

## Il Percorso Diagnostico Terapeutico Assistenziale (PDTA) per il Tumore del Polmone



In tabella 1 sono riportate le figure professionali ed unità Operative Complesse (UOC) o Semplici (UOS) deputate all'accoglienza, Presa in Carico ed Assistenza e che costituiscono il **GOM** polmone.

ACCOGLIENZA	Personale infermieristico	UOC Oncologia Medica	
	Psicooncologo		
	Volontari (se presenti)	Servizio civile - altre associazioni	
PRESA IN CARICO	Oncologi Medici	UOC Oncologia Medica	
	Chirurghi Toracici	UOC Chirurgia Toracica	
ASSISTENZA	Oncologi Medici	UOC Oncologia Medica	
	Chirurghi Toracici	UOC Chirurgia Toracica	
	Pneumologi	UOC Pneumologia	
	Radioterapisti	UOC Radioterapia (a seconda della fase assistenziale)	
	Psiconcologi	Ambulatorio	
	<i>Rete Interna ai centri della Rete Oncologica Campana o esterna ai centri</i>	Assistenti in Formazione (nelle strutture universitarie o in Rete Formativa)	Day Hospital Ricovero Ordinario
		Personale infermieristico	
		Farmacisti	Farmacia
		Personale infermieristico	Unità di Manipolazione di Chemioterapici Antineoplastici (UMACA/UFA)
		Personale Dedicato	UOC Chirurgia Toracica UOC Anatomia Patologica UOC/UOS Genetica UOC Radiodiagnostica UOC Medicina Nucleare UOC Radioterapia UOC Pneumologia

## **PERCORSO PER SEGMENTAZIONE**

- Percorso diagnostico/stadiativo per persone con nodulo polmonare non solitario
- Percorso diagnostico/stadiativo per persone con nodulo polmonare solitario
- Percorso terapeutico per persone con neoplasia polmonare accertata e follow-up dopo chirurgia

## **PERCORSO DIAGNOSTICO/STADIATIVO PER PERSONE CON NODULO POLMONARE NON SOLITARIO**

Donne ed uomini adulti, con sospetto tumore polmonare sulla base di una radiografia del torace e di un successivo esame TC e/o di sintomi sistemici ad esso collegato (es. tosse, dispnea, emoftoe), dovranno afferire autonomamente od opportunamente indirizzati dal proprio medico di Medicina Generale (MMG) o altro medico specialista di riferimento presso un centro oncologico di II livello [Centro Oncologico Regionale Polispecialistico (CORP) o Centro Oncologico di Riferimento Polispecialistico Universitario o a carattere Scientifico (CORPUS)] per la gestione diagnostico-terapeutica del caso da parte del Gruppo Oncologico Multidisciplinare (GOM) specifico per la patologia tumorale polmonare. Il paziente effettuerà la prima visita necessaria per l'inquadramento del problema presso un ambulatorio dedicato entro 7 giorni dalla prenotazione (figura 1). La Presa in Carico del paziente nella sua globalità prevede l'integrazione di più professionisti (pneumologo, radiologo, radiologo interventista, genetista, anatomo-patologo, biologo molecolare, medico nucleare, chirurgo toracico, oncologo, radioterapista e psiconcologo). L'infermiere Case Manager incaricato dal GOM si occuperà della prenotazione degli esami radiologici di I livello (TC torace-addome con e senza mdc, PET, TC encefalo in caso di sintomatologia e scintigrafia ossea in caso di dolore e/o aumento della fosfatasi alcalina), in Rete interna alla struttura o di indirizzare, su indicazione degli specialisti del GOM, il cittadino presso le strutture della Rete Oncologica Regionale.

Nel caso in cui gli approfondimenti diagnostici confermino il sospetto di malignità, il paziente sarà sottoposto agli opportuni esami cito/istologici di II livello necessari per la diagnosi (fibrobroncoscopia con biopsia, esame citologico dell'escreato, biopsia polmonare TC-guidata in base alla localizzazione della lesione, biopsia linfonodo superficiale, biopsia d'organo ECO/TC guidata).

In caso di esame citologico la procedura dovrà essere preferenzialmente effettuato in presenza di anatomo-patologo per la valutazione della adeguatezza del prelievo, per ridurre al minimo la necessità del ricorso ad accessi successivi.

Nel caso in cui l'esame cito/istologico risulti non diagnostico, il paziente sarà indirizzato alle procedure più invasive necessarie (broncoscopia mediante EBUS con agoaspirato trans-bronchiale, biopsia chirurgica mediante mediastinoscopia, videotoracotomia e minitoracotomia). In caso di sospetto o certezza di neoplasia polmonare metastatica, verranno avviate contestualmente all'esame istologico le indagini molecolari (identificazione delle mutazioni EGFR, riarrangiamento genico di ALK, ROS e tipizzazione immunohistochimica di PDL 1). Il referto cito/istologico, comprensivo di valutazioni di biologia molecolare, dovrà essere disponibile entro 15 giorni dalla procedura.

