



PRI E-R

Programma Ricerca e Innovazione Emilia-Romagna

RACCOMANDAZIONI SUL TRATTAMENTO ADIUVANTE DEI TUMORI DEL POLMONE

RACCOMANDAZIONE sull'impiego della chemio-radioterapia adiuvante nel carcinoma del polmone non a piccole cellule operato con intento radicale in stadio patologico IIIA

Prima edizione
luglio 2006

Conferma
settembre 2008

Revisione e aggiornamento

Membri del panel e del Gruppo di coordinamento	pag. 2
Nota introduttiva sull'aggiornamento del settembre 2008	pag. 3
Raccomandazione	pag. 4
Bibliografia	pag. 11

Membri del panel

Regione Emilia-Romagna: Andrea Ardizzoni, Maurizio Boaron, Luciano Busutti, Cesare Calandri, Quinto Cuzzoni, Franco Falcone, Iva Manghi, Maurizio Marangolo, Piero Mazzetti Gaito, Martina Minguzzi, Enzo Pasquini, Venerino Poletti, Rolando Polico, Giulio Rossi, Carlo Vanzo

Rete oncologica del Piemonte e Valle d'Aosta: Sergio Bretti

Gruppo di coordinamento metodologico

Elena Bandieri (AUSL Modena), Maurizio Belfiglio (Consorzio Mario Negri Sud, S. Maria Imbaro, CH), Manuela Ceccarelli (CPO Piemonte), Gianni Ciccone (CPO Piemonte), Rossana De Palma (ASSR Bologna), Maurizio Leoni (AUSL Ravenna), Giuseppe Longo (AOU Modena), Nicola Magrini (CeVEAS Modena), Donato Papini (ASSR Bologna), Fausto Roila (AO Terni)

Coordinatore: Alessandro Liberati (ASSR Bologna)

Ringraziamenti

- Il progetto si svolge all'interno del Programma "Appropriatezza in oncologia", cofinanziato nell'ambito del Bando Ricerca finalizzata del Ministero della salute, anno 2004.
- Si ringraziano gli Sponsor che hanno sostenuto il Programma Ricerca e Innovazione della Regione Emilia-Romagna (PRI E-R) anni 2005-2006.

Redazione a cura di

Programma PRI E-R - Progetto Appropriatezza farmaci oncologici

Agenzia sanitaria e sociale regionale dell'Emilia-Romagna, dicembre 2008

Impaginazione a cura di

Federica Sarti - Agenzia sanitaria e sociale regionale dell'Emilia-Romagna

Chiunque è autorizzato per fini informativi, di studio o didattici, a utilizzare e duplicare i contenuti di questa pubblicazione, purché sia citata la fonte.

Nota introduttiva sull'aggiornamento del settembre 2008

La necessità di aggiornamento delle raccomandazioni è stata verificata attraverso:

- una raccolta delle opinioni dei componenti del panel sulla attualità delle precedenti raccomandazioni e sulla eventuale pubblicazione di nuovi studi pertinenti ai quesiti;
- una revisione accurata della letteratura, condotta dal gruppo metodologico, relativa al periodo successivo alla pubblicazione delle raccomandazioni.

Il panel ha ritenuto che non ci fossero elementi per aggiornare **la presente raccomandazione** "sull'impiego della chemio-radioterapia adiuvante nel carcinoma del polmone non a piccole cellule operato con intento radicale in stadio patologico IIIA", che pertanto **rimane invariata rispetto all'edizione del 2006**.



PROGRAMMA PRI E-R

Progetto AFO (Appropriatezza Farmaci Oncologici)

La chemio-radioterapia adiuvante nel carcinoma del polmone non a piccole cellule operato con intento radicale in stadio patologico IIIA

Quesito e popolazione *target*

Nei pazienti con carcinoma del polmone non a piccole cellule, in stadio patologico IIIA, operati con intento radicale è indicata la chemio-radioterapia post-operatoria rispetto a uno dei due trattamenti da soli?

Raccomandazione

Nei pazienti con carcinoma del polmone non a piccole cellule in stadio patologico IIIA, operati in modo radicale, un trattamento adiuvante con chemioterapia contenente platino, seguito da radioterapia, **non dovrebbe essere utilizzato** come trattamento standard.

