

Raccomandazioni cliniche per i principali tumori solidi: tumori della mammella, del polmone, del colon-retto, della prostata e ginecologici

Luglio 2005

CAPITOLO 3

RACCOMANDAZIONI CLINICHE PER IL CARCINOMA POLMONARE

Coordinatore: Andrea Lopes Pegna

Pneumologia 1, Azienda Ospedaliero-Universitaria Careggi, Firenze

Hanno collaborato alla stesura e revisione:

Cognome e Nome	Specialità	Ente di Appartenenza
Aiosa Carlo	Oncologia	ASL 12 Versilia
Amadei Lucia	Oncologia	ASL 12 Versilia
Amoroso Domenico	Oncologia	ASL 12 Versilia
Anzalone Giuseppe	Pneumologia	ASL 4 Prato
Archinucci Ivano	Pneumologia	ASL 8 Arezzo
Baglioni Tiziana	Oncologia	ASL 7 Siena
Baldini Editta	Oncologia	AOU Pisa
Bastiani Paolo	Radioterapia	AOUC Firenze
Calabrò Luana	Oncologia	AOU Siena
Casamassima Franco	Radioterapia	AOUC Firenze
Ciatto Stefano	Radiologia	CSPO Firenze
Comin Camilla	Anatomia patologica	AOUC Firenze
Corrado Antonio	Pneumologia	AOUC Firenze
Crisci Clemente	Chirurgia toracica	AOUC Firenze
Crocetti Emanuele	Epidemiologia	CSPO Firenze
De Francisci Agostino	Radiologia	AOUC Firenze
Dentico Patrizia	Oncologia	ASL 11 Empoli
Doni Laura	Oncologia	AOUC Firenze
Dragotto Alberto	Pneumologia	AOUC Firenze
Falaschi Fabio	Radiologia	AOU Pisa
Gotti Giuseppe	Chirurgia toracica	AOU Siena
Innocenti Florio	Pneumologia	ASL 3 Pistoia
Janni Alberto	Chirurgia toracica	AOUC Firenze
Marinozzi Claudio	Oncologia	ASL 10 Firenze
Mazzoni Francesca	Oncologia	AOUC Firenze
Miccinesi Guido	Epidemiologia	CSPO Firenze
Mugnai Mauro	MMG	ASL 10 Firenze
Mussi Alfredo	Chirurgia toracica	AOU Pisa
Nutini Sandra	Pneumologia	AOUC Firenze
Paci Eugenio	Epidemiologia	AOUC Firenze
Panella Mauro	Oncologia	ASL 4 Prato
Perri Francesco	Pneumologia	AOUC Firenze
Puccinelli Paolo	Oncologia	ASL 12 Versilia
Rinaldini Michela	Oncologia	ASL 8 Arezzo
Roggi Guido	Pneumologia	ASL 2 Lucca
Rossi Francesca	Radioterapia	AOUC Firenze
Rossi Marcello	Pneumologia	AOU Siena
Rossi Susanna	Oncologia	ASL 11 Empoli
Santomaggio Carmine	Oncologia	AOUC Firenze
Secchi Stefano	Chirurgia	ASL 10 Firenze
Spagnesi Stefano	Radioterapia	AOU Pisa
Spina Donatella	Anatomia patologica	AOU Siena
Tibaldi Carmelo	Oncologia	ASL 6 Livorno
Tucci Enrico	Radioterapia	ASL 9 Grosseto
Vaggelli Luca	Medicina nucleare	AOUC Firenze
Voltolini Luca	Chirurgia toracica	AOU Siena

AOUC = Azienda Ospedaliero-Universitaria Careggi - Firenze; AOU Pisa = Azienda Ospedaliero-Universitaria Pisana; AOU Siena = Azienda Ospedaliero-Universitaria Senese; ASL = Azienda Sanitaria Locale; CSPO = Centro per lo Studio e la Prevenzione Oncologica - Firenze; MMG = Medico di Medicina Generale

3.1 INTRODUZIONE

In Italia il cancro del polmone è ancora la causa più importante di morte per tumori maligni e i tassi di incidenza stanno crescendo nelle donne; il principale fattore di rischio è rappresentato dall'abitudine al fumo. Durante gli anni '90 i Registri Tumori in Italia hanno mostrato, come in altri Paesi occidentali, che l'incidenza e i tassi aggiustati per l'età stanno diminuendo per il sesso maschile. Questo cambiamento è riferito alla ridotta abitudine al fumo del sesso maschile. Comunque l'incidenza e i tassi di mortalità nel sesso femminile stanno ancora aumentando, a causa della loro modificata abitudine al fumo negli ultimi decenni.

I tassi di sopravvivenza per il cancro del polmone sono bassi, circa il 10% a 5 anni, e non si ha evidenza, comparando le stime degli anni '80 con quelle più recenti, di alcun miglioramento. Questo dato è ben correlato con la costante proporzione di soggetti non operati o studiati come malattia avanzata nei registri Italiani.

I tumori polmonari sono classificati in due principali categorie: il carcinoma a piccole cellule (SCLC), che rappresenta circa il 20% dei casi e il carcinoma non a piccole cellule (NSCLC), che rappresenta il rimanente 80% e che include il carcinoma a cellule squamose, l'adenocarcinoma e il carcinoma a grandi cellule.

Queste raccomandazioni cliniche offrono un pratico strumento gestionale per i soggetti col sospetto o con la diagnosi accertata di neoplasia polmonare.

Sia il percorso diagnostico che quello terapeutico richiedono un approccio multidisciplinare; devono comunque essere sempre prese in considerazione sia le necessità che le preferenze dei singoli pazienti.

Per produrre il seguente documento sono state esaminate le Linee Guida recentemente pubblicate dalle maggiori Società Scientifiche tenendo conto dei gradi di raccomandazione e del beneficio netto alla loro applicazione; in particolare sono state prese in esame in più riunioni collegiali le Linee Guida dell'ACCP (American College of Chest Physicians).