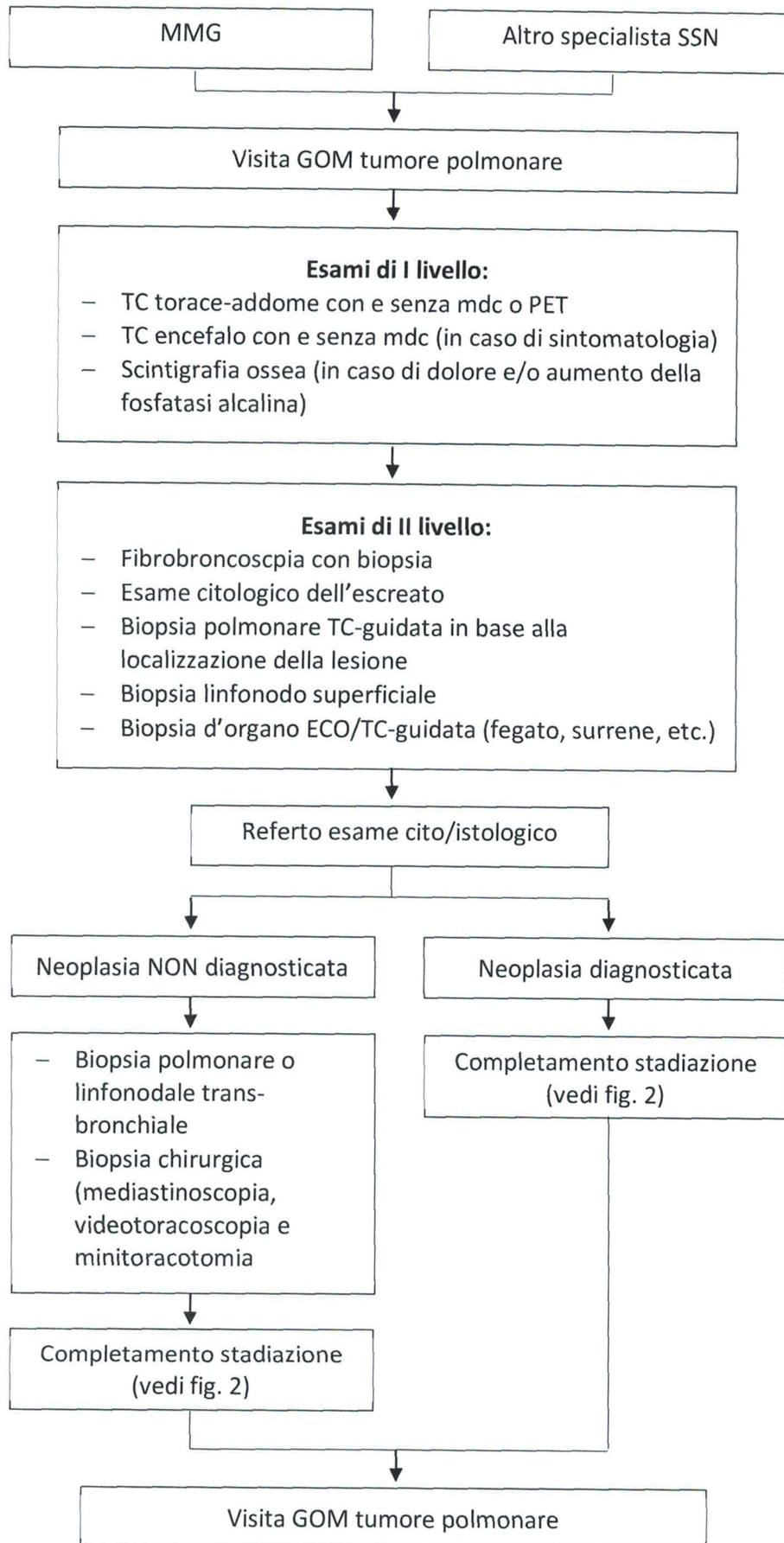


Figura 1 Percorso diagnostico del paziente con sospetto di tumore polmonare (nodulo non solitario)

In presenza di esame cito/istologico positivo per neoplasia, il paziente sarà sottoposto agli opportuni esami clinico-strumentali di stadiazione (figura 2), conformemente a quanto previsto dalle più recenti linee guida nazionali ed internazionali sulla base dello stadio TNM, al fine di impostare il più adeguato percorso terapeutico. Tali esami potranno essere praticati presso i centri di I e II livello della Rete, su indirizzo del GOM responsabile della Presa in Carico.

In caso di diagnosi di tumore polmonare non a piccole cellule (NSCLC), la definizione di estensione del primitivo (T) deve essere ottenuta mediante TC toracica con mezzo di contrasto e broncoscopia. La valutazione del coinvolgimento linfonodale (N) deve essere eseguita tramite TC con mdc e/o PET, agoaspirato transbronchiale e/o trans-esofageo e/o mediastinoscopia, mediastinotomia e/o videotoracosopia. La PET costituisce un'indagine di livello superiore e dovrebbe essere utilizzata sistematicamente nei candidati a resezione, con la necessità di conferma biptica in caso di positività a livello linfonodale. La PET è inoltre utile per escludere localizzazioni secondarie a distanza, non visibili alla TC, in pazienti candidati a ricevere un trattamento radicale chemio-radioterapico. La stadiazione endoscopica del parametro N con agoaspirazione/agobiopsia transbronchiale (TBNA), Endo-Bronchial Ultra Sound-TBNA (EBUS-TBNA) e eco-esofagosopia (EUS-FNA) deve essere effettuata come indagine di primo impiego per l'acquisizione cito-istologica di linfonodi sospetti (ingranditi alla TC e/o PET positivi). Nel caso di negatività del prelievo è indicato proseguire con metodiche chirurgiche (mediastinoscopia). La videotoracosopia (VATS) deve essere utilizzata nelle stazioni linfonodali monolaterali non accessibili con le metodiche sovraesposte e per effettuare biopsie pleuriche nel sospetto di lesioni metastatiche, e nei casi di tumore con versamento pleurico, e nello staging dei linfonodi mediastinici para-aortici e prevascolari.

Nel caso di tumore polmonare a piccole cellule (SCLC) una stadiazione clinica di base deve richiedere l'effettuazione di TC total body con e senza mdc e se necessaria PET total body.

In entrambe le istologie, in presenza di sintomi specifici (dolore e/o incremento della fosfatasi alcalina, sintomatologia neurologica) si provvederà anche alla scintigrafia ossea e RM encefalo con mdc.

Qualora la diagnosi di certezza cito/istologica non fosse stata eseguita prima della Presa in Carico da parte del GOM, le procedure diagnostiche-stadiative dovranno essere attuate entro i 21 giorni successivi alla Presa in Carico.