RACCOMANDAZIONE NEGATIVA DEBOLE

Motivazione principale

Gli studi disponibili non forniscono prove di un beneficio in termini di sopravvivenza a fronte di un aumentato rischio di tossicità gravi e morti tossiche.

Studi disponibili

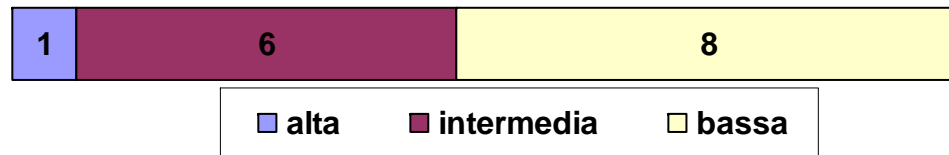
Le evidenze a supporto dell'utilizzo della chemio-radioterapia adiuvante sono relative a una metanalisi (MA) del 1995 con dati individuali di 6 RCT che hanno confrontato trattamenti adiuvanti di chemio-radioterapia verso sola radioterapia (NSCLCCG: 668 pazienti). Inoltre 5 RCT pubblicati dal 2000 sulla chemioterapia adiuvante (che includevano quote di pazienti in stadio IIIA e di pazienti che hanno ricevuto trattamenti di radioterapia in aggiunta alla chemioterapia o all'osservazione) (Keller: 488 pazienti; Scagliotti: 1.209 pazienti; Walzer: 381 pazienti; Arriagada: 1.867 pazienti) e 1 RCT disponibile come *abstract* presentato al *meeting* ASCO nel 2005 (Douillard: 840 pazienti).

Valutazione sintetica dei dati da parte del gruppo di lavoro

a. qualità delle prove

Le informazioni sugli *outcome* di efficacia e sicurezza sono state giudicate di **qualità complessivamente bassa** con la distribuzione di giudizi da parte dei membri del gruppo illustrata nel grafico sottostante: la maggioranza (8/15) ha valutato come "bassa" la qualità di queste informazioni e 7 membri hanno espresso una valutazione diversa.

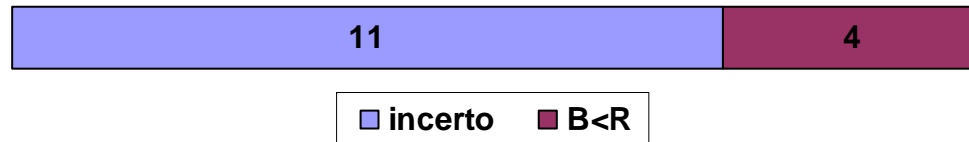
Giudizio sulla qualità delle prove



b. bilancio benefici/rischi

Come illustrato nel grafico sottostante, la maggioranza dei componenti del gruppo (11/15) ha ritenuto incerto il bilancio tra benefici (aumento di sopravvivenza) e rischi (tossicità grave) e per 4 componenti il bilancio benefici/rischi è stato considerato negativo.

Giudizio sul bilancio benefici/rischi (B/R)



Elementi da considerare nell'applicazione della raccomandazione

- Le prove dirette sulla reale utilità della chemio-radioterapia adiuvante nei pazienti in stadio IIIA operati radicalmente, rispetto a un solo trattamento, sono molto limitate. A parte alcuni studi compresi nella metanalisi del 1995, solo lo studio di Keller del 2000 ha confrontato un regime di chemio-radio verso la sola radioterapia, senza dimostrare alcun beneficio.
- Anche le indicazioni indirette, derivanti dagli studi randomizzati sulla chemioterapia adiuvante, che consentivano l'aggiunta della radioterapia, mostrano nel complesso risultati poco incoraggianti.
- Tenendo conto di queste incertezze, e dell'aumentato rischio di eventi avversi derivante dalle terapie combinate, il panel ritiene che la chemio-radioterapia adiuvante non dovrebbe rappresentare uno standard di trattamento per pazienti in stadio IIIA.
- Una eventuale decisione di intraprendere un trattamento di chemio-radioterapia dovrebbe pertanto essere attentamente valutata da un oncologo e da un radioterapista esperti e proposta al paziente chiarendo che a fronte di una possibile riduzione di recidive locali e a distanza, deve essere previsto un aumentato rischio di tossicità gravi, senza verosimili vantaggi sulla sopravvivenza.

