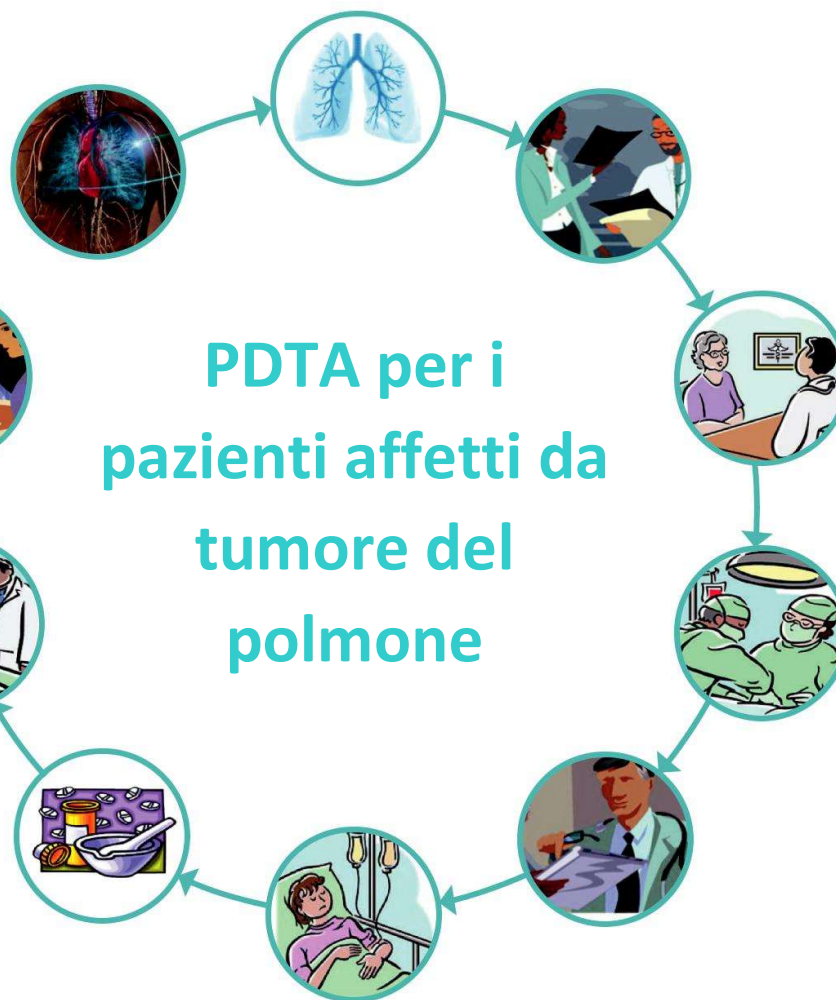


**Rete Oncologica Veneta**  
Ricerca, innovazione, assistenza



**Coordinatori Scientifici**

Federico Rea, Michele Milella

BOZZA

## PRESENTAZIONE

La condivisione di percorsi diagnostici terapeutici e assistenziali (PDTA) costituisce un elemento fondamentale di governance delle reti oncologiche. Nell'ambito di tale processo vengono valorizzate le buone pratiche cliniche e definiti i modelli organizzativi più idonei per rispondere con efficacia ed efficienza alla richiesta di salute dei cittadini.

A seguito della delibera n. 2067 del 19 novembre 2013 che istituiva la Rete Oncologica del Veneto, è stato attivato un gruppo di lavoro regionale per la definizione di un PDTA di riferimento per i pazienti affetti da tumore al polmone non a piccole cellule (NSCLC). L'orientamento del gruppo è stato di considerare l'approccio multidisciplinare come cardine imprescindibile del percorso di cura di questi pazienti, e ha definito la qualità delle procedure richieste, valorizzando le eccellenze presenti in Regione, al fine di garantire a tutti i cittadini la migliore cura, in ogni fase di malattia. Il valore aggiunto di questo PDTA è anche quello di aver considerato ogni fase di malattia, dalla diagnosi alle cure palliative/hospice o follow-up, nell'ottica di favorire un coordinamento e condivisione tra servizi/ unità operative ospedaliere e territoriali coinvolte nel PDTA, in accordo a quanto previsto dal Piano socio sanitario 2012-2016 della Regione Veneto.

L'obiettivo finale è di garantire a tutti i pazienti affetti da tumore al polmone non a piccole cellule (NSCLC) una medicina personalizzata che tenga conto da un lato delle caratteristiche biologiche del tumore, e dall'altro, dei bisogni del singolo paziente, per ottenere come ricaduta la migliore sopravvivenza e qualità di vita dell'individuo. La definizione del PDTA garantisce anche una corretta allocazione di risorse indispensabile per rendere oggi governabile il sistema. Le proposte contenute nel documento non devono essere interpretate come indicazioni definitive e non modificabili. Sarà compito del gruppo di lavoro che ha redatto questa prima edizione, aggiornare le varie problematiche alla luce di nuove acquisizioni in tema di diagnosi e trattamento.

Prof. Federico Rea  
Prof. Michele Milella

## ELENCO COMPONENTI DEL GRUPPO DI LAVORO

### Coordinatori Scientifici: REA FEDERICO; MILELLA MICHELE

ALONGI FILIPPO	Direttore Dipartimento di Radioterapia Oncologica Avanzata, IRCCS Ospedale Sacro Cuore Don Calabria- Negrar di Valpolicella (VR)
BAIOCCHI CRISTINA	Direttore UOC Radioterapia – Azienda ULSS8 Berica - Vicenza
BENATI GAETANO	Medico di Medicina Generale (FIMMG)
BEVILACQUA MARZIO	Direttore UOC Terapia del Dolore - Azienda ULSS 2 Marca Trevigiana - Treviso
BREDA CRISTIANO	Direttore UOC Chirurgia Toracica – Ospedale dell'Angelo – Azienda ULSS3 Serenissima – Mestre (VE)
BROLLO COSIMA	Rappresentante Associazione CEAV Padova
CALABRESE FIORELLA	Prof. Ordinario di Anatomia Patologica - Università di Padova - Dirigente medico – UOC Anatomia Patologica
CHIARI RITA	Direttore UOC Oncologia – Ospedali Riuniti Padova Sud – Azienda ULSS6 Euganea
CHIERCHINI SARA	Dirigente Medico UOC Radioterapia – Azienda ULSS 5 Polesana - Rovigo
FAVARETTO ADOLFO	Direttore UOC Oncologia - Azienda ULSS 2 Marca Trevigiana - Treviso
MORANDI PAOLO	Direttore UOC Oncologia Medica – Distretto del Veneziano - Azienda ULSS3 Serenissima
MICHELETTI CLAUDIO	Direttore UOC Pneumologia - Azienda Ospedaliera Universitaria Integrata Verona
MILELLA MICHELE	Direttore UOC Oncologia Medica – Azienda Ospedaliera Universitaria Integrata Verona
INDRACCOLO STEFANO	Professore Associato, Dipartimento di Scienze Chirurgiche Oncologiche e Gastroenterologiche, Università degli Studi di Padova UOSD Oncologia di base sperimentale e traslazionale IOV-IRCCS
INNO ALESSANDRO	Dirigente Medico- UOC Oncologia - IRCCS Ospedale Sacro Cuore Don Calabria - Negrar di Valpolicella (VR)
PASELLO GIULIA	Ricercatore Universitario (RTDB) in Oncologia, Dipartimento di Scienze Chirurgiche Oncologiche e Gastroenterologiche; UOC Oncologia Medica 2 - Istituto Oncologico Veneto IRCSS
REA FEDERICO	Prof. Ordinario di Chirurgia Toracica Università di Padova -Direttore Chirurgia Toracica- Dipartimento di scienze cardiotoraco vascolare e sanità pubblica Direttore Chirurgia Toracica - Azienda Ospedale Università di Padova
SCARPA ALDO	Professore ordinario di Anatomia patologica, Università di Verona e Direttore UOC Anatomia e Istologia Patologica - Azienda Ospedaliera Universitaria Integrata di Verona
SERPENTINI SAMANTHA	Dirigente psicologo – UOS Psiconcologia - Istituto Oncologico Veneto IRCSS
SCHIAVON MARCO	Ricercatore Universitario di Chirurgia Toracica (RTB)- - Dipartimento di scienze cardiotoraco vascolare e sanità pubblica Direttore Chirurgia Toracica - Azienda Ospedale Università di Padova
ZUCCHETTA PIETRO	Dirigente medico - Medicina Nucleare - Azienda Ospedaliera Padova

**Coordinatore Rete Oncologica Veneta (ROV): CONTE PierFranco**

**Supporto Tecnico-Scientifico ROV: BORTOLAMI Alberto**

BOZZA

IL PRESENTE DOCUMENTO FA RIFERIMENTO AI SEGUENTI DOCUMENTI INFORMATIVI:

CANCER CARE ONTARIO 2011

AIOM, Linee Guida 2020 Neoplasia del Polmone

DIAGNOSIS AND MANAGEMENT OF LUNG CANCER, 3RD ED: ACCP GUIDELINES, CHEST 2013

Raccomandazioni Farmaci Innovativi Regione Veneto approvate dalla Commissione Tecnica Regionale Farmaci, ex DGR n. 952/2013

Sapino A et al. La prescrizione dei test molecolari multigenici di prognosi dei tumori: linee guida per la redazione di raccomandazioni a cura del gruppo di lavoro del Consiglio Superiore di Sanità. [www.ministerodellasalute.it](http://www.ministerodellasalute.it), 2016.

Linee guida dell'Associazione Italiana Radioterapia Oncologica – AIRO, 2016.

Registro Tumori del Veneto - SER Epidemiologia del Tumore del Polmone in Veneto, Agosto 2021

Linee guida AIOM "Follow-up" AIOM 2016.

Documento di consenso sulle cure simultanee. AIOM 2015.

WHO classification of tumours of the Lung, Pleura, Thymus, and Heart, 2021

DGR nr. 655 del 15 maggio 2018, Aggiornamento delle Linee di indirizzo per la definizione delle modalità organizzative delle Unità Operative Complesse di Anatomia Patologica (DGR n. 1174 del 8 luglio 2014) ed istituzione della Rete Anatomie Patologiche del Veneto (RAP)

Raccomandazioni 2020 per l'esecuzione di Test Molecolari su Biopsia Liquida in Oncologia, AIOM – SIAPEC - IAP – SIBIOC – SIF, Luglio 2020

Deliberazione della Giunta Regionale n. 926 del 05/07/2021, Istituzione e funzionamento del "Molecular Tumor Board" della Regione del Veneto

National Comprehensive Cancer Network (NCCN): NCCN Guidelines for Supportive Care: Distress Management, Version 2.2018 — February 23, 2018-  
<http://www.nccn.org>.

Associazione Italiana di Oncologia Medica (AIOM): Linee guida: Assistenza psicosociale dei malati oncologici, Edizione 2019 - [https://www.aiom.it/wp-content/uploads/2019/10/2019\\_LG\\_AIOM\\_Psicosociali.pdf](https://www.aiom.it/wp-content/uploads/2019/10/2019_LG_AIOM_Psicosociali.pdf).

## **INDICE**

<b>EPIDEMIOLOGIA DEL TUMORE DEL POLMONE IN VENETO.....</b>	<b>pag.09</b>
<b>MAPPE.....</b>	<b>pag.18</b>
<b>NOTE .....</b>	<b>pag.29</b>
<b>ALLEGATI.....</b>	<b>pag.45</b>
<b>INDICATORI.....</b>	<b>pag.87</b>
<b>RACCOMANDAZIONI ROV.....</b>	<b>pag.89</b>
<b>RIFERIMENTI BIBLIOGRAFICI.....</b>	<b>pag.91</b>

BOZZA

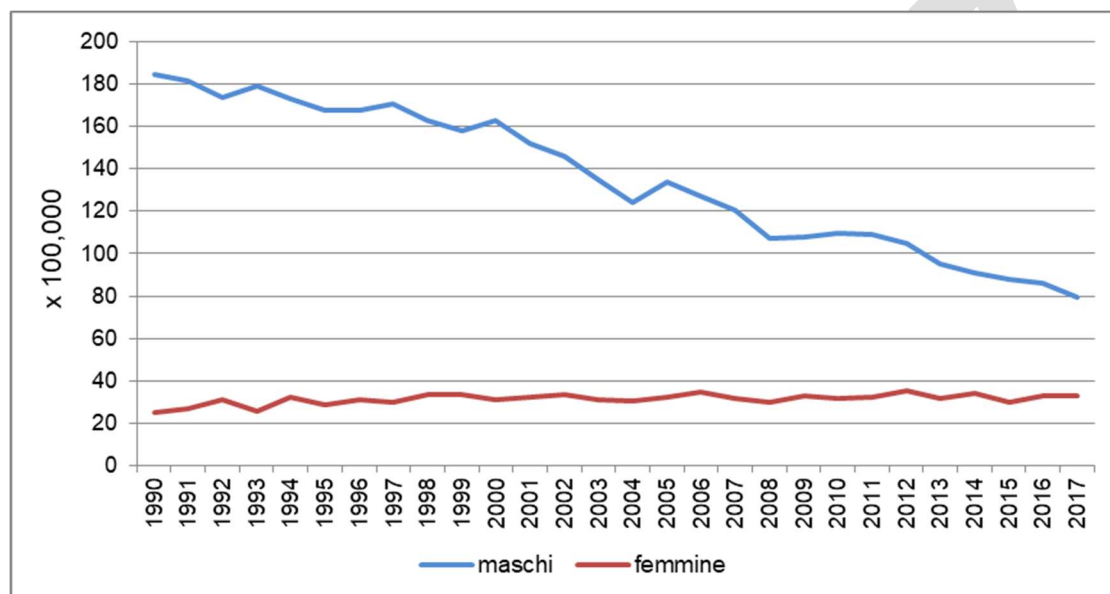


## **EPIDEMIOLOGIA DEL TUMORE DEL POLMONE IN VENETO**

Nel triennio 2015-17, il tasso grezzo di incidenza del tumore del polmone in Veneto è stato di 83.6 casi x 100,000 negli uomini e 38.9 x 100,000 nelle donne.

Negli ultimi 30 anni l'incidenza del tumore del polmone (codice ICD-10 C33-34) ha registrato un calo progressivo nei maschi, che è stato particolarmente rilevante dal 2000, mostrando un decremento medio annuo del 4%. Nelle donne si è invece osservato un lieve aumento dell'incidenza durante l'intero periodo di osservazione.

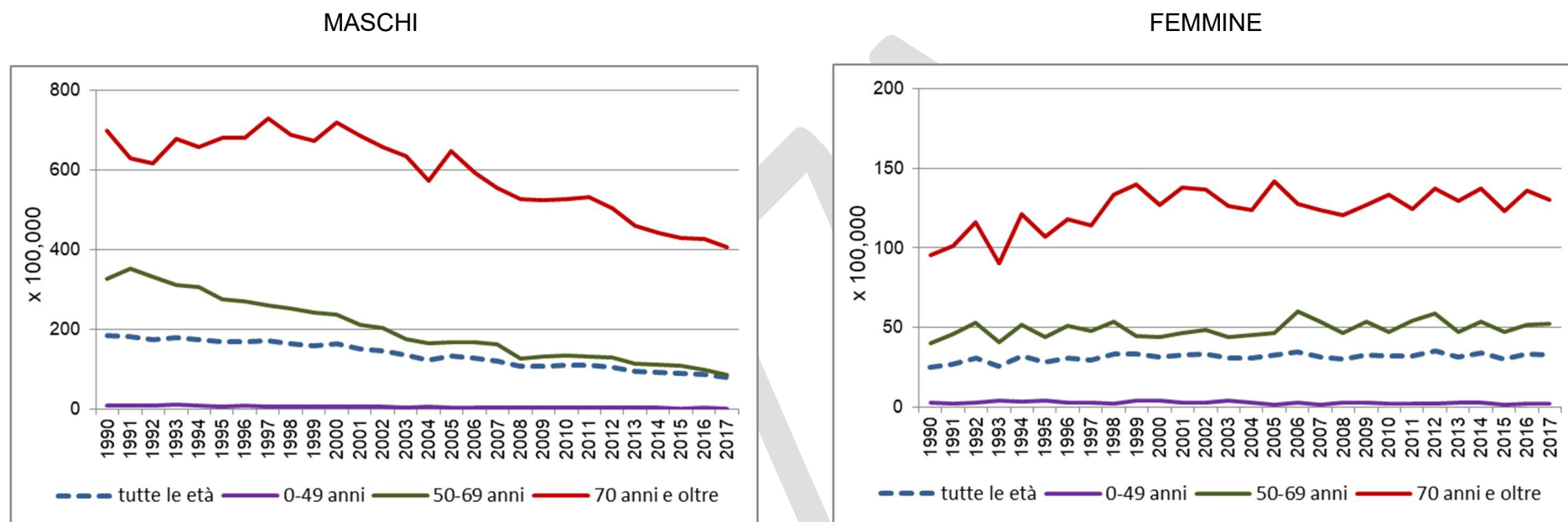
Figura 1. Andamento temporale dal 1990 al 2017 dei tassi di incidenza standardizzati sulla popolazione europea 2013.



Nei maschi la riduzione dell'incidenza è a carico sia della fascia d'età più anziana, a partire dal 2001, che, con un trend in decremento che risale ai primi anni '90, delle fasce di età più giovani (Figura 2). Tale andamento è riconducibile alla riduzione dell'abitudine al fumo, che rappresenta il più importante fattore di rischio per questo tumore.

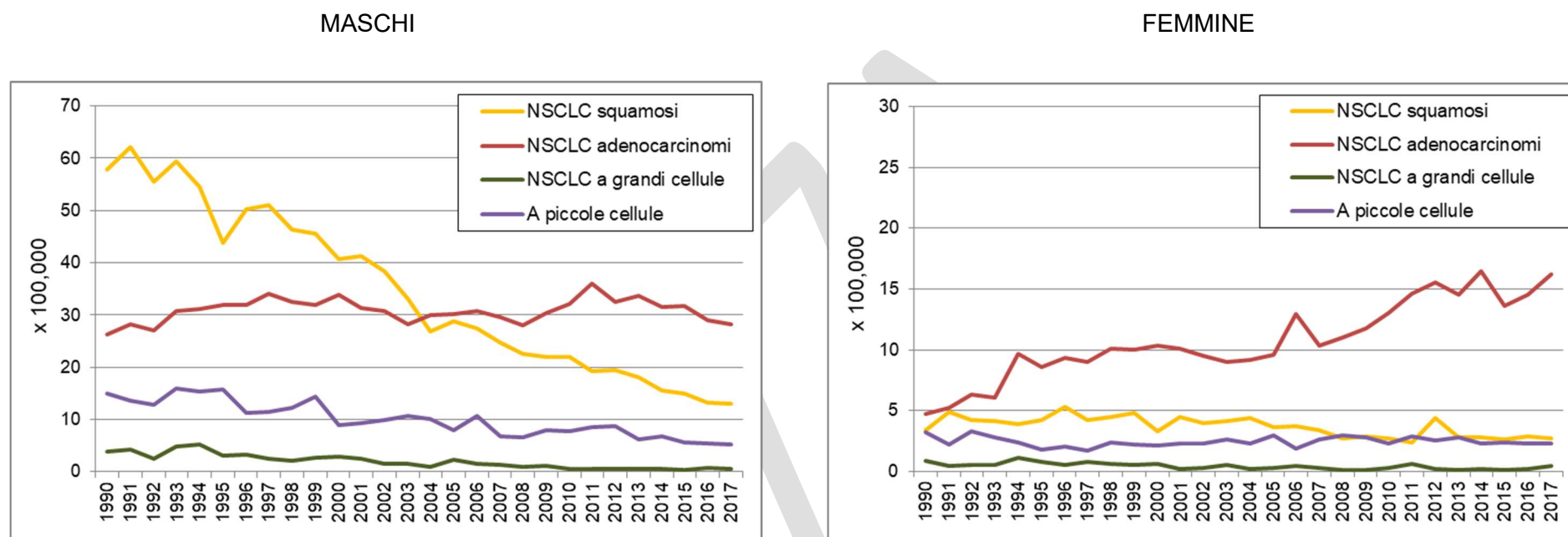
Nelle femmine il lieve incremento registrato nell'intero periodo di osservazione è sostanzialmente attribuibile alle donne ultrasessantenni, per le quali l'incidenza è cresciuta negli anni '90 per poi stabilizzarsi, mentre nelle classi di età più giovani l'incidenza risulta stazionaria.

Figura 2. Andamento temporale dal 1990 al 2017 dei tassi di incidenza standardizzati sulla popolazione europea 2013, per fasce di età.



Analizzando gli andamenti temporali per tipo istologico si nota che nei maschi tutte le forme sono in forte diminuzione dall'inizio del periodo di osservazione, tranne l'adenocarcinoma che è sostanzialmente stabile. Nelle donne si osserva invece un'incidenza in calo per le forme squamose e a grandi cellule, mentre essa è in aumento per l'adenocarcinoma.

Figura 3. Andamento temporale dal 1990 al 2017 dei tassi di incidenza standardizzati sulla popolazione europea 2013, per gruppo istologico



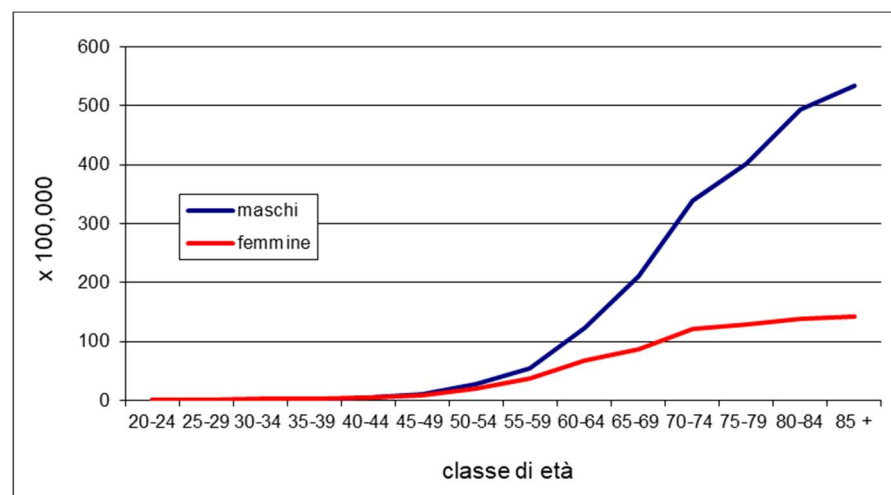
Il Registro Tumori ha stimato il numero di nuovi casi attesi nel 2020, applicando i tassi di incidenza età-specifici relativi all'ultimo biennio di registrazione alla popolazione residente nelle singole province del Veneto nel 2020 (dati ISTAT). Si tratta complessivamente di 3185 nuove diagnosi. La Tabella 1 riporta le stime, aggregate a livello provinciale.

Tabella 1. Stima del numero di nuovi casi di tumore del polmone diagnosticati in Veneto nel 2020, per provincia.

PROVINCIA	Maschi	Femmine	Totale
Belluno	96	59	155
Padova	405	206	611
Rovigo	130	49	179
Treviso	361	172	533
Venezia	415	207	622
Verona	401	189	590
Vicenza	329	166	495
Totale Veneto	2137	1048	3185

L'analisi dell'incidenza nelle diverse fasce d'età mostra un aumento progressivo dei tassi di incidenza con l'aumentare dell'età.

Figura 4. Tassi di incidenza del tumore del polmone, per età. Veneto, 2015-2017.

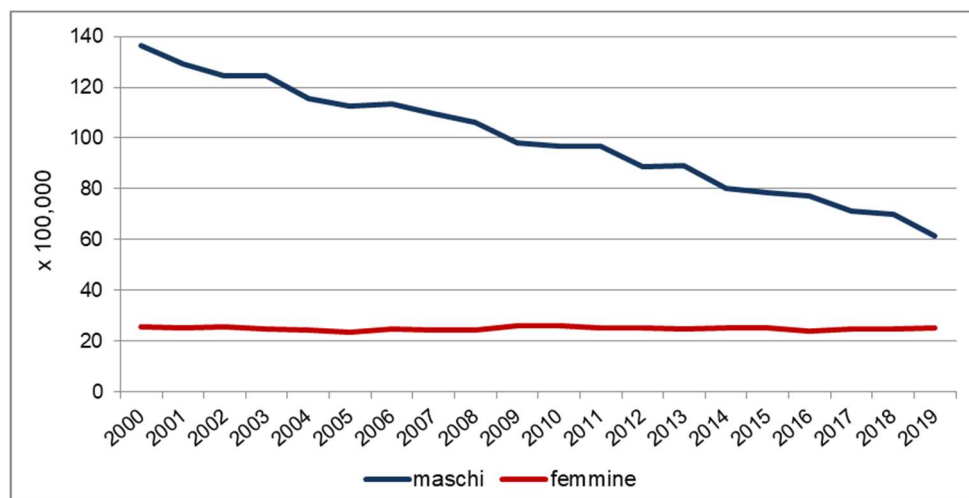


Considerando il totale dei casi di tumore del polmone registrati in Veneto nel triennio 2015-2017, il 32% riguarda soggetti con età compresa tra i 50 e i 69 anni e il 66% soggetti più anziani.

Nel 2019 i decessi causati da tumore del polmone in Veneto sono stati 2370 (1540 uomini e 830 donne), per un tasso grezzo di mortalità pari a 64.2 x 100.000 nei maschi e 33.1 x 100.000 nelle femmine.

L'andamento nel tempo dei tassi standardizzati di mortalità mostra una progressiva riduzione del rischio di morte nei maschi, con i valori più recenti che risultano essere più che dimezzati rispetto ai tassi dei primi anni '2000, che si ponevano a ridosso di 140 decessi x 100.000. Nelle femmine non si registrano invece modifiche nel periodo considerato.