3.2 DIAGNOSI

3.2.1 Diagnosi precoce

Il carcinoma polmonare (CP) è una malattia indotta nella maggioranza dei casi dal fumo di sigaretta; la sua incidenza potrebbe quindi essere grossolanamente ridotta con la semplice prevenzione primaria: la cessazione del fumo. Purtroppo tale prevenzione primaria viene attuata in modo incompleto; oltre a ciò il rischio di un ex fumatore resta elevato per anni e per questo la possibilità di uno screening è stata oggetto di studio da molti anni. Circa 25 anni fa è stato fatto un tentativo di screening nei forti fumatori mediante Rx torace e citologia dell'espettorato periodici; gli studi randomizzati eseguiti hanno dimostrato che:

- lo screening consente una notevole anticipazione diagnostica;
- l'anticipazione diagnostica corrisponde ad una probabilità di operabilità con intento radicale molto più elevata che nei controlli;
- la sopravvivenza dalla diagnosi nei casi screen detected risulta decisamente superiore ai controlli; ma anche che:
- l'anticipazione diagnostica e l'aumentata sopravvivenza non si traducono in una riduzione di mortalità, ma solo in una maggiore sopravvivenza "osservata" (il più significativo esempio di "lead time bias" finora osservato in uno screening oncologico);
- l'anticipazione diagnostica configura un certo grado di sovradiagnosi (neoplasie che non sarebbero comparse clinicamente né che avrebbero portato a morte il paziente, anche per l'elevata frequenza di cause competitive di morte in un forte fumatore), dimostrato dal fatto che anche dopo molti anni dall'inizio dello screening si mantiene un chiaro eccesso di casi incidenti nel gruppo di screening rispetto a quello di controllo.

Per tale evidenza lo screening è stato considerato quale pratica inutile.

Recentemente sono state introdotte tecniche (TC spirale a basso dosaggio) che consentono un esame TC veloce, a dose radiante relativamente bassa, e decisamente più sensibile dell'Rx torace.

Esperienze di screening in soggetti asintomatici hanno finora dimostrato che:

- la TC consente una detection rate di CP più elevata e in stadio meno avanzato dello screening mediante Rx torace;
- la TC risulta però poco specifica: rimane elevata la percentuale di noduli polmonari troppo piccoli (6-7 mm) per essere sottoposti ad accertamento biptico, che devono essere seguiti nel tempo per intervenire nei casi evolutivi;
- l'aumento di detection rate configura un possibile aumento della sovradiagnosi, già presente con l'Rx torace che pure è decisamente meno sensibile.

In base a queste osservazioni e al fatto che il secondo livello diagnostico è aggressivo e non esente da effetti collaterali, ma soprattutto per la mancanza di uno studio che abbia dimostrato che questo nuovo livello di anticipazione diagnostica si traduca effettivamente in una riduzione di mortalità, sono stati disegnati studi prospettici capaci di rispondere in modo convincente a questo quesito.

Fino ad allora lo screening resta pertanto una pratica sperimentale, non applicabile come metodica corrente di prevenzione secondaria.

La Regione Toscana ha finanziato uno studio randomizzato controllato sulla diagnosi precoce del tumore polmonare con TC spirale a basso dosaggio (Studio ITALUNG); lo studio che coinvolge le province di Firenze, Pisa e Pistoia è tuttora in corso.

3.2.2 Fasi diagnostiche e di stadiazione

In corso di neoplasia polmonare nota o sospetta l'esame clinico approfondito, l'Rx standard del torace e la valutazione del Performance Status rappresentano gli elementi per potere stabilire se è possibile eseguire un programma terapeutico specifico o se è possibile eseguire solo un trattamento palliativo (**Grado della raccomandazione A**). Solo nel primo caso il soggetto viene indirizzato ad un procedimento diagnostico e stadiativo.

Il percorso diagnostico segue uno specifico iter in particolari condizioni cliniche rappresentate da:

- sospetto SCLC o sospette metastasi multiple e biopsia tecnicamente difficile → la diagnosi deve essere raggiunta col mezzo più semplice (per es. citologia dell'espettorato, toracentesi, FNA, broncoscopia, TBNA) (**Grado della raccomandazione B**);
- versamento pleurico accessibile → toracentesi → toracoscopia (**Grado della raccomandazione B**);
- estesa infiltrazione del mediastino già con Rx del torace senza metastasi o versamento pleurico → TC torace → diagnosi da tessuto mediastinico con la procedura più semplice (broncoscopia, TBNA, TTNA, mediastinoscopia) (**Grado della raccomandazione B**).

Se non siamo di fronte a condizioni cliniche particolari:

- con valutazione clinica negativa per la presenza di metastasi viene eseguita TC torace e addome superiore con m.c. (**Grado della raccomandazione B**) e fibrobroncoscopia → ulteriori indagini se la fibrobroncoscopia dovesse risultare negativa;
- a seguito di queste indagini si può essere di fronte a:
 - Stadio I o II: solo nel caso di nodulo unico solitario, senza segni di metastasi a distanza, si può procedere ad intervento di biopsia escissionale (**Grado della raccomandazione A**), altrimenti se di fronte a sospette metastasi, a impossibilità chirurgica o se è prevista una terapia prechirurgica, è necessario eseguire un accertamento istologico con TTNA (**Grado della raccomandazione B**) e solo nel caso che questo risulti negativo si procede con la biopsia escissionale. Quando possibile è indicato eseguire la PET per una completa stadiazione del mediastino (**Grado della raccomandazione B**): di fronte a N2 positivo è necessario procedere ad un accertamento istologico dei linfonodi mediastinici sospetti (**Grado della raccomandazione B**);
 - Stadio III A o III B (sia per N3+ che T4+): si procede con la valutazione istologica prechirurgica del mediastino se neg. per metastasi a distanza con la tecnica più indicata a seconda del caso (**Grado della raccomandazione B**):
 - mediastinoscopia;
 - TTNA;
 - TBNA;
 - EUS-NA;
 - mediastinotomia anteriore;
 - anche in questo caso è indicato eseguire, se possibile, la PET;
- di fronte a una valutazione clinica positiva per sospette metastasi → TC encefalo e/o scintigrafia ossea: di fronte a imaging patologico i pazienti non dovrebbero essere esclusi da un programma potenzialmente curativo senza conferma istologica o schiaccianti evidenze cliniche o radiologiche (**Grado della raccomandazione A**); nel caso di lesione unica extratoracica → FNA o biopsia della lesione sospetta a distanza.

Stadiazione del SCLC:

- va eseguita la stadiazione completa con TC torace, addome, encefalo (RM), sc. ossea (**Grado della raccomandazione A**);
- la PET è riservata a trial di studio (**Grado della raccomandazione D**).

3.2.3 Funzionalità respiratoria: livelli decisionali per la resezione polmonare

La pneumonectomia è consentita di fronte a:

- Esami di I livello con:
 - FEV₁ ≥ 60% t.;
 - DLCO ≥ 60% t.;
 - MVV ≥ 50% t.;

- Esami di II livello (in caso non si rientri nei parametri di I livello): scintigrafia quantitativa perfusoria o split function study con:
 - FEV₁ ppo (valore predetto post-operatorio) ≥ 40 %;
 - DLCO ppo ≥ 40 %;
- Esami di III livello (in caso non si rientri nei parametri di II livello):
 - VO₂ Max (ergometria)
 - ≥ 15 ml/kg/min;
 - inoperabilità con VO₂ Max < 10 ml/kg/min.

