-istologica di neoplasia resta indeterminabile.

Esame citologico dell'escreato

L'esame citologico dell'escreato è il metodo diagnostico non invasivo da utilizzare ogni qualvolta si sospetti una neoplasia polmonare. L'accuratezza diagnostica dell'esame è legata alla corretta esecuzione della raccolta e della preparazione del materiale.

La specificità del test, quando eseguito correttamente (con la tecnica dei 3 campioni), risulta essere pari al 99% con una sensibilità del 66%, più alta nelle lesioni centrali (71%) che in quelle periferiche (49%) [Schreiber 2003].

Fibrobroncoscopia

La broncoscopia a fibre ottiche rappresenta una metodica fondamentale nella diagnosi e nella stadiazione del carcinoma polmonare. Nelle lesioni centrali la sensibilità diagnostica arriva, combinando le diverse tecniche di prelievo, all' 88%. In particolare la biopsia consente la diagnosi in un'elevata percentuale nel caso di lesioni endoscopicamente visibili.

Spazzolato e lavaggio bronchiale dimostrano singolarmente sensibilità inferiori e sono da utilizzare ad integrazione della biopsia o quando quest'ultima non sia eseguibile (come avviene nelle lesioni non endoscopicamente visibili).

Nelle lesioni periferiche la sensibilità diagnostica della broncoscopia con l'impiego combinato del broncolavaggio e dello spazzolato arriva al 69%; questo dato è influenzato dalla dimensione e dalla posizione della lesione e dall'uso combinato della fluoroscopia. L'agoaspirato bronchiale può essere utilizzato nelle lesioni centrali al posto della biopsia o ad integrazione di questa con una elevata sensibilità diagnostica (80%); l'agoaspirato trans-bronchiale è utile inoltre nelle lesioni periferiche sotto guida fluoroscopica (sensibilità diagnostica: 62% per lesioni di diametro > 2 cm.), mentre la medesima procedura diagnostica nel caso di linfadenopatie carinali o paratracheali si è rivelata un utile strumento di stadiazione della malattia [Mazzone 2002].

Le più comuni complicanze della broncoscopia sono:

- tossicità da anestetici locali, che possono provocare depressione della risposta ventilatoria all'ipossiemia;
- pneumotorace da biopsia transbronchiale (1 - 3,4%) e da agoaspirazione transbronchiale (molto raro); altrettanto raro lo pneumomediastino;
- emorragia bronchiale da biopsia che si presenta nello 0,6-5,4% dei casi

I pazienti con sospetta lesione neoplastica alla TC, in assenza di controindicazioni gravi, devono essere sottoposti a broncoscopia. (B)

In un paziente con sospetto carcinoma polmonare, un risultato apparentemente non conclusivo della broncoscopia richiede ulteriori accertamenti per escludere la possibilità di un falso negativo. (B)

Agoaspirato transtoracico

Per le lesioni periferiche (non direttamente accessibili alla visione endoscopica), l'ottenimento di una diagnosi istologica è funzione del diametro della lesione e della sua localizzazione anatomica. Le procedure broncoscopiche con prelievo citoistologico hanno una sensibilità media in questi casi tra il 46% e il 67%, ridotta.

L'impiego dell'agoaspirato transtoracico, sotto guida radiologica (preferibilmente TC), consente di ottenere una definizione diagnostica in circa il 95% delle lesioni polmonari periferiche di diametro >2 cm.

Fattore limitante di questa metodica è la valutazione dell'idoneità del prelievo. È cruciale in tal senso, un elevato livello di interazione fra radiologo e anatomopatologo. La definizione dell'idoneità del prelievo durante la stessa seduta riduce gli accessi del paziente al servizio TC, i rischi e i disagi connessi alla manovra.

L'agoaspirato transtoracico può comportare alcune complicazioni: il 10% dei casi presenta emoftoe reversibile e di modesta entità, il 25-30% presenta pneumotorace, per lo più minimo e che spontaneamente si riassorbe; solo il 5-10% richiede il posizionamento di drenaggio toracico [Tan 2003].

L'agoaspirazione TC guidata è la procedura di elezione per le lesioni periferiche, ma risente di alcune controindicazioni, quali: enfisema grave, insufficienza respiratoria grave, problemi coagulativi (diatesi emorragica), polmone unico

***Livello di Evidenza : IIa
Grado di Raccomandazione
: B***

Mediastinoscopia

La mediastinoscopia con prelievo istologico è l'indagine di riferimento che consente di accertare la presenza di invasione neoplastica dei linfonodi mediastinici, compresi quelli che sono frequentemente coinvolti (i paratracheali di destra e di sinistra, quelli pretracheali e i sottocarinali).

La mediastinoscopia è una procedura invasiva che deve essere erogata dai servizi di chirurgia specialistici; essa costituisce un intervento chirurgico in anestesia generale e necessita di una breve ospedalizzazione del paziente.

La mediastinoscopia trova le maggiori indicazioni nella stadiazione di pazienti candidabili ad intervento chirurgico, quando è necessario escludere un coinvolgimento linfonodale, dopo una TC (o PET) positiva o dubbia.

L'iniziale esecuzione della TC toracica indirizza l'impiego di questa metodica invasiva: infatti, mentre il tasso di linfonodi positivi alla mediastinoscopia condotta dopo la TC, che permette la definizione istologica dei nodi sospetti, è pari all'85-90%, l'uso indiscriminato della metodica invasiva in tutti i pazienti (senza ricorrere preliminarmente all'esecuzione della TC) ha condotto all'identificazione di invasione linfonodale solo nel 25-40%. L'utilizzo selettivo della mediastinoscopia basato su criteri TC riduce il numero di toracotomie esplorative e quello delle resezioni incomplete.

L'utilizzo della mediastinoscopia assume un ruolo determinante nei casi con sospetto coinvolgimento linfonodale N2. In questi pazienti la stadiazione radiologica preoperatoria comporta fino al 40% di falsi positivi (sovradistadiazione) e fino al 25% di falsi negativi (sottostadiazione) sulla definizione delle adenopatie mediastiniche. La mediastinoscopia ha una percentuale di falsi negativi inferiore al 10%.

Livello di Evidenza : Ib
Grado di Raccomandazione :
A

Mediastinotomia anteriore

La mediastinotomia anteriore é indicata in pazienti nei quali le tecniche di imaging evidenziano linfoadenopatie preaortiche o sottoaortiche non raggiungibili con la mediastinoscopia e per i quali il rilevare il coinvolgimento linfonodale é motivo di esclusione dall'approccio chirurgico. Anch' essa richiede una breve ospedalizzazione del paziente.

Livello di Evidenza : Ib
Grado di Raccomandazione :
A

Videotoracosopia

La videotoracosopia consente la biopsia delle stazioni linfonodali non accessibili con le metodiche sovraesposte e di accertare la presenza di metastasi pleuriche, mediante prelievi bioptici multipli sulle pleure. La videotoracosopia si è rivelata particolarmente utile nei casi di tumore N3 e T4 (stadio IIIb) con versamento pleurico, nei quali ha un'accuratezza diagnostica del 97%; la citologia su liquido pleurico prelevato mediante toracentesi ha invece una percentuale di falsi negativi pari al 30-60%.

Livello di Evidenza : IIB
Grado di Raccomandazione :
B

- ✓ Andersen HA, Prakash UBS. *Diagnosis of symptomatic lung cancer. Semin Respir Med* 1982; 3: 165-175.
- ✓ Grippi MA. *Clinical aspects of lung cancer. Semin Roentengenol* 1990; 25: 12-24.
- ✓ Hyde L, Hyde CI. *Clinical manifestations of lung cancer. Chest* 1974; 65: 299-306.
- ✓ Harsell PR, Mc Dougall JC. *Diagnostic tests for lung cancer. Mayo Clin Proc* 1993; 68: 288-293.
- ✓ Luke WP, Pearson FG, Todd TR, et al. *Prospective evaluation of mediastinoscopy for assessment of carcinoma of the lung. J Thorac Cardiovasc Surg.* 1986;91:53-56
- ✓ Bastarrika G, Garcia-Velloso MJ, Lozano MD, et al. *Early lung cancer detection using spiral computed tomography and positron emission tomography. Am J Respir Crit Care Med.* 2005;171:1378–1383.
- ✓ Gould MK, Maclean CC, Kuschner WG, Rydzak CE, Owens DK. *Accuracy of positron emission tomography for diagnosis of pulmonary nodules and mass lesions: a meta-analysis. JAMA.* 2001 Feb 21;285(7):914-24
- ✓ Gugiatti A, Grimaldi A, Rossetti C, et al. *Economic analyses on the use of positron emission tomography for the work-up of solitary pulmonary nodules and for staging patients with non-small-cell-lung-cancer in Italy. Q J Nucl Med Mol Imaging.* 2004;48:49–61.
- ✓ Winer-Muram HT. *The solitary pulmonary nodule. Radiology.* 2006 Apr;239(1):34-49.

DEFINIZIONE CITO-ISTOLOGICA

E' necessario che la diagnosi anatomico-patologica sia formulata, quando possibile, con l'istotipo tumorale o almeno, per la diagnostica cito-istologica con scarsità di materiale, come "carcinoma a piccole cellule" o "carcinoma non a piccole cellule" date le successive implicazioni terapeutiche.

STADIAZIONE CLINICA DI NEOPLASIA ACCERTATA

Una volta accertata la diagnosi cito-istologica occorre stabilire la sua estensione intratoracica al fine di definire la sua stadiazione clinica nel primario intento di ottenere una resezione radicale, particolarmente nel caso del CPNPC.

La definizione di estensione del fattore T (vedi classificazione TNM, tabella n. 4) la si ottiene mediante radiografia del torace, TC toracica e fibrobroncoscopia.

L'impiego della Risonanza Magnetica Nucleare (RM) trova giustificazioni in casi estremamente selezionati al fine di valutare le strutture di confine (parete toracica, diaframma, apice polmonare, mediastino). L'ecografia del torace dimostra elevata sensibilità diagnostica nel predire l'invasione della parete toracica.

La valutazione del coinvolgimento linfonodale (fattore N) richiede il differente combinarsi di esame radiografico del torace nelle 2 proiezioni ortogonali, TC e/o RM e/o PET, agoaspirato transbronchiale e mediastinoscopia, mediastinotomia e videotorascopia. L'accurata determinazione dell'estensione dell'interessamento linfonodale costituisce il più importante fattore per la scelta terapeutica e per la sopravvivenza a lungo termine dopo chirurgia radicale.

Tale valutazione é routinariamente basata sui risultati dell'indagine TC. Il livello della sua accuratezza diagnostica é funzione dei differenti criteri di soglia dimensionali prescelti (compresi fra 1 e 2 cm.) con sensibilità ed accuratezza medie del 65-70%. La presenza di polmonite ostruttiva o di atelettasia non altera la sensibilità della TC ma ne abbassa la specificità in conseguenza di linfadenopatie sede di iperplasia reattiva.

L'introduzione della TC spirale ha significativamente migliorato l'efficacia e la rapidità delle immagini ottenute con la tradizionale TC. Un tempo di scansione di due secondi o meno ed intervalli di 5-10 mm tra i singoli strati sono realizzabili con la TC spirale e sono raccomandati.

PET con ¹⁸FDG: stadiazione

Per quello che riguarda la valutazione dell'estensione del tumore primitivo, la PET con ¹⁸FDG consente di differenziare con maggiore accuratezza rispetto alle metodiche morfologiche la presenza di tessuto neoplastico rispetto ad alterazioni non neoplastiche e di migliorare la individuazione della linfangite carcinomatosa, della malattia a livello della parete toracica e della malattia pleurica maligna. La PET/TC consente inoltre di indirizzare la biopsia di aree sospette a livello del tessuto con elevato metabolismo glucidico, con una maggiore probabilità di pervenire ad un risultato diagnostico.

La PET con ¹⁸FDG è di particolare utilità nella individuazione delle metastasi linfonodali. Meta-analisi su un elevato numero di pazienti studiati hanno evidenziato una accuratezza diagnostica della PET nettamente superiore rispetto alla TC. La PET infatti consente di migliorare significativamente, rispetto alla TC, sia la sensibilità (0.79-0.88 vs. 0.57-0.68) che la specificità (0.85-0.92 vs. 0.76-0.82), per la limitata affidabilità dei criteri morfologici utilizzati per definire un'adenopatia come patologica alla TC (dimensioni, aspetti strutturali) [Pozo-Rodriguez F]. Uno studio prospettico ha dimostrato che la PET, quando aggiunta al tradizionale work-up radiologico, può consentire di ridurre il numero di toracotomie inutili in un paziente su 5 e che l'elevato valore predittivo può consentire di evitare la mediastinoscopia nei tumori non-centrali [van Tinteren H].

In un altro studio prospettico su 102 pazienti la PET risultò falsamente negativa in soli 3 casi (su un totale di 32 casi veri positivi) e gli autori conclusero che probabilmente non sono necessarie procedure invasive, in caso di PET negativa a livello mediastinico [Pieterman RM].

Uno studio prospettico randomizzato dell'American College of Surgeons Oncology Group: nel 10% dei casi sono state messe in evidenza lesioni occulte captanti il ^{18}F FDG, che però sono risultate metastatiche solo nella metà dei casi, mentre è stato confermato l'elevato valore negativo predittivo della PET con ^{18}F FDG (87%) nell'esclusione del coinvolgimento metastatico dei linfonodi mediastinici. Lo studio conclude che l'impiego della FDG-PET potrebbe evitare un inutile intervento chirurgico nel 20% circa dei casi. In caso invece di positività dei linfonodi mediastinici alla PET con ^{18}F FDG, resta l'indicazione ad una conferma istologica con una delle tecniche invasive in uso, per il problema dei falsi positivi alla PET con ^{18}F FDG.

Le linee guida dell'ASCO 2004, raccomandano l'impiego della FDG-PET in caso di assenza di lesioni metastatiche alla TAC e confermano la necessità di una biopsia dei linfonodi mediastinici sia in presenza di positività CT-PET che in caso di reperti negativi se esiste una indicazione clinica. Altri autori ritengono invece che il valore predittivo negativo della PET non sia ancora sufficientemente elevato per evitare la mediastinoscopia e sottolineano come i limiti di specificità della PET rendano comunque necessaria una conferma biotipica in caso di reperto positivo. Anche quegli autori che ritengono che la mediastinoscopia rivesta ancora un ruolo centrale nella stadiazione del carcinoma polmonare, riconoscono comunque alla PET un ruolo importante per indirizzare il prelievo biotipico ed in tutte le situazioni di ridotta disponibilità della mediastinoscopia [Gonzalez-Stawinski, 2003].

La possibilità di disporre di apparecchiature ibride PET/TC ha consentito di ridurre il numero dei falsi positivi e di ridurre il numero di classificazione corrette ma equivocate o non corrette [Lardinois D], mentre l'utilizzo di criteri diagnostici che privilegino la sensibilità della PET potrà probabilmente consentire nel futuro di limitare fortemente l'impiego di metodiche invasive di stadiazione ai casi con elevata probabilità di coinvolgimento mediastinico (dimensioni elevate del tumore primitivo, tumori centrali, istotipi ad elevata aggressività).

La PET consente la visualizzazione di tutto il corpo ed è utile nella diagnosi della malattia metastatica con l'eccezione delle metastasi cerebrali, poiché l'accumulo fisiologico di ^{18}F FDG a livello del tessuto encefalico può ostacolare la visualizzazione delle metastasi cerebrali. Una meta-analisi europea basata su oltre 2500 pazienti ha evidenziato come la PET possa consentire di rilevare metastasi extratoraciche in circa il 12% dei pazienti ed un cambiamento del piano terapeutico nel 18% dei casi. La sensibilità della PET per la diagnosi delle adenopatie extratoraciche fu del 100% (vs. 70% della TC) e del 98% per le metastasi a distanza non encefaliche (vs. 83%) [Reske SN]. La PET è accurata per la diagnosi delle metastasi surrenaliche (sensibilità dal 93 al 100% - specificità dall'80% al 100% - accuratezza dal 92% al 100%) [Kumar R], anche se sono possibili falsi positivi per ipercaptazione del ^{18}F FDG da parte di adenomi benigni e feocromocitomi e falsi negativi per lesioni di piccole dimensioni, lesioni necrotiche e metastasi da carcinomi polmonari a ridotto metabolismo glucidico (es. t. neuroendocrini).

