



**DIPARTIMENTO RISCHIO CLINICO, QUALITÀ, ACCREDITAMENTO, IGIENE  
E SVILUPPO ORGANIZZATIVO**

**S.C. DIREZIONE MEDICA DI CATTINARA E MAGGIORE**

**TRIESTE, DATA DELLA FIRMA DIGITALE**

**Ai Direttori di Dipartimento, SC, SSD e SS  
Ai Dirigenti Medici**

**ASUGI Ospedale di Cattinara  
ASUGI Ospedale Maggiore  
ASUGI Ospedale Monfalcone  
ASUGI Ospedale Gorizia**

**SSD Governance Offerta Ambulatoriale**

**Al Distretto Trieste 1  
Al Distretto Trieste 2**

**Al Distretto Alto Isontino  
Al Distretto Basso Isontino**

**Ai MMG**

**Al Direttore f.f.  
S.C. Direzione Medica di Presidio  
Ospedale di Gorizia e Monfalcone  
Dott.ssa Anna Della Vedova**

**Oggetto : Pubblicazione PDTA per neoplasie polmonari**

Si trasmette il PDTA aziendale per neoplasie polmonari. Si prega di darne ampia diffusione ai collaboratori.

Distinti saluti.

**Il Direttore Sanitario  
Dott. Daniele Pittioni**

Documento firmato  
da  
DANIELE PITTIONI  
26/08/2024 11:06  
05 UTC

**Allegato: PDTA per neoplasie polmonari**

# PDTA PER LE NEOPLASIE POLMONARI

MATRICE DELLE REVISIONI					
REVISIONE	DATA	DESCRIZIONE	REDAZIONE	VERIFICATA	APPROVATA
00	19.04.2024	1a emissione	Gruppo di lavoro	Resp. Qualità R Perossa	Direttore Sanitario D Pittioni



Documento firmato da:  
DANIELE PITTIONI  
14.05.2024 06:33:29 UTC

**Strutture partecipanti**

SC Oncologia Trieste e SC Oncologia Gorizia e Monfalcone  
 SC Pneumologia Trieste e SC Patologie Respiratorie Gorizia/Monfalcone  
 SC Chirurgia Toracica  
 SC Radiologia del Maggiore e UCO Radiologia Diagnostica ed interventistica di Cattinara di Trieste  
 SC Radiologia Gorizia Monfalcone  
 SC Medicina Nucleare  
 SC Anatomia ed Istologia Patologica  
 SC Radioterapia  
 SC Cure Palliative e Hospice Trieste  
 SC Cure Palliative e Hospice Monfalcone e Gorizia  
 Rappresentante Medico di Medicina Generale  
 UCO Medicina del Lavoro  
 UCO Igiene e Medicina Preventiva

**COMPONENTI DEL GRUPPO DI LAVORO**
**CORE**

Dott. Stefano Cernic	UCO Radiologia Diagnostica ed interventistica Cattinara
Dott.ssa Francesca Ciriello	SC Radioterapia Ospedale Maggiore -Trieste
Dott. Carmelo Crisafulli	SC Medicina Nucleare Cattinara-Trieste
Dott.ssa Angela Maria Dicatorato	SC Oncologia Ospedale Maggiore -Trieste
Dott. Pietro Geri	SC Pneumologia Cattinara -Trieste
Dott.ssa Alessandra Guglielmi	SC Oncologia Ospedale Maggiore -Trieste
Dott.ssa Anna Ianza	SC Oncologia – Data Manager Osp Maggiore -Trieste
Dott Stefano Lovadina	SC Chirurgia Toracica Cattinara-Trieste
Dott.ssa Fulvia Martellani	SC Anatomia ed istologia patologica
Dott.ssa Valentina Orlando	SC Oncologia Ospedale Maggiore -Trieste
Dott. Paolo Pagliaro	Medico di Medicina Generale

**GRUPPO ALLARGATO**

Dott.ssa Raffaella Antonione	SC Cure Palliative e Hospice Trieste
Prof.ssa Elisa Baratella	UCO Radiologia Diagnostica ed interventistica Cattinara
Prof. Fabio Barbone	UCO Igiene e Medicina Preventiva
Dott.ssa Stefania Bolletti	SC Patologie Respiratorie Gorizia/Monfalcone
Dott.ssa Marta Calligaris	SC Cure palliative e Hospice Monfalcone-Gorizia
Dott. Paolo Cassetti	SC Radiologia Monfalcone-Gorizia
Dott.ssa Giorgia Favretto	SC Radiologia Ospedale Maggiore -Trieste
Prof.ssa Francesca Larese Filon	UCO Medicina del Lavoro
Dott.ssa Roberta Perlazzi	SC Oncologia Monfalcone Gorizia

Il presente documento è stato redatto sulla base delle più attuali evidenze scientifiche, in accordo con le Linee Guida disponibili alla data della pubblicazione. Il PDTA sarà soggetto a revisione periodica.

## **INDICE**

ABBREVIAZIONI .....	4
INTRODUZIONE .....	5
EPIDEMIOLOGIA DEL TUMORE AL POLMONE IN FVG <sup>1</sup> .....	5
MAPPE .....	10
NOTE .....	23
RUOLO E CONTRIBUTO DELLA MEDICINA DEL LAVORO .....	34
RUOLO DEL MEDICO DI MEDICINA GENERALE .....	35
PROTOCOLLO RADIOLOGICO CONDIVISO .....	36
RUOLO DEL MMG NELLA FASE DELLE CURE SIMULTANEE/PALLIATIVE .....	40
RIFERIMENTI BIBLIOGRAFICI .....	41
APPENDICE 1 – LA DIAGNOSI ISTOPATOLOGICA / IMMUNOISTOCHEMICA .....	43
APPENDICE 2 - CAMPIONI ISTOLOGICI IN PATOLOGIA POLMONARE NSCLC .....	46
APPENDICE 3 - TIPI DI CAMPIONI CITOLOGICI PER PATOLOGIA NEOPLASTICA POLMONARE NSCLC .....	49

## **ABBREVIAZIONI**

AP Anatomia patologica  
ASUGI Azienda sanitaria Universitaria Giuliano Isontina  
CT chemioterapia  
CUP Centro unico prenotazione  
DLCO Diffusione alveolo-capillare del monossido di carbonio  
EBUS Endobronchial Ultrasound  
EUS Endoscopic UltraSonography  
FVG Friuli Venezia Giulia  
Gy Gray  
LN linfonodo  
MDC mezzo di contrasto  
MDM multidisciplinary meeting  
MMG medico di medicina generale  
NSCLC Non Small Cell Lung Cancer  
PET Tomografia a emissione di positroni  
RM risonanza magnetica  
RMN risonanza magnetica nucleare  
ROSE rapide on-site evaluation  
RT radioterapia  
RX radiografia  
SSN Sistema Sanitario Nazionale  
TC tomografia assiale computerizzata  
TBB trans bronchial biopsy  
TBNA TransBronchial Needle Aspiration  
TC Tomografia computerizzata  
VATS Video Assisted Thoracic Surgery

## **INTRODUZIONE**

Con l'obiettivo di garantire a tutti i pazienti afferenti alle strutture dell'Azienda Sanitaria Universitaria Giuliano Isontina (ASUGI) affetti da tumore al polmone una diagnosi puntuale, una medicina personalizzata e un affiancamento nel percorso di cura che rispecchi i più alti standard di riferimento si è ritenuto opportuno stilare delle linee guida condivise da tutti gli specialisti coinvolti a vario titolo nel percorso di diagnosi e cura di questa patologia.

La multidisciplinarietà e la gestione condivisa sono i punti cardine sui quali si riesce a definire la migliore cura per ogni paziente. Questo sforzo sinergico potrà portare in ultima analisi al miglioramento della sopravvivenza e della qualità di vita dell'individuo.

Il territorio di competenza dell'Azienda Sanitaria Universitaria Giuliano Isontina comprende i territori delle ex province di Trieste e Gorizia, ossia i territori di competenza delle aziende sanitarie ASUTS e AAS-2 Bassa Friulana isontina confluite nell'ASUGI tramite decreto numero 1/2020.

### Guida alla lettura del PDTA

Per rendere più fruibile a tutti la lettura del PDTA abbiamo concordato di rappresentarlo graficamente in mappe che affrontano i diversi momenti del percorso facendo riferimento in esse a note che esplicitino i contenuti più discorsivi difficilmente riassumibili in pochi cenni.

## **EPIDEMIOLOGIA DEL TUMORE AL POLMONE IN FVG<sup>1</sup>**

In Italia il tumore al polmone è il secondo per incidenza sulla popolazione maschile e il terzo su quella femminile<sup>2</sup>, e nel 2022 sono stati diagnosticati circa 29.300 nuovi casi tra gli uomini, e 14.600 tra le donne. Nello stesso anno i decessi per cancro del polmone sono stati 23.100 tra gli uomini e 10.900 tra le donne, rappresentando tra tutte la quarta causa di morte dopo malattia coronarica, ictus e Alzheimer. Complessivamente in Italia, espresso in DALYs, il carico complessivo di malattia del cancro del polmone (mortalità + disabilità) è quinto dopo malattia coronarica, mal di schiena, ictus e diabete (2019)<sup>3</sup>.

Sul territorio regionale del Friuli Venezia Giulia (FVG) nel quinquennio 2015-2019 il numero medio annuo di nuovi casi è stato di 536 negli uomini e 320 nelle donne. Il tasso di incidenza per anno, dopo standardizzazione per età, risulta negli uomini di 79 casi/100.000, inferiore rispetto ai dati di tutti i registri tumori italiani e nelle donne di 38 casi/100.000 invece superiore rispetto a tutte alle altre regioni italiane.

In Figura 1 è riportato l'andamento 2010-2019 dei tassi standardizzati di incidenza regionali per il tumore polmonare che mostra come la discesa significativa dei tassi negli uomini si è arrestata intorno al 2017 mentre continua un lieve aumento nelle donne.

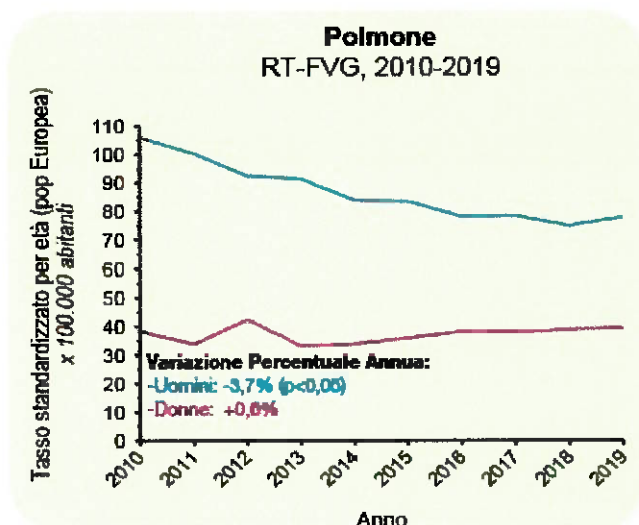


Figura 1. Andamento 2010-2019 dei tassi standardizzati di incidenza di tumore polmonare per sesso in Regione Friuli Venezia Giulia. Fonte: Registro tumori del Friuli Venezia Giulia, 2023.

Invece il numero medio annuo di morti per tumore del polmone nei cittadini del FVG secondo i dati di mortalità ISTAT per gli anni 2010-2019 indica una media di 490 morti medi tra gli uomini e 260 tra le donne. Questi rappresentano rispettivamente il 22% e il 14% di tutti i decessi oncologici. Gli andamenti della mortalità non sono molto dissimili da quelli dell'incidenza anche se per la mortalità non è ancora emerso un arresto nella riduzione dei tassi standardizzati negli uomini mentre per le donne, diversamente dall'incidenza, non appare ancora una chiara tendenza all'aumento.

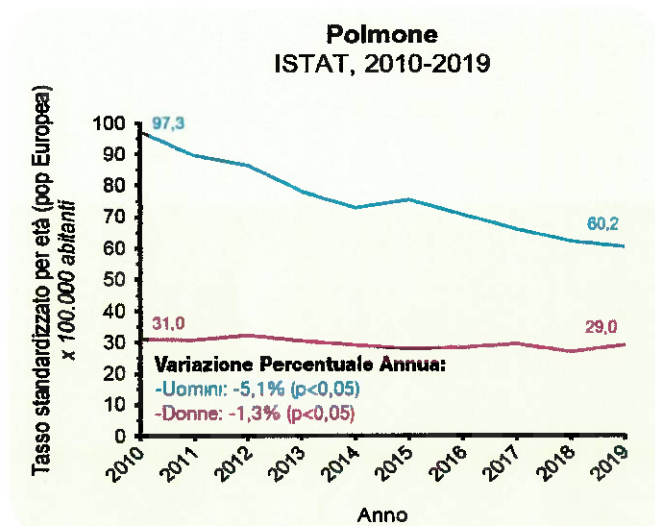


Figura 2. Andamento dei tassi standardizzati di mortalità per tumore del polmone (ISTAT, rielaborato da Registro tumori del Friuli Venezia Giulia, 2023.

La Tabella 1 descrive invece la frequenza di tumore polmonare divisa per provincia di pertinenza. I tassi di incidenza standardizzati sono notevolmente più alti (+30%) negli uomini di Gorizia e Trieste

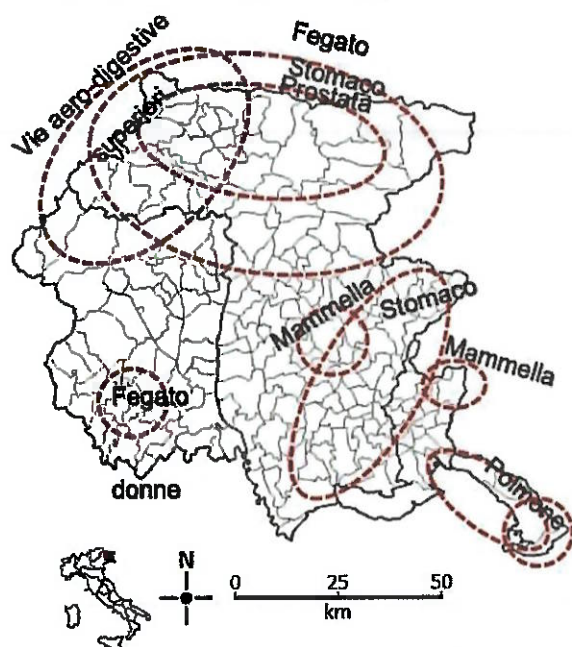
rispetto a Udine e Pordenone. Nelle donne l'incidenza è più alta a Trieste, seguita da Gorizia, Udine e Pordenone con differenze fino a circa +25% nelle aree giuliano-isontine.

Provincia	Uomini				Donne			
	N. medio di casi all'anno	% su tutti i tumori	Tasso grezzo	Tasso stand.to	N. medio di casi all'anno	% su tutti i tumori	Tasso grezzo	Tasso stand.to
Trieste	119	12,4	107,7	86,2	75	8,4	62,0	43,3
Gorizia	74	13,0	109,0	93,3	39	7,3	55,4	39,4
Udine	217	10,8	84,2	71,8	139	7,8	50,7	37,5
Pordenone	126	11,9	83,0	77,8	67	7,0	42,2	33,9

Tabella 1. Tumori polmonari incidenti nella popolazione delle province della Regione Friuli Venezia Giulia nel 2015-2019, per sesso. Numero medio annuale, percentuale, tasso grezzo e standardizzato per 100.000 abitanti. Fonte: Registro tumori del Friuli Venezia Giulia, 2023.

Il dato sulla maggiore rilevanza del tumore polmonare a Trieste e Gorizia è confermato dall'analisi su base comunale. (Figura 3).

Eterogeneità nella distribuzione geografica comunale dei casi incidenti di tumore. Friuli Venezia Giulia, 2010-2019.



Fonte: Registro tumori del Friuli Venezia Giulia, 2023.

Figura 3. Distribuzione geografica del tumore polmonare in Friuli Venezia Giulia



Considerate le grandi variabilità geografiche intraregionali rispetto al tumore polmonare, merita ricordare che solo nel Comune di Trieste risiedono stabilmente almeno 5.500 soggetti provenienti da Turchia, Serbia, Bosnia Herzegovina e Montenegro e che gli uomini di questi paesi hanno tassi di incidenza e mortalità per il tumore del polmone tra i più elevati al mondo; lo stesso vale per le donne in Serbia. Di conseguenza un potenziale ulteriore carico di malattia potrebbe emergere nei prossimi anni nel caso di ulteriori immigrazioni permanenti da questi paesi e di conservazione negli stessi dei fattori di rischio presenti nei paesi d'origine.

