



La gestione del paziente affetto da tumore polmonare: esperienza retrospettiva di un centro toscano

Emanuela Olmetto¹, Andrea Allegra², Ilaria Bonaparte²,
Ludovica Zisca², Pietro Garlatti¹, Vieri Scotti¹, Lorenzo Livi^{1,2}

1. Radiation Oncology Unit, Azienda Ospedaliera Universitaria Careggi, University of Florence, Florence, Italy

2. Radiation Oncology Unit, Department of Experimental and Clinical Biomedical Sciences "Mario Serio," Azienda Ospedaliera Universitaria Careggi, University of Florence, Florence, Italy

Indice degli argomenti

- 1. Introduzione**
 - 1.1 Screening del tumore del polmone con TC spirale - Stato dell'arte e iniziative operative
- 2 Report relativo al PDTA dei pazienti affetti da tumore polmonare trattati dal 2018 al 2021 presso l'unità di Radioterapia dell'ospedale Careggi di Firenze**
 - 2.1 Obiettivo del report
 - 2.2 Caratteristiche della popolazione
 - 2.2 La diagnosi istologica e la stadiazione
 - 2.3 Le indagini molecolari
- 3. Terapia chirurgica e chemioterapia neoadiuvante**
- 4. Terapia sistemica**
- 5. Radioterapia**
- 6. Discussione**
- 7. Considerazioni degli autori**
- 8. Bibliografia**

1. INTRODUZIONE

Il tumore polmonare rappresenta la prima causa di morte per cancro nei paesi occidentali [1]. L'incidenza varia largamente a seconda dell'area geografica considerata, mentre almeno nei paesi sviluppati si è progressivamente annullata la differenza di incidenza legata al sesso. In Italia si stimano circa 39.900 (M29.500, F 11.400) nuovi casi di tumore al polmone all'anno; in media, se forte fumatore per tutta la vita, un uomo ogni tre e una donna ogni 4 ha la probabilità di ammalarsi di tumore al polmone nel corso della vita [2].

In Toscana il tumore del polmone è il secondo tumore più frequente tra gli uomini ed il terzo fra le donne.

Secondo i dati del Registro Tumori della Regione Toscana nel 2013 sono stati diagnosticati 2811 nuovi casi di tumore del polmone, pari all'11% del totale di tutte le diagnosi tumorali.

Il tumore del polmone rappresenta il 15% delle nuove diagnosi tumorali negli uomini, ed il 7% nelle donne; gran parte delle nuove diagnosi di tumore del polmone in Toscana riguardano uomini e donne in età 50-69 (11% di tutte le diagnosi tumorali in questa fascia di età) e 70+anni (13% del totale).

L'incidenza del tumore del polmone in Regione Toscana ha mostrato in questi anni un diverso comportamento negli uomini, in cui si assiste, fin dagli anni 2000, ad un rapido decremento rispetto alle donne, nelle quali, pur in presenza di tassi inferiori rispetto al sesso maschile, l'andamento appare in continua crescita [3].

Nel 2014 in Toscana sono stati osservati 2299 decessi per tumore del polmone (dati ISTAT, "I numeri del cancro 2017"), con un trend di mortalità in riduzione fra gli uomini ed in aumento fra le donne.

Le stime di incidenza indicano che nel periodo 2018-2020 sono attesi circa 2700 nuovi casi annui di tumore del polmone. Nello stesso periodo, per quanto riguarda la prevalenza, si stima che saranno presenti circa 6800 persone che hanno affrontato, in un momento della loro vita, una diagnosi di tumore del polmone.

La sopravvivenza relativa a 5 anni si attesta attualmente intorno al 16% [4].

1.1 SCREENING PER IL TUMORE DEL POLMONE CON TC SPIRALE- STATO DELL'ARTE E

INIZIATIVE OPERATIVE

La diagnostica per immagini per tumore del polmone si è trasformata grazie all'introduzione della TAC a bassa dose che diversi studi sperimentali e osservazionali hanno dimostrato strumento efficace nella diagnosi precoce del tumore del polmone. E' quindi opportuno che il PDTA regionale toscano:

- fornisca una sintesi della situazione attuale sui dati e sulle problematiche aperte recependo le indicazioni che vengono ad esperti Europei con l'obiettivo di migliorare la diagnostica precoce dei noduli e implementando iniziative pilota per valutazione di fattibilità dello screening con studi di Health Technology Assessment (HTA) ad integrazione della attuale pratica diagnostica-clinica;

- valorizzi il contenuto scientifico e le potenzialità cliniche della peculiare esperienza maturata sul territorio toscano nello studio multicentrico ITALUNG.

A seguito dello studio NLST negli USA (2011) e, più recentemente in Canada e Australia, le raccomandazioni delle principali agenzie governative di quei paesi ne suggeriscono la pratica, a certe condizioni, e lo screening con TC a bassa dose viene rimborsato a soggetti a rischio. Attualmente lo screening per il tumore del polmone a soggetti a rischio non è raccomandato in Europa e in Italia. I trials randomizzati Europei (tra cui ITALUNG realizzato in Regione Toscana), tranne il NELSON, lo studio Olandese-Belga che è quello di maggiori dimensioni di cui si attendono i primi risultati di efficacia, hanno pubblicato i risultati sui benefici-danni, ma la loro potenza statistica è bassa e non sufficiente a modificare il risultato dello studio americano. Recentemente un gruppo di ricercatori dei trials Europei ha proposto di avviare nel 2018-19 una valutazione di tecnologia (HTA) in Europa e attivare studi pilota nazionali e regionali, anche utilizzando in forma sperimentale biomarcatori, volti a valutare fattibilità, costi ed efficienza di un programma di screening per il tumore del polmone, integrato con la cessazione del fumo [5-8].