PET con ^{18}F FDG e scintigrafia scheletrica sono indagini complementari per la diagnosi delle metastasi ossee da ca. polmonare. La PET con ^{18}F FDG è complessivamente più specifica, ma meno sensibile rispetto alla scintigrafia con difosfonati ed è più sensibile per la diagnosi delle metastasi osteolitiche, mentre la scintigrafia ossea è più sensibile per la diagnosi delle metastasi osteoblastiche [Kao CH].

La PET costituisce un'indagine di livello superiore e potrebbe essere utilizzata come alternativa o complemento a metodiche invasive (es. mediastinoscopia).

Livello di Evidenza : IA

Grado di Raccomandazione : A

PET con ^{18}F FDG: ristadiazione

La valutazione della risposta alla terapia utilizzando parametri metabolici anziché morfologici presenta potenziali, rilevanti vantaggi. Infatti la riduzione del metabolismo glucidico precede di

molte settimane la riduzione del volume del tessuto tumorale, consentendo una valutazione più precoce della risposta alla terapia farmacologica.

Sono in corso studi per valutare la PET nella ristadiazione dopo terapia neoadiuvante, nella valutazione precoce della terapia e nella valutazione al termine della terapia.

La captazione del ^{18}F FDG è un marker specifico a livello macroscopico per il tessuto tumorale vitale dopo chemioradioterapia: i pazienti con PET positiva dopo trattamento sono caratterizzati da prognosi infausta e possono essere candidati ad approcci terapeutici sperimentali. Va però ricordato che una PET con ^{18}F FDG negativa non esclude la presenza di malattia a livello microscopico e quindi che i pazienti con PET negativa non dovrebbero essere considerati guariti.

La valutazione della risposta metabolica alla terapia può essere effettuata con criteri qualitativi o avvalendosi di parametri semiquantitativi quali lo standardized uptake value (SUV), la FDG net-influx constants (Ki) o il tumor/muscle ratio (t/m). È stato dimostrato come i pazienti definiti “responders” in base alla risposta metabolica alla terapia presentassero tempi di sopravvivenza liberi da progressione significativamente superiori rispetto ai “non responders”.

Va peraltro sottolineato come il confronto delle indagini PET basale e dopo terapia possa essere utilmente effettuato solo dopo una accurata standardizzazione della esecuzioni delle indagini e del calcolo dei parametri semiquantitativi.

L'utilizzo della PET nella valutazione precoce della terapia sembra di particolare utilità nel caso di terapie innovative ad alto costo che consentono di ottenere significativi prolungamenti della sopravvivenza, ma solo in una frazione dei pazienti trattati.

Livello di Evidenza : IIA
Grado di Raccomandazione : B

Nel CPNPC, una valutazione diagnostica indiscriminata per accertare la presenza di metastasi extratoraciche (TC cranio, TC od ecografia dell' addome superiore, scintigrafia ossea) non é al momento giustificabile in pazienti asintomatici e con esami ematochimici nella norma (enzimologia epatica, calcio, fosforo, fosfatasi alcalina, lattico-deidrogenasi).

La scintigrafia ossea trova indicazione unicamente in pazienti con dolore osseo, dolore toracico e/o valori sierici elevati di calcio e/o fosfatasi alcalina ed in assenza di PET.

Livello di Evidenza : III
Grado di raccomandazione :
B

La TC o la Risonanza magnetica nucleare del cranio con mezzo di contrasto andrebbero effettuate unicamente nel caso di pazienti con segni e sintomi di interessamento del sistema nervoso centrale ad eccezione dei casi di adenocarcinoma, data la frequente metastatizzazione precoce, e nel caso di coinvolgimento linfonodale N2 clinicamente evidente.

Livello di Evidenza : III
Grado di Raccomandazione :
B

Il rilevamento alla ecografia o alla TC di un ingrandimento surrenalico isolato o/e di una massa epatica isolata necessitano dell'accertamento biptico qualora il paziente risulti altrimenti suscettibile di resezione radicale.

Livello di evidenza : III
Grado di raccomandazione :
B

Per quanto riguarda il Carcinoma Polmonare a Piccole Cellule una stadiazione clinica di base deve richiedere l'effettuazione di TC del torace e TC e/o ecografia dell'addome superiore, TC cranio e scintigrafia ossea. Il ruolo della biopsia bilaterale della cresta iliaca resta imprecisato in quanto il midollo osseo costituisce l'unico sito di metastasi in non più del 4-6% dei casi.

- ✓ *Pretreatment evaluation of non-small-cell lung cancer. The American Thoracic Society and The European Respiratory Society. Am J Respir Crit Care Med. 1997;156:320-332.*
- ✓ *Staples CA, Muller NL, Miller RR, et al. Mediastinal nodes in bronchogenic carcinoma: comparison between CT and mediastinoscopy. Radiology. 1988;167:367-372.*
- ✓ *Dales RE, Stark RM, Raman S. Computed tomography to stage lung cancer: approaching a controversy using meta-analysis. Am Rev Respir Dis. 1990;141:1096-1101.*
- ✓ *Whittlesey D. Prospective computed tomographic scanning in the staging of bronchogenic cancer. J Thorac Cardiovasc Surg. 1988;95:876-882*
- ✓ *Glazer GM, Gross BH, Quint LE, et al. Normal mediastinal lymph nodes: number and size according to American Thoracic Society mapping. AJR Am J Roentgenol. 1985; 144:261-265.*
- ✓ *Deslauriers J, Gregoire J. Clinical and surgical staging of non-small cell lung cancer. Chest. 2000;117:96S-103S.*
- ✓ *Pieterman RM, van Putten JW, Meuzelaar JJ, et al. Preoperative staging of non-small-cell lung cancer with positron-emission tomography. N Engl J Med. 2000;343:254-261*
- ✓ *Gupta NC, Graeber GM, Rogers JS II, et al. Comparative efficacy of positron emission tomography with FDG and computed tomographic scanning in preoperative staging of non-small cell lung cancer. Ann Surg. 1999;229:286-291.*
- ✓ *Weder W, Schmid RA, Bruchhaus H, et al. Detection of extrathoracic metastases by positron emission tomography in lung cancer. Ann Thorac Surg. 1998;66:886-892.*
- ✓ *Salvatierra A, Baamonde C, Lianas JM, Cruz F, Lopez-Pujol J. Extrathoracic staging of bronchogenic carcinoma. Chest 1990; 97: 1052-1058*
- ✓ *Grant D, Edwards D, Goldstraw P. Computed tomography of the brain, chest and abdomen in the preoperative assessment of non small cell lung cancer. Thorax 1988; 43: 883-886*
- ✓ *Silvestri GA, Lenz JE, Harper SN, Morse RA, Colice GL. The relationship of clinical findings to CT scan evidence of adrenal gland metastases in the staging of bronchogenic carcinoma. Chest 1992; 102: 1748-1751*

- ✓ *Reed CE, Harple DH, Posther KE, et al – Results of the American College of Surgeons Oncology Group 2005 trial: The utility of positron emission tomography in staging potentially operable non-small cell lung cancer. J Thorac Cardiovas Surg 2003, 126:1943-1951*
- ✓ *Gould MK, Kushner WG, Rydzak CE, et al – Test performance of positron emission tomography and computed tomography for mediastinal staging in patients with non-small cell lung cancer: A meta-analysis. Ann Inter Med 2003, 139:879-892*
- ✓ *Pfister GD, Johnson DM, Azzoli CG et al – American Society of Clinical Oncology treatment of unresectable non-small cell lung cancer guide line: Update 2003. J C O 2004, vol. 22, n. 2;330-353*
- ✓ *Gonzalez-Stawinski GV, Lemair A, Merchant F et al. A comparative analysis of positron emission tomography and mediastinoscopy in staging non–small cell lung cancer. J Thorac Cardiovasc Surg. 2003;126:1900–1905*
- ✓ *Kao CH, Hsieh JF, Tsai SC et al. Comparison and discrepancy of 18F-2-deoxyglucose positron emission tomography and Tc-99m MDP bone scan to detect bone metastases. Anticancer Res. 2000;20(3B):2189-92*
- ✓ *Kumar R, Xiu Y, Yu JQ et al. 18F-FDG PET in evaluation of adrenal lesions in patients with lung cancer. J Nucl Med. 2004 Dec;45(12):2058-62*
- ✓ *Lardinois D, Weder W, Hany TF, et al. Staging of non-small-cell lung cancer with integrated positron-emission tomography and computed tomography. N Engl J Med. 2003;348:2500–2507*
- ✓ *Pieterman RM, van Putten JWG, Meuzelaar JJ, et al. Preoperative staging of non-small cell lung cancer with positron emission tomography. N Engl J Med.2000;343:254–261*
- ✓ *Pozo-Rodriguez F, Martin de Nicolas JL, Sanchez-Nistal MA, et al. Accuracy of helical computed tomography and [18F] fluorodeoxyglucose positron emission tomography for identifying lymph node mediastinal metastases in potentially resectable non-small-cell lung cancer. J Clin Oncol. 2005;23:8348-56.*
- ✓ *Reske SN, Kotzerke J. FDG-PET for clinical use. Results of the 3rd German Interdisciplinary Consensus Conference, "Onko-PET III", 21 July and 19 September 2000. Eur J Nucl Med 2001;28:1707-23.*
- ✓ *van Tinteren H, Hoekstra OS, Smit EF, et al. Effectiveness of positron emission tomography in the preoperative assessment of patients with suspected non small-cell lung cancer: the PLUS multicentre randomised trial. Lancet. 2002;359:1388–1392.*

CLASSIFICAZIONE TNM

La stadiazione del carcinoma polmonare, secondo il sistema TNM é un mezzo universalmente accettato per stimare la prognosi, definire la terapia piú adatta e per valutare i risultati.

Livello di Evidenza : Ia
Grado di Raccomandazione :
A

Il sistema classificativo consente una descrizione dell'estensione anatomica della malattia neoplastica in un particolare momento della evoluzione della malattia ricorrendo alla valutazione di tre parametri quali l'estensione del tumore primario (fattore T), del coinvolgimento linfonodale (fattore N) e delle metastasi a distanza (fattore M)

Sfortunatamente sino a 10 anni fa erano adottati più sistemi classificativi (UICC, American Joint Committee for the Staging of Lung Cancer, sistema RTOG) che risultavano essere talora discordanti nel classificare alcune situazioni cliniche generando talora confusione nel confronto dei dati. A partire dal 1985 è stata proposta una nuova classificazione (International Staging System) ed un nuovo sistema stadiale che, pur conservando zone di ombra, tiene conto di elementi utili contenuti nei precedenti sistemi classificativi avvalendosi di nuovi, introdotti per colmare alcune delle lacune delle precedenti versioni. Tale sistema classificativo (tabella n.1) trova attualmente consenso universale ed è routinariamente applicato alla pratica clinica.

La combinazione differente degli elementi che compongono il sistema TNM consente il raggruppamento in stadi giustificati essenzialmente da un differente divenire prognostico e da un differente approccio terapeutico (vedi tabella n.2)

La stadiazione clinica (cTNM) è impiegata per valutare l'estensione della malattia prima di intraprendere qualsiasi terapia. Il giudizio di inoperabilità di un paziente sulla base del cTNM va intrapreso sulla base di una valutazione collegiale che si avvalga di specifiche competenze.

La stadiazione chirurgica (sTNM) consente l'acquisizione di elementi aggiuntivi sull'estensione del processo neoplastico nei pazienti sottoposti a toracotomia. La stadiazione patologica (pTNM) consente precisazioni sul materiale patologico asportato nel corso dell'exeresi chirurgica mentre la stadiazione autoptica (aTNM) fornisce informazioni post-mortem.

Mentre il sistema TNM è universalmente adottato per il CPNPC, per il CAPC è invalso l'uso di un semplice sistema classificativo a 2 stadi (limitato ed esteso) (vedi tabella n. 3) giustificato, oltreché da un diverso comportamento prognostico, da un diversificato atteggiamento terapeutico.

- ✓ *Mountain CF. Revisions in the International System for Staging Lung Cancer. Chest 111: 1710-1717, 1997*
- ✓ *Mountain CF, Dresler CM. Regional Lymph node classification for lung cancer staging Chest 1997; 111. 1718-1723*
- ✓ *Naruke T, Goya T, Tsuchiya R, et al. Prognosis and survival in resected lung carcinoma based on the new international staging system. J Thorac Cardiovasc Surg. 1988;96:440-447.*
- ✓ *Stahel RA, Ginsberg R, Havemann K et al. Staging and prognostic factors in small cell carcinoma of the lung. Consensus report. Lung Cancer 1989; 5: 119-126*
- ✓ *Morstyn G, Ihde DC, Lichter AS et al. Small cell lung cancer 1973-1983: early progress and recent obstacles. Int J Radiat Oncol Biol Phys 1984; 10: 515-539*
- ✓ *Livingston RB, McCracken JD, Trauft CJ et al. Isolated pleural effusion in small-cell lung carcinoma: favourable prognosis: a review of Southwest Oncology Group experience. Chest 1982; 81: 208-215*
- ✓ *Mirvis SE, Whitley NO, Aisner J, Moody M, Whitacre M, Whitley JE. Abdominal CT in the staging of small-cell carcinoma of the lung: incidence of metastases and effects on prognosis. Am J Roentgenol 1987; 148: 845-847.*

- ✓ *Darling GE Staging of the patient with small cell lung cancer. Chest Surg. N Am. 1997; 7:81-94*

Tabella n.1

Sistema stadiativo del carcinoma polmonare

Tumore Primitivo (T)

TX Il tumore primitivo non può essere definito, o ne è provata l'esistenza per la presenza di cellule atipiche nell'escreato o nel liquido di lavaggio bronchiale, ma non è visualizzato con le tecniche per immagini o con la broncoscopia.

T0 Tumore primitivo non evidenziabile.

Tis Carcinoma in situ

T1(1) Tumore di 3 cm. o meno nella sua dimensione massima, circondato dal parenchima polmonare o dalla pleura viscerale, senza evidenza di invasione prossimale del bronco lobare alla broncoscopia

T2 Tumore con una qualsiasi delle seguenti caratteristiche di dimensione o estensione :

- Superiore a 3 cm. nella dimensione massima
- Interessamento del bronco principale, 2 cm o più distalmente alla carina
- Invasione della pleura viscerale
- Associato ad atelettasia o polmonite ostruttiva che si estende alla regione ilare, ma non interessa il polmone in toto.

T3 Tumore di qualsiasi dimensione che invade direttamente una o più delle seguenti strutture : parete toracica (compresi i tumori dell' apice polmonare), diaframma, pleura mediastinica, pericardio parietale ; o tumore del bronco principale a meno di 2 cm. distalmente alla carina 1, ma senza interessamento della carina stessa ; o associato ad atelettasia o polmonite ostruttiva del polmone in toto.

T4 Tumore di qualsiasi dimensione che invade il mediastino o interessa una delle seguenti strutture : cuore, grossi vasi, esofago, corpi vertebrali, la carina; nodulo neoplastico (i) neoplastico (i) separato (i) nello stesso lobo ; tumore con versamento pleurico maligno (2)

Linfonodi Loco-regionali (N)

NX Linfonodi regionali non valutabili

N0 Linfonodi loco-regionali liberi da metastasi.

N1 Metastasi ai linfonodi peribronchiali e/o ilari omolaterali, o ad entrambi, compresa l'estensione diretta.

N2 Metastasi ai linfonodi mediastinici omolaterali e ai linfonodi sottocarenali.

N3 Metastasi ai linfonodi mediastinici controlaterali, agli ilari controlaterali ai linfonodi scalenici e sopraclaveari omo- e controlaterali.