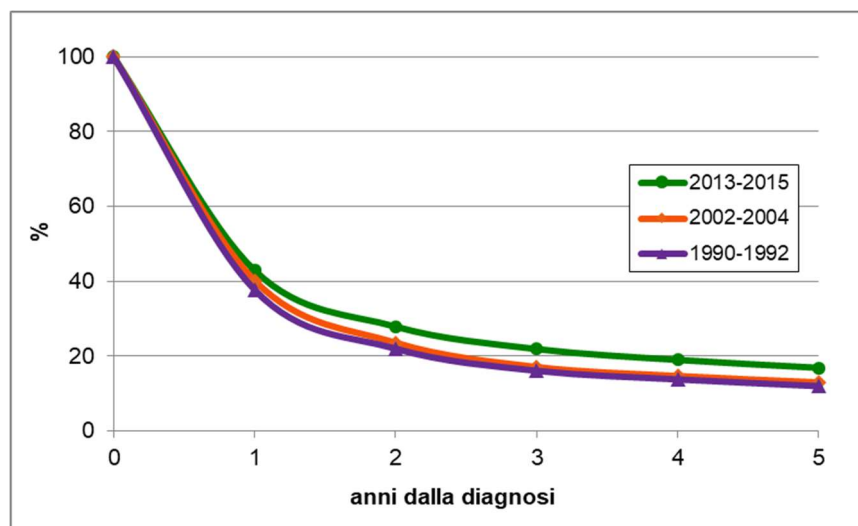
Figura 5. Andamento temporale dei tassi di mortalità, standardizzati sulla popolazione del Veneto 2007. Periodo 2000-2019.



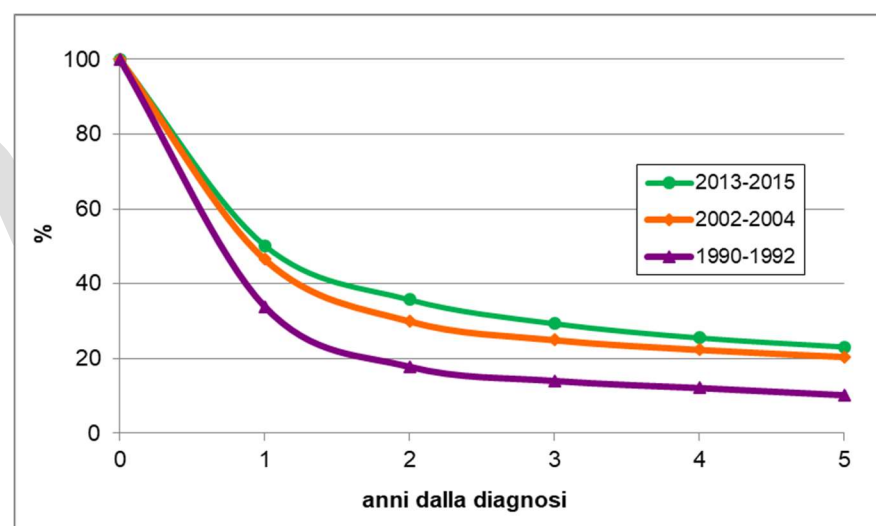
La sopravvivenza relativa a 5 anni dalla diagnosi dei soggetti con tumore del polmone diagnosticato nel triennio 2013-2015 è stata pari al 14.2% nei maschi e al 20.0% nelle femmine. Dalla Figura 6, in cui è rappresentata la sopravvivenza relativa standardizzata (usando l'International Cancer Survival Standard), si evince che nei maschi non vi è stato un miglioramento apprezzabile della sopravvivenza nel tempo; nelle femmine si è invece osservato un incremento di 12 punti percentuali rispetto alla sopravvivenza della coorte di donne con tumore diagnosticato nel periodo 1990-1992.

Figura 6. Sopravvivenza relativa standardizzata (%) calcolata fino a 5 anni dalla diagnosi, per periodo di incidenza. Tumore del polmone. Veneto, 1990-2015.

MASCHI



FEMMINE





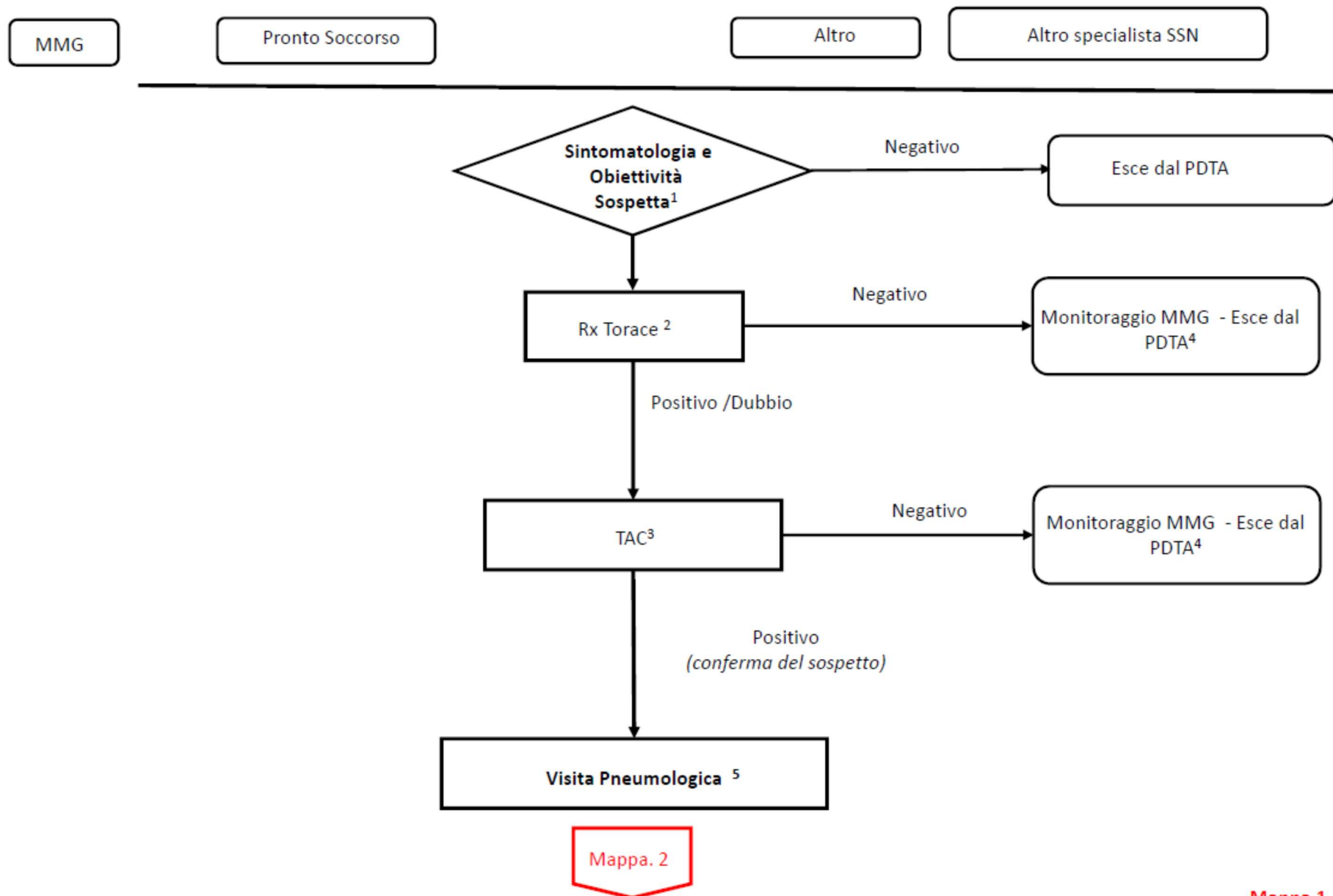
Il numero di **casi prevalenti**, cioè di soggetti veneti vivi al 1° gennaio 2018 che nel corso della loro vita hanno avuto una diagnosi di tumore del polmone, è pari a 7612 (4649 maschi e 2963 femmine), un terzo dei quali ha avuto la diagnosi negli ultimi 2 anni.

Tabella 2. Soggetti veneti vivi al 1° gennaio 2018 che hanno avuto una diagnosi di tumore del polmone nel corso della loro vita, per numero di anni dalla diagnosi.

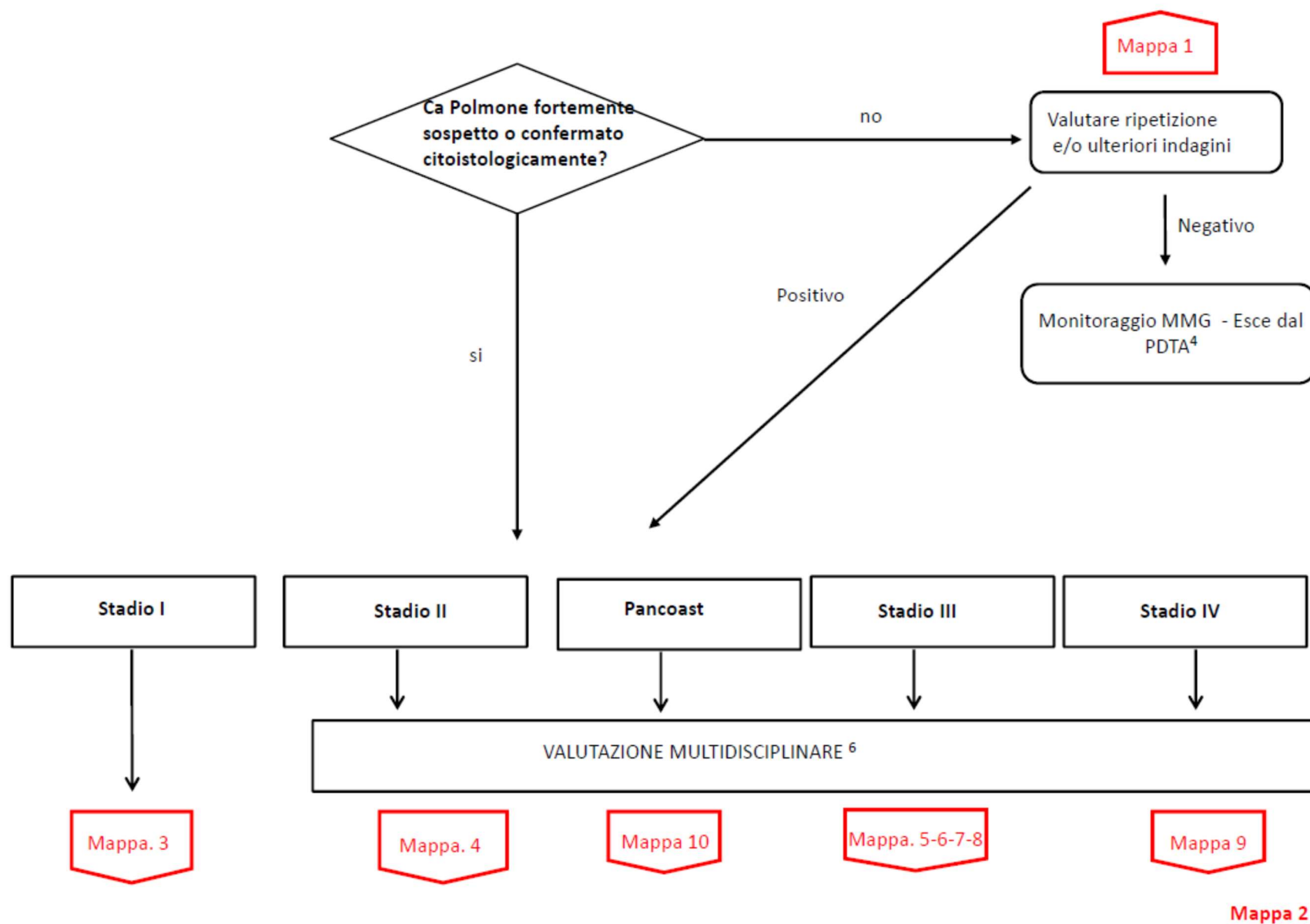
Anni dalla diagnosi	Prevalenti	% sul totale dei prevalenti
<=2	2559	33.6%
2-5	1651	21.7%
5-10	1516	19.9%
10-15	871	11.4%
15-20	527	6.9%
>20	486	6.4%

