



PRI E-R

Programma Ricerca e Innovazione Emilia-Romagna

RACCOMANDAZIONI SUL TRATTAMENTO ADIUVANTE DEI TUMORI DEL POLMONE

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

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. 7

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 radioterapia adiuvante nel carcinoma del polmone non a piccole cellule operato con intento radicale in stadio patologico IB-II", che pertanto **rimane invariata rispetto all'edizione del 2006**.



PROGRAMMA PRI E-R
Progetto AFO (Appropriatezza Farmaci Oncologici)
La radioterapia adiuvante nel carcinoma del polmone non a piccole cellule operato con intento radicale in stadio patologico IB-II

Quesito e popolazione *target*

Nei pazienti con carcinoma del polmone non a piccole cellule in stadio patologico IB-II operati con intento radicale è indicata la radioterapia post-operatoria?

Raccomandazione

Nei pazienti con carcinoma del polmone non a piccole cellule in stadio patologico IB-II, operati in modo radicale, la radioterapia post-operatoria non è raccomandata.

RACCOMANDAZIONE NEGATIVA FORTE

Motivazione principale

Gli studi finora condotti hanno dimostrato un peggioramento della sopravvivenza a 2 anni nei pazienti radiotrattati del 6% rispetto alla sola osservazione.

Studi disponibili

È disponibile una metanalisi (MA) aggiornata nel 2005 con dati individuali di 10 RCT (metanalisi PORT: 2.232 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 (8/15) ha valutato come "intermedia" 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 (12/15) ha ritenuto che **i rischi** (tossicità grave) **fossero superiori ai benefici** (aumento di sopravvivenza) e 3 membri hanno invece ritenuto questo bilancio **incerto**.

Giudizio sul bilancio benefici/rischi (B/R)



Elementi da considerare nell'applicazione della raccomandazione

- Anche se gli studi che forniscono la base per questa raccomandazione sono considerati in gran parte datati e sollevano dubbi sulla loro trasferibilità alla pratica clinica odierna, è stato comunque evidenziato che mancano prove di un eventuale vantaggio della radioterapia post-operatoria con moderne tecnologie.
- Tenuto conto di questi limiti, della prognosi relativamente buona dei pazienti in stadio IB-II operati in modo radicale, delle potenzialità della sola chemioterapia adiuvante e dei problemi di aumento di tossicità dovuti a trattamenti combinati di chemio e radioterapia, il panel ritiene di non raccomandare la radioterapia post-operatoria in questo tipo di pazienti.

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.
- In particolare questo tipo di pazienti dovrebbe essere informato sullo stato delle conoscenze disponibili sui risultati della radioterapia post-operatoria (assenza di benefici e possibile effetto negativo sulla sopravvivenza), in modo da renderlo più consapevole delle reali possibilità terapeutiche.

Ulteriori considerazioni proposte dal panel multidisciplinare

- Un limite importante degli studi disponibili, condotti in un lungo arco di tempo (tra la fine del 1960 e il 2000), è rappresentato dal fatto che riflettono i risultati ottenibili con trattamenti di radioterapia in gran parte considerati obsoleti. Gli studi più datati hanno infatti utilizzato apparecchiature non più attuali (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 questa revisione e metanalisi alla pratica clinica odierna siano stati sottolineati dal panel, è stato comunque evidenziato che mancano prove di un eventuale vantaggio della radioterapia post-operatoria con moderne tecnologie.
- Nei pazienti operati radicalmente, con stadio patologico IB-II, il rischio di recidiva è soprattutto a distanza: ciò rende poco razionale l'uso della radioterapia post-operatoria e orienta piuttosto all'impiego, o allo studio, di chemioterapie adiuvanti.
- Si sottolinea anche che, alla luce dei dati finora disponibili e delle precedenti considerazioni, futuri protocolli di ricerca sulla sola radioterapia post-operatoria in questi pazienti hanno scarse probabilità di arruolamento.

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

Una revisione sistematica di 10 studi controllati e randomizzati, con metanalisi basata su dati individuali di 2232 pazienti, aggiornata recentemente (metanalisi PORT, 2005), aveva indicato un effetto netto negativo della radioterapia post-operatoria sulla sopravvivenza, con un HR = 1.18 (IC95% 1.07-1.31; p = 0.002), corrispondente a una riduzione della sopravvivenza a 2 anni del 6% (con riduzione dal 58% al 52%) e a un NNH (*number needed to harm*) di 16.7. L'analisi delle cause di morte indica un eccesso di morti per cause diverse dal carcinoma polmonare nei pazienti sottoposti a radioterapia (19% vs 11%).

L'analisi condotta su *endpoint* combinati (recidive locali, a distanza o decesso) conferma lo svantaggio per i pazienti che hanno ricevuto trattamenti radianti: HR = 1.10 (IC95% 1.00-1.22), con una discreta eterogeneità tra i risultati dei diversi studi.

Analisi di sottogruppo indicano che l'effetto negativo sulla sopravvivenza è piuttosto omogeneo per età, sesso, tipo istologico, mentre sembra più marcato nei pazienti in stadio I (HR = 1.42; IC95% 1.16-1.75), meno evidente in quelli di stadio II (HR = 1.26; IC95% 1.04-1.52) e non presente in quelli in stadio III (HR = 0.97; IC95% 0.82-1.14) (p per l'interazione con lo stadio = 0.0003). Risultati simili per sottogruppo sono stati riportati anche per gli *endpoint* combinati.

In considerazione dell'assenza di un beneficio clinico del trattamento di radioterapia, l'analisi dettagliata delle complicanze non è stata riportata nella metanalisi considerata.

LEGENDA = HR: rapporto di rischio; **NNH:** numero di pazienti da trattare per osservare un danno, relativamente all'esito considerato.

Bibliografia

PORT Meta-analysis Trialist Group. Postoperative radiotherapy for non-small cell lung cancer. The Cochrane Database of Systematic Reviews 2005, issue 2.