



# REGIONE DEL VENETO

giunta regionale

DECRETO N. **153** DEL **28 DIC. 2017**

OGGETTO: Approvazione del Percorso Diagnostico Terapeutico Assistenziale (PDTA) per i pazienti affetti da tumore del polmone.

NOTE PER LA TRASPARENZA:

Con il presente provvedimento, si approva il Percorso Diagnostico Terapeutico Assistenziale (PDTA) per la diagnosi e cura dei pazienti affetti da tumore del polmone, elaborato dalla Rete Oncologica Veneta.

IL DIRETTORE GENERALE

DELL'AREA SANITA' E SOCIALE

VISTA la Legge Regionale 29 giugno 2012 n. 23 di approvazione del Piano Socio Sanitario Regionale (PSSR) 2012-2016, secondo la quale le reti cliniche integrate con il territorio devono rispondere a due principi cardine garantendo a tutti i cittadini del Veneto una uguale ed uniforme accessibilità alle migliori cure sanitarie, nel luogo e con una tempistica adeguati, e garantendo allo stesso tempo la sicurezza delle prestazioni al paziente, strettamente correlata all'expertise clinica e ad una appropriata organizzazione;

VISTA la Delibera della Giunta Regionale n. 2067 del 19 novembre 2013 che, nell'attuare il dettato del Piano Socio Sanitario Regionale 2012-2016, ha istituito la Rete Oncologica Veneta attribuendo all'Istituto Oncologico Veneto IOV-IRCCS il ruolo di centro Hub per il coordinamento, in stretta sintonia con le Aziende Ospedaliere di Padova e Verona, delle attività di alta specializzazione ed eccellenza e per altre attività condotte per conto delle Aziende ULSS del territorio;

CONSIDERATO che tra i compiti della Rete Oncologica Veneta rientrano la definizione e la condivisione dei Percorsi Diagnostici Terapeutici Assistenziali (PDTA) per i vari tipi di tumore, nonché l'attivazione dei sistemi di verifica e degli indicatori per il monitoraggio dell'appropriatezza di percorsi di cura e del trattamento oncologico, orientati alla qualità e alla sicurezza del paziente;

CONSIDERATO, altresì, che in adempimento alle disposizioni di cui alla DGR n. 2067/2013, la Rete Oncologica Veneta ha attivato un gruppo di lavoro per la definizione di un PDTA per i pazienti affetti da tumore al polmone non a piccole cellule (NSCLC) che considerasse da un lato le caratteristiche biologiche del tumore e dall'altro i bisogni del singolo paziente per ottenere la migliore sopravvivenza e qualità di vita dell'individuo;

RITENUTO, pertanto, necessario procedere all'approvazione del Percorso Diagnostico Terapeutico Assistenziale (PDTA) per i pazienti affetti da tumore del polmone, che costituisce l'**Allegato A** parte integrante e sostanziale del presente provvedimento;

RILEVATO, infine, che il PDTA di cui all'**Allegato A** può essere oggetto degli eventuali aggiornamenti che si renderanno opportuni alla luce di nuove acquisizioni in tema di diagnosi e trattamento;

DECRETA

1. di considerare le premesse quali parti integranti e sostanziali del presente provvedimento;
2. di approvare il Percorso Diagnostico Terapeutico Assistenziale (PDTA) per i pazienti affetti da tumore del polmone, di cui all'**Allegato A**, che costituisce parte integrante e sostanziale del presente atto;
3. di incaricare la Direzione Programmazione Sanitaria del monitoraggio in ordine al rispetto del PDTA di cui al precedente punto;
4. di dare atto che il presente decreto non comporta spesa a carico del bilancio;
5. di disporre la pubblicazione del presente atto nel Bollettino Ufficiale della Regione Veneto.



Dr. Domenico Mantoan



REGIONE DEL VENETO

giunta regionale

153

Allegato A al Decreto n.

del

28 DIC. 2017

pag. 1/77



Rete Oncologica Veneta  
Riviera Venezia 2017/18

Coordinatore

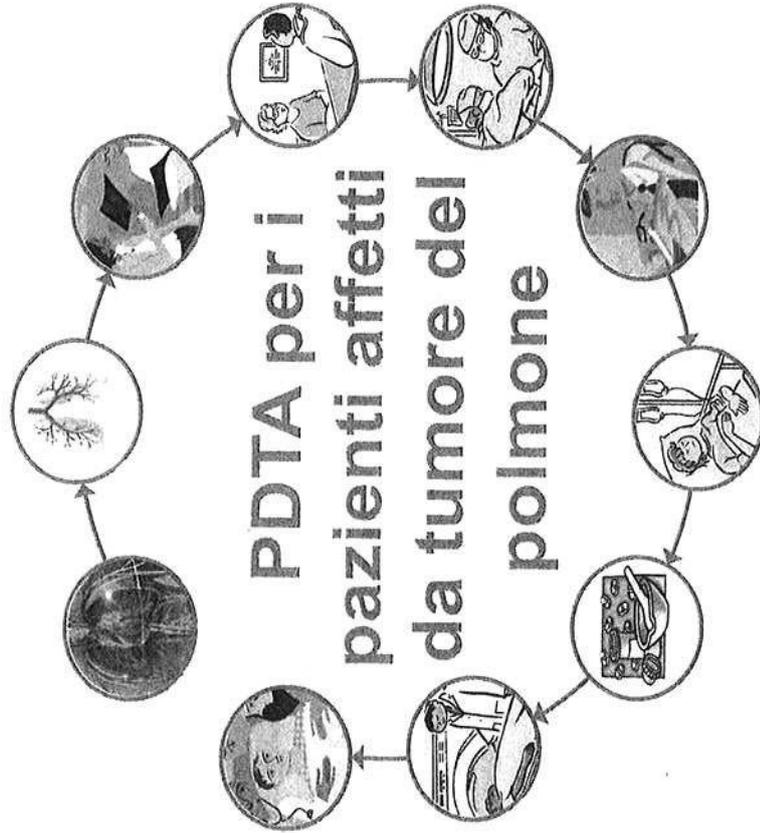
PIERFRANCO CONTE

Coordinamento Tecnico-Scientifico

ALBERTO BORTOLAMI

Coordinamento Organizzativo

FORTUNATA MARCHESE



Coordinatori Scientifici

MASSIMO CASTORO, FEDERICO REA, GIAMPAOLO TORTORA

Componenti Gruppo di lavoro PDTA PER I PAZIENTI AFFETTI DA TUMORE AL POLMONE

FILIPPO ALONGI, ALBERTO AMADORI, GAETANO BENATI, MARZIO BEVILACQUA, EMILIO BRIA, COSIMA BROLLO, FIORELLA CALABRESE, MASSIMO CASTORO, LORIS CERON, GIANLUCA DE SALVO, ADOLFO FAVARETTO, STEFANO FERRETTI, FRANCO FIGOLI, MASSIMO GION, STEFANO INDRACCOLO, ALESSANDRO INNO, GIOVANI MANDOLITI, GIULIA PASELLO, VINCENZO PICECE, ROBERTA POLVEROSI, FEDERICO REA, ANTONIO SANTO, MARCO SCHIAVON, GIAMPAOLO TORTORA, PIETRO ZUCCHETTA



## 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**

**Dr. Massimo Castoro**

**Prof. Giampaolo Tortora**



**ELENCO COMPONENTI DEL GRUPPO DI LAVORO**

**Coordinatori Scientifici: CASTORO MASSIMO, REA FEDERICO, TORTORA GIAMPAOLO**

ALONGI FILIPPO	Direttore UOC Radioterapia - Ospedale Sacro Cuore Don Calabria - Negrar (VR)
AMADORI ALBERTO	Prof. Ordinario di Immunologia Università di Padova - Direttore Immunologia e Diagnostica Molecolare Oncologica, IOV IRCCS Padova
BENATI GAETANO	Medico di Medicina Generale (FIMMG)
BEVILACQUA MARZIO	Direttore UOC Terapia del Dolore - Azienda ULSS 2 Marca Trevigiana - Treviso
BRIA EMILIO	Prof. Associato Oncologia - Azienda Ospedaliera Universitaria Integrata - Verona
BROLLO COSIMA	Rappresentante Associazione CEAV Padova
CALABRESE FIORELLA	Prof. Associato di Anatomia Patologica - Università di Padova - Dirigente medico - Patologia Cardiovascolare - Azienda Ospedaliera Padova
CASTORO MASSIMO	U.V.T.A. (Unità di Valutazione Technology Assessment) Azienda Ospedaliera di Padova - Esperto HTA Azienda Ospedaliera Padova
CERON LORIS	Direttore Pneumologia - Azienda ULSS 3 Serenissima - Venezia Mestre
DE SALVO GIANLUCA	Responsabile SS Sperimentazioni Cliniche, Biostatistica e Nucleo di Ricerca Clinica IOV IRCCS - Padova
FAVARETTO ADOLFO	Direttore UOC Oncologia - ULSS 2 Marca Trevigiana - Treviso
FERRETTI STEFANO	U.V.T.A. (Unità di Valutazione Technology Assessment) Azienda Ospedaliera di Padova
FIGOLI FRANCO	Direttore Nucleo Cure Palliative - ULSS 7 Pedemontana - Thiene (VI)
GION MASSIMO	Responsabile Centro Regionale Biomarcatori, Azienda ULSS 3 Serenissima - Venezia Mestre
INDRACCOLO STEFANO	Dirigente medico - Immunologia e Diagnostica Molecolare Oncologica - IOV IRCCS Padova
INNO ALESSANDRO	Dirigente medico - UOC Oncologia - Ospedale Sacro Cuore Don Calabria - Negrar (VR)
MANDOLITI GIOVANNI	Direttore SOC Radioterapia - ULSS 5 Polesana - Rovigo
PASELLO GIULIA	Dirigente medico - UOC Oncologia Medica 2 - Istituto Oncologico Veneto IRCCS



PICECE VINCENZO	Dirigente medico - UOC Oncologia - Ospedale Sacro Cuore Don Calabria - Negrar (VR)
POLVEROSI ROBERTA	Direttore Radiologia - San Donà di Piave (VE)
REA FEDERICO	Prof. Ordinario di Chirurgia Toracica Università di Padova - Direttore Chirurgia Toracica - Azienda Ospedaliera Padova
SANTO ANTONIO	Dirigente medico - U.S.O GIVOP (Gruppo Interdisciplinare Veronese Oncologia Polmonare) UOC di Oncologia - Azienda Ospedaliera Universitaria Integrata Verona Presidente Nazionale FONICAP (Forza Operativa Nazionale Interdisciplinare contro il Cancro al Polmone)
SCHIAVON MARCO	Ricercatore Universitario di Chirurgia Toracica - Azienda Ospedaliera/Università di Padova
TORTORA GIAMPAOLO	Prof. Ordinario di Oncologia Università di Verona - Direttore UOC di Oncologia Azienda Ospedaliera Universitaria Integrata Verona
ZUCCHETTA PIETRO	Dirigente medico - Medicina Nucleare - Azienda Ospedaliera Padova

**Coordinatore Rete Oncologica Veneta (ROV): CONTE PierFranco**  
**Coordinamento Tecnico-Scientifico ROV: BORTOLAMI Alberto**  
**Coordinamento Organizzativo ROV: MARCHESI Fortunata**

<https://salute.regione.veneto.it/web/rov/>



**IL PRESENTE DOCUMENTO FA RIFERIMENTO AI SEGUENTI DOCUMENTI INFORMATIVI:**

- CANCER CARE ONTARIO 2011
- AIOM, Linee Guida 2014 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, 2015.
- Linee guida AIOM "Follow-up" AIOM 2016.
- Documento di consenso sulle cure simultanee. AIOM 2013.
- 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.



INDICE

EPIDEMIOLOGIA DEL TUMORE DEL POLMONE IN VENETO ..... 7

MAPPE ..... 14

NOTE ..... 25

ALLEGATO ..... 47

INDICATORI ..... 76

Allegato A al Decreto n.

153

del

28 DIC. 2007

pag. 7/77

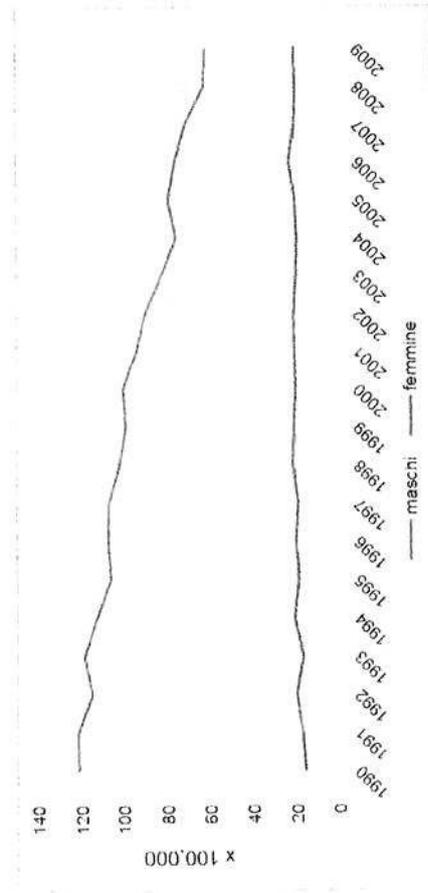


**EPIDEMIOLOGIA DEL TUMORE DEL POLMONE IN VENETO**



Nel triennio 2007-09, il tasso grezzo di incidenza del tumore del polmone nella popolazione coperta dal Registro Tumori del Veneto è stato di 96.4 casi x 100,000 negli uomini e 36.2 x 100,000 nelle donne. Negli ultimi 20 anni l'incidenza del tumore del polmone (codice ICD-10 C33-34) ha registrato un calo progressivo nei maschi, particolarmente rilevante negli anni 2000, quando il decremento medio annuo è stato del 5%. Nelle donne si è invece osservato un lieve aumento dell'incidenza durante l'intero periodo di osservazione.