Metastasi a distanza (M)

MX Metastasi a distanza non accertabili

M0 Assenza di metastasi a distanza

M1 Presenza di metastasi a distanza ; sono compresi anche noduli neoplastici (unici o multipli) separati in altro lobo omo- o controlaterale.

-
- (1) il raro tumore superficiale di qualsiasi dimensione con la sua componente invasiva limitata alla parete bronchiale, che può estendersi prossimalmente al bronco principale è classificato come T1
- (2) La maggior parte dei versamenti pleurici associati al carcinoma polmonare è da attribuire alla neoplasia. Tuttavia in alcuni pazienti si hanno esami multipli citopatologici del liquido pleurico negativi e il liquido non è ematico e non è un essudato. Dove questi dati ed il giudizio clinico indicano che il versamento non è correlato al tumore, esso dovrebbe essere escluso come elemento di stadiazione ed il paziente dovrebbe essere classificato come T1, T2 o T3.

Tabella n.2
Raggruppamento dei parametri TNM in stadi

Stadio 0	Tis	N0	M0
Stadio IA	T1	N0	M0
Stadio IB	T2	N0	M0
Stadio IIA	T1	N1	M0
Stadio IIB	T2	N1	M0
	T3	N0	M0
Stadio IIIA	T3	N1	M0
	T1-3	N2	M0
Stadio IIIB	ogni T	N3	M0
	T4	ogni N	M0
Stadio IV	ogni T	ogni N	M1

Tabella n.3

Stadiazione del Carcinoma Polmonare a Piccole Cellule

Malattia limitata

Tumore esteso ad un solo emitorace compreso il coinvolgimento dei linfonodi ilari, mediastinici e sopraclaveari omo- e controlaterali. Pazienti con versamento pleurico, indipendentemente dalla positività o meno della citologia pleurica dovrebbero essere inclusi in questo sottogruppo.

Malattia estesa

Qualsiasi altro tumore non compreso nella definizione di malattia limitata.

MARCATORI SIERICI

I marcatori tumorali sierici dovrebbero teoricamente rappresentare un utile ausilio clinico sia in fase diagnostica che di monitoraggio della terapia e nel follow up. Allo stato attuale nessuno dei diversi marcatori proposti ha sensibilità e specificità tali da poter essere utilmente impiegato in fase di screening o di diagnosi.

Livello di Evidenza : IV
Grado di
Raccomandazione : C

FATTORI PROGNOSTICI

Performance status, estensione di malattia e perdita di peso nei sei mesi precedenti la diagnosi sono parametri clinici dimostratisi prognosticamente validi, nel non microcitoma e nel microcitoma nella malattia localmente estesa e disseminata.

Livello di Evidenza : Ia
Grado di Raccomandazione : A

Il riscontro di iposodiemia, ipoalbuminemia, elevati livelli di lattato-deidrogenasi o di fosfatasi alcalina, il coesistere di sindromi cliniche paraneoplastiche, particolarmente la sindrome da inappropriata secrezione di ACTH, correlano con una prognosi sfavorevole.

TERAPIA CHIRURGICA

Principi generali

Nel carcinoma polmonare il ruolo della chirurgia radicale é estremamente importante in quanto rappresentala terapia di scelta in grado di mirare ad una guarigione completa. Infatti ad una resezione non radicale consegue una sopravvivenza sovrapponibile a quella dei casi non operati.

La chirurgia rappresenta il trattamento elettivo nel CPNPC in stadio I II e IIIa minimo Gli stadi IIIa non-minimo, IIIb e IV sono il più delle volte non resecabili; la chirurgia può trovare occasionalmente indicazione solo in casi selezionati

La terapia chirurgica dei carcinomi polmonari, al fine di garantire al paziente il migliore livello di cura, deve essere effettuata da personale con esperienza di chirurgia toracica.

A volumi maggiori di attività chirurgica, del singolo centro o del singolo chirurgo, appare significativamente associata una riduzione della mortalità ospedaliera e della mortalità post chirurgica (30 giorni o nel corso dello stesso ricovero quando questo si prolunghi oltre tale termine). Inoltre, la sopravvivenza a 5 anni dei pazienti trattati in centri con attività chirurgica annua elevata (compresa tra 67 e 100 casi) è superiore dell'11% alla sopravvivenza dei pazienti trattati in centri poco specializzati (con meno di 9 casi all'anno) [Bach 2001].

Si ritiene pertanto necessario che i chirurghi si dedichino alla chirurgia toracica in modo specialistico.

La terapia chirurgica dei carcinomi polmonari deve essere effettuata esclusivamente da personale specialistico con adeguata esperienza, presso strutture con elevato volume di attività. (B)

La chirurgia non può essere offerta come possibilità di guarigione a pazienti che, pur con una lesione polmonare limitata, presentino segni di malattia avanzata quali, ad esempio, versamento pleurico citologicamente positivo, presenza di sindrome della vena cava superiore, coinvolgimento dei linfonodi mediastinici e/o ilari controlaterali, sovraclaveari, scalenici, estesa invasione tracheale, paralisi del nervo ricorrente.

Per il Carcinoma Polmonare a Piccole Cellule in stadio molto iniziale (stadio I) si può considerare la possibilità del trattamento chirurgico.

Una resezione radicale è ritenuta tale quando si ottiene l'asportazione di tutta la malattia visibile, i margini di resezione sono istologicamente negativi ed è stata eseguita una linfadenectomia ilo-mediastinica sistematica o per sampling (campionamento). L'esame istologico intraoperatorio può essere determinante nell'indicare la prosecuzione dell'intervento e l'entità della resezione di parenchima polmonare da eseguire.

La valutazione preoperatoria deve tener conto di alcune controindicazioni relative o assolute quali una funzione polmonare compromessa (vedi anche Stima della funzione polmonare residua dopo pneumonectomia), un infarto miocardico od un ictus cerebrali recenti.

L'intervento chirurgico di resezione è proponibile generalmente a distanza di 3-4 mesi dall'insorgere clinico di un infarto miocardico acuto mentre nel caso di un pregresso ictus cerebrali ogni caso va valutato singolarmente anche sulla base dei postumi e/o esiti residui.

La mortalità post-operatoria è del 2-9% ed è in rapporto con l'entità della resezione, l'età del paziente, le condizioni generali preoperatorie e l'eventuale trattamento neoadiuvante.

Dopo exeresi chirurgica il ventaglio di possibili complicazioni comprende : polmonite, ARDS, atelettasia, insufficienza respiratoria, embolia polmonare, edema polmonare, infarto miocardico, aritmie, insufficienza cardiaca, gastrite emorragica, fistola parenchimale, fistola bronchiale, infezione della ferita chirurgica, emotorace, empiema.

In questi ultimi anni, alla luce dell'esperienza della chirurgia riduttiva dell'enfisema (che come noto è in grado di migliorare la funzione respiratoria di pazienti molto compromessi), si è osservato che anche pazienti con lesioni neoplastiche periferiche e affetti da enfisema possono affrontare la resezione limitata (lobectomia) senza rischi elevati se rispondono ai requisiti della chirurgia riduttiva [Hayashi 1999].

La valutazione cardiologica ricopre analoga importanza. La British Thoracic Society raccomanda l'esecuzione di elettrocardiogramma a tutti i pazienti candidati ad intervento di chirurgia toracica, di ecocardiogramma quando siano presenti rumori cardiaci anomali e la consulenza cardiologica nei pazienti con precedenti eventi cardiovascolari.

Stima previsionale della funzione polmonare residua dopo exeresi.

I candidati ad interventi di exeresi devono essere valutati dal punto di vista cardiorespiratorio per escludere dal programma chirurgico quelli che presentino un rischio operatorio eccessivo o che prevedibilmente non saranno autonomi dal punto di vista respiratorio. In particolare deve essere valutata la funzionalità respiratoria residua in relazione all'intervento programmato ed anche a resezioni più estese del previsto.

Questo studio si basa principalmente su 1) Spirometria 2) Test di diffusione del CO 3) Emogasanalisi 4) Test ergometrici 5) Scintigrafia polmonare di perfusione.

Dagli algoritmi di studio funzionale esita una valutazione che usualmente si esplica in termini di reseccabilità massima di parenchima e di rischio previsto. E' possibili recuperare alla operabilità pazienti funzionalmente compromessi con interventi "a risparmio di parenchima" quali le resezioni sublobari o le resezioni-anastomosi bronchiali (sleeve resection").

Correlazione fra stadio TNM e scelta terapeutica

Carcinoma Polmonare non a Piccole Cellule - Stadio I, II e IIIa "non bulky"

In questi stadi il tipo di chirurgia dipende dalla localizzazione e dalla dimensione del tumore primitivo. Nel caso di lesioni periferiche l'intervento di scelta é la lobectomia. L'exeresi sublobare è da riservare a quei casi con deficit funzionale respiratorio, mentre per le lesioni centrali é frequentemente necessario ricorrere alla pneumonectomia o alla lobectomia con broncoplastica al fine di raggiungere la radicalità.

La sopravvivenza globale a 5 anni è del 65%, con valori di circa il 71% per lo stadio IA e di circa il 57% per lo stadio IB mentre è del 35-40% nello stadio II. Sono stati segnalati come fattori prognostici positivi sulla sopravvivenza le ridotte dimensioni della neoplasia (< 3 cm), il grado di differenziazione alto, l'assenza di aneuploidia e di invasione vascolare.

Pertanto la lobectomia è l'intervento di scelta nel carcinoma in stadio I e II. Resezioni più limitate sono giustificate solo in pazienti con ridotta riserva funzionale respiratoria che non tollererebbero una resezione lobare. In questi casi l'intervento è comunque associato ad una sopravvivenza migliore rispetto ai pazienti trattati con sola radioterapia toracica.

Uno studio randomizzato ha verificato che in questi pazienti le recidive locali dopo lobectomia sono meno frequenti di quanto accade dopo resezioni più limitate [Ginsberg 1995].

Nei pazienti non operabili per motivi internistici e/o di funzionalità respiratoria, risultati migliori rispetto alla radioterapia convenzionale in termini di controllo locale e sopravvivenza sono oggi ottenibili con la radioterapia stereotassica (SBRT: Stereotactic Body Radiation Therapy).

Tale trattamento è in grado di ottenere percentuali di controllo di malattia estremamente interessanti, in assenza di tossicità importanti. Esiste una notevole eterogeneità di frazionamenti utilizzati dalle diverse istituzioni; in ogni caso, nei pazienti che hanno ricevuto una dose biologicamente equivalente (BED) > 100 Gy, la percentuale di recidiva locale risulta inferiore al 10%,

Livello di evidenza: IIb

- *Onishi H., Araki T., Shirato H., et al.: Stereotactic hypofractionated high-dose irradiation for stage I non-small cell lung carcinoma: clinical outcomes in 245 subjects in a Japanese multi-institutional study. Cancer, 2004; 101: 1623-1631*

Interessanti i dati relativi al trattamento chirurgico in uno studio di fase III che ha confrontato la dissezione linfonodale completa verso il systematic sampling negli stadi I e IIa del NSCLC a favore della prima (presentato all'ASCO 2006)

(Allen et al, Ann thor Surg.2006, 81; 1013-20)

Livello II; raccomandazione A

Infine è stata confermato che nei pazienti anziani (> 71 anni) la lobectomia non da nessun vantaggio rispetto alla resezione limitata. (Mery, Chest 2005)

Livello IV. Raccomandazione B

Il ruolo della resezione per via toracoscopica nei tumori polmonari in stadio I è controverso e la maggior parte degli studi non sembra indicare un beneficio in termini di ospedalizzazione, dolore postoperatorio, morbilità rispetto alla via toracotomica. La via toracoscopica non sembra al momento offrire sufficienti garanzie sulla stadiazione dei linfonodi mediastinici e ilari, necessaria secondo i principi oncologici. Pertanto la via toracoscopica non è al momento raccomandata nel trattamento dei carcinomi primitivi del polmone in stadio precoce.

Livello di Evidenza : Ib
Grado di
Raccomandazione : A

- ✓ *The Lung Cancer Study Group. Ginsberg RJ, Rubinstein LV. Randomized trial of lobectomy versus limited resection for T1N0 non-small cell lung cancer. Ann. Thor. Surg. 1995; 60: 615-623.*
- ✓ *Martini N, Bains MS, Burt ME, et al. Incidence of local recurrence and second primary tumors in resected stage I lung cancer. J. Thor. Cardiovasc. Surg. 1995; 109: 120-129.*
- ✓ *Nesbitt JC, Putnam JB Jr, Walsh GL, et al. Survival in early-stage-non-small cell lung cancer. Ann Thorac Surg. 1995;60:466-47*
- ✓ *The Ludwig Lung Cancer Study Group. Patterns of failure in patients with resected stage I and II non-small cell carcinoma of the lung. Ann Surg. 1987;205:67-71*
- ✓ *Ishida T, Yano T, Maeda K. et al. Strategy for lymphadenectomy in lung cancer three centimeters or less in diameter. Ann Thorac Surg. 1990;50:708-713.*

- ✓ Sugi K, Nawata K, Fujita N, et al. Systematic lymph node dissection for clinically diagnosed peripheral non-small-cell lung cancer less than 2 cm in diameter. *World J Surg.* 1998;22:290-294.
- ✓ Takizawa T, Terashima M, Koike T, et al. Lymph node metastasis in small peripheral adenocarcinoma of the lung. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 1998;116:276-280.

Carcinoma Polmonare non a Piccole Cellule - Stadio IIIA

Le possibilità della terapia chirurgica in questo stadio devono tener conto dell'entità dell'estensione del tumore primario e del grado di interessamento linfonodale.

Nel 25% circa dei pazienti nei quali la stadiazione preoperatoria risulta negativa per interessamento linfonodale mediastinico presenta, all'intervento, positività neoplastica linfonodale.

La prognosi di questi pazienti è migliore degli altri gruppi N2, con una sopravvivenza a 5 anni fino al 35%.

Se il linfonodo metastatico è singolo e sono tecnicamente reseccabili sia il linfonodo, sia il tumore primitivo, l'intervento chirurgico può essere effettuato, insieme ad una linfadenectomia mediastinica.

Nel caso di invasione neoplastica della parete toracica nella maggioranza dei casi si esegue una lobectomia con resezione "en bloc" della parte interessata della parete toracica. Nel caso di invasione del diaframma, della pleura mediastinica o del pericardio occorre completare la resezione polmonare con quella delle strutture interessate.

Qualora il tumore giunga ad interessare i bronchi principali si può eseguire un intervento di sleeve lobectomy o di sleeve pneumonectomy.

Non esistono evidenze cliniche conclusive che dimostrino la superiorità della linfadenectomia ilo-mediastinica sistematica rispetto al semplice campionamento (sampling) linfonodale, rimandando l'atteggiamento di routine alla singola istituzione. Tuttavia il rilevare linfonodi volumetricamente non ingranditi rispetto a linfadenomegalie palpabili e l'invasione extracapsulare rispetto a quella intracapsulare hanno significato prognostico differente e condizionano l'atteggiamento terapeutico complementare.