Per quel che riguarda la sopravvivenza, in FVG, i dati più recenti mostrano una sopravvivenza relativa a un anno dalla diagnosi di tumore polmonare del 48% negli uomini e del 54% nelle donne; queste percentuali calano dopo 5 anni, rispettivamente al 19% e 25% ma, confrontando l'anno 1995 con il 2017, la sopravvivenza a 5 anni è migliorata del 9% negli uomini e del 13% nelle donne. (Figura 4)

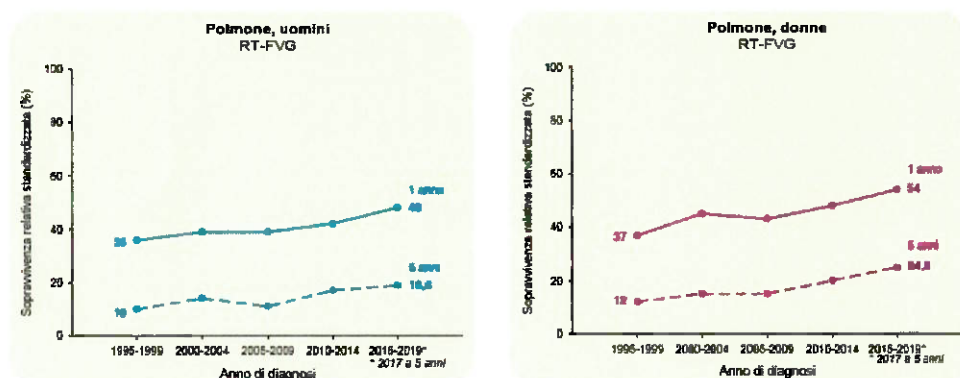
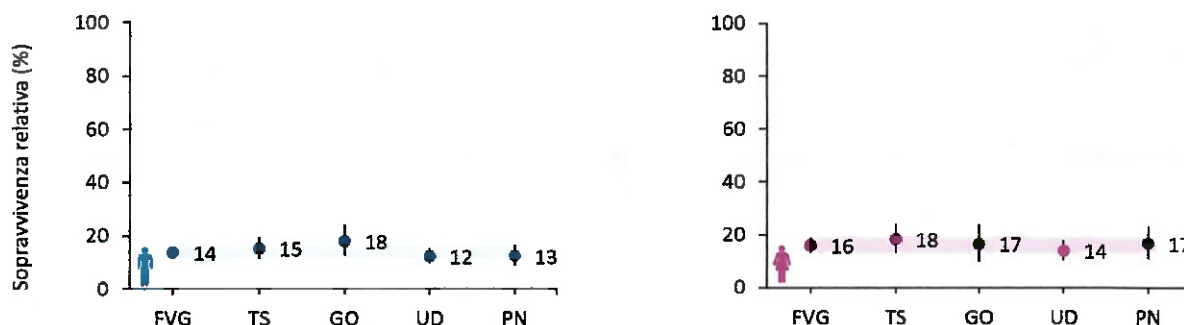


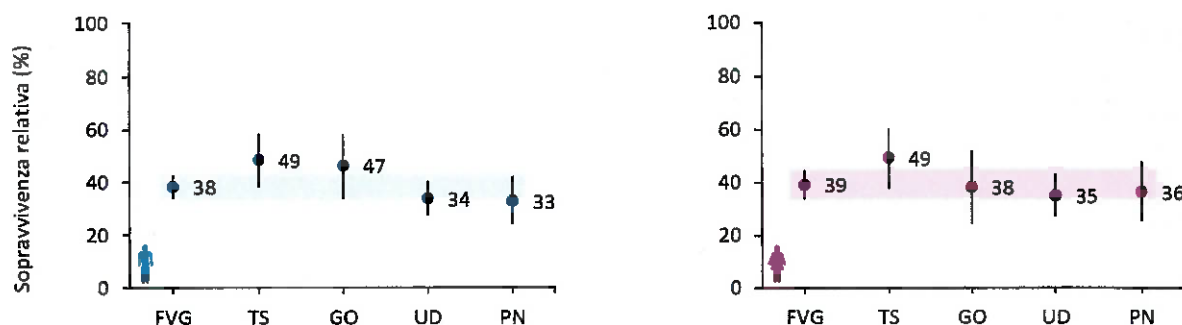
Figura 4. Sopravvivenza relativa a 1 e 5 anni dalla diagnosi di tumore del polmone per periodo di diagnosi e sesso. Registro tumori del Friuli Venezia Giulia, 2023.

Dall'ultimo follow up disponibile, del 2018, la sopravvivenza relativa per provincia a un anno dalla diagnosi di tumore al polmone è leggermente inferiore nella provincia di Trieste (31% nella popolazione maschile e 37% in quella femminile) e leggermente superiore nella provincia di Gorizia (39% popolazione maschile e 43% popolazione femminile). Tuttavia, come si evince dalla Figura 5, la sopravvivenza media a 5 anni dei pazienti afferenti in ASUGI è superiore alla media regionale e delle altre province sia per la popolazione maschile (15% Trieste, 18% Gorizia) sia per la popolazione femminile (18% Trieste e 17% Gorizia).



**Figura 5. Sopravvivenza relativa a 5 anni dalla diagnosi per sesso e provincia di residenza. Le barre verticali rappresentano gli intervalli di confidenza al 95%. La fascia orizzontale rappresenta l'intervallo di confidenza della sopravvivenza relativa nella regione Friuli Venezia Giulia.**

Questo trend si mantiene a 5 anni nella subpopolazione di persone vive a 1 anno dalla diagnosi (Figura 6).



**Figura 6. Sopravvivenza relativa a 5 anni delle persone vive 1 anno dopo la diagnosi per sesso e provincia di residenza. Le barre verticali rappresentano gli intervalli di confidenza al 95%. La fascia orizzontale rappresenta l'intervallo di confidenza della sopravvivenza relativa nella regione Friuli Venezia Giulia.**

Infine un cenno in riferimento alla prevenzione del tumore polmonare in FVG.

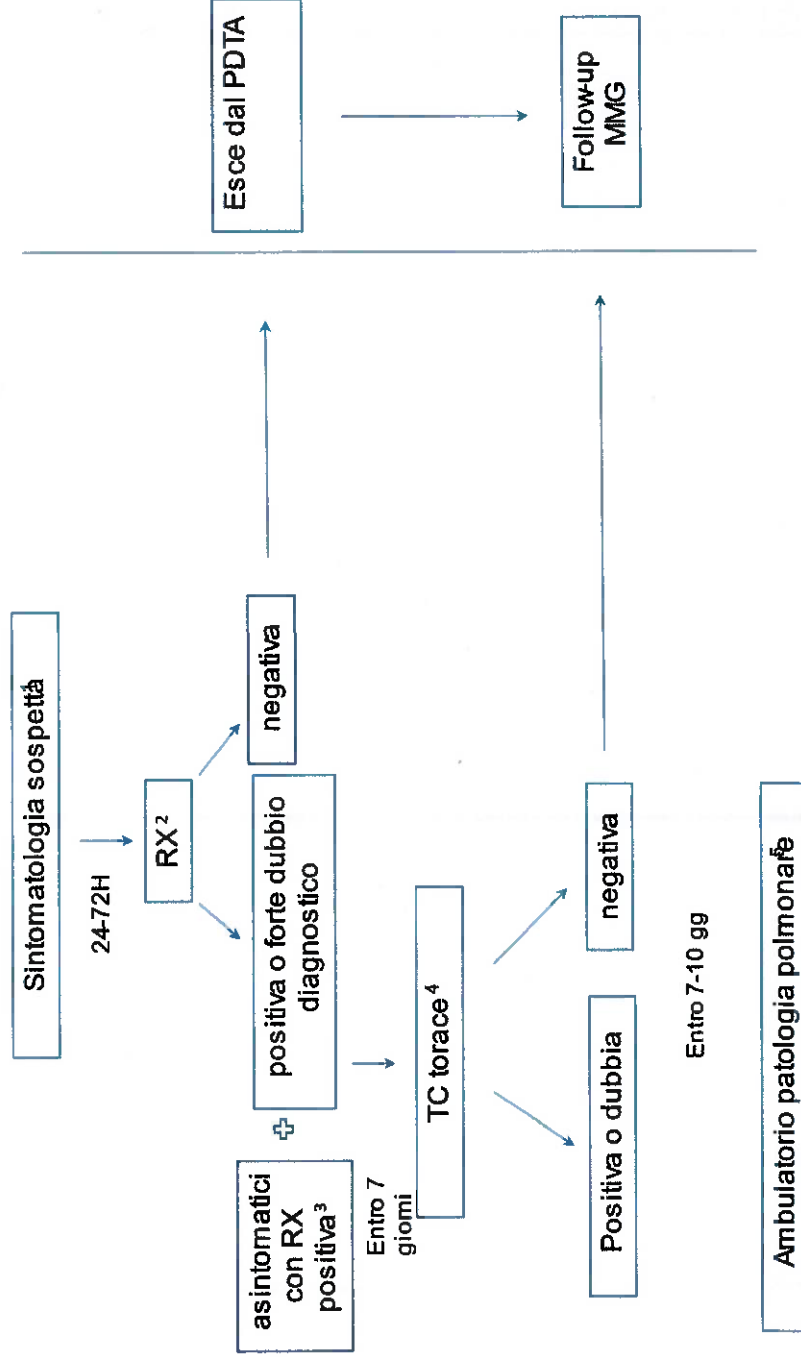
La prevenzione primaria potrebbe evitare ancora oggi più casi di tumore del polmone che di qualsiasi altra sede. Nella nostra regione è in gran parte nota la distribuzione nella popolazione dell'esposizione ai principali cancerogeni polmonari: il fumo di tabacco, il fumo passivo, l'esposizione a radon, l'esposizione ad amianto, le esposizioni lavorative ad altri cancerogeni occupazionali, l'esposizione al particolato atmosferico fine, e le esposizioni a motori diesel.

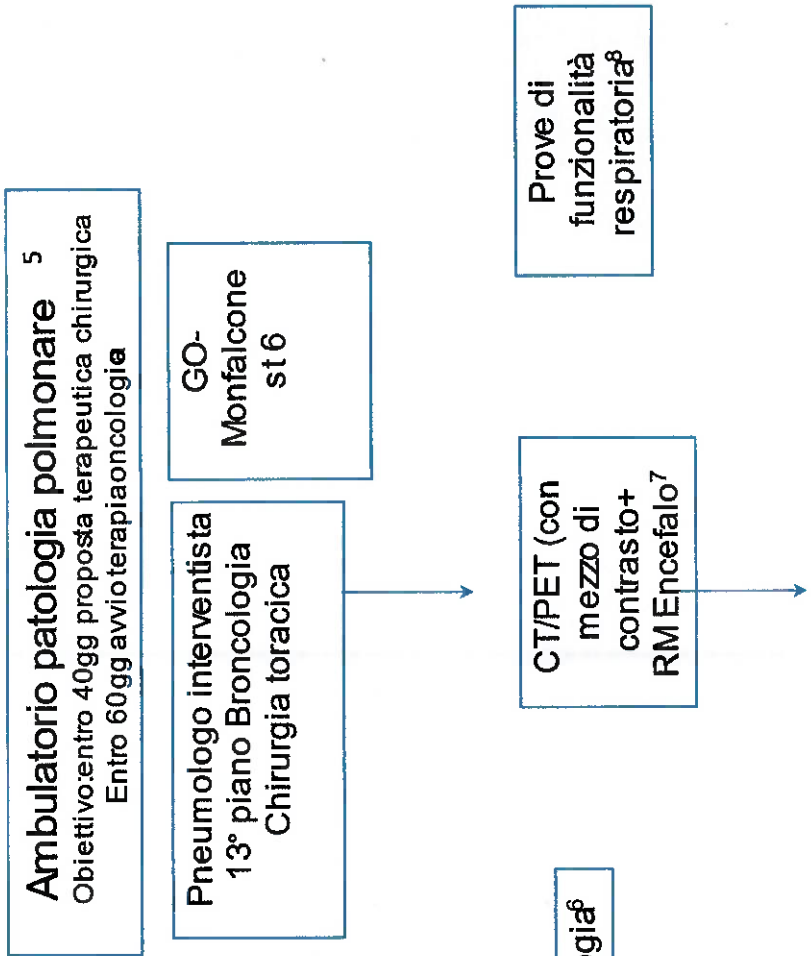
Riguardo alla prevenzione secondaria, a seguito di importanti sperimentazioni sul campo condotte in paesi europei e negli USA, è ora riconosciuta l'efficacia dello screening per il tumore del polmone con l'uso della tomografia computerizzata a basse dosi in soggetti selezionati. Nel dicembre 2022 lo stesso *Council of the European Union* ha rinnovato le proprie raccomandazioni sugli screening indicando ai paesi di esplorare la fattibilità e efficacia di includere soggetti ad alto rischio in questo screening.

Considerato il rischio aumentato di malattia e di morte per tumore del polmone in ASUGI rispetto alle altre aziende regionali, rinnovati programmi aziendali di prevenzione primaria e secondaria in questo territorio potranno efficacemente affiancarsi a questo PDTA nell'obiettivo di ridurre il carico di malattia complessivo.

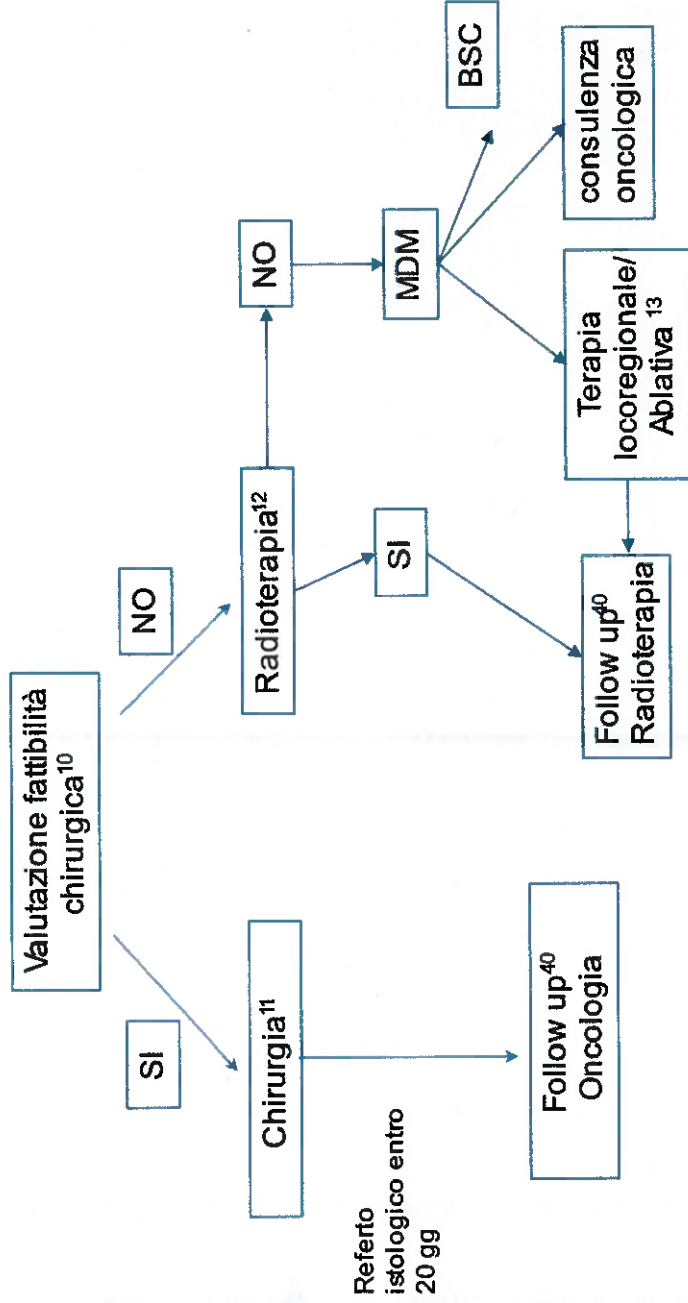
**MAPPE**

**MMG/PS/altro specialista**





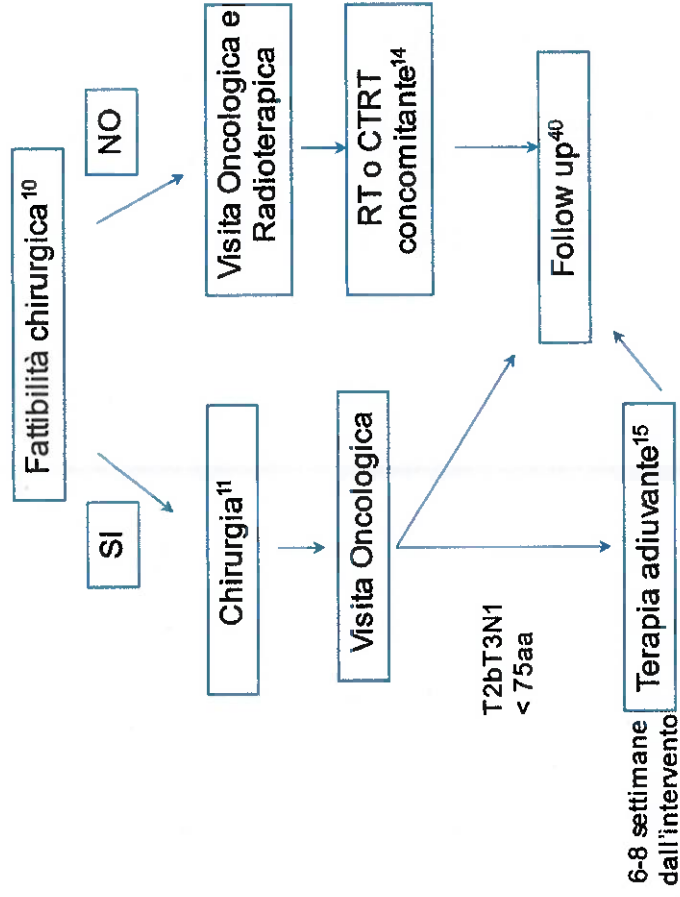
## NSCLC Stadio I (T1/T2a N0)