Figura 1. Andamento temporale dal 1990 al 2009 dei tassi di incidenza standardizzati sulla popolazione europea.

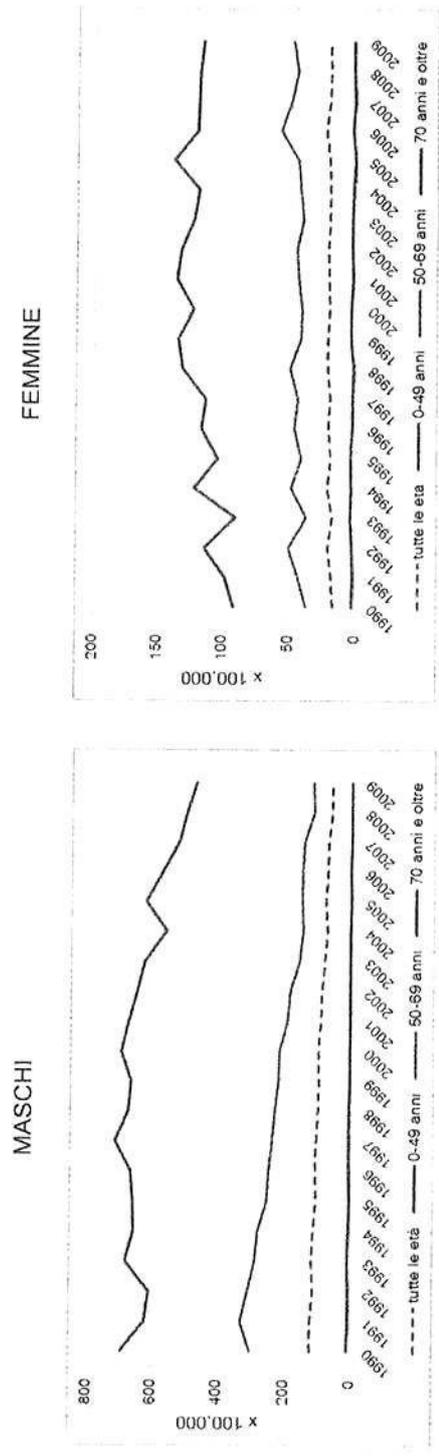


Nei maschi la riduzione dell'incidenza è a carico sia della fascia d'età più anziana, a partire dal 2001, che, con un trend in decremento che risale ai primi anni '90, delle fasce di età più giovani (Figura 2). Tale andamento è riconducibile alla riduzione dell'abitudine al fumo, che rappresenta il più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



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

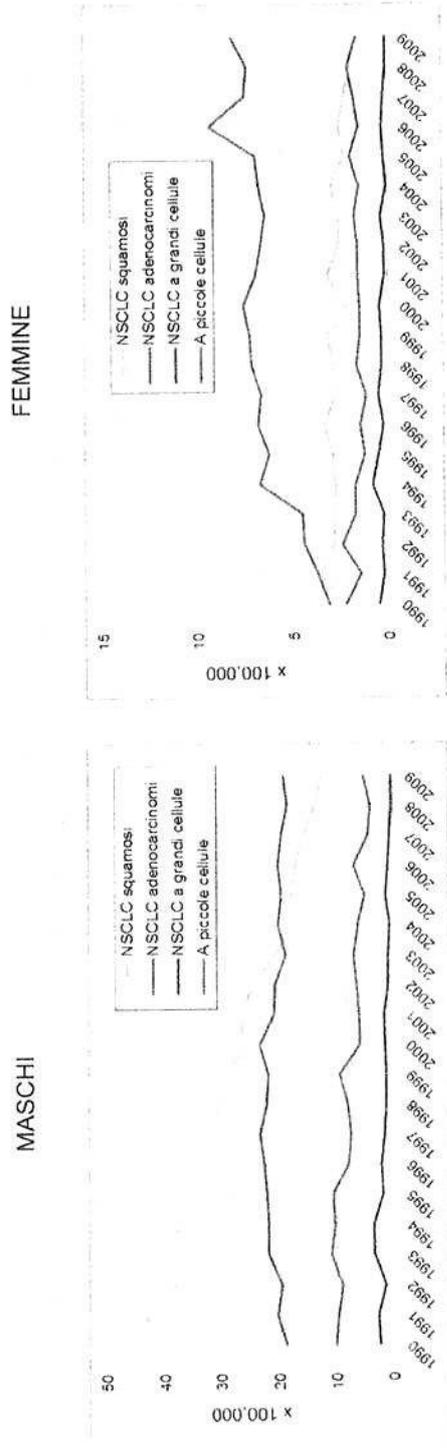
Figura 2. Andamento temporale dal 1990 al 2009 dei tassi di incidenza standardizzati sulla popolazione europea, per fasce di età.



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 mostra una flessione a partire dalla fine degli anni '90. Questo andamento è spiegabile se si considera che questa forma tumorale sembra essere maggiormente correlata alle sigarette con filtro, il cui consumo si è diffuso più tardi rispetto alle sigarette tradizionali. Nelle donne si osserva invece un'incidenza in calo per le forme squamose e a grandi cellule, in aumento per l'adenocarcinoma.



Figura 3. Andamento temporale dal 1990 al 2009 dei tassi di incidenza standardizzati sulla popolazione europea, per gruppo istologico.



Il Registro Tumori ha stimato il numero di nuovi casi attesi nel 2015, applicando i tassi di incidenza età-specifici relativi all'ultimo biennio di registrazione alla popolazione residente nelle singole ASL del Veneto (dati ISTAT). Si tratta complessivamente di 3337 nuove diagnosi. La Tabella 1 riporta le stime, aggregate a livello provinciale.

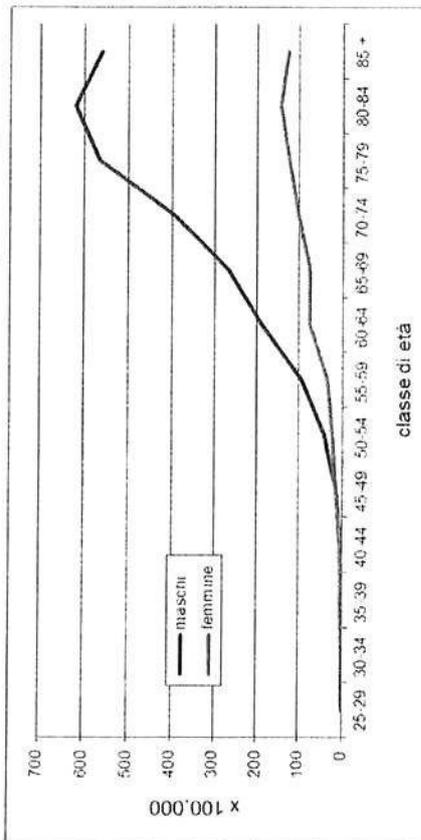


Tabella 1. Stima del numero di nuovi casi di tumore del polmone diagnosticati in Veneto nel 2015, per provincia.

Provincia	Maschi	Femmine	Totale
Belluno	114	44	158
Padova	454	173	627
Rovigo	133	51	184
Treviso	420	158	578
Venezia	451	172	622
Verona	441	167	608
Vicenza	406	154	560
Totale Veneto	2418	920	3337

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. Registro Tumori del Veneto, 2007-2009.

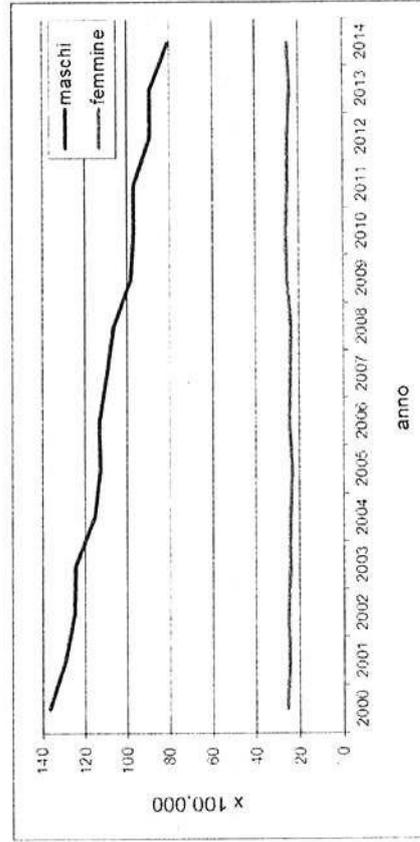


Considerando il totale dei casi di tumore del polmone registrati in Veneto nel triennio 2007-2009, il 36% riguarda soggetti con età compresa tra i 50 e i 69 anni e il 61% soggetti più anziani.



Nel 2014 i decessi causati da tumore del polmone in Veneto sono stati 2569 (1790 uomini e 779 donne), per un tasso grezzo di mortalità pari a 74.5 x 100.000 nei maschi e 30.9 x 100.000 nelle femmine. L'andamento nel tempo dei tassi standardizzati di mortalità mostra nei maschi una progressiva riduzione del rischio di morte per questo tumore, con 80.4 decessi x 100.000 nel 2014, rispetto a valori che si ponevano a ridosso di 137 decessi x 100.000 nei primi anni '2000. 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 2000-2014.

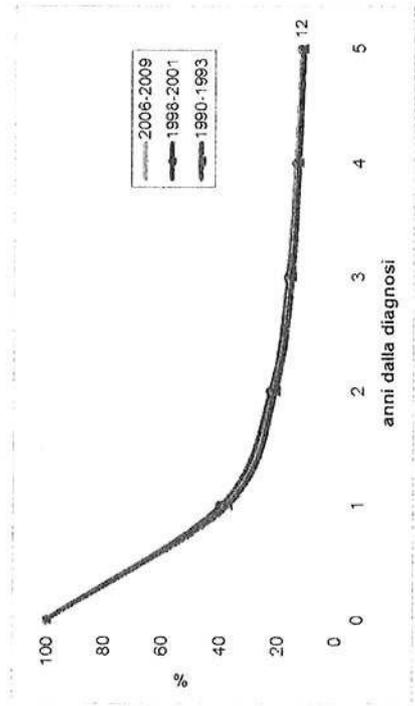




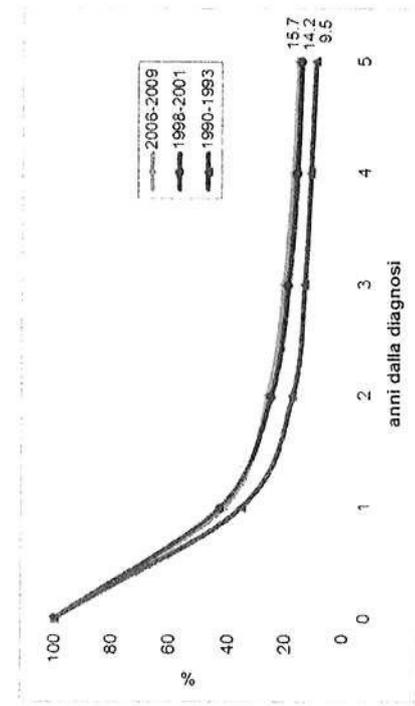
La sopravvivenza relativa a 5 anni dalla diagnosi dei soggetti con tumore del polmone diagnosticato nel quadriennio 2006-2009 è stata pari al 12.3% nei maschi e al 15.7% nelle femmine. Dalla Figura 6 si evince che nei maschi non vi è stato un miglioramento della sopravvivenza nel tempo; nelle femmine si è osservato un incremento di 6 punti percentuali rispetto al 9.5% della coorte di donne con tumore diagnosticato nel periodo 1990-1993.

Figura 6. Sopravvivenza relativa (%) calcolata fino a 5 anni dalla diagnosi, per periodo di incidenza. Tumore del polmone. Registro Tumori del Veneto, 1990-2009.