A livello regionale sarà necessario istituire un Gruppo di lavoro multidisciplinare il cui principale obiettivo sia fornire indicazioni tecnico-scientifiche e operative che consentano, di valutare i criteri operativi di un progetto pilota di programma di screening e prevenzione integrato, rivolto in maniera selettiva a soggetti a maggiore rischio di tumore del polmone.

2. REPORT RELATIVO AL PDTA DEI PAZIENTI AFFETTI DA TUMORE POLMONARE TRATTATI DAL 2018 al 2021 PRESSO L'UNITA' DI RADIOTERAPIA DELL'OSPEDALE CAREGGI DI FIRENZE

Il seguente report è relativo alla gestione dei pazienti affetti da tumore del polmone presso la Radioterapia Oncologica dell'Azienda Ospedaliera Universitaria Careggi di Firenze.

Il paziente che afferrisce all'ospedale Careggi con il riscontro di una lesione polmonare, evidenziata o a seguito della comparsa di sintomi o casualmente in corso di altri accertamenti, viene inserito nel percorso PACC (Percorsi Ambulatoriali Complessi e Coordinati) del nodulo polmonare. Tale percorso è stato messo in funzione al fine di garantire una presa in carico rapida ed efficace del paziente con nodulo polmonare di nuovo riscontro, e garantire così l'accesso alle cure nel più breve tempo possibile. Il paziente viene riferito al servizio di pneumologia che si adopera a completare il processo di stadiazione e di diagnosi cito-istologica, organizzando tutti gli esami radiologici e i procedimenti bioptici necessari. Una volta che il paziente ha raggiunto una diagnosi istologica e ha completato la stadiazione della malattia oncologica, il suo caso viene discusso in ambito multidisciplinare alla presenza di un team composto da pneumologi, broncoscopisti, radiologi, medici nucleari, oncologi, radioterapisti, chirurghi toracici e anatomo patologi, al fine di definire l'iter terapeutico e la successiva presa in carico. A seguito dell'esito della discussione multidisciplinare il paziente viene quindi affidato allo specialista di competenza per la parte terapeutica e può così iniziare il suo percorso di cure qualunque esso sia: chirurgico, radioterapico e/o chemioterapico o anche di sole terapie di supporto per i pazienti unfit per trattamenti oncologici.

I dati raccolti nel presente report sono stati estrapolati dagli applicativi presenti a Careggi e in particolare: dal sistema cartelle del servizio di radioterapia oncologica, da Archimed (sistema di cartella elettronica ospedaliera), da Spartito (sistema di refertazione di anatomia patologica), da

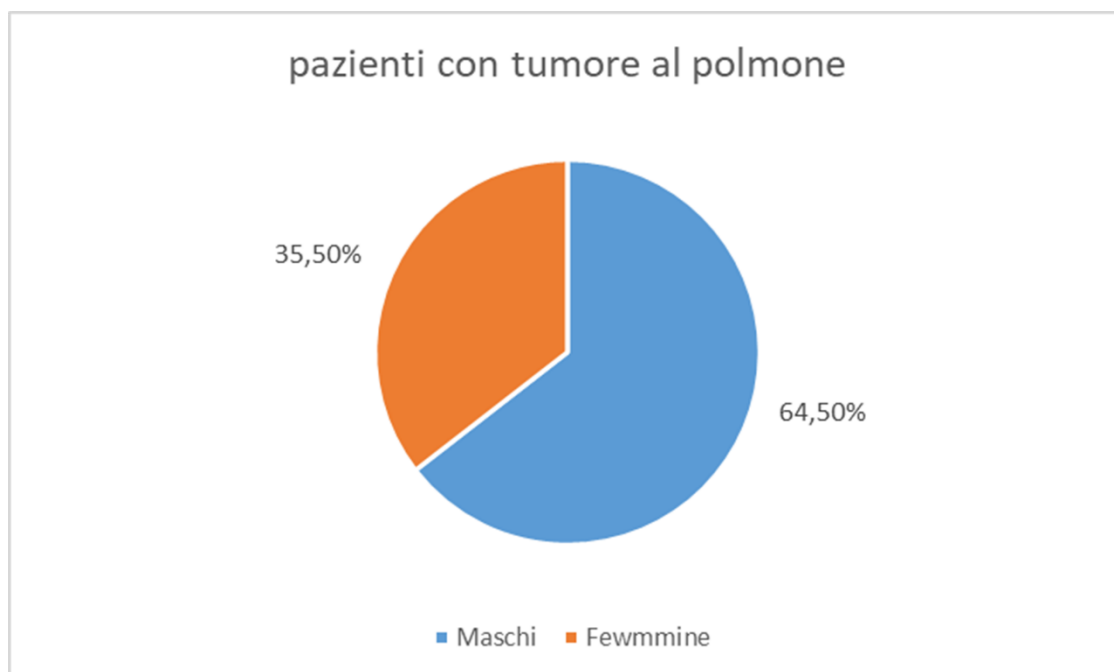
Oncosys (sistema di prescrizione delle terapie oncologiche) e da Syngo (sistema di archiviazione delle immagini radiologiche).