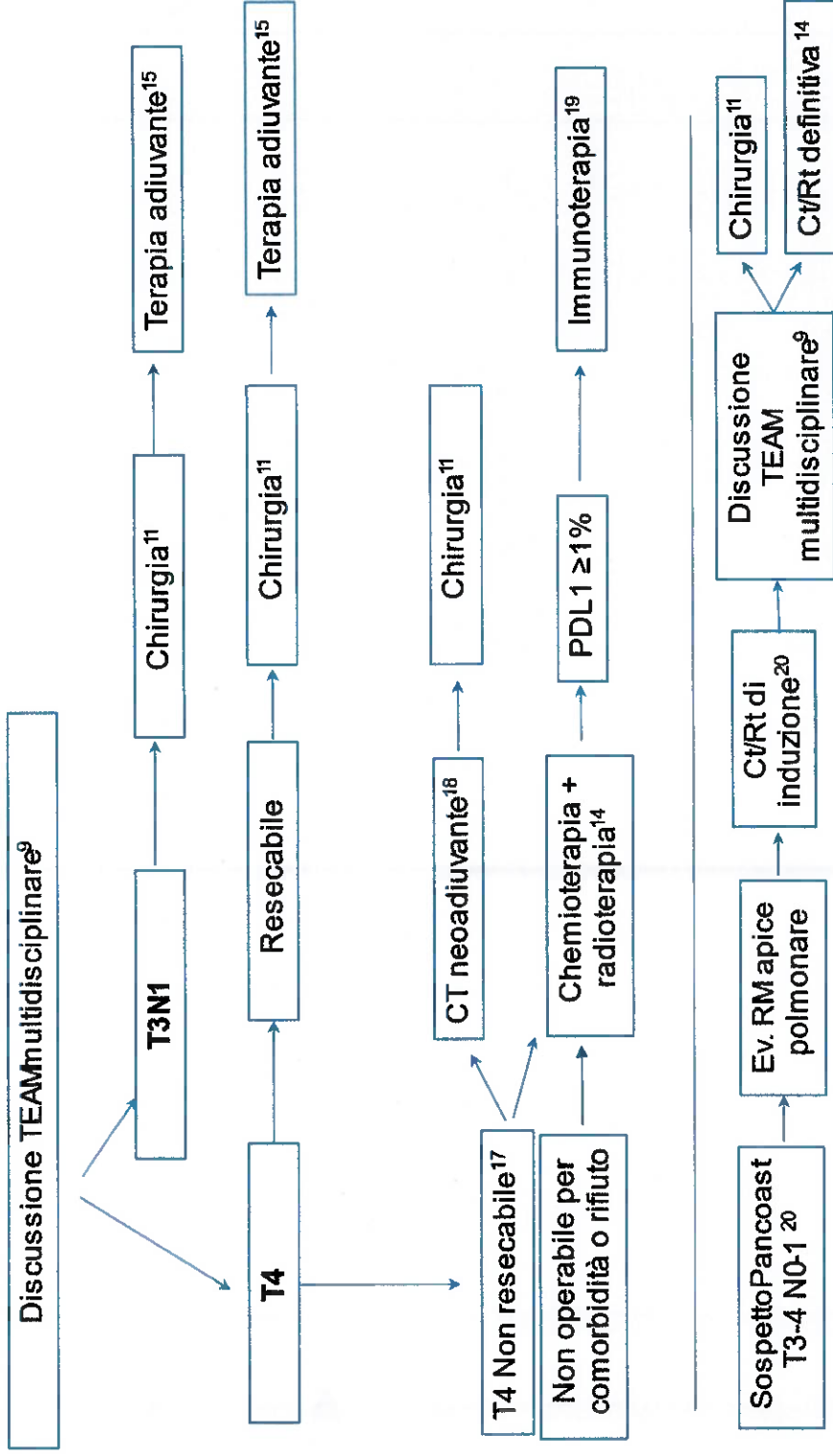
P.S. Controlli pneumologici trasversali

NSCLC Stadio II (T2b N0/N1 o T3 N0)

discussione in TEAM multidisciplinare preliminare in casi selezionati<sup>9</sup>

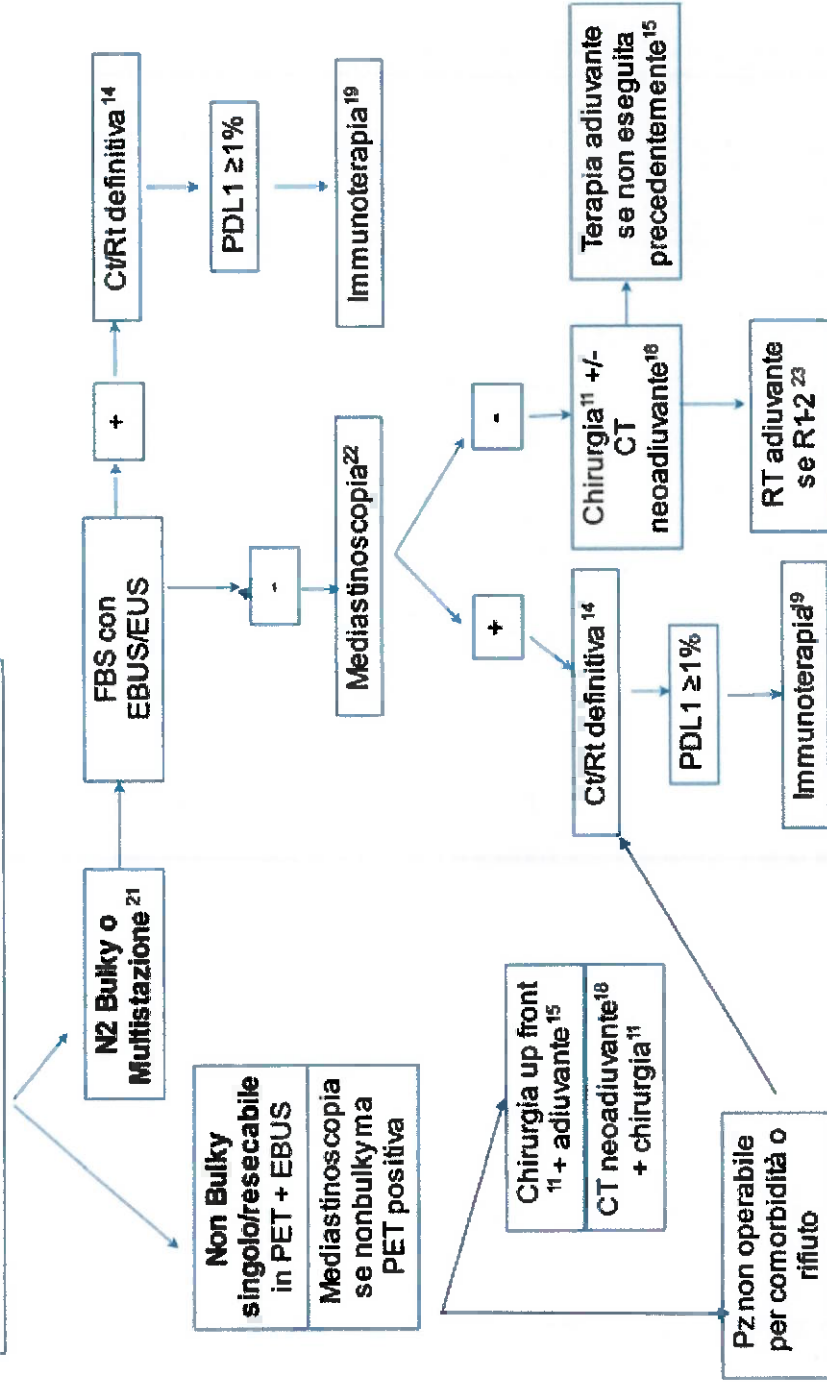


**NSCLC Stadio IIIA (T3N1; T4 N0/1)**



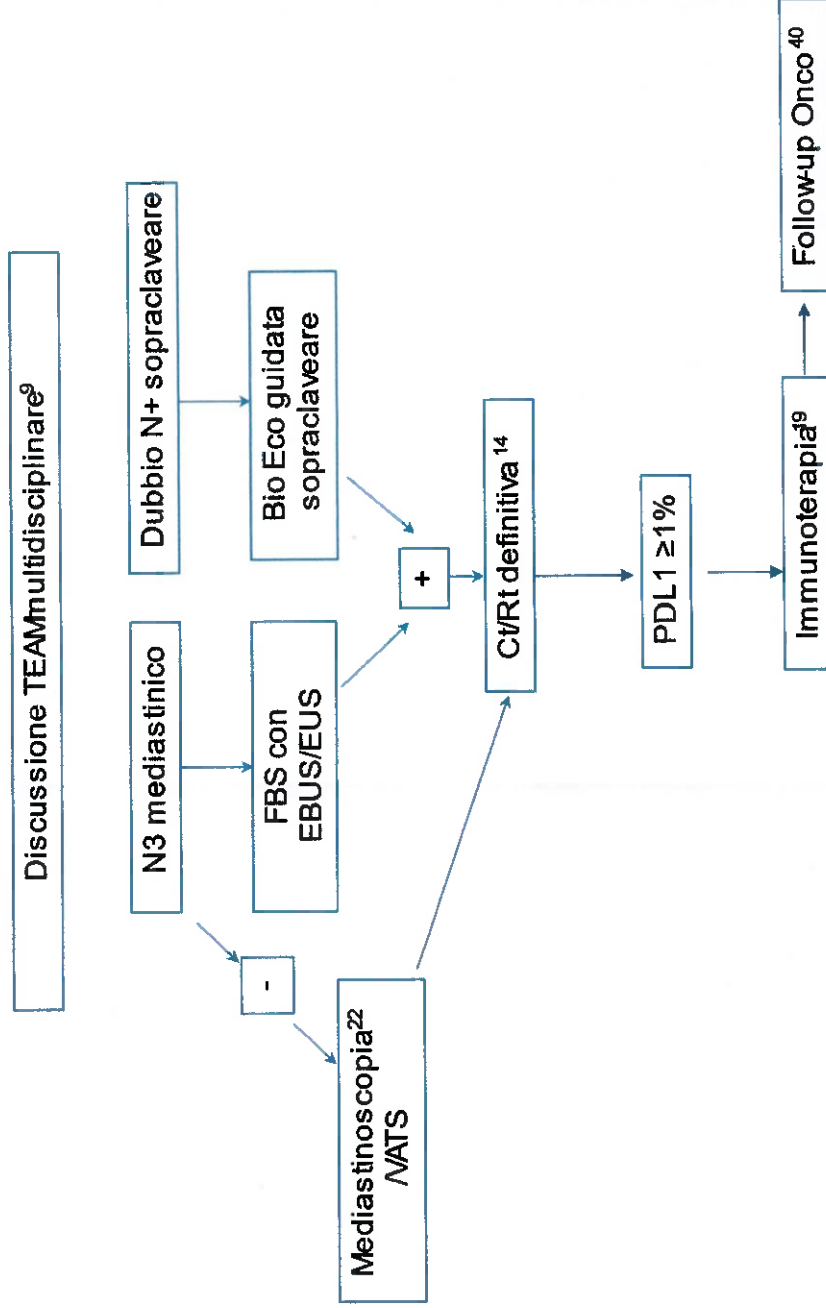
**NSCLC Stadio IIIA (T1N2; T2N2) o IIIB (T3N2; T4N2)**