- ✓ Mc Caughan BC. Primary lung cancer invading the chest wall. *Chest Surg Clin North Am.* 4: 17-28, 1994
- ✓ Izbicki JR, Passlick B, Karg O, Bloechle C, Pantel K, Knoefel WT, Thetter O. Impact of radical systematic mediastinal lymphadenectomy on tumor staging in lung cancer. *Ann Thorac Surg* 59:109-214, 1995
- ✓ Wu Y, Huang ZF, Wang SY et al. A randomized trial of systematic nodal dissection in resectable non-small cell lung cancer. *Lung Cancer* 2002; 36: 1-6
- ✓ Keller SM, Adak S, Wagner H et al. Mediastinal lymph node dissection improves survival in patients with stage II and IIIa non-small cell lung cancer. *Eastern Cooperative Oncology Group. Ann Thorac Surg* 2000; 70: 365-6

Pazienti con malattia N2 potenzialmente reseccabile

Quando la malattia N2 viene diagnosticata preoperatoriamente con TC, PET e confermata con mediastinoscopia/tomia, la chirurgia da sola ha indicazioni limitate. In questi pazienti è stata proposto l'impiego della terapia medica preoperatoria (cosiddetta di induzione o neo - adiuvante) costituita da chemioterapia o chemioterapia + radioterapia, allo scopo di ricondurre la malattia ad

uno stadio chirurgico. Anche se mancano evidenze conclusive che supportino la validità di tale approccio, la maggior parte degli studi di fase II e III indica un vantaggio in termini di sopravvivenza nei pazienti sottoposti a terapia di induzione seguita da chirurgia, con sopravvivenza a 5 anni nei soggetti responsivi fino al 35%. Questi pazienti dovrebbero pertanto essere trattati secondo protocolli clinici in centri multidisciplinari, con regimi terapeutici basati sulla combinazione del Platino con i farmaci di ultima generazione (Gemcitabina o Vinorelbina o Taxani) o con i vecchi farmaci come Mitomicina C, Vinblastina, Ifosfamida o Etoposide.

Livello di Evidenza : IIa
Grado di Raccomandazione : B

Pazienti con malattia N2 non resecabile

Quando la malattia N2 appare voluminosa, con più stazioni linfonodali interessate, ad interessamento extracapsulare, la chirurgia non trova indicazione. In questi pazienti, se le condizioni cliniche lo permettono, i migliori risultati sono stati ottenuti con l'associazione di radioterapia + chemioterapia, con sopravvivenze a 5 anni del 16% nei casi più favorevoli.

Nei pazienti con carcinoma polmonare localmente avanzato non resecabile, la chemioterapia associata alla radioterapia aumenta la sopravvivenza nel confronto con il solo trattamento radioterapico e dovrebbe essere utilizzata come prima modalità di trattamento.

Non vi è evidenza che la chirurgia rispetto alla radioterapia nel contesto di una terapia multidisciplinare offra risultati migliori

- ✓ Rosell R, Lòpez-Cabrenizo MP, Astudillo J : Preoperative chemotherapy for stage IIIA non-small cell lung cancer. *Curr. Opin. Oncol.* 1996;9:149-155
- ✓ Van Raemdonck DE, Schneider A, Ginsberg RJ. Surgical treatment for higher stage non-small cell lung cancer. *Ann. Thor. Surg.* 1992; 54:999-1013
- ✓ Rosell R, Gomez-Codina J, Camps C, et al. A randomized trial comparing preoperative chemotherapy plus surgery with surgery alone in patients with NSCLC. *N Engl J Med.* 1994;330:153-158.
- ✓ Roth JA, Fossella F, Komaki R, et al. A randomized trial comparing perioperative chemotherapy and surgery with surgery alone in resectable stage IIIA NSCLC. *J Natl Cancer Inst.* 1994;86:673-680.
- ✓ Roth JA, Atkinson EN, Fossella F, et al. Long-term follow-up of patients enrolled in a randomized trial comparing perioperative chemotherapy and surgery with surgery alone in resectable stage IIIA non-small-cell lung cancer. *Lung Cancer.* 1998;21:1-6.
- ✓ Rosell R, Gomez-Codina J, Camps C, et al. Preresectional chemotherapy in stage IIIA non-small-cell lung cancer: a 7-year assessment of a randomized controlled trial. *Lung Cancer.* 2000;28:247-251.
- ✓ Pass HI, Pogrebnick HW, Steinberg SM, et al. Randomized trial of neo-adjuvant chemotherapy for lung cancer : interim analysis. *Ann. Thor. Surg.* 1992; 53:992-998.
- ✓ Depierre A, Milleron B, Moro-Sibilat D et al. Preoperative chemotherapy followed by surgery compared with primary surgery in resectable stage I (Except T1N0), II, and IIIa Non-small-Cell Lung Cancer. *J Clin Oncol* 2001; 20: 247-253

Terapia adiuvante post-chirurgica

La prognosi degli stadi iniziali del carcinoma polmonare non a piccole cellule dopo resezione chirurgica radicale, è da correlarsi con la stadiazione patologica di malattia: le dimensioni del tumore ed il coinvolgimento dei linfonodi regionali ilari e mediastinici rappresentano le variabili prognostiche più significative, variando la probabilità di sopravvivenza a 5 anni dal 57% per i

pazienti in stadio IB a meno del 30% per quelli in stadio II. (Mountain CF - Regional lymph node classification for lung cancer staging. Chest 1997;111:1718-1723).

La diffusione metastatica a distanza rappresenta la principale causa di morte, mentre la probabilità di recidiva locale interessa circa 1/3 dei pazienti radicalmente operati.

Negli anni '80 la radioterapia post-operatoria è stata a lungo utilizzata quale trattamento adiuvante pur in assenza di evidenze cliniche provenienti da studi clinici randomizzati. Una meta-analisi degli studi di radioterapia adiuvante nei pazienti radicalmente resecati (Post-Operative RadioTherapy meta-analysis) ha dimostrato un effetto negativo sulla sopravvivenza, con il 21% di incremento relativo del rischio di morte, equivalente ad un aumento del rischio di morte assoluto del 7% a 2 anni ed una riduzione della sopravvivenza dal 55% al 48%. L'effetto avverso è risultato essere maggiore nei pazienti in stadio I/II, mentre l'evidenza è risultata essere minore per quelli in stadio III. Se da un lato sono formulabili giustificate critiche a come tale meta-analisi è stata condotta

(inclusione di studi prevalentemente molto datati, condotti con differenti dosi totali, schemi di frazionamento radiobiologicamente non ottimali, utilizzo di apparecchiature tecnicamente non idonee all'irradiazione toracica, volumi di trattamento e planning radioterapico non congrui), dall'altro lato, allo stato attuale delle conoscenze, non esiste evidenza scientifica a favore di un trattamento radioterapico adiuvante standard. Negli stadi I-II la RT post-operatoria è pertanto sconsigliata mentre negli stadi III non è possibile formulare una raccomandazione specifica.

D'altra parte, gli studi di fase III del Lung Cancer Study Group e del Medical Research Council Lung Cancer Working Party hanno dimostrato una significativa riduzione nel tasso di recidiva loco-regionale nel gruppo di pazienti sottoposto a radioterapia postoperatoria, con un miglioramento benché minimo sulla sopravvivenza globale nel sottogruppo di pazienti pN2.

Una recente analisi per sottogruppi nell'ambito dello studio ANITA ed uno studio di popolazione americano (JCO '06) suggeriscono un possibile effetto positivo della RT adiuvante nello stadio III in associazione alla CT adiuvante.

In ogni caso, il trattamento radioterapico adiuvante deve oggi prevedere la somministrazione di una dose totale compresa tra i 50-54 Gy, con frazionamento convenzionale (1.8-2 Gy/die), mediante tecnica conformazionale ad un volume bersaglio rappresentato dalle stazioni linfonodali ilo-mediastiniche coinvolte dalla malattia e da quelle più prossime per contiguità.

L'impiego di tecniche radioterapiche conformazionali consente di minimizzare il rischio di complicanze e sequele tardive, soprattutto in pazienti con una funzionalità respiratoria spesso già compromessa da un intervento chirurgico maggiore e da una lunga storia di abuso di tabacco.

Molti studi di chemioterapia adiuvante sono stati completati negli anni '80 e nell'ambito di una metaanalisi sul ruolo della chemioterapia nel carcinoma polmonare non a piccole cellule sono stati considerati 8 studi randomizzati di chemioterapia adiuvante contenente cisplatino confrontati con il solo trattamento chirurgico. Complessivamente si è dimostrato un modesto miglioramento, non statisticamente significativo, della sopravvivenza a 5 anni pari al 5% mentre altre combinazioni non contenenti cisplatino od agenti alchilanti non hanno dimostrato efficacia alcuna o si sono dimostrati dannosi per la sopravvivenza.

Tali dati hanno costituito la base razionale per una serie di studi prospettici di chemioterapia adiuvante completati verso la fine degli anni 2000. Complessivamente questi studi presentano disegni statistici più appropriati rispetto agli studi condotti in precedenza, hanno impiegato combinazioni chemioterapiche più recenti, alcuni (BR10, CALGB) sono stati condotti esclusivamente in stadi iniziali di malattia mentre in altri (IALT, ALPI) è stato consentito l'uso sequenziale della radioterapia adiuvante.

Sfortunatamente alcuni di questi studi sono stato interrotti prima del raggiungimento della numerosità di pazienti richiesta dal disegno statistico a causa del limitato arruolamento.

Due di questi studi (ALPI ed IALT) hanno arruolato un numero di pazienti superiore a 1.000 per ciascuno dei 2 studi al contrario di tutti gli altri studi ove il campione di pazienti è risultato essere inferiore.

Il primo di questi, lo studio ALPI non ha dimostrato un vantaggio significativo in sopravvivenza mediana e a lungo termine per i pazienti trattati con tre cicli di cisplatino, vindesina e mitomicina-C, pur evidenziando un miglioramento sia del tempo alla progressione di malattia che della sopravvivenza globale.(Scagliotti)

Successivamente tre di questi studi randomizzati hanno dimostrato un vantaggio statisticamente significativo della sopravvivenza mediana e di quella a 5 anni sopravvivenza per regimi di chemioterapia contenenti cisplatino.

Nello studio IALT, 1867 pazienti con carcinoma polmonare non a piccole cellule in stadio chirurgico I- IIIA sono stati randomizzati al trattamento con tre cicli di cisplatino ed etoposide o alcaloidi della vinca oppure al solo follow up post-operatorio, ed è stato riportato un miglioramento statisticamente significativo della sopravvivenza a 5 anni del 4.1% per il gruppo ricevente chemioterapia adiuvante (44,5% vs 40.4%) (NEJM). Occorre sottolineare come la parte preponderante del vantaggio sia stata osservata nello stadio III e negli individui con età inferiore ai 65 anni. Inoltre lo studio ha arruolato unicamente meno del 60% dell'originale numero di pazienti previsto aumentando così le possibilità dell'errore statistico di tipo I.

Successivamente lo studio NCIC-BR10 in 482 pazienti con carcinoma polmonare non a piccole cellule in stadio IB e II ha confermato un significativo prolungamento della sopravvivenza per il gruppo trattato con cisplatino e vinorelbina rispetto al gruppo sottoposto a sola osservazione (69% vs 54% di sopravvivenza a 5 anni, P=0.03); tuttavia il vantaggio di sopravvivenza è risultato essere limitato allo stadio II. Da notare come in questo studio sia stata documentata neutropenia di grado III-IV nell'88% dei casi e neutropenia febbrile nel 7%.

L'efficacia del trattamento adiuvante è stata ribadita da un altro studio prospettico (ANITA) nel quale 840 pazienti in stadio IB, II e IIIA sono stati randomizzati dopo chirurgia radicale al trattamento con cisplatino e vinorelbina, oppure alla semplice osservazione clinica. La sopravvivenza a 5 e 7 anni è stata del 51% e 45% nel gruppo chemiotrattato rispetto al 43% e 37% in quello di controllo. Il vantaggio di sopravvivenza è risultato evidente in pazienti in stadio II e IIIA, ma non in quelli in stadio IB, ed ha confermato una percentuale di neutropenia dell'86% e di neutropenia febbrile del 8.5%, analogamente a quanto in precedenza osservato nello studio canadese sopra riportato.

Negli ultimi venti anni i ricercatori giapponesi hanno completato una serie di studi di chemioterapia adiuvante, impiegando una *fluoropirimidina* orale, combinazione del *tegafur* ed *uracile* per periodi prolungati da 6 mesi a due anni. In una meta-analisi pubblicata nel corso del 2005, comprendente 2003 pazienti randomizzati al trattamento con UFT oppure al semplice controllo, in grande maggioranza in stadio I (96%), gli autori giapponesi segnalano un vantaggio in termini di sopravvivenza significativo a 5 e 7 anni per i pazienti trattati. Va segnalato come l'UFT sia un farmaco completamente inattivo nella malattia avanzata e come in tutti questi studi impieganti UFT non sia mai stato segnalato un miglioramento del tempo alla progressione nel gruppo di pazienti trattati con UFT.

I risultati complessivi di tutti gli studi di adiuvante eseguiti dopo la meta-analisi del 1995 hanno aperto un importante dibattito scientifico sul ruolo della chemioterapia adiuvante nel carcinoma polmonare non a piccole cellule radicalmente operato.

Dall'analisi complessiva di tutti gli studi emerge un beneficio per i regimi contenenti platino che pare modificare favorevolmente la storia naturale della malattia. Tuttavia la tossicità associata alla chemioterapia con cisplatino, le comorbidità vascolari e metaboliche frequentemente associate al NSCLC, l'età spesso oltre i 70 di questi pazienti ed il modesto beneficio assoluto in sopravvivenza degli studi più numerosi, impongono cautela nel definire la chemioterapia precauzionale, nuovo standard di trattamento post chirurgico degli stadi iniziali del NSCLC. Data la natura di questi studi resta non quantificato il possibile ruolo di confondimento di alcuni fattori quali la percentuale di individui che hanno smesso di fumare dopo chirurgia radicale nei pazienti sottoposti a

chemioterapia verso i controlli ed il ruolo della dissezione linfonodale mediastinica verso il semplice sampling linfonodale

Le linee guida internazionali convergono nel suggerire che una chemioterapia contenente platino per 4 cicli di trattamento debba essere proposta a pazienti in buone condizioni generali, con P.S. di 0-1, senza significative comorbidità che abbiano avuto una buona ripresa fisica dopo l'intervento chirurgico.

Questa indicazione è stata confermata da una metanalisi dei dati individuali raccolti dai cinque studi più numerosi di chemioterapia adiuvante completati dopo la metanalisi del BMJ del 1995 (ALPI, ANITA, BLT, IALT, JBR10). I risultati presentati nel maggio 2006 all'ASCO di Atlanta confermano un beneficio assoluto in sopravvivenza a 5.00 anni del 4.2% in favore della chemioterapia adiuvante contenente cisplatino. Da questo studio appare come il beneficio in sopravvivenza sia maggiore negli stadi II e III radicalmente operati (HR 0.83, C.I. 0.73-0.95) mentre la chemioterapia adiuvante non sembra utile ai fini di un aumento di sopravvivenza nello stadio IA (HR 1.41, C.I. 0.96-2.09) ed IB (HR 0.93, C.I. 0.78-1.10). Quest'ultimo dato è stato confermato dall'aggiornamento dello studio di chemioterapia adiuvante del CALGB con carboplatino e taxolo nello stadio IB, che con un follow up mediano di 54 mesi non dimostra un vantaggio in sopravvivenza per la chemioterapia correggendo quindi i risultati favorevoli presentati nell'analisi preliminare del 2004 (Strass et al).

Per quanto riguarda i Tumori polmonari non ci sono importanti novità nel paziente anziano, anche se è stato dato ampio spazio all'ASCO 2006 nelle sessioni educazionali, sia al trattamento della fase avanzata che a quello adiuvante.

E' stata fatta un'ampia analisi retrospettiva di quasi tutti gli studi di adiuvante nel NSCLC relativamente ai pazienti > 70 anni :

- LACE: pooled analisi di 5 studi con chemioterapia
- (IALT,ALPI,BLT,ANITA,BR10
- 4.564 pazienti; 9% oltre i 70 anni
- Follow up mediano: 5.1 anni
- HR globale di morti: 0.89 (p<0.005)
- “ Non c'è stata correlazione tra chemioterapia e sesso,età, radioterapia pianificata o dose totale di cisplatino”

Livello IV categoria B

Jean-Pierre Pignone et al- On behalf of the IALT and LACE Secretariat -ASCO 2006 abs. 7008

Recent Adjuvant Therapy Trials

Author	≠ Pts	Treatment	5 year Survival %	HR	p-value
Arriagada IALT 2004	1867	Cisplatin + VP16 Vinorelbine Vinblastine	44.5		

		Vindesine		0.86	0.003
		OBS	40.4		
Winton NC.IC- BR10. 2004	482	CDDP + Vinorelbine	69	0.69	0.003
		OBS	54		
Strass CALGB 2004	344	CBDCA + Paclitaxel	60		0.32
		OBS	57		
Douillard ANITA 2005	840	CDDP + Vinorelbine	51		0.001
		OBS	43		

Studio clinico	Stage IA	Stage IB	Stage II	Stage IIIA
ALPI	Negative	Negative	Negative	Negative
IALT	Negative	Negative	Negative	Positive
NCIC-BR10	Not tested	Negative	Positive	Not tested
CALGB	Not tested	Negative	Not tested	Not tested
ANITA	Not tested	Negative	Positive	Positive

Livello di Evidenza : I
Grado di Raccomandazione : A

Nel caso di malattia residua macro-microscopica é abitualmente effettuato un trattamento complementare (radioterapia +/- chemioterapia).

