



|                                                       |                                         |
|-------------------------------------------------------|-----------------------------------------|
| <b>PERCORSO DIAGNOSTICO TERAPEUTICO ASSISTENZIALE</b> | <b>PDTA 12</b>                          |
| <b>TUMORE del POLMONE</b>                             | Rev. 0 del 01/08/2018<br>Pagina 1 di 22 |

| ITER EMISSIONE                 | U. O.                                              | RUOLO                                                                                    | NOME COGNOME                  | FIRMA |
|--------------------------------|----------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------|-------|
| <b>REDAZIONE</b>               | USO GIVOP                                          | Responsabile                                                                             | Dott. Antonio Santo           |       |
|                                | UOC Chirurgia Toracica                             | Direttore                                                                                | Dott. Maurizio Infante        |       |
|                                | UOC Oncologia                                      | Case Manager                                                                             | Dott.ssa Antonella Zorzanello |       |
| <b>VERIFICA</b>                | USO GIVOP                                          | Responsabile                                                                             | Dott. Antonio Santo           |       |
|                                | UOC Oncologia                                      | Direttore                                                                                | Prof. Giampaolo Tortora       |       |
|                                | UOC Chirurgia Toracica                             | Direttore                                                                                | Dott. Maurizio Infante        |       |
|                                | UOC Pneumologia                                    | Direttore f.f.                                                                           | Dott.ssa Giuliana Festi       |       |
|                                | UOC Anatomia ed Istologia Patologica               | Direttore                                                                                | Prof. Aldo Scarpa             |       |
|                                | UOC Medicina Nucleare                              | Direttore                                                                                | Dott. Marco Ferdeghini        |       |
|                                | UOC Radioterapia                                   | Direttore                                                                                | Dott. Renzo Mazzarotto        |       |
|                                | DAI Patologia e Diagnostica                        | Direttore                                                                                | Dott.ssa Stefania Montemezzi  |       |
|                                | UOC Miglioramento Qualità e Adempimenti LR 22/2002 | Dirigente Medico                                                                         | Dott. Alessandro Maria Lomeo  |       |
|                                | Risk Management                                    | Risk Manager                                                                             | Dott. Stefano Tardivo         |       |
|                                | UOC Direzione delle Professioni Sanitarie          | Responsabile                                                                             | Dott.ssa Elisabetta Allegrini |       |
|                                | Dipartimento Direzione Medica Ospedaliera          | Direttore                                                                                | Dott.ssa Giovanna Ghirlanda   |       |
| <b>APPROVAZIONE</b>            | Direzione Sanitaria                                | Direttore                                                                                | Dott.ssa Chiara Bovo          |       |
| <b>DATI GESTIONE DOCUMENTO</b> |                                                    |                                                                                          |                               |       |
| <b>NOME FILE</b>               |                                                    | <b>PDTA 12 Tumore del Polmone</b>                                                        |                               |       |
| <b>DATA PRIMA APPLICAZIONE</b> |                                                    | 01/08/2018                                                                               |                               |       |
| <b>DISTRIBUZIONE</b>           |                                                    | Controllata <input checked="" type="checkbox"/> Non Controllata <input type="checkbox"/> |                               |       |
| <b>LISTA DI DISTRIBUZIONE</b>  |                                                    |                                                                                          |                               |       |

|                                                            |             |
|------------------------------------------------------------|-------------|
| <b>0. Indice</b>                                           | <b>Pag.</b> |
| <b>1. Oggetto e obiettivi</b>                              | 2           |
| <b>2. Campo di applicazione</b>                            | 2           |
| 2.1 Ambiti di applicazione                                 | 2           |
| 2.2 Livelli assistenziali                                  | 2           |
| 2.3 Criteri di eleggibilità, di inclusione e di esclusione | 2           |
| <b>3. Gruppo / Team</b>                                    | 3           |
| <b>4. Contenuto</b>                                        | 4           |
| <b>5. Indicatori</b>                                       | 21          |
| <b>6. Analisi del rischio</b>                              | 21          |
| <b>7. Comunicazione</b>                                    | 22          |
| <b>7. Revisione periodica</b>                              | 22          |
| <b>8. Sigle e definizioni</b>                              | 22          |
| <b>9. Documenti di riferimento e Bibliografia</b>          | 22          |



## **1. OGGETTO e OBIETTIVI del PDTA**

L'obiettivo del presente documento è la descrizione del percorso diagnostico terapeutico assistenziale del paziente con diagnosi o sospetto di tumore al Polmone. Dati pubblicati nel report "i numeri del cancro 2017" redatto da AIOM (Associazione Italiana di Oncologia Medica) e AIRTUM (Associazione Italiana Registro Tumori) "nel 2017 sono attese in Italia oltre 41.800 nuove diagnosi di tumore del polmone, delle quali oltre il 30% riguarderà il sesso femminile. Esse rappresenteranno l'11% di tutte le nuove diagnosi di tumore nella popolazione generale e, più in particolare, il 15% nei maschi e l'8% nelle femmine. Si calcola che attualmente 1 uomo su 10 e una donna su 36 possa sviluppare un tumore del polmone nel corso della vita. Il fumo di sigarette è senza dubbio il più rilevante fattore di rischio per l'insorgenza di un carcinoma del polmone: ad esso, infatti, è attribuibile l'85-90% di tutti i tumori polmonari.

Il tumore del polmone rappresenta la prima causa di morte per tumore nei maschi (il 27% del totale delle morti oncologiche) e la terza causa nelle donne, dopo mammella e colon-retto (11% del totale delle morti oncologiche).

## **2. CAMPO di APPLICAZIONE**

### **2.1 Ambiti di applicazione**

La Regione Veneto con Delibera n. 2067 del 19 novembre 2013 ha istituito la Rete Oncologica del Veneto e con Decreto n. 153 del 28 dicembre 2017 ha approvato il Percorso Diagnostico Terapeutico Assistenziale (PDTA) per i pazienti affetti da tumore del polmone.

L'AOUI VR è riconosciuta come centro HUB per la diagnosi e la cura delle Neoplasie polmonari. Il presente protocollo si applica nelle Unità Operative dell'Azienda Ospedaliera Universitaria Integrata di Verona coinvolte nella diagnosi e trattamento del tumore al polmone in particolare nelle Unità Operative di: Oncologia, Chirurgia Toracica, Pneumologia, Anatomia ed Istologia Patologica, Radiologia BT e BR, Medicina Nucleare, Radioterapia.

Le informazioni contenute nel presente documento non devono essere interpretate come indicazioni definitive e non modificabili. Sarà compito del Gruppo di Lavoro Aziendale, che ha partecipato a questa prima edizione, a vario titolo e in modi e tempi differenti, quello di aggiornare, alla luce di nuove evidenze scientifiche e acquisizioni in tema di diagnosi e trattamento, il contenuto del percorso diagnostico terapeutico assistenziale. Inoltre sarà opportuno che il Gruppo di Lavoro contestualizzi, quanto contenuto nel PDTA regionale, nel Sistema Gestione Qualità della propria Unità Operativa di appartenenza attraverso la predisposizione e/o l'aggiornamento sia di documenti a valenza prescrittiva (procedure, istruzioni e moduli di Unità Operativa), sia documenti di registrazione necessari per verificare l'efficacia e garantire la rintracciabilità del processo stesso (es. check list etc.).