**Discussione TEAM multidisciplinare**

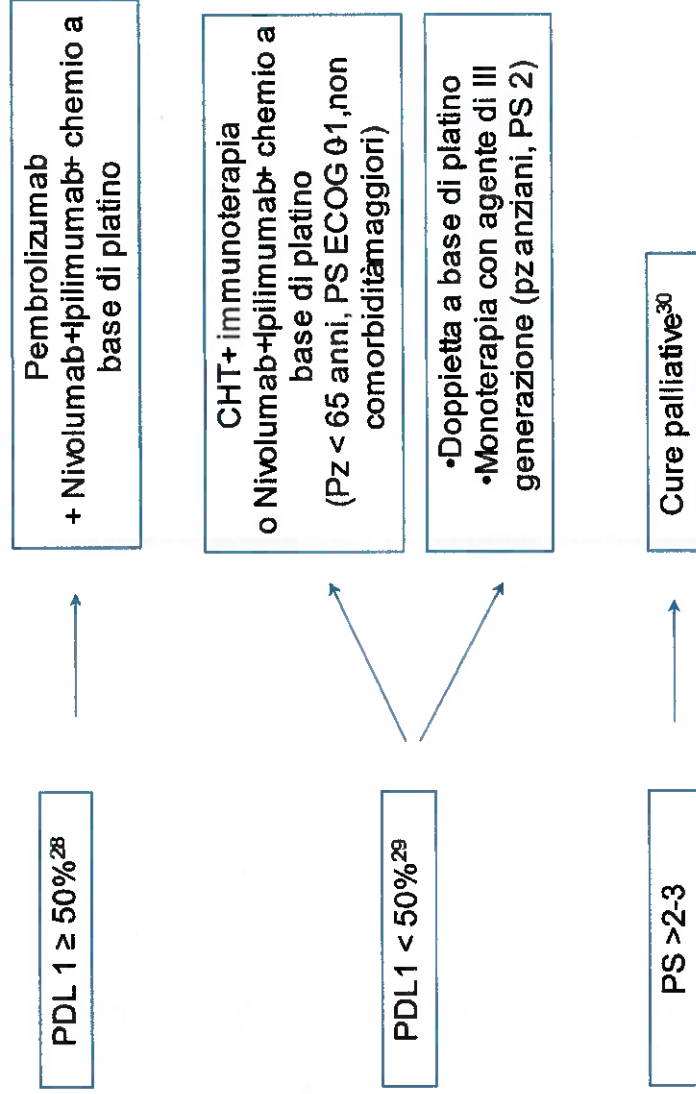




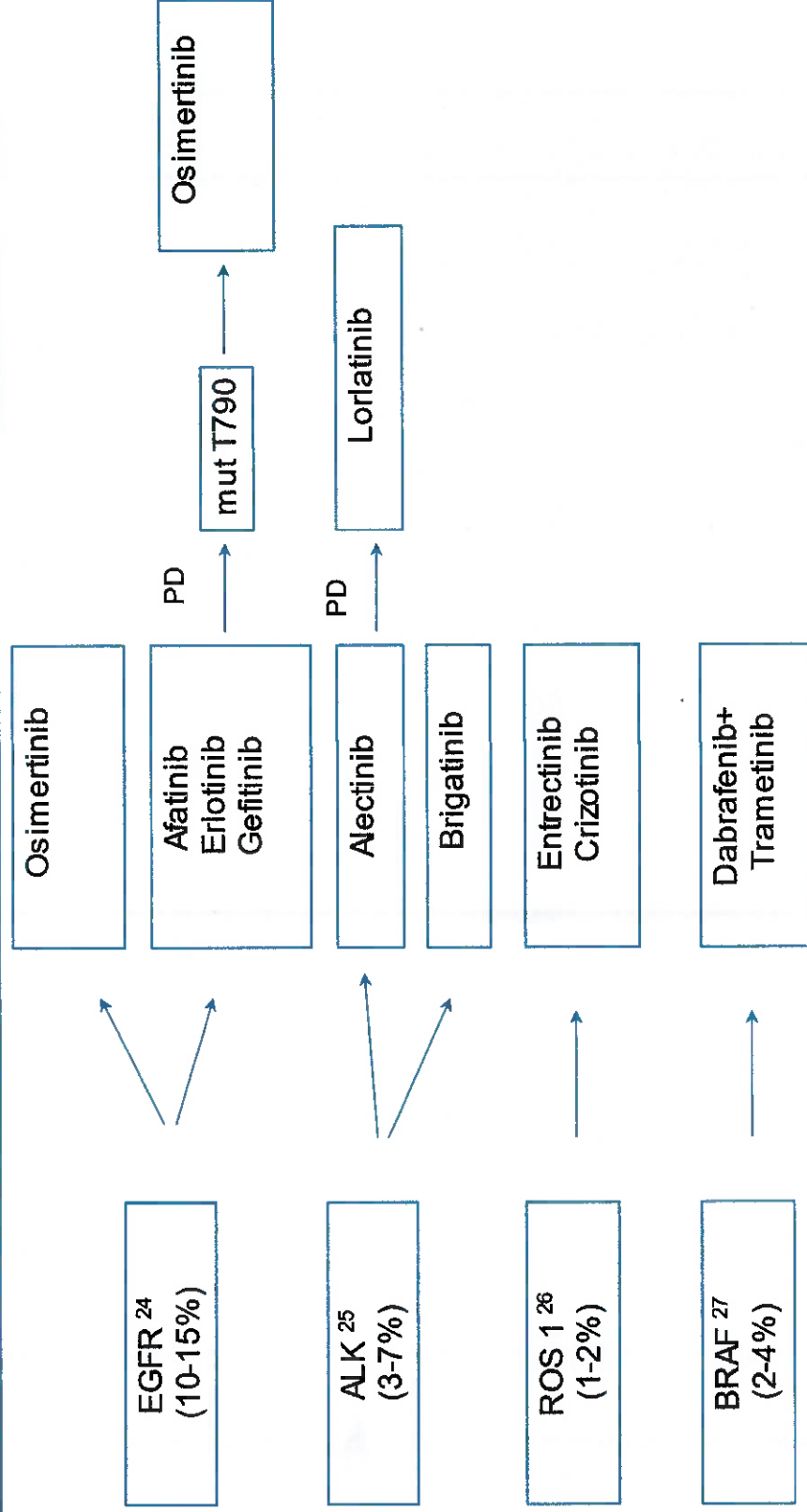
## NSCLC Stadio IIIB (T1N3; T2N3) e III C (T3-4 N3)



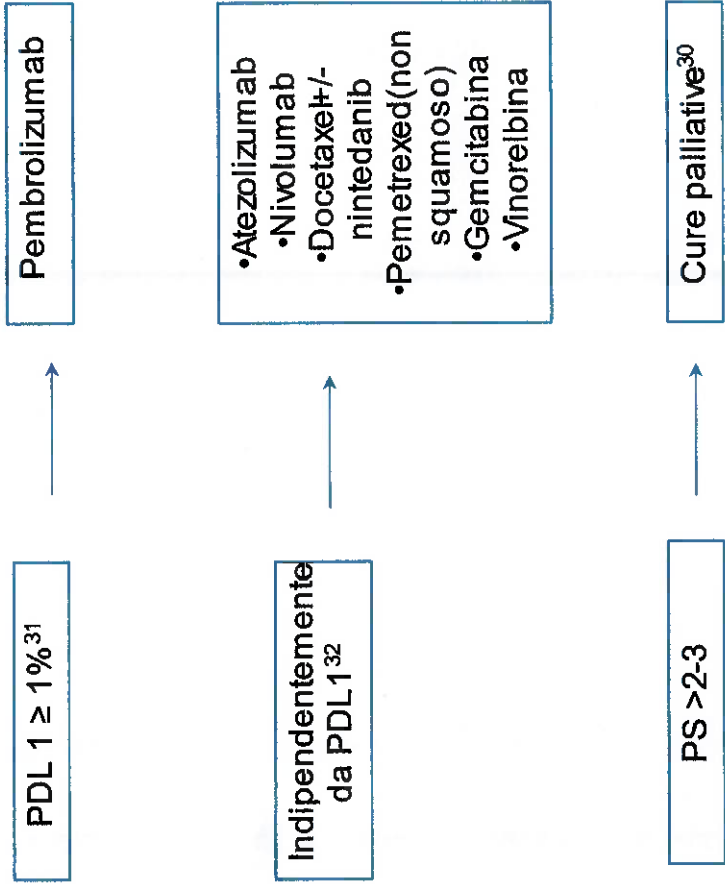
NSCLC Stadio IV(squamoso e non squamoso )  
 Non oncogene addicted, I linea



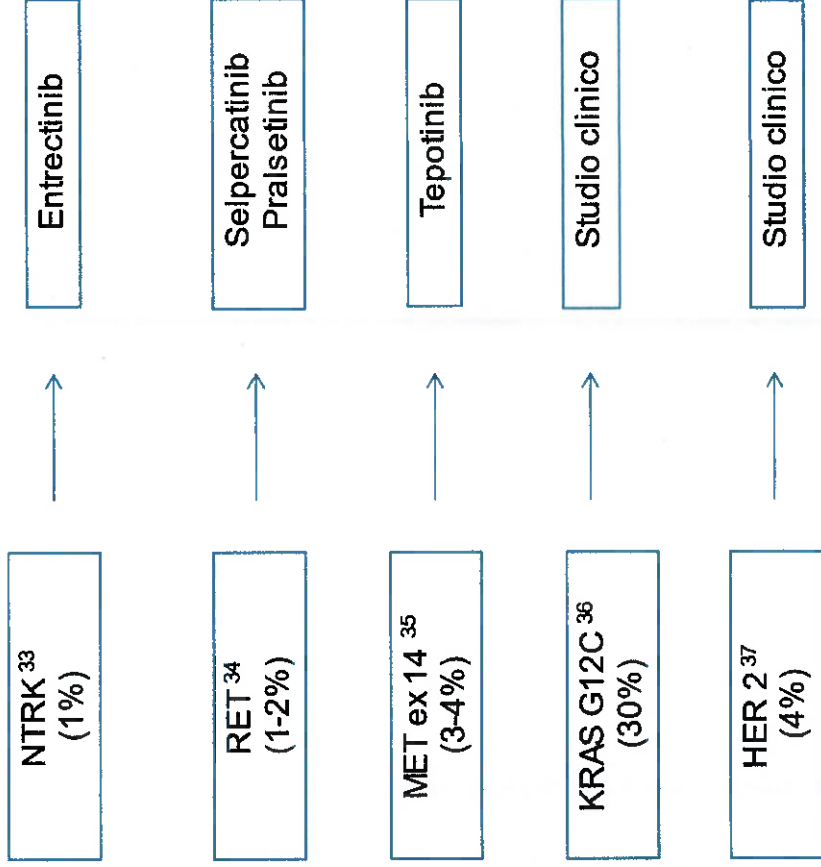
**NSCLC Stadio IV (non squamoso)**  
Oncogene addicted, 1 linea



NSCLC Stadio IV (squamoso e non squamoso)  
II linea



NSCLC Stadio IV ( non squamoso )  
Oncogeneaddicted, II linea



NSCLC Stadio IV – malattia oligometastatica<sup>28</sup>

Mcerebrale  
solitaria



Terapia sistemica  
+  
•Metastasectomia+ RT  
stereotassica  
•RT stereotassica

N0-N1



Lobectomia  
polmonare o più  
ampia resezione +  
linfadenectomia  
radicale

Metastasi  
surrenalica  
solitaria, N0 N1



Metastasectomia  
+  
Lobectomia polmonare o  
più ampia resezione +  
linfadenectomia radicale +/-  
CHT post chirurgica

## NSCLC Follow up

Stadio II

Visita + TC torace addome +/-mdc ogni  
6 mesi per i primi 3 anni, poi TC torace  
HR annuale fino a 5 anni

Stadio III- IV  
(oligometastatico  
trattato localmente)

Visita + TC torace addome +/-mdc ogni  
4 mesi per i primi 3 anni, poi ogni 6  
mesi per altri 2 anni, poi TC torace HR  
annuale

Stadio I solo RT

Visita + TC torace addome +/-mdc ogni  
3 mesi per 1anno poi a 6 mesi per 3  
anni, poi TC senza mc annuale fino a 5  
anni

## **NOTE**

### **1) SINTOMATOLOGIA SOSPETTA**

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

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

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

### **2) RX TORACE**

Si ritiene che la prima Radiografia del torace debba essere eseguita con priorità urgente, entro 24/72 ore dalla conoscenza dei sintomi. Se l'esito della radiografia è positivo o fortemente sospetto per patologia neoplastica del polmone il radiologo provvede, contestualmente alla firma del referto, a prenotare entro 10 giorni (priorità breve) una TC per conferma diagnostica, da eseguire con tecnica volumetrica a strato sottile ( $\leq 1$  mm), con ricostruzioni in alta risoluzione per lo studio del parenchima polmonare e con ricostruzioni con filtro adeguato alla valutazione del mediastino.

**In tutte le richieste verrà apposto l'alert: "PDTA POLMONE".**

### **3) ASINTOMATICI**

Il paziente asintomatico, che provenga da MMG, Pronto Soccorso, Reparto Ospedaliero o altro specialista SSN, con riscontro occasionale in esame RX di nodulo polmonare considerato sospetto per la natura neoplastica primitiva polmonare deve eseguire la TC di conferma senza mezzo di contrasto entro 10 giorni (codice breve), con le stesse modalità di cui sopra (nota 2).

### **4) TC TORACE**

Preferibilmente entro 10 giorni 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.

Le Radiologie dell'Ospedale Maggiore e Ospedale di Cattinara garantiscono la disponibilità di posti TAC dedicati che saranno prenotati, nei casi sospetti elencati in nota 1 e 3, direttamente dalla programmazione della Radiologia.

Una volta eseguita la TAC se questa risulterà sospetta per neoplasia il paziente viene informato dal Radiologo del sospetto clinico.

### **5) AMBULATORIO PATOLOGIA POLMONARE**

Per area Giuliana, la programmazione della Radiologia prenota, entro 7 giorni, una visita presso l'Ambulatorio patologia polmonare così strutturato:



Il radiologo che referta la TC crea richiesta elettronica per visita da parte del chirurgo toracico (in presenza di un nodulo polmonare senza linfadenopatie), o dello pneumologo (in presenza di linfadenopatie mediastiniche). Sul referto viene apposta la dicitura *"utile visita chirurgica/pneumologica secondo percorso polmone"*.

Per la zona Isontina dopo l'informazione del sospetto da parte del radiologo, il paziente viene indirizzato presso la sede di Trieste con le stesse modalità di cui sopra. In base alla disponibilità di risorse tecniche e di personale definite nel futuro atto aziendale si potrà formare un ambulatorio nell'isontino.

Entrambi gli ambulatori sono siti all'ospedale di Cattinara. L'ambulatorio di chirurgia toracica/polmonare (stanza 122 torre chirurgica) riserva dei posti dedicati al percorso polmone al mattino. L'ambulatorio di pneumologia riserva una visita ogni giorno nel primo pomeriggio presso il servizio di broncologia (il paziente viene visitato dal medico che ha finito la seduta mattutina di endoscopia)

Gli ambulatori gestiranno il caso come per propria competenza.

Saranno avviate le seguenti indagini:

- Indagini endoscopiche (Broncoscopia, EBUS, EUS, Broncoscopia con biopsia);
- PET-TC con 18FDG + TC toraco/addominale con mdc iodato eseguite contestualmente, con refertazione doppia di radiologo e medico nucleare (vedi nota 7);
- RMN encefalo (o TAC encefalo se RM non eseguibile o stadio IV)
- Toracentesi ed esame citologico se versamento pleurico

Per rendere agile il percorso, la pneumologia interventistica (Trieste, ospedale di Cattinara, 13° piano broncologia), riserva dei posti dedicati per broncoscopia (entro 2 settimane).

La SC Radiologia mette a disposizione dei posti dedicati per biopsia TAC guidata per lesioni periferiche non raggiungibili endoscopicamente.

## **6) CITO/ISTOLOGIA**

La prima broncoscopia diagnostica deve poter garantire materiale adeguato da:

- lesioni bronchiali/peribronchiali: broncoaspirato/lavaggio broncoalveolare e biopsie bronchiali o transbronchiali (4-5 prelievi), agoaspirazioni trans bronchiali (TBNA);
- linfonodi mediastinici e ilari ingranditi o PET captanti: agoaspirato transbronchiale EBUS-TBNA o TBNA solo se EBUS non disponibile (almeno 3-4 aspirazioni per LN, se ROSE non disponibile);

Il materiale cito ed istologico deve essere inviato al reparto di anatomia patologica accompagnato da apposita richiesta compilata in tutte le sue parti, completa dei dati anamnestici, del sospetto diagnostico, del quadro clinico/radiologico/endoscopico (compresi esposizione al fumo di sigaretta e stadio clinico della patologia neoplastica). Nel caso si allestiscano sia preparati citologici sia prese biotiche nella stessa seduta, saranno inviati come esami distinti (campioni citologici con richiesta riportante specifiche della procedura citologica eseguita e campioni istologici con richiesta riportante specifiche della procedura istologica eseguita) in quanto accettati con numerazioni diverse e processati in due laboratori separati e distinti.

È necessario che la quantità e la qualità del materiale prelevato rappresentativo di lesione consenta anche l'esecuzione di eventuali indagini molecolari aggiuntive come riportato recentemente nelle linee guida delle società internazionali.

La caratterizzazione può essere potenzialmente effettuata su qualsiasi tipo di campione istologico (biopsia e pezzo operatorio da tumore primitivo o metastasi) e citologico (agoaspirati, versamenti), purché il campione contenga una quantità di cellule tumorali vitali sufficiente per l'indagine richiesta:

- almeno 100 cellule tumorali vitali per l'espressione immunoistochimica di PDL1;
- cellularità rappresentativa di lesione  $\geq 10\%$  per determinazioni su DNA e RNA (campioni molto necrotici o emorragici potrebbero non essere idonei perché necrosi ed emorragia interferiscono sull'amplificazione del DNA).

Relativamente al materiale citologico, per l'esecuzione di test immunoistochimici diagnostici o prognostico/predittivi è necessario l'allestimento di preparati citoinclusi (fissazione in formalina 10% e inclusione in paraffina) perché la maggior parte dei test sono stati predisposti e validati su piattaforme per materiale paraffinato.

Per test molecolari che prevedono estrazione di DNA si possono utilizzare sia citoinclusi, sia strisci fissati in alcool 95 e colorati in Papanicolaou o fissati all'aria e colorati in Giemsa, purché rispondano alle caratteristiche minime di adeguatezza sopra citate.

Per test molecolari che prevedono estrazione di RNA è preferibile utilizzare materiale istologico (RNA è acido nucleico estremamente labile, che si frammenta spesso facilmente durante la processazione del citoincluso o a causa di una fissazione in formalina superiore alle 6 ore; non sono ancora in uso kit di estrazione dell'RNA da striscio)

Nei casi in cui sia presente versamento pleurico si eseguirà toracentesi diagnostica. Il liquido verrà inviato al reparto di Anatomia Patologica accompagnato da apposita richiesta, dove verrà processato per allestimento di un preparato citoincluso e 2 strisci per colorazione PAP.

In caso di insuccesso del prelievo broncoscopico o in presenza di lesioni periferiche, si valuta il ricorso ad agobiopsia TC guidata o ecoguidata.

Per i campioni citologici e le piccole biopsie il referto anatomopatologico, completo di descrizione microscopica, diagnosi ed eventuali test immunoistochimici diagnostici, dovrebbe essere disponibile entro 7 giorni lavorativi dalla data di accettazione del campione.

#### **7) PET-TC 18FDG + TC toraco addominale con mdc + TC/RMN encefalo con mdc**

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.

La Medicina Nucleare riserva dei posti/giornata per PET/TAC + TC toraco-addominale con mdc da eseguire nella stessa seduta, con refertazione integrata da parte del medico nucleare e del radiologo; saranno prodotti due referti con conclusioni condivise.

Nei pazienti con malattia metastatica, la RMN encefalo con mdc non è necessaria ed è da preferire TC encefalo con mdc. La SC Radiologia metterà a disposizione dei posti dedicati.