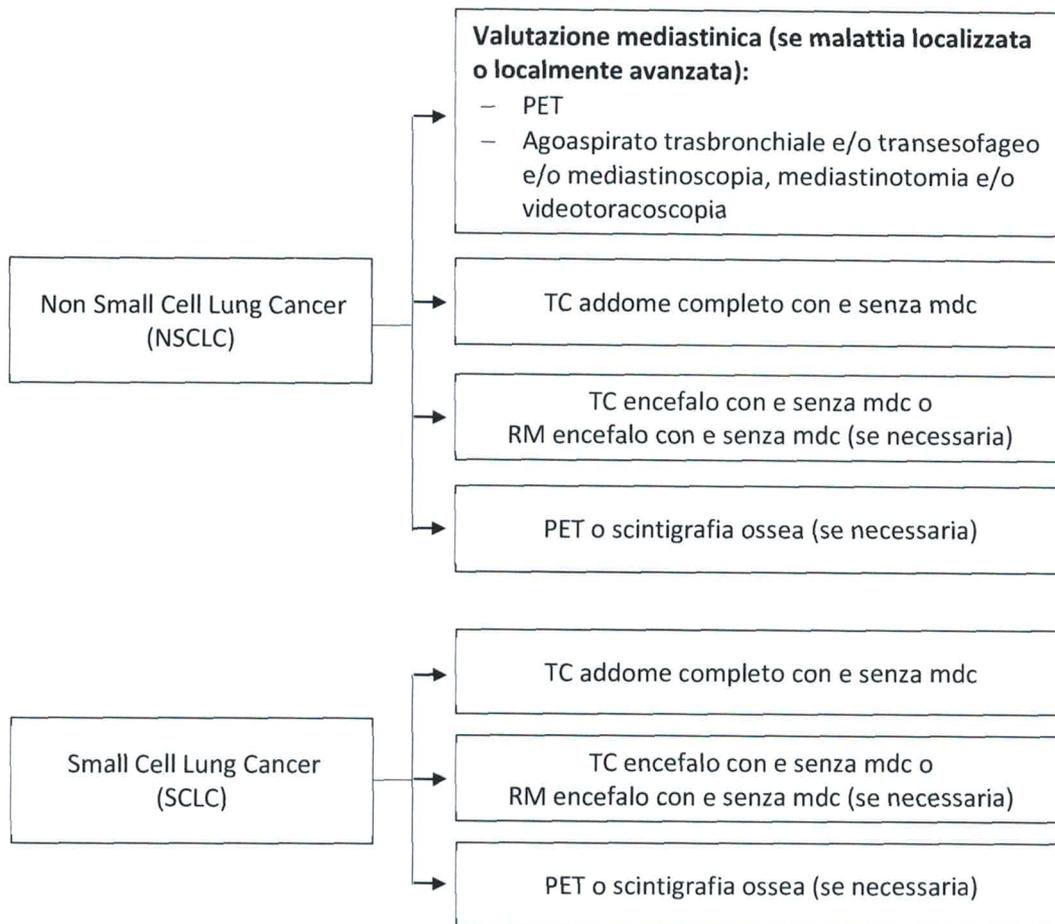


Figura 2 Percorso di stadiazione per tumore polmonare accertato (pazienti già sottoposti a TC torace nel percorso diagnostico)

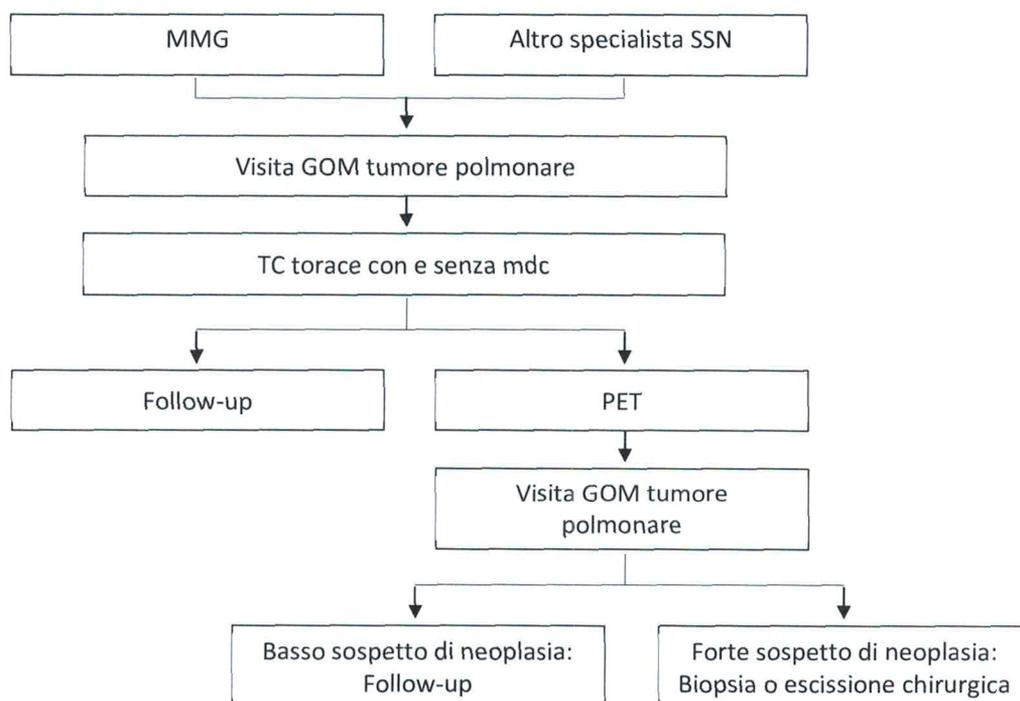
## PERCORSO DIAGNOSTICO/STADIATIVO PER PERSONE CON NODULO POLMONARE SOLITARIO

In caso di riscontro occasionale di nodulo polmonare solitario sospetto verrà effettuata una valutazione multidisciplinare al fine di determinare la probabilità di diagnosi di neoplasia polmonare e di definire la migliore strategia diagnostica o di follow-up (figura 3). Tale valutazione prende in considerazione:

- fattori di rischio legati al paziente: età, storia di fumo, anamnesi positiva per tumori, anamnesi personale o familiare di patologia neoplastica, fattori occupazionali, anamnesi personale positiva per malattie polmonari (es. broncopneumopatia cronico-ostruttiva, fibrosi polmonare), esposizione ad agenti infettivi (es. tubercolosi) o infezioni (es. immunodepressione, aspirazioni, infezioni polmonari);

- fattori di rischio radiologici: dimensioni, forma, densità del nodulo, anormalità del parenchima associato (irregolarità dei margini suggestive di fenomeni infiltrativi, cicatrici o alterazioni sospette di infiammazione, ground glass perilesionale), modalità di impregnazione contrastografica, captazione alla PET.