2.1 OBIETTIVO DEL REPORT

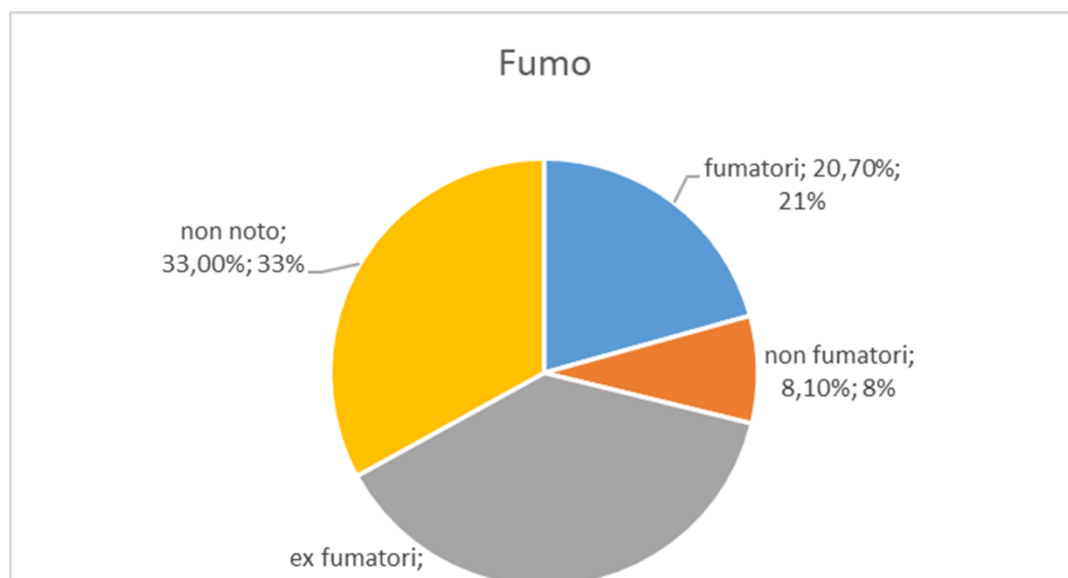
Il presente report ha l'obiettivo di valutare sul campione selezionato dei pazienti afferenti alla radioterapia oncologica di Careggi l'effettiva applicazione del Percorso Diagnostico e Terapeutico e Assistenziale (PDTA) della Regione Toscana. Misurarne le tempistiche e identificare possibili fattori di miglioramento [9].

2.2 CARATTERISTICHE DELLA POPOLAZIONE

In totale sono stati raccolti dati relativi a 521 pazienti con una diagnosi del tumore del polmone accertata tra gennaio 2018 e giugno 2021.



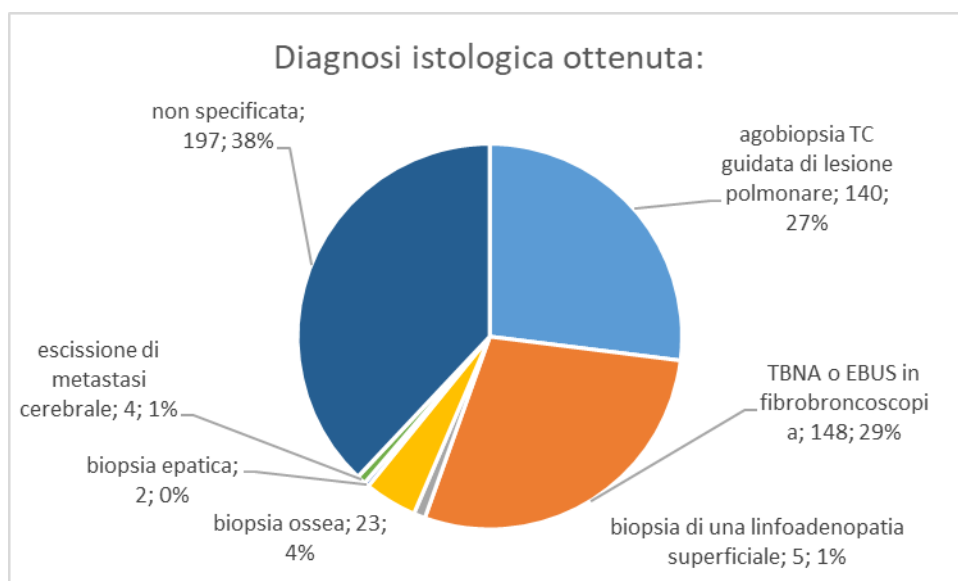
L'età mediana dei pazienti alla diagnosi è di 70.7 anni (range 59.2-82.5 anni). Il 64.5% sono uomini mentre il 35.5% sono donne, tra questi il 20.7% è composto da fumatori, l'8.1% da non fumatori, il 38.2% da ex fumatori, mentre per il 33% lo status di fumatore non è noto.



