



PRI E-R

Programma Ricerca e Innovazione Emilia-Romagna

RACCOMANDAZIONI SUL TRATTAMENTO ADIUVANTE DEI TUMORI DEL POLMONE

RACCOMANDAZIONE sull'impiego della chemioterapia adiuvante contenente platino nel carcinoma del polmone non a piccole cellule operato con intento radicale in stadio patologico IIIA

Prima edizione
luglio 2006

Conferma

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. 9

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)

Contributi

- La revisione della letteratura e la preparazione delle *tables of evidence* GRADE sono state condotte del Centro Cochrane Italiano (Lorenzo Moja, Ivan Moschetti, Elena Parmelli, Vanna Pistotti).

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.

Le due raccomandazioni sulla chemioterapia adiuvante (negli stadi IB-II e IIIA) hanno richiesto una valutazione approfondita in quanto, pur non essendo stati pubblicati nuovi studi, si è venuti a conoscenza di risultati preliminari di metanalisi basate su dati individuali degli studi finora pubblicati.

Dopo aver esaminato e discusso i risultati preliminari di queste metanalisi (una che include 14 trial e un'altra che include solo i 5 trial più recenti e di maggiori dimensioni), il panel ha ritenuto che non ci siano le condizioni sufficienti per aggiornare o riformulare le raccomandazioni già pubblicate per due ragioni principali:

- si è di fronte a dati non pubblicati *in extenso* su riviste *peer reviewed* che - si ricorda - rappresenta criterio fondamentale per l'inclusione nelle *tables of evidence* prodotte con il metodo GRADE;
- tra le due metanalisi si è riscontrato un certo grado di discordanza nei risultati per stadio di malattia, fatto che potrà essere pienamente chiarito solo dopo l'analisi delle pubblicazioni *in extenso*.

Il panel ha pertanto deciso:

- **di rimandare la revisione formale delle due raccomandazioni sulla chemioterapia adiuvante a quando saranno disponibili dati pubblicati relativi a queste metanalisi;**
- **di prevedere per la prossima revisione il raggruppamento di queste 2 raccomandazioni sotto un unico quesito comune, specificando nelle raccomandazioni eventuali differenze per stadio o per qualche altro importante criterio;**
- **di pubblicare la presente nota nel testo delle vecchie raccomandazioni.**

Successivamente all'incontro del panel, è stato segnalato che all'ultimo meeting ASCO è stato presentato un abstract (Le Chevalier et al, JCO 26: 2008, May 20 suppl. abstract 7507) rilevante per il nostro quesito, ma che per le ragioni dette sopra non può comunque essere incluso nelle attuali analisi.



PROGRAMMA PRI E-R
Appropriatezza in oncologia
La chemioterapia adiuvante contenente platino 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 chemioterapia adiuvante contenente platino rispetto al non trattamento?

Raccomandazione

Nei pazienti con carcinoma del polmone non a piccole cellule in stadio patologico IIIA, operati con intento radicale, le prove disponibili **non permettono di fare una raccomandazione a favore o contro** un trattamento adiuvante contenente platino.

NESSUNA RACCOMANDAZIONE

Motivazione principale

Negli studi disponibili esiste una incertezza sostanziale sul bilancio rischi/benefici, sia per mancanza di dati robusti sul miglioramento della sopravvivenza, sia perché la percentuale di pazienti che hanno interrotto il trattamento o hanno avuto eventi di tossicità grave è piuttosto elevata.

Studi disponibili

Le evidenze a supporto dell'utilizzo della chemioterapia adiuvante contenente platino sono relative a una metanalisi (MA) del 1995 con dati individuali di 14 RCT di cui 8 di confronto tra chemioterapia e osservazione (NSCLCCG: 1.394 pazienti) e 3 metanalisi recenti (2004-2005), che includono fino a 8 RCT pubblicati successivamente alla MA del 1995 (Sedrakyan: 3.518 pazienti; Hotta: 3.798 pazienti; Berghmans, dato non disponibile).

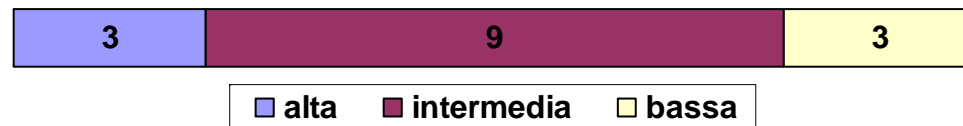
Vi sono inoltre 5 RCT pubblicati dal 2000 (in gran parte inclusi nelle MA più recenti) (Keller: 488 pazienti; Scagliotti: 1.209 pazienti; Walzer: 381 pazienti; Arriagada: 1.867 pazienti; Tada: 119 pazienti) e 1 RCT disponibile come abstract presentato ai meeting ASCO nel 2005 (Douillard: 840 pazienti).