- ✓ *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*
- ✓ *The Lung Cancer Study Group. Effects of postoperative mediastinal radiation on completely resected stage II and stage III epidermoid cancer of the lung. N Engl J Med. 1986; 315:1377-1381.*
- ✓ *Stephens RJ, Girling DJ, Bleeheh NM, Moghissi K, Yosef HMA, Machin D: Medical Research Council Lung Cancer Working Party. The role of postoperative radiotherapy in non small cell lung cancer:a multicentre randomised trial in patients with pathologically staged T1-2,N1-2 M0 disease. Br.J.Cancer,74:632-639,1996.*
- ✓ *Dautzenberg B, Arriagada R, Chammard AB, Jarema A, Mezzetti M, Mattson K, et al. A controlled study of postoperative radiotherapy for patients with completely resected non-small cell lung carcinoma. Cancer 1999;86:265-273.*
- ✓ *Keller SM, Adak S, Wagner H, et al. Prospective randomized trial of postoperative adjuvant therapy in patients with completely resected stages II and IIIA non-small-cell lung cancer. Eastern Cooperative Oncology Group. N Engl J Med. 2000;343:1217-1222*

- ✓ Scagliotti GV, Fossati R, Torri V et al. Randomized study of adjuvant chemotherapy for completely resected stage I, II or IIIA NSCLC. *J Natl Cancer Inst* 2003, 95:1453-1461.
- ✓ Le Chevalier et al. Results of the Randomized International Adjuvant Trial (IALT): cisplatin-based chemotherapy vs no chemotherapy in 1867 patients with resected NSCLC. *Proc. Lung Cancer vol 41 S2 August 2003*
- ✓ The International Adjuvant Lung Cancer Trial Collaborative Group. Cisplatin-based adjuvant chemotherapy in patients with completely resected Non-Small Cell Lung Cancer. *N. Engl. J. Med.* 350;4:351-360, 2004
- ✓ Winton T, Livingston R Johnson D et al – Vinorelbina plus cisplatin vs observation in resected non-small cell lung cancer. *N Engl J Med* 352;25:2589-2642, 2005
- ✓ Pisters KM, Le Chevalier T- Adjuvant chemotherapy in completely resected non-small cell lung cancer. *J C O vol 23 n. 14; 3270-77, 2005*
- ✓ Rosell R et al – Anita phase III adjuvant vinorelbina and cisplatino versus observation in completely resected Stage I-III non- small cell lung cancer patients. *Lung Cancer* 2005; 49 (supp 2) abst. 89
- ✓ Pignon JP et al – Lung adjuvant cisplatin evaluation (LACE): a pooled analysis of five randomized clinical trials including 4584 patients: Abst. 7008, p. 366s *Proc ASCO 2006*
- ✓ Strauss GM et al – Adjuvant chemotherapy in stage IB non-small cell lung cancer (NSCLC): Update of Cancer and Leukaemia Group B (CALGB) protocol 9633. Abst. 7007, p.365s, *Proc ASCO 2006*

Tumore di Pancoast

Sono i tumori che interessano l'apice polmonare e le ultime radici del plesso brachiale. Clinicamente si manifestano con algie alla spalla e al braccio (lato ulnare), con parestesie e possibile sindrome di Claude Bernard Horner. Sono caratterizzati da una tendenza precoce all'invasione locale e solo tardivamente dalla diffusione linfatica ed ematica.

Il trattamento di queste neoplasie deve essere preceduto da un'accurata valutazione dei linfonodi mediastinici mediante mediastinoscopia e/o PET. Nel caso di invasione linfonodale assente o limitata (N0-N1) il trattamento migliore è quello combinato chemioradiochirurgico (chemioterapia con Cisplatino ed Etoposide)

Una ragionevole alternativa neoadiuvante è la sola radioterapia.

La resezione del tumore dovrebbe consentire una lobectomia e l'asportazione delle strutture della parete toracica interessata dal tumore.

Per i pazienti con tumore di Pancoast senza coinvolgimento linfonodale mediastinico, se considerati resecabili, si raccomanda un trattamento chemioradioterapico neoadiuvante seguito da chirurgia radicale. (B)

Se il coinvolgimento linfonodale è maggiore (N2) si tende a limitare il trattamento all'associazione chemioradioterapica.

Nei pazienti con tumore di Pancoast con interessamento dei linfonodi mediastinici si raccomanda un trattamento integrato chemioradioterapico. (C)

Il tumore di Pancoast è caratterizzato da dolore spesso non controllabile dai comuni trattamenti analgesici. Quando la neuromodulazione per via spinale (oppioidi +/- anestetici locali) non sia sufficiente è necessario ricorrere quanto prima alla cordotomia percutanea.

**Livello di Evidenza : IIa
Grado di Raccomandazione :
B**

- ✓ *Kraut MJ, Rusch V, Crowley JJ, et al. Induction chemoradiation plus surgical resection is feasible and highly effective treatment for Pancoast tumours : initial results of SWOG 9416 Trial. Proc. Am. Soc. Clin. Oncol. 2000; 19:487°*
- ✓ *Rush VW, Giroux D, Kraut MJ et al. Induction chemoradiotherapy and surgical resection for non-small cell lung carcinomas of the superior sulcus (pancoast tumors: mature esulta of SWOG trial 9416 (intergroup trial 0160). Proceedings ASCO 2003; 22, 634*

Chirurgia del microcitoma

Nel microcitoma in stadio di malattia limitata l'alta percentuale di recidive intratoraciche anche dopo trattamento combinato chemio-radioterapico ha condotto a riconsiderare il ruolo della chirurgia in questo istotipo. Indagini retrospettive su pazienti lungo sopravvissuti dopo diagnosi di microcitoma indicano che il 40% di essi ha ricevuto la chirurgia quale parte del trattamento di induzione. Tuttavia l'unico studio prospettico randomizzato condotto in microcitomi con interessamento linfonodale ilare e/o mediastinico non é stato in grado di dimostrare la superiorità della chirurgia nei confronti della radioterapia toracica nel migliorare la sopravvivenza dei pazienti.

La chirurgia é attualmente proponibile per pazienti con microcitoma in stadio molto limitato (T1-2N0M0)

**Livello di Evidenza : IIa
Grado di raccomandazione
: B**

- ✓ *Shepherd FA, Ginsberg RJ, Evans WK et al. Reduction in local recurrence and improved survival in surgically treated patients with small cell lung cancer. J Thorac Cardiovasc Surg 1983; 86:498-506.*
- ✓ *Miller A, Fox W, Tall . Five-year follow-up of the Medical Research Council comparative trial of surgery and radiotherapy for the primary treatment of small celled or oat celled carcinoma of the bronchus . Lancet 2:501, 1969*

- ✓ *Lad T, P, Piantadosi S, Thomas P. A prospective randomized trial to determine the benefit of surgical resection of residual disease following response of small cell lung cancer to combination chemotherapy. Chest 106; 320-323,1994*

TERAPIE NON CHIRURGICHE

Microcitoma

Principi Generali di Chemioterapia.

Sin dal momento della prima diagnosi il microcitoma é da ritenersi malattia disseminata e, di conseguenza, il ruolo svolto dalla chemioterapia, anche in considerazione dell'elevata chemiosensibilità della neoplasia, è di fondamentale importanza. Le molteplici esperienze condotte in questi anni consentono di sottolineare alcuni punti:

1. In analogia con altre neoplasie altamente chemiosensibili anche nel microcitoma le risposte al trattamento si osservano precocemente e i maggiori benefici in termini di sopravvivenza si riscontrano prevalentemente nei pazienti che hanno ottenuto una remissione completa precoce. E' estremamente raro osservare ulteriori miglioramenti dopo 12 settimane di terapia.

2. Studi randomizzati hanno dimostrato che la polichemioterapia è superiore, in termini di risposte e di sopravvivenza, alla monochemioterapia. Combinazioni chemioterapiche di 2-3 farmaci, somministrate ogni tre settimane, per un massimo di 5-6 cicli, sono da considerare trattamenti standard.

Le combinazioni polichemioterapiche impiegano i farmaci dimostratisi singolarmente più attivi, sfruttando meccanismi d'azione e tossicità differenziate: ciclofosfamide, ifosfamide, cisplatino, carboplatino, antracicline, podofillotossine (etoposide, teniposide) vincristina, methotrexate e nitrosuree, in varia combinazione fra loro in schemi a non più di 4 farmaci. Non é provata la superiorità di una combinazione rispetto alle altre.

3. L'impiego, in prima istanza, di regimi chemioterapici molto aggressivi, che richiedono ospedalizzazione, non ha dimostrato un evidente vantaggio terapeutico.

4. Considerando la dimostrata instabilità genetica, favorente l'instaurarsi di una resistenza multipla ai farmaci, si è cercato di superarla ricorrendo a regimi polichemioterapici alternati costituiti da associazioni non cross-resistenti tra loro. Le evidenze di un miglioramento in termini di sopravvivenza sono molto modeste e globalmente negative.

5. Non é stata dimostrata l'utilità di una terapia di mantenimento da effettuare al termine della terapia di induzione.

6. Contrariamente a quanto avviene nei trattamenti di prima linea, sulla malattia in recidiva l'effetto della chemioterapia è molto meno evidente; le probabilità di ulteriore risposta sono direttamente correlate con la lunghezza del periodo libero da progressione.

7. Le maggiori tossicità riscontrate con i regimi polichemioterapici utilizzati sono quella ematologica (leuco-piastrinopenia e anemia), quella gastroenterica, prevalentemente nausea e vomito, solitamente ben controllabile con l'impiego profilattico di potenti farmaci antiemetici (antagonisti recettoriali 5-HT3). La tossicità neurologica periferica appare strettamente correlata all'uso degli alcaloidi della vinca e del cisplatino. La mortalità iatrogena (1-4%) è bassa ed è correlata con il Performance Status e con l'estensione della malattia. La presenza di febbre, il basso Performance Status pretrattamento, il calo ponderale e l'impiego di combinazioni con più di 4 farmaci sono stati riconosciuti quali fattori responsabili del 20% delle morti per tossicità durante il primo ciclo di terapia.

Trattamento della Malattia in Stadio Limitato.

La chemioterapia rappresenta la scelta terapeutica fondamentale e in associazione alla radioterapia è in grado di assicurare un tasso di risposte (complete + parziali) compreso tra l'80% e il 95%, con il 40% - 70% di remissioni complete, una durata mediana di sopravvivenza fra i 12 e i 20 mesi, e una sopravvivenza a 2 e 5 anni rispettivamente del 10-40% e del 6-12%.

La chemioterapia da sola pur essendo in grado di produrre elevati tassi di risposte è gravata da un considerevole tasso di ricadute a livello intratoracico.

L'irradiazione toracica a dosi inferiori ai 50 Gy, in grado di indurre una risposta locale anche con dosi di 50 Gy, non è in grado da sola di controllare la malattia.

Due metanalisi hanno evidenziato che la radioterapia toracica, condotta con frazionamenti convenzionali, in associazione alla chemioterapia determina un incremento del controllo locale del 25%, che si traduce in un aumento della sopravvivenza libera da malattia a 2 anni del 13%, ed in un miglioramento della sopravvivenza globale a tre anni del 5.4%, particolarmente nei pazienti con età < 55 anni.

***Livello di Evidenza : Ia
Grado di Raccomandazione
: A***

In pazienti con carcinoma polmonare a piccole cellule in stadio di malattia limitata la radioterapia toracica migliora il controllo locale e la sopravvivenza complessiva e va incorporata in una strategia terapeutica combinata.

Le risultanze degli studi clinici randomizzati indicano che elevate dosi totali di radioterapia si associano con un miglioramento del controllo locale e con una migliore sopravvivenza libera da malattia. Benché la dose totale ottimale non sia ancora stata stabilita, gli studi che hanno dimostrato la superiorità del trattamento combinato hanno utilizzato dosi complessive di radiazioni uguali o superiori 50 Gy in 25 frazioni giornaliere somministrate in cinque settimane (o una dose biologica equivalente). Nell'applicare questo principio terapeutico deve essere tenuto in considerazione il volume tumorale e la sede della lesione nonché la funzionalità polmonare del paziente.

Esistono dati contrastanti a riguardo del tempo di inizio della radioterapia in relazione a quello della chemioterapia (somministrazione precoce o tardiva della radioterapia) e della scelta del frazionamento. Evidenze cliniche recenti e considerazioni teoriche sono a favore di un'integrazione precoce (sopravvivenza a 5 anni, 20% per la radioterapia precoce versus 11% per la radioterapia tardiva). Sebbene sia stata utilizzata la radioterapia iperfrazionata accelerata, la tossicità associata a questa modalità di somministrazione della radioterapia si è dimostrata essere superiore rispetto al trattamento standard in assenza di evidenti benefici clinici. Di conseguenza, allo stato attuale delle

conoscenze l'impiego della radioterapia iperfrazionata accelerata andrebbe limitato agli studi clinici controllati. In uno studio clinico la radioterapia iperfrazionata accelerata ha prodotto miglioramento statisticamente significativo della sopravvivenza, anche se il confronto tra i due bracci appare non ottimale in termini di dosi biologicamente equivalenti (45 Gy in frazioni da 1.8 Gy qd vs 45 Gy in frazioni da 1.5 Gy bid).

Dati recenti confermerebbero l'importanza di una radioterapia precoce ed eventualmente iperfrazionata ed accelerata, identificando come nuovo fattore prognostico l'intervallo temporale tra l'inizio del trattamento chemioterapico o chemioradioterapico e la fine della radioterapia (SER = Start End of Radiotherapy).

Pazienti con pregresso microcitoma vivi e liberi da malattia a 5 anni dalla diagnosi sono da considerarsi guariti per il microcitoma ma ad altissimo rischio per una secondo tumore fumo-correlato (per lo più ad istologia non a piccole cellule).

L'incidenza di metastasi encefaliche nel SCLC è estremamente elevata. Si calcola che il 10% dei pazienti presenta metastasi encefaliche alla diagnosi e che il 50-70% le svilupperà successivamente. L'evidenza clinica proveniente da una recente meta-analisi di studi prospettici randomizzati ha dimostrato, nel sottogruppo di pazienti con risposta maggiore al termine del trattamento di induzione e radiotrattati profilatticamente sull'encefalo, un incremento della sopravvivenza a tre anni pari al 5,4% , con una drastica riduzione delle recidive intracraniche.

Nei pazienti con malattia limitata ed in risposta dopo chemioradioterapia è indicato il trattamento radioterapico encefalico profilattico da effettuarsi comunque al termine del trattamento di induzione.

**Livello di Evidenza : Ia
Grado di Raccomandazione
: A**

Non esistono raccomandazioni definitive circa la dose totale raccomandata. Esistono indicazioni che una dose totale di **24-36 Gy con frazioni giornaliere di 2-3 Gy** (o dosi biologicamente equivalenti) consenta di ottenere risultati migliori rispetto a dosaggi inferiori o a schemi maggiormente ipofrazionati gravati da maggior morbilità neurocognitiva. Non esistono indicazioni definitive circa il periodo ottimale di erogazione dell'irradiazione profilattica dell'encefalo. Si ritiene che essa vada iniziata il più presto possibile dopo la conclusione del trattamento di induzione chemioterapico.

