



La radioterapia nel trattamento integrato
del cancro del polmone non microcitoma



Taranto 20 Gennaio 2006

La Radioterapia
nel tumore localmente avanzato
“L’opinione del Chirurgo”

Michele Loizzi



La chirurgia
è il trattamento di scelta
per i N.S.C.L.C.
localizzati ed operabili

I° e II°

Stadio



% Sopravvivenza a 5 anni

I° st. 55 – 85 %

II° st. 40 – 60 %

TRATTAMENTO CHIRURGICO

Lobectomia - Bilobectomia - Pneumonectomia
(Resezioni limitate)

Accurata valutazione stadiativa



Il riconoscimento preoperatorio del I° e II° stadio è estremamente difficoltoso e gravato da una elevata incidenza di errori di sotto e sovrastadiazione.

La presenza di micrometastasi è responsabile della ripresa della malattia neoplastica del 27 %

(Martini JTCS 1995)

TRATTAMENTI MULTIMODALI



Terapia adiuvante: I° e II° Stadio

LCSG (1995) > non significativi miglioramenti della sopravvivenza a lungo termine

ANITA (2005) > significativi miglioramenti della sopravvivenza a lungo termine

TRATTAMENTI MULTIMODALI



Terapia neo-adiuvante: I°-II° e IIIA Stadio

Dopo i risultati ottenuti con la terapia neoadiuvante nello stadio III A (*Rosell - Roth - ecc.*), nel 2000 il Bimodality Lung Oncology Team ha pubblicato i risultati di uno studio condotto su 94 pazienti con NSCLC in stadio IB - II e IIIA selezionati (T3 - N 1) (paclitaxel + carboplatino / 2 + 3 cicli):

Hanno ottenuto un alto indice di risposte positive: 56 % di risposte maggiori, 94 % portati al tavolo operatorio e 86 % resecati radicalmente.

(Pisters KM, Ginsberg RJ, et al. JTCS 2000)

TRATTAMENTI MULTIMODALI



Terapia neo-adiuvante: I°-II° e IIIA Stadio

Nel 2003 il Bimodality Lung Oncology Team ha pubblicato i risultati della prosecuzione dello studio condotto su 94 pazienti con NSCLC in stadio IB - II e IIIA selezionati (T3 - N 1) (paclitaxel + carboplatino / 2 + 3 cicli) su di una seconda coorte di 40 pazienti (3 + 2 cicli):

Hanno ottenuto un indice di risposte positive: 40 % di risposte maggiori, (contro il 56% del precedente studio). Inoltre la sopravvivenza a tre anni è risultata essere del 63% nella prima coorte e del 48% nella seconda

In questi pazienti solo il 16% mostrò una sovrapponibile stadiazione clinica e patologica

(Pisters KM, Ginsberg RJ, et al. Proc Am Soc Clin Oncol 2003)

TRATTAMENTI MULTIMODALI



Terapia neo-adiuvante: I°-II° e IIIA Stadio

Depierre A et al. J Clin Oncol 2002

Su 373 pz. ha riportato un miglioramento della sopravvivenza mediana di 11 mesi nel braccio sottoposto a CT Neoadiuvante (Mitomicina, Ifosfamide e Cisplatino) rispetto al braccio sottoposto solo ad intervento.

(37 mesi / 26 mesi, $p = 0.15$)

Tutti i pazienti con pT3 o pN2 furono sottoposti a RT postoperatoria.



Stadio III

Sopravvivenza dopo chirurgia allo stadio III a



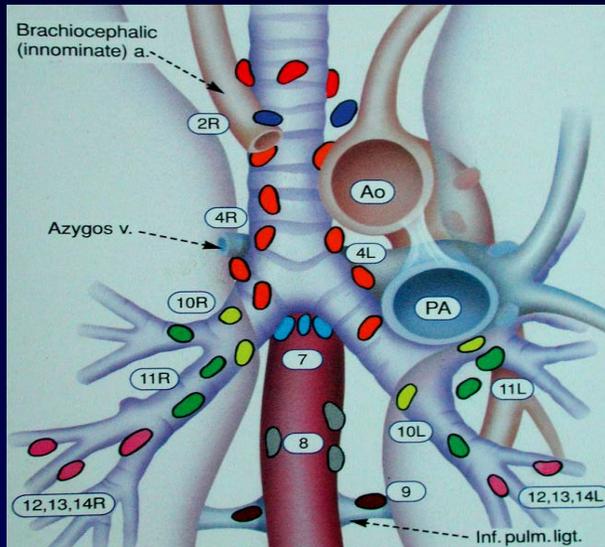
Stadio	TNM	N° Pz	% Sopravvivenza anni		
			1	3	5
c-IIIa		511	50	18	13
	cT ₃ N ₁	40	56	12	9
	cT ₁₋₃ N ₂	471	50	19	13
p-IIIa		399	64	32	23
	pT ₃ N ₁	55	65	30	25
	pT ₁₋₃ N ₂	344	64	32	23

C.F. Mountain, Chest 1997



Stadio III

Ricerca di forme e strategie
terapeutiche
che forniscano migliori risultati.