### **2.2 Livelli assistenziali interessati**

La diagnosi e stadiazione della patologia viene eseguita in regime di Day Surgery, Ambulatoriale o AMID.

L'intervento chirurgico viene eseguito in regime di Ricovero Ordinario.

La terapia infusiva oncologica viene eseguita in regime di AMID

Il follow up è eseguito in regime Ambulatoriale/AMID.

### **2.3 Criteri di inclusione**

I pazienti elegibili al PDTA sono tutti i pazienti con diagnosi o di sospetto di tumore al polmone.

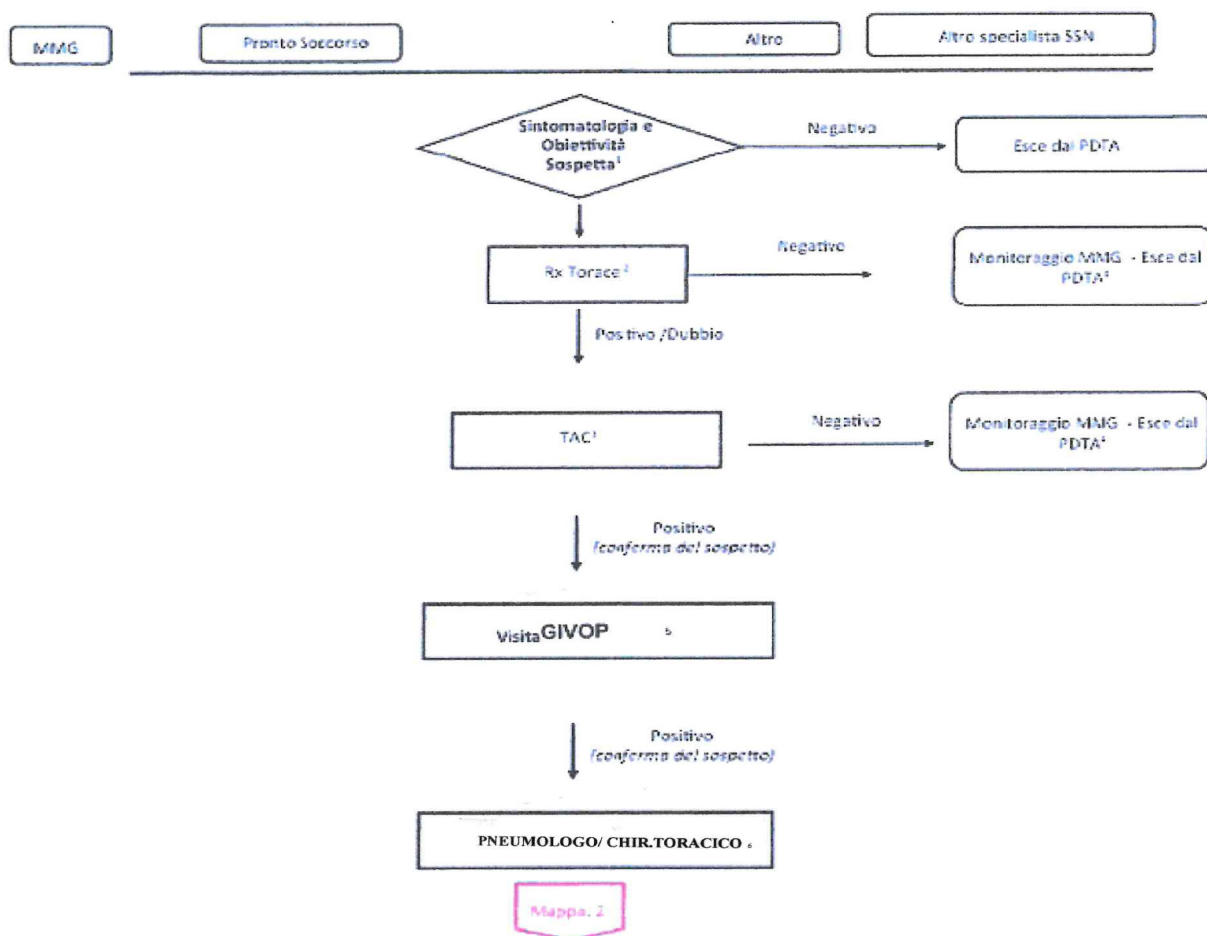


### 3. GRUPPO / TEAM

| <b>RUOLO nel PDTA</b> | <b>NOME e COGNOME</b>        | <b>QUALIFICA</b>           | <b>E.O. di APPARTENENZA</b>                        |
|-----------------------|------------------------------|----------------------------|----------------------------------------------------|
| Coordinatore          | Dott Antonio Santo           | Responsabile USO GIVOP     | USO GIVOP / UOC Oncologia                          |
| Componente Interno    | Dott.ssa Chiara Bovo         | Direttore Sanitario        | Direttore Sanitario                                |
| Componente Interno    | Dott.ssa Stefania Montemezzi | Direttore UOC              | DAI Patologia e Diagnostica                        |
| Componente Interno    | Dott.Massimiliano Motton     | Dirigente Medico           | DAI Patologia e Diagnostica                        |
| Componente Interno    | Dott.Fabio Menini            | Dirigente Medico           | DAI Patologia e Diagnostica                        |
| Componente Interno    | Dott. Maurizio Infante       | Direttore UOC              | UOC Chirurgia Toracica                             |
| Componente Interno    | Dott. Riccardo Giovanetti    | Dirigente Medico           | UOC Chirurgia Toracica                             |
| Componente Interno    | Dott.ssa Cinzia Bonadimanno  | Dirigente Medico           | UOC Chirurgia Toracica                             |
| Componente Interno    | Dott.ssa Giuliana Festi      | Direttore UOC f.f.         | UOC Pneumologia                                    |
| Componente Interno    | Dott. Andrea Tommasini       | Dirigente Medico           | UOC Pneumologia                                    |
| Componente Interno    | Prof. Aldo Scarpa            | Direttore UOC              | UOC Anatomia ed Istologia Patologica               |
| Componente Interno    | Dott.ssa Eliana Giglioli     | Dirigente Medico           | UOC Anatomia ed Istologia Patologica               |
| Componente Interno    | Dott.ssa Anna Calì           | Dirigente Medico           | UOC Anatomia ed Istologia Patologica               |
| Componente Interno    | Prof. Giampaolo Tortora      | Direttore UOC              | UOC Oncologia                                      |
| Componente Interno    | Dott.ssa Sara Pilotto        | Ricercatrice Universitaria | UOC Oncologia                                      |
| Componente Interno    | Dott. Marco Ferdeghini       | Direttore UOC              | UOC Medicina Nucleare                              |
| Componente Interno    | Dott. Michele Zuffante       | Dirigente Medico           | UOC Medicina Nucleare                              |
| Componente Interno    | Dott. Renzo Mazzarotto       | Direttore UOC              | UOC Radioterapia                                   |
| Componente Interno    | Dott. Mario De Liguoro       | Dirigente Medico           | UOC Radioterapia                                   |
| Componente Interno    | Dott.ssa Luna Cernusco       | Dirigente Medico           | UOC Radioterapia                                   |
| Componente Interno    | Dott. Stefano Tardivo        | Dirigente Medico           | Risk Management                                    |
| Componente Interno    | Dott. Alessandro Maria Lomeo | Dirigente Medico           | UOC Miglioramento Qualità e Adempimenti LR 22/2002 |