MASCHI

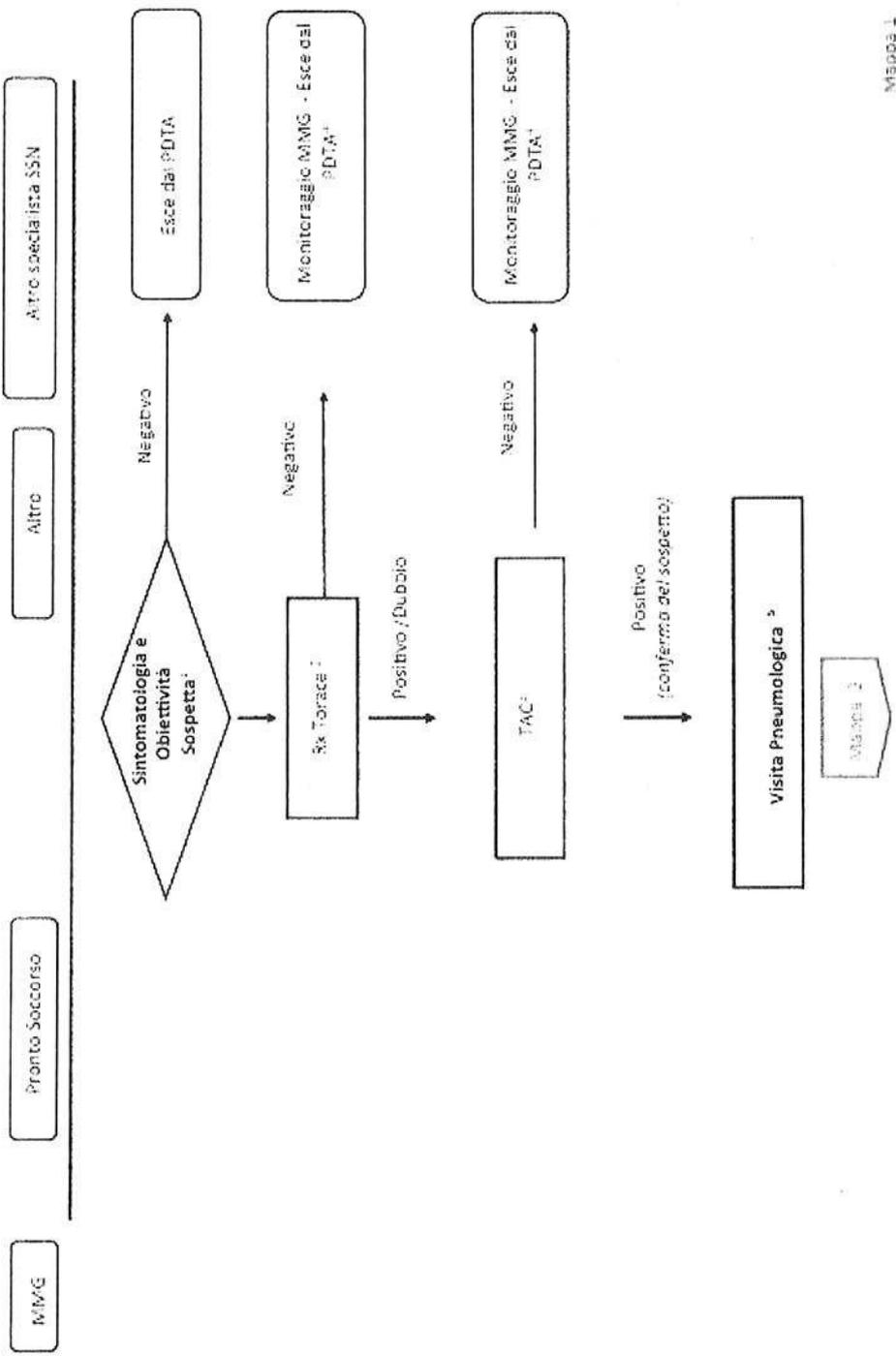


FEMMINE

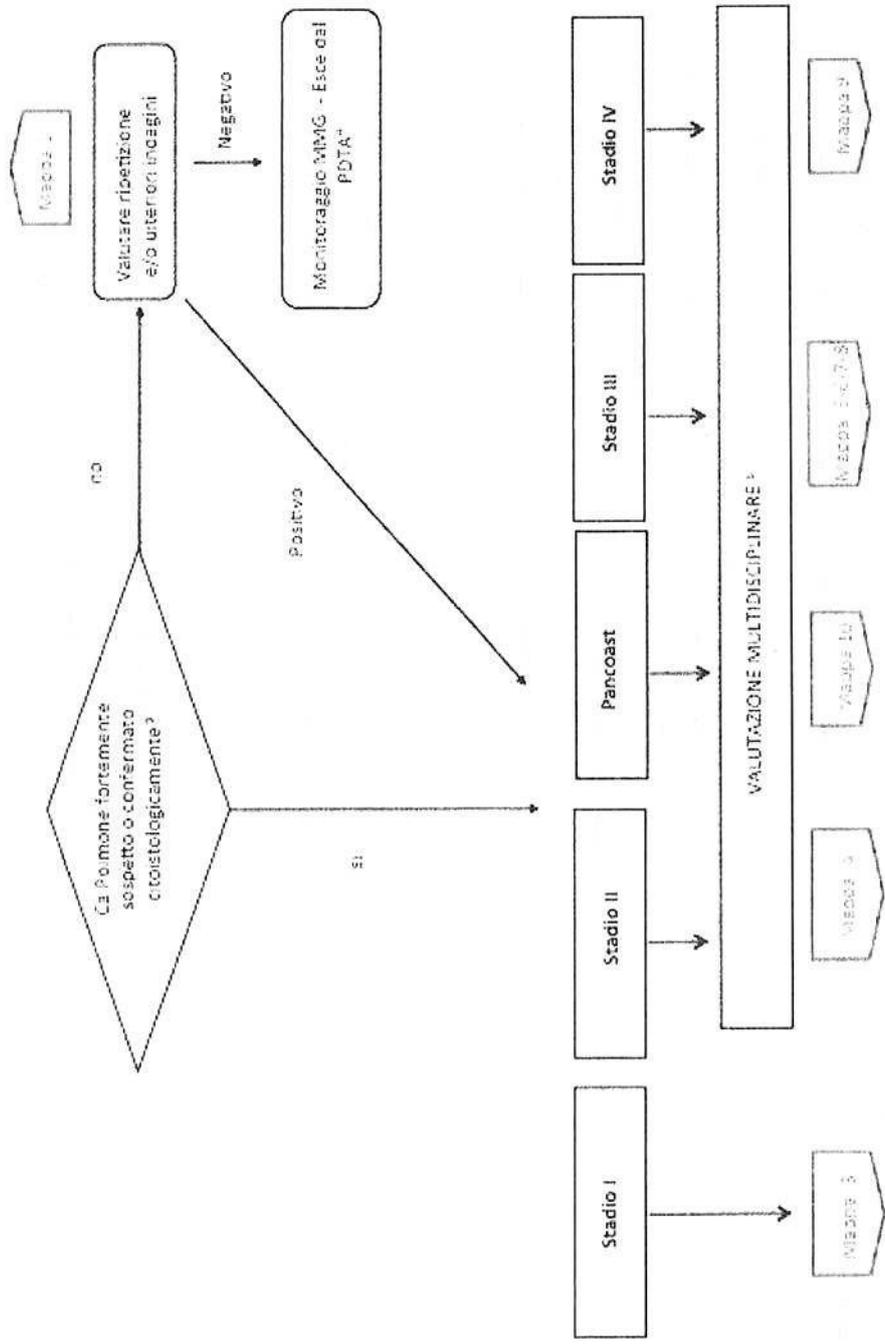




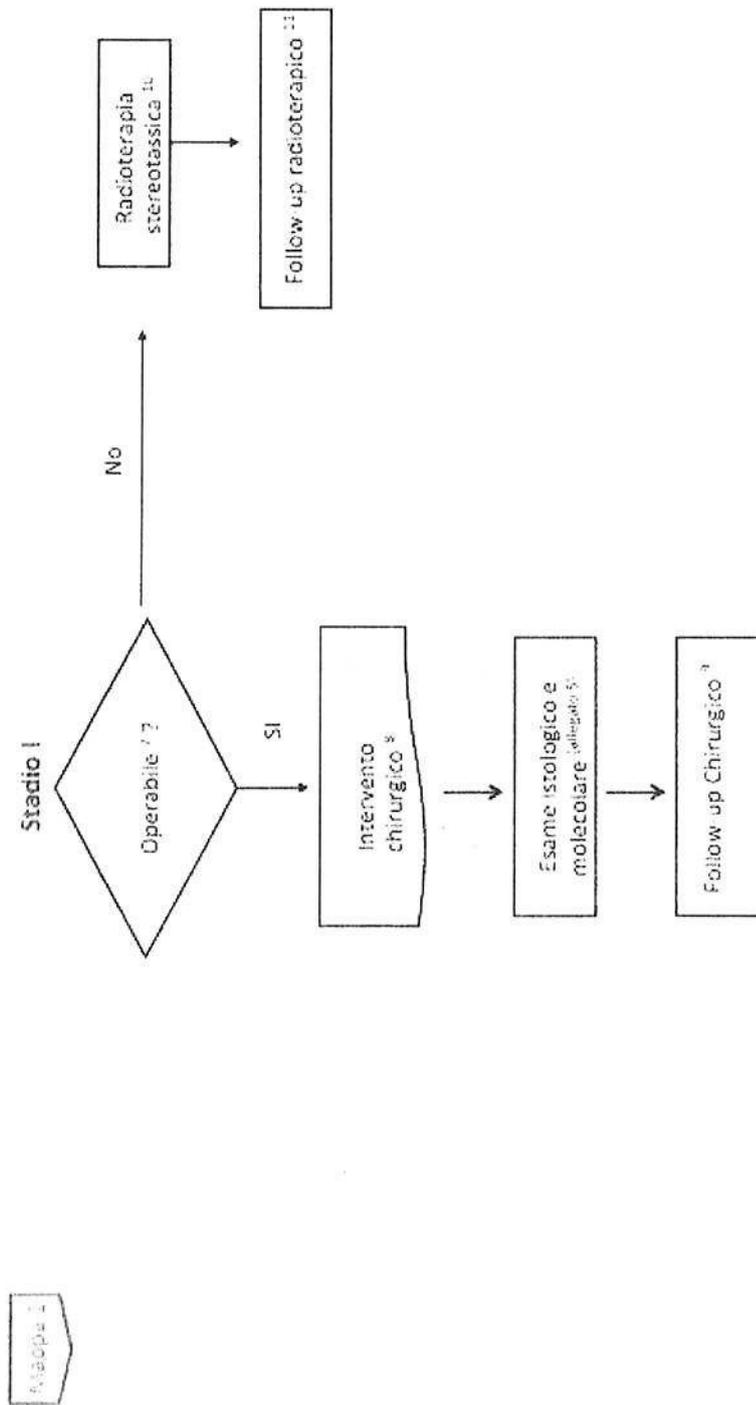
## MAPPE

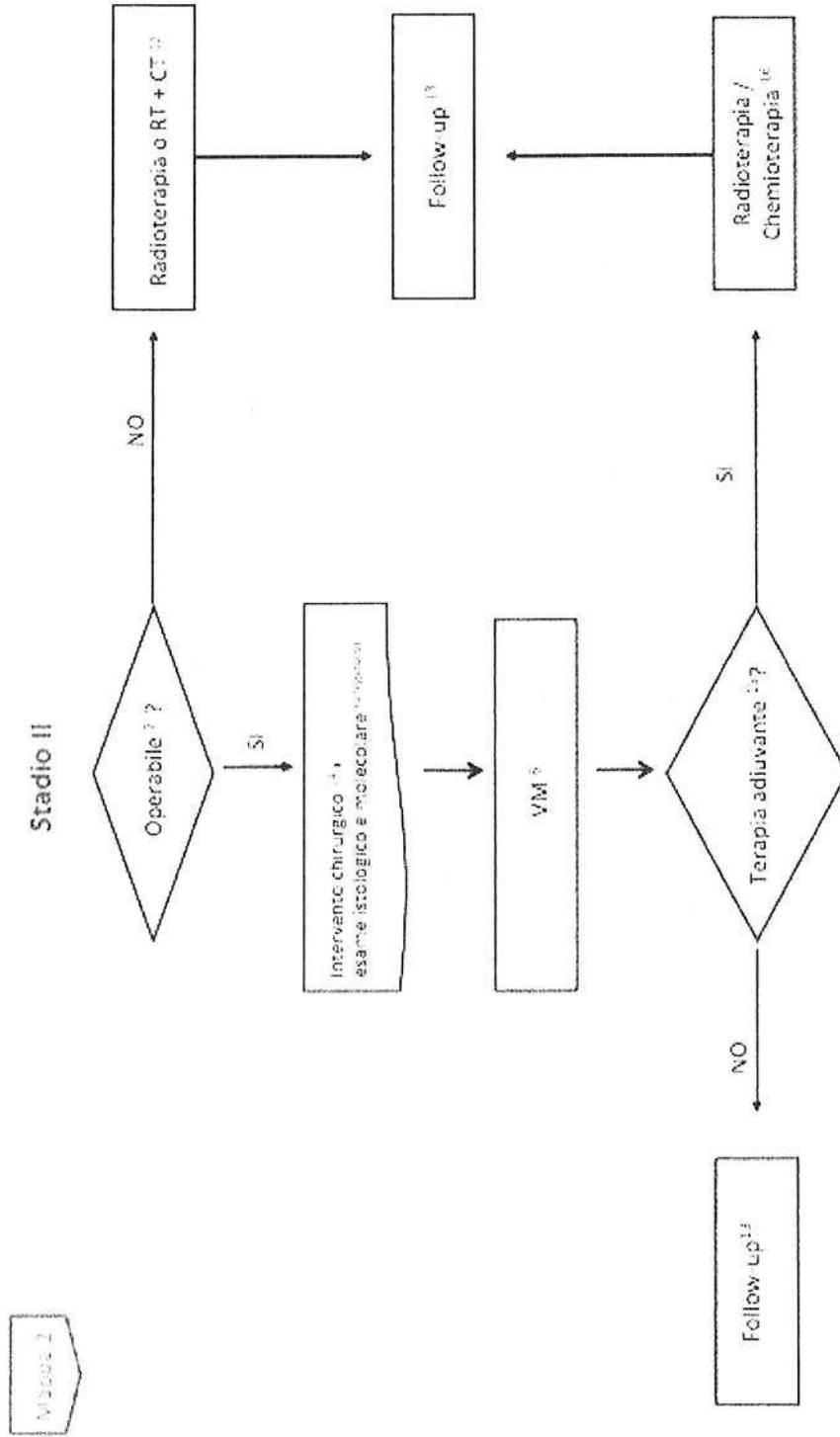


MSP006 L

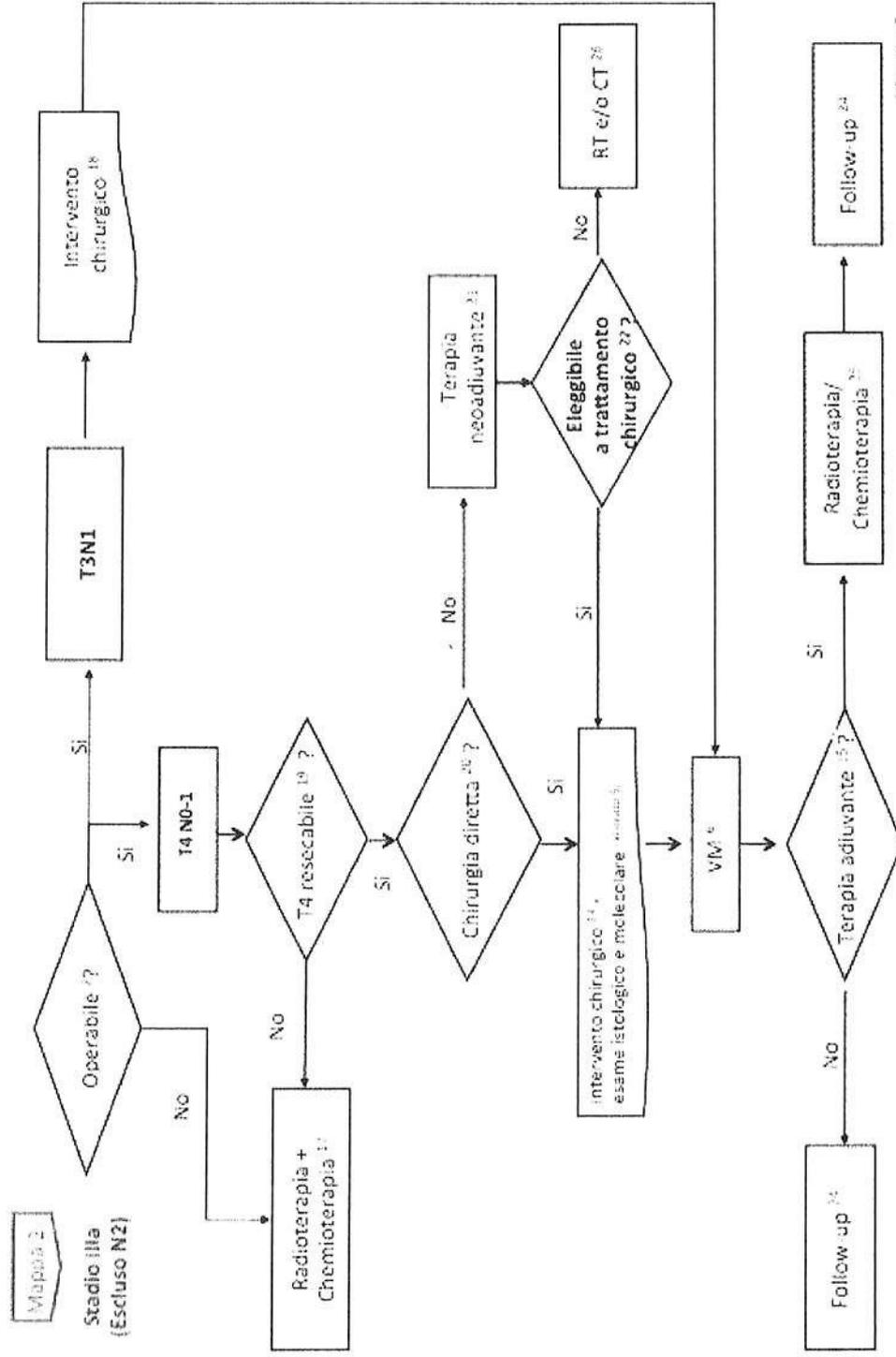


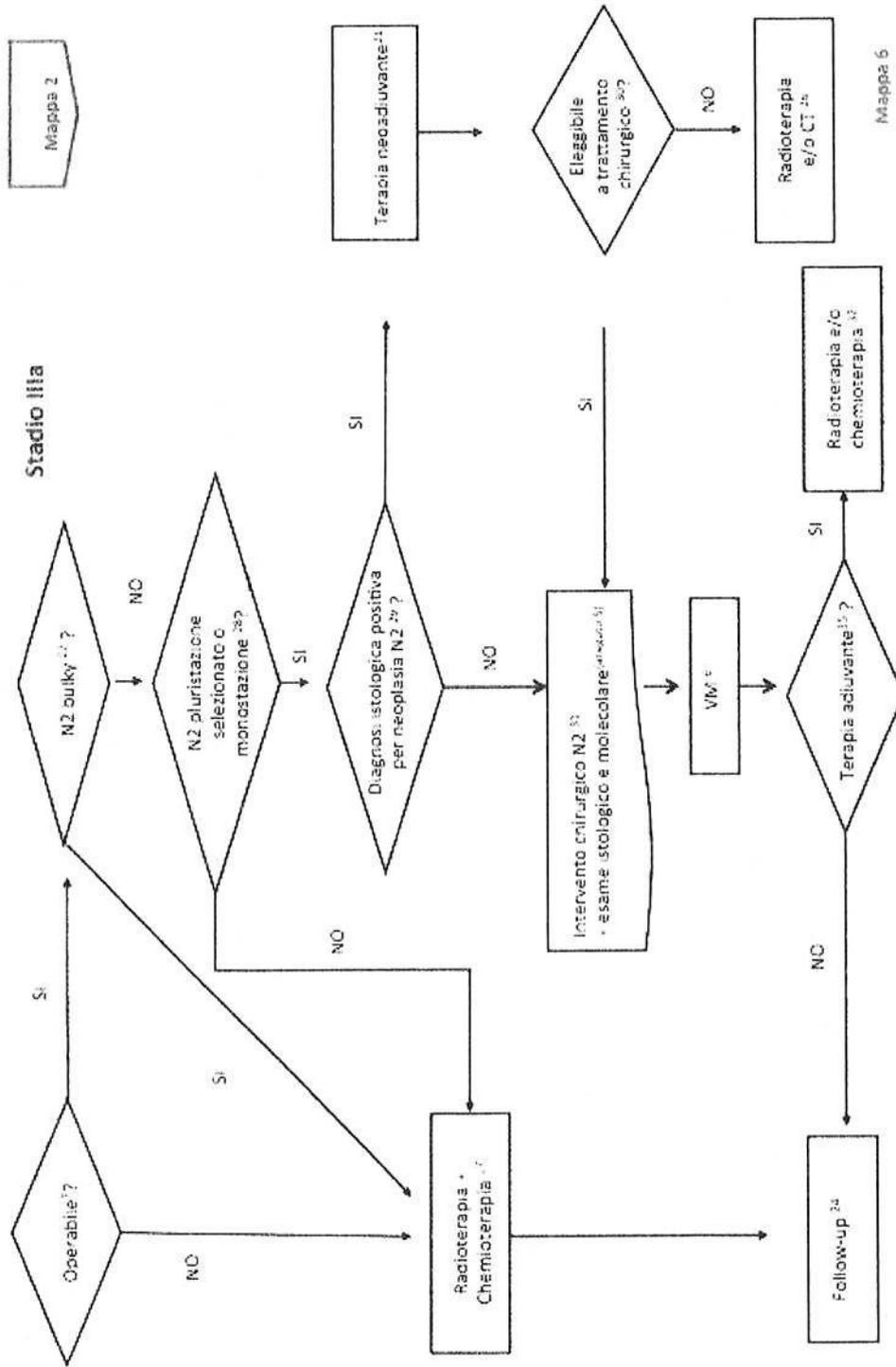
Mappa 2

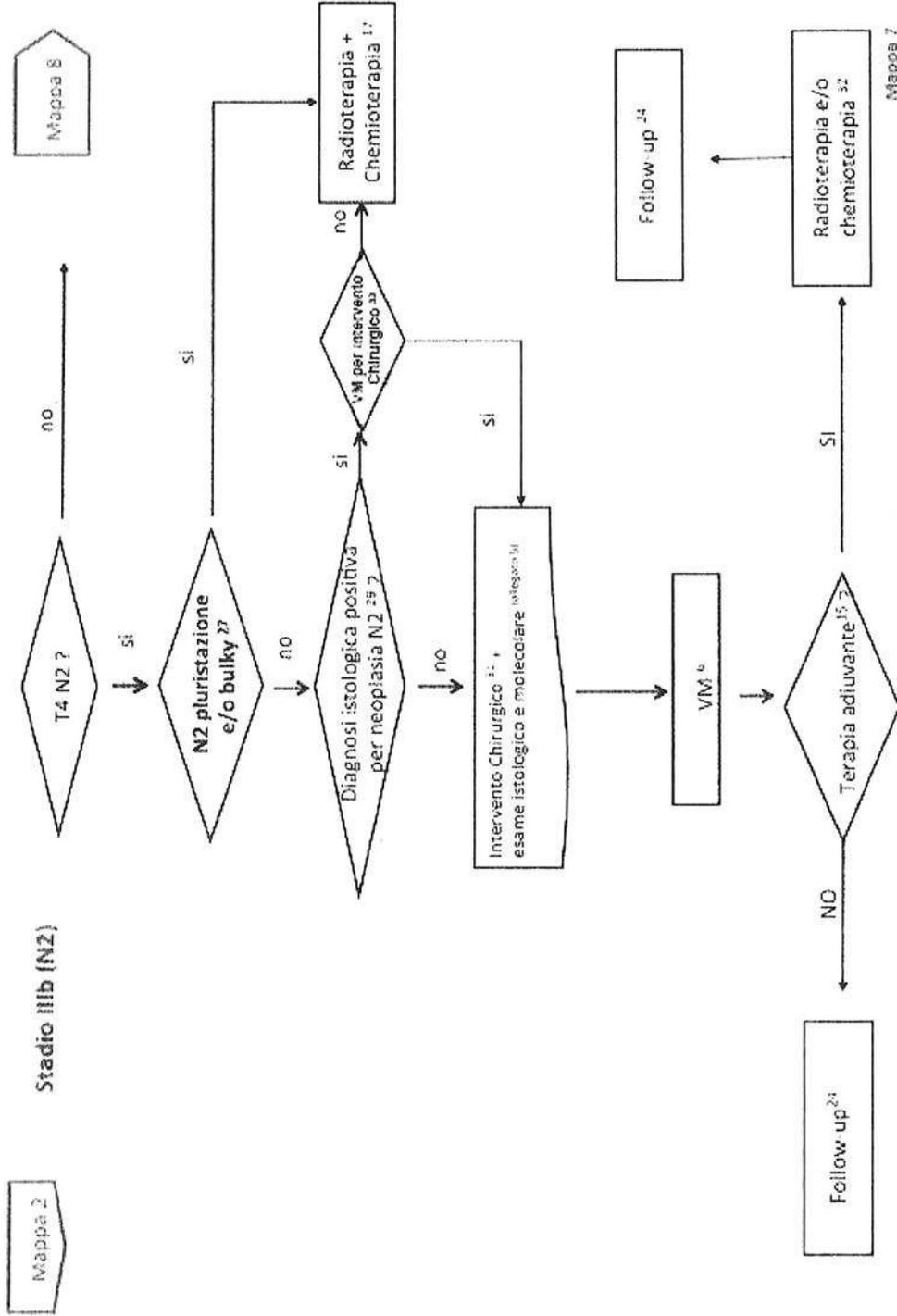




Mappe 4

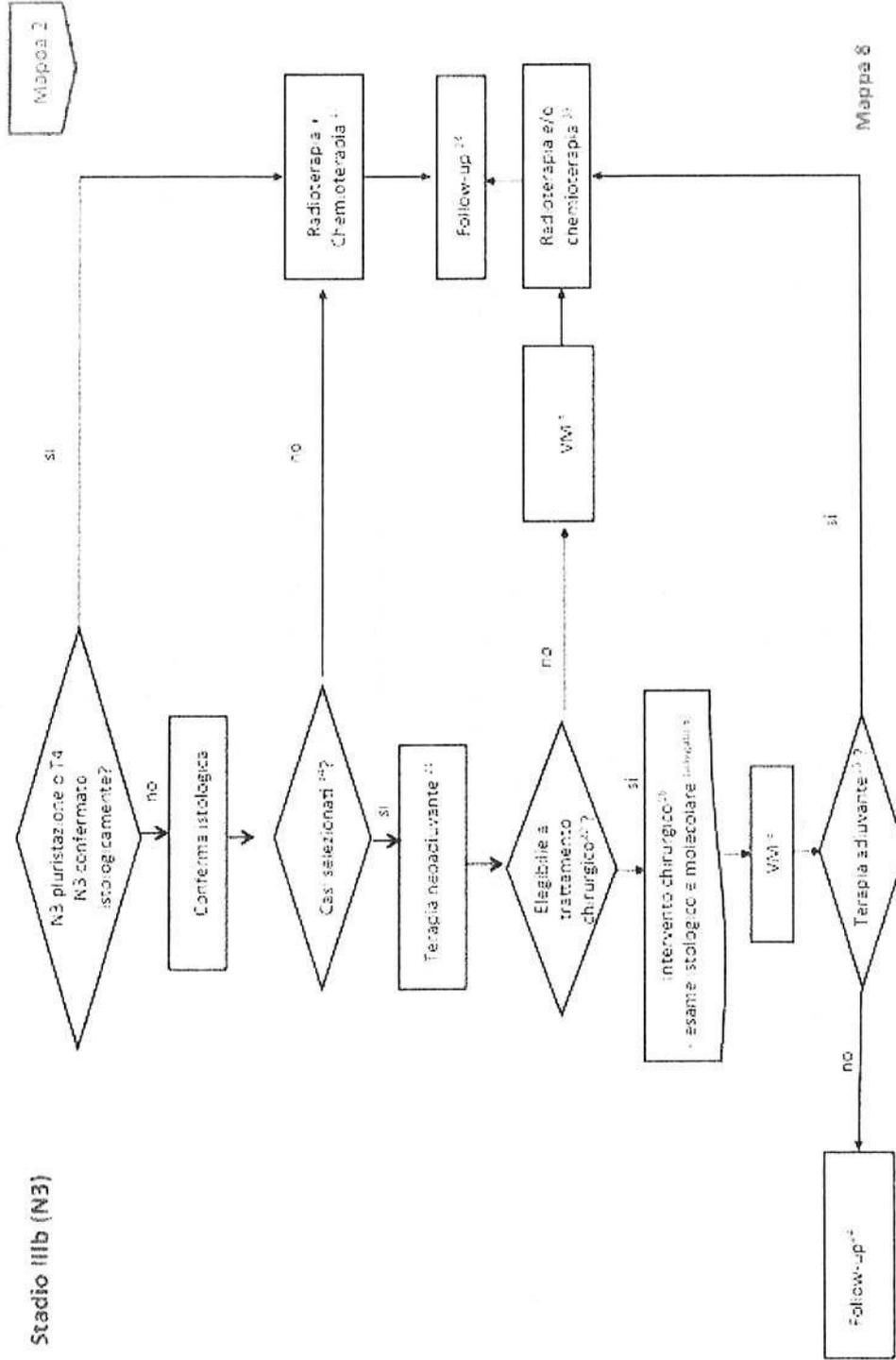








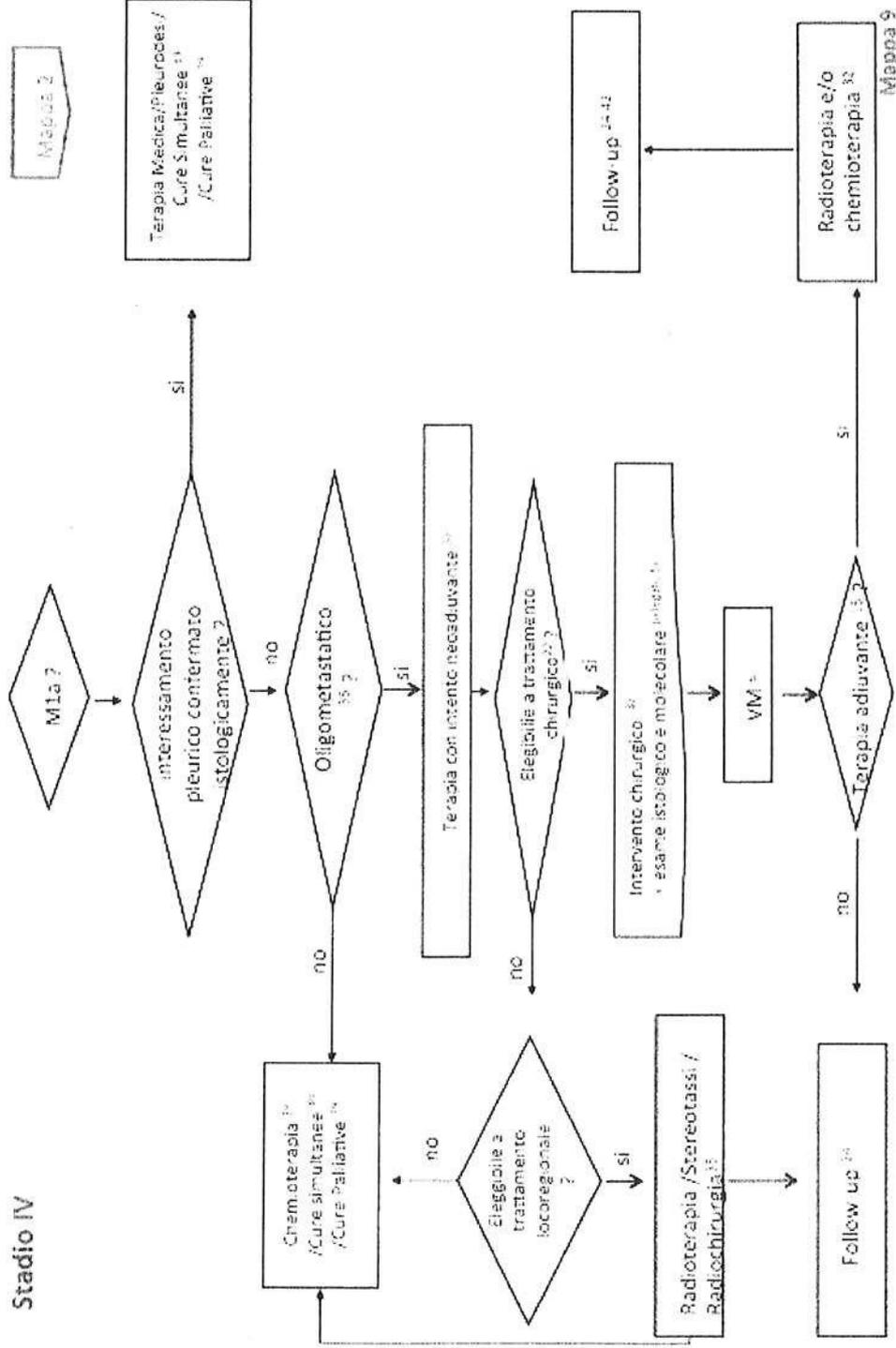
Stadio IIIB (N3)



Mapa 8



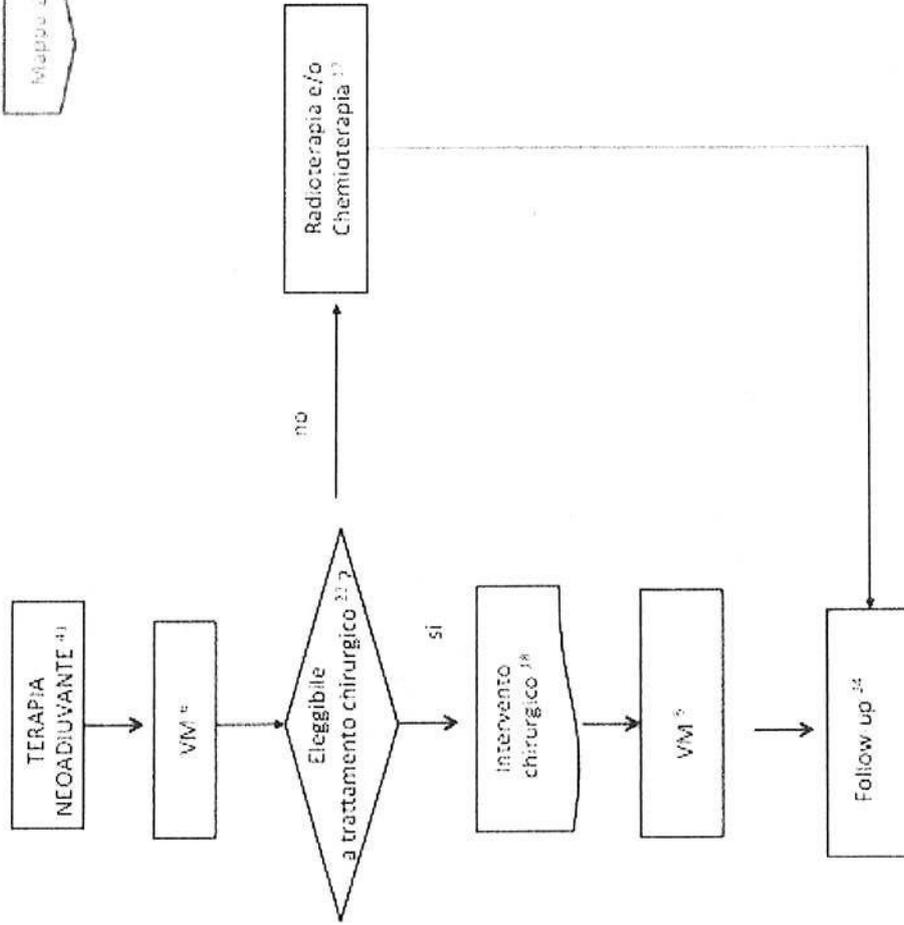
Stadio IV





Tumore di Pancoast<sup>16)</sup>

Mappa 4



Mappa 10

Allegato A al Decreto n.

153

del

28 DIC. 2017

pag. 25/77



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, linfoadenopatie sopraclavari 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 < 8mm (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 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.

\*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.





#### 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 <sup>18</sup>FDG;

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 biotipici 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 <sup>18</sup>FDG per stadiazione:**

Nei pazienti con neoplasia periferica in stadio c/a 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 e pneumologo e radiologo (in rapporto alla stadiazione). 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. Il team fornisce inoltre secondi pareri su richiesta di medici, o di pazienti.

Competenze gruppo: completamento diagnosi; eventuale completamento stadiazione; Definizione piano terapeutico, Definizione piano palliativo.



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 ristadiazione 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 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) 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 ( $\leq 1$  cm dal mediastino) si valuterà la fattibilità del trattamento o una prescrizione adattata al rischio.

#### 11) FOLLOW-UP RADIOTERAPICO

Il follow-up prevede l'esecuzione di una TC torace 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. 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 IIA (T1-T2a N1 - T2b N0), Stadio IIB (T2b N1 - T3 N0 per dimensione o nodulo 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 chemo-radioterapia concomitante. Il trattamento chemioterapico e radioterapico sequenziale o radioterapico esclusivo deve essere considerato nei pazienti fragili non in grado di tollerare concomitanza.



- **Radioterapia**

Dosi di almeno 60Gy sulla malattia macroscopica. In caso di trattamento radiante esclusivo dosi tra 60 e 66 Gy sono considerate appropriate.

- **Chemioterapia**