INVASIONE LINFONODALE Espressione di prognosi non favorevole

- * Precisa definizione dell'eventuale invasione linfonodale
- * Continua ricerca di nuove strategie terapeutiche



Fase diagnostica e stadiativa

Fase della scelta
della strategia terapeutica e
della sua realizzazione

Nell' N₀ clinico



Lo studio del mediastino, mediante procedure invasive, non è necessario poiché anche il gruppo che risulterà pN₂ alla toracotomia, riceverà comunque un vantaggio dalla chirurgia (oltre 20 % di sopravvivenza a 5 anni)

Sopravvivenza dopo chirurgia nel NSCLC *pN₂ all'intervento ma clinicamente N₀*



Autore	Anno	N° Pz	% Soprav. a 5 a.
Naruke	78	64	19
Smith	78	56	29
Rubinstein	79	46	11
Kirsh	82	136	21
Pearson	82	62	24
Martini	83	151	29
Hitomi	85	67	20
Suemasu	86	231	24
Nishiymama	86	240	20

(T. Naruke, 1988)

Nell' N₂ clinico



Lo studio del mediastino, mediante procedure invasive, è necessario:

* Per identificare il 20% di soggetti Falsi Positivi alla TAC, suscettibili di un programma di Chirurgia curativa

* Per confermare la positività patologica dei soggetti Veri Positivi alla TAC o alla PET, suscettibili di un programma di Chemioterapia Neoadiuvante, evitando una immediata chirurgia a scarso impatto sulla sopravvivenza.

Metodiche NON INVASIVE

TAC - RMN - PET



TAC (Grover 1994)

Sensibilità: 70 - 90 %

Specificità: 60 - 90 %

Accuratezza: 66 - 90 %

Incidenza media di FALSI NEGATIVI: 15 % (29 %)

Metodiche NON INVASIVE

TAC - RMN - PET



PET

Sensibilità: 80 - 94 %
Specificità:

Incidenza di

FALSI POSITIVI: ELEVATA

Infezioni

Tbc – Sarcoidosi – Aspergillosi

FALSI NEGATIVI:

Neoplasie neuroendocr.
Ca. Bronchiolo-alveolare
Ca ben differenziati

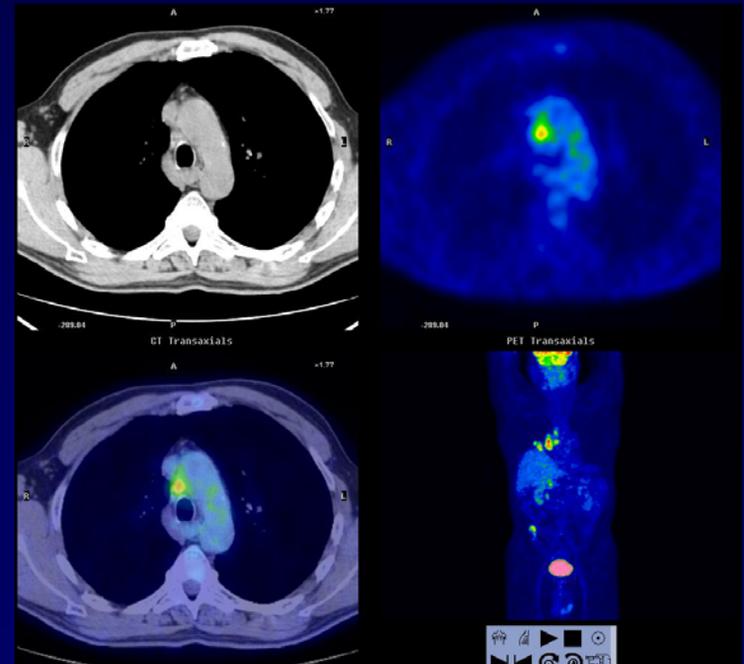
PET NELLA STADIAZIONE DEL MEDIASTINO



- La PET nella stadiazione linfonodale mediastinica presenta sensibilità, specificità ed accuratezza diagnostica superiore alla TC
- L'elevato valore predittivo negativo (NPV) della PET consente l'omissione della mediastinoscopia e l'esecuzione della toracotomia