## 4. CONTENUTO

### MAPPA 1



#### NOTA 1. SOSPETTO CA POLMONE

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

Obiettività: segni toracici (ottusità, reperti a focolaio), clubbing digitale, linfadenopatie 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).*

#### NOTA 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.



### NOTA 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.

### NOTA 4. MONITORAGGIO MMG

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

**NOTA 5. VISITA GIVOP (Gruppo Interdisciplinare Veronese Oncologia Polmonare)** da onco-pneumologo dedicato, a seguire presentazione del paziente allo **PNEUMOLOGO e/o CHIRURGO TORACICO per completamento diagnosi e stadiazione, in collegamento con la rete del team multidisciplinare.**

#### Competenze pneumologo e/o chirurgo toracico

Avvio indagini :

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

La **prima broncoscopia diagnostica** deve poter garantire materiale adeguato in:

- lesioni bronchiali/peribronchiali: broncoaspirato/lavaggio broncoalveolare e biopsie bronchiali o transbronchiali (4-5 prelievi),

**agoaspirazioni trans bronchiali (TBNA);**

- linfonodi ingranditi: agoaspirato transbronchiale EBUS-TBNA o TBNA (almeno 3-4 aspirazioni per LN, se ROSE non disponibile);

• lesioni periferiche >2 cm : biopsia **transbronchiale (TBB)** o ago aspirato **transbronchiale (TBNA) con guida fluoroscopia e/o ecoendoscopica (EBUS radiale);**

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

**Per i pazienti con NSCLC “non squamosi” in stadio localmente avanzato (IIA,N2 bulky e IIIB) o metastatici dovranno essere eseguiti di default i seguenti esami: mutazioni EGFR, riarrangiamento di ALK e ROS1 ed espressione immunoistochimica di PD-L1.**

**Stessi esami vanno eseguiti, sempre di default, per i pazienti con NSCLC “squamoso” localmente avanzati o metastatici tassativamente “non fumatori”; se fumatori è sufficiente la valutazione di PD-L1.**

**I referti dei suddetti esami devono essere pronti entro 12 giorni lavorativi.**

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 biotipici e campioni citologici;

**a tal fine è anche opportuno che il materiale citologico, oltre che strisciato su vetrino, sia raccolto in provetta (cell-block).**

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

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

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



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

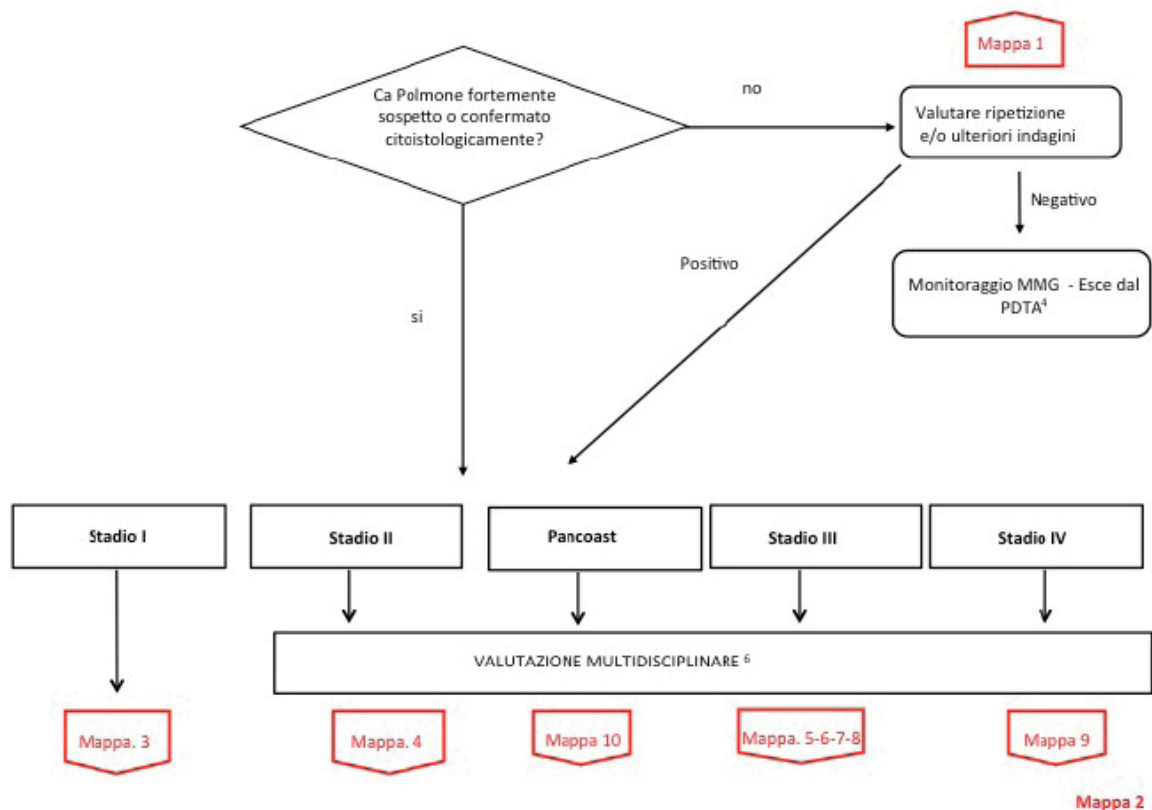
Lo **studio funzionale** è necessario nel paziente potenzialmente chirurgico (I e II stadio); può essere indicato anche in altri stadi a discrezione dello pneumologo e deve comprendere:

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

#### **PET-TC con 18FDG per stadiazione:**

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



**MAPPA 2****NOTA 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.

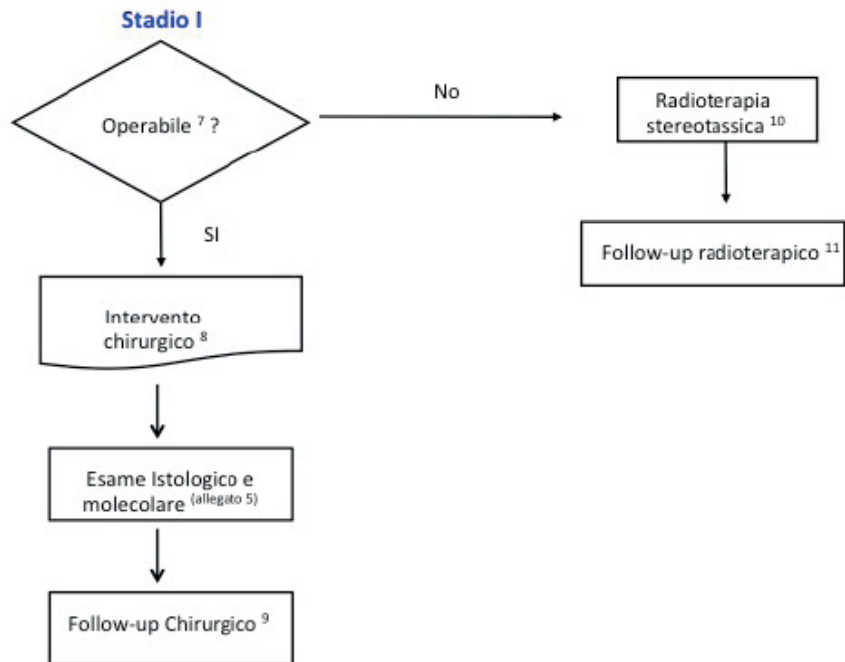
- Nei pazienti con sintomi neurologici o controindicazione all'uso del gadolinio o della RMN va eseguita la TC con mdc.

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 ristadiatione dopo chemioterapia per valutare la risposta in sedi specifiche.

### MAPPA 3

Mappa 2



Mappa 3

#### NOTA 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;

#### NOTA 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**

#### NOTA 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).

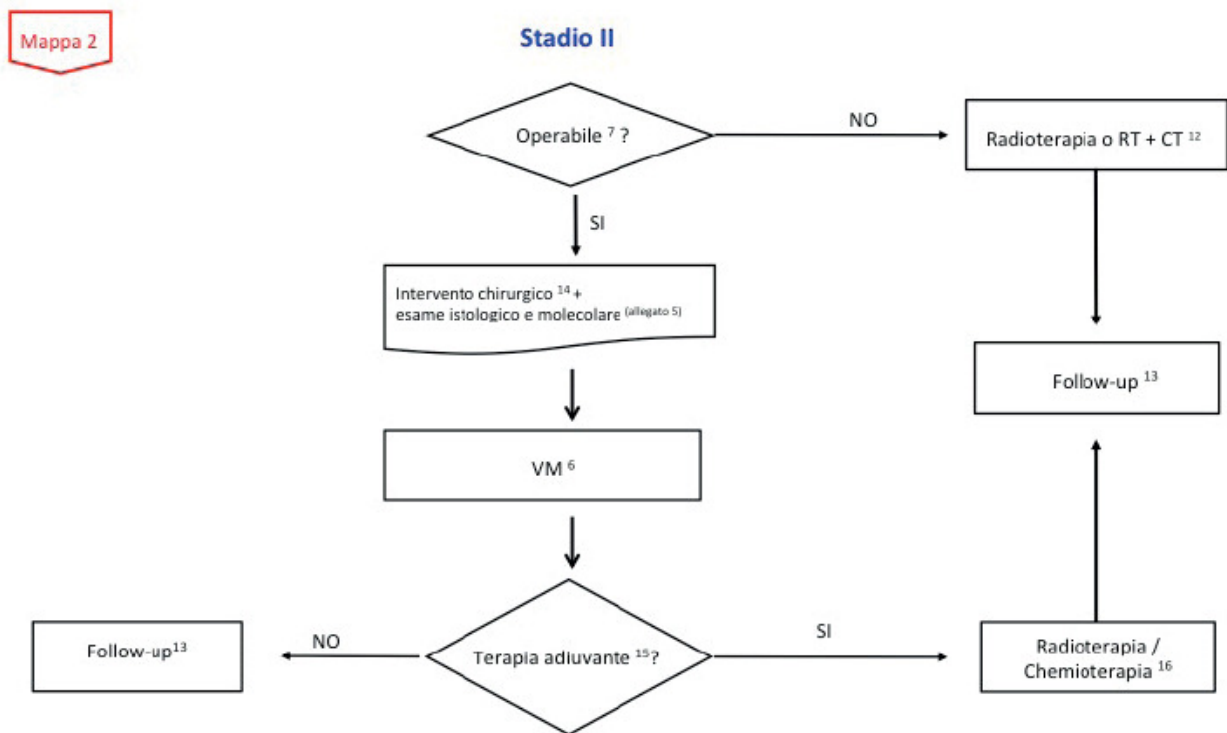
#### NOTA 10. RADIOTERAPIA STEREOTASSICA

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.



**NOTA 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.

**MAPPA 4****Mappe 2 e 4****NOTA 12. RADIOTERAPIA o RADIOTERAPIA + CHEMIOTERAPIA**

Stadio IIA (T1-T2a N1 – T2b N0), Stadio IIB (T2b N1 – T3 N0 per dimensione o nodule satellite) e nei pazienti non operabili o che rifiutano intervento chirurgico sono candidabili a trattamento radioterapico esclusivo se cN0. In caso di cN1 il trattamento standard è rappresentato da 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.