La TC dinamica è considerata nell'ambito della diagnostica per immagini il test più sensibile per lo studio del nodulo polmonare. La PET si è dimostrata più accurata rispetto alla TC nella caratterizzazione del nodulo polmonare solitario. L'analisi del comportamento metabolico si integra con i dati forniti dalla TC relativi a forma, dimensione, densità e vascolarizzazione. La sensibilità della PET è nettamente ridotta per i noduli di dimensioni inferiori ai 8-10 mm. In caso di noduli polmonari di dimensioni superiori al centimetro dovrebbero essere effettuata la PET: i noduli che presentano un basso sospetto di neoplasia possono essere indirizzati ad una sorveglianza meno aggressiva, mentre i noduli con forte sospetto di neoplasia devono essere tutti valutati cito/istologicamente per la limitata specificità della metodica. Per le modalità e le tempistiche della sorveglianza dei noduli con basso sospetto di neoplasia si rimanda alle linee guida adattate dalla Fleischner Society.



**Figura 3 Percorso terapeutico nodulo polmonare solitario**

## **PERCORSO TERAPEUTICO PER PERSONE CON NEOPLASIA POLMONARE ACCERTATA E FOLLOW-UP DOPO CHIRURGIA**

Se la procedura diagnostica è condotta internamente al Centro di II livello, sarà cura del Case Manager prenotare al momento della disponibilità dell'esame cito/istologico una nuova visita, che sarà erogata entro 7 giorni, per consentire al GOM la definizione del successivo percorso di cura o follow-up.

La terapia del tumore polmonare differisce a seconda delle caratteristiche anatomico-patologiche (NSCLC versus SCLC) e dello stadio (malattia localizzata suscettibile di trattamento chirurgico radicale, malattia localmente avanzata non suscettibile di trattamento chirurgico radicale "ab initio", e malattia avanzata). I percorsi sono stati indicati secondo l'iter previsto dalle principali linee guida nazionali (AIOM) ed internazionali (ESMO, ASCO, NCCN) e saranno aggiornate nel tempo secondo la loro evoluzione.

### **– NSCLC LOCALIZZATO**

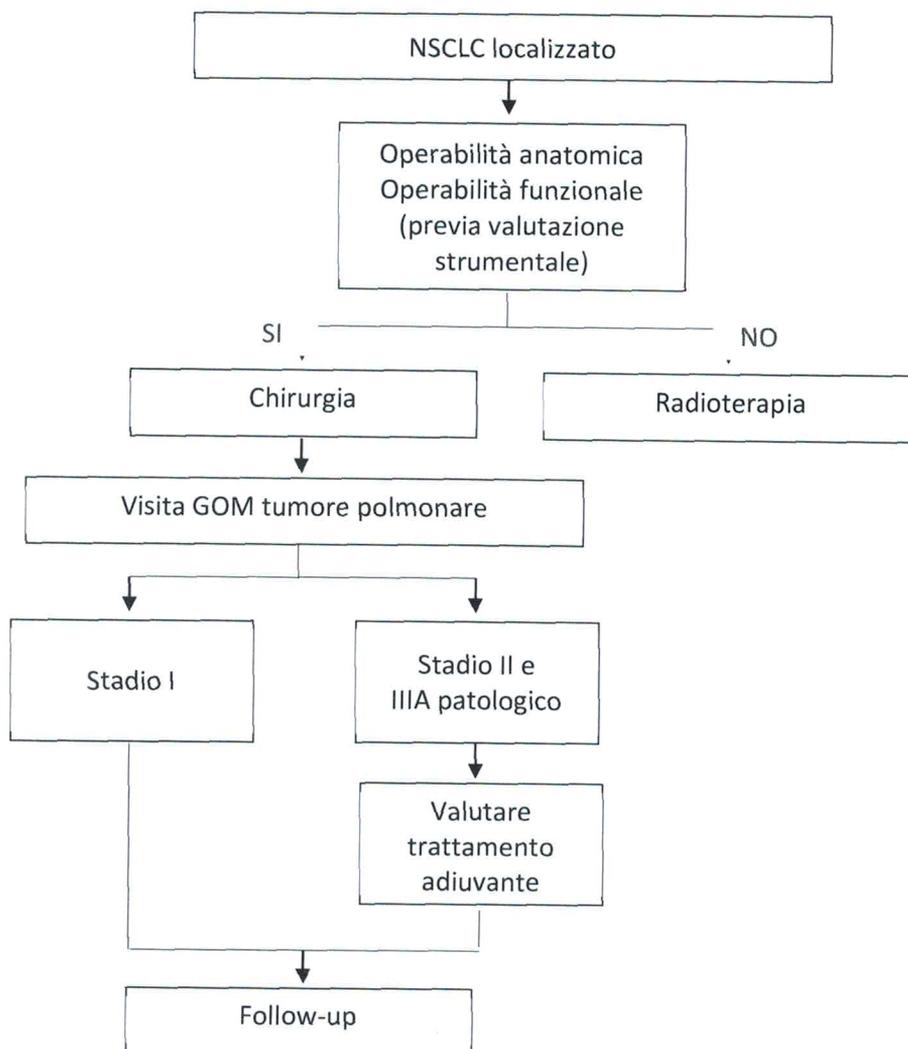
In caso di diagnosi istologica di NSCLC localizzato (stadio I, II), l'intervento chirurgico andrà eseguito entro i 30 giorni successivi al completamento della fase diagnostica-stadiativa e degli esami necessari per la valutazione funzionale (prove di funzionalità respiratoria, scintigrafia polmonare perfusionale, ecocardiogramma etc.), nei centri di I fascia per la patologia tumorale polmonare della Rete, al fine di garantire i più elevati standard di qualità.