Il valore predittivo positivo non ottimale tuttavia rende necessaria la conferma istologica dei linfonodi mediastinici risultati positivi alla PET prima di escludere la possibilità di intervento

(LANDONI H. S. Raffaele 2004)



Metodiche INVASIVE



Transbronchial needle aspiration

Percentuali di positività 15 % - 64 %

Harrow et al. - "The utility of Transbronchial needle aspiration in the staging of bronchogenic carcinoma"
Am J Respir Crit Care Med 2000

SCLC = 62 %

NSCLC = 48 %

EBUS

Metodiche INVASIVE



MEDIASTINOSCOPIA - MEDIASTINOTOMIA

TORACOSCOPIA - VATS

TORACOTOMIA

Indicazioni ed ambiti di esplorazione
differenti
che solo in parte si sovrappongono

INVASIONE LINFONODALE MEDIASTINICA



IIIA N2 subsets

IIIA 1 (N2 occulto)

Presenza di metastasi linfonodali incidentali nel materiale resecato

IIIA 2 (N2 minimo)

Presenza intraoperatoria di un'unica stazione linfonodale metastatica

IIIA 3 (N2 clinico)

Presenza di metastasi linfonodali diagnosticate preoperatoriamente mediante procedure invasive

IIIA 4 (N2 bulky)

Presenza di malattia metastatica linfonodale Bulky

Betticher D C, Rosell R - Neoadjuvant treatment of early-stage resectable non-small-cell lung cancer - LUNG CANCER 2004



Fase diagnostica e stadiativa

Fase della scelta della
strategia terapeutica

Stadio III a x N 2



1994 Roth - Rosell

Proprio in questo gruppo si stanno concentrando gli sforzi al fine di ottenere un miglioramento della sopravvivenza mediante l'utilizzazione di protocolli di terapia neoadiuvante seguita da trattamenti chirurgici con finalità radicali.

Stadio III a x N2

terapia neoadiuvante



VANTAGGI:

- Somministrazione dei farmaci in un letto vascolare intatto
- Trattamento precoce delle micrometastasi
- Citoriduzione del tumore con possibilità di “downstaging”
- Possibile incremento della resecabilità
- Valutazione “in vivo” della risposta terapeutica ai farmaci
- Prevenzione della diffusione neoplastica durante l’intervento
- Aumento della “compliance” e della “tolleranza” dei pazienti
(60% per la Adiuvante e 90% per la Neoadiuvante)

Stadio III a x N 2

terapia neoadiuvante



SVANTAGGI:

- Mancata risposta alla chemioterapia di induzione
- Tossicità (Farmaci - Chemio-Radioterapie)
- Aumento della morbidità e della mortalità

Stadio III a x N2



LETTERATURA

I risultati ottenuti, nel corso di questi ultimi anni, non sono omogenei per la presenza di numerose variabili:

- *Il tipo di accertamento stadiativo
(Clinico o Patologico)
- *Il tipo di trattamento chirurgico
(Linfadenectomia o Sampling linfonodale)
- *Il tipo di trattamento Chemio e/o Radioterapico utilizzato
- *Il tipo di malattia N2
(N2 Bulky - N2 Clinico - N2 Minimo
Numero di stazioni linfonodali mediastiniche coinvolte
N2 Occulto)

ESPERIENZA PERSONALE

2003 e 2004



Si stanno comunque attendendo i risultati di uno studio prospettico, randomizzato di fase III (Intergroup 0139 RTOG - SWOG - ECOG - CALGB - NCCTG) che sta giungendo a compimento dopo otto anni di arruolamento (1994 - 2001), che fornirà risposte precise sugli eventuali benefici della chirurgia anche in questo stadio di malattia.

2005 ASCO Orlando



Intergroup 0139

484 pz. Arruolati 429 pz. Valutati

81 Mesi Follow-up medio

1° CT (CDDP + VP16)

2° RT (41 G.)



CHIRURGIA

Completamento RT

2005 ASCO Orlando



Intergroup 0139

Sedi di prima progressione:

CHIRURGIA Recidive locali = 10%

RADIOTERAPIA Recidive locali = 20%

Overall survival:

CHIRURGIA 23.6 mesi

RADIOTERAPIA 22,2 mesi

Progression Free Disease:

Vantaggio, se pur lieve, per la Chirurgia

2005 ASCO Orlando



Intergroup 0139

Trend di sopravvivenza maggiormente
positivo per la Chirurgia

Migliore è la sopravvivenza se poi si esegue
una Lobectomia
(nei confronti della Pneumonectomia)

Comparison of neoadjuvant cisplatin-based chemotherapy versus radiochemotherapy followed by resection for stage III (N2) NSCLC



Pezzetta E. et al.