La lobectomia o segmentectomia è consentita di fronte ai parametri su riferiti per la pneumonectomia o con:

- CRI (Indice di Rischio Cardiaco, vedi parte seguente) + RRI (Indice di Rischio Respiratorio, vedi parte seguente) < 4;
- Walking Test (6') > 300 mt;
- EGA
 - PaCO₂ < 47 mmHg;
 - pHa > 7.35;
 - PaO₂ ≥ 60 mmHg;
- Esami di IV livello (in caso non si rientri nei parametri su riferiti): Emodinamica con RVP (Resistenze Vascolari Polmonari):
 - < 190 din/s/cm⁻⁵;
 - VO₂ Max > 10 ml/kg/min.

3.2.4 Anatomia patologica

Il documento che segue fa particolare riferimento alle procedure anatomo-patologiche inerenti l'esame macroscopico, il campionamento del materiale da exeresi chirurgica e le modalità di refertazione di tale materiale. I dati inseriti si riferiscono alle raccomandazioni dell'*Association of Directors of Anatomic and Surgical Pathology*, alla più recente classificazione istopatologica dei tumori del polmone di Travis WD et al e al manuale di stadiazione dell'*American Joint Committee on Cancer*.

Modalità di invio del materiale: il materiale deve essere inviato intatto e per intero, senza dissezioni e tagli preliminari che possano pregiudicare la completezza e l'affidabilità dell'esame macroscopico e del giudizio diagnostico. Le modalità di invio del materiale possono essere:

1. allo "stato fresco" (entro un tempo massimo di 15 minuti per i pezzi piccoli e di un'ora per quelli più voluminosi) avendo cura eventualmente di avvolgere i campioni in tela inumidita in soluzione fisiologica per evitare l'essiccamento dei tessuti;
2. in idoneo fissativo rispettando le seguenti norme:
 - a) il volume del fissativo deve essere almeno 10 volte il volume del campione;
 - b) il fissativo più diffuso e qualitativamente migliore è la formalina tamponata neutra (FTN) a pH;
 - c) il soggiorno in formalina può protrarsi per un periodo indefinito tuttavia per favorire la rapida penetrazione è raccomandabile procedere nel più breve tempo possibile alla riduzione e al campionamento dei pezzi operatori di maggiori dimensioni e alla sostituzione del liquido fissativo;
 - d) l'impiego come fissativo di alcool etilico, puro o denaturato, è sconsigliato per il suo effetto coartante.

Descrizione macroscopica: si raccomanda di indicare:

1. modalità di arrivo del materiale chirurgico (fresco, fissato, già sezionato o non, ecc.);
2. tipo di prelievo e/o intervento chirurgico (pneumonectomia, lobectomia, bilobectomia, segmentectomia, ecc.);
3. materiale inviato;
4. numero dei frammenti da esaminare;
5. parte o parti del polmone pervenuto, incluso le dimensioni e i pesi oltre alla descrizione di altre strutture annessi (pleura parietale, linfonodi ilari, ecc.);
6. descrizione della neoplasia:
 - a) sede della neoplasia: centrale, periferica, apicale, incluso i rapporti con il lobo/i, segmento/i e se pertinente, con le principali vie aeree e con la pleura viscerale. Se presenti indicare il coinvolgimento della pleura o del bronco lobare o principale; vanno inoltre segnalati eventuali rapporti con la pleura parietale, mediastinica, il pericardio, la parete toracica, il diaframma, ecc.;
 - b) l'aspetto, il colore, la presenza di emorragia, necrosi o cavitazione della neoplasia;
 - c) distanza dal margine di resezione bronchiale e da altri margini chirurgici (es. parete toracica, tessuti molli, vasi ilari);
 - d) dimensioni della neoplasia (preferibilmente in 3 dimensioni);
 - e) presenza o assenza di noduli neoplastici satelliti;

7. descrizione del parenchima polmonare circostante, per esempio presenza o assenza di alterazioni post-ostruttive o altre anomalie (bronchiectasie, tappi di muco, atelettasie, polmonite ostruttiva, ecc).

Fissazione e prelievi: In caso di lesioni non palpabili è utile fissare in toto il materiale in FTN per almeno 24 ore. Prelievi:

1. margine di resezione bronchiale;
2. almeno 3 prelievi comprendenti il centro e la periferia della lesione e l'eventuale rapporto con il bronco;
3. il rapporto con la pleura viscerale;
4. includere tutti i linfonodi reperiti (indicare il numero per ciascuna stazione linfonodale)*;
5. uno o più frammenti di parenchima polmonare non neoplastico.

3.3 TERAPIA

3.3.1 Scelte terapeutiche per stadio

STADIO IA E IB

Se non esistono controindicazioni mediche alla terapia chirurgica si procede con lobectomia (pneumonectomia) (**Grado della raccomandazione A**) + linfadenectomia mediastinica (**Grado della raccomandazione B**) o a resezione più limitata (resezione sublobare: wedge o bronchopulmonary resection o segment resection) + linfadenectomia mediastinica se non può essere tollerata una resezione maggiore (**Grado della raccomandazione A**).

Se esistono controindicazioni mediche alla terapia chirurgica è indicato un trattamento radioterapico radicale (**Grado della raccomandazione B**). Promettenti a questo riguardo i vantaggi offerti dalla radioterapia stereotassica (SRT) per l'accuratezza spaziale e l'alto grado di conformazione della dose ottenibile con questa tecnica radioterapeutica eseguita in poche frazioni. Per la SRT rimane da stabilire ancora il livello di evidenza e il grado di raccomandazione, anche se vi sono già numerosi studi in letteratura che mostrano elevate percentuali di controllo locale con bassissimi livelli di tossicità.

Nell'early cancer (squamoso superficiale) hanno mostrato scarso livello di evidenza e moderato beneficio trattamenti alternativi quali la terapia fotodinamica (PDT) (solo nei soggetti non operabili **Grado della raccomandazione B**), la crioterapia (**Grado della raccomandazione C**), l'elettrocauterizzazione (**Grado della raccomandazione C**), la brachiterapia (**Grado della raccomandazione C**).

L'intervento in VATS (chirurgia toracica video-assistita) per resezioni lobari o maggiori è associato a minor dolore postoperatorio; si hanno però dati insufficienti per raccomandare questo tipo di procedura come alternativa alle tecniche tradizionali (**Grado della raccomandazione C**).

Se il margine di resezione risulta positivo è indicato un nuovo intervento chirurgico o un trattamento aggiuntivo radioterapico (**Grado della raccomandazione B**).

Non esiste allo stato attuale una precisa indicazione ad un trattamento chemioterapico adiuvante (**Grado della raccomandazione C**).