Il referto istologico definitivo dovrà essere reso disponibile entro 15 giorni dall'intervento. Se l'intervento chirurgico è condotto internamente al centro di II livello, sarà cura del Case Manager prenotare al momento della disponibilità dell'esame cito/istologico una nuova visita, che sarà erogata entro 7 giorni, per consentire al GOM la definizione del successivo percorso di cura o follow-up. In caso di pazienti sottoposti ad intervento chirurgico presso strutture esterne al Centro di II livello, la Presa in Carico verrà comunque garantita entro 7 giorni dal primo contatto presso un GOM della Rete (figure 4-8). La gestione medica e radioterapica andrà effettuata nei centri di I e II livello, su indicazione del GOM responsabile della Presa in Carico. L'inizio di un'eventuale trattamento sistemico (chemioterapia, ecc.) dovrà avvenire entro 40 giorni dall'intervento chirurgico. Il ricorso a procedure radioterapiche post-chemioterapia o chirurgia dovrà avvenire in tempi compatibili con quanto previsto dalle più aggiornate linee guida del settore.

Per i pazienti allo stadio II-III patologico radicalmente operati e ben selezionati (buon performance status, assenza di patologie concomitanti maggiori, con buona e rapida ripresa post-operatoria) deve essere raccomandata la chemioterapia adiuvante con regimi a base di platino.

La radioterapia post-operatoria non è raccomandata in pazienti allo stadio I-II radicalmente operati. Non è possibile formulare una raccomandazione specifica relativa alla radioterapia post-operatoria in caso di stadio IIIA N2 radicalmente operato in quanto ancora oggetto di studio.

Nel caso di pazienti inoperabili per comorbidità, il trattamento suggerito, quando possibile, è la radioterapia stereotassica (SABR stereotactic ablative body radiotherapy) che dovrà essere eseguita entro 30 giorni dalla scelta terapeutica e condotta secondo linee guida AIRO ed ASTRO



**Figura 4** Percorso terapeutico per tumore polmonare non a piccole cellule (NSCLC) localizzato

Qualora la malattia fosse suscettibile di trattamento chirurgico radicale, al termine della gestione terapeutica multidisciplinare del caso, il paziente rientrerà in un adeguato percorso di follow-up clinico-strumentale, ai fini dell'individuazione precoce di eventuali recidive locali o a distanza. I pazienti con una storia di neoplasia polmonare rimangono a rischio di eventi correlati alla neoplasia di base o a condizioni cliniche non correlate per tutta la durata della vita (figura 5). In caso di recidiva, il paziente sarà opportunamente rivalutato dal GOM al fine di definire il più opportuno percorso terapeutico, in accordo a quelle che saranno le più aggiornate linee guida del momento. Ai fini della stadiazione e del successivo percorso terapeutico del caso, si rimanda ai rispettivi PDTA in precedenza illustrati. Tali percorsi saranno modificati nel tempo al fine di garantire il rispetto delle più aggiornate linee guida nazionali ed internazionali del caso.