BOZZA

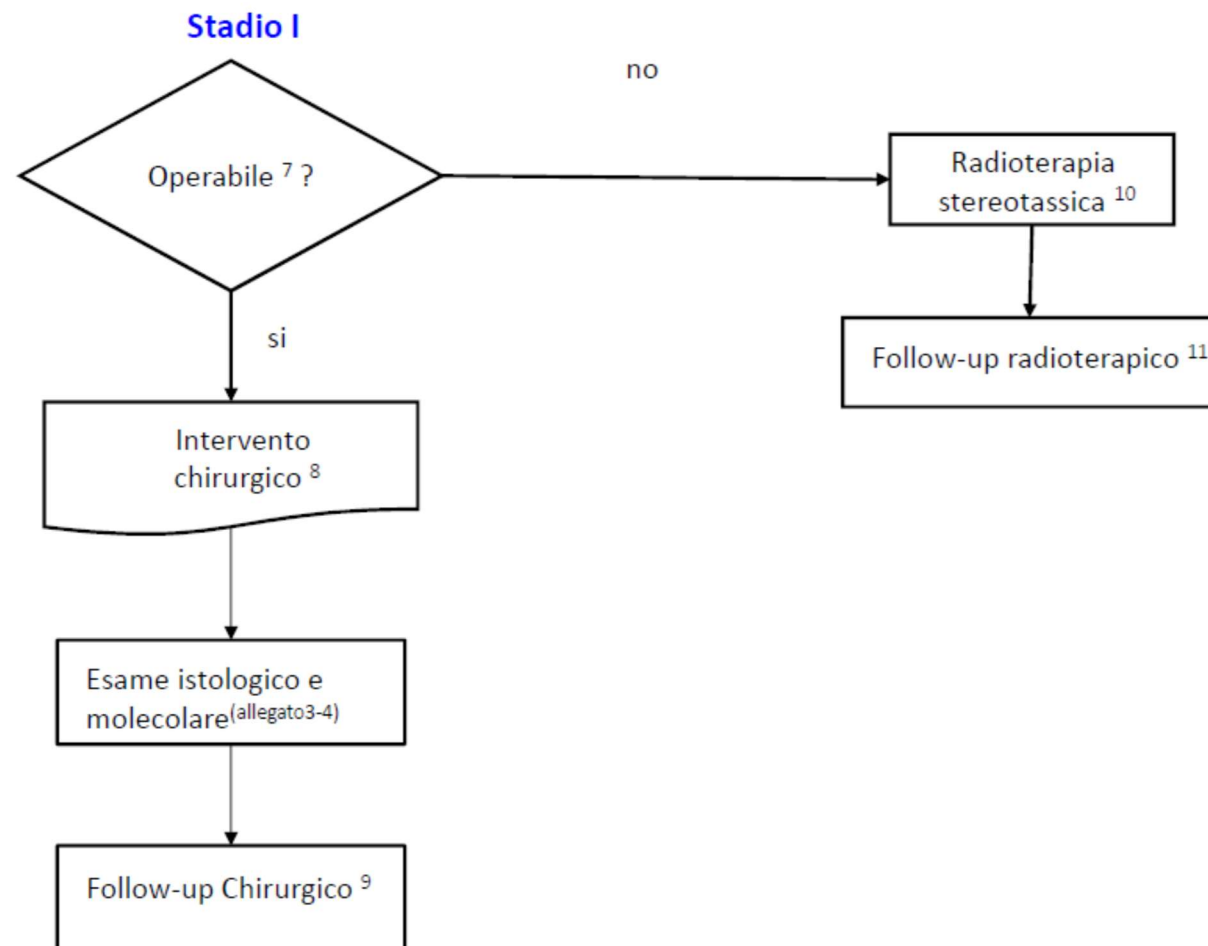
**MAPPE**



Mappa 1

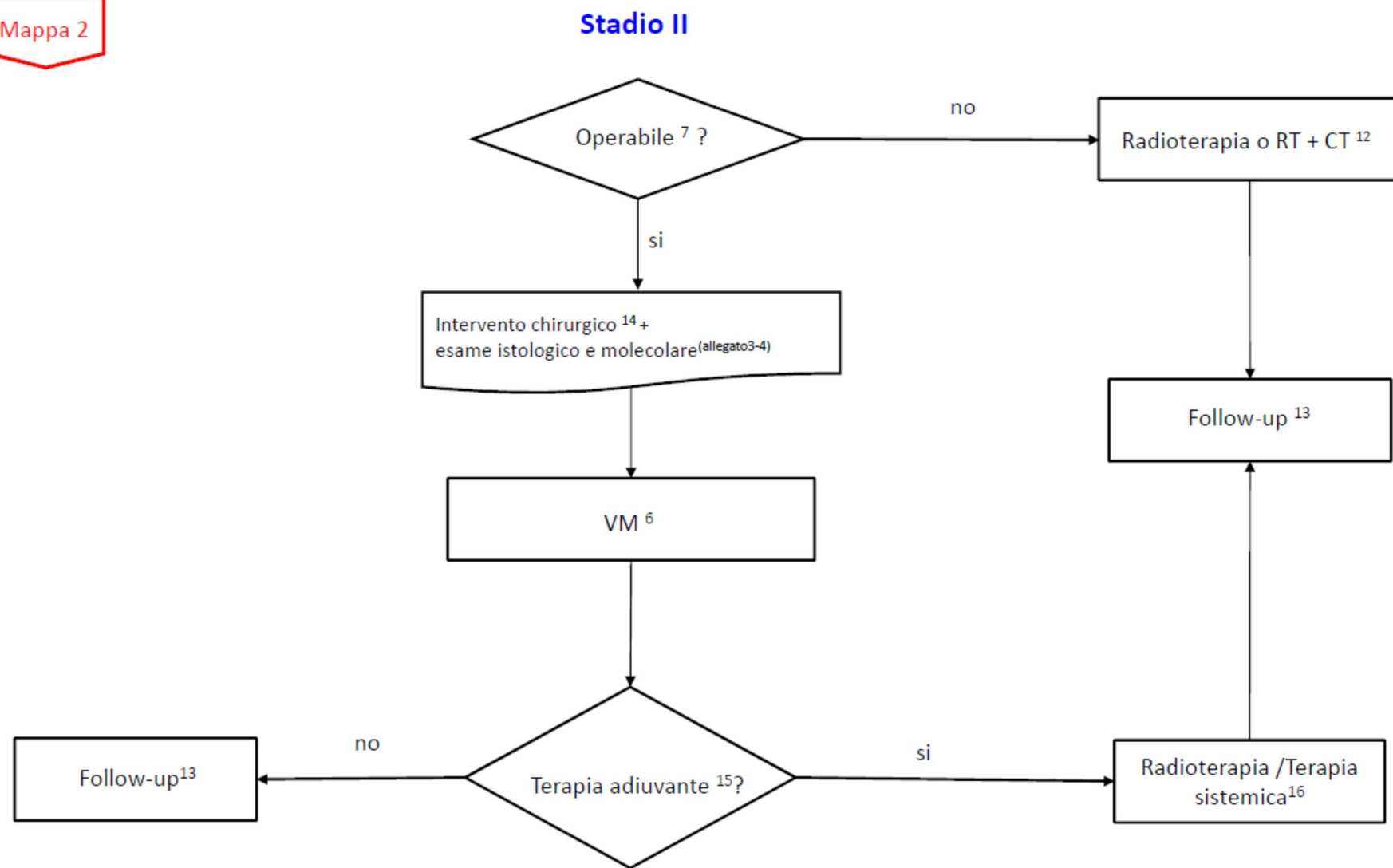


Mappa 2

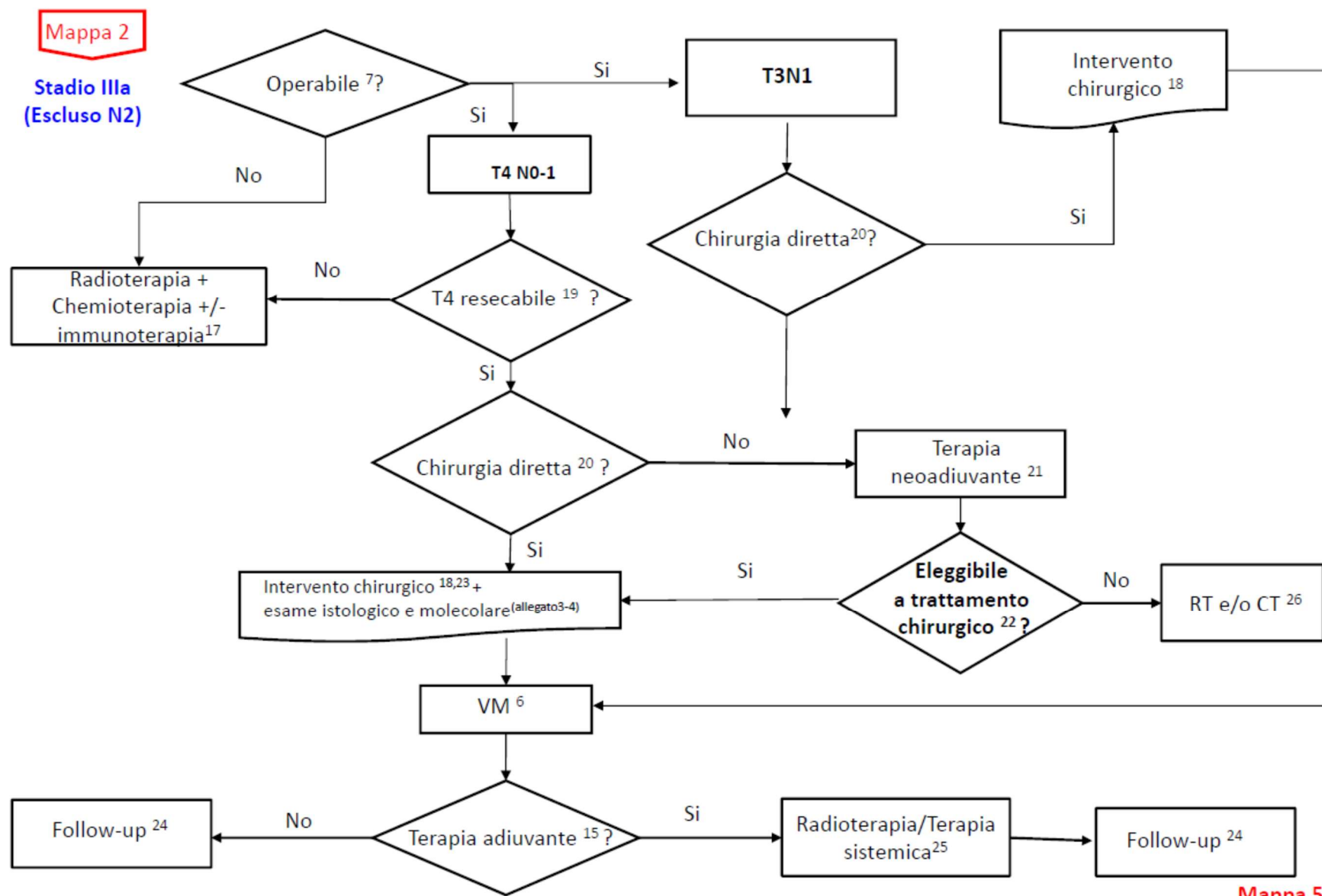


Mappa 3

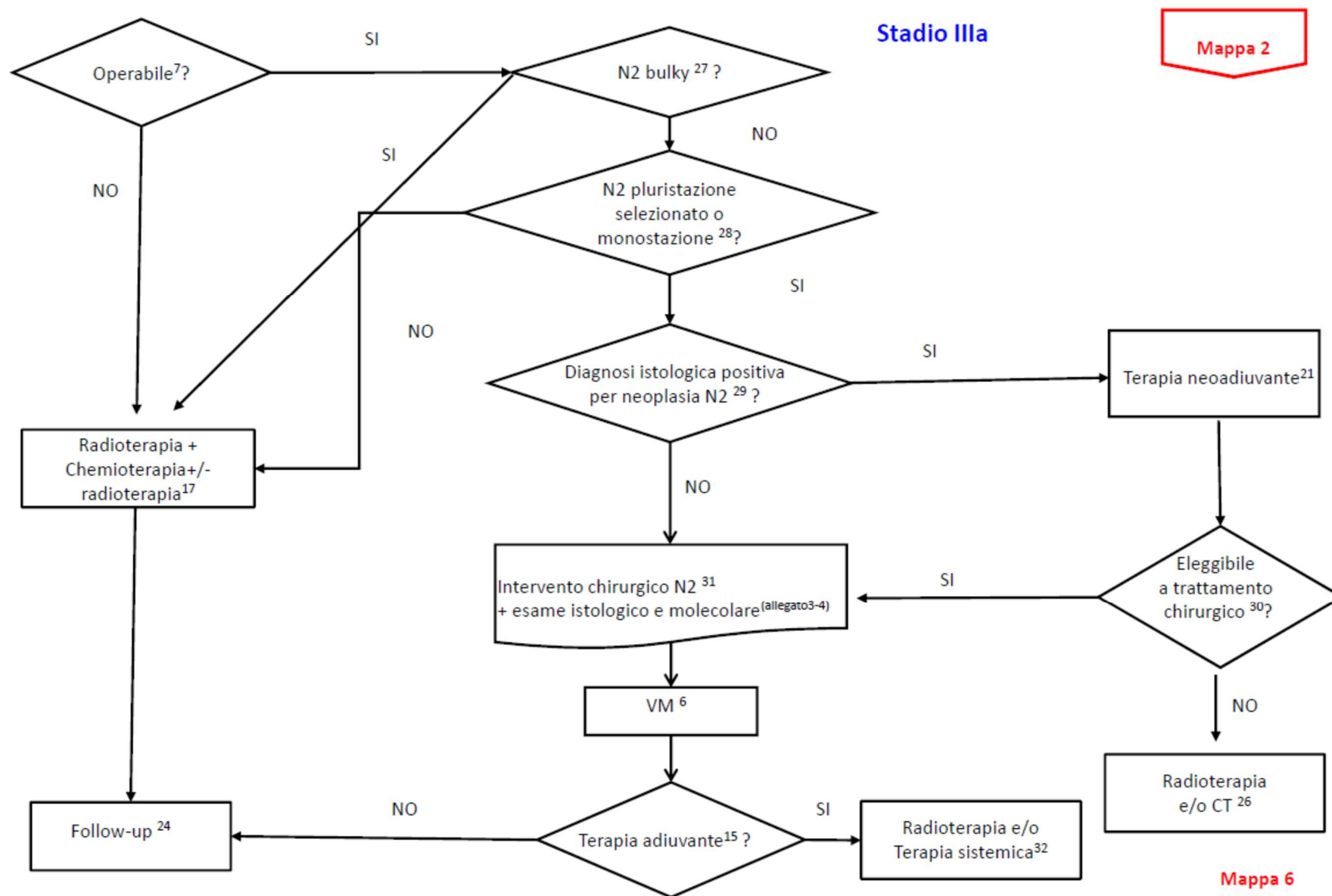
Mappa 2



Mappa 4



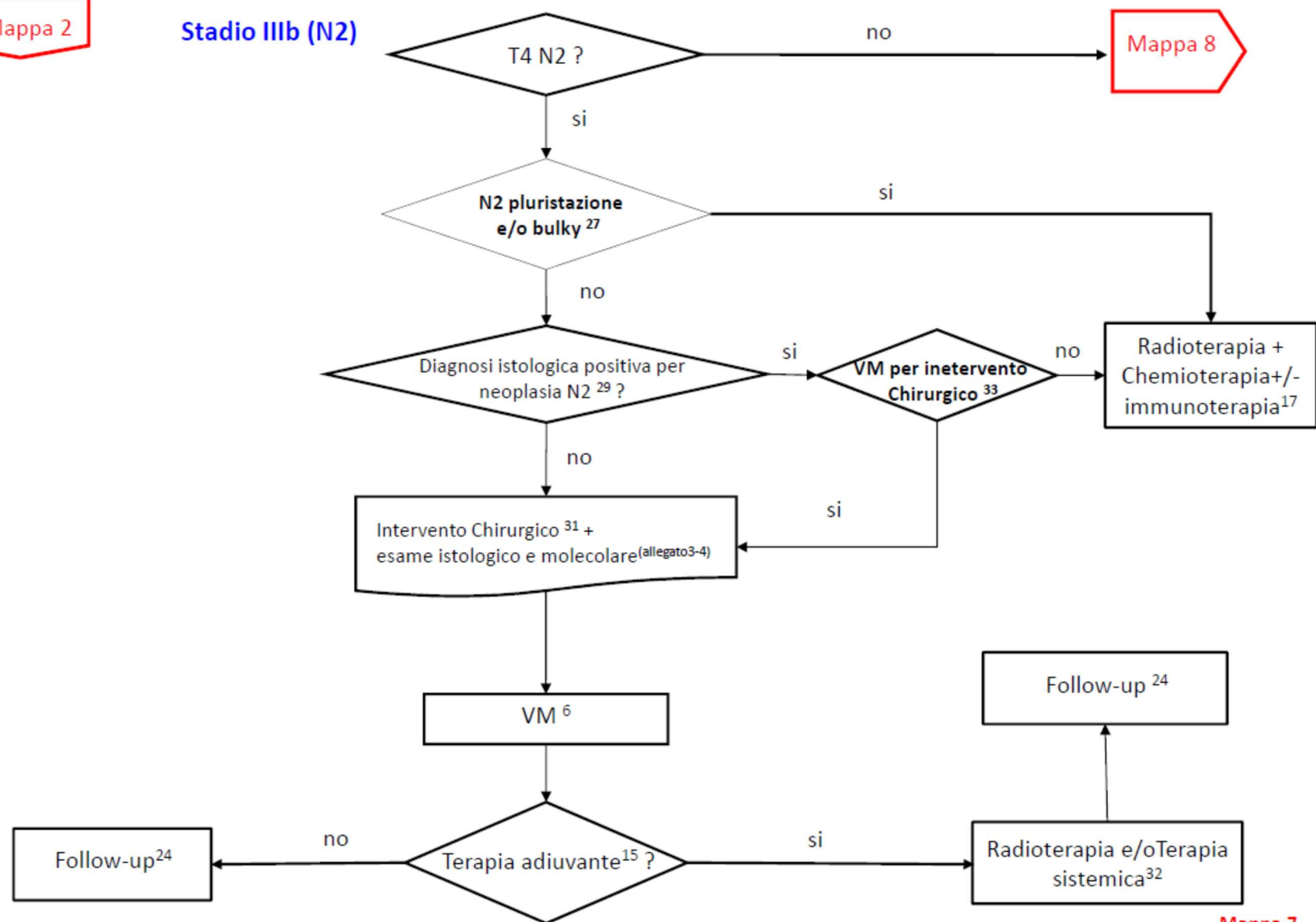
**Mappa 5**





Mappa 2

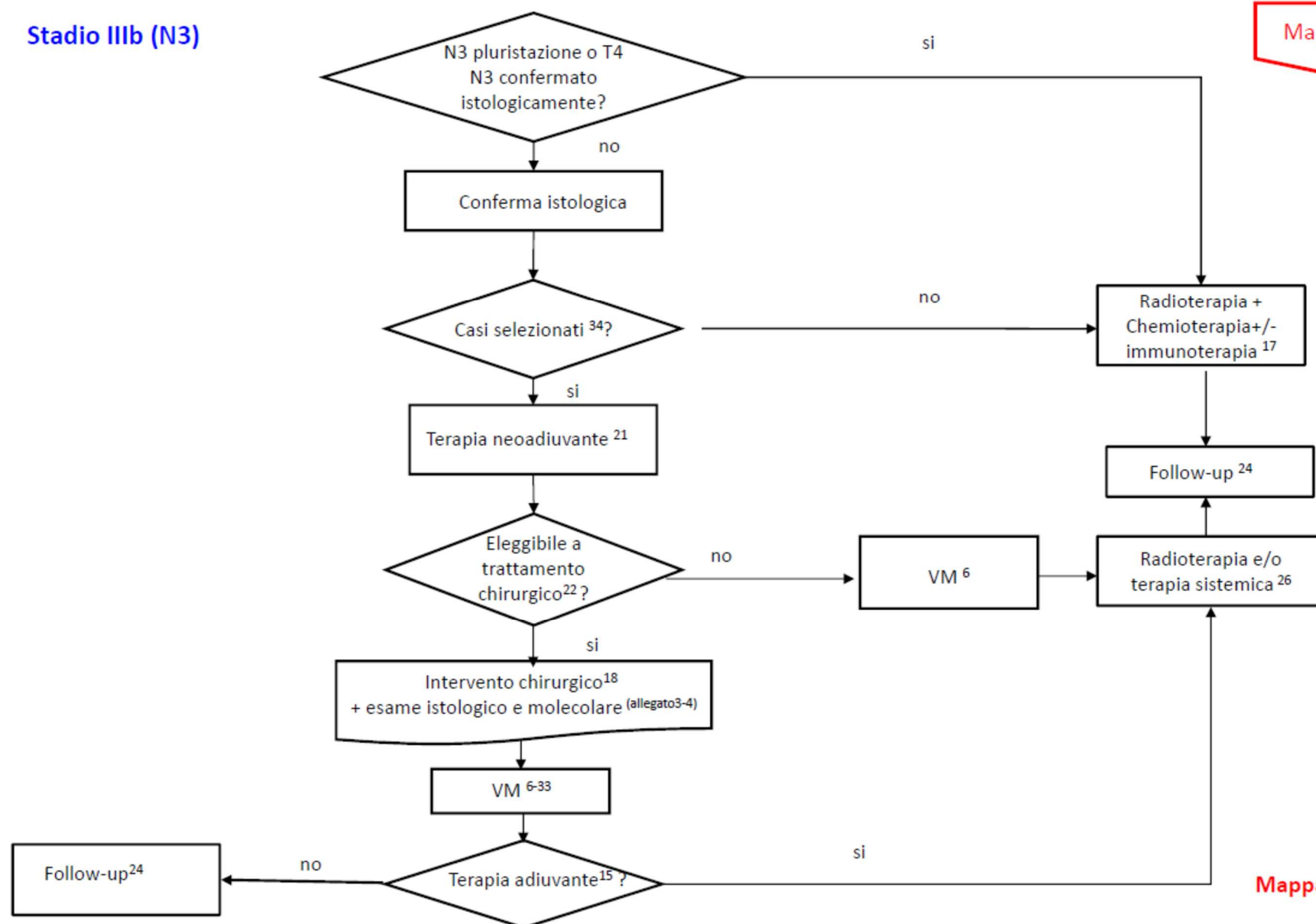
Stadio IIIb (N2)



Mappa 7

## Stadio IIIb (N3)

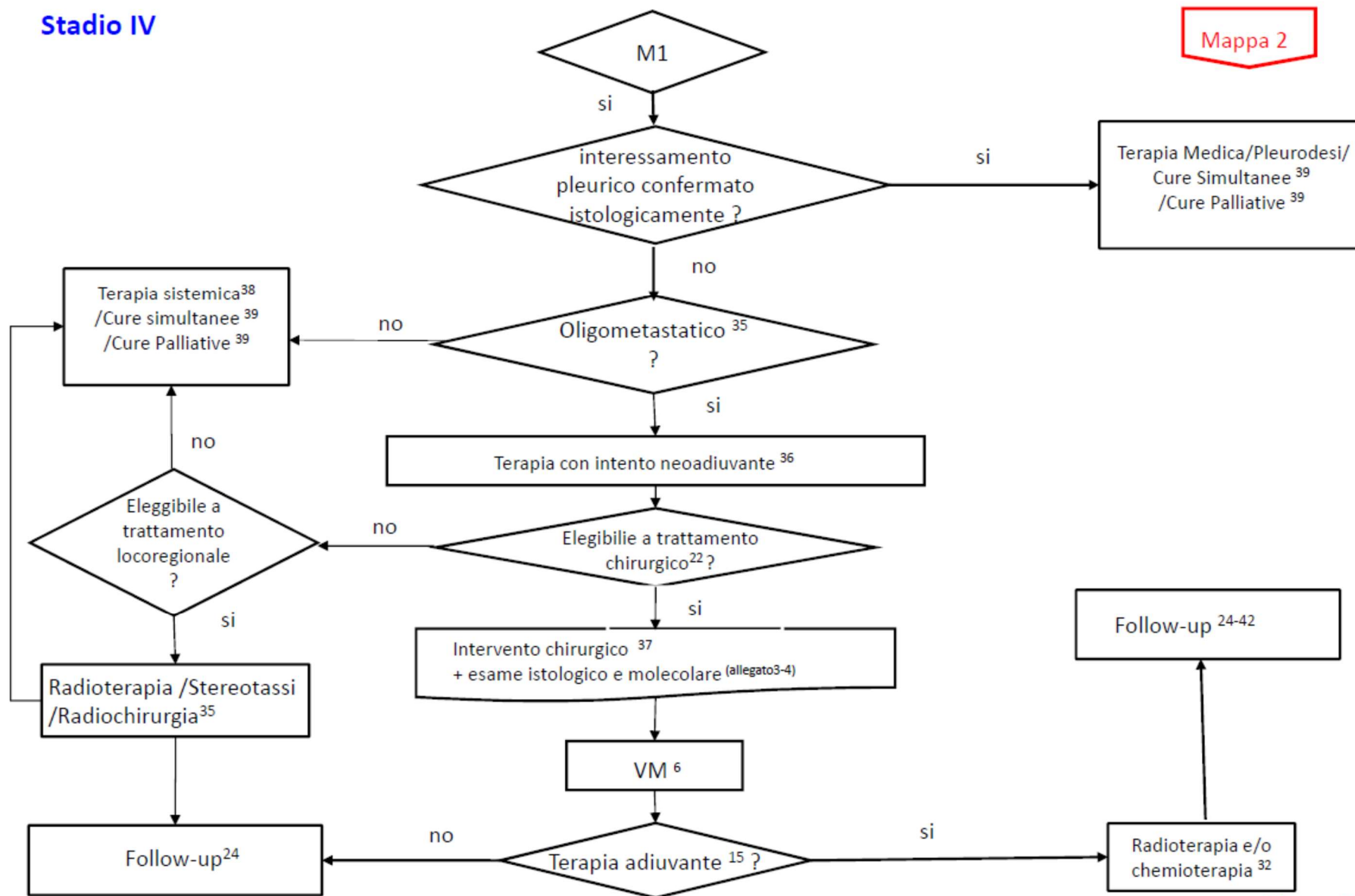
Mappa 2



Mappa 8

## Stadio IV

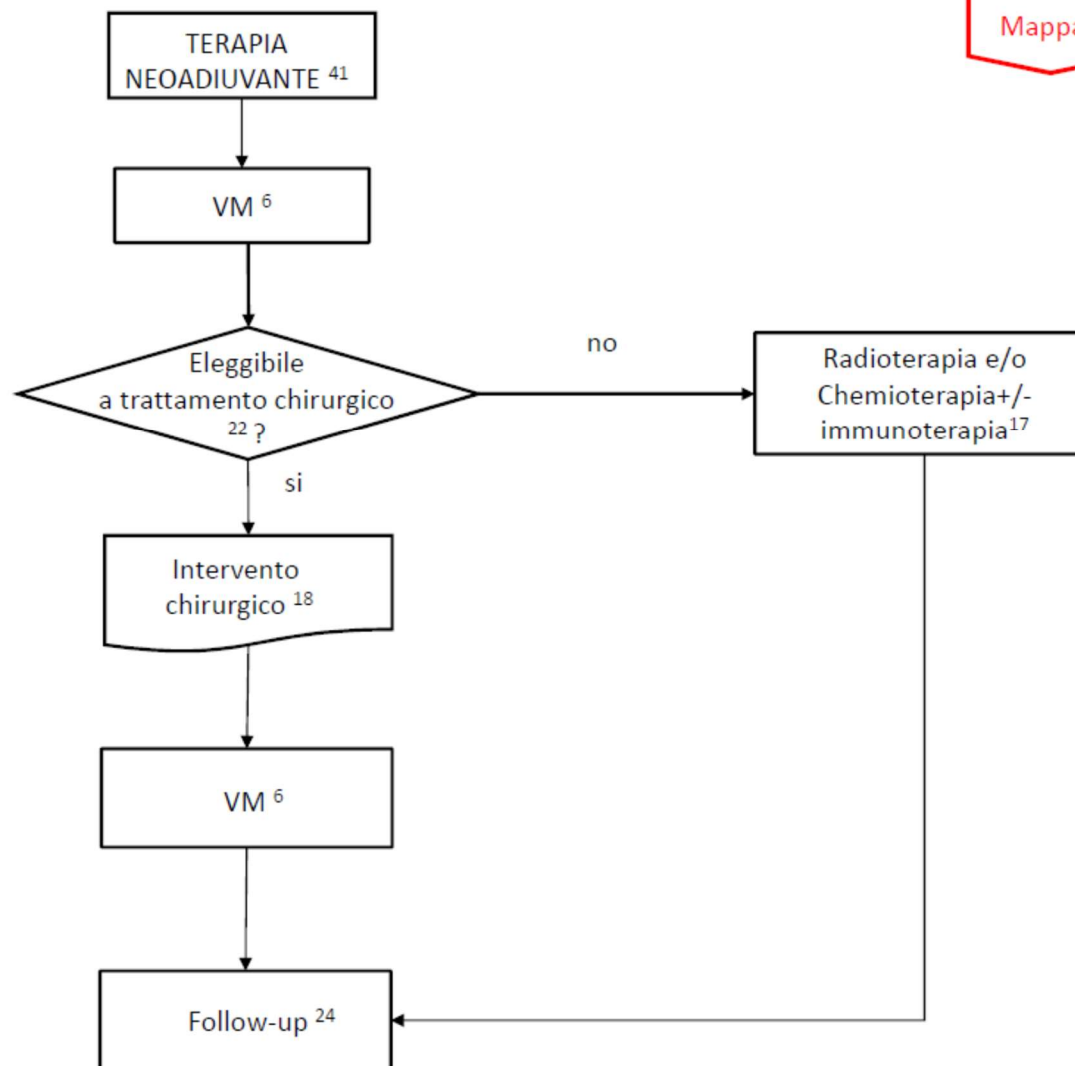
Mappa 2



Mappa 9

**Tumore di  
Pancoast<sup>40</sup>**

Mappa 2



Mappa 10

BOZZA

**NOTE**

### **1) SOSPETTO CA POLMONE**

Anamnesi: tosse persistente da oltre 3 settimane, o cambiamento delle caratteristiche della tosse abituale (fumatore o bronchitico cronico); emottisi; dolore toracico; dispnea di recente insorgenza; disfonia; calo ponderale; sintomi sistemici recenti suggestivi di sindromi paraneoplastiche.

Obiettività: segni toracici (ottusità, reperti a focolaio), clubbing digitale, linfadenopatie sopraclaveari o laterocervicali.

Qualunque dei precedenti sintomi o segni che durino da più di 3 settimane. Pazienti con fattori di rischio noti possono essere presi in considerazione anche prima (es. esposizione a fumo attivo o passivo, storia di malattia polmonare cronica ostruttiva, esposizione all'asbesto, storia personale o familiare di neoplasia).

### **2) RX TORACE**

Una persona dovrebbe avere un RX Torace entro due giorni lavorativi se presenta alcuni dei sintomi o segni della nota 1 che durino da tre o più settimane, o meno se appartenente ad un gruppo ad alto rischio.

### **3) TC TORACE SENZA MDC E TECNICA AD ALTA RISOLUZIONE VOLUMETRICA**

Preferibilmente entro due settimane per i pazienti che presentano:

- RX torace con anomalie sospette per cancro al polmone;
- RX torace normale, ma che presentano un sospetto elevato di cancro al polmone basato sul giudizio clinico.

Se la HRTC evidenzia un nodulo solido indeterminato e con diametro  $< 8\text{mm}$  (in cui la PET non può essere dirimente per la possibilità di falsi negativi), oppure un nodulo a vetro smerigliato o un nodulo misto con diametro  $< 5\text{ mm}$ ,\* il paziente esce dal PDTA e ritorna al MMG per il monitoraggio TC del nodulo secondo le linee guida per noduli solidi, a vetro smerigliato o misti.

### **4) MONITORAGGIO MMG**

Gestione del MMG per diagnosticare la natura della sintomatologia e/o per un approfondimento dei fattori di rischio.

## **5) VISITA PNEUMOLOGICA da pneumologo dedicato (allegato 1-2-3-4)**

Competenze pneumologo: diagnosi e stadiazione, in collegamento con la rete del team multidisciplinare

Avvio indagini:

- Indagini endoscopiche (Broncoscopia, EBUS, EUS, Broncoscopia con biopsia);
- PFR (funzionalità respiratoria);
- PET-TC con 18FDG.

La prima broncoscopia diagnostica deve poter garantire materiale adeguato in:

- lesioni bronchiali/peribronchiali: broncoaspirato/lavaggio broncoalveolare e biopsie bronchiali o transbronchiali (4-5 prelievi), agoaspirazioni trans bronchiali (TBNA);
- linfonodi ingranditi: agoaspirato transbronchiale EBUS-TBNA o TBNA (almeno 3-4 aspirazioni per LN, se ROSE non disponibile);
- lesioni periferiche >2 cm: biopsia transbronchiale (TBB) o ago aspirato transbronchiale (TBNA) con guida fluoroscopia e/o ecoendoscopica (EBUS radiale).

In caso di malattia avanzata non suscettibile di intervento chirurgico saranno eseguiti, in aggiunta agli esami istologici/immunoistochimici, le indagini molecolari necessarie per la scelta del trattamento in quanto rappresentano test predittivi di risposta ai farmaci a bersaglio molecolare, e forniscono importanti informazioni prognostiche utili nella pianificazione della strategia terapeutica per ciascun paziente.

È pertanto auspicabile che la quantità di materiale prelevato (citologico/istologico) consenta l'esecuzione di tali indagini aggiuntive come riportato recentemente nelle linee guida delle società internazionali per la processazione dei frustoli biotici e campioni citologici; a tal fine è anche opportuno che il materiale citologico, oltre che strisciato su vetrino, sia raccolto in provetta (cell-block).

La stadiazione endoscopica deve poter essere condotta con ecoendoscopia transbronchiale e/o trans esofagea.

In caso di insuccesso valutare ricorso a Bio-TAC o biopsia sotto guida ecografica.

Nei casi con versamento pleurico esecuzione di toracentesi diagnostica per esame citologico del liquido.

Tutti i prelievi biotici o citologici che giungono nei laboratori di Anatomia Patologica devono essere accompagnati da informazioni cliniche/radiologiche ed endoscopiche. Preferenzialmente potrebbe essere adottata da ogni centro una scheda raccolta dati.

Lo studio funzionale è necessario nel paziente potenzialmente chirurgico (I e II stadio); può essere indicato anche in altri stadi a discrezione dello pneumologo e deve comprendere:

- sempre: spirometria, DLCO, EGA, valutazione del rischio cardiovascolare;
- quando richiesto: test da sforzo (stair climbing, shuttle test, test da sforzo cardiopolmonare), scintigrafia polmonare perfusoria e eventuale ventilatoria con valutazione della perfusione regionale.

PET-TC con 18FDG per stadiazione:

Nei pazienti con neoplasia periferica in stadio cIA oppure opacità tipo ground glass  $\geq 1$  cm o noduli a densità mista con parte solida  $\leq 1$  cm e senza ulteriori reperti patologici alla TC del torace, la PET-TC non è necessaria per completare la stadiazione. Negli altri casi la PET-TC è indicata per la stadiazione (eccetto cerebrale) se il paziente è candidato ad un trattamento curativo, pure con clinica negativa e TC con mdc negativa per lesioni extratoraciche.

## **6) VALUTAZIONE MULTIDISCIPLINARE**

Il core team del gruppo multidisciplinare deve essere composto come minimo dalle seguenti professionalità: chirurgo toracico, oncologo medico, radioterapista oncologo, pneumologo, radiologo (in rapporto alla stadiazione) e case manager. La figura del palliativista si associa al core team nei casi che non accedono ai trattamenti e/o necessitano di cure simultanee.

A seconda della necessità o della disponibilità può essere integrato dalle seguenti figure professionali: anatomo-patologo, psicologo e medico nucleare.

Il meeting è il momento in cui avviene la discussione multidisciplinare dei casi clinici con l'intento di definire la diagnosi e lo stadio della malattia, cui segue la formulazione della strategia terapeutica con indicazioni precise sull'approccio chirurgico, radioterapico, sulle terapie oncologiche sistemiche con valutazione della relativa risposta, sugli approcci riabilitativi, cure simultanee, di supporto e di follow-up, in rapporto a linee guida condivise. In questo contesto la possibilità di arruolamento in trial clinico sarà sempre valutata in ogni setting. Il team fornisce inoltre secondi pareri su richiesta di medici, o di pazienti, e si riserva di avviare specifici casi a discussione del Molecular Tumor Board (MTB) Regionale.

Competenze gruppo: completamento diagnosi; eventuale completamento stadiazione; definizione piano terapeutico, definizione piano palliativo; selezione dei casi da avviare a discussione del MTB.



Sulla base delle caratteristiche della neoplasia la VM può richiedere un approfondimento stadiativo:

1) Cerebrale in base alle indicazioni sotto riportate:

- Nei pazienti con adenocarcinoma con diametro > 3 cm, nei tumori di Pancoast o con adenopatie mediastiniche anche in assenza di sintomatologia neurologica è necessaria la stadiazione con MR con mdc;
- Nei pazienti con sintomi neurologici o controindicazione all'uso del gadolinio o della RMN va eseguita la TC con mdc.

2) Osseo:

utilizzo di scintigrafia scheletrica total body (completare da parte dei medici nucleari): nei casi con sospetto clinico, soprattutto qualora siano presenti altre sedi di metastasi e in fase di ristadiatione dopo chemioterapia per valutare la risposta in sedi specifiche.

## 7) OPERABILE

Il paziente non è candidabile a chirurgia per due motivi:

1. limitazione funzionale sulla base di esami preoperatori;
2. mancato consenso da parte del paziente ai rischi connessi all'intervento;

## 8) INTERVENTO CHIRURGICO

Raccomandazioni intervento chirurgico

- Esecuzione di esame istologico estemporaneo nei casi senza diagnosi preoperatoria se fattibile;
- Resezioni anatomiche:
  - Lobectomie (preferibili)
  - Segmentectomie (se paziente unfit per lobectomia)
  - Wedge resection con margini adeguati (se paziente unfit per resezione segmentaria)
- Linfadenectomia sistematica;
- Approccio mini invasivo (es. VATS) se possibile.

## **9) FOLLOW-UP CHIRURGICO**

Il follow-up chirurgico prevede l'esecuzione di una radiografia del torace in duplice proiezione a 40 giorni dalla dimissione, quindi TAC torace e addome superiore con mdc e, a secondo del giudizio clinico, esami ematochimici a 6,12,18,24 mesi dall'intervento e poi a cadenza annuale per almeno 5 anni.

## **10) RADIOTERAPIA STEREOTASSICA**

Stadio IA-B (T1 – T2a N0) e Stadio IIA (T2b N0) i pazienti ritenuti non operabili o che rifiutano l'intervento chirurgico sono candidabili ad un trattamento radicale esclusivo con tecniche di precisione a dosi ablative (SBRT/SABR), cioè equivalenti ad una dose biologicamente efficace uguale o superiore a 100-105Gy. In questo setting, i dati di controllo locale si attestano a valori superiori all'80-85%. In caso di lesioni centrali definite come a < 2 cm dall'albero bronchiale o adiacente alla pleura mediastinica o pericardica, i trattamenti radioterapici stereotassici possono essere valutati in caso di malattia T1-T2, adattando la prescrizione di dose totale in base alla tolleranza degli organi sani.

## **11) FOLLOW-UP RADIOTERAPICO**

Il follow-up prevede l'esecuzione di una TC torace con mdc a 45-60 giorni dal termine del trattamento radioterapico stereotassico. Nel successivo primo anno i controlli TC sono intervallati da 3 a 6 mesi, mentre, dal secondo anno tale esame è programmabile annualmente per almeno 4 anni. La tossicità acuta/cronica della radioterapia si può associare alla comparsa di fibrosi o di OP (polmonite organizzata) post attinica che, in alcuni casi, è da porre in diagnosi differenziale con progressione di malattia polmonare. La PET-TC con FDG può essere ritenuta utile in questo setting, soprattutto con quadro radiologico suggestivo o sospetto per ripresa di malattia definiti in accordo ai criteri RECIST. Inoltre, in caso di ulteriore sospetto di progressione, è auspicabile l'esecuzione di biopsie polmonari di conferma istologica. Tali metodiche potrebbero consentire di differenziare con maggiore accuratezza un quadro di progressione di malattia da esiti flogistici/post-attinici.