-Carboplatino AUC2, d1 + Paclitaxel 45-50 mg/mq, d1; q1w; per 8 cicli, concomitante a RT.

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.

### 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 secondo 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 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.

→ Linfadenectomia sistematica

#### 15) TERAPIA ADIUVANTE

Il trattamento post-operatorio è indicato in tutti i casi a meno di controindicazioni generali del paziente o rifiuto dello stesso. Prevede la chemioterapia in tutti i casi, integrata dal trattamento radioterapico in caso di: margini positivi R1-R2 (per qualsiasi stadio di pT), interessamento parietale (T3).

#### 16) RADIOTERAPIA/CHEMIOTERAPIA

Chemioterapia adiuvante (qualunque istologia)

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

Radioterapia Adiuvante:

Dosi almeno di 50Gy sono consigliate. In caso di residui o malattia macroscopica dosi tra 54 e 60 Gy sono considerate appropriate.



#### 17) RADIOTERAPIA + CHEMIOTERAPIA

Stadio IIIA (T3 N1 - T4 per estensione N0-1) se non candidabili a chirurgia devono essere sottoposti a trattamento concomitante chemio-radioterapico. Il trattamento chemioterapico e radioterapico sequenziale o radioterapico esclusivo deve essere considerato nei pazienti fragili non in grado di tollerare concomitanza.

##### • Radioterapia

Dosi di almeno 60Gy sulla malattia macroscopica. In caso di trattamento radiante esclusivo dosi tra 60 e 66 Gy sono considerate appropriate.

##### • Chemioterapia

-Carboplatino AUC2, d1 + Paclitaxel 45-50 mg/mq, d1; q1w; per 8 cicli, concomitante a RT.

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.

#### 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.

In pazienti con interessamento del corpo vertebrale (T4) candidabili a intervento chirurgico, il trattamento chemio-radioterapico concomitante deve essere pianificato con tecniche ad intensità modulata e con dosi di prescrizione di 60-66 Gy in 30-33 frazioni. Le aree di malattia in stretta prossimità al canale midollare riceveranno una dose equivalente alla tolleranza del midollo spinale (45-50 Gy).

#### **21) TERAPIA NEOADIUVANTE**

- 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, con rivalutazione radiologica dopo 3° ciclo
- 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

In pazienti con interessamento del corpo vertebrale (T4) candidabili a intervento chirurgico, il trattamento chemio-radioterapico concomitante deve essere pianificato con tecniche ad intensità modulata e con dosi di prescrizione di 60-66 Gy in 30-33 frazioni. Le aree di malattia in stretta prossimità al canale midollare riceveranno una dose equivalente alla tolleranza del midollo spinale (45-50 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 tumoral non è comunque consigliato nel follow-up dei pazienti asintomatici trattati con intenti curativi.