- ✓ Pignon JP, Arriagada R, Ihde DC, et al: A meta-analysis of thoracic radiotherapy for small-cell lung cancer. *N Engl J Med* 1992, 327:1618-1624.
- ✓ Warde P, Payne D. Does thoracic irradiation improve survival and local control in limited-stage small-cell carcinoma of the lung? A meta-analysis. *J Clin Oncol* 1992,10:890-895
- ✓ Perry MC, Eaton WL, Propert KJ, Ware JH, Zimmer B, Chahinian AP et al. Chemotherapy with or without radiation therapy in limited small-cell carcinoma of the lung. *N Engl J Med* 1987;316:912-8.
- ✓ Perry MC, Herndon JE 3rd, Eaton WL, Green MR. for the Cancer and Leukemia Group B. Thoracic radiation therapy added to chemotherapy for small-cell lung cancer: An update of Cancer and Leukemia Group B study 8083. *J Clin Oncol* 1998;16:2466-67.

- ✓ Work E, Nielsen OS, Bentzen SM, Fode K, Palshof T. Randomized study of initial versus late chest irradiation combined with chemotherapy in limited-stage small-cell lung cancer. *J Clin Oncol* 1997;15:3030-7.
- ✓ Jeremic B, Shibamoto Y, Acimovic L, Milisavljevic S. Initial versus delayed accelerated hyperfractionated radiation therapy and concurrent chemotherapy in limited small-cell lung cancer: A randomized study. *J Clin Oncol* 1997;15:893-900.
- ✓ Coy P, Hodson I, Payne DG, Evans WK, Feld R, MacDonald AS et al. The effect of dose of thoracic irradiation on recurrence in patients with limited-stage small cell lung cancer. Initial results of a Canadian multicentre randomized trial. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1988;14:219-26.
- ✓ Turrisi AT 3rd, Kim K, Blum R, Sause WT, Livingston RB Komaki R et al. Twice-daily compared with once-daily thoracic radiotherapy in limited small-cell lung cancer treated concurrently with cisplatin and etoposide. *N Engl J Med* 1999;340:265-71. .
- ✓ Kies MS, Mira JC, Crowley JJ, Chen TT, Pazdur R, Grozea PN et al. Multimodal therapy for limited small-cell lung cancer. A randomized study of induction combination chemotherapy with or without thoracic radiation in complete responders; and with wide-field versus reduced-field radiation in partial responders: A Southwest Oncology Group Study. *J Clin Oncol* 1987;5:592-600.
- ✓ Browman GP, Levine MN, Mohide EA, Hayward RSA, Pritchard KI, Gafni A, et al. The practice guidelines development cycle: a conceptual tool for practice guidelines development and implementation. *J Clin Oncol* 1995;13:502-12.
- ✓ Lebeau B, Urban T, Brechot J-M, Paillot D, Vincent J, Leclerc P, et al. A randomized clinical trial comparing concurrent and alternating thoracic irradiation for patients with limited small cell lung carcinoma. *Cancer* 1999;86:1480-7.
- ✓ Bonner JA, Sloan JA, Shanahan TG, Brooks BJ, Marks RS, Krook JE, et al. Phase III comparison of twice-daily split-course irradiation versus once-daily irradiation for patients with limited stage small- cell lung carcinoma. *J Clin Oncol* 1999;17:2681-91.
- ✓ Takada M, Fukuoka M, Furuse K, Ariyoshi Y, Ikegami H, Kurita Y et al. Phase III study of concurrent versus sequential thoracic radiotherapy in combination with cisplatin and etoposide for limited-stage small cell lung cancer: Preliminary results of the Japan Clinical Oncology Group [abstract]. *Proc Am Soc Clin Oncol* 1996;15:1103
- ✓ Aupérin A, Arriagada R, Pignon J-P, Le Péchoux C, Gregor A, Stephens RJ et al. for the Prophylactic Cranial Irradiation Overview Collaborative Group. Prophylactic cranial irradiation for patients with small-cell lung cancer in complete remission. *New Engl J Med* 1999;341:476-84
- ✓ Klasa RJ, Murray N, Coldman AJ. Dose-intensity meta-analysis of chemotherapy regimens in small cell carcinoma of the lung. *J Clin Oncol* 1991; 9:499-508
- ✓ De Ruysscher, Pijls-Johannesma M., Bentzen S., Minken A., Wanders R. et al.: Time between the first day of chemotherapy and the last day of chest radiation is the most important predictor of survival in limited disease small cell lung cancer. *J Clin Oncol*, 2006; 24, 1057-1063

Trattamento della Malattia in Stadio Esteso.

La polichemioterapia rappresenta la principale arma disponibile. I risultati che con essa si possono ottenere sono decisamente inferiori a quelli ottenuti nello stadio limitato, con tasso di risposte totali compreso tra il 65% e l'85%, con il 15%-30% di risposte complete, una mediana di sopravvivenza inferiore ai 12 mesi, una sopravvivenza a 2 anni compresa tra lo 0 e il 5%; aneddotici i casi di pazienti sopravvissuti oltre i 5 anni. Gli schemi terapeutici impiegati sono gli stessi della malattia in stadio limitato.

Le combinazioni chemioterapiche più frequentemente utilizzate prevedono l'impiego di ciclofosfamide-adriamicina- vincristina (o etoposide) oppure l'associazione di cisplatino-etoposide. Queste due combinazioni sono egualmente attive in termini di sopravvivenza ma dotate di profili di tossicità differenti (ridotta tossicità ematologica per cisplatino-etoposide mentre le altre tossicità risultano equivalenti). Nessun'altra combinazione chemioterapica si è sino ad ora superiore a queste due combinazioni.

La durata ottimale del trattamento chemioterapico è oggetto di controversia. Comunemente negli studi clinici si somministrano sei cicli, mentre nella pratica clinica ci si limita a 4-5 cicli. Non esiste evidenza per raccomandare uno specifico numero di cicli di terapia.

Non c'è evidenza a favore di una qualsivoglia terapia di mantenimento in grado di migliorare la sopravvivenza.

Nella pratica clinica benché il carboplatino risulti più tollerabile ed è comunemente sostituito al cisplatino nella combinazione cisplatino-etoposide, non ci sono dati di studi clinici che supportano pienamente tale sostituzione in questo specifico gruppo di pazienti.

Il trattamento con cisplatino/etoposide alternato al CAV non ha portato ad un significativo incremento della sopravvivenza rispetto a quanto ottenuto con la terapia standard.

L'impiego delle alte dosi con associato trapianto autologo di midollo o reinfusione di cellule staminali progenitrici ha prodotto un incremento del tasso di risposte obiettive ed anche un aumento statisticamente significativo del tempo libero da progressione senza che si sia ottenuto un impatto significativo sulla sopravvivenza a lungo termine tale da giustificare l'aumento della tossicità correlata e l'incremento dei costi associati a questa modalità terapeutica.

L'impiego dei fattori di crescita granulocitari, ad es. G-CSF, ha consentito di intensificare le dosi accorciando gli intervalli di tempo fra i cicli e riducendo significativamente la percentuale di neutropenia febbrile senza ottenere significativi vantaggi di sopravvivenza. Il loro impiego di routine non pare giustificato, ma in casi selezionati rimane un valido strumento di supporto alla chemioterapia.

La terapia radiante può svolgere un ruolo palliativo peraltro estremamente importante, nel controllo delle metastasi cerebrali, delle sindromi da compressione della cava superiore, nelle metastasi ossee e nelle compressioni midollari da metastasi vertebrali.

La Terapia di II linea

La maggioranza dei pazienti tende a recidivare dopo una chemioterapia di prima linea; la ripresa di malattia è solitamente accompagnata dalla presenza di sintomi con una aspettativa di vita alquanto limitata (circa 2-3 mesi). I fattori predittivi di risposta al trattamento di salvataggio sono legati al tempo di comparsa della recidiva rispetto al termine del trattamento di prima linea, alla risposta al trattamento precedente ed al tipo di terapia utilizzata durante la fase di induzione. Qualora l'intervallo libero da progressione sia superiore ai 6 mesi è possibile riutilizzare lo schema impiegato nel trattamento di induzione. Nei soggetti refrattari (con intervallo libero da malattia minore di 3 mesi) vi è indicazione ad utilizzare schemi contenenti platino/derivati o alchilanti e antracicline qualora non impiegati in prima linea.

Nei soggetti sensibili (con intervallo libero da malattia superiore ai 3 mesi) vi è indicazione ad utilizzare farmaci di terza generazione fra cui il topotecan per il miglioramento sintomatologico ottenibile. Su questa base il topotecan è stato quindi registrato in Italia come agente singolo per il trattamento di seconda linea nel SCLC recidivato.

- ✓ Sandler AB, *Current management of small cell lung cancer. Sem Oncol* 1998; 24: 463-468.
- ✓ Spiro SG, Souhami RL, Geddes DM, et al. *Duration of chemotherapy in small cell lung cancer: a Cancer Research Campaign trial. Br J Cancer* 1989;59:578-583.
- ✓ Giaccone G, Dalesio O, McVie JG, et al. *Maintenance chemotherapy in small cell lung cancer: long term results of a randomized trial. J Clin Oncol* 1993; 11:1230-1240.
- ✓ Bleehen NM, Fayers PM, Girling DJ, Stephens RJ. *Controlled trial of twelve versus six courses of chemotherapy in the treatment of small cell lung cancer. report to the Medical Research Council by its Lung Cancer Working Party, Br J Cancer* 1989; 59:584-590.
- ✓ Elias A. *Dose intensive therapy in small cell lung cancer. Chest* 1998; 113:101S-106S.

- ✓ *Humblet Y, Syman L, Bosly A, et al. Late intensification chemotherapy with autologous bone marrow transplantation in selected small cell carcinoma of the lung; a randomized study. J.Clin. Oncol. 1987; 5:1864-1873.*
- ✓ *Elias A. Small Cell Lung Cancer, State of the art therapy in 1996. Chest 1997; 112:251S-258S.*
- ✓ *Lassen UN, Hirsh FR, Osterlind K, Bergman B, Dombernowsky P. Outcome combination chemotherapy in extensive stage small cell lung cancer: any treatment related progress? Lung Cancer 1998; 20:151-160.*
- ✓ *Bonomi P. Review of selected randomized trials in small cell lung cancer. Semin Oncol 1998; 25 (suppl 9):70-78.*
- ✓ *Klasa RJ, Murray N, Coldman AJ. Dose-intensity meta-analysis of chemotherapy regimens in small cell carcinoma of the lung. J Clin Oncol 1991; 9:499-508.*
- ✓ *Roth BJ, Johnson DH, Einhorn LH et al Randomized study of cyclofosfamide, doxorubicyn and vincristine versus etoposide and cisplatin versus alternation of these regimens in extensive small cell lung cancer : a phase III trial of the Southern Cancer Study Group. J Clin Oncol 1992; 10:282-91.*
- ✓ *Fukuoka M, Furuse K, Saijo N, et al. Randomized trial of cyclofosfamide, doxorubicin and vincristine versus cisplatin and etoposide versus alternation of these regimens in small cell lung cancer. J Natl Cancer Inst 1991;83:855-61*
- ✓ *Von Pawel J, Schiller JH, Shepherd FA, et al. Topotecan versus cyclophosphamide, doxorubicin and vincristine for the treatment of recurrent small-cell lung cancer. J Clin Oncol 1999;17:658-667.*

Carcinoma Polmonare non a Piccole Cellule localmente esteso (stadio III B) e metastatico (stadioIV)

Principi Generali di Chemioterapia

La chemioterapia del CPNPC riveste oggi un ruolo piuttosto importante e alquanto diverso rispetto all'ultimo decennio. I pochi farmaci attivi disponibili all'inizio degli anni '80 (cisplatino, mitomicina C, ifosfamida, alcaloidi della Vinca) erano in grado di produrre una risposta obiettiva nel 15-20% dei casi se impiegati quali agenti singoli e del 30-40% nelle terapie di combinazione, con episodiche remissioni complete. L'introduzione nella pratica clinica di nuovi farmaci (vinorelbina, tassani, gemcitabina), la dimostrazione dell'efficacia di nuove combinazioni, una migliore integrazione della chemioterapia con le modalità di trattamento loco regionale (chirurgia e radioterapia) hanno contribuito non poco all'inversione di tendenza.

Mentre in passato la chemioterapia era posta in discussione come trattamento della fase avanzata se paragonata ad un trattamento puramente sintomatico attualmente essa ha assunto un ruolo determinante in quasi tutte le situazioni cliniche.

Da una meta-analisi condotta in oltre 9.000 pazienti arruolati in 52 studi clinici randomizzati controllati emerge che :

- 1) la associazione chirurgia + chemioterapia (contenente cisplatino) rispetto alla sola chirurgia conferisce un vantaggio assoluto di sopravvivenza a 5 anni del 5%;
- 2) gli studi clinici che hanno confrontato la radioterapia esclusiva verso la combinazione di radioterapia e chemioterapia (contenente cisplatino) indicano nel trattamento combinato un vantaggio di sopravvivenza a 2 anni del 4%;
- 3) gli studi che hanno confrontato la miglior terapia di supporto verso la chemioterapia (contenente cisplatino) indicano che quest'ultimo trattamento determina un vantaggio di sopravvivenza del 10% ad un anno.

Negli ultimi anni una serie di studi prospettici ha chiaramente definito alcuni aspetti del trattamento sistemico del CPNPC, quali la scelta ed il numero dei farmaci da impiegare. La combinazione del platino con i nuovi farmaci, gemcitabina o vinorelbina o taxani, ha dimostrato una maggiore attività ed un migliore profilo di tossicità rispetto ai vecchi regimi, ma anche un costo più alto e non ha indotto un miglioramento sensibile della sopravvivenza.

Le combinazioni a due farmaci (platino + gemcitabina o vinorelbina o taxani) sono risultate superiori alla monochemioterapia ed equivalenti alle combinazioni a tre farmaci, ma con un più favorevole profilo di tossicità.

La durata ottimale del trattamento è stata definita con chiarezza tra i 3 e i 4 cicli in numerosi studi prospettici randomizzati.

Relativamente al NSCLC in fase avanzata all'ASCO sono stati presentati diversi studi nella sessione educativa sul paziente anziano, tra cui lo studio WJTOG 2005, randomizzato che ha confrontato la Vinorelbina e il Docetaxel nel NSCLC IIIB/IV, mostrando vantaggi statisticamente significativi a favore del Docetaxel sia in termini di risposte obiettive ($p = 0.019$) sia in PFS ($p < 0.001$) con un OS di 14.3 mesi per il Docetaxel e di 9.9 mesi per la vinorelbina ($p=0.1$; HR= 0,780) con una QOL pressoché simile. (Rogerio Lilenbaum. ASCO 2006)

Livello II. Raccomandazione B

Livello di Evidenza : I
Grado di Raccomandazione
: A

- ✓ *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.*
- ✓ *Raftopoulos H, Gralla R et al. Can survival differences be found among cisplatin carboplatinum and non platinum regimens? Results of a comprehensive review of chemotherapy in advanced NSCLC randomised trials including 12181 patients from 1992-2002. Proc 10th World Conference on Lung Cancer in Lun Cancer Vol 41, Supp 2 ab S68: 0-232, August 2003*
- ✓ *Lilenbaum R et al. Single agent versus combination chemotherapy in advanced NSCLC: a CALG B randomised trial of efficacy, quality of life and cost-effectiveness. Proc AM Soc Clin Onc 2002, 21 p.1a*
- ✓ *Baggstrom M et al. The role of singlet vs doublet vs triplet chemotherapy regimens in stage IIIB/IV NSCLC: a metaanalysis of the published literature. Proc 10th World Conference on Lung Cancer in Lun Cancer Vol 41, Supp 2 ab S69-0-234, August 2003*

- ✓ *Socinski MA, Schell MJ, Peterman A, et al. Phase III trial comparing a defined duration of therapy versus continuous therapy followed by second-line therapy in advanced-stage IIIB/IV non-small-cell lung cancer. J Clin Oncol. 2002 Mar 1;20(5):1335-43.*
- ✓ *Smith IE et al. Duration of chemotherapy in advanced NSCLC: a randomised trial of three versus six courses of mitomycin, vinblastine and cisplatin. J. Clin Oncol 2001, 19(5): 1336-1343*

Malattia Localmente Avanzata Inoperabile

Lo standard terapeutico per i pazienti affetti da carcinoma polmonare non a piccole cellule in stadio III non operabile prevedeva sino a circa 10 anni fa l'impiego esclusivo della radioterapia toracica. La radioterapia da sola consentiva nello stadio III un controllo locale nel 20% - 30% dei casi con una sopravvivenza a cinque anni del 5% - 10% nel III stadio, senza apprezzabili differenze fra lo stadio IIIa e quello IIIb,

I risultati non ottimali in termini di controllo loco-regionale della sola radioterapia hanno indotto a valutare l'efficacia del trattamento combinato chemio-radioterapico. Studi recenti, probabilmente grazie all'impiego di schemi chemioterapici più efficaci, oltre alla meta-analisi del 1995, segnalano un lieve ma significativo aumento della sopravvivenza media dei pazienti trattati con la combinazione rispetto a quelli trattati con la sola radioterapia. E' stata anche rilevata una significativa riduzione della frequenza di metastasi a distanza nei pazienti sottoposti a trattamento combinato, mentre il controllo locale non è migliorato dall'aggiunta della chemioterapia sistemica. Un'ulteriore integrazione di chemioterapia e radioterapia prevede la somministrazione di basse dosi giornaliere di cisplatino, radiosensibilizzanti ma non citotossiche, contemporaneamente alla radioterapia. Tale modalità consentirebbe un migliore controllo locale della malattia.

