

Re.Mi: requisiti minimi del percorso diagnostico terapeutico del carcinoma del polmone

Introduzione: Il carcinoma polmonare si colloca al terzo posto per incidenza e al primo per mortalità in Italia¹. Come è stato fatto per la neoplasia della mammella, il tumore del polmone dovrebbe avere delle Lung Unit, cioè delle strutture organizzative all'interno delle principali strutture sanitarie che siano punti di riferimento per il paziente. Unità che possano contare su équipe multidisciplinari costituite da varie figure professionali altamente specializzate in grado di assicurare al paziente il miglior percorso diagnostico-terapeutico assistenziale (PDTA) possibile^{2,3}. Ad oggi solo alcune Regioni Italiane hanno definito dei PDTA corredati da specifici indicatori. Scopo di questo documento è armonizzare questo processo, condividendo a livello nazionale i requisiti minimi perché un percorso diagnostico terapeutico del carcinoma polmonare possa ritenersi adeguato.

Fase Diagnostica: Il paziente con sospetto diagnostico di neoplasia polmonare accede al percorso attraverso i canali istituzionali (medico di medicina generale, altro specialista, accesso al presidio di pronto soccorso). La gestione della fase diagnostica è generalmente affidata allo specialista pneumologo (indicatore di processo 1), che sulla base della valutazione clinica e degli esami radiologici, in primis radiogramma del torace, pone indicazione a esame radiologico di secondo livello, quale la tomografia computerizzata del torace, auspicabilmente con tecniche di acquisizione ad alta risoluzione.

In base all'esito dell'indagine radiologica, viene posta indicazione ad accertamento istologico. Il caso viene discusso in ambito multidisciplinare, al fine di decidere il miglior approccio biottico⁴. Il core team del gruppo multidisciplinare deve essere composto come minimo dalle seguenti professionalità: chirurgo toracico, oncologo medico, radioterapista oncologo e pneumologo e radiologo. Figure che si associano al core team in casi selezionati possono essere il palliativista (nei casi che non accedono ai trattamenti e/o necessitano di cure simultanee), l'anatomo-patologo, lo psicologo ed il medico nucleare. L'approccio biottico può variare a seconda che il sito del prelievo sia raggiungibile tramite vie endoscopiche (biopsia in broncoscopia), o per via percutanea (agobiopsia sotto guida ecografica o tomografica). Nel primo caso il percorso sarà gestito sempre dallo specialista pneumologo, mentre nel secondo sarà gestito dallo specialista radiologo interventista.

Ladiagnostica mediante biopsia al fine di ottenere materiale istologico è da preferirsi per la possibilità di valutare parametri prognostico/predittivi. L'utilizzo della sola citologia è da sconsigliare. A tal

proposito, tutti i pazienti con NSCLC in stadio III B/C (non candidati a trattamenti loco-regionali) e IV dovranno completare la diagnosi morfologica con la caratterizzazione delle mutazioni EGFR e BRAF, la definizione delle traslocazioni a carico di ALK e ROS-1 e la valutazione dei livelli di espressione del PD-L1 (secondo i cut-off validati dagli studi clinici registrativi)⁷ [AIOM 2020 p.28]. (indicatore di processo 2: proporzione di pazienti con informazioni anatomopatologiche molecolari complete al momento della diagnosi di malattia avanzata).

In merito alla scelta della metodica da impiegare per le analisi mutazionali, considerando la crescita costante del numero di biomarcatori predittivi di risposta terapeutica [AIOM 2020 p.31], l'impiego del sequenziamento genico di nuova generazione (NGS) è consigliabile rispetto alle tecnologie convenzionali data la possibilità di analizzare simultaneamente sia le alterazioni EGFR e BRAF, che le traslocazioni ALK e ROS17 [AIOM 2020 p.37]. Ove possibile, si consiglia la valutazione dei riarrangiamenti RET ed NTRK 1-3, le mutazioni a carico di MET e le alterazioni del gene KRAS con lo scopo di favorire l'accesso dei pazienti a trattamenti a bersaglio molecolare disponibili nell'ambito di sperimentazioni cliniche⁷. [AIOM 2020 p.31, p.82] (indicatore di processo 3: proporzione di pazienti diagnosticati per la presenza o l'espressione di un determinato marcatore per il quale esiste la possibilità di prescrivere trattamenti a bersaglio molecolare)

L'esito della diagnosi anatomo-patologica comprensiva di valutazione dei parametri prognostico/predittivi deve essere disponibile entro 10 giorni lavorativi (indicatore di processo ⁴).