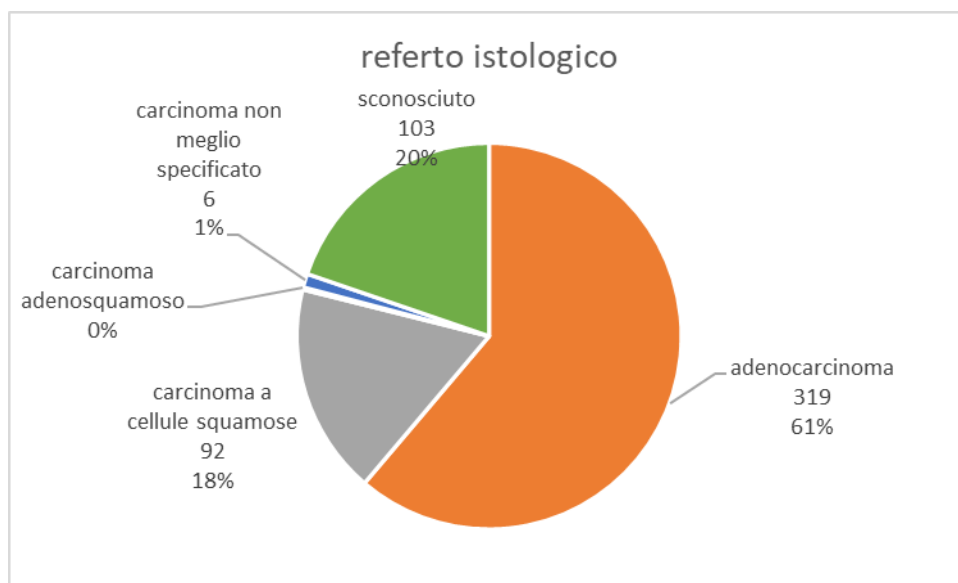
2.3 LA DIAGNOSI ISTOLOGICA E LA STADIAZIONE

Il tempo intercorso tra la prima visita pneumologica e la biopsia per l'accertamento diagnostico è noto solo per 7 pazienti (1.3%) ed è in media di 20 giorni.

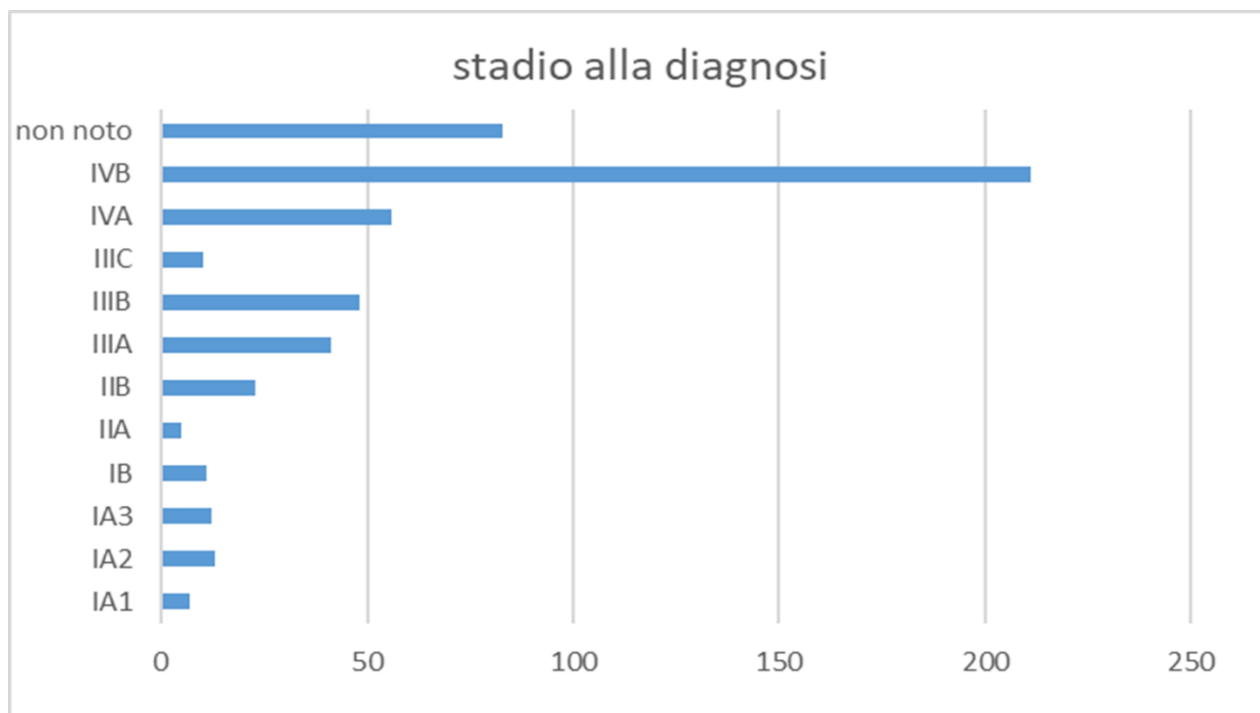
La diagnosi istologica è stata ottenuta tramite agobiopsia TC guidata di una lesione polmonare per 140 pazienti (26.8%), tramite TBNA o EBUS in fibrobroncoscopia per 148 pazienti (28.4%), tramite biopsia di una linfadenopatia superficiale per 5 pazienti (0.9%), tramite biopsia ossea per 23 pazienti (4.4%), tramite biopsia epatica per 2 pazienti (0.4%), tramite escissione di una metastasi cerebrale per 4 pazienti (0.7%) e tramite citologia su liquido pleurico per 4 pazienti (0.7%). Non è nota la metodica diagnostica utilizzata per 197 pazienti (37.7%).