#### **8) PROVE DI FUNZIONALITA' RESPIRATORIA**

Lo studio funzionale è necessario nel paziente potenzialmente chirurgico; può essere indicato anche in altri stadi (per esempio per trattamenti radioterapici o chemio radioterapici ad intento radicale) a discrezione dello pneumologo e deve comprendere spirometria e DLCO.

Possono essere integrate da test da sforzo, scintigrafia perfusoria polmonare, valutazione cardiologica comprensiva di esami funzionali e da altre valutazioni specialistiche al bisogno (visita neurologica, epatologica...).

#### **9) TEAM MULTIDISCIPLINARE**

Tutti i casi dubbi o con esami non dirimenti verranno discussi in team multidisciplinare (multidisciplinary meeting, MDM).

Il core team del gruppo multidisciplinare risulta composto dalle seguenti figure professionali: radiologo, chirurgo toracico, pneumologo, anatomo patologo, medico nucleare, oncologo medico, radioterapista oncologo.

Il meeting è il momento in cui avviene la discussione multidisciplinare dei casi clinici complessi 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 multidisciplinare si riunisce con cadenza almeno quindicinale con la partecipazione di specialisti di tutta l'azienda (giuliana ed isontina).

#### **10) VALUTAZIONE PER FATTIBILITA' CHIRURGICA**

Una volta conclusa la stadiazione in base ai risultati degli esami strumentali e funzionali, il chirurgo stabilisce la fattibilità chirurgica bilanciando il rischio chirurgico.

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;

#### **11) CHIRURGIA**

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 e/o sampling
- Approccio VATS se possibile

Il referto istologico su pezzo operatorio dovrà pervenire al massimo entro 30 giorni dalla chirurgia.

Il follow-up chirurgico prevede l'esecuzione di una radiografia del torace in duplice proiezione a 40 giorni dalla dimissione.

#### **12) RADIOTERAPIA**

Stadio IA-B (T1 – T2a N0) i pazienti ritenuti non operabili o che rifiutano l'intervento chirurgico sono candidabili ad un trattamento radiante 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% a 3 anni e 79-85% a 5 anni, con una sopravvivenza globale ad 1 anno che oscilla tra 81-100%. In caso di lesioni centrali ( $\leq 1$  cm dal mediastino) si valuterà la fattibilità del trattamento o una prescrizione adattata al rischio.

### **13) TERAPIA LOCOREGIONALE/ABLATIVA**

Nei pazienti non candidabili a chirurgia con interessamento delle vie aeree centrali (trachea e diramazioni bronchiali principali) può essere valutato un trattamento endoscopico che preveda disostruzione bronchiale con broncoscopio rigido e/o posizionamento di stent tracheobronchiali. In casi selezionati può essere eseguita brachiterapia endobronchiale.

### **14) CTRT - RADIOTERAPIA o RADIOTERAPIA + CHEMIOTERAPIA**

Stadio IIA (T2b N0), Stadio IIB (T1N1 T2N1 T3N0) non operabili o che rifiutano intervento chirurgico sono candidabili a trattamento radioterapico esclusivo se cN0. In caso di cN1 il trattamento standard è rappresentato da chemio-radioterapia concomitante.

Gli stadi III A (T1N2; T2N2; T3N1; T4 N0/1) non operabili, IIIB (T1N3; T2N3; T3N2; T4N2) e III C (T3-4 N3) beneficiano in termini di sopravvivenza di trattamento chemio e radioterapico concomitante a dosi radicali.<sup>1,2</sup> Per i pazienti anziani e/o fragili, si preferisce un trattamento di tipo sequenziale o radioterapico esclusivo al fine di ridurre la tossicità.

I pazienti in stadio IIIB o IIIC non candidabili né a chirurgia né a radioterapia e con PDL1  $\geq 50\%$ , potrebbero essere candidabili ad immunoterapia con cemiplimab.

La radioterapia deve essere erogata con dosi di almeno 60Gy sulla malattia macroscopica. In caso di trattamento radiante esclusivo dosi tra 60 e 66 Gy sono considerate appropriate o trattamenti ipofrazionati (2.4Gy/fr – 2,75Gy7fr).

I regimi chemioterapici più frequentemente utilizzati sono cisplatino ed etoposide o carboplatino e paclitaxel.<sup>3,4</sup>

Per gli stadi III non operabili è raccomandata l'esecuzione di analisi molecolari (vedi nota 16).

### **15) TERAPIA ADIUVANTE**

La chemioterapia adiuvante è indicata per lo stadio II (pT2b N0/N1 o pT3 N0) e per lo stadio III A (pT1/T2N2 o pT3N1 o pT4N0/N1) radicalmente operato per pazienti con PS ECOG 0-1, età  $< 75$  anni, in assenza di comorbidità maggiori e con una buona e rapida ripresa post operatoria. Per i pazienti tra i 70 e 75 anni, la chemioterapia è da considerare in pazienti selezionati.

Il trattamento adiuvante è con chemioterapia a base di cisplatino per 4 cicli indipendentemente dall'istologia<sup>4</sup>. Sulla base dei dati disponibili al momento è da preferire l'associazione di cisplatino e vinorelbina come agente di terza generazione<sup>5,6</sup>.

Nei pazienti con PDL1  $\geq 50\%$  e negativi per mutazione di EGFR o ALK, al termine della chemioterapia adiuvante è da considerare successiva terapia con atezolizumab per 1 anno in assenza di controindicazioni per l'immunoterapia.

Nei pazienti in stadio IB - III A con mutazione attivante di EGFR (delezione dell'esone 19 o mutazione sostitutiva dell'esone 21 L858R) è attualmente disponibile terapia con osimertinib 80 mg per os al giorno per 3 anni dopo la chirurgia.

L'intervallo di tempo ottimale tra la chirurgia e l'inizio della terapia adiuvante è di 6-8 settimane dall'intervento chirurgico.

Seguirà follow-up guidato dall'oncologo.

### **16) DETERMINAZIONI MOLECOLARI**

Al laboratorio di Anatomia Patologica devono pervenire 3 richieste distinte per la profilazione molecolare che sottendono a 3 distinti referti:

- PRIMA RICHIESTA (per determinazioni con test immunoistochimici su sezioni di tessuto/citoinclusi fissati in formalina ed inclusi in paraffina) per: PDL1 - ALK - ROS1.

- **SECONDA RICHIESTA** (per estrazione di DNA dalle cellule tumorali e determinazione delle mutazioni sul DNA estratto) per: EGFR - KRAS- BRAF. Deve contenere anche la voce "ESTRAZIONE DI DNA/RNA" A91.36.5. Se paziente in stadio IV invece di indicare i singoli geni, la richiesta deve riportare dicitura "SEQUENZIAMENTO NGS A 17+10 GENI" SU DNA IN K POLMONE STADIO IV (che corrisponde al codice A91307) così come indicato in gazzetta ufficiale per la rimborsabilità delle prestazioni.
- **TERZA RICHIESTA** (per estrazione di RNA dalle cellule tumorali e determinazione delle alterazioni sul RNA estratto) per: RET - MET- NTRK; Deve contenere anche la voce "ESTRAZIONE DI DNA/RNA" A91.36.5. Se paziente in stadio IV invece di indicare i singoli geni, la richiesta deve riportare dicitura "SEQUENZIAMENTO NGS A 17+10 GENI" SU RNA IN K POLMONE STADIO IV (che corrisponde al codice A91307) così come indicato in gazzetta ufficiale per la rimborsabilità delle prestazioni.

La richiesta di profilazione molecolare può essere inviata dal chirurgo toracico (nel caso di pazienti operati/moduli preoperatori non più operabili dopo esecuzione di diagnostiche preoperatorie stadialtive), dallo pneumologo (nei pazienti con diagnosi endoscopica non operabili), dall'oncologo. In casi particolari postoperatori e/o con stadiazione clinica avanzata (stadi III e IV) accertata da adeguate notizie cliniche, il patologo esegue in "reflex" la selezione del materiale ed avvia le procedure per la profilazione molecolare in attesa delle richieste ufficiali, ricevute le quali potrà procedere alla stesura dei rispettivi referti.

Il panel delle determinazioni molecolari da richiedere dipende dall' ISTOTIPO e dallo STADIO della neoplasia:

- **PAZIENTI OPERATI** con carcinoma non squamoso dallo stadio  $\geq$ IB
  - EGFR
  - ALK
  - PDL1
- **STADIO III NON OPERABILE:**
  - Panel non squamoso: comprendente PD-L1, EGFR, ALK, ROS1, BRAF (N.B. in questo panel vanno inclusi anche i pazienti ad istologia mista e i pazienti con tumore squamoso se giovani e non fumatori)
  - Panel squamoso: PD-L1
- **STADIO IV: DETERMINAZIONE NGS SU:**
  - DNA: per l'identificazione di SNV e indels in 17 geni (ALK, BRAF, EGFR, ERBB2, FGFR3, HRAS, IDH1, IDH2, KIT, KRAS, MET, NRAS, PDGFRA, PIK3CA, POLE, RET, ROS1)
  - RNA: identificazione di fusioni geniche in 9 geni di rilievo clinico-diagnostico (ALK, ROS-1, RET, NTRK 1, NTRK2, NTRK3, FGFR2, FGFR3, PPARG) e dello skipping dell'esone 14 di MET"

La lista dei biomarker è soggetta ad aggiornamenti continui basati sulle evidenze scientifiche, le linee guida nazionali ed internazionali, la pratica clinica e le tecnologie a disposizione.

Per i test di biologia molecolare la risposta non dovrebbe superare i 15 giorni lavorativi dalla data di accettazione della richiesta.

### **17) T4 NON RESECABILE**

I tumori che risultino non resecabili per 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 verranno inviati a valutazione oncologica per terapia neoadiuvante in preparazione al successivo intervento chirurgico oppure per chemio-radioterapia +/- immunoterapia.

### **18) CHEMIOTERAPIA NEOADIUVANTE**

La chemioterapia neoadiuvante consiste in una doppietta a base di platino per 3-4 cicli. Gli agenti di terza generazione più frequentemente utilizzati sono paclitaxel, gemcitabina o etoposide. Al termine della chemioterapia neoadiuvante è prevista una rivalutazione strumentale e chirurgica. Se il paziente è giudicato inoperabile si procederà a trattamento chemio radioterapico definitivo.

### **19) IMMUNOTERAPIA**

Per i pazienti in risposta o stabilità di malattia dopo chemio- radioterapia definitiva e con PDL1  $\geq$  1%, è indicata immunoterapia di mantenimento con durvalumab per 12 mesi.<sup>7</sup>

### **20) PANCOAST - CHEMIORADIOTERAPIA DI INDUZIONE**

I pazienti con sospetto Pancoast dovrebbero eseguire RM del torace mirata allo studio dell'apice polmonare (TC con mdc e ricostruzioni mirate e multiplanari, se RM non eseguibile).

In caso di tumore di Pancoast o altro T4 N0-1 eseguiranno chemioterapia/radioterapia di induzione.

I regimi chemioterapici più frequentemente utilizzati sono cisplatino ed etoposide o carboplatino e paclitaxel in associazione a radioterapia al dosaggio di 45Gy-54Gy con frazionamento convenzionale<sup>8,9</sup>

In sede di discussione MDM verrà discussa l'opportunità di procedere con intervento chirurgico o con CT/RT definitiva.

### **21) DEFINIZIONE DI N2 BULKY**

La malattia Bulky è stata definita come un coinvolgimento linfonodale multiplo su una tomografia computerizzata (TC) con una dimensione maggiore di 2,5 cm e con segni radiologici di estensione extracapsulare<sup>10,11</sup>.

### **22) MEDIASTINOSCOPIA**

La mediastinoscopia è da riservare ai casi di sospetto N2 radiologico (PET positiva) e TBNA EBUS negativo. La mediastinoscopia è sostituibile con toracoscopia a giudizio del chirurgo.

Possibilità derogare dall'accertamento diagnostico del N2 se la PET è particolarmente orientativa per malattia mediastinica e la diagnosi si presenta difficoltosa.

### **23) RADIOTERAPIA ADIUVANTE**

In caso di R1 è indicato un trattamento radioterapico adjuvante sul moncone bronchiale, le sedi linfonodali di malattia mediastinica e le stazioni linfonodali ad una dose di prescrizione 50Gy /25fr aggiungendo un sovradosaggio su malattia microscopica ed extracapsularità.

In caso di positività R2 è indicato un trattamento radioterapico comprendente il residuo di malattia, le sedi linfonodali di malattia mediastinica e le stazioni linfonodali ad una dose di prescrizione di 60-66 Gy in 30-33 frazioni sulla sede di malattia macroscopica.

#### **24) EGFR**

Per le mutazioni più frequenti di EGFR (Ex19dels, L858R) la terapia in prima linea è rappresentata dall'inibitore tirosin chinasi di EGFR osimertinib 80 mg/die per os fino a tossicità inaccettabile o progressione di malattia.<sup>12</sup> Nei pazienti con mutazioni non comuni di EGFR, la terapia in prima linea è rappresentata dagli inibitori tirosin chinasi afatinib 40 mg/die o osimertinib fino a progressione o tossicità inaccettabile.<sup>13,14</sup> Nei pazienti con inserzioni dell'esone 20 di EGFR che rappresenta un meccanismo di resistenza ad inibitori di EGFR, la terapia di prima linea è la chemioterapia a base di platino e a progressione terapia di seconda linea con amivantamab.

#### **25) ALK**

Nei pazienti con traslocazione di ALK la terapia in prima linea è rappresentata dagli inibitori tirosin chinasi di ALK alectinib 600 mg bid per os o brigatinib 180 mg/die (dopo un periodo iniziale di induzione di sette giorni a 90 mg/die) per os fino a progressione o tossicità inaccettabile.<sup>15,16</sup> In caso di progressione a terapia di prima linea, la seconda linea è rappresentata dall'inibitore tirosin chinasi lorlatinib.<sup>17</sup>

#### **26) ROS1**

Nei pazienti con riarrangiamenti di ROS1 la terapia di prima linea consiste nell'inibitore tirosin chinasi entrectinib 600 mg o crizotinib 250 mg bid per os fino a progressione o tossicità inaccettabile.<sup>18,19</sup>

#### **27) BRAF**

Nei pazienti con mutazione V600E di BRAF la terapia di prima o seconda linea consiste nell'associazione dell'inibitore tirosin chinasi di BRAF Dabrafenib 150 mg bid per os associato all'inibitore di MEK Trametinib 2 mg die per os fino a progressione o tossicità inaccettabile.<sup>20,21</sup>

#### **28) PDL1 ≥ 50% (secondo TP score)**

Nei pazienti con espressione di PDL1 ≥50% in assenza di alterazioni molecolari suscettibili di terapia target, se non controindicata, la terapia di prima linea in fase metastatica è l'immunoterapia con pembrolizumab (200 mg ev ogni 3 settimane oppure 400 mg ev ogni 6 settimane)<sup>22</sup>, o atezolizumab (840 mg ev ogni 2 settimane oppure 1.200 mg ev ogni 3 settimane oppure 1.680 mg ev ogni 4 settimane), o cemiplimab (350 mg ev ogni 3 settimane) fino a tossicità inaccettabile o progressione di malattia.

La terapia con cemiplimab è indicata anche per i pazienti con tumore polmonare non a piccole cellule localmente avanzato (stadio IIIB e IIIC) con espressione di PDL1 ≥ 50% non candidabili a chemioradioterapia definitiva.

#### **29) PDL1 <50% (secondo TP score)**

Nei pazienti con tumore polmonare metastatico in assenza di alterazioni molecolari suscettibili di terapia target e con PDL1 <50%, se PS 0-1 ed in assenza di controindicazioni, possono essere candidati a terapia di combinazione con platino, pemetrexed e pembrolizumab se istologia non squamosa<sup>23</sup> o carboplatino, paclitaxel (o nab-paclitaxel) pembrolizumab se squamosi<sup>24</sup> oppure per

tutte le istologie terapia di combinazione con nivolumab, ipilimumab e 2 cicli di chemioterapia a base di platino.

Nei pazienti con PS 2 o anziani o con comorbidità che controindicano la combinazione di chemioterapia e immunoterapia, la terapia di prima linea consiste nella doppietta di chemioterapia a base di platino<sup>25</sup> o monoterapia con agenti di terza generazione<sup>26</sup>.

### **30) CURE SIMULTANEE - PALLIATIVE**

Una delle priorità, nell'era della medicina personalizzata, è relativa all'attivazione precoce delle cure palliative nel percorso del trattamento delle neoplasie attuando le Cure Simultanee. Questo approccio assistenziale, olistico, consente di associare le cure palliative alle terapie antitumorali, con l'integrazione degli operatori delle Cure palliative all'equipe specialistica che ha in cura il malato con tumore ed al Medico di Medicina Generale che rappresenta, da sempre, il riferimento del paziente.