Dopo conferma istologica, il caso viene discusso in ambito multidisciplinare, dove viene indicata la strategia terapeutica (indicatore di processo ⁵). Le figure professionali coinvolte devono possedere i requisiti di formazione, di esperienza e di casistica trattata/anno che garantiscano la loro qualificazione come dettagliato da normativa nazionale. Il paziente dovrà comunque essere sottoposto a completamento stadiativo con tomografia computerizzata di encefalo, collo, torace e addome con mezzo di contrasto iodato⁷.

Fase Terapeutica: Il team multidisciplinare stabilisce, in base allo stadio e alle caratteristiche biologiche, l'indicazione ad un percorso ad intento radicale upfront (chirurgico, radioterapico o chemio-radioterapico), ad un percorso di trattamento sistemico primario (percorso neoadiuvante) e ad un trattamento sistemico esclusivo.

Nel primo caso il paziente necessiterà di valutazione specifica di operabilità, che si basa sull'esito delle valutazioni concernenti la fitness respiratoria (valutata con prove di funzionalità respiratoria e DLCO) ed il rischio operatorio specifico del paziente. Per il paziente avviato al percorso chirurgico,

l'intervento dovrebbe essere eseguito entro 30 giorni da quando viene posta l'indicazione (indicatore di processo 6), sulla base dei test di funzionalità respiratoria e della stadiazione completa con PET-CT (indicatore di processo 7). Il tipo di trattamento chirurgico viene deciso, nell'ambito delle linee guida, secondo il criterio di radicalità oncologica (indicatori di 8 e 9). Una volta in possesso dell'esito dell'esame istologico definitivo, l'indicazione a ulteriori esami di stadiazione e ai trattamenti post-operatori (terapia medica adiuvante, radioterapia, interventi di riabilitazione) vengono discussi nell'ambito multidisciplinare, in aderenza alle linee guida⁷ (indicatore di processo 10 e 11).

Pazienti in stadio IA-B (T1–T2a N0) ritenuti non operabili o che rifiutano l'intervento chirurgico sono candidabili ad un trattamento radicale esclusivo con tecniche di precisione a dosi ablative.

In caso di neoplasie localizzate T2a,b con interessamento linfonodale mediastinico monostazione o multistazione selezionati, e in caso di neoplasie in stadio T3-4N1 risulta indicato trattamento sistemico a cura dell'oncologo medico. In caso di tumori di Pancoast, ovvero tumori che interessano l'apice polmonare e le ultime radici del plesso brachiale, qualora presentino un interessamento linfonodale assente o limitato (N0-N1), il trattamento indicato è quello combinato chemio- e radioterapico ad intento neoadiuvante (indicatore di processo 12).

Successivamente i pazienti verranno sottoposti a rivalutazione radiologica e a conseguente discussione multidisciplinare, ove si porrà l'indicazione al trattamento chirurgico più appropriato in base alla risposta ottenuta. Dopo chirurgia, il percorso si allinea con quello dei pazienti sottoposti a chirurgia in prima battuta. Le tempistiche seguono quelle definite dalle linee guida, nell'ambito di una priorità di trattamenti che segue criteri clinici.

Pazienti in stadio IIIB sono da avviare ad un percorso di trattamento chemio- e radioterapico dosaggio radicale, cui può seguire, qualora vi fosse una risposta radiologica e salvo controindicazioni specifiche, trattamento sistemico immunoterapico di consolidamento per la durata complessiva di 12 mesi⁹.