## 25) RADIOTERAPIA / CHEMIOTERAPIA

Chemioterapia adiuvante (qualunque istologia)

- 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



Radioterapia Adiuvante:

Dosi di almeno 60Gy sulla malattia macroscopica. In caso di trattamento radiante esclusivo e/o sequenziale dosi tra 60 e 66 Gy sono considerate appropriate.

**26) RADIOTERAPIA e/o CT**

La scelta della terapia di completamento dopo trattamento neoadiuvante dipende dal tipo di progressione avuta dal paziente.

- In caso di sola progressione locale è indicato un trattamento radioterapico radicale con una dose di prescrizione di 60-66 Gy in 30-33 frazioni.

- Nei casi di progressione sistemica è indicato un trattamento sistemico tra i seguenti:

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

Prima linea di trattamento

- Cisplatino 75 mg/mq, d1 + 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 + Pacitaxel 175-200 mg/mq, d1; q3w; per 4-6 cicli
- Bevacizumab 15mg/Kg, d1 + Carboplatino AUC 5-6, d1 + Pacitaxel 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 + Pacitaxel 175 mg/mq, d1; q3w; per 4-6 cicli
- Carboplatino AUC 5-6, d1 + Pacitaxel 80 mg/mq, d1-8-15; q3w; per 4-6 cicli
- Pembrolizumab 200 mg q3w (se PDL1 TPS ≥ 50%)

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
- Docetaxel 75 mg/m<sup>2</sup> d1+ nintedanib 200 mg orally twice daily days 2-21, q3w
- 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, 3 mg/kg q2w (indicato anche in terza linea)
- Pembrolizumab 2 mg/kg q3w (se PDL1 TPS ≥ 1%)

Terapia della malattia metastatica (istologia non-squamosa) 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) (allegato 6)
- Crizotinib 250 mg x 2/die per os; q4w; continuativo fino a PD o tossicità inaccettabile (se riarrangiamento di ALK-EML4) (allegato 6)

Terapia della malattia metastatica (istologia squamosa)

Prima linea di trattamento

- 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
- Pembrolizumab 200 mg q3w (se PDL1 TPS  $\geq$  50%)

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, 3 mg/kg q2w (allegato 6)
- Pembrolizumab 2 mg/kg q3w (se PDL1 TPS  $\geq$  1%)

**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 CT**

• **Chemioterapia (se non eseguita come trattamento neoadiuvante)**

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

Cisplattino 75-80 mg/mq, d1 + Gemcitabina 1000 mg/mq, d1-8; q3w; per 4 cicli

• **Radioterapia**

- In caso di positività pN2-3 – R0 è 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.