Per il tumore del polmone è stato dimostrato che l'attivazione precoce delle cure palliative è in grado di influenzare positivamente sia la qualità che la sopravvivenza.

Idealmente l'equipe delle cure palliative dovrebbe essere coinvolta già al momento della diagnosi di malattia avanzata e non più guaribile, ma nella pratica clinica viene più spesso contattata quando il malato presenta, nel corso del programma di cura, una condizione di sofferenza correlata a sintomi non controllati oppure a bisogni assistenziali non gestibili dai soli familiari e che potrebbero influenzare l'esito del percorso di cura stesso.

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 cronico
  - problemi nutrizionali
  - distress psicologico

Nel prosieguo della malattia lentamente l'equipe delle cure palliative ha la parte preponderante nella gestione del paziente. Questo è vero specialmente per tutti i malati che presentano malattia avanzata e non guaribile, non più suscettibile di terapie attive di provata efficacia, con limitazioni funzionali con indice di Karnofsky  $\leq 50$ , aspettativa di vita presumibilmente inferiore a 3 mesi.

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 del fine vita a domicilio (preferenziale ove possibile), per eventuale passaggio in Hospice o in Ospedale, ed evita la percezione di una frattura tra la parte di terapia attiva, diretta contro la malattia, e la terminalità vissuta come abbandono dei sanitari da cui si era seguiti in precedenza. La simultaneità abitua all'alternanza ed alla multidisciplinarietà.

Le cure simultanee vengono attivate con modalità diverse nell'area Giuliano ed isontina

Per l'area giuliana sia per assistenza ambulatoriale che per assistenza a domicilio:

- Attivazione del percorso assistenziale tramite MMG
- Attivazione da parte dello specialista ospedaliero/territoriale



Per l'area isontina

- contatto diretto dello specialista che ha in carico paziente per setting ambulatoriale
- Attivazione del percorso assistenziale tramite MMG per presa in carico a domicilio

### **31) II LINEA PD-L1 $\geq$ 1% (secondo TP score)**

I pazienti con PD-L1  $\geq$  1% possono accedere, dopo progressione ad una prima linea di terapia, ad una monoterapia con Pembrolizumab.

### **32) II LINEA INDIPENDENTEMENTE DA PD-L1**

Nei pazienti che hanno ricevuto una terapia di combinazione con chemioterapia ed immunoterapia ed in assenza di alterazioni molecolari suscettibili di terapia target, la terapia di seconda linea consiste nella chemioterapia con docetaxel+/- nintedanib<sup>27</sup> e/o valutazione per eventuali studi clinici.

Nei pazienti che non hanno ricevuto immunoterapia in prima linea ed in assenza di comorbidità che ne controindicano l'utilizzo, è possibile utilizzare tale terapia in seconda o terza linea di trattamento<sup>28, 29, 30, 31</sup>.

I pazienti che hanno ricevuto immunoterapia esclusiva in prima linea ed in assenza di condizioni cliniche o comorbidità che ne controindicano l'utilizzo, possono essere candidati successivamente ad una chemioterapia a base di platino.

La monoterapia con agenti chemioterapici di terza generazione (vinorelbina, gemcitabina, docetaxel, paclitaxel, pemetrexed) può essere utilizzata in linee di terapia successive se non utilizzata in schemi terapeutici precedenti.

### **33) NTRK**

Nei pazienti con fusione dei geni 1,2 o 3 di NTRK è possibile l'utilizzo dell'inibitore tirosin chinasi entrectinib 600 mg die per os fino a progressione o tossicità inaccettabile in linee successive di trattamento.<sup>32</sup>

### **34) RET**

Nei pazienti con fusione del gene RET è possibile dopo terapia a base di platino e/o immunoterapia l'utilizzo dell'inibitore tirosin chinasi selipratinib 160 mg bid per os fino a progressione o tossicità inaccettabile o pralsetinib 400 mg per os fino a progressione o tossicità inaccettabile.<sup>33</sup>

### **35) MET EX 14**

Nei pazienti con alterazioni genetiche associate a skipping dell'esone 14 di MET è possibile dopo terapia a base di platino e/o immunoterapia l'utilizzo di tepotinib 450 mg per os fino a progressione o tossicità inaccettabile.

### **36) KRAS G12C**

I pazienti con mutazione G12C del gene KRAS dopo terapia a base di platino e/o immunoterapia possono essere valutati per eventuali studi sperimentali con terapie target.

### **37) HER2 MUTAZIONE**

I pazienti con mutazione dell'esone 20 o 19 di Her2 o con amplificazione di HER2 possono essere valutati per eventuali studi sperimentali con terapie target.

### **38) OLIGOMETASTATICO**

Singola localizzazione di metastasi a distanza che possa essere trattata con terapie locali per ottenere un prolungamento della sopravvivenza. I casi devono essere discussi nel TEAM Multidisciplinare per valutare anche possibilità di trattamenti neoadiuvanti (nota 18).

M1 Cerebrale: 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<sup>34</sup>

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.<sup>35</sup>

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<sup>35</sup>

M1 ossea unica: in casi selezionati da discutere trattamento radicale mediante radioterapia stereotassica della lesione ossea unica e trattamento radicale del primitivo polmonare.

### **39) CASI SELEZIONATI**

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

### **40) FOLLOW UP**

L'uso del contrasto nella TC è a giudizio del radiologo in assenza di coinvolgimento mediastinico; in presenza di un linfonodo di dimensioni maggiori di 1 cm in mediastino è mandatorio eseguirla con il mezzo contrasto.

I controlli TC ogni 3 mesi nei pazienti trattati solo con radioterapia sono necessari al fine di escludere polmonite post attinica; l'utilizzo del mezzo di contrasto è a giudizio del radiologo.

Una PET verrà eseguita solo se la TC indicherà un sospetto residuo di malattia. Una broncoscopia di controllo potrà venir eseguita in casi selezionati con crescita endobronchiale.

## RUOLO E CONTRIBUTO DELLA MEDICINA DEL LAVORO

Il tumore al polmone è associato all'esposizione a molti cancerogeni professionali (amianto, idrocarburi policiclici aromatici, arsenico, cromo, cadmio, berillio, Sali di nichel, diossine, radiazioni ionizzanti, radon, attività di fonditore, saldatore, verniciatore e altro) e può essere indennizzato dall'INAIL (Istituto Nazionale per l'Assicurazione contro gli Infortuni sul Lavoro) con una pensione per paziente, reversibile ai superstiti dopo la morte. Si tratta di un risarcimento per i lavoratori che hanno contratto una malattia come causa e concausa dell'esposizione professionale. È un diritto del lavoratore ed è un dovere di ogni medico (art. 365 secondo il Codice Penale) segnalare all'INAIL e all'Autorità giudiziaria una possibile causa occupazionale in caso di malattia che metta in pericolo la vita o causi indebolimento permanente di un senso o organo.

Per agevolare questo processo **per tutti i casi di tumore al polmone** va richiesta una consulenza specialistica presso l'UCO di Medicina del Lavoro ([VISITEMEDLAV@ASUGI.SANITA.FVG.IT](mailto:VISITEMEDLAV@ASUGI.SANITA.FVG.IT)) per l'area giuliana e al dr. Barbina del CRUA per l'Area Isontina ([PAOLO.BARBINA@ASUGI.SANITA.FVG.IT](mailto:PAOLO.BARBINA@ASUGI.SANITA.FVG.IT)). Lo specialista in Medicina del Lavoro raccoglierà l'anamnesi e si occuperà di avviare l'iter per il riconoscimento di una possibile malattia professionale qualora fosse necessario.

## **RUOLO DEL MEDICO DI MEDICINA GENERALE**

Il PDTA aziendale nel sospetto di carcinoma polmonare nasce con l'obiettivo di creare un percorso condiviso, lineare e veloce al fine di rendere chiari i passaggi tra i vari professionisti sanitari ed evitare angosciosi "rimbalzi" e perdite di tempo al paziente.

In che fase del PDTA si può inserire il MMG?

- A) Nella diagnosi
- B) Nelle cure Simultanee/Palliative

### **A) NELLA DIAGNOSI**

- 1) È la prima figura sanitaria cui può rivolgersi il paziente con sintomatologia sospetta (per anamnesi, obiettività, fattori di rischio)
- 2) È la prima figura cui si rivolge il paziente che abbia eseguito un accertamento radiologico sospetto in strutture non afferenti al PDTA polmone

Anamnesi sospetta:

- ▶ 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 sospetta:

- ▶ segni toracici (ottusità, reperti a focolaio),
- ▶ linfadenopatie sopraclaveari o laterocervicali.
- ▶ Qualunque dei precedenti sintomi o segni che durino da più di 3 settimane.

Fattori di rischio (pazienti con fattori di rischio noti possono essere inviati prima):

- ▶ esposizione a fumo attivo o passivo
- ▶ storia di malattia polmonare cronica ostruttiva
- ▶ esposizione all'asbesto
- ▶ storia personale o familiare di neoplasia

**IN TUTTI QUESTI CASI IL MMG CHIEDE UNA RX TORACE CON PRIORITA' URGENTE (U).**

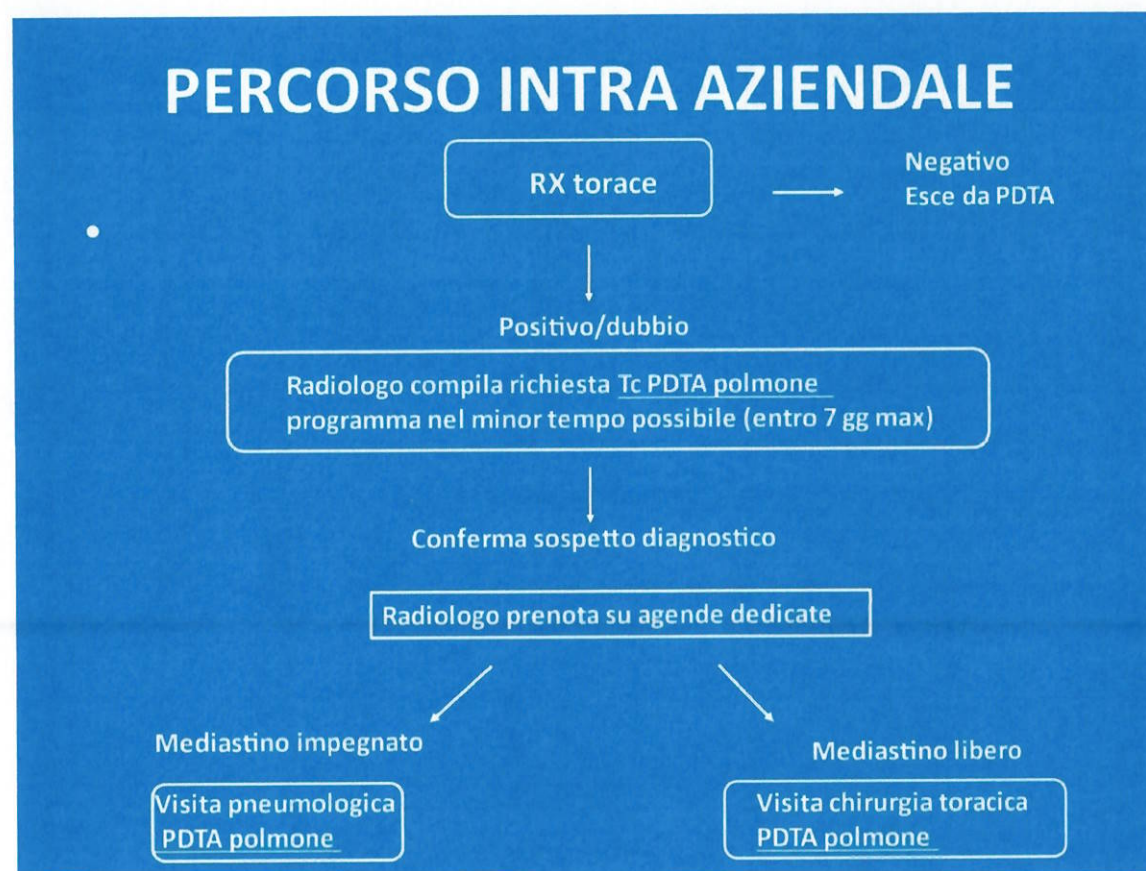
Il CUP è in grado di garantire una rx torace in 24/72 ore sia nel pubblico che nel privato convenzionato

**NON MANDARE IL PAZIENTE IN PS PER ESECUZIONE RX TORACE URGENTE**

## PROTOCOLLO RADIOLOGICO CONDIVISO

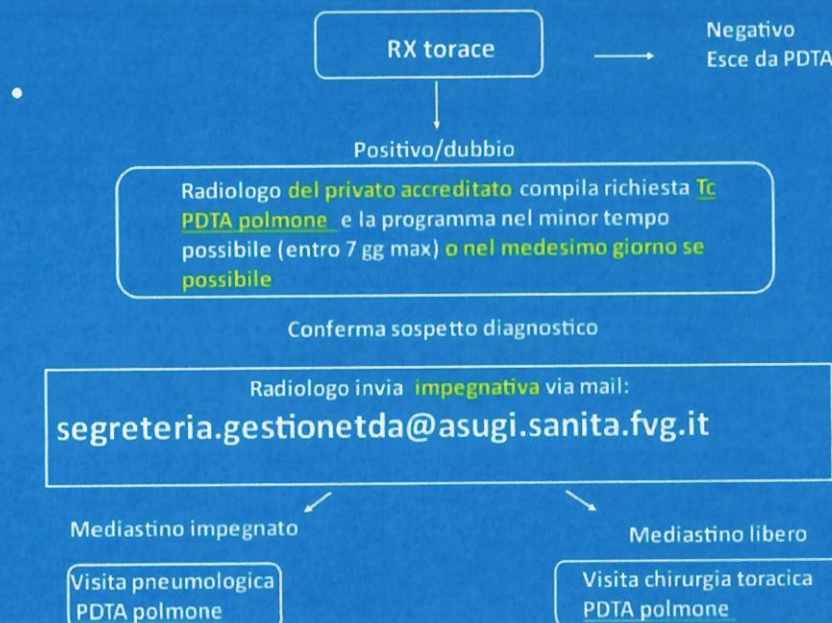
Cosa succede se la radiografia conferma il sospetto di neoplasia polmonare o il paziente arriva con una radiografia o una TC sospetta eseguita altrove?

Viene avviato il protocollo radiologico condiviso a seconda di dove è stato eseguito l'esame radiologico.

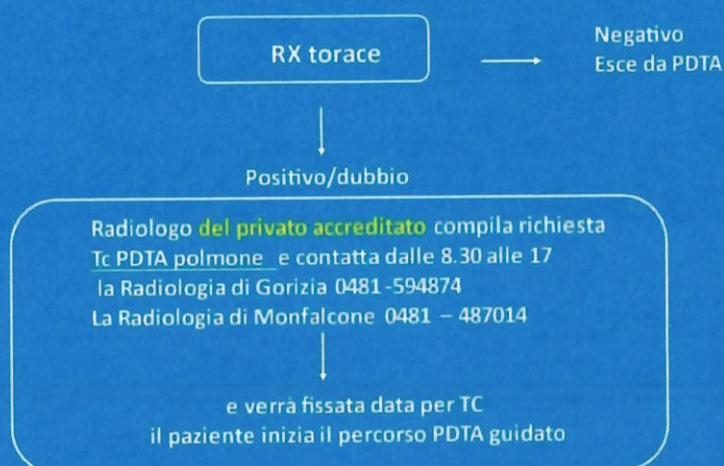




## PERCORSO RADIOLOGIE CONVENZIONATE



## PERCORSO RADIOLOGIE CONVENZIONATE PRIVE DI TC



## MMG, altro SPECIALISTA, PS

RX torace positivo o dubbio  
o  
TC torace positiva



Contatta il Radiologo reperibile telefonicamente  
nella fascia oraria 10:00 - 13:00  
15:00 - 18:00

**Area Giuliana:**

- Ospedale Cattinara 040 3994040
- Ospedale Maggiore 040 3992686

**Area Isontina**

- Ospedale di Gorizia 0481 594874
- Ospedale di Monfalcone 0481 487014

## MMG, altro SPECIALISTA, PS

1. paziente porta le immagini la mattina del giorno dopo o nelle mattine dei giorni successivi (di mattina fino alle 13 è aperta la programmazione della Radiologia)
2. radiologo inserisce (o fa inserire dalla segretaria della programmazione) il paziente nel sistema come visione esami e fascia rilevazione attività
3. radiologo valuta immagini e crea prescrizione elettronica per visita pneumologica PDTA polmone (se mediastino impegnato) o chirurgica PDTA polmone (assenza impegno mediastinico)
4. la programmazione della Radiologia occupa lista dedicata
5. comunicazione diretta dell'appuntamento al paziente (anche telefonica se non fosse possibile farlo immediatamente)

**FAQ: IL MMG PUO' CHIEDERE DIRETTAMENTE UNA TC POLMONARE?**

**RISPOSTA:** il PDTA nella sua definizione intrinseca presuppone una presa in carico completa dell'assistito che per definizione regionale esce dalla prenotazione CUP e prevede agende dedicate.