## **12) RADIOTERAPIA o RADIOTERAPIA + CHEMIOTERAPIA**

Stadio IIB (T1a-c, T2a-b N1 – T3 N0 per dimensione o nodule satellite) e nei pazienti non operabili o che rifiutano intervento chirurgico sono candidabili a trattamento radioterapico esclusivo se cN0. In caso di cN1 il trattamento standard è rappresentato da chemio-radioterapia concomitante. Il trattamento chemioterapico e radioterapico sequenziale o radioterapico esclusivo deve essere considerato nei pazienti definiti non idonei ad approccio concomitante.

- Radioterapia

In caso di paziente definito idoneo per trattamento combinato radioterapico e chemioterapico, la dose raccomandata di prescrizione radioterapica è di almeno 60 Gy (dose consigliata). In caso di paziente eleggibile a trattamento radioterapico esclusivo dosi tra 60 e 66 Gy sono considerate appropriate.

- Chemioterapia: allegato 6

### **13) FOLLOW-UP**

Il follow-up è da eseguirsi possibilmente in ambito multidisciplinare, se non fosse possibile garantire la presenza di tutti i professionisti del core team come descritto in nota 6, è necessaria la presenza almeno di un oncologo medico.

Prevede l'esecuzione di una radiografia del torace in duplice proiezione a 40 giorni dalla fine dell'intervento chirurgico e/o medico, quindi TAC torace e addome superiore con mdc ed, a seconda del giudizio clinico, esami ematochimici ogni 4 mesi per il I anno, ogni 6 mesi per il II-III anno e poi a cadenza annuale per il IV e V anno.

Nelle richieste TC di follow up in pazienti in chemioterapia è necessario segnalare i farmaci utilizzati per una corretta diagnosi differenziale tra tossicità da farmaci e progressione di malattia in caso di comparsa di nuove lesioni polmonari.

### **14) INTERVENTO CHIRURGICO Raccomandazioni intervento chirurgico:**

- Esecuzione di esame istologico estemporaneo nei casi senza diagnosi preoperatoria se fattibile;
- Resezioni anatomiche:
  - Lobectomie (preferibili);
  - Segmentectomie (se paziente unfit per lobectomia);
  - Preferibilmente evitare pneumonectomia, preferendo interventi con ricostruzioni bronco-vascolari in centri di III livello.
- Resezioni parietale (T3N0)

Se l'interessamento della parete è limitato alla pleura parietale può essere sufficiente una dissezione extrapleurica della malattia, lasciando l'eventuale asportazione della parete solo se i margini di resezione risultano positivi ad un esame estemporaneo al congelatore. Nei pazienti in cui l'asportazione della parete aumenti rischi chirurgici o in quelli già sottoposti a radioterapia neoadiuvante, la dissezione extrapleurica può essere sufficiente. La resezione en-bloc della parete è indicata se il tumore è strettamente adeso ad essa.

Le coste interessate devono essere reseccate con adeguato margine sano.

La ricostruzione protesica della parete è indicata nei casi in cui vi possa essere una alterazione nella dinamica respiratoria o per motivi estetici.

- Linfadenectomia sistematica

## **15) TERAPIA ADIUVANTE**

La valutazione per il trattamento post-operatorio è indicata in tutti i casi a meno di rifiuto del paziente stesso. Prevede la terapia sistemica in tutti i casi, integrata dal trattamento radioterapico in caso di: margini positivi R1-R2 (per qualsiasi stadio di pT).

## **16) TRATTAMENTO POST-OPERATORIO STADIO II**

Terapia sistemica adiuvante (qualunque istologia): allegato 6

Radioterapia Postoperatoria:

Il trattamento radioterapico post-operatorio è esclusivamente indicato nei pazienti con margini chirurgici microscopicamente coinvolti dalla malattia (R1) per una dose di prescrizione di 54 Gy. In caso di residuo macroscopico di malattia (R2), il trattamento radioterapico da prescrivere deve prevedere dosi radicali (60 Gy)

## **17) CHEMIOTERAPIA + RADIOTERAPIA +/- IMMUNOTERAPIA DI CONSOLIDAMENTO**

Il trattamento concomitante chemio-radioterapico è lo standard terapeutico. La dose di prescrizione radioterapica deve essere di 60 Gy. Se il paziente non è ritenuto eleggibile a trattamento concomitante, l'approccio sequenziale chemio e radioterapico è accettato con una dose di prescrizione di 60 Gy.

- **Terapia sistemica** (Consultare allegato 6)

## **18) INTERVENTO CHIRURGICO**

Raccomandazioni intervento chirurgico:

Resezioni anatomiche:

- Lobectomie (preferibili)
- Segmentectomie (se paziente unfit per lobectomia o patologia a moderata malignità)
- Preferibilmente evitare pneumonectomia, preferendo interventi con ricostruzioni bronco-vascolari in centri di III livello
- Linfadenectomia sistematica

Se l'interessamento della parete è limitato alla pleura parietale può essere sufficiente una dissezione extrapleurica della malattia, lasciando l'eventuale asportazione della parete solo se i margini di resezione risultano positivi ad un esame estemporaneo al congelatore. Nei pazienti in cui l'asportazione della parete aumenti rischi chirurgici o in quelli già sottoposti a radioterapia neoadiuvante, la dissezione extrapleurica può essere sufficiente.

La resezione en-bloc della parete è indicata se il tumore è strettamente adeso ad essa.

Le coste interessate devono essere resecate con adeguato margine sano.

La ricostruzione protesica della parete è indicata nei casi in cui vi possa essere una alterazione nella dinamica respiratoria o per motivi estetici.

## **19) T4 RESECABILE**

Il T4 è considerato non resecabile nei casi di infiltrazione massiva del mediastino, infiltrazione della trachea non suscettibile di ricostruzione, infiltrazione del cuore o dei grossi vasi non suscettibili di ricostruzione/sostituzione, infiltrazione dell'esofago, infiltrazione delle vertebre non suscettibili di ricostruzione/sostituzione. Sempre necessaria valutazione collegiale con chirurghi specialisti.

## **20) CHIRURGIA DIRETTA**

Valutazione su caso individuale. In genere non indicata nei casi di sospetta infiltrazione vertebrale preferendo una terapia neoadiuvante pre-operatoria.

## **21) TERAPIA NEOADIUVANTE**

I Regimi di chemioterapia nel setting neoadiuvante sono riportati in allegato 6.

In pazienti con interessamento del corpo vertebrale (T4) candidabili a intervento chirurgico, il trattamento chemio-radioterapico concomitante neoadiuvante deve essere pianificato con tecniche ad intensità modulata e con dosi di prescrizione di uguali o superiori a 45 Gy.

## **22) ELEGGIBILE A TRATTAMENTO CHIRURGICO**

- Il paziente non è candidabile a chirurgia per progressione clinica e radiologica della malattia alla rivalutazione TAC e PET.
- La rivalutazione radiologica di stadiazione dopo terapia neoadiuvante deve prevedere l'esecuzione della RM cerebrale con mdc per il rischio di metastasi cerebrali misconosciute non sintomatiche.
- Le valutazioni PET-TC sono da eseguirsi presso lo stesso Centro di Medicina Nucleare.

## **23) INTERVENTO CHIRURGICO T4**

Raccomandazioni intervento chirurgico:

- Resezioni anatomiche:
  - Preferibilmente evitare pneumonectomia, preferendo interventi con ricostruzioni bronco-vascolari in centri di III livello → Linfadenectomia sistematica
- Eventuali interventi chirurgici combinati con altri specialisti.

## **24) FOLLOW-UP**

Da eseguirsi in ambito multidisciplinare con presenza possibilmente di oncologo, chirurgo e radioterapista. Prevede l'esecuzione di una radiografia del torace in duplice proiezione a 40 giorni dalla dimissione, quindi TAC torace e addome superiore con mdc ed, a seconda del giudizio clinico, esami ematochimici comprendenti markers neoplastici (CEA, CYFRA 21.1, NSE in casi di tumore neuroendocrino; pro-GRP ogni 4 mesi per i primi 2 anni e poi ogni 6 mesi fino al V anno di follow-up. L'uso dei tumorali non è comunque consigliato nel follow-up dei pazienti asintomatici trattati con intenti curativi.

## **25) TERAPIA POST-OPERATORIA STADIO IIIA (T4 N0-1)**

Terapia sistemica adiuvante: consultare allegato 6

Il trattamento radioterapico post-operatorio è esclusivamente indicato nei pazienti con margini chirurgici microscopicamente coinvolti dalla malattia (R1) per una dose di prescrizione di 54 Gy. In caso di residuo macroscopico di malattia (R2), il trattamento radioterapico da prescrivere deve prevedere dosi radicali (60 Gy)

## **26) RADIOTERAPIA e/o CT**

La scelta della terapia di completamento dopo trattamento neoadiuvante

- In caso di esclusione ad intervento chirurgico è indicato un trattamento radioterapico radicale con una dose di almeno 60- Gy in 30 frazioni;
- Nei casi di progressione sistemica è indicato un trattamento sistemico tra quelli riportati in allegato 6.

## **27) N2 BULKY**

Accertamento istologico su N2 da valutare per ogni singolo paziente. Mandatorio nel caso di unica possibilità di ottenimento di definizione istologica.

## **28) N2 PLURISTAZIONE SELEZIONATO E/O MONOSTAZIONE**

Valutazione per chirurgia su caso individuale per interessamento di più stazioni. Accertamento istologico su N2 da valutare per ogni singolo paziente. Mandatorio nel caso di unica possibilità di ottenimento di definizione istologica.

## **29) DIAGNOSI ISTOLOGICA POSITIVA PER NEOPLASIA N2**

Preferibilmente da ottenere mediante TBNA, riservando la mediastinoscopia ad una eventuale rivalutazione istologica post trattamento neoadiuvante. Nei casi di interessamento mediastinico stazioni 5-6-8-9 può trovare indicazione l'approccio VATS. Possibilità derogare dall'accertamento diagnostico del N2 se la PET è particolarmente orientativa per malattia mediastinica e la diagnosi si presenta difficoltosa.

## **30) ELEGGIBILE A TRATTAMENTO CHIRURGICO**

- Il paziente non è candidabile a chirurgia per progressione clinica e radiologica della malattia alla rivalutazione TAC e PET;
- La rivalutazione radiologica di stadiazione dopo terapia neoadiuvante deve prevedere l'esecuzione della RM cerebrale con mdc per il rischio di metastasi cerebrali misconosciute non sintomatiche;
- Le valutazioni PET sono da eseguirsi presso lo stesso Centro di Medicina Nucleare;
- L'intervento chirurgico è indicato qualora alle indagini radiologiche e PET risulti una risposta/stabilità dell'N.

## **31) INTERVENTO CHIRURGICO N2**

Decisione anche in base a scelta del paziente e pianificata in ambito multidisciplinare

Raccomandazioni intervento chirurgico:

- Resezioni anatomiche:
  - Preferibilmente evitare pneumonectomia, preferendo interventi con ricostruzioni bronco-vascolari in centri di III livello, mandatorio in caso di interessamento linfonodale multistazione o malattia T4 (IIIb)
- Linfadenectomia sistematica

## **32) RADIOTERAPIA e/o TERAPIA SISTEMICA**

- TERAPIA SISTEMICA (se non eseguita come trattamento neoadiuvante): consultare allegato 6 per schemi di chemioterapia
- Radioterapia



- In caso di positività pN2- – R0 si potrebbe ritenere indicato un trattamento radioterapico adiuvante comprendente il moncone bronchiale, le sedi linfonodali di malattia mediastinica e le stazioni linfonodali a maggior rischio di ricaduta per una dose di 50 Gy in 25 frazioni. Infatti la recente pubblicazione dello studio clinico randomizzato di fase III – PORT C non ha dimostrato un vantaggio in PFS nei pazienti pIIIA (N2), sottoposti a trattamento radioterapico adiuvante. Si rimane inoltre in attesa della pubblicazione dello studio Lung ART sulla valutazione del trattamento radioterapico adiuvante dopo intervento chirurgico e chemioterapia nei pazienti pIIIA (N2). Attualmente si consiglia di valutare per ogni singolo caso il rischio di recidiva loco-regionale di malattia
- In caso di positività pN2- – R1 è indicato un trattamento radioterapico adiuvante con i medesimi volumi descritti precedentemente e una dose di prescrizione fino a 54 Gy in 27 frazioni.
- In caso di positività pN2- – R2 è indicato un trattamento radioterapico comprendente il residuo di malattia, le sedi linfonodali di malattia mediastinica e le stazioni linfonodali a maggior rischio di ricaduta e una dose di prescrizione di 60-66 Gy in 30-33 frazioni. La dose di prescrizione radioterapica deve essere definita anche in base all'associazione o meno di trattamento sistemico

### **33) VALUTAZIONE MULTIDISCIPLINARE**

Possibilità di ipotesi chirurgica dopo terapia neoadiuvante in casi selezionati, vedi nota 21-22, in rapporto all'entità dell'intervento demolitivo.

### **34) CASI SELEZIONATI**

Valutazione su base individuale all'interno del team multidisciplinare. Possibilità di considerare chirurgia dopo terapia neoadiuvante nei casi di skip metastasis sovraclaveari omolaterali o di resezioni lobari superiori con linfonodo controlaterale asportabile in corso di intervento in assenza di interessamento linfonodo carenale. Necessaria valutazione in centri di III livello.

### **35) OLIGOMETASTATICO**

Recentemente la Consensus EORTC Lung Cancer Group ha definito come sincro oligometastatico da tumore del polmone non a piccole cellule un numero massimo di 5 localizzazioni e 3 organi coinvolti.

Le opzioni terapeutiche locali di prima scelta disponibili sono l'exeresi chirurgia e il trattamento radioterapico.

Il trattamento locale chirurgico (incluso o meno il primitivo polmonare) potrebbe essere preferito nei pazienti definiti operabili in caso di localizzazioni secondarie che causano sintomi da effetto massa, localizzazioni secondarie ossee a rischio di frattura patologica, in caso di necessaria diagnosi istologica e/o molecolare (es. localizzazione secondaria encefalica), oppure in presentazione di malattia oligometastatica dove approccio radioterapico è contro-indicato. Il trattamento radioterapico (incluso o meno il primitivo polmonare) dovrebbe essere privilegiato nei pazienti in cui la resezione chirurgica è contro-indicata o rifiutata da parte del paziente, oppure in pazienti con multiple lesioni in un singolo organo. In tale scenario, l'approccio chirurgico potrebbe aumentare il rischio di perdita funzionale d'organo e il trattamento radioterapico risulterebbe maggiormente perseguibile. Nei pazienti eleggibili a trattamenti radioterapici è consigliato perseguire dosi ablative (radioterapia stereotassica). Ogni decisione terapeutica deve essere condivisa a livello multidisciplinare, includendo l'Oncologo Medico per l'approccio integrato sistemico di malattia e in tale discussione sono inclusi anche i pazienti oligoprogressivi e oligorcorrenti.

### **36) TERAPIA NEOADIUVANTE IN MALATTIA OLIGOMETASTATICA**

Il trattamento sistemico ad intento citoreducente nella malattia oligometastatica prevede la somministrazione di un regime chemioterapico a scelta tra quelli della nota 21 e quelli della nota 37, con rivalutazione radiologica dopo 3-4 cicli e discussione multidisciplinare per la indicazione chirurgica in base alla risposta ottenuta.

### **37) INTERVENTO CHIRURGICO**

Raccomandazioni intervento chirurgico:

- Resezioni anatomiche:
- Lobectomie (preferibili)
- Segmentectomie (se paziente unfit per lobectomia o patologia a moderata malignità)
- Preferibilmente evitare pneumonectomia, preferendo interventi con ricostruzioni bronco-vascolari in centri di III livello
- Linfadenectomia sistematica (deve includere a destra almeno stazioni 2R, 4R, 7, 8, 9 e le stazioni ilari; a sinistra almeno 5,6,7,8,9 e le ilari)
- Nei casi di interessamento parietale: se l'interessamento della parete è limitato alla pleura parietale può essere sufficiente una dissezione extrapleurica della malattia, lasciando l'eventuale asportazione della parete solo se i margini di resezione risultano positivi ad un esame estemporaneo al congelatore. Nei pazienti in cui l'asportazione della parete aumenti rischi chirurgici o in quelli già sottoposti a radioterapia neoadiuvante, la dissezione extrapleurica può essere sufficiente

La resezione en-bloc della parete è indicata se il tumore è strettamente adeso ad essa.

Le coste interessate devono essere resecate con adeguato margine sano.

La ricostruzione protesica della parete è indicata nei casi in cui vi possa essere una alterazione nella dinamica respiratoria o per motivi estetici

- Collaborazione con altri chirurghi specialisti (neurochirurghi, chirurghi generali) o radioterapisti per il trattamento della lesione metastatica.

### **38) TERAPIA SISTEMICA: (Allegato 6)**

### **39) CURE SIMULTANEE (allegato 7)**

Le Cure Simultanee, sono una modalità di assistenza che consente di associare le cure palliative alle terapie antitumorali, con l'integrazione degli operatori dell'UO di cure palliative e del medico di medicina generale, all'equipe specialistica che ha in cura il malato con cancro del polmone.

Devono essere attuate quando il malato presenta, nel corso del programma di cura, una condizione di sofferenza correlata a sintomi non controllati oppure a bisogni assistenziali che influenzano l'efficace realizzazione del percorso di cura stesso. L'obiettivo è di migliorare la sopravvivenza e la qualità della vita del malato con la precoce associazione delle cure palliative

I criteri per avviare i malati ad un programma di cure simultanee sono:

- Malattia avanzata, non terminale;
- Terapie antitumorali in corso; Necessità di ricevere cure continuative anche domiciliari; presenza di segni e sintomi, come ad esempio:
  - dispnea
  - dolore
  - sanguinamento
  - problemi nutrizionali
  - distress psicologico

*In presenza di sintomi non controllati ed evidenza di problemi assistenziali, le cure palliative simultanee sono raccomandate in tutti i malati che presentano malattia avanzata e non guaribile. In questi malati, l'introduzione precoce delle cure simultanee, accanto ad una migliore gestione dei sintomi con miglioramento della qualità di vita, permette di facilitare il successivo accesso alle cure palliative esclusive per la gestione della terminalità.*

*Le cure simultanee vengono attivate con:*

- *contatto diretto dell'UO cure palliative;*
- *attivazione del percorso assistenziale tramite la Centrale Operativa Territoriale (COT) dell'ULSS ove il malato è domiciliato.*

Queste modalità di attivazione, si applicano anche quando emerge l'indicazione all'attivazione delle cure palliative esclusive per i malati giudicati con malattia terminale dai medici specialisti responsabili del programma di cura, in presenza di:

- esaurimento, assenza o evidenza clinico-strumentale della inutilità delle terapie attive oncologiche per la cura del tumore, o rifiuto da parte del malato ad eseguire cure;
- presenza di un quadro clinico che comporta limitazioni dell'autonomia con Indice di Karnofsky < 50;
- condizione clinica e/o diffusione di malattia compatibile con sopravvivenza < a 3 mesi.

#### **40) TUMORE DI PANCOAST**

Tumore polmonare che origina a livello dell'apice dei lobi superiori e che coinvolge le strutture della volta della parete toracica a livello della I costa o superiormente. Spesso, ma non necessariamente, interessa il plesso brachiale, i vasi succlavi o la colonna vertebrale. Può essere classificato come T3 (e quindi Stadio 2) se interessa le radici spinali di T1 o T2 o la prima costa, T4 (e quindi Stadio 3) se interessa le radici spinali di C8 o superiori, i vasi succlavi o le vertebre.

#### **41) TERAPIA NEOADIUVANTE**

È indicata la terapia neoadiuvante solo nei pazienti resecabili.

Chemio-radioterapia concomitante (qualunque istologia)

Per i regimi di terapia sistemica consultare allegato 6

#### **42) FOLLOW UP ONCOLOGICO**

Il follow-up oncologico della malattia metastatica in corso di chemioterapia prevede una rivalutazione radiologica (con la medesima indagine diagnostica scelta al basale) ogni 3-4 cicli di terapia sistemica.

Una volta concluso il programma di terapia sistemica il follow-up prevede visita oncologica, diagnostica radiologica ed eventuali esami ematochimici a discrezione dell'oncologo ogni 2-3 mesi.

BOZZA

**ALLEGATI**

ALLEGATO 1



**SCHEMA RACCOLTA DATI  
BIOPSIE BRONCHIALI/TRANSBRONCHIALI E CITOLOGIE PER  
SOSPETTE PATOLOGIE NEOPLASTICHE POLMONARI**

Nome \_\_\_\_\_ Cognome \_\_\_\_\_

Data di nascita \_\_\_\_\_ età \_\_\_\_\_ Sesso F ☐ M ☐

**ABITUDINE AL FUMO:** Non fumatore ☐ Fumatore attivo ☐ Fumatore passivo ☐

Ex-fumatore ☐ pack-years ( $\frac{n^\circ \text{sig/die}}{20} \times n^\circ \text{anni}$ ): \_\_\_\_\_

**ESPOSIZIONE PROFESSIONALE:**

Sì ☐ specificare: \_\_\_\_\_ No ☐

**FAMILIARITÀ PER NEOPLASIE:**

Sì ☐ specificare: \_\_\_\_\_ No ☐

**PREGRESSE NEOPLASIE:**

Sì ☐ specificare: \_\_\_\_\_ No ☐

**EVENTUALI ESAMI ISTOLOGICI E MOLECOLARI PRECEDENTI:** *Allegare o riportare il referto, se disponibile; se referto non disponibile specificare il tipo di neoplasia.*

Sì ☐ specificare: \_\_\_\_\_ No ☐

**SINTOMI:** Sì ☐ No ☐ Durata \_\_\_\_\_

Tosse ☐ Espettorazione ☐ (sottolineare se: mucosa o purulenta) Emoftoe ☐

Dispnea ☐ Dolore toracico ☐ Febbre ☐ Versamento pleurico ☐

**MARKERS di NEOPLASIA AUMENTATI:**

Sì ☐ specificare: \_\_\_\_\_ No ☐

**IMAGING:** *Allegare o riportare il referto, se disponibile:*

*Se referto non disponibile specificare sede della neoplasia:* \_\_\_\_\_

**E' PROGRAMMATO UN INTERVENTO CHIRURGICO ENTRO 3 MESI?**

Sì ☐ specificare quando: \_\_\_\_\_ No ☐

Nome e Cognome del Medico Responsabile della procedura broncoscopica (stampatello): \_\_\_\_\_

Nome e Cognome del Medico inviante (stampatello): \_\_\_\_\_

Recapito telefonico: \_\_\_\_\_ E-mail: \_\_\_\_\_

## ALLEGATO 2

### GESTIONE ANATOMOPATOLOGICA DEL CAMPIONE BIOPTICO

I frustoli biotici ottenuti da esame broncoscopico o con ago biopsia TAC guidata vanno descritti macroscopicamente (numero e dimensioni), inclusi in paraffina, sezionati al microtomo (evitando di effettuare sezioni seriate o di perdere sezioni durante il taglio) e colorati con ematossilina eosina.

La classificazione istopatologica raccomandata è quella della WHO 2021, formulata da un comitato di esperti internazionali che vede coinvolti insieme ai patologi, specialisti afferenti alle varie discipline dedicate allo studio e alla cura del cancro del polmone (WHO classification of tumours of the Lung, Pleura, Thymus, and Heart, 2021). Negli ultimi anni la terapia e la precisa definizione istologica dei carcinomi non a piccole cellule (NSCLC, non small lung cell cancer) è divenuta critica per le nuove terapie istotipo-relate. La diagnosi si fonda su un'attenta valutazione 1) dei criteri morfologici convenzionali sui preparati colorati con ematossilina eosina e 2) delle caratteristiche immunoistochimiche che andrebbero applicate sempre quando a) vi è adeguatezza di campionamento b) nelle forme scarsamente differenziate.

I criteri morfologici si basano sulla presenza di cheratinizzazione e ponti intercellulari nel carcinoma squamocellulare, di architettura ghiandolare (sotto forma di acini, papille, micro papille, o mucina citoplasmatica) nell'adenocarcinoma e di crescita organoide nelle neoplasie neuroendocrine. Nelle piccole biopsie vanno indicati il pattern di crescita dell'adenocarcinoma (lepidico, acinare, papillare, cribriforme/ghiandole complesse, solido, micropapillare) quando la morfologia adenocarcinomatosa è evidente.

La distinzione, tuttavia, basata unicamente su questi criteri può risultare difficoltosa nelle forme poco differenziate dove questi aspetti possono essere abortivi o focali. Questa difficoltà è particolarmente amplificata nelle piccole biopsie o nel materiale citologico dove la focale evidenza della differenziazione morfologica può non essere visibile a causa della scarsa rappresentatività cellulare o per artefatti tecnici (es: distorsione architetturale da pinzamento). Poiché circa il 70% dei NSCLC al primo rilievo diagnostico sono già ad uno stadio avanzato, non trattabili chirurgicamente, l'unico materiale diagnostico è rappresentato dai prelievi biotici **con i** quali il patologo deve cercare di giungere ad una precisa definizione istologica per un appropriato trattamento terapeutico. L'applicazione dell'immunoistochimica ha sicuramente incrementato l'accuratezza e riproducibilità e minimizzato la quota di diagnosi di NSCLC NAS (non altrimenti specificato).

La caratterizzazione immunoistochimica prevede l'applicazione di un pannello di minima di anticorpi: TTF1 (clone 8G7G3/1, più specifico) e P40. Nelle neoplasie neuroendocrine cromogranina, sinaptofisina e CD56 sono i migliori marcatori neuroendocrini. Tali marcatori vanno utilizzati solo se la neoplasia presenta un pattern di crescita neuroendocrino. In alcune biopsie con marcate alterazioni artefattuali (da pinzamento, necrosi etc) può essere utile l'applicazione dell'anticorpo Ki67 rivolto verso l'antigene nucleare.

Ki67 che presenta nelle neoplasie neuroendocrine ad elevato grado di malignità (carcinoma a piccole cellule) un elevato indice proliferativo.