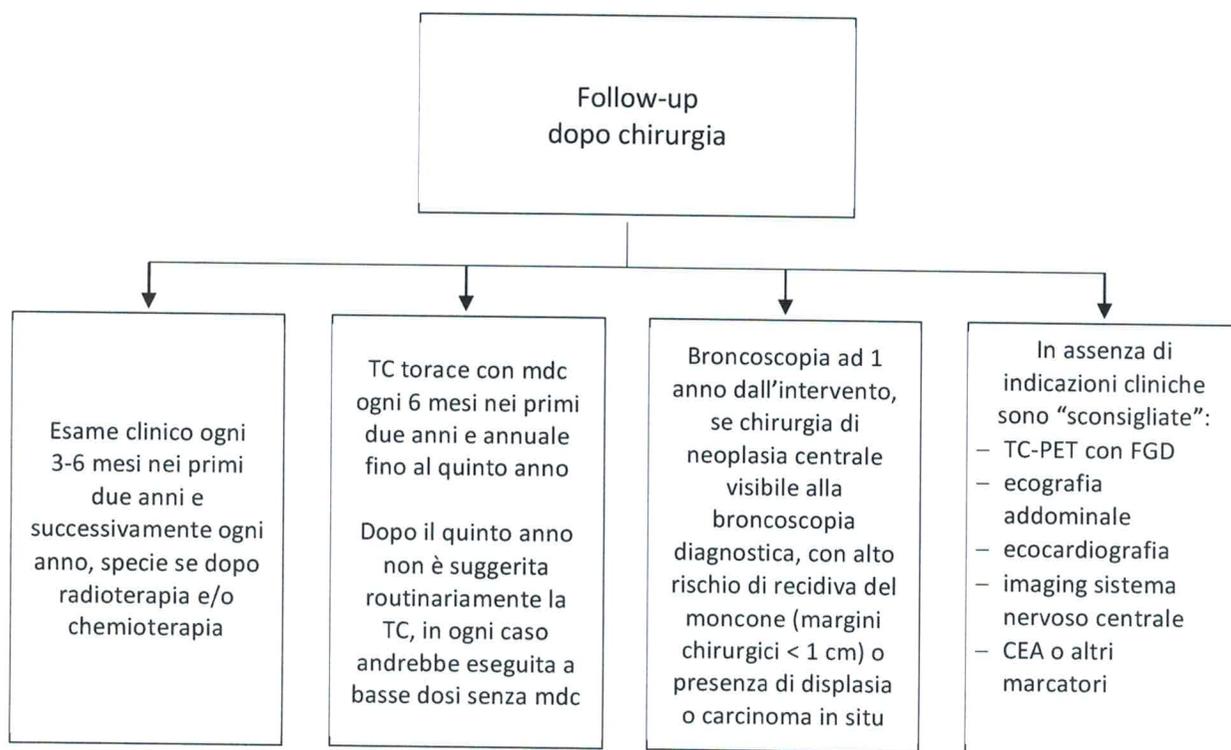


Figura 5 Follow-up dopo terapia chirurgia

#### – NSCLC LOCALMENTE AVANZATO

In caso di diagnosi istologica di NSCLC localmente avanzato potenzialmente resecabile “ab initio” (stadio N2 minimo), la pianificazione dell’approccio terapeutico sarà decisa dal GOM nell’ambito di una valutazione multidisciplinare dal momento che non vi è chiara raccomandazione del vantaggio di un trattamento di induzione di chemioterapia seguito da chirurgia invece di chemioradioterapia concomitante, pertanto non è possibile formulare una raccomandazione specifica ma va valutata caso per caso. In generale, un trattamento di induzione con doppiette a base di platino seguito da chirurgia nei pazienti in risposta, è fortemente raccomandato e dovrà essere iniziato entro 15 giorni.

In caso di NSCLC localmente avanzato non resecabile “ab initio” stadio N2 non-minimo (multiple stazioni linfonodali, malattia “bulky”), la chemio-radioterapia (concomitante, nei pazienti adeguatamente selezionati, o sequenziale) rappresenta lo standard terapeutico. In casi selezionati, dopo opportuna valutazione multidisciplinare, può essere valutata una eventuale chirurgia dopo aver effettuato una chemioterapia neoadiuvante da iniziare entro 15 giorni. Nei pazienti con stadio N3 la chemio-radioterapia (concomitante, nei pazienti adeguatamente selezionati, o sequenziale) deve rappresentare lo standard terapeutico (figura 6). In caso di terapia concomitante il trattamento chemio-radioterapico dovrà iniziare entro 15 giorni. In caso di terapia sequenziale la chemioterapia dovrà iniziare entro 15 giorni e la radioterapia entro 30 giorni dalla fine della chemioterapia.

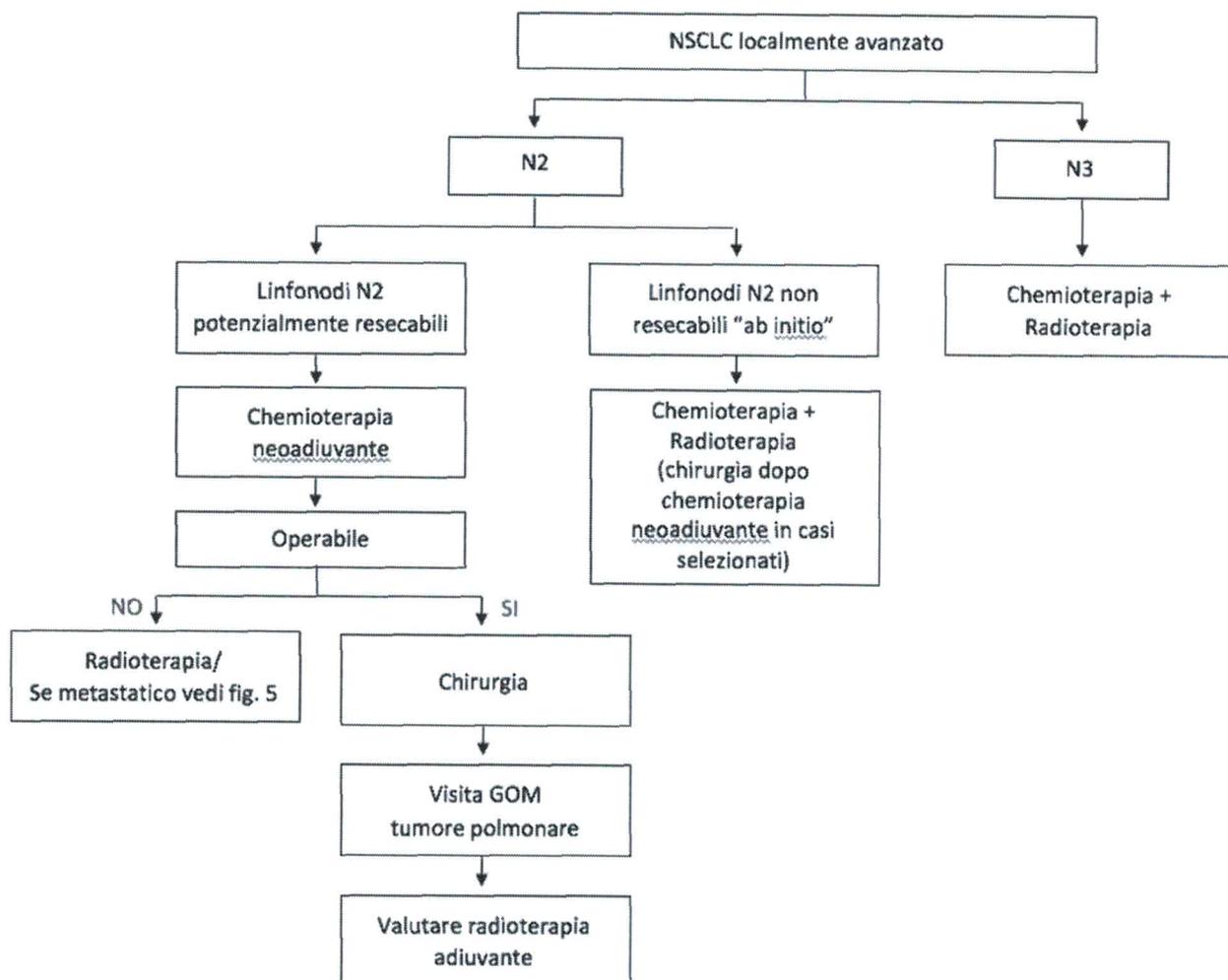


Figura 6 Percorso terapeutico per tumore polmonare non a piccole cellule (NSCLC) localmente-avanzato