**FAQ: PERCHE QUESTA DIFFERENZA DI INVIO A SECONDA CHE IL MEDIASTINO SIA IMPEGNATO O MENO?**

**RISPOSTA:** Cambia l'approccio diagnostico perché l'impegno mediastinico richiede accertamenti di competenza pneumologica (ad esempio broncoscopia EBUS + prelievo biptico)



## **RUOLO DEL MMG NELLA FASE DELLE CURE SIMULTANEE/PALLIATIVE**

Una delle priorità, nell'era della medicina personalizzata, è relativa all' attivazione precoce delle cure palliative nell'ambito del percorso del trattamento delle neoplasie ovvero le Cure Simultanee. Questo approccio consente l'integrazione degli operatori delle Cure palliative all'equipe specialistica che ha in cura il malato oncologico ed al Medico di Medicina Generale. La presa in carico da parte del servizio di Cure Palliative viene attivata quando il malato presenta, nel corso del programma di cura, una condizione di sofferenza correlata a sintomi non controllati oppure a bisogni assistenziali non gestibili dai soli famigliari e che potrebbero influenzare l'esito del percorso di cura stesso.

### **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 cronico
  - problemi nutrizionali
  - distress psicologico

Le cure Simultanee / palliative sia domiciliari che ambulatoriali possono essere attivate dallo specialista e dal MMG.

- ▶ **Per area Giuliana** resp Dottoressa ANTONIONE (040 399 2308)
- ▶ Distretto 1: Dottoressa MACALUSO tel 320 464 4902
- ▶ Distretto 2: Dottoressa FERREIRA tel 338 4920 279
- ▶ Distretto 3: Dottoressa CASAGRANDE tel 320 438 9129
- ▶ Distretto 4 Dottor GORZA tel 339 292 4710
- ▶ **Per Area Isontina** resp Dottoressa CALLIGARIS (335 617 4854)
- ▶ Dottoressa MERLO tel 335 701 1031
- ▶ Dottoressa REDIVO tel 335 106 9961
- ▶ Dottoressa TAMMA tel 334 114 1871

## RIFERIMENTI BIBLIOGRAFICI

1. D. Serraino, E. Bidoli, L. Dal Maso, F. Toffolutti, T. Angelin, E. De Santis, O. Forgiarini. "I tumori in Friuli Venezia Giulia: 25 anni di registrazione, 1998-2023". Regione Autonoma Friuli Venezia Giulia, 2023. Website: [WWW.CRO.SANITA.FVG.IT](http://WWW.CRO.SANITA.FVG.IT)
2. AIOM I Numeri del cancro in Italia 2022. [HTTPS://WWW.AIOM.IT/WP-CONTENT/UPLOADS/2022/12/2022\\_AIOM\\_NDC-WEB.PDF](https://www.aiom.it/wp-content/uploads/2022/12/2022_AIOM_NDC-WEB.PDF)
3. GBD 2017 Italy Collaborators. Italy's health performance, 1990–2017: findings from the Global Burden of Disease Study 2017 Lancet Public Health 2019;4: e645–57
4. Pignon JP, Tribodet H, Scagliotti GV et al. Lung adjuvant cisplatin evaluation: a pooled analysis by the LACE Collaborative Group. J Clin Oncol 2008;26(21):3552-9
5. Douillard JY, Rosell R, De Lena M, et al. Adjuvant vinorelbine plus cisplatin versus observation in patients with completely resected stage IB-IIIA non-small-cell lung cancer (Adjuvant Navelbine International Trialist Association [ANITA]): a randomised controlled trial. Lancet Oncol. 2006; 7(9):719-27
6. Winton T, Livingston R, Johnson D et al. Vinorelbine plus cisplatin vs. observation in resected non-small-cell lung cancer. N Engl J Med. 2005; 352(25):2589-97.
7. Antonia SJ, Villegas A, Daniel D et al. Durvalumab after Chemoradiotherapy in Stage III Non-Small-Cell Lung Cancer. N Engl J Med. 2017 Nov 16;377(20):1919-1929.
8. Steuer CE, Behera M, Ernani V et al. Comparison of Concurrent Use of Thoracic Radiation With Either Carboplatin-Paclitaxel or Cisplatin-Etoposide for Patients With Stage III Non-Small-Cell Lung Cancer: A Systematic Review. JAMA Oncol. 2017 Aug 1;3(8):1120-1129.
9. Liang J, Bi N, Wu S, Chen M et al. Etoposide and cisplatin versus paclitaxel and carboplatin with concurrent thoracic radiotherapy in unresectable stage III non-small cell lung cancer: a multicenter randomized phase III trial. Ann Oncol. 2017 Apr 1;28(4):777-783.
10. (Gemcitabine and cisplatin as induction chemotherapy for patients with unresectable Stage IIIA-bulky N2 and Stage IIIB non small cell lung carcinoma An Italian Lung Cancer Project Observational Study, Federico Cappuzzo M.D., Giovanni Selvaggi M.D., Vanesa Gregorc M.D., et al. First published: 22 May 2003 <https://doi.org/10.1002/cncr.11460>)
11. Lung Cancer 2000, Maurel J et al Prognostic impact of bulky mediastinal lymph nodes (N2>2.5 cm) in patients with locally advanced non-small-cell lung cancer (LA-NSCLC) treated with platinum-based induction chemotherapy
12. JC Soria et al. Osimertinib in Untreated EGFR-Mutated Advanced Non-Small-Cell Lung Cancer. N Engl J Med 2018; 378:113-125
13. Yang et al., Afatinib for the treatment of NSCLC with uncommon EGFR mutations: an updated database of 1023 cases. ePoster presented at ESMO 2021 virtual meeting.
14. Bar, Kian, Wolner, et al., Uncommon EGFR mutations: International Case series on efficacy of Osimertinib in Real-life practice in first line setting (UNICORN study). ePoster presented at ESMO 2021 virtual meeting.
15. Peters S, Camidge DR, Shaw AT, et al. Alectinib versus Crizotinib in untreated ALK-positive non-small-cell lung cancer. N Engl J Med. 2017;377:829-38.
16. Camidge DR, Kim HR, Ahn MJ, et al. Brigatinib versus Crizotinib in ALK-positive non-small-cell lung cancer. N Engl J Med. 2018 Nov 22;379(21):2027-39.
17. Shaw AT, Bauer TM, De Marinis F. First-Line Lorlatinib or Crizotinib in Advanced ALK-Positive Lung Cancer
18. Shaw AT et al. Crizotinib in ROS1-rearranged non-small-cell lung cancer. N Engl J Med. 2014;371(21):1963-71

19. Drillon A. et al. Entrectinib in fusion-positive non-small-cell lung cancer: integrated analysis of three phase 1–2 trials.
20. Planchard D et al. Dabrafenib plus trametinib in patients with previously untreated BRAF V600E-mutant metastatic non-small-cell lung cancer: an open-label, phase 2 trial. *Lancet Oncol.* 2017;18(10):1307-1316.
21. Planchard D et al. Dabrafenib plus trametinib in patients with previously treated BRAF(V600E)-mutant metastatic non-small cell lung cancer: an open-label, multicentre phase 2 trial. *Lancet Oncol.* 2016;17:984-993.
22. Reck M et al. Pembrolizumab versus Chemotherapy for PD-L1–Positive Non–Small-Cell Lung Cancer. *N Engl J Med* 2016; 375:1823-1833
23. Gandhi L et al. Pembrolizumab plus Chemotherapy in Metastatic Non-Small-Cell Lung Cancer. *N Engl J Med*;378(22):2078-2092.
24. Paz-Ares L et al. Pembrolizumab plus Chemotherapy for Squamous Non–Small-Cell Lung Cancer *N Engl J Med* 2018; 379:2040-2051
25. Scagliotti GV et al. Phase III study comparing cisplatin plus gemcitabine with cisplatin plus pemetrexed in chemotherapy-naïve patients with advanced-stage non-small-cell lung cancer. *J Clin Oncol.* 2008;26(21):3543-51.
26. Gridelli C et al. Treatment of Elderly Patients With Non-Small-Cell Lung Cancer: Results of an International Expert Panel Meeting of the Italian Association of Thoracic Oncology. *Clin Lung Cancer.* 2015;16(5):325-33.
27. Reck M et al. Docetaxel plus nintedanib versus docetaxel plus placebo in patients with previously treated non-small-cell lung cancer (LUME-Lung 1): a phase 3, double-blind, randomised controlled trial. *Lancet Oncol.* 2014 Feb;15(2):143-55.
28. Mazieres J et al. Atezolizumab Versus Docetaxel in Pretreated Patients With NSCLC: Final Results From the Randomized Phase 2 POPLAR and Phase 3 OAK Clinical Trials. *J Thorac Oncol.* 2021 Jan;16(1):140-150.
29. Herbst RS et al. Pembrolizumab versus docetaxel for previously treated, PD-L1-positive, advanced non-small-cell lung cancer (KEYNOTE-010): a randomised controlled trial. *Lancet.* 2016 Apr 9;387(10027):1540-1550.
30. Borghaei H et al. Nivolumab versus Docetaxel in Advanced Nonsquamous Non-Small-Cell Lung Cancer. *N Engl J Med.* 2015 Oct 22;373(17):1627-39.
31. Brahmer J et al. Nivolumab versus Docetaxel in Advanced Squamous-Cell Non-Small-Cell Lung Cancer. *N Engl J Med.* 2015; 373(2):123-35.
32. Doebele RC et al. Entrectinib in patients with advanced or metastatic NTRK fusion-positive solid tumours: integrated analysis of three phase 1-2 trials. *Lancet Oncol.* 2020;21(2):271-282.
33. Drilon et al. Efficacy of Selpercatinib in RET Fusion-Positive Non-Small-Cell Lung Cancer. *NEJM* 2020
34. Chang et al Stereotactic radiosurgery for patients with multiple brain metastases (JLKG0901): a multi-institutional prospective observational study. *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
35. Corbin et al, Local consolidative therapy versus maintenance therapy or observation for patients with oligometastatic non-small-cell lung cancer without progression after first-line systemic therapy: a multicentre, randomised, controlled, phase 2 study. *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.

## APPENDICE 1 – LA DIAGNOSI ISTOPATOLOGICA / IMMUNOISTOCHEMICA

([https://www.siapec.it/wp-content/uploads/2022/02/RAC\\_PDL1.pdf](https://www.siapec.it/wp-content/uploads/2022/02/RAC_PDL1.pdf))

Con la generica definizione di carcinoma non a piccole cellule (NSCLC) si è classicamente inteso raggruppare indistintamente tutte le neoplasie polmonari maligne che non fossero classificabili come lesioni neuroendocrine e alcuni rarissimi istotipi speciali.

Tuttavia da tempo è emersa la inderogabile necessità di definire con la massima precisione possibile a quale linea differenziativa appartengono tali lesioni: linea squamocellulare o adenocarcinomatosa.

Infatti, **per le lesioni non operabili**, da tale distinzione dipende la necessità per il patologo di integrare la diagnosi con una serie di ulteriori informazioni biomolecolari, la cui complessiva valutazione potrà aprire diversi iter terapeutici. La precisa diagnosi istopatologica di tali neoplasie è quindi il primo e fondamentale evento dell'algoritmo diagnostico-molecolare indispensabile per la migliore cura del paziente

### L'ALGORITMO DIAGNOSTICO-MOLECOLARE prevede UNA TRIADE DI INFORMAZIONI:

**1-presentazione clinica, 2- caratterizzazione morfologica; 3- caratterizzazione biomolecolare del tumore.**

Il patologo deve essere quindi nelle migliori condizioni per formulare una diagnosi integrata, che tenga conto di tali tre elementi. Ciò prevede la disponibilità per il patologo di tutte le notizie anamnestiche e cliniche inerenti la classificazione clinico-patologica, in particolare le informazioni relative all'esposizione al fumo di tabacco e allo stadio della patologia neoplastica. Queste infatti condizionano quali procedure devono essere attuate sul materiale in esame.

### CARATTERIZZAZIONE MORFOLOGICA DI LESIONE PRIMITIVA IN CASI CANDIDATI A TRATTAMENTO CHIRURGICO:

**Carcinoma primitivo ben differenziato**: la sola morfologia è sufficiente quando gli aspetti microscopici sono chiaramente indicativi della linea differenziativa (squamoso vs. adenocarcinoma): in tal caso non è necessaria la caratterizzazione della linea di differenziazione immunofenotipica.

**Carcinoma primitivo poco differenziato/incerto se primitivo o secondario**: nel caso in cui la neoplasia polmonare non abbia un'ovvia differenziazione ghiandolare o squamosa oppure vi sia la necessità di dirimere tra una lesione primitiva versus secondaria, si utilizzeranno alcune indagini immunoistochimiche, tenendo bene in considerazione da una parte il tipo di prelievo e la quantità di materiale neoplastico a disposizione, dall'altra le potenziali successive indagini predittive necessarie, al fine di ottimizzare l'utilizzo di tessuto tumorale senza interferire con lo standard diagnostico.

Ciò è chiaramente molto più rilevante in caso di campioni citologici/biopsici in pazienti non operabili (oltre i due terzi dei casi), per i quali nella prima fase diagnostica il tessuto a disposizione è usualmente in limitata quantità.

La classificazione istopatologica del NSCLC segue le indicazioni della edizione 2015 dell'OMS, che riporta regole differenti in caso di campioni operatori e biopsie, e, nelle forme poco differenziate, prevede il ricorso alla determinazione di marcatori immunoistochimici di linea differenziativa.

Marcatori proposti in letteratura per linea squamosa: p40/ p63/ citocheratine ad alto peso molecolare/ SOX2

Marcatori proposti in letteratura per linea ghiandolare: TTF-1 / napsina A / CK7

Marcatori proposti in letteratura per linea neuroendocrina: cromogranina / sinaptofisina / CD56

La valutazione dell'indice di proliferazione con Ki-67 non è prevista nella diagnosi di carcinoma non-a piccole cellule.

I casi di carcinoma poco differenziato vanno sempre analizzati con un pannello minimo di anticorpi primari che – una volta esclusa la possibilità di una neoplasia neuroendocrina in base alle caratteristiche morfologiche - prevede la ricerca di marcatori di origine ghiandolare o squamosa. In questi casi, è raccomandabile l'utilizzo di marcatori a localizzazione nucleare valutabili con maggiore oggettività, soprattutto su materiale biptico/citologico, oppure in presenza di necrosi. Il pannello base di minima prevede l'utilizzo di TTF- 1 e p40.

Mentre una focale positività per TTF-1 può risultare sufficiente nell'identificazione di adenocarcinoma, la reattività per p40 è indicativa di differenziazione squamosa se intensa e diffusa. In caso di reperti controversi (focalità dell'espressione, doppia negatività), va valutato nei singoli casi il vantaggio o meno di integrare il pannello di minima con altri marcatori, sempre in considerazione della necessità di conservare il materiale biologico per eseguire successive indagini immunologiche o molecolari predittive.

#### **DIAGNOSI DI ISTOTIPO:**

La diagnosi di istotipo mediante utilizzo di marcatori immunoistochimici dovrebbe riportare la seguente terminologia:

- **Su campione biptico/citologico se immunofenotipo determinabile si riporterà**

“carcinoma polmonare scarsamente differenziato non-a piccole cellule con profilo immunofenotipico maggiormente indicativo di adenocarcinoma/carcinoma squamoso”.

- **Su campione biptico/citologico se immunofenotipo controverso/nullo andrà invece diagnosticato come:**

“carcinoma polmonare non-a piccole cellule non ulteriormente caratterizzabile.

- **Su campione operatorio con immunofenotipo controverso/nullo andrà diagnosticato come:**

“carcinoma a grandi cellule scarsamente differenziato a fenotipo nullo”.