Il trattamento combinato di chemio-radioterapia va pertanto considerato il trattamento standard del NSCLC (localmente esteso non operabile) anche se ad oggi rimangono delle perplessità sulla ottimale combinazione delle due metodiche.

Più recentemente quattro studi randomizzati di fase III hanno dimostrato una modesta superiorità in sopravvivenza mediana e a lungo termine della chemio-radioterapia o concomitante impiegando a dosi ottimali gli schemi di seconda generazione contenenti cisplatino (MVP o PV), rispetto alla stessa chemio-radioterapia sequenziale. Purtroppo la notevole tossicità valutata in questi studi ne limita fortemente l'impiego routinario, imponendo una selezione dei pazienti da sottoporre a trattamenti concomitanti di chemio e radioterapia secondo criteri restrittivi.

Tale approccio, considerato standard in USA è di difficile applicazione nel nostro paese per diverse ragioni organizzative, logistiche e culturali e pertanto, anche alla luce della minore tossicità e della modesta perdita in termini di sopravvivenza a lungo termine, la chemio-radioterapia sequenziale può essere ancora considerata come uno standard adeguato per il trattamento del NSCLC localmente esteso non resecabile.

Devono inoltre essere sottolineati anche alcuni vantaggi relativi all'uso del trattamento sequenziale con la chemioterapia neoadiuvante alla radioterapia, soprattutto in termini di ovvio beneficio clinico relativo alla possibilità di ridurre significativamente i volumi di radioterapia nei pazienti in risposta al termine della fase chemioterapica

Nuove modalità di integrazione fra chemio e radioterapia

In ragione dei risultati che hanno mostrato la superiorità della concomitanza rispetto alla sola radioterapia, si è ipotizzato che facendo seguire una terapia di consolidamento al trattamento standard concomitante di CT/RT, si potesse riuscire ad ottenere risultati migliori di quelli ottenuti con il solo trattamento concomitante. Nello studio del gruppo cooperativo SWOG 9504, alla

combinazione concomitante iniziale di CT e RT è stato fatto seguire un trattamento di CT di consolidamento con docetaxel ottenendo una MS di 26 mesi ed una sopravvivenza a 3 anni del 37%, migliorando i risultati di precedenti studi dello SWOG.

L'attento esame fra efficacia e tollerabilità deve essere comunque posto nella scelta della schedula di trattamento integrato del NSCLC in stadio III non operabile; sono in ogni caso necessari ulteriori studi randomizzati confermativi specialmente orientati alla valutazione della tossicità.

Pazienti con buon performance status (Scala ECOG 0 - 1) e con minima perdita di peso (meno del 5% nei tre mesi precedenti la diagnosi di neoplasia polmonare) e assenza di versamento pleurico o metastasi sopraclaveari beneficiano di una sopravvivenza superiore se sottoposti ad un trattamento combinato chemioradioterapico e vanno accuratamente valutati per questo tipo di approccio terapeutico.

Livello di Evidenza : I
Grado di Raccomandazione : A

Per questo gruppo selezionato di pazienti, è raccomandato in ogni caso somministrare la radioterapia toracica con dosi totali pari o superiori a 60 Gy in 30 frazioni giornaliere in un periodo di sei settimane in successione od in concomitanza ad una chemioterapia di combinazione contenente cisplatino.

Non è più attualmente raccomandabile l'irradiazione profilattica elettiva (ENI) di tutte le stazioni linfonodali ritenute a rischio di diffusione microscopica.

E' raccomandata una accurata selezione del paziente (condizioni generali, estensione della malattia nell'ambito del III stadio, funzionalità respiratoria, parametri dosimetrici radioterapici in termini di predizione di tossicità polmonare ed esofagea) ed una completa discussione con il paziente stesso circa i benefici e le tossicità delle possibili opzioni terapeutiche.

Pazienti non idonei per assenza dei criteri sopra citati o in ogni caso non idonei a ricevere un trattamento polichimioterapico, particolarmente in presenza di sintomi, possono giovare del solo trattamento radiante.

Sulla base delle informazioni cliniche disponibili al momento la radioterapia iperfrazionata non è raccomandata se non nell'ambito di studi clinici controllati. Benché sia stato dimostrato un vantaggio di sopravvivenza per il trattamento combinato con una chemioterapia contenente cisplatino rispetto al solo trattamento radiante, non è evidente se tale beneficio sia da attribuire all'uso della chemioterapia o all'impiego combinato delle due modalità terapeutiche.

Gli studi randomizzati hanno dimostrato che il trattamento concomitante di radio e chemioterapia ottiene un vantaggio in sopravvivenza nei pazienti con un buon performance status, sebbene si realizzi un aumento in tossicità. L'aggiunta di una chemioterapia induttiva non sembra migliorare i risultati ed anzi sembra peggiorare la tossicità. Il ruolo della CT di consolidamento dopo il trattamento concomitante sembra essere il più efficace anche se necessita di conferme derivanti da studi randomizzati.

Vi è comunque ancora necessità di studi randomizzati per stabilire la migliore combinazione possibile fra le due metodiche.

- ✓ *Dillman RO, Seagren SL, Propert KJ, et al. A randomized trial of induction chemotherapy plus high-dose radiation versus radiation alone in stage III non-small-cell lung cancer. N Engl J Med. 1990;323:940-945.*
- ✓ *Le Chevalier T, Arriagada R, Quoix E, et al. Radiotherapy alone versus combined chemotherapy and radiotherapy in nonresectable non-small-cell lung cancer: first analysis of a randomized trial in 353 patients. J Natl Cancer Inst. 1991;83:417-423.*
- ✓ *Sause WT, Scott C, Taylor S, et al. Radiation Therapy Oncology Group (RTOG) 88-08 and Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) 4588: preliminary results of a phase III trial in regionally advanced, unresectable non-small-cell lung cancer. J Natl Cancer Inst. 1995;87:198-205*
- ✓ *Cullen MH, Billingham LJ, Woodroffe CM, Chetiyawardana AD, Gower NH, Joshi R, et al. Mitomycin, ifosfamide and cisplatin in unresectable non-small-cell lung cancer: Effects on survival and quality of life. J Clin Oncol 1999;17:3188-94*
- ✓ *Furuse K, Fukuoka M, Kawahara M, Nishikawa H, Takada Y, Kudoh S, et al. Phase III study of concurrent versus sequential thoracic radiotherapy in combination with mitomycin, vindesine, and cisplatin in unresectable stage III non-small cell lung cancer. J Clin Oncol 1999;17:2692-9*
- ✓ *Morita K, Fuwa N, Suzuki Y, et al. Radical radiotherapy for medically inoperable non-small cell lung cancer in clinical stage I: a retrospective analysis of 149 patients. Radiother. Oncol. 1997; 42:31-36.*
- ✓ *Bush DA, Slater JD, Bonnet R, et al. Proton-beam radiotherapy for early stage lung cancer. Chest 1999; 116: 1313-1319*
- ✓ *Curran WJ Jr, Scott C, Langer CJ et al. Phase III comparison of sequential vs concurrent chemoradiation for pts with unresected stage III Non-Small Cell Lung Cancer (NSCLC): Initial report of Radiation Therapy Oncology Group (RTOG) 9410. Proceedings ASCO 2000, 1891.*
- ✓ *Mornex F, Robinet G, Thomas P et al. Sequential vs concurrent chemo-radiation (RT-CT) in locally advanced non small cell lung cancer (NSCLC): A French randomized phase III trial of GLOT-GFPC (NPC 95-01 study). Eur J Cancer 2001; 37 (Suppl 6): S28*
- ✓ *Vokes EE, Herndon JE, Crawford J et al. Randomized phase II study of cisplatin with gemcitabine or paclitaxel or vinorelbine as induction chemotherapy followed by concomitant radio-chemotherapy for stage IIIB non-small-cell lung cancer: cancer and leukemia group B study 9431. J Clin Oncol. 2002;20:4191-4198.*
- ✓ *Gandara DR, Chansky K, Albain KS, et al: Southwest Oncology Group. Consolidation docetaxel after concurrent radio-chemotherapy in stage IIIB non-small-cell lung cancer: phase II Southwest Oncology Group Study S9504. J Clin Oncol. 2003;21:2004-2010.*

Malattia Metastatica

Una meta-analisi degli studi di chemioterapia nel carcinoma polmonare non a piccole cellule ha dimostrato che pazienti sottoposti a chemioterapia contenente cisplatino mostrano nel primo anno dalla diagnosi una riduzione, statisticamente significativa, del tasso di mortalità pari al 27% rispetto ai pazienti trattati con la sola terapia di supporto. Tale riduzione si traduce in un prolungamento assoluto della sopravvivenza mediana di 2 mesi ed in un aumento del 10% della sopravvivenza a 1 anno.

In precedenza tre altre meta-analisi specificatamente indirizzate alla malattia avanzata hanno analogamente concluso che in pazienti con NSCLC in stadio avanzato la chemioterapia è in grado di ridurre il tasso di mortalità e di migliorare la qualità della vita.

**Per i pazienti con Carcinoma polmonare in stadio IV le opzioni terapeutiche includono la chemioterapia o la terapia di supporto, comprensiva della radioterapia ad intento palliativo. Per questi pazienti il trattamento sistemico offre la possibilità di controllare la sintomatologia correlata al tumore, migliorare la sopravvivenza e la qualità di vita
Nello stadio IV il trattamento chemioterapico va riservato a pazienti ambulatoriali, senza considerevole calo ponderale ed in buone condizioni generali**

Livello di Evidenza : I
Grado di raccomandazione
: A

Fattori prognostici quali il performance status e la perdita di peso rivestono un'importanza critica nel predire il risultato della terapia. Pazienti con performance status ≥ 2 secondo la scala dell'ECOG hanno una probabilità significativamente maggiore di manifestare effetti tossici di grado severo correlati al trattamento e rispondono meno frequentemente alla terapia instaurata. In ragione di tale osservazione clinica la scelta di trattare unicamente i pazienti con NSCLC metastatico al momento del peggioramento sintomatologico, fase nella quale invariabilmente il performance status del paziente si deteriora, si rivela il più delle volte controproducente. Tale approccio non farà altro che confermare la scarsa efficacia della chemioterapia in questo sottogruppo di pazienti, mentre porterà a negare tale trattamento a pazienti pauci- o asintomatici ed in una fase della malattia nella quale sarebbe stato possibile sia rallentarne la progressione che conservare un buon livello di qualità della vita benché per un limitato periodo di tempo.

Altri fattori prognostici riconosciuti che influiscono positivamente sulla risposta alla chemioterapia sono rappresentati, benché meno rilevanti, dalla perdita di peso $< 5\%$ nei 6 mesi precedenti la diagnosi, dal sesso femminile, dalla presenza di un solo sito di metastasi, di un normale valore di lattico deidrogenasi sierica, dall'assenza di metastasi ossee o epatiche e di un pregresso trattamento.

Nel caso di pazienti con caratteristiche prognostiche meno favorevoli (basso performance status, calo ponderale) o con età avanzata può essere considerata una monochemioterapia oppure una combinazione a basso profilo di tossicità, o ancora l'opzione del solo trattamento sintomatico.

Un aspetto cruciale di questa raccomandazione riguarda la necessità per l'operatore medico di entrare in aperta discussione con i pazienti per adeguatamente informarli circa i rischi ed i benefici connessi con le opzioni terapeutiche disponibili, compresa l'opzione chemioterapica.

Il trattamento chemioterapico prevede attualmente la possibilità di scelta fra varie combinazioni contenenti derivati del platino la cui efficacia è stata provata nell'ambito di studi randomizzati nel confronto con combinazioni ritenute "standard" che a loro volta avevano precedentemente dimostrato la loro superiorità nei confronti della sola terapia di supporto. I regimi di ultima generazione si basano sulla chemioterapia del platino con uno solo dei nuovi farmaci, gemcitabina, taxani o vinorelbina. Il confronto in studi randomizzati tra queste nuove doppiette ed i regimi considerati "standard" quale platino etoposide (PE) platino vinblastina mitomicina (MVP) o platino ifosfamida mitomicina (MIP) se ha costantemente documentato una maggiore attività ed un miglior profilo di tollerabilità, non si è però tradotto in un chiaro miglioramento in sopravvivenza mediana, mentre un piccolo vantaggio potrebbe essere trovato nella sopravvivenza a lungo termine.

In ogni caso i nuovi regimi per il loro miglior profilo di attività/tossicità sono largamente entrati nella pratica clinica e sono considerati il trattamento di riferimento della malattia metastatica. Tre studi randomizzati hanno dimostrato una chiara equivalenza in attività ed efficacia, con minima differenza in tossicità tra i regimi contenenti gemcitabina, vinorelbina e taxani, in combinazione con il platino. Pertanto i regimi a due farmaci contenenti platino e gemcitabina o taxani o vinorelbina rappresentano il trattamento standard del NSCLC disseminato.

Alcuni studi prospettici hanno di recente valutato il ruolo dei regimi chemioterapici di ultima generazione non contenenti il cisplatino (D'Addario JCO 2005). In particolare la combinazione di gemcitabina e taxani ha ottenuto risultati simili in termini di efficacia e con un miglior profilo di

tollerabilità) Georgulias V, Smit EF) e va presa in considerazione come ragionevole alternativa in uno stadio di malattia ove la palliazione rappresenta l'obiettivo principale. Per quanto riguarda l'impiego del cisplatino o del carboplatino negli schemi di combinazione, una meta-analisi sui dati individuali degli studi prospettici eseguiti presentata nel maggio 2006 all'ASCO (A. Ardizzoni) ha dimostrato una lieve superiorità del cisplatino soprattutto nell'ambito dei regimi di terza generazione che è però ottenuta al costo di una minore maneggevolezza e tollerabilità nei confronti del carboplatino.

La durata ottimale del trattamento è breve 3-4 cicli e la terapia di seconda linea ha un ruolo crescente sia per la palliazione che per la sopravvivenza.

Sulla scorta delle informazioni cliniche disponibili non è consentito formulare raccomandazioni definitive circa la durata del trattamento. Non esistono evidenze a favore di un protrarsi della chemioterapia oltre il limite dei cinque-sei cicli. Nella maggior parte dei casi il medico effettua un controllo TC dopo 2-4 cicli di chemioterapia per identificare quei casi che sono stabili o in progressione, e per i quali il trattamento andrebbe interrotto, da quelli che hanno risposto al trattamento, per i quali può ritenersi valido continuarlo.