Il follow-up: Il follow-up della neoplasia polmonare è finalizzato alla valutazione degli esiti del trattamento primario, all'educazione ai corretti stili di vita e alla diagnosi di eventuali recidive. Il follow-up si articola sul monitoraggio clinico ogni 3-6 mesi nei primi 2 anni e successivamente annualmente, con la valutazione radiologica con TC del torace con mezzo di contrasto iodato a cadenza semestrale per i primi 2 anni, successivamente annuale anche senza mezzo di contrasto fino ai 5 anni totali¹⁰. Devono inoltre essere programmati in tale contesto gli esami più idonei al monitoraggio di possibili eventi avversi dei trattamenti.

Fase Terapeutica per patologia avanzata: Nei pazienti con NSCLC in stadio avanzato la presenza o meno di alterazioni molecolari consente di distinguere la malattia oncogene-addicted dalla malattia non oncogene addicted⁷ [AIOM 2020 p.81].

Nel primo caso i pazienti verranno valutati per il trattamento con i farmaci a bersaglio molecolare disponibili per la specifica alterazione driver⁷ (**indicatore di processo¹³: proporzione di pazienti NSCLC in stadio avanzato diagnosticati per la presenza o l'espressione di un determinato marcatore avviati al trattamento con farmaco a bersaglio molecolare**).

I pazienti con malattia non oncogene addicted verranno valutati per il trattamento immunoterapico e/o chemioterapico in base all'analisi integrata di parametri basati su istologia, condizioni del paziente e livello di espressione di PD-L1⁷ [AIOM 2020 p.108]. (**indicatore di processo¹⁴: proporzione di pazienti NSCLC in stadio avanzato senza alterazioni driver avviati al trattamento**)

I pazienti affetti da SCLC in stadio esteso verranno valutati per il trattamento chemioterapico in associazione ad immunoterapia o alla sola chemioterapia in caso di controindicazione all'immunoterapia⁷ [AIOM 2020 p.137, 142]. (**indicatore di processo¹⁵: proporzione di pazienti SCLC in stadio esteso avviati al trattamento**)

(**indicatore di processo¹⁶: intervallo temporale fra refertazione molecolare e l'inizio del trattamento**)

Follow up: Nei pazienti in stadio avanzato in trattamento con terapie a bersaglio molecolare o immunoterapia e/o chemioterapia, il follow up verrà programmato presso le strutture dedicate ai trattamenti assicurando il monitoraggio dei possibili eventi avversi (**indicatore di processo¹⁷: tasso di ospedalizzazione per complicanze**)

Nella fase avanzata di malattia, è inoltre opportuna l'integrazione precoce delle cure palliative concomitanti alle terapie antitumorali, al fine di garantire la migliore qualità di vita. L'obiettivo è quello raggiungere la presa in carico globale della paziente garantendo la continuità dell'assistenza, dall'ospedale al territorio¹¹. La continuità di cura deve attivare l'intervento delle unità di cure palliative e del MMG da coinvolgere nel percorso (indicatore di processo¹⁸). Viene considerato non appropriato un trattamento chemioterapico nei 30 giorni precedenti il decesso del paziente o un trattamento chirurgico nell'arco dello stesso tempo quando questo non sia rivolto a migliorare la qualità di vita del paziente (indicatore di processo¹⁹).

TIPO INDICATORE	CONTENUTO DELL'INDICATORE	BENCHMARK	FONTE	FASE	FONTE DATI
Processo (1)	Pazienti trattati con visita pneumologica	100%	PDTA Regione Veneto - Tumori del Polmone	Diagnosi	Parere degli esperti
Processo (2) (ex 11)	Proporzione di pazienti con informazioni anatomopatologiche molecolari complete al momento della diagnosi di malattia avanzata		Periplo		
Processo (3)	Proporzione di pazienti diagnosticati per la presenza o l'espressione di un determinato marcatore per il quale esiste la possibilità di prescrivere trattamenti a bersaglio molecolare			Diagnosi	
Processo (4)	Intervallo temporale fra refertazione istologica e refertazione molecolare	<= 10 giorni	PDTA Regione Veneto - Tumori del Polmone	Diagnosi	Linee guida AIOM/SIAPEC ^{5,6}
Processo (5)	Proporzione di pazienti riferiti al meeting multidisciplinare	50%	PDTA Regione Veneto - Tumori del Polmone	Diagnosi/Trattamento	Letteratura
Processo (6)	Tempo d'attesa intervento chirurgico a partire dal completamento dell'idoneità funzionale	30 giorni	PDTA Regione Veneto - Tumori del Polmone	Trattamento	Database amministrativi