Eur J Cardiothorac Surg 2005

82 pz. Arruolati dal 1994 al 2003

5 y Overall Survival and DFS

>> 40% per il primo gruppo
36% per il secondo.



La nostra esperienza si basa su
due studi eseguiti in periodi differenti,
i quali si correlano
all'evoluzione concettuale della
Terapia Neoadiuvante
che si è venuta a realizzare
nel corso di questi ultimi dieci anni.

Gennaio 1996 - Dicembre 2001

*** 29 Pazienti ***

Gennaio 2002 - Dicembre 2005

*** 19 Pazienti ***

STUDIO RANDOMIZZATO (III-A per N2)

PROTOCOLLO I

Cisplatino 100 mg / mq 1° g.

Vinorelbina 30 mg./mq giorno 1 - 8 . O GEM

TRE CICLI CON INTERVALLO DI TRE SETTIMANE.

21 Giorni dopo il termine della Polichemioterapia inizio della Radioterapia

Al termine ri-valutazione chirurgica pre-operatoria

PROTOCOLLO II

Cisplatino 100 mg / mq 1° g.

Vinorelbina 30 mg./mq giorno 1 - 8 .

TRE CICLI CON INTERVALLO DI TRE SETTIMANE.

Al termine ri-valutazione chirurgica pre-operatoria

PERIODO **Gennaio 1996 - Dicembre 2001**
*** 29 Pazienti ***



CANDIDATI E CRITERI DI INCLUSIONE

- 1. Pazienti con Ca polmonare NSCLC accertato.**
- 2. TNM: stadio IIIA (N2)**
- 3. Età inferiore a 75 anni.**
- 4. Pazienti non trattati precedent. con altre forme di terapia.**
- 5. Consenso informato.**
- 6. Performance status (ECOG) < 2.**
- 7. Aspettativa di vita di almeno sei mesi.**
- 8. Randomizzazione nei tempi e nei termini specificati nel prot.**



OBBIETTIVI:

- **VALUTAZIONE DELLE RISPOSTE AI 2 PROTOCOLLI**
- **VALUTAZIONE DELLA RESECABILITA' CHIRURGICA**
- **VALUTAZIONE DELLA SOPRAVVIVENZA**

PERIODO Gennaio 1996 - Dicembre 2001
* 29 Pazienti *



STADIO III-A (N2) = 29 paz.

Protocollo 1 CHEMIO-RADIO-TERAPIA NEOADIUVANTE : 15 pazienti

C. R. 1 paz.	1 intervento	1 resezione	Linfonodi -
P. R. 7 paz.	5 interventi	4 resezioni	Linfonodi +
S. D. 2 paz.	-----	-----	
P. D. 5 paz.	-----	-----	

Protocollo 2 CHEMIO-TERAPIA NEOADIUVANTE : 14 pazienti

C. R. 1 paz.	1 intervento	1 resezione	Linfonodi +
P. R. 4 paz.	3 interventi	3 resezioni	Linfonodi +
S. D. 2 paz.	-----	-----	
P. D. 7 paz.	-----	-----	

Gennaio 1996 - Dicembre 2001

*** 15 Pazienti ***

Gennaio 2002 - Dicembre 2005

*** 19 Pazienti ***

STADIO III-A (N 2) = 34 paz.

Protocollo 1 CHEMIO-RADIO-TERAPIA NEOADIUVANTE

15 pazienti + 19 pazienti

C. R.	4 paz.	4 interventi	4 resezioni	Linfonodi 3 - 1 +
P. R.	18 paz.	12 interventi	8 resezioni	Linfonodi +
S. D.	4 paz.	-----	-----	
P. D.	8 paz.	-----	-----	

PERIODO Gennaio 1996 - Dicembre 2001

*** 29 Pazienti ***



STADIO III-A (N 2) = 29 paz. Sopravvivenza

Protocollo 1 CHEMIO-RADIO-TERAPIA NEOADIUVANTE: 15 pazienti

C. R. 1 paz.	1 intervento	1 resezione (6-99)	<u>Vivente a 41 mesi</u>
P. R. 7 paz.	5 interventi	4 resezioni	<u>3 deceduti a 28, 17 e 6 mesi</u>
			<u>1 vivente a 15 mesi con ripresa locale</u>