STADIO II

Nel caso di T1-2, N1 (Stadio IIA e IIB) se non esistono controindicazioni mediche alla terapia chirurgica si procede con lobectomia (pneumonectomia) + linfadenectomia mediastinica; la sleeve lobectomy è da preferire alla pneumonectomia (**Grado della raccomandazione C**).

Sempre di fronte allo stesso stadio di malattia, se esistono controindicazioni mediche alla terapia chirurgica, è indicato un trattamento radioterapico radicale.

Nel caso di T3, N0 (Stadio IIB) si hanno due possibilità:

- T3, N0 centrale: anche in questo caso la sleeve lobectomy è da preferire alla pneumonectomia;
- T3, N0 per parete:
 - se si ha interessamento al di là della pleura parietale è indicata una resezione in blocco con la parete toracica (**Grado della raccomandazione C**);

* I linfonodi regionali comprendono i linfonodi intra-toracici, scaleni e sopra-claveari; essi devono pervenire al laboratorio di anatomia patologica specificamente identificati dal chirurgo secondo i parametri dell'AJCC (AJCC, Cancer Staging Manual, sixth ed., 2002).

- se non si ha interessamento al di là della pleura parietale è indicata una resezione extrapleurica (**Grado della raccomandazione C**).

Se si ha una resezione incompleta o il margine di sezione è vicino al tumore è indicato un trattamento aggiuntivo radioterapico associato o meno a chemioterapia (**Grado della raccomandazione C**).

Un trattamento chemioterapico adiuvante associato o meno a radioterapia non trova indicazione al di fuori di trial di studio (**Grado della raccomandazione D**).

STADIO IIIA

Di fronte a pN2 incidentale (Stadio IIIA₁ - IIIA₂) è indicato trattamento di resezione chirurgica + linfadenectomia mediastinica (**Grado della raccomandazione C**):

- sempre nello stesso caso di fronte a resezione completa è indicato un trattamento radioterapico adiuvante sul mediastino (**Grado della raccomandazione C**); un trattamento chemioterapico adiuvante non è indicato al di fuori di trial di studio (**Grado della raccomandazione D**);
- in caso di resezione chirurgica incompleta è indicato un trattamento radioterapico + chemioterapico adiuvante (**Grado della raccomandazione B**).

Di fronte a cN2 non incidentale (Stadio IIIA₃ - IIIA₄), dopo una valutazione multidisciplinare può essere seguita una delle seguenti strade terapeutiche:

- in caso di neoplasia potenzialmente resecabile è indicato eseguire trattamento chemioterapico (di induzione) (**Grado della raccomandazione B**) cui fa seguito → la resezione chirurgica + linfadenectomia mediastinica; anche in questo caso:
 - di fronte a resezione completa è indicato un trattamento radioterapico sul mediastino; un trattamento chemioterapico adiuvante non è indicato al di fuori di trial di studio;
 - in caso di resezione chirurgica incompleta è indicato un trattamento radioterapico + chemioterapico adiuvante (**Grado della raccomandazione B**);
- di fronte a neoplasia non resecabile (bulky) (N2+ con linfonodi con Ø minore > 2 cm, diffusione extranodale, più stazioni linfonodali, fusione linfonodi) è indicato trattamento chemioterapico + radioterapico (**Grado della raccomandazione A**) con combinazione ottimale in base al PS e alla età;
- non è indicato un trattamento chirurgico debulking (**Grado della raccomandazione E**) o radioterapia da sola (**Grado della raccomandazione E**);
- il trattamento radioterapico indicato è quello di una radioterapia tridimensionale conformazionale a dosi radicali (3D CRT).

STADIO IIIB

Di fronte a T4 N0 (per nodulo/i satellite/i) va valutata la possibilità chirurgica (**Grado della raccomandazione B**).

Di fronte a N3 o T4 (escluso il tumore di Pancoast), in assenza di versamento pleurico, in base al PS e al calo di peso corporeo si prospettano due possibilità:

- con PS 0 - 1 e calo peso corporeo ≤ 5% è indicato trattamento radioterapico + chemioterapico (**Grado della raccomandazione A**) (preferibilmente concomitanti) (**Grado della raccomandazione B**);
- con PS 2 e calo ponderale ≥ 10% è indicato un trattamento radioterapico ± chemioterapia dopo attenta valutazione (**Grado della raccomandazione C**).

STADIO IV

Con PS 0 - 1 è indicato trattamento chemioterapico + terapie di supporto generale (BSC) (**Grado della raccomandazione A**).

Con PS 2 può essere eseguito trattamento chemioterapico + BSC anche se si ha scarso livello di evidenza e beneficio debole (**Grado della raccomandazione C**).

Con PS 3 - 4 sono indicate solo le BSC (**Grado della raccomandazione E**).

La chemioterapia di prima linea prevede uno schema terapeutico con un derivato del platino + nuovo farmaco (**Grado della raccomandazione B**).

Con età > 70 a. è indicato un trattamento mono-CT; da valutare la poli-CT.

Sono indicati 4 cicli di terapia (fino a 6 nei responders) (**Grado della raccomandazione A**).

Di fronte a progressione e con PS buono è indicato un trattamento di seconda linea (**Grado della raccomandazione B**).

3.3.2 Terapia per condizioni cliniche particolari

1. Tumore del solco superiore (di Pancoast)

Le decisioni terapeutiche devono essere precedute da uno studio RNM del torace e del plesso brachiale (**Grado della raccomandazione B**) e da una valutazione istologica dei linfonodi mediastinici (**Grado della raccomandazione A**).

Di fronte a N2 -:

- se non si ha interessamento dei corpi vertebrali e/o della succlavia, è indicato un trattamento radioterapico **Grado della (raccomandazione B)** ± chemioterapico (di induzione) cui segue → lobectomia + resezione parete toracica (non resezione a cuneo) (**Grado della raccomandazione B**);
- se si ha interessamento dei corpi vertebrali e/o della succlavia può essere indicato lo stesso trattamento radioterapico ± chemioterapico (di induzione) cui segue → lobectomia + resezione parete toracica (non resezione a cuneo), ma in centro chirurgico altamente specializzato (**Grado della raccomandazione D**).

Di fronte a N2 +:

- se il PS è buono è indicato un trattamento radioterapico + chemioterapico;
- se il PS non è buono è indicato solo un trattamento radioterapico palliativo antalgico.

2. T4, N2 -, M0

L'N2 negativo deve essere accertato istologicamente (**Grado della raccomandazione B**).

È indicato un trattamento chemioterapico + radioterapico.

In casi selezionati può essere valutata la possibilità chirurgica (**Grado della raccomandazione C**).

3. Tumore sincro e tumore metacrono

Il tumore sincro può essere anche accertato durante la resezione chirurgica del tumore primitivo.