### NOTA 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.

### NOTA 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

### NOTA 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).

### NOTA 16. RADIOTERAPIA/CHEMIOTERAPIA

**Chemioterapia adiuvante** (qualunque istologia)

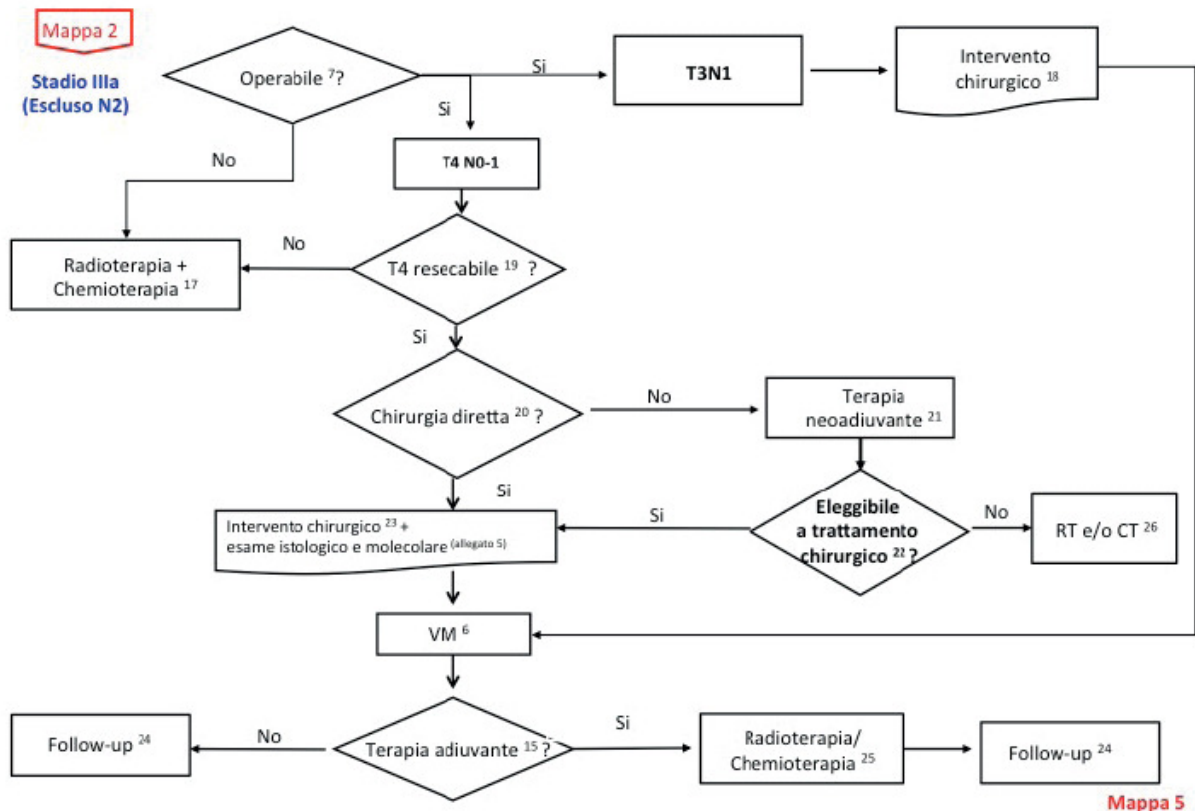
Cisplatino 75-80 mg/mq, d1 + Vinorelbina 25-30 mg/mq, d1-8; q3w; per 4 cicli

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.

## MAPPA 5



### NOTA 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.

### NOTA 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.

#### **NOTA 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.

#### **NOTA 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).

#### **NOTA 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).

#### **NOTA 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.

#### **NOTA 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

#### **NOTA 24. FOLLOW-UP**

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



## NOTA 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.

## NOTA 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;

- 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 ≥ 50%)

In caso di pazienti unfit per cisplatino o carboplatino è possibile prescrivere un trattamento monochimioterapico 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)

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



- **Alectinib** 600 mg x 2/die per os; q4w; continuativo fino a PD o tossicità inaccettabile (se riarrangiamento di ALK-EML4) in I<sup>a</sup> linea o in II<sup>a</sup> linea (dopo crizotinib), **fortemente innovativo e vantaggioso per il paziente ALK traslocato**

### Terapia della malattia metastatica (istologia squamosa)

#### Prima linea di trattamento

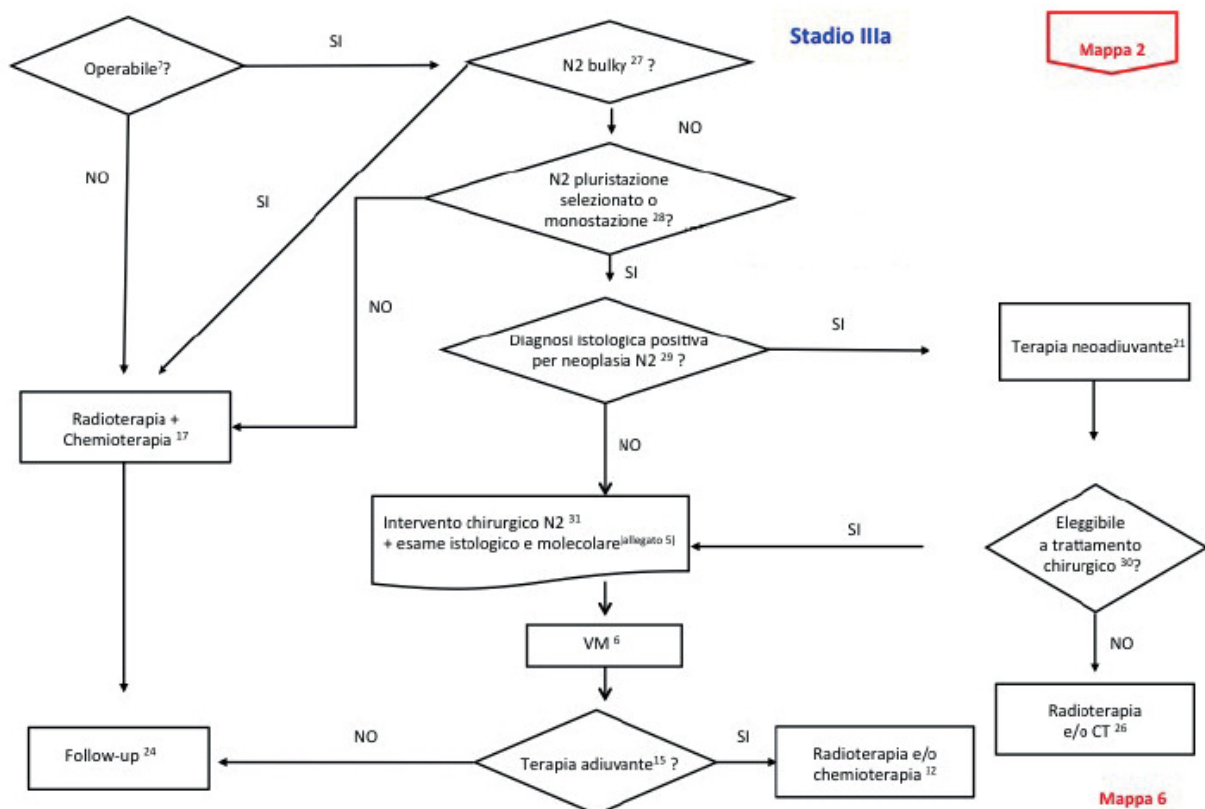
- Cisplatino 75-80 mg/mq, d1 + Gemcitabina 1000 mg/mq, d1-8; q3w; per 4-6 cicli
- Cisplatino 75-80 mg/mq, d1 + Vinorelbina 25-30 mg/mq, d1-8; q3w; per 4-6 cicli
- [Carboplatino AUC 4-6 al posto del Cisplatino per i pazienti non candidati a terapia con Cisplatino]
- Carboplatino AUC 5-6, d1 + Paclitaxel 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 monochimioterapico con docetaxel, gemcitabina, vinorelbina secondo i regimi descritti nel seguente paragrafo