- In caso di positività pN2-N3 – 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-N3 – 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.

**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**

Singola localizzazione metastasi a distanza che possa essere trattata con terapie locali per ottenere un prolungamento della sopravvivenza.

M1 Cerebrale

→ Nei pazienti con neoplasia polmonare N0,1 resecabile e una singola metastasi cerebrale (sincrona o metacrona), in assenza di altre localizzazioni, è indicata la resezione chirurgica o il trattamento radiochirurgico della metastasi cerebrale in associazione al trattamento chirurgico della neoplasia primitiva polmonare. La radiochirurgia è una opzione terapeutica in caso di localizzazioni multiple preferibilmente fino a 5 lesioni encefaliche, in pazienti con ottimo performance status e controllo di malattia extracranica

#### M1 Surrenalica

→ Nei pazienti con neoplasia polmonare N0,1 resecabile e una singola metastasi surrenalica (sincrona o metacrona), in assenza di altre localizzazioni, è indicata la resezione chirurgica della metastasi surrenalica in associazione al tumore primitivo. In caso di inoperabilità o in pazienti che rifiutano procedure invasive la radioterapia stereotassica è una opzione, se tecnicamente effettuabile.\*\*

#### Nodulo polmonare controllaterale

→ Nei pazienti con NSCLC e una localizzazione polmonare controllaterale, in assenza di metastasi mediastiniche (linfonodali) o a distanza, è indicata l'asportazione di entrambe le lesioni, purché il paziente abbia una adeguata riserva polmonare. In caso di inoperabilità o in pazienti che rifiutano procedure invasive la radioterapia stereotassica è una opzione, se tecnicamente effettuabile\*\*

\*Chang et al *Lancet Oncol* 2009, 10:1037-44 ; Yamamoto et al, *Lancet Oncol* 2014, 15:387-95; Alongi et al *Lancet Oncol* 2014, 15(7):e246-7; Kocher et al, *JCO* 2011; 29:134-41

\*\*Corbin et al, *JCO* 2013, 31(11):1384-90; Alongi et al. *Oncologist*. 2012;17(8):1100-7; Gomez et al. *Lancet Oncol*. 2016 Dec;17(12):1672-1682.

### 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 sistemica (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) CHEMIOTERAPIA

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

Prima linea di trattamento

- Cisplatino 75 mg/mq, d1 + 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
- Pembrolizumab 200 mg q3w (se PDL1 TPS  $\geq$  50%)

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
- Docetaxel 75 mg/m<sup>2</sup> d1+ nintedanib nintedanib 200 mg orally twice daily days 2-21, q3w
- 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, 3 mg/kg q2w (indicato anche in terza linea)
- Pembrolizumab 2 mg/kg q3w(se PDL1 TPS  $\geq$  1%)

Terapia della malattia metastatica (istologia non-squamosa) 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) (allegato 6)



- Crizotinib 250 mg x 2/die per os; q4w; continuativo fino a PD o tossicità inaccettabile (se riarrangiamento di ALK-EML4) (allegato 6)

Terapia della malattia metastatica (istologia squamosa)

Prima linea di trattamento

- 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
- Pembrolizumab 200 mg q3w (se PDL1 TPS  $\geq$  50%)

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, 3 mg/kg q2w (allegato 6)
- Pembrolizumab 2 mg/kg q3w (se PDL1 TPS  $\geq$  1%)



### 39) CURE SIMULTANEE

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 reseccabili.

Chemio-radioterapia concomitante (qualunque istologia)

- 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.

#### 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.

Allegato A al Decreto n. **153** del **28 DIC. 2017**

pag. 47/77



**ALLEGATO**



## ALLEGATO 1

**SCHEDA 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 (di sigarette x n.anni) \_\_\_\_\_

**ESPOSIZIONE PROFESSIONALE:**

Si  specificare: \_\_\_\_\_ No

**FAMILIARITÀ PER NEOPLASIE:**

Si  specificare: \_\_\_\_\_ No

**PREGRESSE NEOPLASIE:**

Si  specificare: \_\_\_\_\_ No

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

Si  specificare: \_\_\_\_\_ No

**SINTOMI:** Si  No  Durata \_\_\_\_\_

Tosse  Espettorazione  (sottolineare se: mucosa o purulenta) Emofloe

Dispnea  Dolore toracico  Febbre  Versamento pleurico

**MARKERS di NEOPLASIA AUMENTATI:**

Si  specificare: \_\_\_\_\_ No

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

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

**È PROGRAMMATO L'INTERVENTO CHIRURGICO ENTRO 3 MESI?**

Si  specificare quando: \_\_\_\_\_ No

Nome e Cognome del Medico Responsabile (stampatello): \_\_\_\_\_ FAX: \_\_\_\_\_  
Recapito telefonico: \_\_\_\_\_

**ALLEGATO 2**

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 2015, 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 tumors of the Lung, Pleura, Thymus, and Heart, 2015). Negli ultimi anni la terapia e la precisa definizione istologica dei carcinomi del polmone non a piccole cellule (NSCLC, non small cell lung cancer) è divenuta critica per le nuove terapie istotiporelate. La diagnosi si fonda su un'attenta valutazione 1) dei criteri morfologici convenzionali sui preparati colorati con ematossilina eosina e 2) delle caratteristiche immunohistochimiche 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. I gradi di differenziazione della neoplasia squamocellulare (G1: ben differenziato; G2: moderatamente differenziato; G3: scarsamente differenziato) i pattern di crescita (lepidico, acinare, papillare, micro papillare, mucinoso) della neoplasia adenocarcinomatosa; i criteri morfologici distintivi delle neoplasie neuroendocrine benigne o a basso grado di malignità (mitosi e necrosi puntata) vanno sempre riportati nella descrizione del campione chirurgico (vedi **Allegato 5**). 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 architettrale 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 nei quali il patologo deve cercare di giungere ad una precisa definizione istologica per un appropriato trattamento terapeutico. L'applicazione dell'immunohistochimica ha sicuramente incrementato l'accuratezza e riproducibilità e minimizzato il rate dei NSCLC NAS (non altrimenti specificato).

La caratterizzazione immunohistochimica prevede l'applicazione di un panel di minima di anticorpi: TTF1 (clone 8G7G3/1, più specifico) e P63. Nelle neoplasie neuroendocrine la 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 artefactuali (da pinzamento, necrosi etc) può essere utile l'applicazione dell'anticorpo MIB1 rivolto verso l'antigene nucleare





Ki67 che presente 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 dei NSCLC bisogna comunque ricordare che: a) la coespressione di TTF1 e P63 nelle stesse cellule tumorali va interpretato una neoplasia con profilo adenocarcinomatosa b) l'espressione dei due markers in due popolazioni cellulari differenti nello stesso tumore suggerisce invece una forma neoplastica tipo adenosquamoso. Esistono comunque immunofenotipi anomali (es. adenocarcinoma negativo per TTF1 e positivi per P63 o forme negative per entrambi i markers). In queste circostanze 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 P40 (marcatore più specifico per l'istotipo squamo cellulare), di napsina (marcatore positivo nell'istotipo adenocarcinoma con un range dal 58% al 91% (Ordoñez 2012) nelle forme adenocarcinomatose, mai positivo in forme squamocellulari) e di alcune citocheratine quali CK 5/6 (più frequentemente espresse nelle forme squamocellulari). In caso di esiguità di materiale le forme negative per entrambi i markers (TTF1 e P63) vanno diagnosticate come neoplasie a favore della forma adenocarcinomatosa se esistono controlli interni che documentano l'efficienza della reazione di immunohistochimica (ad es. P63 è positivo nelle cellule basali della parete bronchiale) e dopo aver escluso eventuali forme metastatiche. Un semplice algoritmo come riportato nella tabella 1 può essere di aiuto per una corretta interpretazione di forme morfologiche di difficile interpretazione

Le forme che non risultano caratterizzabili con gli anticorpi immunohistochimici sopra-riportati vengono diagnosticate come NSCLC NAS.

Le indagini di immunohistochimica possono essere applicati 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 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 di 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 (*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*)



Tabella 1 Algoritmo nelle neoplasie NSCL mediante la valutazione immunohistochimica dei markers utilizzati di routine.

Markers Interpretazione		
TTF1/Napsina	P63	P40CK5-6
+(diffuso)	-	-
+(diffuso/focale)	+(focale/diffuso)	-
+(diffuso/focale)	+(focale/diffuso)	+(focale)
+(diffuso/focale)	-	+(focale)
-	Uno dei markers diffusamente positivi	
-	-	-
-	-	-

\*Quando i controlli interni reagiscono appropriatamente e le informazioni cliniche non suggeriscono una forma metastatica o una forma tumorale inusuale; \*\* In assenza di controlli di immunohistochimica.

**In sintesi il referto istologico/citologico deve riportare:**

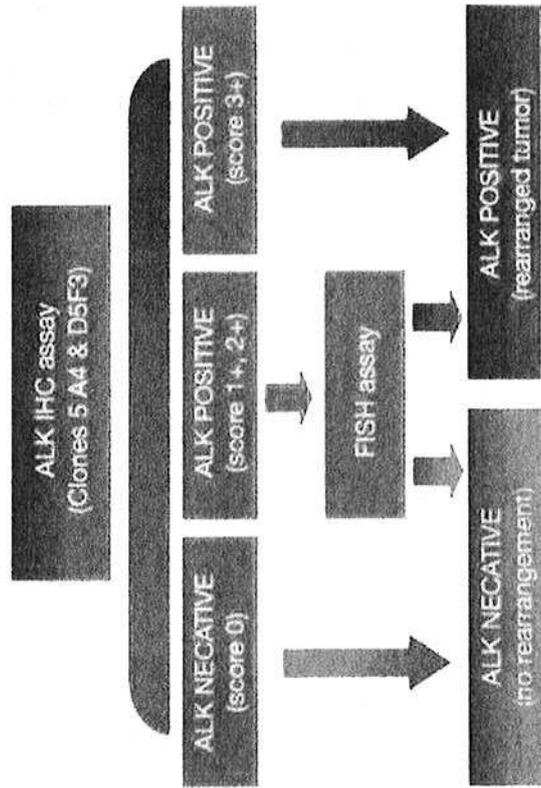
- Una breve descrizione dei caratteri isto/citologici che consentono la definizione della neoplasia (SCLC vs NSCLC e nelle forme NSCLC caratterizzazione della forma squamocellulare vs adenocarinomatosa)
- Elencazione degli anticorpi utilizzati
- Diagnosi conclusiva
- Eventuale referto aggiuntivo inerente la caratterizzazione molecolare



**Valutazione immunohistochimica di possibili target terapeutici**

**ALK:** L'espressione della proteina ALK potrebbe rappresentare un potenziale marcatore di avvenuto riarrangiamento del gene e/o di risposta agli inibitori di ALK. Il riarrangiamento dell'oncogene ALK con l'oncogene ELM4 sul braccio corto del cromosoma 2, attiva una specifica tirosinkinasi coinvolta nei processi di proliferazione e sopravvivenza cellulare, presente nel 5-8% degli adenocarcinomi polmonari. 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). I risultati ottenuti da studi comparativi con la metodica FISH dimostrano una buona efficienza e sensibilità della applicazione dell'immunohistochimica. L'indagine molecolare FISH va attuata solo nei campioni con espressione esigua o modesta, seguendo l'algoritmo della figura 1 si ottiene un notevole risparmio sia in termini di costo che tempi (FISH attuata solo in casi con esigua o modesta espressione di ALK).

**Figura 1**



Tratta da Gelsomino F et al *JThoracDis* 2015;7(3):220-223



**EGFR:** esistono in commercio almeno 3 differenti anticorpi per EGFR. Il più specifico è quello rivolto alla valutazione delle mutazioni presenti negli esoni 19 e 21. Purtuttavia l'utilizzo di questi anticorpi consente la valutazione solo di questi due targets. Secondo le recenti linee guida AIOM/SIAPEC la valutazione di EGFR viene attuata mediante l'applicazione di tecniche molecolari (allegato 4).

**PD-L1:**

PD-L1 è una proteina transmembrana in grado di *downregolare* 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 del pathway PD-L1/PD-1 rappresenta quindi una strategia interessante per rinvigorire l'immunità dei linfociti T tumore-specifici.