Per quanto concerne i due markers più utilizzati nella caratterizzazione del NSCLC bisogna comunque ricordare che:

- a) la coespressione di TTF1 e p40 nelle stesse cellule tumorali va interpretato come una neoplasia con profilo adenocarcinomatoso;
- b) l'espressione dei due markers in due popolazioni cellulari differenti nello stesso tumore suggerisce invece una forma neoplastica tipo adenosquamoso, la cui definizione si rimanda al pezzo chirurgico. Nei casi in cui si riscontrano anomalie o incongruenze morfologiche/immunoistochimiche è necessario: a) una attenta correlazione clinico-patologica (analitica lettura della scheda dati clinici, Allegato 1 e valutazione MTD), b) applicazione di altri markers quali la napsina marcatore positivo nell'istotipo adenocarcinoma con un range dal 58% al 91% (Ordóñez 2012), mai positivo in forme squamocellulari e di alcune citocheratine quali CK 5/6 (più frequentemente espresse nelle forme squamocellulari) .

Le forme che non risultano caratterizzabili con le reazioni immunoistochimiche sopra-riportate vengono diagnosticate come NSCC NAS.

Le indagini di immunoistochimica possono essere applicate anche sui campioni citologici (bronco aspirati, bronco lavaggi e TBNA).

Di grande utilità è l'allestimento di cito-inclusi (cell-block) previa fissazione in formalina o alcol del campione citologico.

Per quanto concerne il prelievo effettuato mediante EBUS-TBNA , dove possibile, è raccomandabile porre parte del materiale aspirato in formalina per facilitare l'inclusione in paraffina. Nonostante non vi sia sufficiente evidenza che una lettura citologica in sede (ROSE) possa migliorare la qualità e la quantità del campionamento ai fini diagnostici, tale procedura può essere raccomandata per ridurre il numero dei campionamenti e le sedi campionate, riducendo così la complessità dell'esame endoscopico e le complicanze.

In sintesi il referto istologico/citologico deve riportare:

Una breve descrizione dei caratteri isto/citologici che consentono la definizione della neoplasia (SCLC vs NSCLC) e nelle forme NSCLC caratterizzazione della forma squamocellulare vs adenocarcinomatosa). E' necessario sempre esplicitare se l'istotipo è caratterizzato con l'ausilio degli anticorpi soprariferiti ed in tal caso riportare la terminologia di :NSCLC in favore di adenocarcinoma o carcinoma squamocellulare.

Elencazione degli anticorpi utilizzati per la definizione di istotipo

Diagnosi conclusiva

Addendum di richiamo alle indagini in corso per la caratterizzazione di biomarkers:

In caso di materiale sufficiente (>100 cellule) per indagini di biomarkers in situ, si eseguono reazioni immunoistochimiche per:

ALK

ROS1

PD-L1

E' auspicabile la partecipazione da parte del centro ad appropriati programmi di controlli di qualità esterni, quali quelli nazionali promossi da AIOM-SIAPEC/IAP oppure europei (ad es. EQA lung).



#### ALK:

L'espressione della proteina ALK è un potenziale marcatore di avvenuto riarrangiamento del gene e quindi di risposta agli inibitori di ALK. Il riarrangiamento dell'oncogene ALK con l'oncogene **EML4** è presente nel 5-8% degli adenocarcinomi polmonari. In accordo con le recenti linee guida AIOM 2020, è possibile utilizzare metodiche immunoistochimiche per la determinazione di ALK. Sono oggi in commercio tre anticorpi monoclonali anti-ALK, il clone 5A4 (Leica/Novocastra, e pre-diluito Abcam), il clone ALK1 (Dako) e il clone D5F3 (Cell Signalling Technology). Nel caso di risposta dubbia, il risultato necessita di un prosieguo diagnostico mediante FISH, RT-PCR, NGS.

#### ROS1:

ROS1 è un recettore tirosin chinasi. I riarrangiamenti del gene *ROS1* sono riscontrati nell'1-2% degli adenocarcinomi polmonari. Essi possono essere rilevati in immunoistochimica (clone D4D6, Cell Signaling Technology, Danvers, MA; clone SP384, Ventana Medical Systems) come test di screening iniziale. L'eventuale positività necessita comunque di una conferma mediante metodiche molecolari con sonde ROS1 break-apart in FISH o Real Time PCR.

#### PD-L1:

PD-L1 è una proteina transmembrana in grado di down regolare le risposte immunitarie mediante il legame ai suoi due recettori inibitori PD-1 e B7.1. Questo legame comporta l'inibizione dell'attivazione dei linfociti T e la produzione di citochine. L'espressione di PD-L1 è stata osservata recentemente non solo in cellule immunitarie ma anche in quelle tumorali, dove la sua espressione aberrante impedisce la naturale immunità antitumorale con conseguente evasione dal sistema immunitario da parte del tumore. L'interruzione della pathway PD-L1/PD-1 rappresenta quindi una strategia interessante per rinvigorire l'immunità dei linfociti T tumore-specifici.

Sono oggi in commercio diversi cloni per l'anticorpo anti PD-L1 prodotti da diverse ditte valevoli per terapia mirata sia di prima che di seconda linea.

Quelli che hanno una maggiore sensibilità relative agli attuali bersagli terapeutici sono riportati nella tabella sotto:

**TABELLA 1**

NOME PRODOTTO	CLONE	DITTA
PD-L1 IHC	22C3	DAKO
VENTANA PD-L1		
(RABBIT MONOCLONAL PRIMARY	SP263	ROCHE
ANTIBODY)		
VENTANA PD-L1		
(RABBIT MONOCLONAL PRIMARY	SP126	ROCHE
ANTIBODY)		
PD-L1 rabbit monoclonal antibody*	E1L3N	CELL SIGNALING TECHNOLOGY

\*Solo dopo validazione in laboratorio (LDT: Laboratory Developed Test)

La valutazione immunoistochimica dovrà essere riportata nel referto mediante il "Tumor Proportion Score (TPS)" come da tabella sotto:

**TABELLA 2**

	NESSUNA ESPRESSIONE	BASSA ESPRESSIONE	ESPRESSIONE ALTA
ESPRESSIONE PD-L1	TPS < 1%	TPS 1%-49%	TPS ≥ 50%
PREVALENZA (n)	43.0% (433)	34.2% (344)	22.8% (230)

**ALLEGATO 3****DIAGNOSTICA MOLECOLARE SU TESSUTO TUMORALE**

La diagnostica molecolare ha assunto un ruolo fondamentale nella caratterizzazione dei processi patologici, permettendo di effettuare una diagnosi più accurata e adeguata agli sviluppi clinici attuali. Ciò risulta utile per un corretto inquadramento del paziente ai fini della prognosi e del trattamento, in particolare con farmaci di nuova generazione per terapie personalizzate.

I frustoli bioptici o i campioni chirurgici sui quali è stata effettuata la diagnosi di adenocarcinoma del polmone (secondo indicazioni degli Allegati 2 e 5) devono essere processati mediante tecnologie molecolari in laboratori di patologia molecolare diagnostica allestiti secondo determinate linee guida e strutturati in rete con modalità organizzative definite dalla DGR nr. 655 del 15 maggio 2018.

Il gruppo italiano di Patologia Molecolare e Medicina Predittiva (PMMP) ha formulato alcune raccomandazioni su “ Il laboratorio di patologia molecolare diagnostica in anatomia patologica”, sottolineando che l’allestimento e il corretto funzionamento di un laboratorio di diagnostica molecolare nell’ambito di una anatomia patologica richiede ampi spazi dedicati, strumentazione al passo con le innovazioni tecnologiche, personale con competenze specifiche nell’ambito di patologia molecolare (medico, biologo molecolare e tecnico laureato). Tali laboratori devono avere una Certificazione secondo la norma europea ISO 15189 o perlomeno secondo la norma italiana ISO 9001.

#### **A) STRUTTURA DEL LABORATORIO**

I laboratori dedicati all’analisi degli acidi nucleici prevedono l’amplificazione di frammenti di DNA mediante reazione a catena della polimerasi (PCR) e la natura esponenziale delle reazioni di amplificazione del DNA pone seri rischi di contaminazione le cui conseguenze possono essere gravi. Pertanto, la distribuzione degli ambienti nel laboratorio deve tenere conto di quattro attività distinte:

Preparazione dei reagenti e loro conservazione

Preparazione dei campioni e estrazione degli acidi nucleici

Amplificazione mediante PCR

Analisi dei prodotti di amplificazione.

Una separazione dei percorsi e/o degli ambienti durante lo svolgimento di queste attività è essenziale per ridurre al minimo il rischio di due tipi di cross-contaminazione<sup>1</sup> e contaminazione da riporto<sup>2</sup>.

Sono dunque da prevedere aree separate per le diverse fasi dell’indagine, con strumenti e consumabili (pipette, puntali, piastre, provette etc.) dedicati per i seguenti spazi (Schema 1):

**Area 1:** (“No template”): deve rimanere sempre libera da acidi nucleici e amplificati dedicata alla preparazione e stoccaggio dei reagenti. Se possibile questa area dovrebbe avere una ventilazione a pressione leggermente positiva, per prevenire contaminazione da materiale e acidi nucleici estranei ambientali.

**Area 2:** destinata al trattamento pre-analitico dei campioni, dove il materiale da analizzare viene processato, gli acidi nucleici estratti e conservati.

**Area 3:** dedicata alle reazioni di amplificazione, comprendente strumenti quali dispositivi per elettroforesi, termociclatori, piattaforme di sequenziamento, di real-time PCR o per expression profiling. È preferibile avere almeno una stanza dedicata per gli strumenti: la stanza deve essere ben areata o a temperatura controllata, gli strumenti non troppo ravvicinati (per evitare il surriscaldamento) e collegati a un gruppo elettrico di continuità. Se possibile dovrebbe avere una ventilazione a pressione leggermente negativa, per prevenire la disseminazione ambientale di amplificati aerosolizzati. È comunque essenziale che nessun oggetto o reagente passi da quest'area alle aree 1 e 2.

## **B) FASI DEL PROCESSO**

Le principali fasi di questo processo sono le seguenti:

fase preanalitica;  
fase analitica;  
stesura di un referto;

### **1) Fase pre-analitica**

Questa fase si suddivide in 5 aspetti fondamentali:

Richiesta dell'esame molecolare  
valutazione dell'adeguatezza del materiale  
micro dissezione dell'area neoplastica  
estrazione del DNA  
valutazione di qualità e quantità di DNA

## RICHIESTA FORMALE DELL'ESAME MOLECOLARE

E' auspicabile che la richiesta per il prosieguo molecolare sia avviata secondo modalità reflex testing, ossia il patologo richieda l'indagine appena completata la diagnosi. La richiesta formale dell'esame può comunque essere effettuata dallo specialista oncologo al momento della valutazione clinica o da un altro specialista del team multidisciplinare. La multidisciplinarietà dell'approccio al paziente oncologico consente l'esecuzione rapida delle indagini molecolari.

La richiesta deve contenere:

informazioni cliniche  
referto anatomo-patologico  
informazioni su pregresse terapie mediche

Nel caso di pazienti sottoposti ad intervento chirurgico per la precedente diagnosi biotica di adenocarcinoma del polmone o tumore non altrimenti specificato, nei quali è già stata effettuata l'analisi molecolare, l'indagine può essere ripetuta solamente in determinate situazioni:

- Indagine precedente NEGATIVA ma - % di cellule tumorali <50 oppure
- Terapia neoadiuvante oppure
- Tipologia tissutale differente (ad es. TBNA e successiva resezione chirurgica del polmone) oppure
- Non valutabilità di un gene o di un esone
- Metastasi
- Indagine precedente POSITIVA ma mancata risposta alla terapia

## VALUTAZIONE ADEGUATEZZA DEL MATERIALE

Questa fase è riservata all'anatomo-patologo con esperienza nell'ambito della patologia polmonare, che deve stabilire la percentuale di cellule tumorali, l'eventuale presenza di necrosi e se il materiale presente nel blocchetto di paraffina possa essere sufficiente all'esecuzione dei test molecolari. La percentuale di cellule neoplastiche è un'informazione fondamentale in quanto deve essere conforme alla sensibilità della tecnica utilizzata (vedere "Fase analitica" )

## DISSEZIONE DELL'AREA NEOPLASTICA (MACRO E MICRO)

Prima dell'estrazione del DNA, l'anatomopatologo deve valutare le caratteristiche del tessuto in esame ai fini di una eventuale macrodissezione e, nel caso questa si rendesse necessaria, selezionare le aree del campione più ricche di cellule tumorali. La macrodissezione viene eseguita su sezioni di tessuto paraffinato dello spessore di 10 micron montate su vetrino portaoggetto. La raccolta delle sezioni su vetrino si effettua in acqua distillata priva di gelatina in recipienti monouso (capsula Petri, becker) per evitare inquinamenti. Quindi le sezioni vengono sottoposte a macrodissezione manuale. Il tessuto dissezionato viene raccolto in un tubo Eppendorf, e sottoposto all'estrazione del DNA.

## ESTRAZIONE DEL DNA/RNA

Il metodo di estrazione deve essere molto affidabile e deve generare quanto più DNA o RNA possibile dal campione in esame. Per l'estrazione e la purificazione del DNA ed RNA da tessuto paraffinato sono oggi disponibili vari kit commerciali.

## VALUTAZIONE DELLA QUALITÀ E QUANTITÀ DEL DNA/RNA

La valutazione della qualità e quantità del DNA purificato deve essere eseguita mediante:

- quantificazione dell'assorbanza a varie lunghezze d'onda per una valutazione globale del contenuto in nucleotidi della sospensione in esame nonché della presenza di contaminati chimici;
- PCR multiplex che consente di valutare l'integrità del DNA e fornire specifiche indicazioni sull'amplificabilità del campione.

La valutazione della qualità e quantità del RNA deve essere eseguita mediante:- quantificazione dell'assorbanza a varie lunghezze d'onda per una valutazione globale del contenuto in nucleotidi della sospensione in esame nonché della presenza di contaminati chimici;

- La qualità di RNA potrebbe essere valutata mediante Agilent RNA 6000 Nano kit Bioanalyzer nel caso in cui si ottenga una discreta quantità di RNA estratto

## 2) fase analitica

Le indagini molecolari hanno lo scopo di identificare alterazioni che forniscano una migliore definizione diagnostica, prognostica e scelta terapeutica, sulla base della disponibilità di farmaci diretti contro specifiche varianti mutazionali o alterazioni molecolari ("actionable mutations").

Attualmente, secondo linee guida AIOM 2020, risulta raccomandata la caratterizzazione molecolare di:

EGFR

ALK

ROS1

BRAF

La caratterizzazione molecolare andrebbe eseguita sui casi avanzati di carcinoma del polmone e, in virtù dei nuovi trials clinici (PACIFIC, ADAURA, ALCHEMIST), limitatamente a EGFR e ALK/ROS1, anche nelle forme precoci.

Nuovi promettenti biomarkers per i quali sono stati recentemente sviluppati dei trials clinici sono oggi rilevabili mediante metodiche molecolari con singoli kit o con ampi pannelli di next generation sequencing (NGS).

KRAS: è un'alterazione presente in circa il 25% delle neoplasie polmonari.

MET: riscontrata nell'8% degli adenocarcinomi e nel 3% degli squamocellulari,. In una parte considerevole degli adenocarcinomi si tratta di una mutazione del sito di splicing dell'esone 14 del gene MET (METex14), che conferisce sensibilità al trattamento con inibitori di MET.

RET: interessa l'1-2% delle neoplasie polmonari e può coinvolgere almeno 10 diversi partner di fusione, di cui il più frequente è KIF5B.

ERBB2: Riscontrato nell'1-5% delle neoplasie, con mutazione più frequente a carico dell'esone 20 (inserzione), conferisce sensibilità ai regimi chemioterapici e può altresì essere un meccanismo di resistenza agli inibitori di EGFR.

NTRK1-3 Neurotrophic receptor tyrosine kinase 1-3: la ricerca di NTRK andrebbe effettuata in immunoistochimica come test di screening e nel caso di positività, confermata con metodica molecolare al pari di ROS1.

Altre alterazioni di potenziale interesse clinico possono essere riscontrate soprattutto nell'ambito di ampi pannelli di NGS.

La scelta del metodo analitico dipende da differenti fattori:

- analisi mirata od estesa: nella diagnostica di routine vengono utilizzati metodi che consentano di focalizzarsi su determinati esoni o loci sede di mutazioni rilevanti per la sensibilità o la resistenza alle terapie. Tuttavia sono disponibili metodologie che analizzano tutti gli esoni, sebbene allo stato attuale prive di rilievo clinico;
- saggi predeterminati o indeterminati: i saggi predeterminati riconoscono a priori solo le mutazioni più frequenti (come ad esempio i kit basati su real time PCR). I metodi di sequenziamento indeterminato (sequenziamento diretto o sequenziamento NGS) sono in grado di identificare tutte le possibili varianti, anche le più rare. L'impiego di pannelli NGS consente l'analisi simultanea di un più o meno elevato numero di geni.

Come indicato dall'ESMO (gruppo di lavoro di medicina di precisione, si raccomanda impiego di pannelli NGS con un numero limitato di geni per la diagnostica di routine riservando l'impiego di pannelli più ampi in centri con elevato volume di esami molecolari e ad elevata.

Tale metodica eviterebbe di procedere con analisi sequenziali con conseguente risparmio di materiale, tempi di refertazione e costi complessivi.

**Sensibilità:** La sensibilità dei metodi - espressa come percentuale di allele mutato nel campione - è crescente a partire dal sequenziamento diretto (20-30%), pirosequenziamento, spettrometria di massa, e sequenziamento NGS (tutti circa 5%) fino all'1% della real time PCR. La scelta dipende dall'arricchimento in cellule neoplastiche del campione. Poiché i test più sensibili sono anche i più costosi sarebbe auspicabile avere a disposizione in ogni laboratorio un metodo sensibile per i campioni poco arricchiti (biopsie, citologia) e uno meno sensibile per quelli più arricchiti (pezzi chirurgici). Sul DNA estratto da tessuti o campioni citologici, non è consigliabile utilizzare metodi con sensibilità inferiore all'1%. L'esame delle biopsie liquide, recentemente introdotte in diagnostica, richiede strumentazioni dedicate molto più sensibili (si rimanda ad un documento specifico in preparazione). Le diverse metodologie molecolari in uso sono: Sequenziamento Sanger, Real Time PCR e Real Time RT-PCR, NGS (DNA e RNA). Le metodologie verranno scelte sulla base della quantità e qualità degli acidi nucleici estratti, secondo indicazioni della scheda tecnica e ottimizzazione nel laboratorio.

**Tempo di esecuzione (Turnaround time, TAT):** Per motivi clinici non è accettabile che un singolo test diagnostico predittivo per la risposta a un farmaco oncologico venga refertato in >10 giorni lavorativi, l'obiettivo dovrebbe essere l'erogazione entro 5 giorni. La maggior parte dei kit commerciali e anche dei metodi sviluppati internamente nei laboratori consente tempi di refertazione <5 giorni lavorativi per singoli test. Tempi più lunghi sono ammissibili solo in caso di validazioni di risultati equivoci o per l'esecuzione di pannelli mutazionali NGS.



### 3) Stesura di un referto

La refertazione, parte integrante della procedura diagnostica, è il risultato di un processo multifasico che converte il risultato di un'analisi strumentale in un'informazione di utilità clinica, ovvero necessaria per un'adeguata impostazione terapeutica.

Il referto deve essere compilato su un modello prestabilito, firmato dall'anatomo-patologo e dall'esecutore del test molecolare e preferibilmente strutturato in tre campi principali:

Identificazione del paziente.

Notizie anamnestiche.

Metodica utilizzata e Risultato del test molecolare.

#### IDENTIFICAZIONE DEL PAZIENTE E NOTIZIE ANAMNESTICHE

Devono essere presenti i dati anagrafici del paziente, il nome del medico e/o struttura che ha richiesto l'analisi, la tipologia del materiale utilizzato (es. inclusione in paraffina, sezione di tessuto...), con riferimento alla diagnosi istologica.

#### RISULTATO DEL TEST MOLECOLARE

Le informazioni da riportare nel referto sono:

- I risultati del test espressi in termini di assenza o presenza di mutazione, in caso di presenza va specificata la tipologia (qualora la metodica utilizzata lo consenta), in quanto può essere sensibilizzante o conferire resistenza ad una determinata terapia;
- In caso di campione non idoneo per l'analisi riportare il motivo dell'inadeguatezza;
- La percentuale di cellule neoplastiche relativa all'area del campione biologico selezionata per l'analisi;
- La metodica, il test commerciale e la versione del kit impiegati per l'esecuzione dell'analisi e la sensibilità analitica del metodo;

gli esoni sottoposti ad analisi e la sequenza genomica di riferimento; nel caso l'analisi sia stata eseguita con kit che analizzano geni multipli con qualsivoglia metodica, è necessario che il paziente sia adeguatamente informato e firmi il proprio consenso all'analisi di geni che non siano stati espressamente richiesti dal clinico;

La partecipazione del centro ad appropriati controlli di qualità esterni, quali quelli nazionali promossi da AIOM-SIAPEC/IAP oppure europei (EMQN, EQA, ecc...).

BOLZA

## **ALLEGATO 4**

### **GESTIONE ANATOMO-PATOLOGICA DEL CAMPIONE CHIRURGICO**

#### **Premessa**

Il presente documento è riferito alla diagnosi anatomo-patologica delle neoplasie primitive epiteliali maligne del polmone (non verranno citati i markers immunoistochimici dei tumori neuroendocrini e mesenchimali, per i quali si fa riferimento ai PDTA dei tumori neuroendocrini e dei tessuti molli, rispettivamente). Nella diagnosi anatomo-patologica vengono riportate informazioni riguardanti le caratteristiche morfologiche (macroscopiche e microscopiche), biologiche e genetiche della neoplasia, tutte utili per le scelte terapeutiche, la corretta stratificazione prognostica ed il monitoraggio delle terapie. La diagnosi anatomo-patologica rappresenta uno step fondamentale anche per qualsiasi progetto di ricerca clinica. In questo allegato saranno riportati 2 aspetti fondamentali della diagnosi anatomo-patologica 1) diagnosi macroscopica; 2) diagnosi istologica/immunoistochimica. L'analisi molecolare è riportata nell'allegato 4.

#### **1. Reperti macroscopici**

##### **1.1 - Invio del campione operatorio chirurgico**

L'invio del campione chirurgico al laboratorio di Anatomia Patologica deve essere tempestivo. L'invio può avvenire: a) in assenza di liquido fissativo (sotto vuoto e a bassa temperatura entro 12 ore; a fresco entro 3 ore); b) immerso in soluzione al 10% di formalina tamponata. I brevi tempi di ischemia preservano le caratteristiche morfologiche e molecolari della neoplasia. Essi andrebbero riportati nelle notizie cliniche di accompagnamento al campione. In caso di punti di reperi di particolare interesse questi vanno indicati seguendo protocolli di marcatura precedentemente condivisi tra gli specialisti della sede. Il campione chirurgico è accompagnato da richiesta esame istologico (digitale o cartacea). La richiesta deve includere: a) dati anagrafici; b) informazioni cliniche di interesse oncologico (familiarità, terapie neoadiuvanti, metastasi a distanza); c) identificazione di ciascuno dei Campioni inviati; d) sede anatomica della neoplasia; e) procedura chirurgica attuata (vedi elencazione sotto riportata).

- Segmentectomia
- Sleeve lobectomy
- Pneumectomy
- Lobectomy

## 1.2 - Esame macroscopico e campionamento del pezzo operatorio chirurgico.

L'esame macroscopico (diagnosi macroscopica) è parte essenziale della diagnosi. In esso sono riportate le caratteristiche della neoplasia, la valutazione del parenchima polmonare non-neoplastico, la valutazione dei linfonodi presenti e quello della pleura viscerale.

È consigliata fissazione in formalina tamponata per almeno 24 ore.

Sono riportate nella sezione macroscopica della diagnosi anatomo-patologica:

La tipologia di campione in esame (es: lobo polmonare, segmento, polmone);

La presenza di eventuali altre strutture anatomiche rimosse adese;

Misurazione e peso del campione;

Descrizione e misurazione delle lesioni macroscopicamente visibili;

Descrizione della invasione o meno della pleura o parete bronchiale (bronco maggiore o segmentario);

Descrizione della distanza dalla superficie pleurica e/o dal bronco principale;

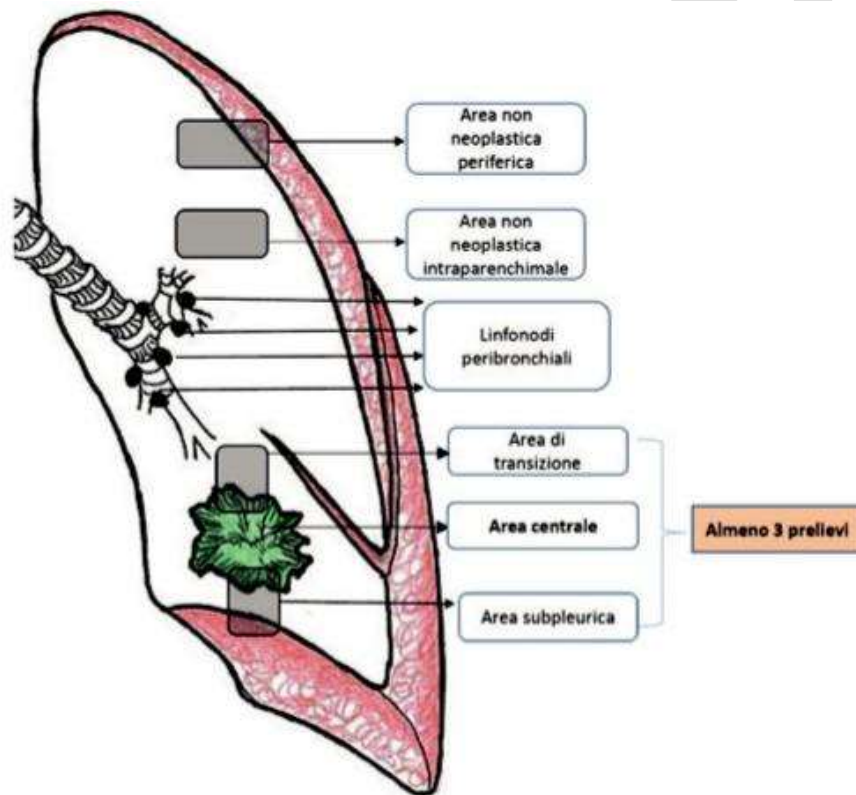
La presenza di atelettasia e/o di processi broncopneumonici.