#### Seconda linea di trattamento

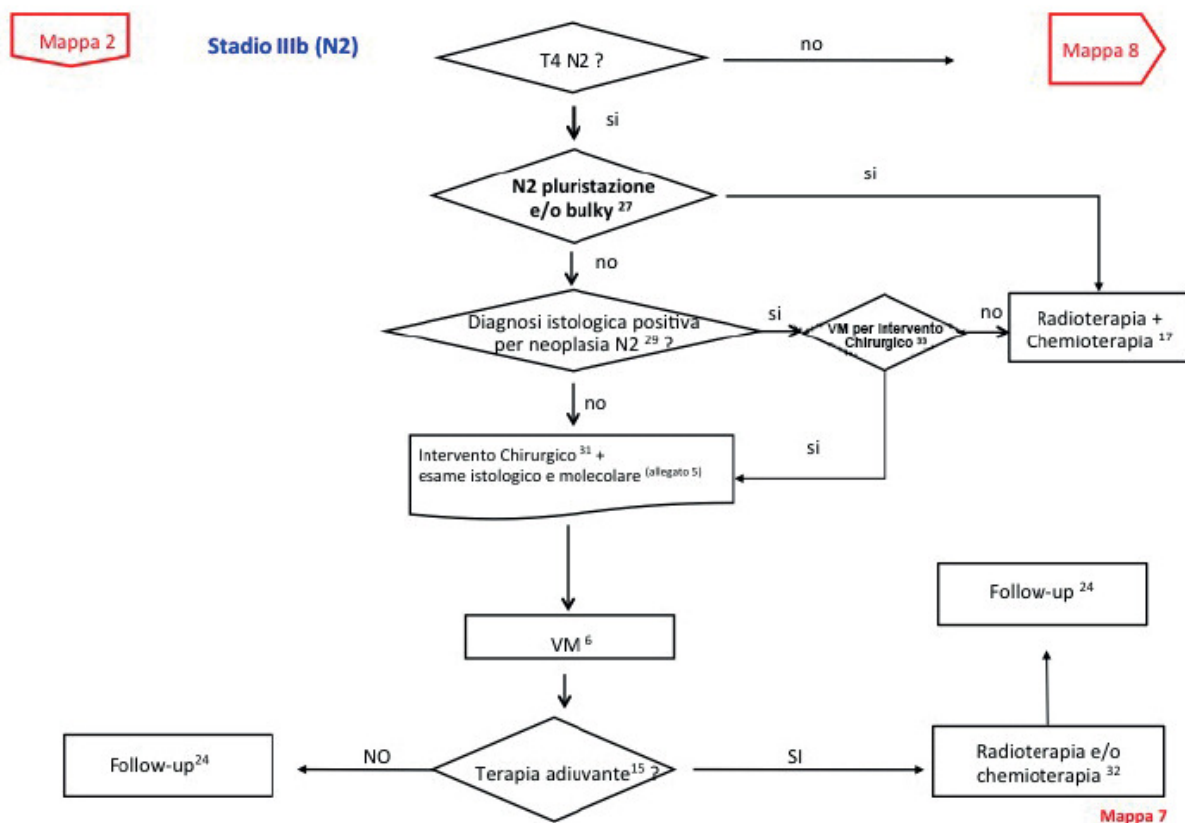
- Docetaxel (trisetimanale) 75 mg/mq, d1; q3w; per 4-6 cicli
- Docetaxel (settimanale) 25-30 mg/mq, d1-8-15; q3w; per 4-6 cicli
- Gemcitabina 1000-1200 mg/mq, d1-8; q3w; per 4-6 cicli
- Vinorelbina 25-30 mg/mq, d1-8; q3w; per 4-6 cicli
- Vinorelbina per os 60-80 mg/mq, d1-8; q3w; per 4-6 cicli (il dosaggio settimanale totale è somministrabile anche suddiviso in 3 dosi: d1-3-5 e d8-10-12)
- Nivolumab ev, 3 mg/kg q2w
- Pembrolizumab 2 mg/kg q3w (se PDL1 TPS  $\geq$  1%)