Il referto istologico era di adenocarcinoma per 319 pazienti (61.3%), di carcinoma a cellule squamose per 92 pazienti (17.7%), di carcinoma adenosquamoso per 1 paziente (0.1%), di carcinoma NOS (not other specified) per 6 pazienti (1.2%) e resta sconosciuto per 103 pazienti (19.7%). **Il tempo intercorso tra l'accertamento diagnostico e l'emissione del referto cito/istologico è noto per 306 pazienti (58.7%) ed è in media di 12 giorni.**



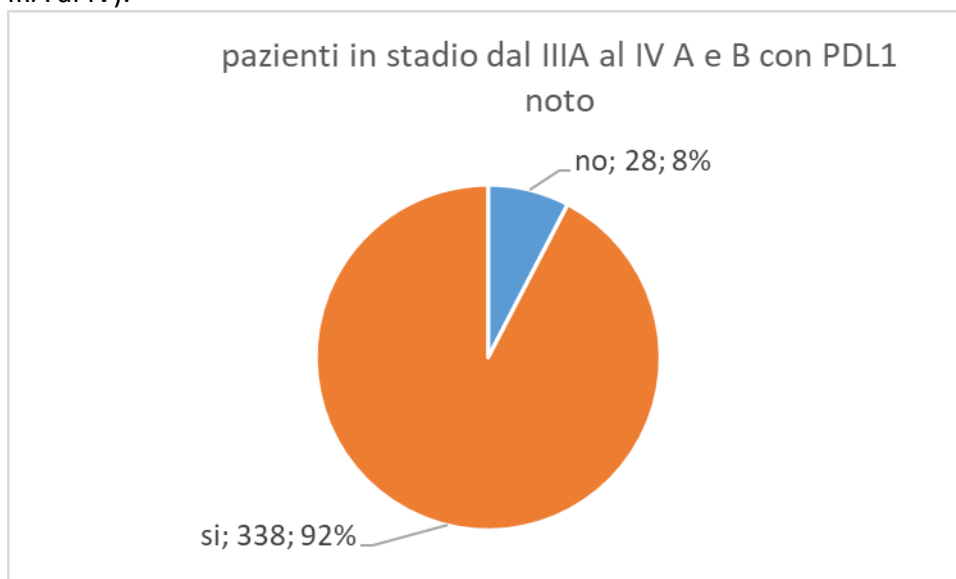
Lo stadio alla diagnosi secondo l'VIII edizione del TNM dei tumori polmonari era: IA1 per 7 pazienti (1.3%), IA2 per 13 pazienti (2.5%), IA3 per 12 pazienti (2.3%), IB per 11 pazienti (1.1%), IIA per 5 pazienti (1%), IIB per 23 pazienti (4.5%), IIIA per 41 pazienti (7.9%), IIIB per 48 pazienti (9.2%), IIIC per 10 pazienti (1.9%), IVA per 56 pazienti (10.8%), IVB per 211 pazienti (40.5%) e resta non noto per 83 pazienti (16%). Tali dati confermano la necessità di attuare un piano di screening con TC spirale al fine di poter individuare più pazienti in stadi precoci.



2.4 LE INDAGINI MOLECOLARI

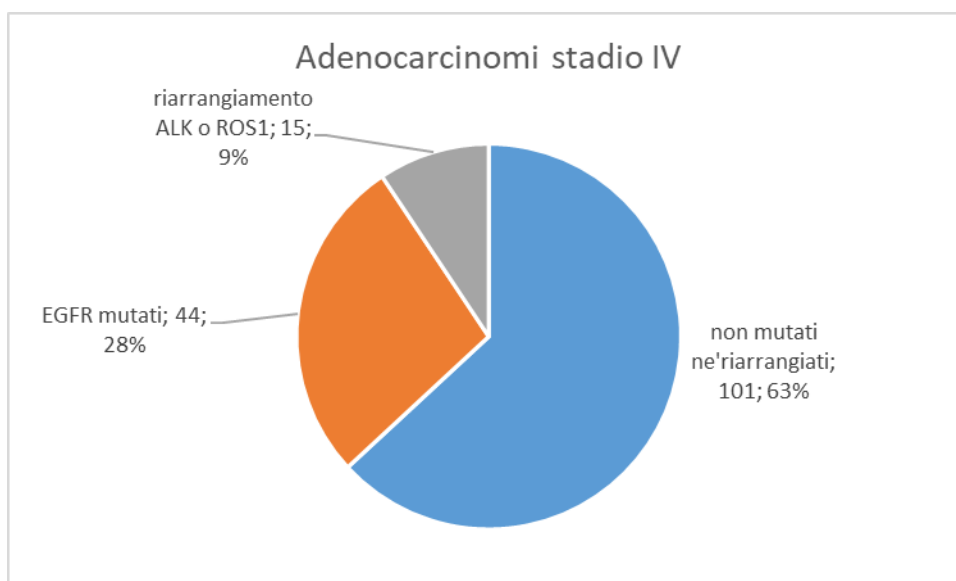
Per quanto riguarda le indagini molecolari, il PDL-1 viene di routine effettuato a tutti i pazienti affetti da adenocarcinoma o carcinoma squamocellulare del polmone in stadio IIIA, IIIB, IIIC, IVA e IVB. La metodica utilizzata è l'immunoistochimica (clone SP263, Ventana Medical System; piattaforma Ventana BenchMark). Di tutti i 366 pazienti in stadio dal IIIA al IV (70% del totale), il

valore del PDL-1 è noto per 338 pazienti (65% del totale generale e 92,3% dei pazienti in stadio dal IIIA al IV).