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 intermedia (moderata)** con la distribuzione di giudizi da parte dei membri del gruppo illustrata nel grafico sottostante: la maggioranza (9/15) ha valutato come "intermedia" la qualità di queste informazioni e 6 membri hanno espresso una valutazione diversa.

Giudizio sulla qualità delle prove



b. bilancio benefici/rischi

La maggioranza dei componenti del *panel* (12/15) ha giudicato complessivamente **incerto** il bilancio tra benefici (aumento di sopravvivenza) e rischi (tossicità grave); 3 membri hanno espresso diversa valutazione.

Giudizio sul bilancio benefici/rischi (B/R)



Elementi da considerare nell'applicazione della raccomandazione

- Per evitare che il bilancio benefici/rischi possa diventare negativo la chemioterapia adiuvante dovrebbe essere proposta solo a pazienti simili a quelli inclusi negli studi, in particolare per età, *performance status*, riserva funzionale respiratoria post-intervento, assenza di comorbidità importanti.
- La maggior parte degli studi randomizzati disponibili ha valutato la combinazione cisplatino + vinorelbina.

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 una chemioterapia 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.
- In particolare questo tipo di pazienti dovrebbe essere informato sullo stato delle conoscenze disponibili sui risultati delle terapie adiuvanti (delle incertezze sui benefici e sui rischi connessi alle terapie), in modo da renderlo più consapevole delle reali possibilità terapeutiche.
- Ai pazienti candidati alla chemioterapia deve essere fornita una chiara e completa informazione sull'assenza di prove solide sui potenziali benefici del trattamento, sul rischio e sulla gravità degli eventi avversi, sulla durata del trattamento e sulle implicazioni che tutto ciò potrà avere sulla sua qualità di vita.

Ulteriori considerazioni proposte dal panel multidisciplinare

- Il panel ha rilevato che la sopravvivenza dei pazienti in stadio IIIA, pur operati in modo radicale, è piuttosto scadente e che esiste un forte razionale per tentare di migliorare la loro prognosi con trattamenti adiuvanti. Tuttavia gli studi finora condotti su questo tipo di pazienti non hanno fornito risultati convincenti sul beneficio netto della CT adiuvante, mentre sono da considerare con attenzione la frequenza di tossicità gravi (incluso il rischio di morte tossica) e l'alta percentuale di pazienti che non conclude il trattamento previsto dal protocollo.
- Sulla base di questi elementi, il panel ritiene che non sia possibile fornire forti raccomandazioni né a favore né contro la CT adiuvante. Nel caso si voglia proporre questo trattamento, si ritiene fondamentale che tale decisione sia adeguatamente discussa con il paziente, dopo averlo informato delle incertezze sui benefici e sui rischi connessi al trattamento.
- Per quanto riguarda la scelta dei farmaci, il panel riconosce che non esistendo prove convincenti sulla superiorità di una combinazione rispetto ad altre, oltre a quelle maggiormente studiate (cisplatino + vinorelbina o carboplatino + paclitaxel), siano proponibili anche altri schemi a due farmaci, purché contenenti platino o carboplatino, in quanto si sono dimostrati di efficacia equivalente in termini di *outcome* in studi randomizzati condotti su pazienti in stadio IIIB e IV, ma con profili di minore tossicità (in particolare gli schemi contenenti gemcitabina).
- Qualora si decida un trattamento adiuvante per questi pazienti, la chemioterapia dovrebbe essere eseguita in ambienti idonei, con una preparazione dei farmaci centralizzata e secondo norme di buona qualità, da parte di personale infermieristico dedicato, con esperienza in questo tipo di trattamenti.

Tabella. Sintesi degli studi randomizzati (dal 2000) sull'efficacia della chemioterapia adiuvante contenente platino 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% pneumonectomia: 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 pneumonectomia: 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 pneumonectomia: 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

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)
Tada H, Lung Cancer 2004; 43: 167-173	Paz. randomizzati: 119 età mediana: 62 anni N2: 100% pneumonectomia: 10% lobectomia: 90% follow up mediano: n.r. 26 centri, Giappone	Endpoint primario: sopravvivenza globale Endpoint secondari: sopravvivenza libera da malattia, tossicità	a) cisplatino + vindesina b) osservazione	a) 47/59 (28.2%) b) 43/60 (36.1%) HR = 0.92 (95% IC 0.58-1.44)	n.r.	(grado 3): neutropenia: 51% anemia: 7% nausea/vomito: 9%
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% III = 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 8 studi randomizzati e controllati, con metanalisi basata su dati individuali di 1.394 pazienti (NSLCCG, 1995) (ref. 1), aveva indicato nel complesso un possibile beneficio della CT adiuvante a base di cisplatino *vs* la sola chirurgia (HR = 0.87; IC95% 0.74-1.02). Analisi stratificate per stadio indicavano che il vantaggio della CT era limitato ai pazienti in stadio I-II (HR = 0.78; IC95% 0.64-0.94), mentre era assente nei pazienti in stadio III (HR = 1.01; IC95% 0.77-1.33). I dosaggi di cisplatino utilizzati in questi protocolli variavano tra 40 e 80 mg/m² per ciclo. Il gruppo collaborativo che aveva condotto questa metanalisi sta aggiornando i dati della metanalisi con l'inclusione di diversi studi più recenti.