#### **CARATTERIZZAZIONE BIOMOLECOLARE:**

La caratterizzazione biomolecolare attualmente in uso presso il nostro laboratorio prevede valutazione di:

- Mutazioni di EGFR e KRAS (su estrazione DNA)
- Determinazione dell'espressione di PD-L1 (mediante metodica immunoistochimica)
- Riarrangiamenti di ALK e ROS1 (mediante metodica immunoistochimica)
- Mutazioni di BRAF (mediante metodica immunoistochimica)
- Mutazioni di HER2/CerbB2 (su estrazione DNA)
- Alterazioni NTRK, MET, RET (su estrazione RNA)

Tale caratterizzazione può essere potenzialmente effettuata su qualsiasi tipo di campione istologico (biopsia e pezzo operatorio da tumore primitivo o metastasi) ed anche su materiale citologico

(agoaspirati con o senza guida ecografica/TAC, versamenti), purché il campione contenga una quantità di cellule tumorali vitali sufficiente per l'indagine richiesta.

Riferimento minimo per l'esecuzione e l'attendibilità di test molecolari nel NSCLC, in relazione anche alla sensibilità della metodica molecolare utilizzata: almeno 100 cellule tumorali vitali.

Relativamente al materiale citologico, la disponibilità di cito-inclusi (piuttosto che di strisci o di citologia in fase liquida) è preferibile ed è spesso una condizione necessaria. La fissazione in formalina (piuttosto che in alcool o altri reagenti) appare essenziale perché la maggior parte dei test sono stati predisposti e validati su campioni così preservati

Andrebbero sempre evitati prelievi da tessuto osseo che, quando richiedono una fase di decalcificazione, precludono l'esecuzione di indagini molecolari. In questi casi, è importante stabilire con il collega che esegue il prelievo una comunicazione tempestiva per identificare il caso e cercare di evitare di decalcificare il materiale o disseccare la componente midollare contenente il tessuto neoplastico da porre in un biocassetta separata dalla componente ossea. Quest'ultima andrebbe comunque trattata con EDTA evitando soluzioni decalcificanti acide.

Qualora l'esecuzione di indagini biomolecolari comporti la distruzione completa del materiale diagnostico, per esempio di un preparato citologico per striscio, è necessario conservare documentazione fotografica del campione, integrandola nel sistema gestionale di reparto.

**TEMPISTICHE:**

biologia molecolare: il tempo per la refertazione non deve superare le due settimane dalla richiesta della determinazione

([https://www.siapec.it/wp-content/uploads/2022/01/Raccomandazioni\\_PMMP.pdf](https://www.siapec.it/wp-content/uploads/2022/01/Raccomandazioni_PMMP.pdf)) .

## **APPENDICE 2 - CAMPIONI ISTOLOGICI IN PATOLOGIA POLMONARE NSCLC**

### **PICCOLE BIOPSIE**

**(tempo di risposta: 3-5 giorni se bio semplice, 5-7 giorni se con IHC)**

Piccole biopsie possono provenire da:

- 1-biopsie endoscopiche endobronchiali
- 2- biopsie trans bronchiali (TBB)
- 3- Agobiopsie toraciche percutanee (sotto guida TC)

Il campione biotico viene posto in biocassetta dopo essere stato depositato su spugnetta di supporto, posto in formalina al 10% e inviato in Anatomia Patologica dove sarà tenuto a fissare per 8-24h al termine delle quali verrà sottoposto a processazione (ciclo lungo).

Dopo la processazione il campione viene incluso in paraffina.

Il blocchetto di paraffina viene sottoposto al taglio per allestimento di vetrini in Ematossilina/Eosina per esame morfologico.

Se necessario verranno effettuate altre sezioni per indagini immunoistochimiche e biomolecolari.

Il campione biotico deve essere accompagnato da richiesta per esame istologico che deve riportare:

- a) reparto inviante con numero di telefono di riferimento e data esecuzione esame;
- b) dati anagrafici e provenienza del paziente (ambulatoriale, ricovero, ricovero DH, modulo pre/post-operatorio...)
- c) identificazione di ciascuno dei Campioni inviati;
- d) sede anatomica del prelievo;
- e) informazioni cliniche prossime e remote (precedenti neoplasie – presenza di metastasi a distanza – sospetto clinico / diagnosi differenziale)

### **CAMPIONE CHIRURGICO (pezzo operatorio):**

**(tempo di risposta: 7-10 giorni se campione semplice; 15-25 giorni in pezzi operatori complessi)**

Nella nostra realtà il campione non perviene in formalina, ma a fresco.

L'invio del campione chirurgico al laboratorio di Anatomia Patologica (AP) deve essere tempestivo: I brevi tempi di ischemia preservano le caratteristiche morfologiche e molecolari della neoplasia. Essi andrebbero riportati nelle notizie cliniche di accompagnamento al campione (in sala operatoria segnalare in richiesta ora del prelievo, in anatomia patologica segnalare ora di arrivo e ora di posizionamento del campione in formalina).

Tempi indicati dalla letteratura per l'arrivo in AP: se sottovuoto e a bassa temperatura indispensabile arrivo in AP entro 12 ore; se solo a fresco entro 3 ore.

In caso di punti di repere di particolare interesse questi vanno indicati seguendo protocolli di marcatura precedentemente condivisi tra gli specialisti della sede.

Il campione chirurgico è accompagnato da richiesta esame istologico che deve riportare:

- a) reparto inviante con numero di telefono di riferimento e data esecuzione esame;
- b) dati anagrafici
- c) identificazione di ciascuno dei Campioni inviati;
- d) sede anatomica del prelievo;
- e) informazioni cliniche prossime e remote essenziali

f) procedura chirurgica attuata (resezione atipica - segmentectomia - lobectomia - pneumonectomia...)

### **ESAME MACROSCOPICO E CAMPIONAMENTO DEL PEZZO OPERATORIO CHIRURGICO.**

L'esame macroscopico (diagnosi macroscopica) è parte essenziale della diagnosi. In esso sono riportate le caratteristiche della neoplasia, la valutazione del parenchima polmonare non-neoplastico, la valutazione dei linfonodi presenti e quello della pleura viscerale. È consigliata fissazione in formalina tamponata per almeno 24 ore.

La descrizione macroscopica del campione operatorio deve riportare:

- La tipologia di campione in esame (es: lobo polmonare, segmento, polmone);
- La presenza di eventuali altre strutture anatomiche rimosse adese;
- Misurazione e peso del campione;
- Descrizione e misurazione delle lesioni macroscopicamente visibili (se possibile nelle 3 dimensioni);
- Descrizione dello stato della pleura e della parete bronchiale (bronco maggiore o segmentario);
- Descrizione della distanza della lesione dalla superficie pleurica e/o dal bronco principale;
- La presenza di atelettasia e/o di processi broncopneumonici.
- Se presenti noduli separati dal tumore questi vanno descritti, misurati e campionati.

Il campionamento consentirà un adeguato studio morfologico/molecolare per definire il nodulo come tumore primitivo sincro o metastasi intrapolmonare.

### **CAMPIONAMENTO DEL PEZZO OPERATORIO**

Vengono effettuati:

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

Per un adeguato campionamento, tutte le sezioni di parenchima vengono sottoposte a palpazione per evidenziare eventuali nodularità accessorie che, se presenti, andranno campionate. Nel caso di palpazione negativa, si eseguiranno campionamenti random, comprendendo almeno un'area più centrale ed una più periferica con superficie pleurica.

### **DIAGNOSI ISTOLOGICA**

Il referto istologico deve riportare:

- a) caratteristiche morfologiche della neoplasia:
  - Istotipo secondo la classificazione WHO 2021 e grading del tumore polmonare;



- ❖ se adenocarcinoma è necessario specificare la presenza dei vari patterns (acinare, lepidico, papillare, solido, micropapillare), riportando la percentuale di ciascun pattern e il grading architetturale (ben, moderatamente, scarsamente differenziato) come indicato nella WHO 2021.
- ❖ se squamocellulare è importante riferire il grado di differenziazione (cheratinizzante, non cheratinizzante, basaloide).
  - Fronte di avanzamento (espansivo/ infiltrativo)
  - Desmoplasia intralesionale
  - Infiltrato infiammatorio intra/perilesionale
  - Angioinvasione linfatica/vascolare (LVI)
  - la presenza/ assenza di carcinoma in situ
  - STAS (Spread through airspaces) = le cellule tumorali all'interno degli spazi aerei nel parenchima polmonare a distanza. Può presentarsi in tre pattern morfologici: strutture micropapillari, nidi solidi di cellule tumorali che riempiono gli spazi aerei e cellule singole discoese: numerosi studi indipendenti hanno dimostrato che la STAS è un fattore prognostico negativo. Nei pazienti con STAS, infatti, il rischio di recidiva è significativamente più alto.
- b) stato dei margini di resezione;
- c) status dei linfonodi regionali;
- d) presenza di invasione della pleura:
  - PL0: assente,
  - PL1: invasione dello strato delle fibre elastiche senza fuoriuscita dalla sierosa (talora è utile l'utilizzo di colorazioni speciali come fibre elastiche Van Gieson);
  - PL2: invasione a tutto spessore fino alla sierosa pleurica
  - PL3: invasione della pleura parietale
- f) invasioni di altre strutture adiacenti rimosse contestualmente (es. pericardio, coste);
- g) la risposta ai trattamenti neoadiuvanti: tiene conto della percentuale di cellule tumorali residue, della percentuale di necrosi e dello stroma (incluso infiltrato infiammatorio e fibrosi). Nel referto vanno indicati:
  - Tipo di trattamento neoadiuvante effettuato
  - Metodo per la valutazione del tumor bed: La valutazione è stata effettuata su (indicare il n°) sezioni istologiche, corrispondenti ai prelievi in toto del nodulo.
  - Effetto del trattamento sulla neoplasia: % di tumore vitale-% di necrosi -% di stroma (fibrosi ed infiammazione)
  - Grado dell'infiammazione: Basso/Moderato/elevato.
  - Effetti del trattamento sulle metastasi linfonodali:
  - N stazioni esaminate
  - N linfonodi esaminati
  - Se linfonodi metastatici: stazione interessata, diametro del focolaio neoplastico maggiore, eventuale estensione extracapsulare
  - Linfonodi con alterazioni da trattamento
- i) presenza di patologie associate.

## **APPENDICE 3 - TIPI DI CAMPIONI CITOLOGICI PER PATOLOGIA NEOPLASTICA POLMONARE NSCLC**

**(tempi di risposta: 5-10 giorni a seconda di eventuali colorazioni ancillari)**

### **TIPOLOGIA DI CAMPIONI CITOLOGICI: MATERIALE PROVENIENTE DA ESAME BRONCOSCOPICO**

- 1- Strisci su vetrino (sottoposti o non a ROSE)
- 2- Materiale citologico aspirato e raccolto in provetta a fresco diluito in fisiologica (indicando in richiesta che si tratta di materiale a fresco in fisiologica, nel qual caso verrà aggiunta formalina in laboratorio di anatomia patologica per allestimento di preparato cell-block).
- 3- Materiale citologico aspirato e deposto su supporto di matrice sintetica Cytomatrix e chiuso in biocassetta deposta in formalina come una normale biopsia.

### **MATERIALE PROVENIENTE DA VERSAMENTO PLEURICO**

- 4- Materiale citologico aspirato e raccolto in provetta a fresco.
- Tutti i campioni devono essere accompagnati da apposita richiesta di ESAME CITOLOGICO che deve includere:
- a) reparto inviante con numero di telefono di riferimento e data esecuzione esame;
  - b) dati anagrafici e provenienza del paziente (ambulatoriale, ricovero, ricovero DH, modulo pre/post-operatorio...)
  - c) identificazione di ciascuno dei Campioni inviati;
  - d) sede anatomica del prelievo;
  - e) informazioni cliniche prossime e remote (precedenti neoplasie – presenza di metastasi a distanza – sospetto clinico / diagnosi differenziale)

#### **1- Strisci su vetrino (sottoposti o non a ROSE)**

Il materiale prelevato deve essere deposto a goccia (se possibile non spruzzato) su vetrino portaoggetto precedentemente preparato con il nome del paziente scritto a matita sull'apposita banda opaca, strisciato ed immediatamente fissato (con fissativo spray o immerso in alcool 95). In laboratorio verrà sottoposto a colorazione Papanicolaou.

Il vetrino da sottoporre a ROSE dopo essere stato strisciato va immerso in alcool 95 per qualche secondo ai fini della fissazione e subito sottoposto a colorazione rapida per esame citologico estemporaneo (immersione in Ematossilina di Harris per 30 secondi, risciacquo in soluzione fisiologica e montaggio all'acqua con vetrino coprioggetto). Dopo la visione al microscopio il vetrino viene riposto in alcool 95 e inviato al laboratorio di Citologia dell'Anatomia Patologica, dove il tecnico provvederà a togliere il vetrino copri oggetto riducendo al minimo la perdita di materiale e sottoporrà il vetrino a colorazione definitiva (colorazione Papanicolaou)

## **2- CITOINCLUSO: metodica su materiale pervenuto al laboratorio a fresco (tempo di allestimento 48 ore)**

Il campione subisce una centrifugazione a 3200 giri per 10 minuti. Il pellet (precipitato cellulare) viene aggiunto di una modica quantità di formalina (circa 10 ml) e lasciato a fissare tutta la notte in frigorifero (+4°C). Il mattino successivo il campione viene centrifugato a 3200 giri per 10 minuti, viene eliminata la formalina ed al pellet vengono aggiunte 6-8 gocce (circa 200 µl) di Agar precedentemente riscaldato in forno microonde a 500 watt per 1 minuto e disciolto. Il campione con Agar viene posto in frigorifero finché si solidifica (30 minuti). Una volta solidificato viene trasferito in una biocassetta istologica col proprio numero di accettazione tra due spugnette azzurre, riposto nel contenitore con formalina assieme alle biopsie piccole che dovranno essere processate per l'indomani. Il giorno successivo verrà incluso e verrà tagliata una sezione col microtomo che sarà colorata con la colorazione Ematossilina-Eosina.

## **3- CITOINCLUSO: CYTOMATRIX (<https://cytomatrix.it/>)**

CytoMatrix è una matrice sintetica che annovera tra le sue varie caratteristiche intrinseche la proprietà di captare e conservare all'interno della sua struttura tridimensionale, il materiale biologico proveniente da prelievi ago aspirativi (FNA) o ago biopsie (FNB).

CytoMatrix permette di conservare, attraverso la fissazione in formalina ed inclusione in paraffina, il materiale proveniente da un agoaspirato, su cui effettuare le varie indagini diagnostiche di routine dall'Ematossilina-Eosina (EE), all'Immunohistochimica (IHC), FISH, Biologia Molecolare senza manipolare il campione. Il materiale aspirato viene depositato sul supporto CytoMatrix.

Il supporto viene chiuso in un biocassetta in sala endoscopica come una piccola biopsia, posto in formalina al 10% e inviato in Anatomia Patologica dove sarà tenuto a fissare per 8-24h.

Il complesso CytoMatrix-campione viene sottoposto a processazione (ciclo lungo).

Dopo la processazione, CytoMatrix viene incluso in paraffina ricordando di capovolgere la matrice al momento dell'inclusione (cornice verso il fondo della formella in acciaio).

Il blocchetto di paraffina viene sottoposto al taglio per allestimento di vetrini in Ematossilina/Eosina per esame morfologico.

Il materiale è disponibile come fosse una piccola biopsia per le varie tecniche diagnostiche utilizzate in laboratorio. Possibilità di archiviare la matrice inclusa per successivi futuri usi

## **4- MATERIALE A FRESCO DA VERSAMENTO PLEURICO:**

Al laboratorio deve pervenire adeguata quantità di liquido.

Il liquido pervenuto viene processato per allestimento di preparato citoincluso come al punto 2.

**NOTE:**

A- Qualora il liquido drenato fosse abbondante, sarà utile lasciare la sacca a riposo in modo da far precipitare la parte corpuscolata, quindi, eliminare il surnatante e raccogliere il materiale più declive (che sarà maggiormente cellulato).

B- al laboratorio di anatomia patologica non devono pervenire per alcun motivo sacche intere con o senza raccordi e aghi ancora montati.

C- tutti i preparati citoinclusi, se adeguatamente cellulati, sono utilizzabili per tecniche ancillari di immunoistochimica e biologia molecolare.

VERIFICA DOCUMENTO

DATI DOCUMENTO INFORMATICO	
Data di verifica	26/08/2024
Nome	PUBBLICAZIONE PDTA NEOPLASIE POLMONARI.PDF
Impronta	8819F100924683BBDC852BD9D40133205126CB3E867B1B609271F4A7847E1CFA
Dimensione (Byte)	2,968,575

REGISTRAZIONE DI PROTOCOLLO	
Estremi prot.	SCDMP-ASUIT-2024-3934-P
Verso	Partenza
Data registrazione	26/08/2024