Di questi pazienti, 128 sono risultati con PDL-1 < 1% (37,9% dei pazienti testati), 92 con PDL-1 compreso tra 1-50% (27.2% dei pazienti testati), 113 con PDL-1 >50% (33.5% dei pazienti testati) e 5 con PDL-1 non valutabile (1,48% dei pazienti testati).

Il tempo medio tra la data della biopsia e la richiesta del PDL-1 è stato di 12 giorni, mentre il tempo medio tra la richiesta del PDL-1 e la refertazione dell'esito è stato di 11 giorni, tempi medi che possono migliorare ma che riteniamo consoni.



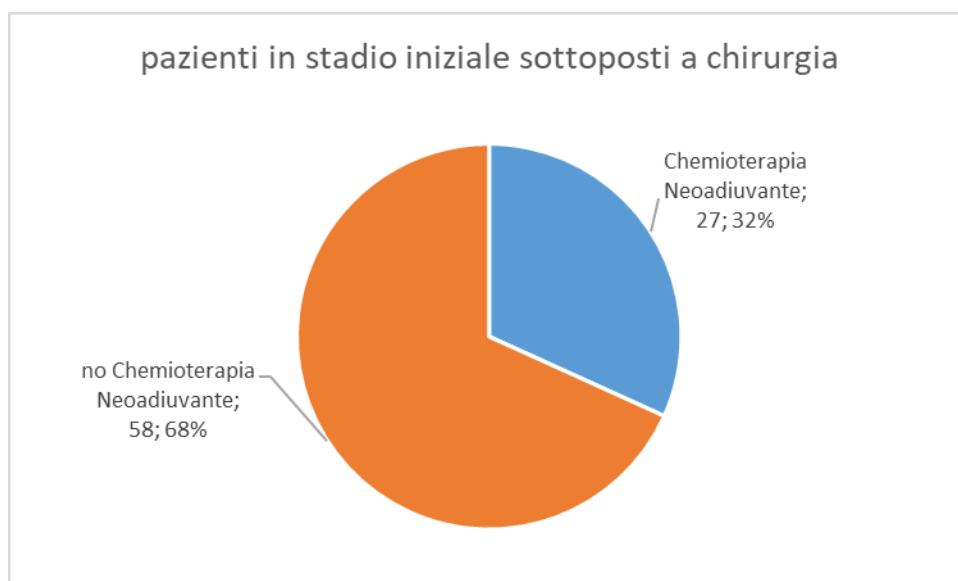
Da pratica clinica ai pazienti affetti da adenocarcinoma del polmone in stadio IV vengono inoltre richieste le indagini molecolari utilizzando la metodica NGS (new generation sequences). Di 160 pazienti affetti da adenocarcinoma polmonare stadio IV (30.7% del totale), 44 erano EGFR mutati (27.5%), 15 (9.3%) presentavano un riarrangiamento di ALK o ROS1.

Il tempo medio tra la data della biopsia e la richiesta delle indagini molecolari è stato di 12 giorni, mentre il tempo medio tra la richiesta delle indagini molecolari e la refertazione dell'esito è stato di 11 giorni, tempi medi che possono migliorare ma che riteniamo adeguati allo standard.

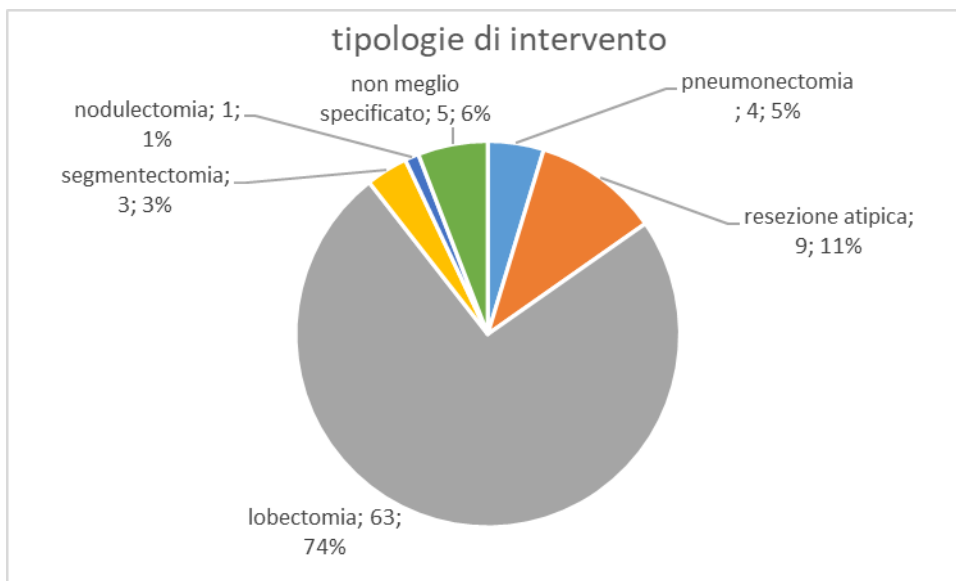
Su tutti i pazienti è noto che 116 (22.3%) sono stati discussi in ambito multidisciplinare, per i restanti 405 (77.7%) la discussione GOM (gruppo oncologico multidisciplinare) è stata effettuata ma non è stata riportata in cartella perché considerata parte integrante del percorso senza bisogno di essere esplicitata.