### – NSCLC AVANZATO

In caso di diagnosi istologica di NSCLC in stadio avanzato, la scelta del trattamento medico da proporre al paziente si basa sulle caratteristiche del paziente, sull'istologia e sulle caratteristiche biologiche della malattia (figura 7). Nei pazienti affetti da NSCLC con presenza di mutazioni attivanti l'Epidermal Growth Factor Receptor (EGFR) e candidati a trattamento di prima linea, deve essere proposta una terapia con inibitore di tirosino-chinasi (TKIs) di EGFR (gefitinib, erlotinib o afatinib). La determinazione delle mutazioni di EGFR deve essere condotta sul tessuto tumorale. Tuttavia, in assenza di tessuto il test EGFR può essere effettuato su DNA tumorale circolante isolato dal plasma (biopsia liquida). Pazienti in progressione di malattia dopo trattamento con EGFR-TKI, verranno avviati alla determinazione della mutazione T790M su tessuto mediante biopsia su tumore primitivo o lesione secondaria o su plasma (*biopsia liquida*), per eventuale



trattamento con inibitore TK di III generazione (osimertinib). Nei pazienti affetti da NSCLC con presenza di traslocazione del gene Anaplastic Lymphoma Kinase (ALK) e candidati a trattamento di prima linea, deve essere proposta una terapia con inibitore TK di ALK (crizotinib).

*A progressione di malattia è indicato un trattamento con inibitore di ALK di nuova generazione (ceritinib, alectinib), non disponibile al momento in pratica clinica.*

In assenza di tali alterazioni genetiche (EGFR, ALK) nei pazienti invece con tumore con forte espressione all'immunoistochimica di PD-L1 ( $\geq 50\%$ ) in prima linea di trattamento è indicata una immunoterapia con pembrolizumab,. In assenza di forte espressione di PD-L1 ( $< 50\%$ ) o nei casi in cui lo stato mutazionale non sia noto, un regime a due farmaci contenenti platino (in associazione o meno a bevacizumab, anticorpo monoclonale coinvolto nell'angiogenesi indicato nell'istologia non-squamosa) costituisce la terapia di prima scelta. Per gli stessi in seconda linea, i pazienti verranno indirizzati a trattamento immunoterapico con nivolumab anche senza positività per il biomarker (PD-L1) o con pembrolizumab in caso di espressione almeno all'1% di PD-L1 (se non eseguita altra immunoterapia in precedenza) o docetaxel in associazione o meno a nintetanib (inibitore TK coinvolto nell'angiogenesi indicato nell'istologia adenocarcinoma). Tutti i trattamenti per la malattia avanzata dovranno essere iniziati entro 15 giorni.

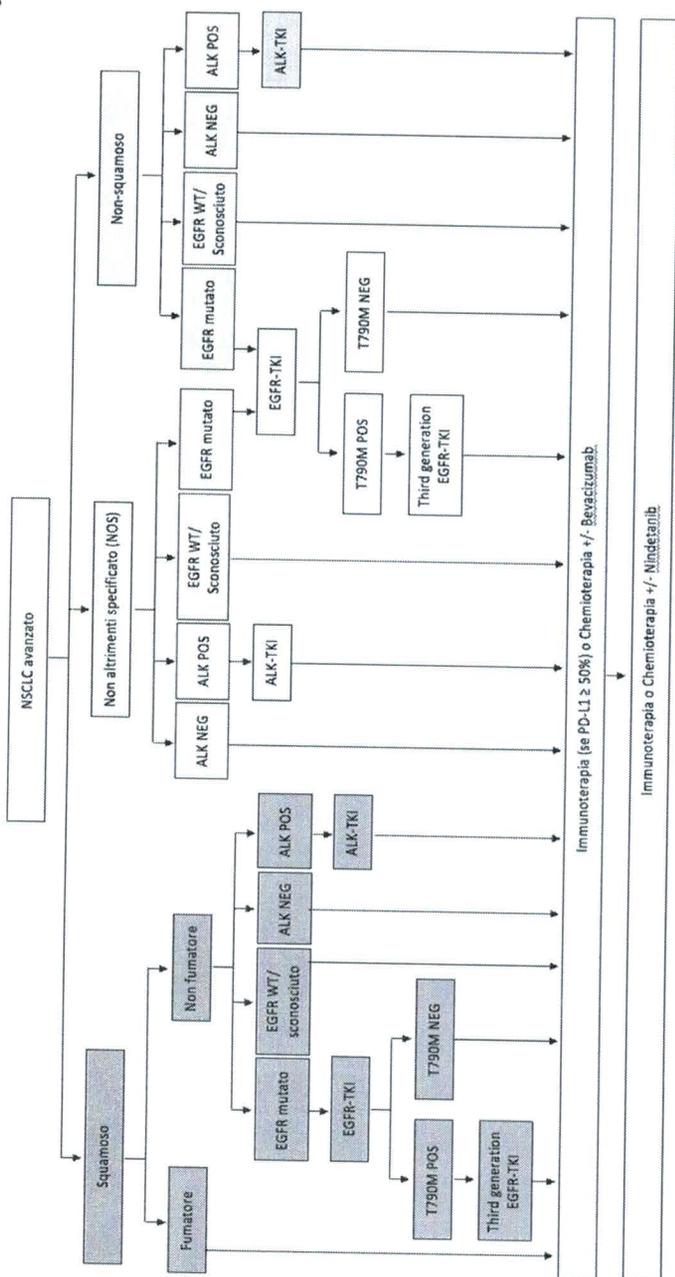
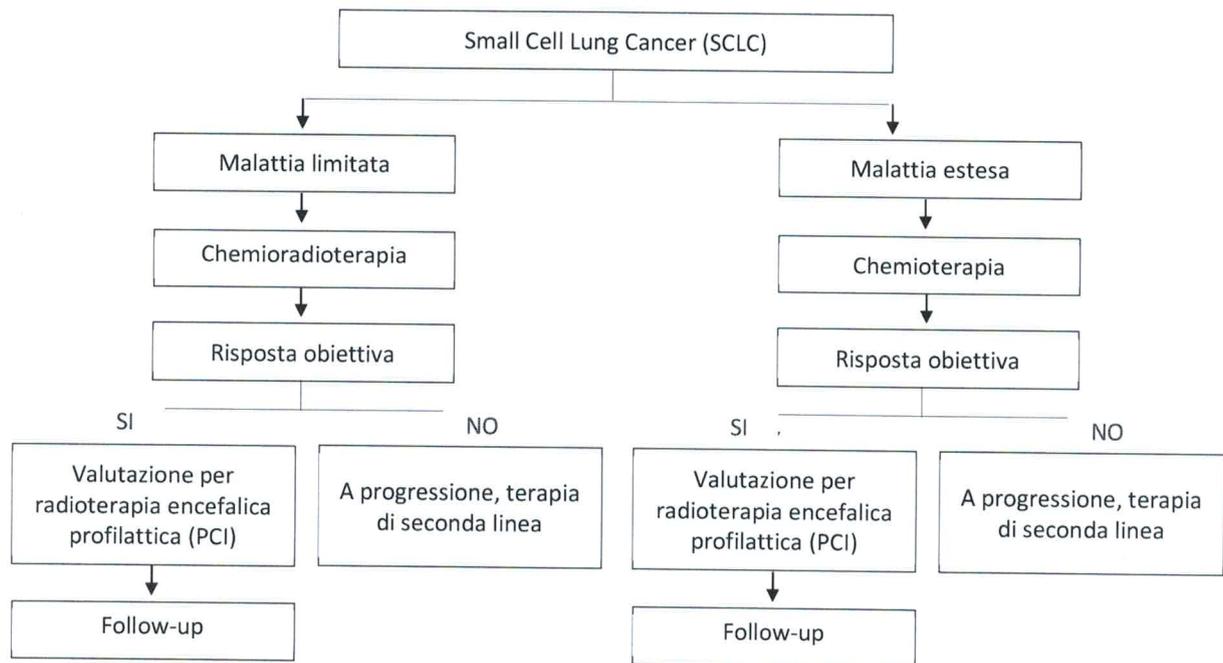