Deve essere eseguita un'analisi approfondita per escludere le metastasi a distanza; N2-3 vanno escluse con accertamento istologico (**Grado della raccomandazione C**).

È indicato un trattamento chirurgico (**Grado della raccomandazione C**).

4. Metastasi unica cerebrale

Deve essere eseguita un'analisi approfondita per escludere le metastasi a distanza; N2-3 vanno escluse con accertamento istologico (**Grado della raccomandazione C**).

È indicata l'ablazione neurochirurgica della metastasi + RT encefalo a bagno o radiochirurgica ± RT a bagno (**Grado della raccomandazione B**).

Successivamente può essere eseguita la resezione chirurgica della neoplasia polmonare.

Si hanno dati insufficienti sulla utilità della chemioterapia adiuvante (**Grado della raccomandazione D**).

In caso di metastasi metacrona, può essere eseguito trattamento ablativo della metastasi (**Grado della raccomandazione B**).

5. Metastasi unica surrenalica

Deve essere eseguita un'analisi approfondita per escludere le metastasi a distanza; N2-3 vanno escluse con accertamento istologico (**Grado della raccomandazione C**).

È indicata la surrenalectomia (**Grado della raccomandazione C**).

Successivamente può essere eseguita la resezione chirurgica della neoplasia polmonare (**Grado della raccomandazione C**).

In caso di metastasi metacrona, può essere eseguito trattamento ablativo della metastasi (**Grado della raccomandazione C**).

3.3.3 Terapia del carcinoma a piccole cellule (SCLC)

I soggetti anziani con scarso PS e comorbilità hanno scarso livello di evidenza e piccolo beneficio da un trattamento chemioterapico (**Grado della raccomandazione raccomandazione C**).

Di fronte a malattia limitata è indicato:

- trattamento CT (platino) + RT (preferibilmente concomitante, precoce) (**Grado della raccomandazione A**);
- di fronte a malattia molto limitata con T1-2, N0 (accertato istologicamente), può essere offerto il trattamento chirurgico (**Grado della raccomandazione C**) seguito da → CT (platino); il livello di evidenza è chiaro ma il beneficio è piccolo;
- con remissione completa è indicato trattamento RT profilattico sull'encefalo (PCI) (**Grado della raccomandazione A**);
- un trattamento chemioterapico di seconda linea di fronte a recidiva o refrattarietà mentre trova un chiaro livello di evidenza mostra un debole beneficio (**Grado della raccomandazione C**);
- non vi è ruolo per terapia dose-dense/intense quale terapia iniziale di induzione, o mantenimento al di fuori di trial di studio (**Grado della raccomandazione D**);
- non è indicato il trattamento routinario di G-CSF (**Grado della raccomandazione D**).

Di fronte a malattia estesa è indicato:

- trattamento CT (platino);
- con remissione completa è indicato trattamento RT profilattico sull'encefalo (PCI) (**Grado della raccomandazione C**);
- un trattamento chemioterapico di seconda linea di fronte a recidiva o refrattarietà mentre trova un chiaro livello di evidenza mostra un debole beneficio (**Grado della raccomandazione C**);
- non vi è ruolo per terapia dose-dense/intense quale terapia iniziale di induzione, o mantenimento al di fuori di trial di studio (**Grado della raccomandazione D**);
- non è indicato il trattamento routinario di G-CSF (**Grado della raccomandazione D**).

3.3.4 Trattamenti palliativi

3.3.4.1 Le cure palliative endoscopiche

La broncologia operativa in oncologia polmonare ha come principale obiettivo la palliazione dei sintomi respiratori in alcune categorie di pazienti affetti da tumore maligno.

Le indicazioni sono:

- ostruzione > 50% delle vie aeree principali a causa di tumore maligno polmonare inoperabile;
- presenza di dispnea, atelettasia, emoftoe.

C'è indicazione ad un trattamento di ablazione termica endoscopica quando esistono, all'interno del lume tracheobronchiale, masse vegetanti. Non possono essere trattati con questa metodica tutti quei casi in cui la riduzione del lume della via aerea non è causata da masse vegetanti ma da compressione dall'esterno o da infiltrazione della parete. In questi casi la metodica corretta prevede la dilatazione endoscopica ed il successivo posizionamento di endoprotesi (o stent) che, poste all'interno delle vie aeree, le mantengano pervie. Gli stent più comunemente impiegati sono in silicone, in maglia metallica di Nitinol ricoperta da poliuretano (metalliche autoespandibili) o in poliestere ricoperte.

Con le tecniche endoscopiche suddette l'obiettivo, puramente palliativo, viene raggiunto rapidamente in unica seduta a differenza della radioterapia, della crioterapia o della terapia fotodinamica che, pur efficaci, sono più lente: è quindi da preferirsi a queste per la rapidità. La metodica è ripetibile, qualora necessario, anche numerose volte in caso di recidiva dell'ostruzione. È compatibile con altri tipi di trattamento (RT e/o CT) che, se impiegati dopo la disostruzione, servono anzi a mantenere più a lungo i risultati ottenuti.

Comunemente per vaporizzare i tessuti patologici si utilizza il laser Nd-Yag che assicura una buona ischemizzazione unitamente ad un'altrettanto rapida ed efficace vaporizzazione degli stessi. Ottima alternativa al laser è rappresentata dall'impiego, come generatori di calore, del Coagulatore ad Argon plasma (APC) o dell'Elettrobisturi. Tutte assicurano un'efficace disostruzione in circa il 90% dei casi.

Particolare giovamento dall'uso dell'APC ne traggono i sanguinamenti endoluminali e l'ablazione di granulazioni su stent.

La strumentazione endoscopica impiegata può essere sia quella flessibile (fibrobroncoscopio) che quella rigida (broncoscopio) in anestesia generale o in sedazione cosciente; si consiglia comunque sempre l'impiego dello strumentario rigido in anestesia generale perché ritenuto più rapido (in genere basta un'unica seduta) e più sicuro nelle grosse disostruzioni, nelle emergenze in pazienti asfittici ("laserterapia di salvataggio"), nei grandi sanguinamenti endoluminali.

L'anestesia generale risulta inoltre più ben accolta dal paziente. Ha lo svantaggio comunque di richiedere una complessa organizzazione, la collaborazione di un anestesista, costi più elevati ed un adeguato training da parte degli operatori. La durata media del ricovero ospedaliero relativo ai pazienti che hanno effettuato il trattamento in anestesia generale è di 2,5 giorni.

Il tempo medio libero da ostruzione, quando non si impiegano stent, è di circa 70 giorni qualora alla disostruzione endoscopica non si facciano seguire altri tipi di trattamento come la radio o la chemioterapia. In questi casi il laser deve essere considerato una tappa intermedia che spesso però, migliorando il performance status, consente un trattamento chemio/radioterapico in alcuni dei pazienti che erano stati inizialmente esclusi.