Informazioni che devono essere fornite ai pazienti per permettere una scelta consapevole

- Il paziente, dopo l'intervento chirurgico, dovrebbe essere valutato da un gruppo multidisciplinare oncologico, che includa specialisti esperti nel trattamento del carcinoma polmonare, per verificare l'esistenza delle condizioni cliniche (sia oncologiche, sia generali) che possono far considerare un trattamento adiuvante.
- Il paziente dovrebbe ricevere adeguate informazioni sulla sua malattia, sulla prognosi e, se richiesto, una valutazione ponderata dell'aspettativa e della qualità di vita, tenendo conto del livello di comprensione del paziente e dell'impatto psicologico.
- Ai pazienti considerati ad elevato rischio di recidiva (locale o a distanza) ma in condizioni generali soddisfacenti, deve essere fornita una chiara e completa informazione sui potenziali benefici dei trattamenti adiuvanti disponibili, inclusa la chemio-radioterapia, e dei relativi rischi, spiegando la tipologia e gravità degli eventi avversi, la durata del trattamento e le implicazioni che tutto ciò potrà avere sulla sua qualità di vita.

Ulteriori considerazioni proposte dal panel multidisciplinare

- Il panel riconosce che nei confronti di pazienti in stadio IIIA con un alto rischio di recidiva, sia locale, sia a distanza, ci sarebbero le premesse razionali per trattamenti integrati di chemio-radioterapia. Tuttavia i risultati dei pochi studi finora condotti non offrono molti elementi incoraggianti a favore di questo tipo di trattamenti.
- Il panel ha ribadito che gran parte degli studi sono stati condotti da tempo, impiegando tecnologie ormai superate (fonti di Co60 invece di acceleratori lineari), dosi variabili (tra 30 e 60 Gy, suddivisi in 10-30 frazioni) e tecniche di pianificazione del trattamento non ottimali, che potrebbero spiegare sia l'assenza di efficacia osservata, sia l'eccesso di mortalità per altre cause (probabile tossicità) nei pazienti radiotrattati.
- Nonostante i problemi di trasferibilità dei risultati di questi studi alla pratica clinica odierna siano stati sottolineati dal panel, è stato comunque evidenziato che mancano prove di un eventuale vantaggio dei trattamenti integrati, realizzati con moderne tecnologie.
- Per comprendere meglio l'utilità dei trattamenti integrati su questo tipo di pazienti potrebbe essere di grande utilità una metanalisi di dati individuali dei studi più recenti.

Tabella. Sintesi degli studi randomizzati (dal 2000) sull'efficacia della chemio-radioterapia adiuvante nel NSCLC operato con intento radicale