Processo (7)	Proporzione di pazienti che hanno eseguito PET-TC nei 60 giorni precedenti l'intervento chirurgico		Periplo		
Processo (8)	Proporzione di pazienti che hanno ricevuto intervento chirurgico R0		Periplo		
Processo (9)	Mortalità entro 90 giorni dall'intervento chirurgico		Periplo		
Processo (10)	Proporzione di pazienti riferiti al meeting multidisciplinare nei 60 successivi all'intervento chirurgico		Periplo		
Processo (11)	Intervallo temporale fra l'intervento chirurgico e la diagnosi anatomopatologica	<20 giorni	PDTA Regione Veneto – Tumori del Polmone	Trattamento	Parere degli esperti

Processo (12)	Tempo mediano di attesa tra valutazione pneumologica preoperatoria e intervento, per i pazienti con terapia neoadiuvante		Periplo	Trattamento	
Processo (13)	Proporzione di pazienti NSCLC in stadio avanzato diagnosticati per la presenza o l'espressione di un determinato marcatore avviati al trattamento con farmaco a bersaglio molecolare			Trattamento	
Processo (14)	Proporzione di pazienti NSCLC in stadio avanzato senza alterazioni driver avviati al trattamento			Trattamento	
Processo (15)	Proporzione di pazienti SCLC in stadio in stadio esteso avviati al trattamento			Trattamento	
Processo (16)	Intervallo temporale fra refertazione molecolare e l'inizio del trattamento			Trattamento	
Processo (17)	Tasso di ospedalizzazione per complicanze			Esito	

Processo (18)	Proporzione di pazienti in cure palliative domiciliari nei 90 giorni antecedenti al decesso	>70%	PDTA Regione Veneto - Tumori del Polmone	Cure nella fase avanzata di malattia	Documento AIOM-SICP ¹⁰
Processo (19)	Proporzione di pazienti che hanno ricevuto chemioterapia nei 30 giorni antecedenti decesso	<10%	PDTA Regione Veneto - Tumori del Polmone	Cure nella fase avanzata di malattia	Documento AIOM-SICP ¹⁰

Letteratura

1. AIOM. I numeri del cancro in Italia - 2019. (2019).
2. Coory, M., Gkolia, P., Yang, I. A., Bowman, R. V. & Fong, K. M. Systematic review of multidisciplinary
 - a. teams in the management of lung cancer. *Lung Cancer* **60**, 14–21 (2008).
3. Freeman, R. K., Van Woerkom, J. M., Vyverberg, A. & Ascoti, A. J. The effect of a multidisciplinary
4. thoracic malignancy conference on the treatment of patients with lung cancer☆. *Eur. J. Cardio-Thoracic Surg.* **38**, 1–5 (2010).
5. Conron, M. & Denton, E. Improving outcomes in lung cancer: the value of the multidisciplinary health care team. *J. Multidiscip. Healthc.* **137** (2016). doi:10.2147/JMDH.S76762
6. AIOM-SIAPEC. Raccomandazioni AIOM e SIAPEC-IAP per l'analisi dei geni EGFR e ALK nel carcinoma polmonare. (2014).
7. AIOM-SIAPEC. Raccomandazioni 2019 sulle indicazioni e la valutazione di PD-L1 nel tumore del polmone. (2019).
8. AIOM. Linee Guida - Neoplasie del Polmone 2019. (2019).
9. AIOM. Linee Guida – Neoplasie del Polmone 2020. (2020)
10. Antonia, S. J. *et al.* Overall survival with durvalumab after chemoradiotherapy in stage III NSCLC. *N. Engl. J. Med.* (2018). doi:10.1056/NEJMoa1809697
 - a. Colt, H. G. *et al.* Follow-up and Surveillance of the Patient With Lung Cancer After Curative-Intent
 - b. Therapy. *Chest* **143**, e437S-e454S (2013)
11. AIOM-SICP. Documento Tavolo di Lavoro AIOM - SICP: Cure palliative precoci e simultanee. (2015).