Le complicanze sono infrequenti e incidono per meno del 5% nelle disostruzioni e meno del 20% negli stent e comunque eccezionalmente sono mortali. Trattasi, nel primo caso, di ipossiemia, emorragia, perforazione bronchiale, embolia gassosa, complicanze legate all'anestesia; nel secondo caso di dislocazione dello stent, ostruzione da muco o da granulazioni, emottisi, rottura dello stent.

3.3.4.2 Radioterapia con intento palliativo

Nella palliazione dei sintomi del cancro del polmone la radioterapia mostra successi variabili, ma sempre con percentuali significative. Vista la scarsa aspettativa di vita di questi pazienti la radioterapia può essere usata con tecniche relativamente semplici e con frazionamenti che prevedono la somministrazione di dosi elevate in un periodo di tempo limitato in modo da ottenere il risultato palliativo nel minore tempo possibile e con il minor impegno possibile del paziente.

Le indicazioni elettive per questo tipo di impiego sono rappresentate da:

- forme non suscettibili di trattamento radicale per estensione della malattia, PS, patologie concomitanti;
- controllo dei sintomi legati alla malattia primitiva (tosse, emoftoe, dolore, ostruzione bronchiale, compressione cavale);
- controllo dei sintomi legati alle localizzazioni secondarie (scheletro, encefalo, linfonodi, compressioni midollari), ecc.

3.4 FOLLOW-UP

Il follow-up va distinto nel:

- a) follow-up per valutare le eventuali complicazioni dovute alla terapia; si tratta di un follow-up a termine che varia a secondo della terapia utilizzata;
- b) follow-up per valutare i risultati di ogni tipo di trattamento: anche questo tipo di follow-up è individualizzato per il singolo paziente;
- c) follow-up per seguire il paziente che ha eseguito terapia con intento curativo con radicalizzazione della malattia; la sorveglianza ha lo scopo di identificare la ripresa di malattia e/o l'insorgenza di una nuova neoplasia in modo precoce. Questo follow-up è indicato solo per i soggetti per i quali è eventualmente consentita la possibilità di un ri-trattamento (tenendo conto dell'età, della funzionalità respiratoria residua, della eventuale co-morbilità ecc.). Va comunque tenuto presente che la terapia per metastasi isolata extratoracica o per recidiva locoregionale intratoracica, al di là del tipo di terapia, è associata a scarsa sopravvivenza; analogamente la terapia con intento curativo di una seconda neoplasia (neoplasia metacrona) è associata a tassi di sopravvivenza inferiori rispetto alla prima neoplasia.

Particolarmente per quest'ultimo tipo di follow-up viene data molta importanza all'insorgenza di sintomi di richiamo; nel programma di sorveglianza viene incluso anche l'esame obiettivo e un controllo radiografico del torace (preferibile la TC alla Rx per la sua maggior efficacia diagnostica); scarsa importanza viene data ai controlli ematici e ai markers tumorali; non rientrano tra gli esami di controllo l'esame dell'espettorato e la fibrobroncoscopia.

Altre indagini diagnostiche (TC addome, TC encefalo ecc.) vanno eseguite solo su richiamo sintomatologico; ancora in studio la possibilità di eseguire la sorveglianza con nuovi mezzi diagnostici quali ad esempio la PET o fibrobroncoscopia a fluorescenza.

Va infine tenuto conto che un programma intensivo di sorveglianza (ogni 4 mesi per i primi 2 anni e poi ogni 4-6 mesi) non è stato dimostrato avere migliori risultati per gli aspetti costo/efficacia (benefici per quanto riguarda la sopravvivenza e la qualità della vita) rispetto a programmi con controlli ogni 6 mesi per il primo anno e poi ogni 12 mesi fino al 5° anno di follow-up.

La sospensione del fumo si è dimostrata utile per prevenire l'insorgenza di una neoplasia metacrona (**Grado della raccomandazione B**).

3.5 BIBLIOGRAFIA DI RIFERIMENTO

1. Meyers JL, Askin FB, Yousem SA: *Recommendations for the reporting of resected primary lung carcinomas*. Am J Clin Pathol 1995; 104: 371-3.
2. Meyers JL, Askin FB, Yousem SA: *Recommendations for the reporting of resected primary lung carcinomas*. Hum Pathol 1995; 26: 937-9.
3. Meyers JL, Askin FB, Yousem SA: *Recommendations for the reporting of resected primary lung carcinomas*. Mod Pathol 1995; 8: 796-8.
4. Travis WD, Brambilla E, Müller-Hermelink HK, Harris CC: *World Health Organization Classification of Tumors, Pathology and Genetics, Tumours of the Lung, Pleura, Thymus and Heart*. Lyon, IARC, 2004.
5. AJCC, *Cancer Staging Manual*, sixth edition. New York, Springer, 2002.
6. Timmerman R, Papiez L, McGarry R, Likes L, DesRosiers C, Frost S, Williams M: *Extracranial stereotactic radioablation: results of a phase I study in medically inoperable stage I non-small cell lung cancer*. Chest 2003; 124: 1946-55.
7. Wulf J, Haedinger U, Oppitz U, et al: *Stereotactic radiotherapy for primary lung cancer and pulmonary metastases: a non invasive approach in medically inoperable patients*. Int J Radiat Oncol Biol Phys 2004; 60: 186-96.
8. *Lung cancer guidelines - American College of Chest Physicians*. Chest 2003; 123: 147S-56S
9. Kvale PA, Simoff M, Prakash UBS: *Palliative Care*. Chest 2003; 123: 284S-311S.
10. Bollinger CT, Mathur PN: *ERS/ATS statement on interventional pulmonology*. Eur Respir J 2002; 19: 356-73.
11. Simpson JR, Francis ME, Perez-Tamayo R, et al: *Palliative radiotherapy for inoperable carcinoma of the lung: final report of a RTOG multi-institutional trial*. Int J Radiat Oncol Biol Phys 1985; 11: 751-8.
12. Collins TM, Ash DV, Close HJ, et al: *An evaluation of the palliative role of radiotherapy in inoperable carcinoma of the bronchus*. Clin Radiol 1988; 39: 284-6.
13. Langendijk JA, Ten Velde GPM, Aaronson NK, et al: *Quality of life after palliative radiotherapy in non-small cell lung cancer: A prospective study*. Int J Radiat Oncol Biol Phys 2000; 1: 149-55.
14. Abratt RP, Shepard LJ, Mameena Salton DG: *Palliative radiation for stage 3 non-small cell lung cancer: A prospective study of two moderately high dose regimens*. Lung Cancer 1995; 13: 137-43.
15. Macbeth F, Toy E, Coles B, et al: *Palliative radiotherapy regimens for non-small cell lung cancer*. Cochrane Database Syst Rev 2002; 1: CD002143.