I risultati di 2 successive revisioni sistematiche con metanalisi - una basata sui dati pubblicati di 12 RCT (dei quali 8 già inclusi nella MA del 1995) per un totale di 3.518 pazienti (Sedrakyan, 2004) (ref. 2) e un'altra che ha incluso solo 8 RCT pubblicati successivamente alla MA del NSLCCG del 1995, per un totale di 3.798 pazienti (Hotta, 2004) (ref. 3) - hanno fornito risultati complessivamente sovrapponibili a quelli precedenti, ma non hanno presentato analisi stratificate per stadio.

Nel 2005 è stata pubblicata una ulteriore metanalisi di 13 RCT (in parte inclusi nella MA del 1995, in parte successivi, compresi 2 studi presentati solo come *abstract* al convegno ASCO) che ha stimato un analogo beneficio complessivo a favore della CT con cisplatino *vs* il gruppo di controllo (HR = 0.86; IC95% 0.80-0.92), senza fornire risultati separati per stadio (Berghmans, 2005) (ref. 4).

Singoli RCT pubblicati dal 2000 al 2005

Nel periodo considerato sono stati identificati 5 studi pubblicati (ref. 5-9) e 1 presentato come *abstract* al convegno ASCO del 2005 (ref. 10) che hanno confrontato una CT adiuvante contenente platino (+/- radioterapia) vs l'osservazione (+/- radioterapia), includendo pazienti in stadio patologico IIIA. Le caratteristiche principali e i risultati per gli *outcome* selezionati (sopravvivenza, DFS e tossicità grave) sono stati riassunti nella tabella.

Tra gli studi pubblicati che includevano anche pazienti in stadio IIIA, solo 1 studio presenta stime di HR stratificate per stadio (Scagliotti, 2003): HR = 0.97 (stadio I), 0.80 (stadio II) e 1.06 (stadio III), interazione tra trattamento e stadio non statisticamente significativa.

L'unico studio pubblicato che ha stimato un possibile beneficio della CT adiuvante in questi pazienti è lo studio IALT (Arriagada, 2004), che presenta HR stratificati per stadio solo in un *plot*: il maggiore beneficio sembra a carico dei pazienti in stadio III, ma l'interazione stadio-trattamento non è statisticamente significativa ($p = 0.57$).

Si sottolinea anche che in 4 studi su 5 che hanno coinvolto pazienti in stadio IIIA è stata utilizzata anche RT, in proporzioni che variano da un minimo del 14% (Walzer 2004) a un massimo del 100% (Keller, 2000).

I risultati preliminari dello studio ANITA I, che ha utilizzato un classico schema con cisplatino + vinorelbina (+/- RT), sembrano favorevoli anche nei pazienti in stadio IIIA.

Nel complesso, i risultati di questi RCT, espressi come intervallo libero da malattia (DFS), ricalcano molto i dati di sopravvivenza.

I dati sulla tossicità, pur descritti in modo disomogeneo nei vari studi, indicano una frequenza di eventi gravi (grado III o IV) piuttosto elevata, con un'incidenza di morti tossiche tra 0.5-1% e una percentuale di pazienti che deve interrompere la CT fino al 30%.

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. Sedrakyan A, Postoperative chemotherapy for non-small cell lung cancer: A systematic review and meta-analysis. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2004; 128: 414-419.
3. Hotta K, Role of Adjuvant Chemotherapy in Patients With Resected Non-Small Cell Lung Cancer: Reappraisal With a Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials. *J Clin Oncol* 2004; 22: 3860-3867.
4. Berghmans T, Survival improvement in resectable non-small cell lung cancer with (neo)adjuvant chemotherapy: results of a meta-analysis of the literature. *Lung Cancer* 2005; 49: 13-23.
5. 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.
6. 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.

7. 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.
8. Arriagada R, Cisplatin-Based Adjuvant Chemotherapy in Patients with Completely Resected Non-Small-Cell Lung Cancer. *New Engl J Med* 2004; 350: 351-360.
9. Tada H, A randomized trial comparing adjuvant chemotherapy versus surgery alone for completely resected pN2 non-small cell lung cancer (JCOG9304). *Lung Cancer* 2004; 43: 167-173.
10. Douillard J, ANITA: Phase III adjuvant vinorelbine (N) and cisplatin (P) versus observation (OBS) in completely resected (stage I-III) non-small cell lung cancer (NSCLC) patients (pts): Final results after 70-month median follow-up. ASCO 2005.