S. D. 2 paz.	-----	-----
P. D. 5 paz.	-----	-----

MS = 21.4 m

Protocollo 2 CHEMIO-TERAPIA NEOADIUVANTE: 14 pazienti

C. R. 1 paz.	1 intervento	1 resezione	<u>Vivente a 21 mesi</u>
P. R. 4 paz.	3 interventi	3 resezioni	<u>2 deceduti a 25 e 9 mesi</u>
			<u>1 Vivente a 18 mesi con ripresa</u>

S. D. 2 paz.	-----	-----
P. D. 7 paz.	-----	-----

MS = 17.5 m

Gennaio 1996 - Dicembre 2001

* 15 Pazienti *

Gennaio 2002 - Dicembre 2005

* 19 Pazienti *

STADIO III-A (N 2) = 34 paz. Sopravvivenza

Protocollo 1 CHEMIO-RADIO-TERAPIA NEOADIUVANTE

15 Pazienti + 19 pazienti

C. R. 4 paz. 4 interventoi 4 resezione Sopravvivenza media dei resecati = 71 mesi

P. R. 18 paz. 12 interventi 8 resezioni Sopravvivenza media dei resecati = 24 mesi

S. D. 4 paz. ----- -----

P. D. 8 paz. ----- -----

MS = 22.3 m

PERIODO **Gennaio 1996 - Dicembre 2001**
*** 29 Pazienti ***



STADIO III-A (N) = 29 paz.

Protocollo 1 CHEMIO-RADIO-TERAPIA NEOADIUVANTE: 15 pazienti

OR = 53 %

Intervento = 6 paz. I. Resecabilità = 83 %

MS = 21.4 m

Protocollo 2 CHEMIO-TERAPIA NEOADIUVANTE: 14 pazienti

OR = 35,7 %

Intervento = 4 paz. I. Resecabilità = 100 %

MS = 17.5 m

Gennaio 1996 - Dicembre 2001

*** 15 Pazienti ***

Gennaio 2002 - Dicembre 2005

*** 19 Pazienti ***

STADIO III-A (N 2) = 34 paz.

Protocollo 1 CHEMIO-RADIO-TERAPIA NEOADIUVANTE

15 Pazienti + 19 pazienti

OR = 64 %

Intervento = 16 paz.

I. Resecabilità = 75 %

MS = 22.3 m



Maggiore è la percentuale
di risposte positive
nei pazienti trattati anche con Radioterapia.

Non si è avuta mortalità operatoria.

L'aumento della morbidità è evidenziata
da un chiaro aumento della degenza post-operatoria:

- più frequente comparsa e persistenza della iperpiressia,
- comparsa di perdite aeree persistenti,
- comparsa di focolai broncopneumonici,
- empiematizzazione del cavo.



CONSIDERAZIONI CONCLUSIVE

La stadiazione di tutti i pazienti dovrebbe essere estremamente precisa.

I protocolli di terapia di induzione dovrebbero essere raccomandati solo per pazienti con T1 - T3 e con impegno linfonodale evidente ed accertato istologicamente N2 clinico e N2 bulky

CONSIDERAZIONI CONCLUSIVE



La somministrazione di steroidi nel corso della terapia neoadiuvante e nella fase pre-operatoria appare vantaggiosa per il paziente ma, comporta una maggiore incidenza di complicanze settiche nel decorso postoperatorio.

CONSIDERAZIONI CONCLUSIVE



La radioterapia provoca fibrosi agendo sulla microcircolazione; inoltre può causare mucositi delle vie respiratorie e dell'esofago.

La guarigione di queste prevede, prima della terapia chirurgica, un tempo di attesa di circa 4 settimane dopo il termine della radioterapia.

CONSIDERAZIONI CONCLUSIVE



Le difficoltà tecniche dell'atto chirurgico, possono essere accentuate dagli effetti della terapia neoadiuvante.

Vivace reazione infiammatoria circostante la neoplasia e i linfonodi.

La fibrosi che coinvolge tutti i tessuti può rendere difficoltose le manovre di isolamento delle strutture vascolari.

CONSIDERAZIONI CONCLUSIVE



Vi è un aumento del rischio di comparsa di fistole bronco-pleuriche. Per tale motivo è sempre necessario proteggere il moncone bronchiale con flaps di tessuto vascolarizzato (omento, muscolo intercostale, grasso pericardico, pleura).

CONSIDERAZIONI CONCLUSIVE



Preoperative chemotherapy is "standard" for resectable Stage IIIA. In randomised trials the survival of stage IIIA patients was significantly better with induction therapy plus surgical resection than with resection alone.

ESMO Guidelines Task Force, Aug. 2001

IASLC Consensus Report Lung Cancer 2003