3.6 APPENDICE

3.6.1 Classificazione isto-patologica

Si raccomanda l'utilizzazione della classificazione istologica WHO (2004) dei tumori del polmone della quale riportiamo la componente inerente i tumori epiteliali maligni. Questa si basa essenzialmente su criteri istologici rilevati dall'esame in microscopia ottica dei preparati in ematossilina-eosina. È comunque indicato riportare i risultati di eventuali tecniche ancillari (quali, istochimica, immunohistochimica, microscopia elettronica) quando esse siano indicative ai fini diagnostici (es. carcinoma neuroendocrino a grandi cellule).

TUMORI EPITELIALI MALIGNI

Carcinoma a cellule squamose: tumore epiteliale maligno caratterizzato dalla presenza di fenomeni di cheratinizzazione e/o di ponti intercellulari; varianti:

- papillare;
- a cellule chiare;
- a piccole cellule;
- basaloide.

Carcinoma a piccole cellule: tumore epiteliale maligno costituito da cellule di piccole dimensioni con scarso citoplasma, con limiti cellulari poco definiti, cromatina nucleare finemente granulosa e assenza di nucleoli o nucleoli di piccole dimensioni. Le cellule sono tonde, ovali o fusate. I fenomeni necrotici sono generalmente estesi e l'indice mitotico è elevato.

Variante: carcinoma a piccole cellule combinato: carcinoma a piccole cellule combinato con una componente addizionale che può essere rappresentata da qualsiasi istotipo non a piccole cellule, più frequentemente adenocarcinoma, carcinoma a cellule squamose, carcinoma a grandi cellule.

Adenocarcinoma: tumore epiteliale maligno con differenziazione ghiandolare o con produzione di muco caratterizzato da pattern di crescita acinare, papillare, bronchioloalveolare, solido con produzione di muco o dalla commistione dei diversi quadri architetturali.

Sottotipi:

- adenocarcinoma di tipo misto;
- adenocarcinoma acinare;
- adenocarcinoma papillare;
- carcinoma bronchioloalveolare
 - non mucinoso;
 - mucinoso;
 - misto (mucinoso e non mucinoso);
- adenocarcinoma solido con produzione di mucine
 - adenocarcinoma fetale;
 - carcinoma ("colloide") mucinoso;
 - cistoadenocarcinoma mucinoso;
 - adenocarcinoma a cellule ad anello con castone;
 - adenocarcinoma a cellule chiare.

Carcinoma a grandi cellule: carcinoma non a piccole cellule indifferenziato privo dei caratteri citologici ed architetturali del carcinoma a piccole cellule, e privo di alcuna differenziazione ghiandolare o squamosa.

Sottogruppi:

- carcinoma neuroendocrino a grandi cellule
 - carcinoma neuroendocrino a grandi cellule combinato;
- carcinoma basaloide;
- carcinoma simil linfoepitelioma;
- carcinoma a cellule chiare;
- carcinoma a grandi cellule con fenotipo rabdoide.

Carcinoma adenosquamoso: carcinoma nel quale coesistono entrambe le componenti di carcinoma a cellule squamose e di adenocarcinoma, ciascuna delle quali deve rappresentare almeno il 10% della neoplasia.

Carcinoma sarcomatoide: carcinoma non a piccole cellule, poco differenziato, nel cui contesto si identifica una componente a differenziazione sarcomatosa o simil-sarcomatosa (a cellule fusate e/o giganti).

Attualmente si riconoscono 5 sottogruppi:

- carcinoma pleomorfo;

- carcinoma a cellule fusate;
- carcinoma a cellule giganti;
- carcinosarcoma;
- blastoma polmonare.

Carcinoide: tumore caratterizzato da patterns di crescita che suggeriscono una differenziazione neuroendocrina (organoide, trabecolare, insulare, a palizzata, con pseudo-rosette, ecc.). Le cellule neoplastiche mostrano aspetti citologici uniformi, con citoplasma finemente granuloso e nucleo con cromatina finemente granulosa. Si definisce “tipico” il tumore carcinoide con meno di 2 mitosi per 2 m² e privo di necrosi; “atipico” quando il numero delle mitosi è compreso fra 2 e 10 per 2 m² e/o in presenza di foci di necrosi:

- carcinoide tipico;
- carcinoide atipico.

Tumori delle ghiandole salivari:

- carcinoma mucoepidermoide;
- carcinoma adenoideo-cistico;
- carcinoma epiteliale-mioepiteliale.

Lesioni pre-invasive:

- carcinoma a cellule squamose in situ;
- iperplasia adenomatosa atipica;
- iperplasia diffusa idiopatica delle cellule neuroendocrine;

3.6.2 Grading istologico (G) (AJCC, Cancer Staging Manual, sixth ed., 2002)

Nei carcinomi polmonari il grading istologico si applica solo ai carcinomi a cellule squamose e agli adenocarcinomi. Il carcinoma a piccole cellule, i carcinomi a grandi cellule ed i carcinomi sarcomatoidi sono indifferenziati per definizione.

- GX** Il grado non è valutabile
- G1** Ben differenziato
- G2** Moderatamente differenziato
- G3** Poco differenziato
- G4** Indifferenziato

3.6.3 Staging patologico del carcinoma polmonare non a piccole cellule (NSCLC)

(AJCC, Cancer Staging Manual, sixth ed., 2002)

Tumore primitivo (T)	TX	Tumore primitivo non accertabile oppure tumore accertato con esame citologico dell'espettorato o del broncolavaggio positivi per la presenza di cellule maligne ma non visualizzato da metodiche radiologiche o da broncoscopia
	T0	Tumore primitivo non evidenziabile
	Tis	Carcinoma in situ
	T1	Tumore con dimensione maggiore ≤ 3 cm circondato da parenchima polmonare o da pleura viscerale, senza invasività, dimostrata broncoscopicamente, in sede più prossimale al bronco lobare (es. non al bronco principale) ^a
	T2	Tumore con le seguenti caratteristiche dimensionali e di diffusione: <ul style="list-style-type: none"> • dimensione maggiore > 3 cm • coinvolge il bronco principale, a distanza di 2 cm o più dalla carena • invade la pleura viscerale • associato ad atelettasia e/o polmonite che si estende alla regione ilare senza coinvolgere l'intero polmone
	T3	Tumore di qualsiasi dimensione che invade direttamente una delle seguenti strutture: parete toracica, diaframma, pleura mediastinica, pericardio parietale; oppure un tumore del bronco principale che dista dalla carena meno di 2 cm senza coinvolgerla; o tumore associato ad atelettasia o polmonite di un intero polmone
	T4	Tumore di qualsiasi dimensione che invade una delle seguenti strutture: mediastino, cuore, grandi vasi, trachea, esofago, corpi vertebrali, carena; noduli tumorali separati nello stesso lobo; tumore associato a versamento pleurico maligno ^b
Linfonodi regionali (N)	NX	Linfonodi regionali non valutabili
	N0	Assenza di metastasi linfonodale
	N1	Metastasi ai linfonodi peri-bronchiali omolaterali e/o ilari omolaterali e/o intra-parenchimali, compreso l'interessamento linfonodale per estensione diretta del tumore
	N2	Metastasi ai linfonodi mediastinici omolaterali e/o sub-carenali
	N3	Metastasi ai linfonodi mediastinici controlaterali e/o ilari controlaterali, scaleni omolaterali e/o controlaterali, sopraclavicolari
Metastasi a distanza (M)	MX	Metastasi a distanza non valutabili
	M0	Assenza di metastasi a distanza
	M1	Presenza di metastasi a distanza; nodulo/i tumorali separati in un lobo diverso (omolaterale o controlaterale)