Se presenti noduli separati dal tumore questi vanno descritti, misurati e campionati. Il campionamento consentirà un adeguato studio morfologico/molecolare per definire il nodulo come tumore primitivo sincrono o metastasi intrapolmonare. Studi di profilo molecolare potrebbero in futuro essere di aiuto per una più precisa distinzione

### 1.3 – Campionamento del pezzo operatorio

Vengono effettuati: a) almeno 3 campionamenti della neoplasia (se maggiore di 3 cm si effettuano prelievi aggiuntivi pari ad 1/cm) comprendente area centrale; area di transizione tra neoplasia e area non neoplastica (utile per la valutazione di l'eventuale disseminazione tumorale intraalveolare "STAS-spread through air spaces" in caso di adenocarcinoma) ed area comprensiva di pleura viscerale b) area non neoplastica c) margine di resezione bronchiale e vascolare (questi possono pervenire come prelievi separati già dalla chirurgia) d) margine pleurico per neoplasia periferica e) linfonodi peribronchiali. I campionamenti delle aree non neoplastiche dovrebbero comprendere un'area intraparenchimale ed una più periferica con superficie pleurica.

Nella Figura 1 sono rappresentate le aree di prelievo da attuare in caso di neoplasia periferiche



## 2. Diagnosi istologica

Deve riportare: a) caratteristiche morfologiche della neoplasia; b) stato dei margini di resezione; status dei linfonodi regionali; d) presenza di invasione della pleura; e) la presenza/assenza di invasione vascolare; f) invasioni di altre strutture adiacenti rimosse contestualmente (es. pericardio, coste); g) la risposta ai trattamenti neoadiuvanti; h) la presenza/ assenza di carcinoma in situ; i) presenza di patologie associate.

### 2.1 Istotipo e grading del tumore polmonare (Tabelle 1-3)

L'istotipo neoplastico va diagnosticato secondo la classificazione WHO 2021 come riportato nella Figura 2

#### ICD-O coding of tumours of the lung

##### Epithelial tumours

Papillomas  
8052/0 Squamous cell papilloma, NOS  
8053/0 Squamous cell papilloma, inverted  
8260/0 Glandular papilloma  
8560/0 Mixed squamous cell and glandular papilloma

##### Adenomas

8832/0 Sclerosing pneumocytoma  
8251/0 Alveolar adenoma  
8260/0 Papillary adenoma  
8140/0 Bronchiolar adenoma / ciliated mucor odular papillary tumour<sup>†</sup>  
8470/0 Mucinous cystadenoma  
8480/0 Mucous gland adenoma

##### Precursor glandular lesions

8250/0 Atypical adenomatous hyperplasia  
Adenocarcinoma in situ  
8250/2 Adenocarcinoma in situ, non-mucinous  
8253/2 Adenocarcinoma in situ, mucinous

##### Adenocarcinomas

Minimally invasive adenocarcinoma  
8256/3 Minimally invasive adenocarcinoma, non-mucinous  
8257/3 Minimally invasive adenocarcinoma, mucinous  
Invasive non-mucinous adenocarcinoma  
8250/3 Lepidic adenocarcinoma  
8551/3 Acinar adenocarcinoma  
8260/3 Papillary adenocarcinoma  
8265/3 Micropapillary adenocarcinoma  
8230/3 Solid adenocarcinoma  
8253/3 Invasive mucinous adenocarcinoma  
8254/3 Mixed invasive mucinous and non-mucinous adenocarcinoma  
8480/3 Colloid adenocarcinoma  
8333/3 Fetal adenocarcinoma  
8144/3 Adenocarcinoma, enteric-type  
8140/3 Adenocarcinoma, NOS

##### Squamous precursor lesions

8070/2 Squamous cell carcinoma in situ  
8077/0 Mild squamous dysplasia  
8077/2 Moderate squamous dysplasia  
8077/2 Severe squamous dysplasia

##### Squamous cell carcinomas

8070/3 Squamous cell carcinoma, NOS  
8071/3 Squamous cell carcinoma, keratinizing  
8072/3 Squamous cell carcinoma, non-keratinizing  
8083/3 Basaloid squamous cell carcinoma  
8082/3 Lymphoepithelial carcinoma

##### Large cell carcinomas

8012/3 Large cell carcinoma

##### Adenosquamous carcinomas

8560/3 Adenosquamous carcinoma

##### Sarcomatoid carcinomas

8022/3 Pleomorphic carcinoma  
8031/3 Giant cell carcinoma  
8032/3 Spindle cell carcinoma  
8972/3 Pulmonary blastoma  
8980/3 Carcinosarcoma

##### Other epithelial tumours

8023/3 NUT carcinoma  
8044/3 Thoracic SMARCA4-deficient undifferentiated tumour<sup>†</sup>

##### Salivary gland-type tumours

8940/0 Pleomorphic adenoma  
8200/3 Adenoid cystic carcinoma  
8562/3 Epithelial-myoepithelial carcinoma  
8430/3 Mucoepidermoid carcinoma  
8310/3 Hyalinizing clear cell carcinoma<sup>\*</sup>  
8982/0 Myoepithelioma  
8982/3 Myoepithelial carcinoma

##### Lung neuroendocrine neoplasms

Precursor lesion  
8040/0 Diffuse idiopathic neuroendocrine cell hyperplasia

##### Neuroendocrine tumours

8240/3 Carcinoid tumour, NOS / neuroendocrine tumour, NOS  
8240/3 Typical carcinoid / neuroendocrine tumour, grade 1  
8249/3 Atypical carcinoid / neuroendocrine tumour, grade 2

##### Neuroendocrine carcinomas

8041/3 Small cell carcinoma  
8045/3 Combined small cell carcinoma  
8013/3 Large cell neuroendocrine carcinoma  
8013/3 Combined large cell neuroendocrine carcinoma

##### Tumours of ectopic tissues

8720/3 Melanoma  
9530/0 Meningioma

##### Mesenchymal tumours specific to the lung

8992/0 Pulmonary hamartoma  
9220/0 Chondroma  
9170/3 Diffuse lymphangiomatosis<sup>\*</sup>  
8973/3 Pleuropulmonary blastoma  
9137/3 Intimal sarcoma  
8827/1 Congenital peribronchial myofibroblastic tumour  
8842/3 Pulmonary myxoid sarcoma with EWSR1-CREB1 fusion

##### PEComatous tumours

9174/3<sup>\*</sup> Lymphangioleiomyomatosis  
8714/0 PEComa, benign  
8714/3 PEComa, malignant

##### Haematolymphoid tumours

9699/3 MALT lymphoma  
9680/3 Diffuse large B-cell lymphoma, NOS  
9766/1 Lymphomatoid granulomatosis, NOS  
9766/1 Lymphomatoid granulomatosis, grade 1  
9766/1 Lymphomatoid granulomatosis, grade 2  
9766/3 Lymphomatoid granulomatosis, grade 3  
9712/3 Intravascular large B-cell lymphoma  
9751/1 Langerhans cell histiocytosis  
9749/3 Erdheim-Chester disease

These morphology codes are from the International Classification of Diseases for Oncology, third edition, second revision (ICD-O-3.2) [1256]. Behaviour is coded /0 for benign tumours; /1 for unspecified, borderline, or uncertain behaviour; /2 for carcinoma in situ and grade III intraepithelial neoplasia; /3 for malignant tumours, primary site; and /6 for malignant tumours, metastatic site. Behaviour code /6 is not generally used by cancer registries.

This classification is modified from the previous WHO classification, taking into account changes in our understanding of these lesions.

Subtype labels are indented.

<sup>\*</sup> Codes marked with an asterisk were approved by the IARC/WHO Committee for ICD-O at its meeting in October 2020.

<sup>†</sup> Labels marked with a dagger constitute a change in terminology of a previous code.

Se si tratta di un adenocarcinoma è necessario specificare la presenza del pattern prevalente riportando la percentuale (> o < 20%) del pattern a prognosi peggiore come indicato nella WHO 2021 (Figura 2) Per le neoplasie con istotipo squamocellulare è importante riferire il grado di differenziazione (cheratinizzante, non cheratinizzante, basaloide).

Figura 2

Proposed grading of resected early-stage invasive non-mucinous lung adenocarcinoma

Grade	Differentiation	Patterns
1	Well-differentiated	Lepidic-predominant with no or < 20% high-grade pattern
2	Moderately differentiated	Acinar or papillary-predominant with no or < 20% high-grade pattern
3	Poorly differentiated	Any tumour with ≥ 20% high-grade pattern (solid, micropapillary, cribriform, or complex glandular pattern <sup>a</sup> )

<sup>a</sup>Fused glands or single cells infiltrating in a desmoplastic stroma.

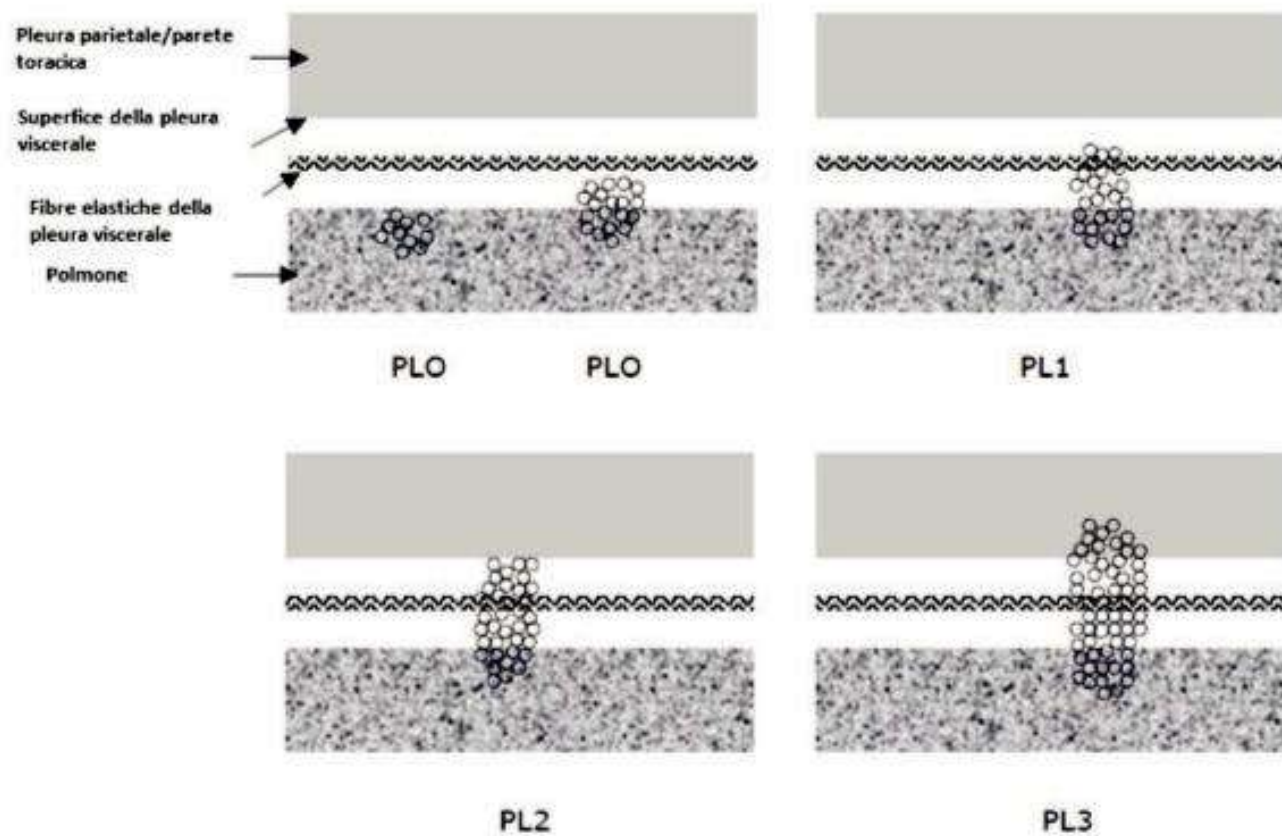
Copyright © Travis WD, Marx A, Brambilla E, Nicholson A, Burke A (Eds.): WHO Classification of Tumours of the Lung, Pleura, Thymus, and Heart (4th edition). IARC: Lyon 2015.

2.2 I margini di resezione ed i linfonodi: i prelievi vanno campionati ed inclusi in toto e sono sempre riportati nel report diagnostico riferendo le rispettive specifiche di provenienza.

### 2.3 Invasione della pleura

L'invasione della pleura viscerale va sempre indicata e graduata come PL0: assente, PL1: invasione delle fibre elastiche; PL2: invasione a tutto spessore fino alla sierosa pleurica e PL3: invasione della pleura parietale (Figura 3). Il riferimento dell'invasione pleurica è di estrema importanza poiché comporta una variazione dello staging (per lo stadio patologico: Detterbeck FC, Boffa DJ, Kim AW, Tanoue LT. The Eighth Edition Lung Cancer Stage Classification. Chest. 2017 Jan;151(1):193-203.). Per una migliore visualizzazione delle fibre elastiche della parete pleurica è utile l'utilizzo di colorazioni speciali come fibre elastiche Van Gieson.

Nella Figura 3 è esemplificato graficamente il grading PLO-PL3





#### 2.4) Presenza/assenza di invasione vascolare

Sebbene la presenza di invasione vascolare e linfatica non modifica lo stadio tumorale, alcuni studi hanno dimostrato un'influenza prognostica negativa che può talora influenzare il follow-up e trattamento clinico

#### 2.5) STAS (Spread through airspaces)

La STAS tumorale è definita come le cellule tumorali all'interno degli spazi aerei nel parenchima polmonare a distanza. Questo dovrebbe essere distinto dalla diffusione artefattuale di cellule tumorali, da effetti del taglio, da pneumociti reattivi e cellule bronchiali. La STAS nell'adenocarcinoma è composto da tre pattern morfologici: strutture micropapillari, nidi solidi di cellule tumorali che riempiono gli spazi aerei e cellule singole discoese. Numerosi studi indipendenti hanno dimostrato che la STAS è un fattore prognostico negativo. Nei pazienti con STAS, infatti, il rischio di recidiva è significativamente più alto.

2.6) Risposta alla terapia neoadiuvante: rappresenta un punto importante da indicare nel referto istologico, soprattutto in vista delle nuove acquisizioni e delle proposte di trattamento anche per stadi precoci che renderanno sempre più frequenti questo tipo di neoplasie su pezzo operatorio. La valutazione della regressione tumorale e del letto tumorale, formulata su tumore primitivo e linfonodi, tiene conto della percentuale di cellule tumorali residue, della percentuale di necrosi e dello stroma (incluso infiltrato infiammatorio e fibrosi), secondo le raccomandazioni dell'IASLC

Per la refertazione, vedere Tabella 3.

TABELLA 1: CARATTERIZZAZIONE FENOTIPICA DELL' ADENOCARCINOMA

Variabile	Caratteristiche della neoplasia	Legenda
Grading architetturale		<p>Ben differenziato (lepidico con &lt;20% di pattern ad alto grado)</p> <p>Moderatamente differenziato (acinare/papillare con &lt;20% di pattern ad alto grado)</p> <p>Scarsamente differenziato (&gt;20% di pattern ad alto grado)</p>
Mucinoso		Assente;Presente
Diffusione intralveolare (STAS)		Assente (-); Presente (+, limitata, estensiva)
Invasione neoplastica vascolare		Positivo (+); Assente (-)
Invasione pleura		PL0: assente; PL1: prime fibre elastiche; PL2: invasione a tutto spessore; PL3: invasione della parietale
TTF1		Positivo (+); Assente (-)
MIB1		%
P40		Positivo (+); Assente (-)

TABELLA 2: CARATTERIZZAZIONE FENOTIPICA DEL CARCINOMA SQUAMOCELLULARE

Variabile	Caratteristiche della neoplasia	Legenda
Istotipo		Cheratinizzante, Non cheratinizzante, Basaloide
Necrosi neoplastica		<10%; 11%-30%; >30%
Numero di mitosi		0-1/10 HPF; 2-4/10 HPF; >5/10 HPF
Invasione pleura		PL0: assente; PL1: prime fibre elastiche; PL2: invasione a tutto spessore; PL3: invasione della parietale
TTF1		Positivo (+); Assente (-)
P40		Positivo (+); Assente (-)

### TABELLA 3: VALUTAZIONE DELLA RISPOSTA PATOLOGICA AL TRATTAMENTO NEOADIUVANTE

Valutazione della risposta patologica al trattamento neoadiuvante

Tipo di trattamento neoadiuvante effettuato

Effetto del trattamento sulla neoplasia

Percentuale di tumore vitale: %.

Percentuale di necrosi: %.

Percentuale di stroma (fibrosi ed infiammazione): %.

Grado dell'infiammazione

Basso/Moderato/elevato.

Metodo per la valutazione del tumor bed

La valutazione è stata effettuata su tre sezioni istologiche, corrispondenti ai prelievi in toto del nodulo.

Effetti del trattamento sulle metastasi linfonodali

N stazioni esaminate

N linfonodi esaminati

N linfonodi metastatici

Linfonodi con alterazioni da trattamento

Diametro maggiore del focolaio neoplastico

Stazione metastatica

Estensione extracapsulare

---

1Cross-contaminazione, cioè contaminazione da DNA genomico ("Target template contamination"), spesso dovuta alla presenza di microparticelle di tessuto o di microgocciolate di acidi nucleici, con rischio particolarmente elevato nel caso di analisi ripetute dello stesso tipo di campione.

2Carryover contamination, cioè contaminazione da riporto, ovvero da prodotti di DNA amplificato, dovuta alla aerosolizzazione degli amplificati, la più rischiosa in quanto gli amplificati non possono essere identificati prima che si verifichi la contaminazione, il rischio è legato alla frequenza con cui un dato amplificato viene prodotto e alla sua concentrazione.

## **ALLEGATO 5**

### **BIOPSIA LIQUIDA**

#### **RICHIESTA DI ESAMI MOLECOLARI SU DNA CIRCOLANTE (BIOPSIA LIQUIDA)**

La ricerca di mutazioni del gene EGFR e di alterazioni molecolari in altri geni può essere condotta in casi selezionati anche su cfDNA ottenuto da un campione di plasma (cosiddetta “biopsia liquida”).

Secondo le indicazioni aggiornate di tre società scientifiche internazionali [College of American Pathologists (CAP), International Association for the Study of Lung Cancer (IASLC) e Association for Molecular Pathology (AAP)], recentemente pubblicate in Arch Pathol Lab Med – Vol 142, March 2018, la ricerca di mutazioni di EGFR nel plasma (cell-free DNA, cfDNA) può essere richiesta quando:

- (1) alla diagnosi vi sia quantità insufficiente o qualità inadeguata del DNA ottenuto dalla biopsia per la determinazione dell’EGFR status
- (2) alla progressione di malattia dopo trattamento con EGFR TKI, per la ricerca della mutazione p.T790M

Nel corso del 2020 sono state pubblicate a cura del Gruppo di Lavoro AIOM – SIAPEC-IAP – SIBIOC – SIF linee guida nazionali sulla biopsia liquida in oncologia, che contengono una sezione (capitolo 5) dedicata all’impiego di tali metodiche in ambito di diagnostica molecolare dei tumori polmonari. Nell’ambito di tale documento vengono presentate in maniera esaustiva le condizioni nelle quali è raccomandabile l’esecuzione della ricerca di mutazioni del gene EGFR nel cfDNA e le situazioni, in particolare a progressione dopo trattamento, nelle quali nell’ambito di gruppi multidisciplinari quali il Molecular Tumor Board (MTB) possa essere considerato anche uno screening genetico allargato per altri geni azionabili, generalmente mediante metodiche di Next Generation Sequencing (NGS) e da condursi all’interno di laboratori qualificati ed individuati a livello regionale dalla Deliberazione della Giunta Regionale n. 926 /DGR del 05/07/2021.

La metodologia segue la medesima suddivisione in fasi (pre-analitica, analitica, refertazione, archiviazione) già considerata nell’ambito del test eseguito su campione di tessuto. In questo documento viene descritta in dettaglio la procedura di ricerca di mutazioni di EGFR nel cfDNA, che valgono anche per screening di mutazioni con pannelli multi-genici anche se in tal caso tale procedura deve essere integrata negli aspetti di esecuzione e refertazione per tener conto del maggiore potenziale informativo del test.

## 1) Fase pre-analitica

La richiesta deve contenere:

- Informazioni cliniche (es. paziente alla diagnosi o in progressione)
- Esito del test EGFR su tessuto, se disponibile
- Informazioni su pregresse terapie mediche con EGFR TKI

### PRELIEVO DI SANGUE VENOSO PERIFERICO

Il campione è un prelievo di sangue venoso periferico (in genere di 10 ml) in tubo contenente EDTA oppure altro preservativo (tubi Streck cell-free DNA BCT® o analoghi prodotti commerciali). Il campione di sangue viene processato per la separazione del plasma entro due ore dal prelievo nel caso di campione in EDTA oppure entro una settimana dal prelievo, in caso di tubo Streck. Il campione in tubo Streck può essere conservato a temperatura ambiente.

### PROCEDURA SPERIMENTALE

Il metodo di estrazione deve essere molto affidabile e deve generare quanto più cfDNA possibile dal campione in esame. Per l'estrazione e la purificazione del DNA da plasma sono oggi disponibili vari kit commerciali, in genere basati sul principio della cromatografia o dell'arricchimento tramite particelle paramagnetiche, che hanno il vantaggio di standardizzare e garantire l'attendibilità delle procedure (marcatura CE-IVD).

La valutazione della qualità e quantità del DNA purificato dal plasma viene generalmente valutata mediante real-time PCR ed in parallelo alla determinazione delle mutazioni di EGFR.

## 2) Fase analitica

- La ricerca di mutazioni di EGFR nel ctDNA richiede metodiche a sensibilità elevata (<1% allele mutato). Generalmente vengono utilizzati sistemi commerciali basati su real-time PCR e dotati di marcatura CE IVD, che consentono di rilevare le mutazioni di comprovata utilità clinica.
- E' possibile utilizzare, previa verifica da parte del centro della performance analitica, anche test molecolari ad elevate sensibilità ma non CE IVD, quali la droplet digital PCR (ddPCR) o NGS.
- E' fortemente consigliata la verifica periodica della sensibilità del metodo impiegato utilizzando opportuni campioni contenenti percentuali alleliche note delle principali mutazioni (ad esempio gli standards Horizon).
- Il laboratorio che esegue l'analisi deve partecipare ai controlli di qualità esterni dedicati (EQA) relative al test molecolare "Ricerca mutazioni del gene EGFR su plasma".

Tempo di esecuzione (TAT): per motivi clinici non è accettabile che un singolo test diagnostico predittivo per la risposta a un farmaco oncologico venga refertato in >10 giorni lavorativi, l'obiettivo dovrebbe essere l'erogazione entro 5 giorni. La maggior parte dei kit commerciali e anche dei metodi sviluppati internamente nei laboratori consente tempi di refertazione <5 giorni lavorativi per singoli test. Tempi più lunghi (comunque entro 20 giorni lavorativi dall'accettazione del campione nel laboratorio di analisi molecolare) sono ammissibili solo in caso di validazioni di risultati equivoci, qualora sia richiesta la conferma del risultato, oppure quando la determinazione dello stato mutazionale di EGFR sia eseguita con pannelli NGS.

### **3) Stesura del referto**

La refertazione, parte integrante della procedura diagnostica, è il risultato di un processo multifasico che converte il risultato di un'analisi strumentale in un'informazione di utilità clinica, ovvero necessaria per un'adeguata impostazione terapeutica.

Il referto deve essere compilato su un modello prestabilito dall'esecutore del test molecolare e preferibilmente strutturato in tre campi principali:

- *Identificazione del paziente e notizie anamnestiche*
- *Risultato del test molecolare*
- *Specifiche e limiti del metodo utilizzato, accreditamento del centro*

#### **IDENTIFICAZIONE DEL PAZIENTE E NOTIZIE ANAMNESTICHE**

Devono essere presenti i dati anagrafici del paziente, il nome del medico e/o struttura che ha richiesto l'analisi, la tipologia del materiale utilizzato (es. sangue venoso periferico), le informazioni cliniche essenziali.

#### **RISULTATO DEL TEST MOLECOLARE**

Le informazioni da riportare nel referto sono:

- I risultati del test espressi in termini di assenza o presenza di mutazione, gli esoni di EGFR valutati. In caso di presenza di mutazione, va specificata la tipologia (qualora la metodica utilizzata lo consenta);
- In caso di campione non idoneo per l'analisi riportare il motivo dell'inadeguatezza.

## SPECIFICHE E LIMITI DEL METODO UTILIZZATO, ACCREDITAMENTO DEL CENTRO

- La metodica, il test commerciale e la versione del kit impiegati per l'esecuzione dell'analisi e la sensibilità analitica del metodo;
- La sequenza genomica di riferimento;
- Il superamento da parte del centro di appropriati controlli di qualità esterni, quali quelli nazionali promossi da AIOM-SIAPEC/IAP oppure internazionali (EMQN, ESP o altri).

### **4) Archiviazione e smaltimento materiale biologico residuo**

Al termine dell'indagine molecolare, il plasma e il cfDNA residuo, se disponibile, dovrà essere opportunamente archiviato in congelatore (-80°C per il plasma, -20°C per il cfDNA) almeno per 3 mesi in scatole dedicate e raggruppati secondo l'ordine progressivo del numero di accettazione. Trascorso il periodo indicato, i campioni sono eliminati secondo le modalità previste dal sistema gestione dei rifiuti utilizzato dal laboratorio di analisi.

I dati derivanti dai campioni vengono trattati nel rispetto di quanto previsto dalle vigenti disposizioni di legge. In particolare i dati ed i campioni sono trattati solo da personale autorizzato e l'accesso ai sistemi informatici ed ai locali ove essi saranno custoditi deve essere controllato mediante adeguate misure di sicurezza. Vengono adottate tutte le misure tecnologiche idonee a prevenire la diffusione dei dati personali o il loro utilizzo da parte di persone non autorizzate.



## ALLEGATO 6

### SCHEMI TERAPIA SISTEMICA NSCLC

NOTE 12) 17)

Schemi di terapia sistemica da integrare al trattamento radioterapico nel setting del NSCLC in stadio localmente avanzato (stadio III) non resecabile o resecabile ma in paziente non operabile

Chemioterapia concomitante a RT con:

- Carboplatino AUC2, d1 + Paclitaxel 45-50 mg/mq, d1; q1w; per 8 cicli, eventualmente fatta precedere da 1 ciclo di induzione con Carboplatino AUC6,d1 + paclitaxel 175 mg/mq, d1; q3w.
- Cisplatino 50 mg/mq d1, 8, 29, e 36; etoposide 50 mg/mq d 1-5, 29-33.