3. TERAPIA CHIRURGICA E CHEMIOTERAPIA NEOADIUVANTE

Dei pazienti con malattia in stadio iniziale, 91 (17.4% del totale) sono stati considerati eleggibili a intervento chirurgico. Di questi, 27 (5.1% del totale) hanno effettuato una chemioterapia neoadiuvante prima di sottoporsi alla chirurgia.



Sei pazienti (6.5%) giudicati eleggibili per chirurgia hanno rifiutato l'intervento chirurgico e sono stati sottoposti a una radioterapia stereotassica. I tipi di intervento effettuati sono stati: pneumonectomia in 4 pazienti (4.8%), resezione atipica in 9 pazienti (10.6%), lobectomia in 63 pazienti (74.1%), segmentectomia in 3 pazienti (3.5%), nodulectomia in 1 paziente (1.1%), non è noto il tipo di intervento per 5 pazienti (5.9%).

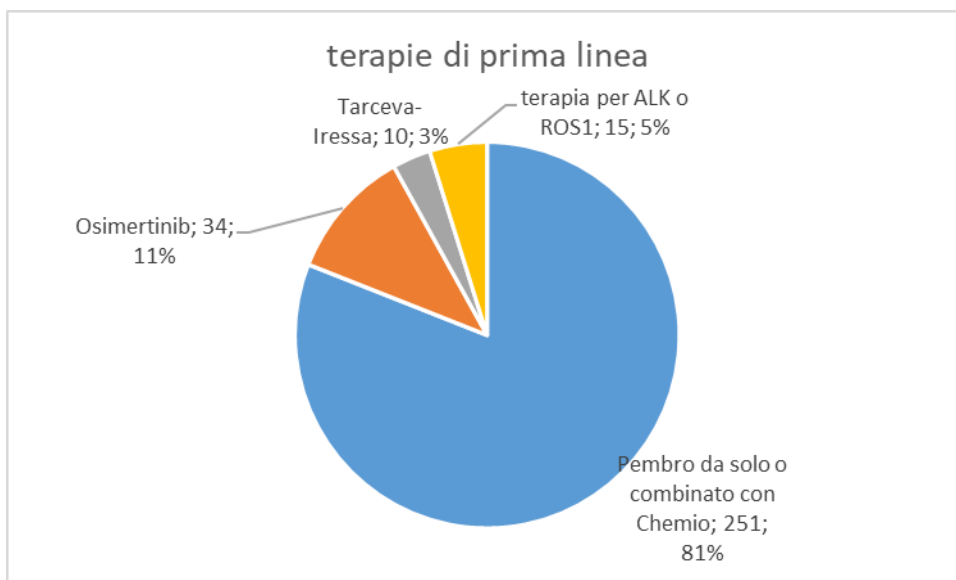


Il tempo medio tra la data della biopsia pre-chirurgia e l'intervento chirurgico è stato di 40 giorni, mentre il tempo mediano tra l'intervento chirurgico e la diagnosi patologica post-chirurgia è stato di 17 giorni. Tali tempistiche ci paiono assolutamente migliorabili ma accettabili.

Ottanta pazienti (15.3% del totale) con malattia localmente avanzata sono stati sottoposti a un trattamento radioterapico radicale con 60 Gy in 30 frazioni, erogato o concomitante alla chemioterapia o sequenzialmente ad essa.

4. TERAPIA SISTEMICA

Il tempo medio tra la biopsia diagnostica e la presa in carico oncologica è stato di 26 giorni, mentre il tempo medio tra la presa in carico oncologica e l'avvio della terapia sistemica è stato di 21 giorni. Riteniamo che anche questo sia un tempo in linea se si considera che l'oncologo necessita dell'esito delle indagini molecolari per poter impostare un trattamento.



Dei pazienti con malattia in stadio avanzato, 34 (6.5% del totale) hanno effettuato una I linea con Osimertinib, 10 (1.9% del totale) ha effettuato una I linea con altri EGFR-TKI (tarceva o iressa), 15 (2.8% del totale) hanno effettuato una I linea per ALK o ROS 1 con Alectinib e Crizotinib, rispettivamente. Un trattamento combinato di chemio-immunoterapia o una sola immunoterapia con Pembrolizumab sono stati effettuati in 251 pazienti (48.1% del totale), sulla base dell'espressione del PDL-1. Sette pazienti con mutazione di EGFR hanno effettuato una seconda linea con chemioterapia alla progressione, mentre 6 pazienti con mutazione di ALK hanno effettuato una seconda linea con lorlatinib alla progressione. Centodieci pazienti (21% del totale) trattati in I linea con chemio-immunoterapia hanno effettuato a progressione una seconda linea con docetaxel (103 pazienti) o docetaxel e nintedanib (7 pazienti), mentre 31 pazienti (5.9%) che avevano effettuato Pembrolizumab in I linea hanno effettuato una chemioterapia in II linea.

5. RADIOTERAPIA

La radioterapia stereotassica su singoli noduli polmonari in progressione in corso di terapia sistemica è stata effettuata su 83 pazienti (15.9% del totale). Le dosi utilizzate sono state mediamente di 54 Gy in 3 frazioni per le lesioni periferiche, 60 Gy in 8 frazioni per le lesioni centrali e 50/55 Gy in 5 frazioni per le lesioni vicino alla parete toracica.