Sono oggi in commercio diversificati 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 ANTIBODY)	SP263	ROCHE
PD-L1 rabbit monoclonal antibody	E1L3N	CELL SIGNALING TECHNOLOGY



La valutazione immunohistochimica dovrà essere riportata nel referto mediante il "TumorProportion Score (TPS)" come da tabella sotto:

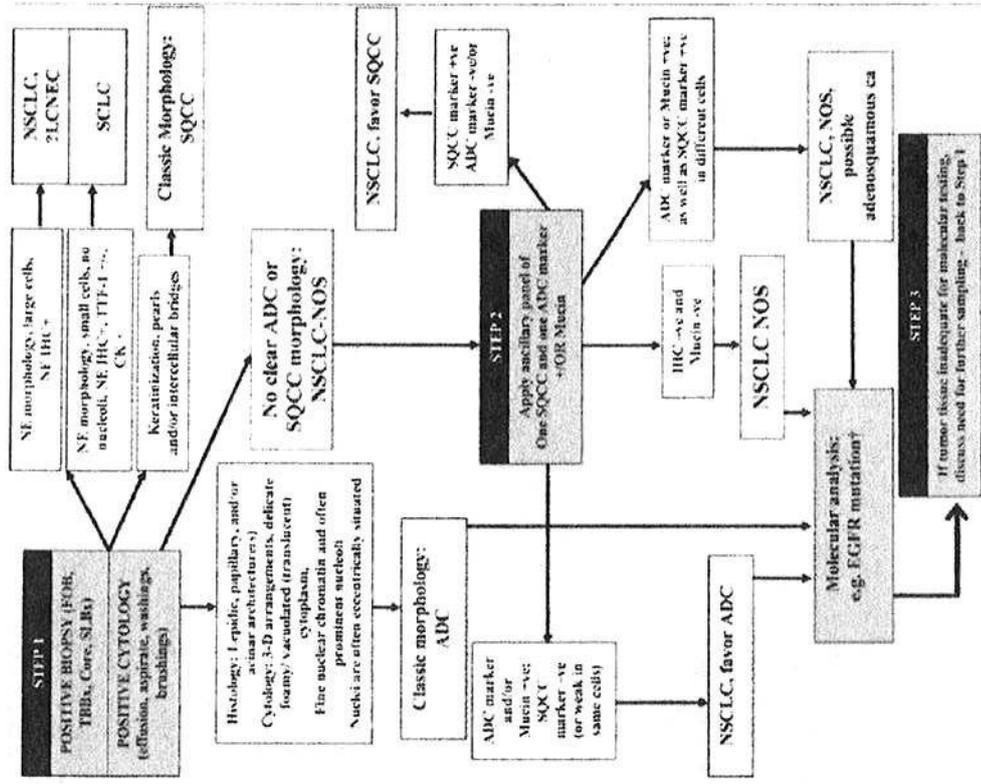
**TABELLA 2**

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



**ALLEGATO 3**

In pazienti con malattia avanzata è fortemente raccomandato di proseguire con una caratterizzazione molecolare nelle forme di adenocarcinoma, nelle forme di neoplasia NSCLC a favore di adenosquamoso e di NSCL NOS (come indicato nel sottostante algoritmo proposto dalle società internazionali americana ed europea per lo studio dell'adenocarcinoma polmonare Travis et al J Thorac Oncol 2011).





#### ALLEGATO 4

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 biotipici 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.

Recentemente (Maggio 2016) il gruppo italiano di Patologia Molecolare e Medicina Preditiva (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 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:

1. Preparazione dei reagenti e loro conservazione
2. Preparazione dei campioni e estrazione degli acidi nucleici
3. Amplificazione mediante PCR
4. 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:

- 1) fase preanalitica;
- 2) fase analitica;
- 3) stesura di un referto;
- 4) archiviazione in biobanca.

### 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**

L'esame molecolare viene immediatamente portato avanti in caso di diagnosi di adenocarcinoma del polmone o tumore non altrimenti specificato\*. La richiesta formale dell'esame può essere effettuata da uno specialista del team multidisciplinare (oncologo, chirurgo, anatomopatologo) che dovrà però essere valutata dall'oncologo per l'indicazione alla terapia.

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 biptica 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:

- 1) 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

2) Metastasi

3) 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 molecolare, 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" e "Algoritmo del nostro Centro").

#### 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 fatte essiccare sul vetrino a temperatura ambiente e sottoposte a macrodissezione manuale mediante la lama di un bisturi. Il tessuto dissezionato viene raccolto in un tubo Eppendorf, deparaffinato in appropriato solvente, lavato in alcool e disidratato prima di iniziare l'estrazione del DNA. Nel caso di piccole biopsie potrebbe rendersi necessaria la microdissezione laser.

#### ESTRAZIONE DEL DNA

Il metodo di estrazione deve essere molto affidabile e deve generare quanto più DNA possibile dal campione in esame. Per l'estrazione e la purificazione del DNA da tessuto paraffinato sono oggi disponibili vari kit commerciali, in genere basati sul principio della cromatografia, che hanno il vantaggio di accorciare notevolmente i tempi tecnici rispetto alla metodica classica basata sull'estrazione in fenolo-cloroformio, di standardizzare e garantire l'attendibilità delle procedure (marcatore CE-IVD). Nel nostro Centro viene utilizzato il kit QIAamp DNA FFPE Tissue Kit (Qiagen).

#### VALUTAZIONE DELLA QUALITÀ E QUANTITÀ DEL DNA

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. Nel nostro Centro viene utilizzato il "Qualitative Multiplex PCR Assay" della Sigma-Aldrich (<http://www.sigmaidrich.com/technical-documents/articles/life-science-innovations/qualitative-multiplex.html>).

#### 2) fase analitica

Le indagini molecolari hanno lo scopo di identificare alterazioni per una migliore definizione diagnostica, prognostica e scelta



terapeutica, sulla base della disponibilità di farmaci diretti contro specifiche varianti mutazionali o alterazioni molecolari (*actionable mutations*).

La scelta del metodo analitico dipende da differenti fattori:

- analisi mirata od estesa → nella diagnostica di routine vengono utilizzati metodi che consentono di focalizzarsi su determinati esoni o loci sede di mutazioni rilevanti per la sensibilità o la resistenza alle terapie. Tuttavia sono disponibili in alcuni Centri, così come nel nostro, 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, pirosequenziamento o spettrometria di massa). I metodi di sequenziamento indeterminato (sequenziamento diretto o sequenziamento NGS) sono in grado di identificare tutte le possibili varianti, anche le più rare. Il sequenziamento diretto secondo Sanger, resta ancora il gold standard metodologico per la conferma di varianti rare o mutazioni complesse.

- 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). Nel nostro Centro si utilizzano le seguenti metodologie molecolari:

- † Sequenziamento diretto di Sanger se la quota di cellule neoplastiche è > 50%
- † Tecnologia MALDI-TOF (Sequenom) se la quota di cellule neoplastiche è compresa tra 10 e 50%
- † Real Time PCR se la quota di cellule neoplastiche è <10%



- Tempo di esecuzione (TAI) → Per motivi clinici non è accettabile che un singolo test diagnostico predittivo per la risposta a un farmaco oncologico venga referato 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 referazione <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 ad ampio spettro.

### 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 e notizie anamnestiche.*
- *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;



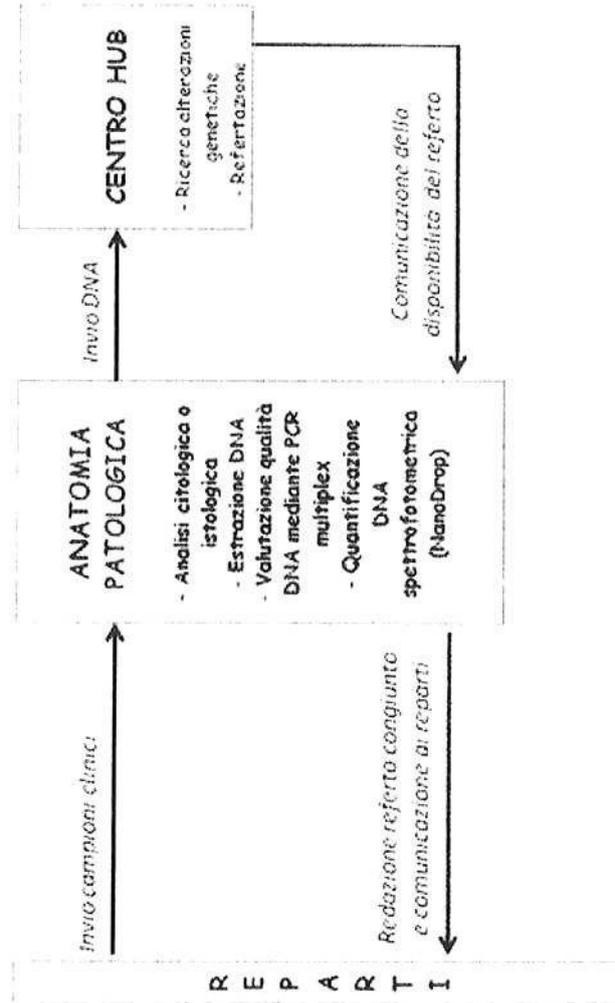
- nel caso l'analisi sia stata eseguita con kit che analizzano geni multipli con qualsivoglia metodica, è necessario che il paziente sia adeguatamente informato e firmi il proprio consenso all'analisi di geni che non siano stati espressamente richiesti dal clinico;
- il superamento da parte del centro di appropriati controlli di qualità esterni, quali quelli nazionali promossi da AIOM-SIAPEC/IAP oppure europei (EMQN).

#### **4) Archiviazione in biobanca**

Al termine dell'indagine molecolare, il DNA residuo dovrà essere opportunamente archiviato in una biobanca secondo gli standard internazionali. In particolare dovranno essere garantiti la privacy del paziente, che dovrà necessariamente firmare il consenso informato validato dal comitato etico del Centro di appartenenza, e la corretta preservazione del materiale. Nel nostro Centro è presente una biobanca di tessuti/liquidi/acidi nucleici estratti con un sistema informatico che gestisce tutti i dati relativi ai campioni biologici. 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 dal Responsabile della Biobanca 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.



**Esempio modalità operativa centro HUB**



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

<sup>2</sup>Carryover contamination, cioè contaminazione da riporto, ovvero da prodotti di DNA amplificati, 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

### Premessa

Il presente documento è riferito alla diagnosi anatomo-patologica delle neoplasie primitive epiteliali maligne del polmone (non verranno citati i markers immunohistochimici 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 formalinatatampinata. I brevi tempi di ischemia preservano le caratteristiche morfologiche e molecolari della neoplasia. In caso di punti di repere 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) procedurachirurgica attuata (vedi elencazione sotto riportata).

- Segmentectomia
- Sleeve lobectomy
- Pneumectomia
- Lobectomia



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:

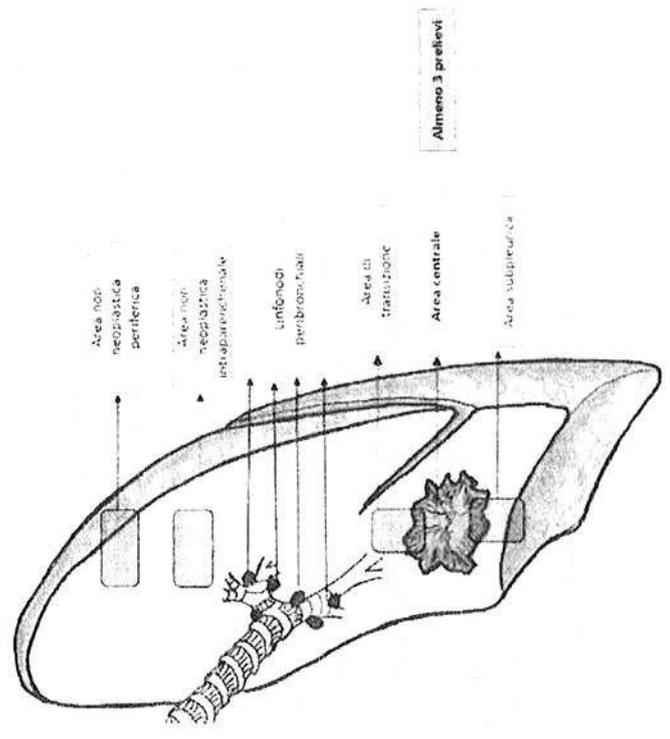
- La tipologia di campione in esame (es: lobo polmonare, segmento, polmone)
- La presenza di eventuali altre strutture anatomiche rimosse adese
- Misurazione e peso del campione.
- Descrizione e misurazione delle lesioni macroscopicamente visibili.
- Descrizione della invasione o meno della pleura o 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 (Martini M and Melamed MR (1975). *Multiple primary lung cancers. J ThoracCardiovascSurg 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 ThoracOncol 2(7):593-602* Girard N, Deshpande C and Lau C et al (2009). *Comprehensive histologic assessment helps to differentiate multiple lung primary nonsmall cell carcinomas from metastases. Am J SurgPathol 33:1752-1764*). Studi di profilo molecolare potrebbero in futuro essere di aiuto per una più precisa distinzione (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*).



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 periferica







Se si tratta di un adenocarcinoma è necessario specificare la presenza dei vari patterns (acinare, lepidico, papillare, solido, micropapillare), riportando la percentuale della componente neoplastica come recentemente proposto da IASLC/ATS/ERS (Travis WD, Brambilla E and Noguchi M et al. *International Association for the Study of Lung Cancer/American Thoracic Society/European Respiratory Society international multidisciplinary classification of lung adenocarcinoma*. *J Thorac Oncol* 2011, 6:244-285). La presenza del pattern micropapillare va sempre riferita anche se presente in piccola percentuale poiché riferito come fattore prognostico negativo sia in termini di sopravvivenza che come elevato rischio di ricorrenza (Cha MJ, Lee HY, Lee KS, Jeong JY, Han J, Shim YM, Hwang HS. *Micropapillary and solid subtypes of invasive lung adenocarcinoma: clinical predictors of histopathology and outcome*. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 2014;147(3):921-928.e2; Nitadori J, Bograd AJ, Kadota K, Sima CS, Rizk NP, Morales EA, Rusch VW, Travis WD, Adusumilli PS. *Impact of micropapillary histologic subtype in selecting limited resection vs lobectomy for lung adenocarcinoma of 2cm or smaller*. *J Natl Cancer Inst*. 2013;105(16):1212-20). Per le neoplasie con istotiposquamocellulare è importante riferire il grado di differenziazione: G1-G3 (ben, moderatamente e scarsamente differenziato). Nelle forme poco differenziate è utile l'applicazione di immunohistochimica come riferito nell'allegato 2.