### MAPPA 6

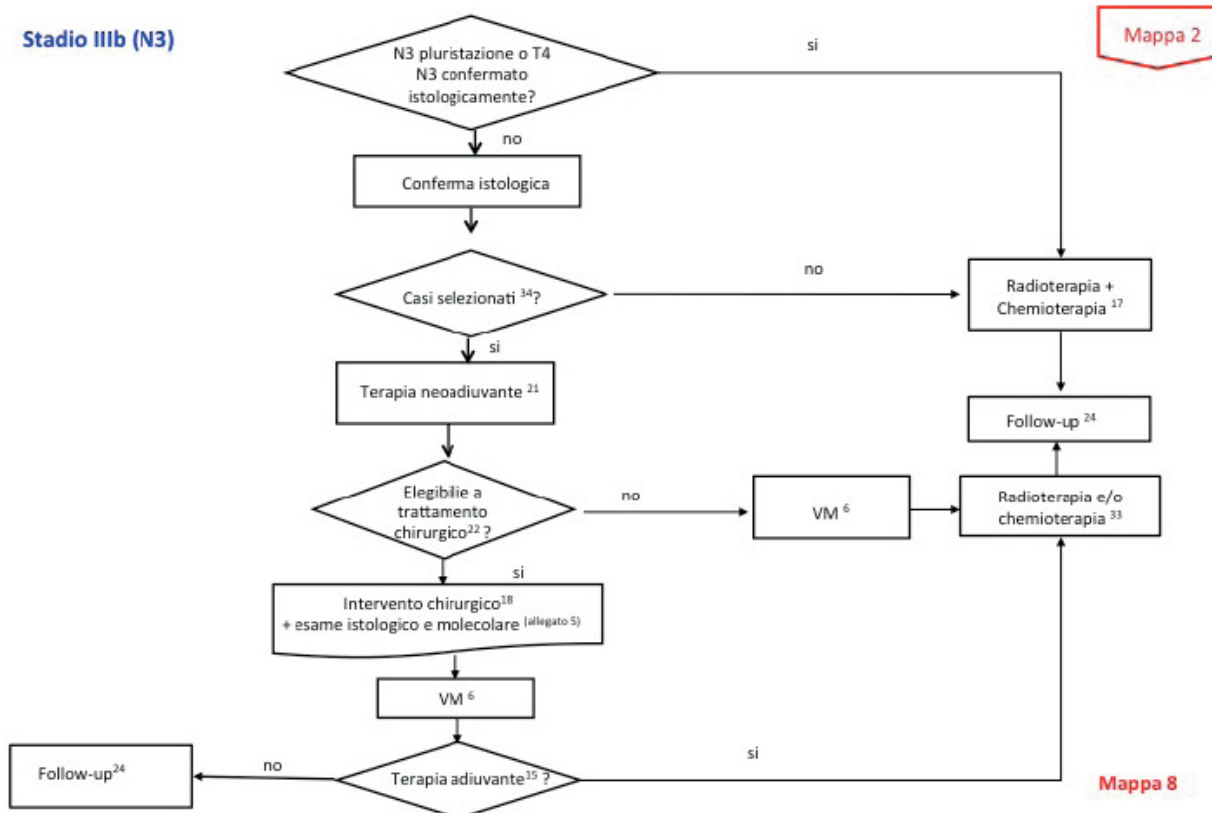




## MAPPA 7

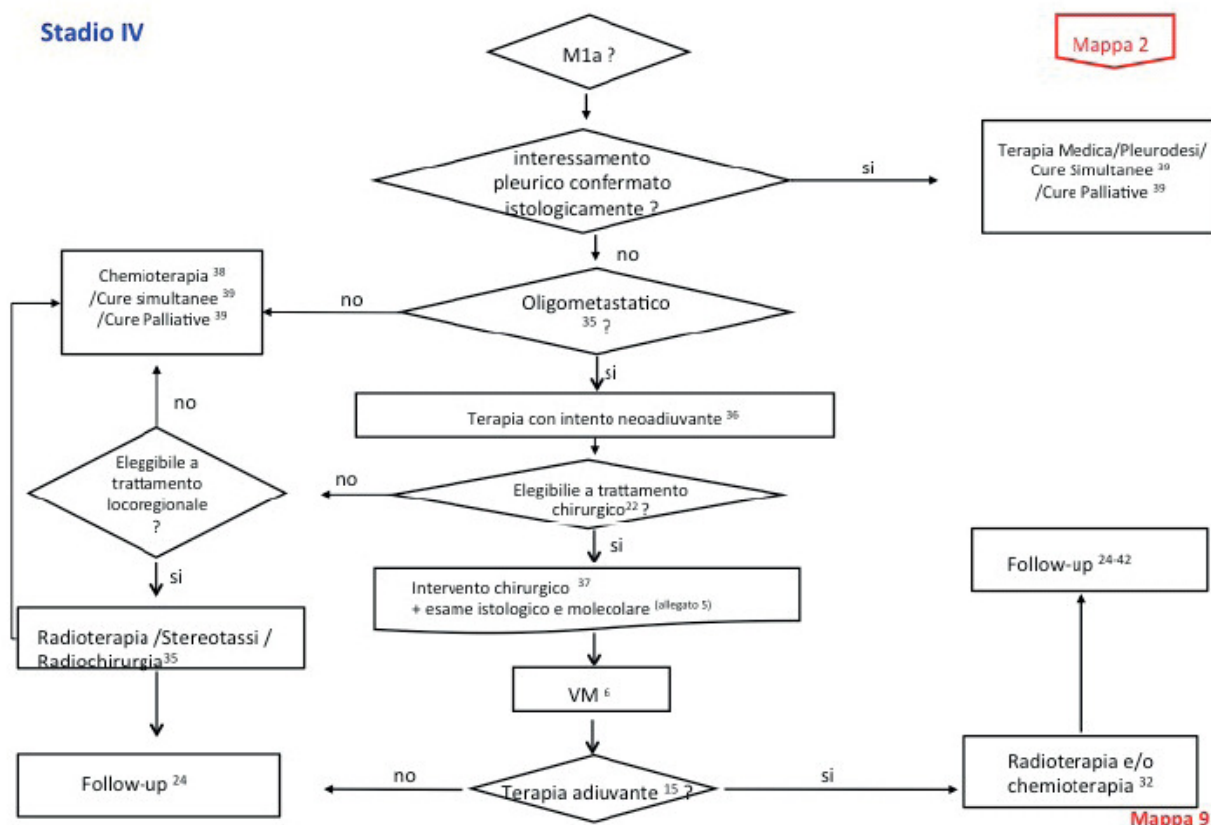


## MAPPA 8



## MAPPA 9

Stadio IV



Mappa 9

### NOTA 27. N2 BULKY

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

### NOTA 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.

### NOTA 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.

### NOTA 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.



## NOTA 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 (IIb)

### Linfadenectomia sistematica

## NOTA 32. RADIOTERAPIA e/o CT

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

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

- 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.

## NOTA 33. VALUTAZIONE MULTIDISCIPLINARE

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

## NOTA 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 reseziioni lobari superiori con linfonodo controlaterale asportabile in corso di intervento in assenza di interessamento linfonodo carenale. Necessaria valutazione in centri di III livello.

## NOTA 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 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 controlaterale

- Nei pazienti con NSCLC e una localizzazione polmonare controlaterale, 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.

**NOTA 36. TERAPIA NEOADIUVANTE IN MALATTIA OLIGOMETASTATICA**

Il trattamento sistemico ad intento citoriduttivo 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.

**NOTA 37. INTERVENTO CHIRURGICO**

Raccomandazioni intervento chirurgico:

- Resezioni anatomiche:
- Lobectomie (preferibili)
- Segmentectomie (se paziente unfit per lobectomia o patologia a moderata malignità)
- Preferibilmente evitare pneumonectomia, preferendo interventi con ricostruzioni bronco-vascolari in centri di III livello
- Linfadenectomia sistematica (deve includere a destra almeno stazioni 2R, 4R, 7, 8, 9 e le stazioni ilari; a sinistra almeno 5,6,7,8,9 e le ilari)
- Nei casi di interessamento parietale: se l'interessamento della parete è limitato alla pleura parietale può essere sufficiente una dissezione extrapleurica della malattia, lasciando l'eventuale asportazione della parete solo se i margini di resezione risultano positivi ad un esame estemporaneo al congelatore. Nei pazienti in cui l'asportazione della parete aumenti rischi chirurgici o in quelli già sottoposti a radioterapia neoadiuvante, la dissezione extrapleurica può essere sufficiente
- La resezione en-bloc della parete è indicata se il tumore è strettamente adeso ad essa.
- Le coste interessate devono essere resecate con adeguato margine sano.
- La ricostruzione protesica della parete è indicata nei casi in cui vi possa essere una alterazione nella dinamica respiratoria o per motivi estetici
- Collaborazione con altri chirurghi specialisti (neurochirurghi, chirurghi generali) o radioterapisti per il trattamento della lesione metastatica.