6. DISCUSSIONE

Considerato che le numerose evidenze indicano un beneficio della presa in carico precoce del paziente con nodulo polmonare di nuovo riscontro e che il percorso analizzato è stato messo in funzione al fine garantirne l'accesso alle cure nel più breve tempo possibile, si ritiene che le tempistiche tra diagnosi e inizio terapie potrebbero essere ulteriormente ridotte con un vantaggio in termini di esiti per il paziente.

In primis di fondamentale importanza per la diagnosi precoce è il processo di screening. A breve verrà infatti avviato in Toscana come in altre regioni italiane il programma R.I.S.P. (Rete Italiana Screening Polmonare), programma attraverso il quale i cittadini che presentano determinati fattori di rischio, tra cui il fumo di sigaretta, possono accedere tramite l'iscrizione ad un portale alla TC spirale. Lo studio vuole valutare la migliore tempistica dello studio confrontando TC ogni 12 mesi vs TC ogni 24 mesi.

Anche i tempi necessari al completamento stadiativo che richiedono di effettuare TC TB con mdc e/o PET/TC potrebbero essere ridotti aumentando sia il numero dei macchinari che degli operatori sanitari necessari al fine di ridurre le liste di attesa senza gravare sul ristretto personale già ampiamente impegnato in tali procedure.

Anche il ruolo del patologo risulta fondamentale e anche in tal senso vi sarebbe la necessità di investire in più kit diagnostici ad esempio per l'NGS e aumentare il numero di operatori sanitari dedicati alla preparazione dei campioni e loro analisi.

Stesse necessità si evidenziano per i pazienti che richiedono radioterapia, numero sempre crescente che richiedono macchine ultramoderne e trattamenti complessi volti a erogare dosi radicali risparmiando gli organi sani. In tal senso all'ospedale Careggi di Firenze si sta procedendo con l'installazione di nuovi Linac volti a rispondere alla domanda incostante aumento dei trattamenti per le numerose patologie tumorali trattate presso tale centro.

7. CONSIDERAZIONI DEGLI AUTORI

Il ruolo che i diversi StakeHolder (Direzioni Regionali, Aziende Ospedaliere/Universitarie, Associazioni Pazienti e Aziende del farmaco) possono giocare all'interno del percorso diagnostico terapeutico di un paziente affetto da tumore polmonare possono essere di grande utilità.

Ad esempio sostenere progetti volti sia alla prevenzione primaria che secondaria. In termini di prevenzione primaria potrebbero contribuire allo sviluppo di programmi di prevenzione contro il fumo di sigaretta, indirizzati specificatamente alle diverse fasce di età quali i bambini, gli adolescenti, i giovani adulti e gli adulti, fornendo un contributo concreto ad esempio nella realizzazione di materiale informativo o di eventi specificatamente indirizzati a tale obiettivo.

In termini di prevenzione secondaria potrebbero contribuire alla realizzazione di trial che dimostrino l'efficacia delle TC spirali nella popolazione a rischio nell'aumentare la sopravvivenza globale, investendo in tal senso non solo nella sperimentazione farmacologica ma anche nella sperimentazione nel campo della prevenzione.

Al fine di poter accelerare la diagnosi ed iniziare il trattamento più adeguato, i vari StakeHolder potrebbero collaborare per favorire percorsi diagnostici per i quali il materiale cito-istologico di pazienti afferenti a centri minori possa essere inviato per un'analisi centralizzata completa che fornisca al clinico gli esiti in tempi rapidi. Tale procedura condurrebbe sicuramente al raggiungimento di esiti ancor più favorevoli.

8. BIBLIOGRAFIA

1. Siegel RL, Miller KD, Fuchs HE, Jemal A. Cancer statistics, 2022. *CA Cancer J Clin* 2022;72:7-33
2. I numeri del cancro in Italia 2020. AIOM-AIRTUM) disponibile a https://www.aiom.it/wp-content/uploads/2020/10/2020_Numeri_Cancro-operatori_web.pdf
3. Registro tumori toscana disponibile a <https://www.ispro.toscana.it/rtt>
4. Dati ISTAT sul tumore polmonare disponibile a <https://www.epicentro.iss.it/tumori/registri>
5. National Lung Screening Trial Research Team, Aberle DR, Adams AM, et al. Reduced lung-cancer mortality with low-dose computed tomographic screening. *N Engl J Med*. 2011;365:395-409
6. De Koning HJ, Van der Aalst CM, De Jong PA, et al, Reduced Lung-Cancer Mortality with Volume CT Screening in a Randomized Trial. *New Engl J Med* 2020; 382:503-513
7. Silva M, Milanese G, Sestini S, et al. Lung cancer screening by nodule volume in Lung-RADS v1.1: negative baseline CT yields potential for increased screening interval. *Eur Radiol*. 2021 Apr;31(4):1956-1968.
8. Kauczor H-U, Baird A-M, Blum TG, et al. ESR/ERS statement paper on lung cancer screening. *Eur Respir J* 2020; 55: 1900506. doi.org/10.1183/13993003.00506-2019
9. PDTA dei percorsi oncologici a Careggi disponibile a https://www.aou-careggi.toscana.it/internet/index.php?option=com_content&view=article&id=4702&catid=55&Itemid=954&lang=it