Autore (rivista, anno)	Caratteristiche dei pazienti	Endpoint primario Endpoint secondari	a) T. sperimentale b) controllo	Sopravvivenza a 5 anni N. eventi/N. non eventi (%) HR (IC 95%)	DFS a 5 anni N. eventi/N. non eventi (%) HR (IC 95%)	Tossicità (grado III-IV)
Keller SM New Engl J Med 2000; 343: 1217-1222	Paz. randomizzati: 488 stadio II: 41.5%, IIIA: 58.5% età mediana: 60.5 anni lobectomia: 65% pneumectomia: 32% follow up mediano: 44 mesi 121 centri, USA	Endpoint primario: sopravvivenza globale Endpoint secondari: sopravvivenza libera da malattia, tossicità	a) RT + Cisplatino e Etoposide b) RT	a) ?/246 b) ?/242 HR = 1.08 (IC95% 0.85-1.35)	n.r.	Leucopenia: 79% granulocitopenia: 74% trombocitopenia: 18% anemia: 14%, nausea: 20% vomito: 15%, sepsi: 4% polmonite: 3%, esofagite: 17% morti tossiche: n = 4
Scagliotti GV J Natl Cancer Inst 2003; 95: 1453-1461	Paz. randomizzati: 1.209 stadio I: 39%, II: 32.6%, III: 28.4% età mediana: 61 anni pneumectomia: 25% radioterapia: 43% follow up mediano: 64 mesi 66 centri italiani, 5 centri europei	Endpoint primario: sopravvivenza globale Endpoint secondari: sopravvivenza libera da malattia, tossicità	a) Mitomicina e Cisplatino e Vindesina +/- RT b) osservazione +/- RT	a) 279/548 (50.9%) b) 289/540 (53.5%) HR = 0.96 (IC95% 0.81-1.13) Stadio: I HR = 0.97 (IC95% 0.71-1.33) II HR = 0.80 (IC95% 0.60-1.06) III HR = 1.06 (IC95% 0.82-1.38)	a) 310/548 (56.6%) b) 331/540 (61.3%) HR = 0.89 (IC95% 0.76-1.03) Stadio: I HR = 0.89 (IC95% 0.66-1.19) II HR = 0.78 (IC95% 0.60-1.03) III HR = 0.94 (IC95% 0.73- 1.21)	RT-: Neutropenia: 28% trombocitopenia: 5%, anemia: 2% nausea/vomito: 17% neurotossicità: 3% morti tossiche: n = 3 RT+: tossicità ematologica 2% esofagite (II-III): 16% polmonite acuta: 6% insufficienza respiratoria: 1 pz scompenso cardiaco acuto: 1 pz Regime CT completato nel 69% dei casi
Waller D Eur J Cardio- Thorac Surg 2004; 26: 173- 182 "BLT"	Paz. randomizzati: 381 stadio I: 27%, II: 38%, IIIA: 26%, IIIB, IV: 8% età mediana: 61 anni Resezioni incomplete: 15.5% RT: 14% follow up mediano: 35 mesi 56 centri, maggior parte in UK	Endpoint primario: sopravvivenza globale	a) MIC o MVP o CV o NP +/- RT b) osservazione +/- RT	OS a 2 anni a) 99/192 (58%) b) 99/189 (60%) HR = 1.02 (IC95% 0.77-1.35)	n.r.	Tossicità ematologica: 40% nausea/vomito: 25% neurotossicità: 2% tossicità renale: 6%
Arriagada R New Engl J Med 2004; 350: 351-360 "IALT"	Paz. randomizzati: 1.867 stadio I: 36.5%, II: 24%, III: 39.5% età mediana: 59 anni pneumectomia: 35% lobectomia: 64%, RT: 30.6% (prevista), 25% (eseguita) follow up mediano: 56 mesi 148 centri in 33 paesi	Endpoint primario: sopravvivenza globale Endpoint secondari: sopravvivenza libera da malattia, tossicità	a) cisplatino + (etoposide o vinorelbina o vindesina o vinblastina) +/- RT b) osservazione +/- RT	a) 469/932 (44.5%) b) 504/935 (40.4%) HR = 0.86 (IC95% 0.76-0.98)	a) 518/932 (39.5%) b) 577/935 (34.3%) HR = 0.83 (IC95% 0.74-0.94)	(grado 4): leucopenia: 23% neutropenia: 18% trombocitopenia: 3% nausea/vomito: 3% morti tossiche: n = 7 CT eseguita (almeno 240 mg/m ² di cisplatino) nel 74% dei pz
Douillard (ASCO 2005) "ANITA I"	Paz. randomizzati: 840 follow up mediano: 70 mesi 101 centri, 14 paesi	Endpoint primario: sopravvivenza globale Endpoint secondari: sopravvivenza libera da malattia, tossicità	a) cisplatino + vinorelbina +/- RT b) osservazione +/- RT	OS a vs b I = 62% vs 63% II = 52% vs 39% II I = 42% vs 26%	Mediana a vs b Mediana (mesi) = 36.3 vs 20.7	Neutropenia: 86% (n. febbrile: 8.5%) nausea/vomito: 27%, neuropatie: 3% costipazione: 5% morti tossiche: n = 5

LEGENDA = DSF: sopravvivenza libera da malattia; **HR:** rapporto di rischio; **RT:** radioterapia; **CT:** chemioterapia; **n.r.:** non riportato; **OS:** sopravvivenza globale; **PS:** performance status

Metodologia di lavoro

Per valutare la qualità delle informazioni disponibili in letteratura e per graduare la forza delle raccomandazioni è stato utilizzato il metodo GRADE (<http://www.gradeworkinggroup.org/>).

