Allegato 4 : Malattia localmente avanzata resecabile

Anno di pubblicazione 2023

TRATTAMENTO ADIUVANTE

Il NSCLC localmente avanzato comprende gli stadi IIIA, IIIB, IIIC.

Si tratta di uno stadio molto eterogeneo che richiede una gestione multidisciplinare in tutte le fasi decisionali terapeutiche avendo la possibilità di integrare diverse opzioni di trattamento: chirurgia, radioterapia, terapia sistemica a seconda delle condizioni cliniche generali, dell'estensione della malattia (IIIA versus IIIB o IIIC), della presenza di alterazioni molecolari target (stadio IIIB, N3 o IIIC), della funzionalità respiratoria, dei parametri dosimetrici radioterapici in termini di predizione di tossicità polmonare (V20, mean lung dose) ed esofagea.

Terapia chirurgica:

Le possibilità della terapia chirurgica nella malattia localmente avanzata dipende dall'estensione del tumore primario, dal livello di interessamento linfonodale e dal grado di risposta ad eventuali terapie di induzione. In particolare, i pazienti con malattia cN2 resecabile sono quelli con T1-T3 e un interessamento di una singola stazione mediastinica in sede favorevole, non "bulky". Per definire questa condizione è necessaria una conferma patologica invasiva preoperatoria e uno staging patologico negativo sulle altre stazioni del mediastino.

Devono essere pertanto discusse in GIC multidisciplinare

•Chirurgia seguita da chemioterapia adiuvante;

•Chemioterapia neoadiuvante seguita da chirurgia;

•Chemio-radioterapia neoadiuvante seguita da chirurgia.

Nei pazienti con malattia cN2 non resecabile per interessamento di multiple stazioni linfonodali, è indicato in prima battuta un trattamento combinato di chemio-radioterapia a dosi radicali,seguito da immunoterapia per un anno (se PDL1≥1%). In casi molto selezionati di downstaging clinico-radiologico ottenuto con le terapie di induzione si può valutare l'opzione chirurgica, che tuttavia va sempre condivisa in ambito multidisciplinare.

Terapia medica:

La chemioterapia ad intento neoadiuvante si è dimostrata in grado di prolungare in modo significativo sia la sopravvivenza globale sia la sopravvivenza libera da progressione. Storicamente i dati a disposizione dimostrano una riduzione del rischio di morte a seguito della chemioterapia neoadiuvante del 13% che si traduce in un miglioramento della sopravvivenza a 5 anni del 5%.

Gli schemi più impiegati sono quelli platinum-based.

Radioterapia post-operatoria:

Nei pazienti operati che risultino avere all'esame isto-patologico malattia residua micro o macroscopica la radioterapia postoperatoria (PORT) deve essere presa in considerazione.

Nei pazienti in cui la diagnosi del coinvolgimento neoplastico dei linfonodi mediastinici venga confermata in fase postoperatoria come pN2, è necessario procedere alla valutazione del trattamento radioterapico adiuvante. L'impiego della PORT in questo setting di pazienti non costituisce lo standard di cura. I risultati recentemente pubblicati dello studio randomizzato di fase 3, Lung Art, non hanno infatti dimostrato un

vantaggio in termini di incremento della DFS nei pazienti in stadio IIIAN2 sottoposti a PORT rispetto al braccio di pazienti non sottoposti a trattamento adiuvante.

L'identificazione di fattori prognostici quali l'estensione del coinvolgimento linfonodale e l'estensione extra-capsulare di malattia, nonché la consapevolezza delle tossicità legate al trattamento potrebbero portare ad una prescrizione personalizzata della radioterapia adiuvante in questo setting di pazienti.

Malattia localmente avanzata non resecabile:

In tutti i pazienti con NSCLC in stadio IIIA/IIIB non resecabile o IIIC, è indicato un trattamento multimodale, che deve essere sempre valutato e condiviso in ambito multidisciplinare. Nei pazienti con NSCLC in stadio IIIB (N3) o IIIC è raccomandato procedere in prima istanza con la caratterizzazione molecolare del tumore che prevede la ricerca di mutazioni di EGFR, riarrangiamenti di ALK e ROS1, per valutare la possibilità di prescrivere trattamenti a bersaglio molecolare in popolazioni selezionate per la presenza o l'espressione di tali marcatori.
Nei pazienti con NSCLC in stadio IIIA/IIIB non resecabile, o IIIC, in buone condizioni generali (ECOG PS 0-1) un trattamento concomitante di chemio-radioterapia a dosi radicali dovrebbe essere preso in considerazione come terapia standard. Nel caso in cui il trattamento concomitante non fosse possibile per ragioni cliniche o logistiche l'opzione di un trattamento di chemio e radioterapia sequenziale può essere una valida alternativa. Nei pazienti affetti da NSCLC in stadio III non resecabile, in risposta o stabilità di malattia dopo trattamento chemio-radioterapico a dosi radicali, e con espressione di PD-L1 sulle cellule tumorali superiore o uguale a 1%, una terapia di consolidamento con durvalumab della durata di 12 mesi dovrebbe essere presa in considerazione come opzione terapeutica di prima scelta secondo i dati dello studio PACIFIC.
Nei casi di malattia localmente avanzata non suscettabile di terapia locoregionale con PDL1 ≥50% vi è indicazione a immunoterapia con cemiplimab.