In caso di controllo di malattia dopo radioterapia+chemioterapia i casi PDL1 positivi sono candidati a immunoterapia di consolidamento con:

- Durvalumab 10 mg/kg d1 q14 per 12 mesi

Il trattamento è iniziato a conclusione della chemio+radioterapia dopo rivalutazione che dimostri un buon controllo di malattia.

NOTA 21)

Chemioterapia neoadiuvante:

- Cisplatino 75-80 mg/mq, d1 + Gemcitabina 1000 mg/mq, d1-8; q3w; per 3-4 cicli
- Cisplatino 75-80 mg/mq, d1 + Vinorelbina 25-30 mg/mq, d1-8; q3w; per 3-4 cicli
- In pazienti non candidati a terapia con Cisplatino: Carboplatino AUC5-6, d1 + Paclitaxel 175 mg/mq, d1; q3w
- Paclitaxel Carboplatino Gemcitabina TCG (tripletta): Paclitaxel (200 mg/mq), d1+ Carboplatino AUC5-6, d1 + Gemcitabina 1000 mg/mq, d1-8; q3w; per 3-4 cicli

NOTE 16) 29) 32)

Chemioterapia adiuvante:

- Cisplatino 75-80 mg/mq, d1 + vinorelbina 25-30 mg/mq, d1,8; q3w; per 4 cicli

- Cisplatino 75-80 mg/mq, d1 + gemcitabina 1000 mg/mq, d1,8; q3w; per 4 cicli
- Carboplatino AUC 5-6 d1+paclitaxel 175 mg/mq d1; q3w; per 4 cicli

Terapie a bersaglio molecolare adiuvante: Al momento della pubblicazione del presente aggiornamento è possibile richiedere uso nominale di osimertinib (80 mg/die per os, continuativo per 3 anni) come trattamento adiuvante nei pazienti affetti da carcinoma del polmone con mutazione di EGFR e sottoposti a intervento chirurgico senza precedente chemioterapia neoadiuvante. La rimborsabilità di tale trattamento è prevista a breve.

NOTE 26) 38)

Il trattamento sistemico alla recidiva dopo trattamento radicale della malattia in stadio precoce o localmente avanzata, o nella malattia metastatica all'esordio è definito in relazione al sottotipo istologico e alla caratterizzazione molecolare ed è, dunque, soggetta a un'evoluzione dinamica che deve tenere conto della disponibilità di nuovi farmaci in trial clinico o mediante altre vie di accesso al farmaco, e alla possibilità di determinazione dei target molecolari.

La diagnostica molecolare per la ricerca delle alterazioni molecolari target e lo sviluppo di farmaci a bersaglio molecolare è in continua e dinamica evoluzione. La ricerca di meccanismi di resistenza acquisita ai farmaci utilizzati così come l'indicazione ad un trattamento a bersaglio molecolare con farmaci non rimborsati dal SSN deve essere discussa in ambito multidisciplinare e in relazione alla disponibilità dello specifico trattamento in trial clinici o in programmi di uso nominale.

#### Terapia della malattia recidiva o metastatica (istologia non-squamosa) non-oncogene addicted

##### Prima linea di trattamento

- Se PD-L1 TPS  $\geq$  50%: Pembrolizumab 200 mg dose flat d1 q3w o 400 mg q6w fino a progressione o tossicità inaccettabile (studio registrativo: 35 cicli)
- Se PD-L1 TPS < 50%: Pembrolizumab 200 mg dose flat d1 q3w + pemetrexed 500 mg/mq d1 q3w + carboplatino AUC5 o cisplatino 75 mg/mq d1 q3w per 4 cicli; in caso di controllo di malattia, possibile mantenimento con Pembrolizumab 200 mg dose flat d1 q3w + pemetrexed 500 mg/m<sup>2</sup> d1 q3w fino a progressione o tossicità inaccettabile (studio registrativo: 35 cicli)
- Cisplatino 75 mg/mq, d1 o Carboplatino AUC5 + Pemetrexed 500 mg/mq, d1; q3w; per 4-6 cicli
- Pemetrexed mantenimento, solo se eseguiti 4 cicli di induzione (regimi con o senza pemetrexed) nei quali la malattia non ha progredito immediatamente - 500 mg/mq, d1; q3w; (allegato 6)
- Bevacizumab 15mg/Kg, d1 + Carboplatino AUC 5-6, d1 + Paclitaxel 175-200 mg/mq, d1; q3w; per 4-6 cicli

- Bevacizumab 15mg/Kg, d1 + Carboplatino AUC 5-6, d1 + Paclitaxel 80 mg/mq, d1-8-15; q3w; per 4-6 cicli
- Bevacizumab 7.5-15 mg/Kg, d1 + Cisplatino 80 mg/mq, d1 + Gemcitabina 1000-1200 mg/mq, d1-8; q3w; per 4-6 cicli  
Bevacizumab (mantenimento) 7.5-15 mg/Kg, d1; q3w; fino a PD o tossicità inaccettabile
- Cisplatino 75-80 mg/mq, d1 + Gemcitabina 1000 mg/mq, d1-8; q3w; per 4-6 cicli
- Cisplatino 75-80 mg/mq, d1 + Vinorelbina 25-30 mg/mq, d1-8; q3w; per 4-6 cicli  
[Carboplatino AUC 4-6 al posto del Cisplatino per i pazienti non candidati a terapia con Cisplatino]
- Carboplatino AUC 5-6, d1 + Paclitaxel 175 mg/mq, d1; q3w; per 4-6 cicli
- Carboplatino AUC 5-6, d1 + Paclitaxel 80 mg/mq, d1-8-15; q3w; per 4-6 cicli
- Carboplatino AUC 2, d1qw + Paclitaxel 50 mg/mq d1 qw per 8-12 somministrazioni

In caso di pazienti unfit per cisplatino o carboplatino è possibile prescrivere un trattamento monochemioterapico con docetaxel, gemcitabina, vinorelbina secondo i regimi descritti nel seguente paragrafo

#### Seconda linea di trattamento e linee successive

- Docetaxel (trisettimanale) 75 mg/mq, d1; q3w; per 4-6 cicli
- Docetaxel (settimanale) 25-30 mg/mq, d1-8-15; q3w; per 4-6 cicli
- Docetaxel 75 mg/m<sup>2</sup> d1+ nintedanib 200 mg orally twice daily days 2–21, q3w fino a progressione o tossicità inaccettabile
- Pemetrexed (2° linea monoterapia) 500 mg/mq, d1; q3w; fino a PD o tossicità inaccettabile
- Gemcitabina 1000-1200 mg/mq, d1-8; q3w; per 4-6 cicli
- Vinorelbina 25-30 mg/mq, d1-8; q3w; per 4-6 cicli
- Vinorelbina per os 60-80 mg/mq, d1-8; q3w; per 4-6 cicli (il dosaggio settimanale totale è somministrabile anche suddiviso in 3 dosi: d1-3-5 e d8-10-12)

- Nivolumab ev, 240 mg dose flat q2w indipendentemente dal livello di espressione di PDL1
- Pembrolizumab 200 mg dose flat q3w o 400 mg dose flat q6w fino a progressione o tossicità inaccettabile (se PDL1 TPS  $\geq 1\%$ )
- Atezolizumab 840 mg d1q2w, 1200 mg d1 q3w, o 1680 mg d1q4w fino a progressione o tossicità inaccettabile indipendentemente dal livello di espressione di PDL1

Terapia della malattia recidiva o metastatica (istologia squamosa)

Prima linea di trattamento

- Se PD-L1 TPS  $\geq 50\%$ : Pembrolizumab 200 mg dose flat d1 q3w o 400 mg q6w fino a progressione o tossicità inaccettabile (studio registrativo: 35 cicli)
- Se PD-L1 TPS  $< 50\%$ : Pembrolizumab 200 mg dose flat d1 q3w + paclitaxel 200 mg/mq d1 q3w o nabpaclitaxel 100 mg/mq d 1,8,15 q3w+ carboplatino AUC6 q3w per 4 cicli; in caso di controllo di malattia, possibile mantenimento con Pembrolizumab 200 mg dose flat d1 q3w fino a progressione o tossicità inaccettabile (studio registrativo: 35 cicli)
- Cisplatino 75-80 mg/mq, d1 + Gemcitabina 1000 mg/mq, d1-8; q3w; per 4-6 cicli
- Cisplatino 75-80 mg/mq, d1 + Vinorelbina 25-30 mg/mq, d1-8; q3w; per 4-6 cicli
- [Carboplatino AUC 4-6 al posto del Cisplatino per i pazienti non candidati a terapia con Cisplatino]
- Carboplatino AUC 5-6, d1 + Paclitaxel 175 mg/mq, d1; q3w; per 4-6 cicli
- Carboplatino AUC 5-6, d1 + Paclitaxel 80 mg/mq, d1-8-15; q3w; per 4-6 cicli
- Carboplatino AUC 2, d1qw + Paclitaxel 50 mg/mq d1 qw per 8-12 somministrazioni

In caso di pazienti unfit per cisplatino o carboplatino è possibile prescrivere un trattamento monochemioterapico con docetaxel, gemcitabina, vinorelbina secondo i regimi descritti nel seguente paragrafo

## Seconda linea di trattamento

- Docetaxel (trisettimanale) 75 mg/mq, d1; q3w; per 4-6 cicli
- Docetaxel (settimanale) 25-30 mg/mq, d1-8-15; q3w; per 4-6 cicli
- Gemcitabina 1000-1200 mg/mq, d1-8; q3w; per 4-6 cicli
- Vinorelbina 25-30 mg/mq, d1-8; q3w; per 4-6 cicli
- Vinorelbina per os 60-80 mg/mq, d1-8; q3w; per 4-6 cicli (il dosaggio settimanale totale è somministrabile anche suddiviso in 3 dosi: d1-3-5 e d8-10-12)
- Nivolumab ev, 240 mg dose flat q2w indipendentemente dal livello di espressione di PDL1
- Pembrolizumab 200 mg dose flat q3w o 400 mg dose flat q6w fino a progressione o tossicità inaccettabile (se PDL1 TPS  $\geq$  1%)
- Atezolizumab 840 mg d1q2w, 1200 mg d1 q3w, o 1680 mg d1q4w fino a progressione o tossicità inaccettabile indipendentemente dal livello di espressione di PDL1

## Terapia della malattia metastatica (istologia non-squamosa o squamosa in caso di paziente non fumatore) oncogene-addicted

- Gefitinib 250 mg/die per os; q4w; continuativo fino a PD o tossicità inaccettabile (se mutazione attivante di EGFR)
- Erlotinib 150 mg/die per os; q4w; continuativo fino a PD o tossicità inaccettabile (se mutazione attivante di EGFR)
- Afatinib 40 mg/die per os; q4w; continuativo fino a PD o tossicità inaccettabile (se mutazione attivante di EGFR)
- Osimertinib 80 mg/die per os; q4w; continuativo fino a PD o tossicità inaccettabile (in prima linea: se mutazione sensibilizzante di EGFR; in pretrattato con TKI di prima o seconda generazione solo se presente mutazione di resistenza T790M esone 20)
- Crizotinib 250 mg x 2/die per os; q4w; continuativo fino a PD o tossicità inaccettabile (se riarrangiamento di ALK-EML4, in prima linea o pazienti pretrattati con chemioterapia; se riarrangiamento di ROS1)
- Entrectinib 600 mg/dei per Os; q4w; continuativo fino a PD o tossicità inaccettabile per il trattamento di pazienti adulti con carcinoma polmonare non a piccole cellule (NSCLC) in stadio avanzato ROS1-positivo non precedentemente trattati con inibitori di ROS1.
- Alectinib 600 mg (4 cpr da 150 mg) x 2/die per os; continuativo fino a PD o tossicità inaccettabile (se riarrangiamento di ALK-EML4, in prima linea per pazienti non trattati con ALK TKI o dopo precedente trattamento con crizotinib)

- Lorlatinib 100 mg/die per os; q4w; continuativo fino a PD o tossicità inaccettabile (se riarrangiamento di ALK-EML4, in seconda linea per pazienti pretrattati alectinib o ceritinib come terapia di prima linea con un inibitore della tirosin chinasi (TKI) ALK; oppure crizotinib e almeno un altro TKI ALK)
- Ceritinib 450 mg (3 cpr da 150 mg) x 1/die per os; continuativo fino a PD o tossicità inaccettabile (se riarrangiamento di ALK-EML4, in prima linea per pazienti non trattati con ALK TKI o dopo precedente trattamento con crizotinib)
- Brigatinib 90 mg 1 cpr/die per i primi 7 giorni e, successivamente, 1 cpr da 180 mg al giorno per os; continuativo fino a PD o tossicità inaccettabile (se riarrangiamento di ALK-EML4, in prima linea per pazienti non trattati con ALK TKI o dopo precedente trattamento con crizotinib)
- Dabrafenib 150 mg x2/die per os + Trametinib 2 mg/die per os q4w fino a progressione o tossicità inaccettabile (se mutazione V600E di BRAF)

Al momento della pubblicazione del presente aggiornamento sono disponibili diversi farmaci a bersaglio molecolare con diverse modalità di accesso (CNN, uso nominale) oltre che nell'ambito di trial clinici:

- Selpercatinib, se fusione o mutazione del gene RET
- Pralsetinib, se fusione o mutazione del gene RET
- Sotorasib, se mutazione G12C di KRAS
- Mobocertinib, se mutazione esone 20 di EGFR
- Amivantamab, se mutazione esone20 di EGFR

Nel prossimo futuro è attesa la rimborsabilità per alcuni di questi farmaci così come la disponibilità di accesso ad altri farmaci a bersaglio molecolare, tali indicazioni saranno oggetto di futuri aggiornamenti al presente documento.

#### NOTA 41)

Schemi di terapia sistemica neoadiuvante nel paziente con tumore di Pancoast resecabile:

- Carboplatino AUC2, d1 + Paclitaxel 45-50 mg/mq, o docetaxel 25-30 mg/mq d1; q1w; per 8 cicli, concomitante a RT. Eventualmente fatta precedere da 1 ciclo di induzione con Carboplatino AUC5-6, d1 + paclitaxel 175 mg/mq o docetaxel 75 mg/mq d1; q3w.
- Cisplatino 50 mg/mq d1, 8, 29, e 36; etoposide 50 mg/mq d 1-5, 29-33 concomitante a RT.

## ALLEGATO 7

### CURE SIMULTANEE

Le neoplasie polmonari rappresentano uno dei principali esempi di patologia oncologica nella quale le cure palliative, applicate precocemente nel percorso di cura, hanno dimostrato di essere in grado di aumentare la sopravvivenza dei pazienti, oltre alla loro qualità di vita [1].

Le Cure Simultanee sono una modalità di assistenza che consente di associare le cure palliative alle terapie antitumorali fin dalle fasi più precoci di malattia, integrando gli interventi dei medici palliativisti e del medico di medicina generale, con quelli dell'equipe specialistica oncologica che prende in carico il malato con cancro del polmone.

Idealmente, **tutti i pazienti con cancro del polmone avanzato (stadi IIIA-C e IV), indipendentemente dalla presenza di sintomi e dalle condizioni generali, dovrebbero effettuare:**

1. valutazione iniziale da parte del team di cure simultanee per l'individuazione dei bisogni assistenziali entro le 8 settimane dalla presa in carico oncologica;
2. rivalutazione da parte del team di cure simultanee ogni 8 settimane (o con frequenza maggiore in base alle richieste del paziente, alla valutazione dell'oncologo e al giudizio del palliativista).

La valutazione iniziale e le rivalutazioni successive dovrebbero essere indirizzate ai seguenti domini [1]:

<b>Comprensione della malattia Consapevolezza Condivisione</b>	Valutare il grado di comprensione della malattia e di consapevolezza della prognosi da parte del paziente e dei familiari/caregivers Offrire chiarimenti e condividere gli obiettivi del trattamento
<b>Controllo dei sintomi</b>	Indagare la presenza e l'impatto dei sintomi, con particolare riguardo a: <ul style="list-style-type: none"><li>• Dolore</li><li>• Sintomi respiratori (dispnea, tosse)</li><li>• <i>Fatigue</i> e disturbi del sonno</li><li>• Tono dell'umore (ansia, depressione, distress)</li><li>• Sintomi gastrointestinali (anoressia, calo ponderale, nausea, vomito, alterazioni dell'alvo)</li></ul>
<b>Empowerment del paziente</b>	Valutare l'attitudine del paziente e della famiglia/caregivers rispetto a: <ul style="list-style-type: none"><li>• DAT</li><li>• Eventuali decisioni sul fine vita</li></ul> Favorire un percorso decisionale graduale e condiviso
<b>Approccio alla malattia curabile ma non guaribile</b>	Valutazione della capacità del paziente e della famiglia/caregivers di affrontare una condizione di cronicità ed un orizzonte prognostico limitato (per quanto lungo)

Organizzazione e gestione del percorso di cura	Valutare/programmare: <ul style="list-style-type: none"> <li>• Successivi accessi/appuntamenti e loro periodicità</li> <li>• Necessità di consulenze specialistiche</li> <li>• Aggiornamento delle prescrizioni farmacologiche domiciliari</li> </ul>
--	---

Le cure simultanee vengono attivate con:

- contatto diretto dell'UO cure palliative;
- attivazione del percorso assistenziale tramite la Centrale Operativa Territoriale (COT) dell'ULSS ove il malato è domiciliato.

La transizione alle cure palliative esclusive dovrebbe avvenire in maniera condivisa e concordata tra gli oncologi responsabili del programma di cura, il team di cure simultanee, il paziente e la famiglia/caregiver, in presenza di:

- assenza di opzioni terapeutiche con un comprovato bilancio rischi/benefici favorevole;
- evidenza clinico-strumentale della inutilità delle terapie attive oncologiche;
- decisione del paziente di interrompere il trattamento oncologico attivo;
- limitazioni dell'autonomia del paziente con ECOG PS >2;
- condizione clinica e/o diffusione di malattia compatibile con sopravvivenza < a 3 mesi.
- 

Una presa in carico oncologica integrata deve oggi includere la valutazione e l'intervento sugli aspetti nutrizionali, psicologici e di attività fisica, che sono cruciali per la qualità di vita del paziente e per la tollerabilità dei trattamenti.

La malnutrizione proteico-calorica rappresenta una comorbidità frequentemente presente fin dalla diagnosi nei pazienti affetti da tumore del polmone e spesso aggravata dai trattamenti oncologici [2]. Un alterato stato di nutrizione, ed in particolare una riduzione della massa muscolare, si associa a una maggiore mortalità e a una più frequente necessità di sospendere i trattamenti oncologici attivi [3]. Da un punto di vista assistenziale, **si raccomanda lo screening nutrizionale utilizzando il Nutritional Risk Screening (NRS) 2002**, che può essere somministrato da personale sanitario non specializzato, a partire dalla diagnosi e ad intervalli regolari durante il percorso di cura; i pazienti a rischio nutrizionale ( $NRS \geq 3$ ) devono essere prontamente inviati al team nutrizionale di afferenza per una valutazione nutrizionale completa. Sulla base dell'esito della valutazione, il paziente potrà ricevere un intervento nutrizionale finalizzato a prevenire o correggere la malnutrizione, attraverso un *counseling* nutrizionale personalizzato, l'uso di supplementi nutrizionali orali e la nutrizione artificiale enterale o parenterale, totale o supplementare, in accordo con le attuali linee guida [4,5]. Nei pazienti affetti da tumore del polmone si rilevano elevati livelli di distress psicologico, in grado di compromettere la capacità di affrontare efficacemente la malattia, i suoi sintomi e il trattamento stesso [6]. Rilevare l'intensità di ansia, depressione e distress è fondamentale, in quanto il disagio psicologico che ne deriva, se non trattato, può incidere in modo significativo sui risultati clinici e sull'aderenza del



paziente alle cure [9,10]; oltre a migliorare il benessere emotivo e la salute mentale, le cure psicosociali hanno dimostrato di produrre una migliore gestione dei sintomi correlati alla malattia, degli effetti avversi del trattamento, come il dolore e la *fatigue* [11,12], con un conseguente miglioramento della qualità di vita e delle condizioni generali di salute [13]. In conformità con le attuali linee guida [7,8] **si raccomanda lo screening psicosociale mediante l'utilizzo del Termometro del Distress (TD, NCCN 2007)**, che può essere somministrato da un membro del team clinico (infermiere, medico oncologo, medico palliativista, psicologo), a partire dalla seconda visita e ad intervalli regolari durante il percorso di cura; per i pazienti con livelli di distress alti o moderati devono essere attivati tempestivamente i servizi specialistici (Psicologia Clinica o Psico-Oncologia) o le consulenze specialistiche (Psichiatria). L'esercizio fisico, infine, rappresenta un'importante strategia nelle diverse fasi di cura delle neoplasie polmonari. La fitness cardiorespiratoria e la forza muscolare si sono dimostrati fattori prognostici indipendenti sia in pazienti con stadio iniziale che avanzato di malattia [14,15] e la pratica di esercizio fisico è stata associata ad un incremento delle capacità salute-correlate (fitness cardiocircolatoria, forza e massa muscolare, capacità polmonare), ad una miglior gestione di alcuni sintomi (*fatigue*, disturbi del sonno, ansia e depressione) e ad un'ottimizzazione di alcuni domini di qualità della vita [16,17]. **Si raccomanda la somministrazione di uno screening motorio, utilizzando le domande proposte da Schmitz et al. [18]**, che può essere somministrato da personale sanitario non specializzato, a partire dalla diagnosi e ad intervalli regolari durante il percorso di cura; i pazienti che presentino livelli di attività fisica inferiori a quelli raccomandati dalle linee guida devono essere inviati al chinesiologo specialista.

Lo screening nutrizionale, psicosociale e motorio andrebbe idealmente effettuato nel contesto del reparto oncologico entro le 6-8 settimane dalla presa in carico del paziente, ma può essere (ove necessario) demandato in tutto o in parte al team di cure simultanee, a seconda dei contesti assistenziali.

<b>Screening Nutrizionale (NRS 2002)</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• NRS &lt;3: rivalutazione ad intervalli regolari.</li> <li>• NRS ≥3: valutazione nutrizionale completa.</li> </ul>
<b>Screening Psicologico (TD, NCCN 2007)</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• TD &gt;4 (distress moderato [TD 5-7] o severo [TD&gt;7]): valutazione psico-oncologica di approfondimento.</li> <li>• TD&lt;4 (distress lieve): rivalutazione periodica.</li> <li>• TD=0 (nessuna evidenza di distress): rivalutazione periodica.</li> </ul>
<b>Valutazione dei livelli di attività fisica (Schmitz 2019)</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Frequenza settimanale attività aerobica ≥3 e frequenza settimanale attività di forza ≥2: rivalutazione periodica.</li> <li>• Frequenza settimanale attività aerobica &lt;3 e frequenza settimanale attività di forza &lt;2: valutazione motoria completa.</li> </ul>

## NRS-2002

1	Il BMI è < 20,5?	SI	NO
2	Il paziente ha perso peso negli ultimi 3 mesi?	SI	NO
3	Il paziente ha ridotto gli introiti alimentari nell'ultima settimana?	SI	NO
4	Il paziente presenta una patologia acuta grave?	SI	NO

Se la risposta è SI ad almeno una delle domande è necessaria una valutazione nutrizionale completa.

ALTERATO STATO NUTRIZIONALE		GRAVITÀ DELLA PATOLOGIA (≈ aumento dei fabbisogni)	
Assente Score 0	Stato nutrizionale normale	Assente Score 0	Fabbisogni nutrizionali normali
Lieve Score 1	Perdita di peso >5 % in 3 mesi oppure Introiti alimentari tra 50-75% dei normali fabbisogni nelle settimane precedenti	Lieve Score 1	Traumi con fratture Paziente cronico, in particolare con complicazioni acute: cirrosi, COPD, Emodialisi cronica, diabete, oncologia
Moderato Score 2	Perdita di peso >5 % in 2 mesi oppure BMI 18,5-20 + alterate cond. generali oppure Introiti alimentari tra 25-50% dei normali fabbisogni nelle settimane precedenti	Moderato Score 2	Chirurgia addominale maggiore  Ictus  Polmoniti gravi, onco-ematologia
Grave Score 3	Perdita di peso >5 % in 1 mese (>15% in 3 mesi) oppure BMI < 18,5 + alterate cond. generali oppure Introiti alimentari tra 0-25% dei normali fabbisogni nelle settimane precedenti	Grave Score 3	Trauma cranico  Trapianto di midollo  Pazienti della terapia intensiva (APACHE > 10)
Score:		+ Score:	
		= Score totale:	
Età se ≥ 70 anni aggiungere 1 score allo score totale; Score corretto per età =			

# TERMOMETRO DEL DISTRESS

National Comprehensive Cancer Network, Practice Guidelines in Oncology, v.1.2007

La preghiamo di cerchiare il numero da 0 a 10 che meglio descrive la quantità di disagio emotivo che ha provato in quest'ultima settimana, oggi compreso.



10 = Massimo disagio emotivo  
(Massimo distress)

0 = Nessun disagio emotivo  
(Nessun distress)

La preghiamo di indicare con una crocetta quali, tra le seguenti voci, sono state un problema o una causa di disagio nell'ultima settimana, oggi compreso.