**NOTA 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 ≥ 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)

- **Tagrisso** 80 mg/die per os; q4w; continuativo fino a PD o tossicità inaccettabile in II<sup>a</sup> linea dopo TKIs-EGFR di I<sup>a</sup> e II<sup>a</sup> generazione (se mutazione di resistenza T790M), **fortemente innovativo e vantaggioso per il paziente**

- Crizotinib 250 mg x 2/die per os; q4w; continuativo fino a PD o tossicità inaccettabile (se riarrangiamento di ALK-EML4 o ROS1)

- **Alectinib** 600 mg x 2/die per os; q4w; continuativo fino a PD o tossicità inaccettabile (se riarrangiamento di ALK-EML4) in I<sup>a</sup> linea o in II<sup>a</sup> linea (dopo crizotinib), **fortemente innovativo e vantaggioso per il paziente ALK traslocato**

**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 monochimioterapico con docetaxel, gemcitabina, vinorelbina secondo i regimi descritti nel seguente paragrafo

**Seconda linea di trattamento**

- Docetaxel (trisetimanale) 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%)

**NOTA 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.

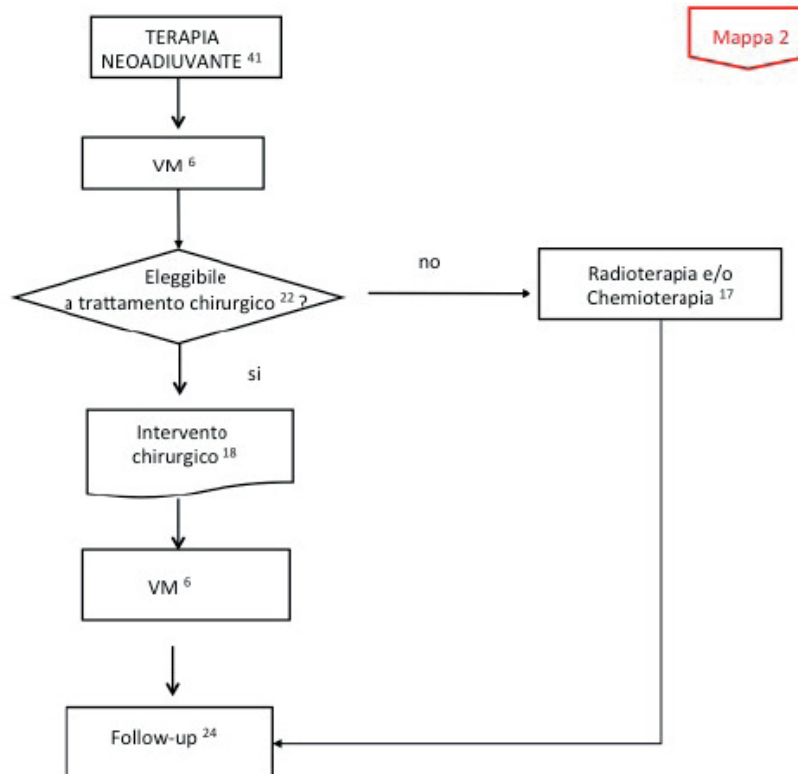
#### NOTA 40. TUMORE DI PANCOAST

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

**MAPPA 10**

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



**Mappa 10**



**NOTA 41. TERAPIA NEOADIUVANTE**

È indicata la terapia neoadiuvante solo nei pazienti resecabili.

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.

**NOTA 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.

**5. INDICATORI**

| INDICATORE                                                           | RESPONSABILITÀ       | MONITORAGGIO                      | STANDARD DI RIFERIMENTO          |
|----------------------------------------------------------------------|----------------------|-----------------------------------|----------------------------------|
| Intervento chirurgico per Tumore Maligno polmone: volume di ricoveri | GOM<br>Chir.Toracica | UOC Controllo di Gestione Annuale | Indicatore PNE                   |
| Intervento chirurgico per Tumore Maligno polmone: mortalità a 30 gg  | GOM<br>Chir.Toracica | UOC Controllo di Gestione Annuale | Indicatore PNE                   |
| Numero di resezioni maggiori/anno                                    | GOM<br>Chir.Toracica | UOC Controllo di Gestione Annuale | Linee guida AIOM 2014<br>80 casi |

**6. ANALISI del Rischio**

Per ogni fase del percorso, le Unità Operative coinvolte nel PDTA sono responsabili di individuare i momenti del percorso centrali per la gestione del rischio, nell'ottica della sicurezza del paziente e del personale coinvolto nel processo stesso.

Le Unità Operative coinvolte nel PDTA, se ritengono opportuno, potranno predisporre:

- documenti a supporto delle attività siano a valenza prescrittiva (es. procedure e istruzioni operative, protocolli, etc.), siano documenti di registrazione necessari per verificare l'efficacia e garantire la rintracciabilità del processo stesso (es. check list etc.);
- eventi formativi e percorsi di informazione, formazione e addestramento, a beneficio degli operatori responsabili della corretta esecuzione dell'attività;
- eventuali percorsi di abilitazione e mantenimento delle abilitazioni conseguite, nel caso in cui la classe di rischio individuata renda necessario assicurare la competenza e l'abilità dell'operatore nella esecuzione dell'attività stessa e solo dopo valutazione positiva del percorso di qualificazione l'operatore viene abilitato all'esecuzione in autonomia di una specifica attività. Il percorso di abilitazione viene definito secondo le indicazioni contenute nella IA 05 - Rilevazione delle Competenze necessarie per Garantire la Qualità dei Processi e nelle relative Schede di Qualificazione - MA 05;
- indicatori.

Gli indicatori di esito potranno essere utilizzati anche per il monitoraggio del rischio clinico e il monitoraggio avverrà attraverso audit.



## 7. COMUNICAZIONE

Portale aziendale AOUI - documentazione qualità aziendale.

## 8. RIESAME e REVISIONE PERIODICA

La revisione periodica del Protocollo aziendale sarà **triennale**, salvo necessità evidenziata ad es. da nuove evidenze scientifiche, adeguamento a normativa di riferimento, criticità etc. e da quanto riportato al punto 2.1 Ambiti di applicazione.

## 9. SIGLE e DEFINIZIONI

PNE: Piano Nazionale Esiti

## 10. DOCUMENTI di Riferimento e BIBLIOGRAFIA

-<http://www.aiom.it/fondazione-aiom/aiom-airtum-numeri-cancro-2017>

- PDTA Regionale Decreto n. 153 del 28.12.2017 “Approvazione del Percorso Diagnostico Terapeutico Assistenziale (PDTA) per i pazienti affetti da tumore del polmone” e Allegato A al Decreto n. 153 del 28.12.2017

- Linee guida AIOM 2017

### - **Osimertinib or Platinum-Pemetrexed in EGFR T790M-Positive Lung Cancer.**

Mok TS1, Wu Y-L1, Ahn M-J1, Garassino MC1, Kim HR1, Ramalingam SS1, Shepherd FA1, He Y1, Akamatsu H1, Theelen WS1, Lee CK1, Sebastian M1, Templeton A1, Mann H1, Marotti M1, Ghiorghiu S1, Papadimitrakopoulou VA1; AURA3 Investigators.

N Engl J Med. 2017 Feb 16;376(7):629-640. doi: 10.1056/NEJMoa1612674.

### - **Alectinib versus Crizotinib in Untreated ALK-Positive Non-Small-Cell Lung Cancer.**

Peters S, Camidge DR, Shaw AT, Gadgeel S, Ahn JS, Kim DW, Ou SI, Pérol M, Dziadziuszko R, Rosell R, Zeaiter A, Mitry E, Golding S, Balas B, Noe J, Morcos PN, Mok T; **ALEX** Trial Investigators.

N Engl J Med. 2017 Aug 31;377(9):829-838