Uno studio randomizzato inglese in pazienti con carcinoma polmonare non a piccole cellule in stadio IV non ha evidenziato significative differenze dei parametri di efficacia qualora si siano somministrati tre oppure sei cicli di una combinazione a tre farmaci, mentre un altro studio Nord Americano non ha evidenziato differenze tra quattro cicli di carboplatino e taxolo e lo stesso trattamento proseguito sino alla progressione (Socinsky et al).

La terapia radiante svolge un ruolo di pura palliazione peraltro estremamente importante tuttavia nel controllo delle metastasi cerebrali, delle sindromi mediastiniche da ostruzione della cava superiore, nelle metastasi ossee e in particolare nelle compressioni midollari da metastasi vertebrali.

Livello di Evidenza : IA
Grado di raccomandazione
: A

- ✓ Schiller et al Comparison of four chemotherapy regimens for advanced NSCLC. *N. Engl J. Med* 2002, 346(2); 92-98
- ✓ Scagliotti G et al. Phase III randomized trial comparing three platinum-based doublets in advanced NSCLC. *JCO* 20:4285-91,2002
- ✓ Kelly K et al. Randomized phase III trial of paclitaxel plus carboplatin versus vinorelbine plus cisplatin in the treatment of patients with advanced NSCLC. *JCO* 19:3210-8,2001
- ✓ Fossella F, Pereira JR, Von Pawel J et al. Randomized, multinational, phase III study of docetaxel plus platinum combinations vs vinorelbine plus cisplatin for advanced non-small cell lung cancer: The TAX 326 Study Group. *J Clin Oncol* 2003; 21: 1-9
- ✓ Georgulias V et al – Platinum-based and non-platinum based chemotherapy in advanced non-small cell lung cancer: a randomized multicentre trial. *Lancet* 2001,357:1478-1484
- ✓ Smit EF et al – Three arm randomized study of two cisplatin-based regimens and paclitaxel plus gemcitabine in advanced non-small cell lung cancer – *JCO* 2003; 21:3909-3917
- ✓ Ardizzoni A et al – Cisca (cisplatin vs carboplatino) meta-analysis: an individual patient data meta-analysis comparing cisplatin versus carboplatino-based chemotherapy in first-line treatment of advanced NSCLC. *Abs.t 7011, p366s, Proc ASCO 2006*
- ✓ Smit IE et al – Duration of chemotherapy in advanced non-small cell lung cancer: a randomized trial of three versus six courses of mitomycin, vinblastine and cisplatin. *JCO* 2001, 19:1336-1343

- ✓ Socinsky MA et al – Phase III trial comparing a defined duration of therapy versus continuous therapy followed by second-line therapy in advanced-stage IIIB/IV non-small cell lung cancer. *ICO 2002, 20:1335-1343*

NSCLC Terapia di seconda linea

Negli ultimi anni alcuni importanti studi hanno definito meglio il ruolo della chemioterapia di II linea nel trattamento del carcinoma polmonare non a piccole dopo il fallimento di una prima linea contenente derivati del platino.

Accanto agli iniziali studi randomizzati che hanno dimostrato un vantaggio del *docetaxel* rispetto alla terapia di supporto o alla terapia di II linea con *ifosfamide* o *vinorelbina*, in anni più recenti un ulteriore studio randomizzato, che ha incluso circa 500 pazienti, ha evidenziato la non inferiorità del *pemetrexed* (MTA multi target antifolate alita) rispetto al *docetaxel* con un significativo miglioramento del profilo di tossicità ematologica. Entrambi questi due farmaci sono stati riconosciuti dalle principali agenzie regolatorie (FDA ed EMEA) quali principi attivi per la terapia di II linea del carcinoma polmonare non a piccole cellule.

In questi anni inoltre una serie di studi biologici e clinici, hanno messo in evidenza il ruolo delle terapie a bersaglio molecolare nel trattamento dei tumori solidi ed in particolare nel carcinoma polmonare non a piccole cellule è stata ripetutamente dimostrata l'utilità di farmaci inibitori delle tirosinchinasi, in particolar modo quelli in grado di bloccare l'attività della via dell'Epidermal Growth Factor.

Uno studio randomizzato di fase III ha dimostrato in oltre 700 casi in progressione dopo chemioterapia con platino, un vantaggio significativo in sopravvivenza per l'inibitore di EGFR tirosinchinasi *erlotinib*, quale trattamento di II o III linea, rispetto alla terapia di supporto. In precedenza un farmaco della stessa famiglia, *gefitinib*, aveva documentato una importante attività in seconda e terza linea nel NSCLC in due studi randomizzati di fase II.

Su questi basi *erlotinib* ha ottenuto la registrazione negli Stati Uniti, Europa ed in Italia quale trattamento successivo alla I linea nel carcinoma polmonare non a piccole cellule mentre il *gefitinib* che era stato originariamente approvato negli Stati Uniti quale trattamento di III linea, sulla base di un beneficio clinico valutato in uno studio di fase II, ha ricevuto successivamente una restrizione al trattamento (pazienti già in trattamento con beneficio clinico) per non avere dimostrato una superiore efficacia in un recente studio di fase III verso la sola terapia di supporto. In numerosi paesi asiatici invece il *gefitinib*, in base ai suoi risultati positivi in quella razza, è attualmente utilizzato quale trattamento di II e III linea.

Risulta evidente come questi nuovi farmaci a bersaglio molecolare agiscano in particolari sottogruppi di pazienti con carcinoma polmonare non a piccole cellule, che si caratterizzano clinicamente per la condizione di non esposizione al fumo attivo, diagnosi di adenocarcinoma, appartenenza, prevalentemente ma non necessariamente, al sesso femminile e all'etnia asiatica. Dal punto di vista biologico l'amplificazione/polisomia di EGFR con la metodica FISH, l'iperespressione in immunistochemica di EGFR, e la mutazione di EGFR dell'esame 18-21, costituiscono gli elementi necessari e caratteristici per l'individuazione sul piano molecolare dei pazienti potenzialmente responsivi agli inibitori di tirosinchinasi.

Livello di Evidenza : IIb
Grado di raccomandazione : B

- ✓ *Huisman et al. Second line chemotherapy in relapsing or refractory NSCLC: a review. JCO 18; 21;3722-0, 2000*
- ✓ *Fossella FV, De Vore R, Kerr RN et al: Randomized phase III trial of docetaxel versus vinorelbine or ifosfamide in patients with advanced non-small-cell lung cancer previously treated with platinum-containing chemotherapy regimens. The TAX 320 Non-Small Cell Lung Cancer Study Group. J Clin Oncol 2000; 18: 2354-2362*
- ✓ *Shepherd FA, Dancey J, Ramlau R et al: Prospective Randomized Trial of Docetaxel Versus Best Supportive Care in Patients With Non-Small- Cell Lung Cancer Previously Treated With Platinum- Based Chemotherapy. J Clin Oncol 2000; 18: 2095-2103*
- ✓ *Hanna N, Shepherd FA, Fossella F et al – Randomized Phase III trial of Pemetrexed vs. Docetaxel in patients with NSCLC previously treated with chemotherapy – JCO May 1:1589-1597,2004*
- ✓ *Tsao MS, Sakurada A, Cutz JC et al – Erlotinib in Lung Cancer – Molecular and Clinical Predictors of Outcome – N Engl J Med 2005;353:133-44*
- ✓ *Shepherd FA, Pereira JR, Ciuleanu T, et al – Erlotinib in Previously Non-Small-Cell Lung Cancer – N Engl J med 2005;353:123-32*
- ✓ *Krause DS and Van Etten RA – Tyrosine Kinases as Targets for Cancer Therapy – N Engl J Med 2005;353:172-87*

Nei pazienti affetti da carcinoma polmonare non a piccole cellule non esiste al momento alcuna evidenza a favore dell'impiego di una chemioterapia intensificata o dell'impiego routinario dei fattori di crescita ematopoietici.

Il trattamento chemioterapico prevede comunque notevole competenza e professionalità in senso oncologico e deve attuarsi in strutture che offrano tali requisiti, meglio se in centri presso i quali vi sia una sistematica e valida collaborazione tra oncologi medici, pneumologi preparati in senso oncologico, radioterapisti e chirurghi toracici.

- ✓ *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.*
- ✓ *Grilli R, Oxman AD, Julian JA. Chemotherapy for advanced non-small cell lung cancer: how much benefit is enough? J Clin Oncol 1993;11:1866-72.*
- ✓ *Souquet PJ, Chauvin F, Boissel JP, et al. Polychemotherapy in advanced non small cell lung cancer: A meta-analysis. Lancet 1993;342:19-21*
- ✓ *Marino P, Pampallona S, Preatoni A, et al. Chemotherapy vs supportive care in advanced non-small cell lung cancer: results of a meta-analysis of the literature. Chest 1994; 106: 861-5*
- ✓ *Cullen MH, Billingham LJ, Woodroffe CM, Chetiyawardana AD, Gower NH, Joshi R, et al. Mitomycin, ifosfamide and cisplatin in unresectable non-small-cell lung cancer: Effects on survival and quality of life. J Clin Oncol 1999;17:3188-94.*
- ✓ *Helsing M, Bergman B, Thaning L, Hero U. for the Joint Lung Cancer Study Group. Quality of life and survival in patients with advanced non-small cell lung cancer receiving supportive care plus chemotherapy with carboplatin and etoposide or supportive care only. A multicentre randomized phase III trial. Eur J Cancer 1998;34:1036-44.*
- ✓ *Thongprasert S, Sanguanmitra P, Juthapan W, Clinch J. Relationship between quality of life and clinical outcomes in advanced non-small cell lung cancer: best supportive care (BSC) versus BSC plus chemotherapy. Lung Cancer 1999;24;17-24.*

Trattamento del Carcinoma Polmonare nel paziente anziano

Oltre 1/3 dei pazienti con carcinoma polmonare é diagnosticato in età superiore ai 70 anni e tale quota é in continuo aumento in considerazione dell' allungamento della vita media.

Nei pazienti anziani si riscontra una superiore percentuale di carcinomi squamosi e un prevalere delle forme ad estensione loco-regionale.

La maggior parte dei NSCLC è diagnosticata in fase di malattia avanzata, quando l'unico trattamento è rappresentato dalla terapia sistemica. Proprio in questa fase di malattia in cui, essendo stati condotti numerosi studi clinici anche negli anziani, è disponibile un consistente numero di dati clinici in letteratura per questo sottogruppo di pazienti.

Il problema della terapia a base di sali di platino nei pazienti anziani con NSCLC in fase avanzata, è stato studiato prevalentemente attraverso analisi retrospettive di grandi studi randomizzati. In queste analisi i risultati della terapia erano confrontati in pazienti d'età superiore e inferiore ai 70 anni. Complessivamente queste analisi non hanno trovato differenze nella sopravvivenza tra i pazienti più anziani e quelli più giovani, e hanno suggerito che l'età avanzata di per sé non dovrebbe precludere la chemioterapia a base di platino. Tuttavia bisogna notare che le analisi sopra citate potrebbero essere affette da un bias di selezione. Infatti, i pazienti anziani arruolati in questo tipo di studi non sono rappresentativi dell'intera popolazione anziana, piuttosto sono rappresentativi di un piccolo sottogruppo che i ricercatori ritengono selezionato per trattamenti aggressivi .

Sono necessari studi clinici prospettici sulla chemioterapia a base di platino, limitati all'inclusione della popolazione anziana. Infatti, interessanti risultati sono stati ottenuti in studi prospettici di fase II con combinazioni di platino e farmaci di terza generazione (vinorelbina, gemcitabina, taxani). In questi studi sono stati esplorati schemi innovativi e dosi attenuate di platino, più adatti al trattamento dei pazienti anziani. Le combinazioni con il cisplatino, hanno riportato risposte obiettive tra il 32% e il 50% e sopravvivenze mediane tra i 7.5 e i 15.8 mesi con tossicità accettabile. Anche le combinazioni con il carboplatino hanno riportato risultati interessanti e buona tollerabilità con risposte obiettive tra 14% e 60.9% e sopravvivenze mediane tra 6.5 e 13 mesi.

Dato questo scenario, e finché non saranno disponibili i risultati da studi prospettici randomizzati sulla chemioterapia a base di platino, la monochemioterapia dovrebbe essere considerata una scelta ragionevole nel trattamento dei pazienti anziani con NSCLC avanzato.

Di recente infatti uno studio randomizzato italiano ha dimostrato la superiorità della monochemioterapia rispetto alla terapia di supporto nei pazienti anziani. Nello studio denominato *ELVIS*, la somministrazione di vinorelbina ha migliorato la sopravvivenza e la qualità di vita rispetto alla miglior terapia di supporto.

In uno studio successivo denominato *MILES* lo stesso gruppo di investigatori italiani ha quindi documentato come una chemioterapia di combinazione priva di platino, non sia superiore in risultati, e causi maggior tossicità nella stessa popolazione dei pazienti anziani, rispetto alla monochemioterapia che al momento va considerato il trattamento di scelta.

Sulla base quindi delle informazioni esistenti si può affermare che nei pazienti anziani se liberi da patologie concomitanti e con buon Performance Status sono ottenibili risultati, in termini di sopravvivenza a medio e lungo termine, comparabili a quelli ottenuti con le modalità terapeutiche disponibili nei gruppi di pazienti con età < 70 anni.

Nei casi invece di pazienti anziani con patologie croniche concomitanti, in mancanza di studi di confronto, è raccomandato l'utilizzo di una monochemioterapia realizzata con farmaci di III generazione.

La radioterapia può essere somministrata non solo con intento palliativo; nei pazienti con tumore non microcitoma localmente avanzato il trattamento di combinazione CT-RT ha dimostrato una

superiorità nella sopravvivenza a scapito di una maggiore tossicità acuta. In questi casi la radioterapia esclusiva può costituire una valida scelta terapeutica.

Livello di Evidenza : I
Grado di raccomandazione : IV

- ✓ The Elderly Lung Cancer vinorelbine Italian Study Group. Effects of vinorelbine and quality of life and survival of elderly patients with advanced NSCLC. *J Natl Cancer Inst*, 1999; 1:66-72
- ✓ Gridelli et al. The Miles phase III trial: gemcitabine + vinorelbine vs vinorelbine and vs gemcitabine in elderly advanced NSCLC patients, *J Natl Cancer Inst*, 2003
- ✓ 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; 23: 3125-3137
- ✓ Movsas B et al: The benefit of treatment intensification is age and histology-dependent in patients with locally advanced non small cell lung cancer (NSCLC): a quality-adjusted survival analysis of radiation therapy oncology group (RTOG) chemoradiation studies. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*; 45: 1143-1149; 1999;
- ✓ Sause W et al: final results of phase III trial regionally advanced unresectable non-small cell lung cancer: Radiation Therapy Oncology Group, Eastern Cooperative Oncology Group, and Southwest Oncology Group. *Chest*, 117: 358,364, 2000.
- ✓

FOLLOW UP DOPO TERAPIA PRIMARIA

Il programma di follow-up deve necessariamente tenere conto della storia naturale della neoplasia (tempo di raddoppiamento, sede e modalità di ripresa, rischio di ripresa, tossicità tardive, beneficio della diagnosi precoce) e va contenuto al minimo in rapporto al vantaggio ottenibile dal paziente. Con l'esclusione dei pazienti che afferiscono a studi clinici controllati ove la cadenza del follow-up è fissata dal protocollo di studio occorre precisare che, per il carcinoma polmonare, non esistono evidenze cliniche a supporto della necessità di un follow-up particolarmente intenso, soprattutto alla luce delle scarse possibilità terapeutiche in caso di recidiva con la sola esclusione del Microcitoma in recidiva tardiva (intervallo libero di almeno 3 mesi dal termine della terapia primaria).

Pazienti sottoposti a terapia primaria potrebbero essere sottoposti a controlli di follow-up trimestrali per i primi 2 anni, allorchè è attesa la comparsa della maggioranza delle recidive, successivamente a cadenze semestrali.