## PROBLEMI PRATICI

- ☐ nella cura dei figli
- ☐ di alloggio
- ☐ economici
- ☐ scolastici/lavorativi
- ☐ di trasporto

## PROBLEMI RELAZIONALI

- ☐ nel rapporto con il partner
- ☐ nel rapporto con i figli
- ☐ nel rapporto con altri

## PROBLEMI EMOZIONALI

- ☐ depressione
- ☐ paure
- ☐ nervosismo
- ☐ tristezza
- ☐ preoccupazione
- ☐ perdita di interessi nelle usuali attività

## ASPETTI SPIRITUALI

- ☐ Problemi inerenti la propria fede o gli aspetti spirituali (ad es. il senso dell'esistenza)

☐ Altro (Specificare) \_\_\_\_\_

## PROBLEMI FISICI

- ☐ problemi di sonno
- ☐ dolore
- ☐ problemi a lavarsi/vestirsi
- ☐ nausea
- ☐ senso di fatica e stanchezza
- ☐ problemi a muoversi
- ☐ problemi respiratori
- ☐ ulcere alla bocca
- ☐ problemi ad alimentarsi
- ☐ difficoltà a digerire
- ☐ stipsi
- ☐ disturbi della minzione
- ☐ febbre
- ☐ secchezza della cute, prurito
- ☐ naso chiuso, senso di secchezza
- ☐ formicolio alle mani o ai piedi
- ☐ senso di gonfiore
- ☐ problemi sessuali
- ☐ diarrea
- ☐ problemi di memoria o di concentrazione
- ☐ problemi su come ci si vede o come si appare

Cognome Nome \_\_\_\_\_ Data \_\_\_\_\_

*Valutazione della quantità di esercizio fisico*

---

1. Durante **l'ultima settimana** quanti giorni ha praticato attività fisica ad un'intensità in cui cuore e respiro erano più alti del normale, per almeno 30 minuti?

Numero volte a settimana \_\_\_\_\_

---

2. Durante **l'ultima settimana** quanti giorni ha praticato attività fisica per incrementare la forza muscolare, come ad esempio sollevare dei pesi?

Numero volte a settimana \_\_\_\_\_

---

## **ALLEGATO 8**

### **SUPPORTO PSICOLOGICO**

Il tumore polmonare presenta una serie di conseguenze psicologiche e sociali, la cui gestione richiede un adeguato supporto psiconcologico. Infatti, l'evidenza scientifica indica come il distress psicologico, che spesso si manifesta con sintomi ansiosi e depressivi, può rappresentare per i pazienti affetti da cancro al polmone un indicatore prognostico di peggiori risultati clinici e in termini di sopravvivenza. Inoltre, nei pazienti con tumore polmonare si riscontrano maggiori livelli di criticità psicologiche (stigma legato alla malattia, angoscia, disperazione, tendenza all'isolamento, etc.) rispetto a pazienti con altre tipologie di cancro.

Si indica l'opportunità della rilevazione del distress psicologico, mediante apposito strumento (es. DT-Distress Thermometer), all'inizio dell'iter diagnostico-terapeutico e lungo il percorso di malattia; in caso di necessità si prevede l'invio al servizio di psiconcologia.

Le fasi particolarmente critiche dal punto di vista psicologico risultano essere le seguenti:

- fase diagnostica: comunicazione della diagnosi, condivisione del piano terapeutico e processo di decision-making;
- fase terapeutica: adattamento alle opzioni terapeutiche e agli effetti collaterali e relativo impatto sul benessere psicologico e sulla qualità di vita;
- fase di post-trattamento: gestione della "fear of recurrence" (paura della recidiva) e delle conseguenze fisiche e psichiche della malattia e dei trattamenti;
- fase di survivorship: recupero della traiettoria di vita, riabilitazione psico-sociale e lavorativa;
- fase di recidiva: gestione del distress emotivo correlato alla progressione della malattia;
- fase avanzata e/o terminale: gestione del distress emotivo correlato alle tematiche esistenziali (angoscia di morte).

Tutti i pazienti affetti da tumore polmonare dovrebbero ricevere un'adeguata educazione nella gestione dei loro bisogni di salute, inclusi i bisogni psicologici e sociali (NCSI, 2015).

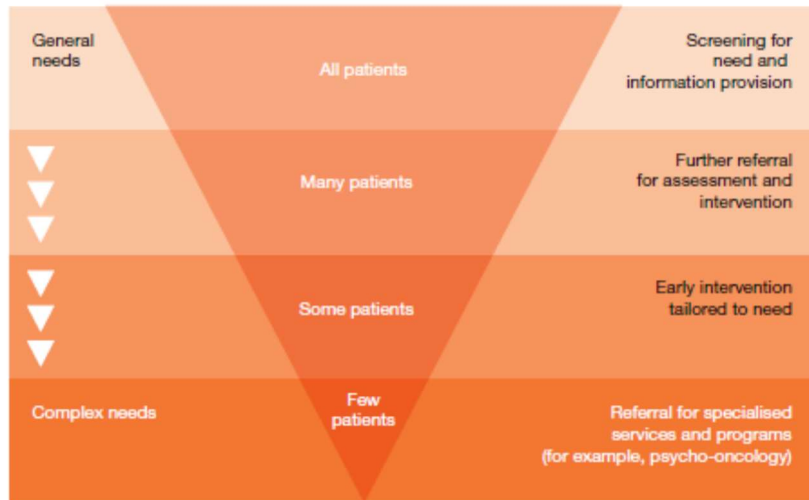
Il supporto psiconcologico deve essere garantito a tutti i pazienti, così come anche ai familiari/caregivers, con particolare attenzione ai figli minori.

In caso di problematiche psicopatologiche, lo psiconcologo confrontandosi con l'oncologo di riferimento provvede alla opportuna segnalazione al consulente psichiatra o ai preposti servizi territoriali di salute mentale.

Ruolo cruciale dello psiconcologo è anche la supervisione degli aspetti comunicativo-relazionali all'interno del team multidisciplinare, così come la promozione di attività sociali in collaborazione ed integrazione con le associazioni di volontariato, secondo modelli organizzativi e ruoli concordati con le rispettive Unità.

Fitch's (2000) model of supportive care (Figure 1) recognises the variety and level of intervention required at each critical point as well as the need to be specific to the individual. The model targets the type and level of intervention required to meet patients' supportive care needs.

Figure 1: The tiered approach



## INDICATORI

NOME	FASE/EPISODIO	FONTE	BENCHMARK	SIGNIFICATO
1. % pazienti operati con visita pneumologica	Diagnosi	Parere degli esperti	100% dei pz	Appropriatezza del percorso
2. Tempo di attesa intervento chirurgico a partire dal completamento dell'idoneità funzionale (visita anestesiológica)	Trattamento chirurgico	Linee guida regionali	30 giorni	Qualità del percorso
3. Numero di resezioni maggiori / anno (pneumotomia)	Trattamento chirurgico	Letteratura	80 casi	Volumi minimi a garanzia dell'outcome
4. % di pazienti riferiti al meeting multidisciplinare	Programmazione iter diagnostico terapeutico	Letteratura	50 % dei pz	Appropriatezza della diagnosi e cura
5. % mortalità entro 30 giorni dall'intervento	Trattamento chirurgico	Parere degli esperti	< 5 %	Qualità del primo intervento
6. Durata media degenza dopo primo intervento	Trattamento chirurgico	Parere degli esperti	7 giorni	Qualità del primo intervento
7. Tempo tra la prima visita pneumologica e la prima visita oncologica	Trattamento medico	Parere degli esperti	28 giorni	Misura il tempo tra il primo punto d'accesso e la visita oncologica
8. Intervallo temporale tra refertazione istologica e refertazione molecolare nei tumori analizzati con tecniche molecolari	Programmazione iter diagnostico terapeutico	AIOM/SIAPEC	< 10 giorni	Accesso alle cure
9. Numero di stazioni linfonodale asportate radicalmente (si intende linfadenectomia radicale e non sampling)	Trattamento chirurgico	Parere degli esperti	≥ 4	
10. % pz in cure palliative domiciliari nei 90 giorni antecedenti al decesso	Trattamento PalliativoPalliativo	Documento AIOM cure simultanee	> 70%	Appropriatezza delle cure nella fase avanzata della malattia
11. % pz sottoposti ad intervento chirurgico nei 30 giorni antecedenti al decesso	Trattamento PalliativoPalliativo	Letteratura documento regionale	Audit regionale 2013 <10% dei pazienti	Appropriatezza delle cure e del setting di assistenza nel fine vita
12. % di pz che hanno ricevuto chemioterapia nei 30 giorni prima del decesso	Trattamento PalliativoPalliativo	Letteratura documento regionale	Audit regionale 2013 < 10% dei pazienti	Appropriatezza delle cure a fine vita
13. Tempo tra l'intervento chirurgico e la diagnosi anatomopatologica	Programmazione iter diagnostico terapeutico	Parere degli esperti	< 20 giorni	Accesso alle cure
14. Percentuale di pazienti che hanno avuto consulenza MTB (91.35.6) e successiva profilazione molecolare estesa_MTB (91.29.4, 23 ripetizioni) o la profilazione molecolare oncologica_MTB (91.29.4 19 ripetizioni)	Trattamento medico	Documento Regionale MTB	Osservazionale	Accesso alle cure



## RACCOMANDAZIONI ROV

Le sperimentazioni cliniche, oggi più mai, rappresentano un elemento chiave nel processo di sviluppo dei farmaci garantendo un “valore” misurabile in dimensioni diverse e sotto prospettive multiple. L’aspetto multidimensionale è dettato dalla presenza di più attori coinvolti (*stakeholders*), tra cui i pazienti, il Sistema Sanitario Nazionale (SSN) e i suoi operatori, i cittadini più in generale e la stessa industria farmaceutica. Ognuno di loro misura il valore di una sperimentazione clinica in modo diverso, puntando agli aspetti della sicurezza, dell’efficacia clinica e dell’impatto economico e organizzativo che questa ha nella propria sfera di interesse. L’implementazione dell’attività di sperimentazione clinica nell’ambito della ROV ha il suo *primum movens* nella convinzione che “la ricerca traslazionale e clinica rappresenti la forma più alta di assistenza al paziente e andrebbe perseguita come modalità preferenziale di erogazione dell’assistenza in tutti i casi in cui ciò è possibile”. Dal punto di vista del paziente, l’inserimento del percorso di diagnosi e trattamento all’interno di una sperimentazione clinica rappresenta una garanzia di ricevere la massima qualità di assistenza, con un’informazione più che mai completa e tracciabile, tempistiche certe e predefinite, percorsi preferenziali, monitoraggio assiduo, assoluta tracciabilità di tutte le procedure e di tutti i dati raccolti, continua revisione esterna dell’aderenza al protocollo diagnostico e/o terapeutico e della qualità dei dati prodotti; più in generale, la partecipazione ad una sperimentazione clinica rappresenta una garanzia di ricevere trattamenti innovativi, prima che essi siano disponibili per tutta la popolazione, e di vedere protetta la sicurezza del paziente e dei suoi dati, come enunciato nella dichiarazione di Helsinki:

E', pertanto, ferma convinzione della ROV che l'opzione di partecipare ad una sperimentazione clinica, tra le numerose disponibili nei Centri ad essa afferenti (<https://salute.regione.veneto.it/web/rov/studi-clinici-in-corso>.), debba essere offerta, ove possibile, a tutti i pazienti affetti da NSCLC, in qualunque fase della loro malattia ed in stretta collaborazione tra i diversi Centri della Rete.

## TRATTAMENTO DEL NSCLC

### ➤ **Trattamento del NSCLC in I linea (Raccomandazione 26 - Decreto n. 68 del 8 luglio 2019)**

- Pembrolizumab nel trattamento di I linea del NSCLC metastatico in adulti il cui tumore esprime PD-L1 con tumour proportion score (TPS)≥50%, in assenza di tumore positivo per mutazione EGFR o per ALK: POSITIVA FORTE

### ➤ **Trattamento del NSCLC in linee successive alla prima (Raccomandazione 27 - Decreto n. 69 del 8 luglio 2019)**

- Atezolizumab nel trattamento in monoterapia di pazienti adulti affetti da NSCLC localmente avanzato o metastatico precedentemente sottoposti a chemioterapia. Prima di essere trattati con atezolizumab, i pazienti con mutazioni attivanti l’EGFR o con tumori ALK+ devono essere sottoposti anche ad una terapia a bersaglio molecolare: POSITIVA DEBOLE
- Nivolumab nel trattamento del NSCLC localmente avanzato o metastatico in adulti dopo una precedente chemioterapia: POSITIVA DEBOLE
- Pembrolizumab nel trattamento del NSCLC localmente avanzato o metastatico in adulti il cui tumore esprime PD-L1 con TPS≥1% e che hanno ricevuto almeno un trattamento chemioterapico. I pazienti con tumore positivo per mutazione EGFR o per ALK devono anche aver ricevuto una terapia mirata prima di ricevere Keytruda: POSITIVA DEBOLE

- Nintedanib , in associazione con Docetaxel, nel trattamento di pazienti adulti con NSCLC localmente avanzato, metastatico o localmente ricorrente con istologia adenocarcinoma dopo chemioterapia di I linea: NEGATIVA DEBOLE

#### **TRATTAMENTO DEL NSCLC ALK+**

##### **➤ I linea (Raccomandazione 31 - Decreto n. 80 del 4 aprile 2020)**

- Alectinib nel trattamento in monoterapia di I linea di pazienti adulti affetti da NSCLC ALK+ in stadio avanzato: POSITIVA FORTE
- Crizotinib nel trattamento in monoterapia di I linea di pazienti adulti affetti da NSCLC ALK+ in stadio avanzato: NEGATIVA DEBOLE
- Ceritinib nel trattamento in monoterapia di I linea di pazienti adulti affetti da NSCLC ALK+: NEGATIVA DEBOLE

##### **➤ II linea (Raccomandazione 32 – Decreto n. 81 del 4 aprile 2020)**

- Alectinib nel trattamento in monoterapia di pazienti adulti affetti da NSCLC ALK+ in stadio avanzato precedentemente trattati con crizotinib: POSITIVA DEBOLE
- Ceritinib nel trattamento in monoterapia di pazienti adulti affetti da NSCLC ALK+ in stadio avanzato precedentemente trattati con crizotinib: POSITIVA DEBOLE

#### **TRATTAMENTO DEL NSCLC CON MUTAZIONI ATTIVANTI L'EGFR (Raccomandazione 33 – Decreto n. 82 del 4 aprile 2020)**

- Osimertinib nel trattamento di I linea, in monoterapia, di pazienti adulti con carcinoma polmonare non a piccole cellule (NSCLC) localmente avanzato/metastatico con mutazioni attivanti l'EGFR: POSITIVA FORTE
- Osimertinib, nel trattamento di pazienti adulti con NSCLC localmente avanzato o metastatico positivo alla mutazione T790 di EGFR: POSITIVA DEBOLE

## Riferimenti bibliografici

- Gion M., Trevisiol C., Rainato G., Fabricio A.S.C. Marcatori Circolanti in Oncologia: Guida all'Uso Clinico Appropriato. I Quaderni di Monitor, Agenzia Nazionale per i Servizi Sanitari Regionali, Roma, 2016.
- Naidich DP, Bankier AA, MacMahon H et al. Recommendations for the management of subsolid pulmonary nodules detected at CT: a statement from the Fleischner Society. *Radiology* 2013; 266:304-317.
- Bezjak A, et al. Safety and Efficacy of a Five-Fraction Stereotactic Body Radiotherapy Schedule for Centrally Located Non-Small-Cell Lung Cancer: NRG Oncology/RTOG 0813 Trial. *J Clin Oncol.* 2019 ;37(15):1316-1325. doi: 10.1200/JCO.18.00622.
- Hui Z, Men Y, Hu C, Kang J, Sun X, Bi N, Zhou Z, Liang J, Lv J, Feng Q, Xiao Z, Chen D, Wang Y, Li J, Wang J, Gao S, Wang L, He J. Effect of Postoperative Radiotherapy for Patients With pIIIA-N2 Non-Small Cell Lung Cancer After Complete Resection and Adjuvant Chemotherapy: The Phase 3 PORT-C Randomized Clinical Trial. *JAMA Oncol.* 2021 Jun 24:e211910. doi: 10.1001/jamaoncol.2021.1910. Epub ahead of print. PMID: 34165501; PMCID: PMC8227450
- Le Pechoux C, Pourel N, Barlesi F, et al , LBA3\_PR An international randomized trial, comparing post-operative conformal radiotherapy (PORT) to no PORT, in patients with completely resected non-small cell lung cancer (NSCLC) and mediastinal N2 involvement. Primary end-point analysis of Lung ART (IFCT-0503, UK NCRI, SAKK) NCT00410683. *Ann Oncol.* 2020;31S:ESMO
- Dingemans AC, Hendriks LEL, Berghmans T, Levy A, Hasan B, Faivre-Finn C, Giaj-Levra M, Giaj-Levra N, Girard N, Greillier L, Lantuéjoul S, Edwards J, O'Brien M, Reck M, Smit EF, Van Schil P, Postmus PE, Ramella S, Lievens Y, Gaga M, Peled N, Scagliotti GV, Senan S, Paz-Ares L, Guckenberger M, McDonald F, Ekman S, Cufer T, Gietema H, Infante M, Dziadziuszko R, Peters S, Porta RR, Vansteenkiste J, Doooms C, de Ruysscher D, Besse B, Novello S. Definition of Synchronous Oligometastatic Non-Small Cell Lung Cancer-A Consensus Report. *J Thorac Oncol.* 2019 Dec;14(12):2109-2119. doi: 10.1016/j.jtho.2019.07.025. Epub 2019 Aug 6. PMID: 31398540.
- Guideline for the Acquisition and Preparation of Conventional and Endobronchial Ultrasound Guided transbronchial Needle Aspiration Specimens for the Diagnosis and Molecular Testing of Patients with known Suspected Lung Cancer. *Respiration* 2014
- Pennell NA, Arcila ME, Gandara DR, West H., Biomarker Testing for Patients With Advanced Non-Small Cell Lung Cancer: Real-World Issues and Tough Choices. *Am Soc Clin Oncol Educ Book.* 2019 Jan; 39:531-542

- F. Mosele, J. Remon, J. Mateo, C. B. Westphalen, F. Barlesi, M. P. Lolkema, N. Normanno, A. Scarpa, M. Robson, F. Meric-Bernstam, N. Wagle, A. Stenzinger, J. Bonastre, A. Bayle, S. Michiels, I. Bièche, E. Rouleau, S. Jezdic, J-Y. Douillard, J. S. Reis-Filho, R. Dienstmann & F. André, Recommendations for the use of next-generation sequencing (NGS) for patients with metastatic cancers: a report from the ESMO Precision Medicine Working Group, Volume 31, Issue 11 , 2020, Annals of Oncology
- Il laboratorio di patologia molecolare diagnostica in anatomia patologica, Raccomandazioni PMMP 2016
- Martini M and Melamed MR (1975). Multiple primary lung cancers. J Thorac Cardiovasc Surg 70(4):606-612;
- Rami Porta R, Ball D, Crowley J, Giroux DJ, Jett J, Travis WD, Tsuboi M, Vallieres E and Goldstraw P (2007). The IASLC Lung Cancer Staging Project: proposals for the revision of the T descriptors in the forthcoming (seventh) edition of the TNM classification for lung cancer. J Thorac Oncol 2(7):593-602
- Girard N, Deshpande C and Lau C et al (2009). Comprehensive histologic assessment helps to differentiate multiple lung primary non small cell carcinomas from metastases. Am J SurgPathol 33:1752-1764).
- Wang X, Wang M, MacLennan GT, et al. Evidence for common clonal origin of multifocal lung cancers. J Natl Cancer Inst. 2009;101:560–570
- Detterbeck FC, Boffa DJ, Kim AW, Tanoue LT. The Eighth Edition Lung Cancer Stage Classification. Chest. 2017 Jan;151(1):193-203
- Gabor S, Renner H, Popper H, Anegg U, Sankin O, Matzi V, Lindenmann J and SmolleJüttner FM (2004). Invasion of blood vessels as significant prognostic factor in radically resected T1-3N0M0 non-small-cell lung cancer. European Journal of Cardio-Thoracic Surgery 25(3):439–442;
- Miyoshi K, Moriyama S, Kunitomo T and Nawa S (2009). Prognostic impact of intratumoral vessel invasion in completely resected pathologic stage I non-small cell lung cancer. Journal of Thoracic and CardiovascularSurgery 137(2):429–434
- Travis WD, Dacic S, Wistuba I, Sholl L, Adusumilli P, Bubendorf L, Bunn P, Cascone T, Chaft J, Chen G, Chou TY, Cooper W, Erasmus JJ, Ferreira CG, Goo JM, Heymach J, Hirsch FR, Horinouchi H, Kerr K, Kris M, Jain D, Kim YT, Lopez-Rios F, Lu S, Mitsudomi T, Moreira A, Motoi N, Nicholson AG, Oliveira R, Papotti M, Pastorino U, Paz-Ares L, Pelosi G, Poleri C, Provencio M, Roden AC, Scagliotti G, Swisher SG, Thunnissen E, Tsao MS, Vansteenkiste J, Weder W, Yatabe Y. IASLC Multidisciplinary Recommendations for Pathologic Assessment of Lung Cancer Resection Specimens After Neoadjuvant Therapy. J Thorac Oncol. 2020 May;15(5):709-740
- Arch Pathol Lab Med – Vol 142, March 2018
- Temel JS, Greer JA, Muzikansky A, et al. Early palliative care for patients with metastatic non-small-cell lung cancer. N Engl J Med. 2010 Aug 19;363(8):733-42.

- Trestini I, Gkountakos A, Carbognin L, et al. Muscle derangement and alteration of the nutritional machinery in NSCLC. *Crit Rev Oncol Hematol*. 2019 Sep;141:43-53.
- Mele MC, Rinninella E, Cintoni M et al. Nutritional Support in Lung Cancer Patients: The State of the Art. *Clin Lung Cancer*. 2020 Oct 21:S1525-7304(20)30310-7.
- Arends J, Bachmann P, Baracos V, et al. JCESPEN guidelines on nutrition in cancer patients..*Clin Nutr*. 2017 Feb;36(1):11-48.
- Caccialanza R, Pedrazzoli P, Cereda E, et al. Nutritional Support in Cancer Patients: A Position Paper from the Italian Society of Medical Oncology (AIOM) and the Italian Society of Artificial Nutrition and Metabolism (SINPE)..*J Cancer*. 2016 Jan 1;7(2):131-5.
- Mitchell AJ. Screening for cancer-related distress: when is implementation successful and when is it unsuccessful? *Acta Oncol*. 2013 Feb;52(2):216-24.
- Andersen BL, Valentine TR, Lo SB, Carbone DP, Presley CJ, Shields PG. Newly diagnosed patients with advanced non-small cell lung cancer: A clinical description of those with moderate to severe depressive symptoms. *Lung Cancer*. 2020 Jul;145:195-204.
- Looijmans M, van Manen AS, Traa MJ, et al. J. Psychosocial consequences of diagnosis and treatment of lung cancer and evaluation of the need for a lung cancer specific instrument using focus group methodology. *Support Care Cancer*. 2018 Dec;26(12):4177-4185.
- Andrykowski MA, Manne SL. Are psychological interventions effective and accepted by cancer patients? I—Standards and levels of evidence. *Ann Behav Med*. 2006;32:93-7.
- Jacobsen PB, Holland JC, Steensma DP. Caring for the whole patient: the science of psychosocial care. *J Clin Oncol*. 2012;30:1151-3.
- Passalacqua R, Annunziata MA, Borreani C, et al. Feasibility of a quality improvement strategy integrating psychosocial care into 28 medical cancer centers (HuCare project). *Support Care Cancer*. 2016 Jan;24(1):147-55.
- Kilgour RD, Vigano A, Trutschnigg B, Lucar E, Borod M, Morais JA. Handgrip strength predicts survival and is associated with markers of clinical and functional outcomes in advanced cancer patients. *Support Care Cancer*. 2013 Dec;21(12):3261-70. doi: 10.1007/s00520-013-1894-4. Epub 2013 Jul 20. PMID: 23872952.
- Jones LW, Watson D, Herndon JE 2nd, et al. Peak oxygen consumption and long-term all-cause mortality in nonsmall cell lung cancer. *Cancer*. 2010;116(20):4825-4832. doi:10.1002/cncr.25396.

- Avancini A, Sartori G, Gkoutakos A, Casali M, Trestini I, Tregnago D, Bria E, Jones LW, Milella M, Lanza M, Pilotto S. Physical Activity and Exercise in Lung Cancer Care: Will Promises Be Fulfilled? *Oncologist*. 2019 Nov 26;theoncologist.2019-0463. doi: 10.1634/theoncologist.2019-0463. Epub ahead of print. PMID: 31771988.
- Campbell KL, Winters-Stone KM, Wiskemann J, May AM, Schwartz AL, Courneya KS, Zucker DS, Matthews CE, Ligibel JA, Gerber LH, Morris GS, Patel AV, Hue TF, Perna FM, Schmitz KH. Exercise Guidelines for Cancer Survivors: Consensus Statement from International Multidisciplinary Roundtable. *Med Sci Sports Exerc*. 2019 Nov;51(11):2375-2390. doi: 10.1249/MSS.0000000000002116. PMID: 31626055.
- Schmitz KH, Campbell AM, Stuiver MM, Pinto BM, Schwartz AL, Morris GS, Ligibel JA, Chevillat A, Galvão DA, Alfano CM, Patel AV, Hue T, Gerber LH, Sallis R, Gusani NJ, Stout NL, Chan L, Flowers F, Doyle C, Helmrich S, Bain W, Sokolof J, Winters-Stone KM, Campbell KL, Matthews CE. Exercise is medicine in oncology: Engaging clinicians to help patients move through cancer. *CA Cancer J Clin*. 2019 Nov;69(6):468-484. doi: 10.3322/caac.21579. Epub 2019 Oct 16. PMID: 31617590.
- Optimal care pathway for people with lung cancer, 2014 (<https://www.cancer.org.au/assets/pdf/lung-cancer-optimal-cancer-care-pathway>)
- Otty Z, et al. Optimal Care Pathways for People with Lung Cancer- a Scoping Review of the Literature. *International Journal of Integrated Care*, 2020; 20(3): 14, 1–9. DOI: <https://doi.org/10.5334/ijic.5438>
- Looijman M et al. Psychosocial consequences of diagnosis and treatment of lung cancer and evaluation of the need for a lung cancer specific instrument using focus group methodology. *Supportive Care in Cancer* (2018) 26:4177–4185 <https://doi.org/10.1007/s00520-018-4291-1>.
- Lehto RH. Psychosocial challenges for patients with advanced lung cancer: interventions to improve well-being. *Lung Cancer: Targets and Therapy* 2017;8 79–90. DOI: 10.2147/LCTT.S120215.
- National Cancer Survivorship Initiative (NCSI) 2015, Stratified Pathways of Care, NHS England, viewed March 2015, <<http://www.ncsi.org.uk/what-we-are-doing/risk-stratifiedpathways-of-care/>>.