Figura 7 Percorso terapeutico per tumore polmonare non a piccole cellule (NSCLC) avanzato

## - SCLC

In caso di diagnosi istologica di SCLC in stadio limitato, i pazienti in buone condizioni generali verranno indirizzati verso trattamento chemio-radioterapico o sequenziale (45 Gy in frazionamento bigiornaliero da 1.5 Gy o 66-70 Gy in frazioni giornaliere da 1.8/2 Gy) utilizzando in pazienti fit come schema chemioterapico la combinazione di cisplatino ed etoposide . In presenza di riposta al trattamento, va valutato un trattamento radioterapico encefalico profilattico (PCI). Nel caso di SCLC esteso, i pazienti verranno indirizzati a trattamento chemioterapico (nel paziente fit con carboplatino o cisplatino ed etoposide in prima linea) La radioterapia mediastinica e la PCI vanno

valutate caso per caso, in assenza di evidenze, in caso di buona risposta al trattamento polichemioterapico di induzione o per la palliazione sintomatica (figura 8).. I tempi di effettuazione dei trattamenti chemioterapici e radioterapici dovranno essere uniformi a quelli già esposti in precedenza.



**Figura 8** Percorso terapeutico per carcinoma polmonare a piccole cellule (SCLC)

Per il presente PDTA si è tenuto conto delle più recenti linee guida nazionali (AIOM, AIOT) ed internazionali (ESMO, ASCO, NCCN).

### **Tempi di presa in carico (in giorni lavorativi)**

- Il primo accesso al GOM per tumore dell'ovaio avverrà tramite prenotazione effettuata dal MMG o altro medico specialista attraverso il sistema informatico della Rete Oncologica Campania
- La prima visita da parte del GOM che prende in carico la paziente sarà erogata **entro 7 giorni lavorativi**.
- Il GOM si riunirà per la discussione dei casi clinici **almeno una volta a settimana**
- **Entro ulteriori 21 giorni** dalla prima visita dovrà essere completata la stadiazione strumentale del tumore, qualora non già disponibile al momento della prima visita.
- Qualora una diagnosi di certezza istologica non fosse stata eseguita prima della Presa in Carico da parte del GOM, intervento chirurgico sarà effettuato **entro i 30 giorni successivi** alla visita multidisciplinare che ne avrà posto l'indicazione.
- Il referto istologico sarà disponibile **entro 15 giorni dall'intervento**.
- Il *Case Manager* incaricato dal GOM si occuperà della prenotazione degli esami radiologici e/o istologici necessari per la diagnosi, ricorrendo alle risorse interne aziendali, o provvederà ad indirizzare, su indicazione degli specialisti del GOM, la paziente presso altre Istituzioni appartenenti alla Rete Oncologica Campania.
- Se la procedura diagnostica è condotta internamente al CORPUS, sarà cura del *Case Manager* recuperare il referto e prenotare **entro 7 giorni** dalla disponibilità del referto una nuova visita.
- Al completamento della fase diagnostico-stadiativa il GOM definirà e programmerà il prosieguo del percorso clinico; se ritenuto opportuno il CORP/CORPUS farà riferimento alla Rete Oncologica per una *second opinion*.
- L'inizio di un'eventuale chemioterapia o altra terapia sistemica prevista dovrà avvenire: **entro 15 giorni** in casi di malattia avanzata, **entro 30-40 giorni** in caso di chemioterapia adiuvante successiva ad intervento chirurgico per malattia localizzata, **entro 15 giorni** in caso di chemioterapia neoadiuvante o chemio-radioterapia concomitante o sequenziale per malattia localmente avanzata.