Descrizione analitica dei principali studi considerati

Revisioni sistematiche/metanalisi

Una revisione sistematica di 6 studi randomizzati e controllati, con metanalisi basata su dati individuali di 668 pazienti (NSLCCG, 1995) (ref. 1), aveva indicato un possibile beneficio della CT adiuvante a base di cisplatino associata a radioterapia (in parte eseguita con Cobalto60) verso la sola chemioterapia (HR = 0.94; IC95% 0.79-1.11). Analisi stratificate per stadio indicavano che il possibile vantaggio del trattamento di chemio-radioterapia sembrava presente nei pazienti in stadio III (HR = 0.87; IC95% 0.72-1.05), ma non nei pazienti in stadio I-II (HR = 1.34; IC95% 0.87-2.05).

Singoli RCT pubblicati dal 2000 al 2005

Nel periodo considerato sono stati identificati 4 studi pubblicati (ref. 2-5) e 1 presentato come *abstract* al convegno ASCO 2005 (ref. 6) che hanno confrontato regimi di chemioterapia adiuvante contenente platino (+ o - radioterapia) verso un gruppo di controllo sottoposto a sola chirurgia (+ o - radioterapia). Le caratteristiche principali e i risultati per gli *outcome* selezionati (sopravvivenza, DFS e tossicità grave) sono stati riassunti nella tabella.

In tutti questi studi era inclusa una quota significativa di pazienti in stadio IIIA.

In un solo studio (Keller, 2000) il protocollo prevedeva la radioterapia in entrambi i bracci del studio. I risultati di questo studio non hanno evidenziato alcun vantaggio dalla terapia combinata, né in termini di sopravvivenza (HR = 1.08; IC95% 0.85-1.35), né di intervallo libero da malattia (HR = 0.98; IC95% 0.77-1.25). In questo studio si sono registrate incidenze elevate di tossicità gravi e di morti tossiche.

Gli altri studi che consentivano l'utilizzo anche di radioterapia (non con assegnazione randomizzata) non hanno fornito risultati interpretabili in termini di efficacia, mentre sono stati riportati rischi aumentati di tossicità nei pazienti sottoposti ad entrambe le terapie.

In generale, nel complesso degli studi sulla chemioterapia adiuvante che includevano anche pazienti in stadio IIIA, i risultati sembrano migliori quando la radioterapia non è stata prevista come possibile trattamento aggiuntivo.

Bibliografia

1. NSCLCCG, Chemotherapy in non-small cell lung cancer: a meta-analysis using updated data on individual patients from 52 randomised clinical trials. *BMJ* 1995; 311: 899-909.
2. Keller SM, A randomized trial of postoperative adjuvant therapy in patients with completely resected stage II or IIIA non-small-cell lung cancer. *New Engl J Med* 2000; 343: 1217-1222.
3. Scagliotti GV, Randomized Study of Adjuvant Chemotherapy for Completely Resected Stage I, II, or IIIA Non-Small-Cell Lung Cancer. *J Natl Cancer Inst* 2003; 95: 1453-1461.
4. Waller D, Chemotherapy for patients with non-small cell lung cancer: the surgical setting of the Big Lung Trial. *Eur J Cardio-Thorac Surg* 2004; 26: 173-182.
5. Arriagada R, Cisplatin-Based Adjuvant Chemotherapy in Patients with Completely Resected Non-Small-Cell Lung Cancer. *New Engl J Med* 2004; 350: 351-360.
6. Douillard J, ANITA: Phase III adjuvant vinorelbine (N) and cisplatin (P) versus observation (OBS) in completely resected (stage I-III) nonsmall-cell lung cancer (NSCLC) patients (pts): Final results after 70-month median follow-up. *ASCO* 2005.