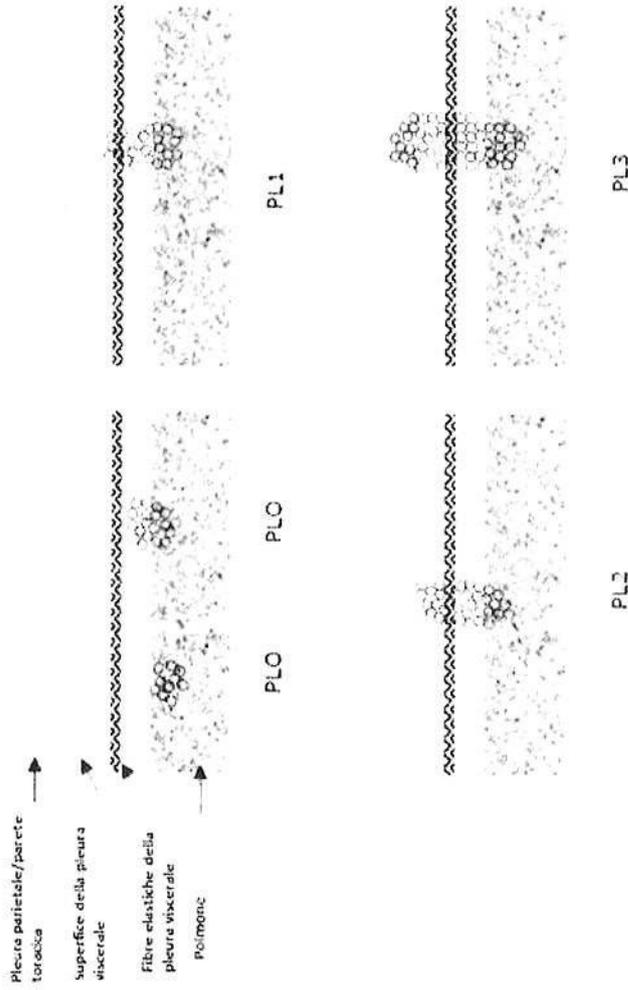
**2.2 I margini di resezione ed i linfonodi:** i prelievi vanno campionati ed inclusi in toto e sono sempre riportati nel report diagnostico riferendo le rispettive specifiche di provenienza.

### **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 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 (Gabor S, Renner H, Popper H, Anegg U, Sankin O, Matzi V, Lindenmann J and Smolle-Jüttner 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 Cardiovascular Surgery 137(2):429-434



2.5) Risposta alla terapia neoadiuvante: dovrebbe essere sempre riferita e graduata come riportato nelle tabelle (Tabelle 1 e 2).

TABELLA 1: CARATTERIZZAZIONE FENOTIPICA DELL' ADENOCARCINOMA

Variabile	Caratteristiche della neoplasia	Legenda
Pattern architetturale		
-Lepidico (G1)		%
-Acinare (G2)		%
-Papillare (G2)		%
-Solido/circonfornante (G3)		%
-Micropapillare (G3)		%
Grading architetturale		Somma dei 2 G prevalenti
Mucinoso		-Assente (-); Presente (+)
Necrosi neoplastica		<10%; 11%-30%; >30%
Infiltrato infornocitatico intra perineoplastico		<10%; 11%-30%; >30%
Fibrosi		<10%; 11%-30%; >30%
Invasione neoplastica vascolare		Presente (+); Assente (-)
Invasione neoplastica perineurale		Presente (+); Assente (-)
Diffusione intra-veicolare		Assente (-); Presente (+ limitata estensiva)
Marcatore immunofenotipico		Positivo (+); Negativo (-)
Mitosi		0-1/10HPF; 2-4/10HPF; >5/10HPF
MIB1		%
Risposta alla terapia neoadiuvante: tumore vitale residuo		Non applicabile; <10%; >10%; Storia di trattamento non nota



TABELLA 2: CARATTERIZZAZIONE FENOTIPICA DEL CARCINOMA QUADROCELLULARE

Variabile	Caratteristiche della neoplasia	Legenda
Grado di differenziazione		G1: ben. differenziato; G2: moderatamente differenziato; G3: scarsamente differenziato
Necrosi neoplastica		≤10%; 11%-30%; >30%
Infiltrato linfomonocitario intraperineoplastico		≤10%; 11%-30%; >30%
Fibrosi intra-perineoplastica		≤10%; 11%-30%; >30%
Invasione neoplastica vascolare		Positivo (-); Negativo (+)
Invasione neoplastica perineurale		Positivo (-); Negativo (+)
Marcatore immunofenotipico		Positivo (-); Negativo (+)
MIB1		%
Risposta alla terapia neoadiuvante; tumore vitale residuo		Non applicabile; ≤10%; >10%; Storia di trattamento non nota



#### ALLEGATO 6

**PEMETREXED - ALIMITA®** è indicato come monoterapia per il trattamento di mantenimento del carcinoma polmonare non a piccole cellule localmente avanzato o metastatico ad eccezione dell'istologia a predominanza di cellule squamose in pazienti la cui malattia non ha progredito immediatamente dopo la chemioterapia basata sulla somministrazione di platino.

#### SINTESI DELLE RACCOMANDAZIONI

##### Quesito clinico N. 1

Nei pazienti con carcinoma polmonare non a piccole cellule (NSCLC), localmente avanzato o metastatico, ad eccezione dell'istologia a predominanza di cellule squamose, nei quali la malattia non ha progredito immediatamente dopo 4 cicli di chemioterapia di induzione basata sulla somministrazione di platino (regimi con o senza pemetrexed), è raccomandabile l'utilizzo di pemetrexed come monoterapia?

##### Raccomandazione: **MODERATAMENTE RACCOMANDATO** (utilizzo atteso 30-50%)

Raccomandazione formulata sulla base di:

**rapporto benefici/rischi:** favorevole  
**evidenze considerate di qualità:** moderata  
**alternative terapeutiche:** assenti  
**costo rispetto alle alternative:** -

##### Quesito clinico N. 2

Nei pazienti con carcinoma polmonare non a piccole cellule (NSCLC), localmente avanzato o metastatico, ad eccezione dell'istologia a predominanza di cellule squamose, nei quali la malattia non ha progredito immediatamente dopo 6 cicli di chemioterapia di induzione basata sulla somministrazione di platino (regimi con pemetrexed) è raccomandabile l'utilizzo di pemetrexed come monoterapia?

##### Raccomandazione: **NON RACCOMANDATO** (utilizzo atteso <10 %)

Raccomandazione formulata sulla base di:

**rapporto benefici/rischi:** sfavorevole  
**evidenze considerate di qualità:** molto bassa  
**alternative terapeutiche:** assenti  
**costo rispetto alle alternative:** -



**AFATINIB - GIOTRIF®** è indicato nel trattamento di pazienti adulti naïve agli inibitori tirosinchinasi del recettore del fattore di crescita dell'epidermide (EGFR-TKI) con carcinoma polmonare non a piccole cellule (NSCLC) localmente avanzato o metastatico con mutazione(i) attivante(i) l'EGFR.

**Quesito clinico N. 1**

Nei pazienti naïve agli inibitori tirosinchinasi del recettore del fattore di crescita dell'epidermide (EGFR-TKI) con carcinoma polmonare non a piccole cellule (NSCLC) localmente avanzato o metastatico con mutazione(i) attivante(i) l'EGFR è raccomandabile l'utilizzo di Afatinib in monoterapia?

**Raccomandazione: RACCOMANDATO IN CASI SELEZIONATI (utilizzo atteso 10-30%)**

Raccomandazione formulata sulla base di:

**rapporto benefici/rischi:** favorevole  
**evidenze considerate di qualità:** bassa  
**alternative terapeutiche:** disponibili  
**costo rispetto alle alternative:** inferiore

Utilizzo atteso: sulla base della raccomandazione formulata, si prevede un tasso di utilizzo compreso tra il 10-30% dei pazienti candidabili alla terapia, tenendo conto del fatto che afatinib costituisce il terzo inibitore delle tirosinchinasi (TKI) commercializzato, in un contesto in cui lo standard terapeutico per questo tipo di pazienti sono i TKI.

**Quesito clinico N. 2**

Nei pazienti naïve agli inibitori tirosinchinasi del recettore del fattore di crescita dell'epidermide (EGFR-TKI) con carcinoma polmonare non a piccole cellule (NSCLC) localmente avanzato o metastatico con mutazione(i) attivante(i) l'EGFR e delezione dell'esone 19 è raccomandabile l'utilizzo di Afatinib in monoterapia?

**Raccomandazione: RACCOMANDATO IN CASI SELEZIONATI**

Raccomandazione formulata sulla base di:

**rapporto benefici/rischi:** favorevole  
**evidenze considerate di qualità:** bassa  
**alternative terapeutiche:** disponibili  
**costo rispetto alle alternative:** inferiore

Utilizzo atteso: sulla base della raccomandazione formulata, si prevede un tasso di utilizzo compreso tra il 10-30% dei pazienti candidabili alla terapia, tenendo conto del fatto che afatinib costituisce il terzo inibitore delle tirosinchinasi commercializzato, in un contesto in cui lo standard terapeutico per questo tipo di pazienti sono i TKI.



**CRIZOTINIB - XALKORI®** è indicato per il trattamento di pazienti adulti pretrattati per carcinoma polmonare non a piccole cellule (Non-small Cell LungCancer, NSCLC) positivo per ALK (chinasi del linfoma anaplastico) in stadio avanzato.

**Quesito clinico N. 1**

Nei pazienti adulti pretrattati per carcinoma polmonare non a piccole cellule (Non-Small Cell LungCancer, NSCLC) positivo per ALK (chinasi del linfoma anaplastico) in stadio avanzato è raccomandabile l'utilizzo di Crizotinib?

**Raccomandazione: RACCOMANDATO (utilizzo atteso > 60%)**

Raccomandazione formulata sulla base di:

*rapporto benefici/rischi: molto favorevole*

*evidenze considerate di qualità: moderata*

*alternative terapeutiche: disponibili ma meno soddisfacenti*

*costo rispetto alle alternative: superiore*



**NIVOLUMAB (OPDIVO®)** carcinoma polmonare non a piccole cellule (NSCLC) squamoso localmente avanzato o metastatico dopo una precedente chemioterapia negli adulti.

**Quesito clinico N. 1**

È raccomandato l'utilizzo di nivolumab in *seconda linea* per il trattamento dei pazienti adulti per il trattamento del carcinoma polmonare non a piccole cellule (NSCLC) squamoso localmente avanzato o metastatico dopo una precedente chemioterapia?

**Raccomandazione: MODERATAMENTE RACCOMANDATO**

Raccomandazione formulata sulla base di:

**rapporto benefici/rischi:** molto favorevole  
**evidenze considerate di qualità:** moderata  
**alternative terapeutiche:** disponibili ma meno soddisfacenti  
**costo rispetto alle alternative:** superiore

Utilizzo atteso: sulla base della raccomandazione formulata, si prevede un tasso di utilizzo compreso tra il 30 e il 60% dei pazienti candidabili alla terapia.

**Quesito clinico N. 2**

È raccomandato l'utilizzo di nivolumab in *terza linea* per il trattamento dei pazienti adulti per il trattamento del carcinoma polmonare non a piccole cellule (NSCLC) squamoso localmente avanzato o metastatico dopo una precedente chemioterapia?

**Raccomandazione: NON RACCOMANDATO (utilizzo atteso <10 %)**

Raccomandazione formulata sulla base di:

**rapporto benefici/rischi:** non valutabile  
**evidenze considerate di qualità:** non valutabile  
**alternative terapeutiche:** assenti/disponibili ma meno soddisfacenti  
**costo rispetto alle alternative:** superiore

Allegato A al Decreto n. **153** del **28 DIC. 2017**

pag. 76/77



## INDICATORI



**PDTA POLMONE**

	FASE/EPISODIO	FONTE	BENCHMARK	SIGNIFICATO
1. % pazienti operati con visita pneumologica	Diagnosi	Parere degli esperti	100% de pz	Adeguatezza del percorso
2. tempo di attesa intervento chirurgico a partire dal completamento dell'iconografia funzionale (visita anestesiologicala)	Trattamento chirurgico	Linee guida regionali	30 giorni	Qualità del percorso
3. Numero di resezioni maggiori / altre	Trattamento chirurgico	Linee guida AIOM 2014	80 casi	Volumi minimi a garanzia dell'outcome
4. % di pazienti riferiti al meeting multidisciplinare	Programmazione iter diagnostico terapeutico	Letteratura	50 % de pz	Adeguatezza 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 di accesso e la visita oncologica
8. Intervallo temporale tra referenziazione istologica e referenziazione molecolare nel tumor analizzato con tecniche molecolari	Programmazione iter diagnostico terapeutico	AIOM/SIAPEC	< 10 giorni	Accesso alle cure
9. Numero di stazioni linfonodali asportate nel calmente (si intende linfonodectomia radicale e non sampling)	Trattamento chirurgico	Parere degli esperti	≥ 4	Qualità del primo intervento
10. % pz in cure palliative domiciliari nei 30 giorni antecedenti al decesso	Trattamento Palliativo	Documento AIOM cure simultanee	> 70%	Adeguatezza delle cure nella fase avanzata della malattia
11. % pz sottoposti ad intervento chirurgico nei 30 giorni antecedenti al decesso	Trattamento Palliativo	Letteratura documento regionale	Audit regionale 2013 < 10% de pazienti	Adeguatezza delle cure e del setting di assistenza nel fine vita
12. % di pz che hanno ricevuto chemioterapia nei 30 giorni prima del decesso	Trattamento Palliativo	Letteratura documento regionale	Audit regionale 2013 < 10% de pazienti	Adeguatezza delle cure a fine vita
13. tempo tra l'intervento chirurgico e la diagnosi anatomopatologica		Parere degli esperti	< 20 giorni	Accesso alle cure