^a la rara forma tumorale a diffusione superficiale di qualsiasi dimensione con componente invasiva limitata alla parete bronchiale che può estendersi prossimalmente al bronco principale, viene classificata come T1.

^b la maggior parte dei versamenti pleurici associati a carcinoma polmonare è neoplastica. Nonostante ciò in alcuni pazienti l'esame citologico, ripetuto più volte, del versamento pleurico risulta negativo per neoplasia; il versamento non è emorragico e non rappresenta un essudato. Quando questi elementi insieme alla valutazione clinica escludono un versamento neoplastico, il tumore dovrebbe essere classificato come T1, T2 o T3.

3.6.4 Classificazione in stadi

(AJCC, Cancer Staging Manual, sixth ed., 2002)

Carcinoma occulto	TX	N0	M0
Stadio 0	Tis	N0	M0
Stadio IA	T1	N0	M0
Stadio IB	T2	N0	M0
Stadio IIA	T1	N1	M0
Stadio IIB	T2	N1	M0
	T3	N0	M0
Stadio IIIA	T1, T2	N2	M0
	T3	N1, N2	
Stadio IIIB	Qualsiasi T	N3	M0
	T4	Qualsiasi N	
Stadio IV	Qualsiasi T	Qualsiasi N	M1

Tumore residuo (R) (AJCC, Cancer Staging Manual, sixth ed., 2002)

- RX** La presenza di tumore residuo non è valutabile
R0 Assenza di tumore residuo
R1 Tumore residuo rilevato microscopicamente
R2 Tumore residuo rilevato macroscopicamente

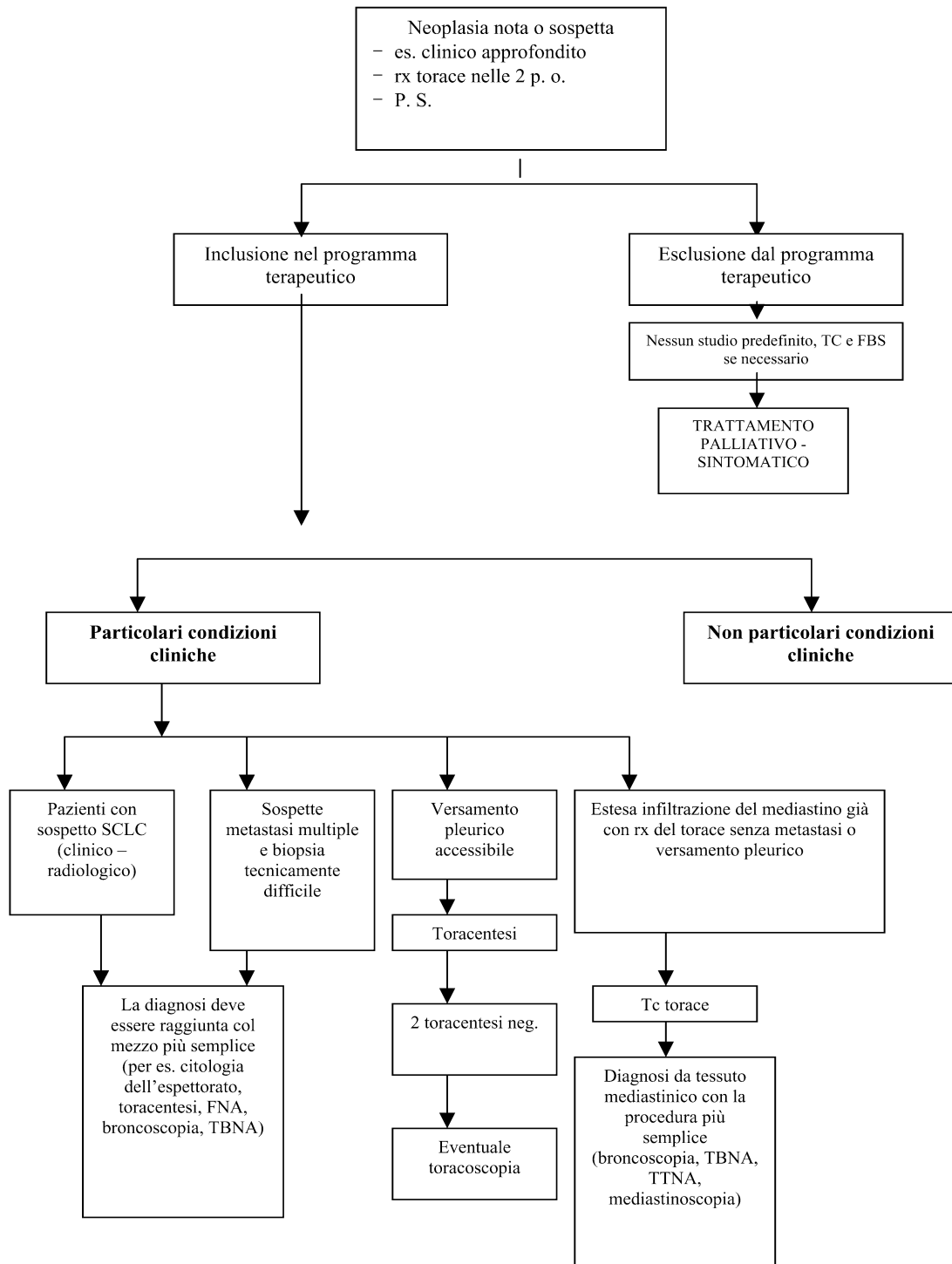
3.6.5 Stadiazione del carcinoma a piccole cellule (SCLC) (WHO, 2004)

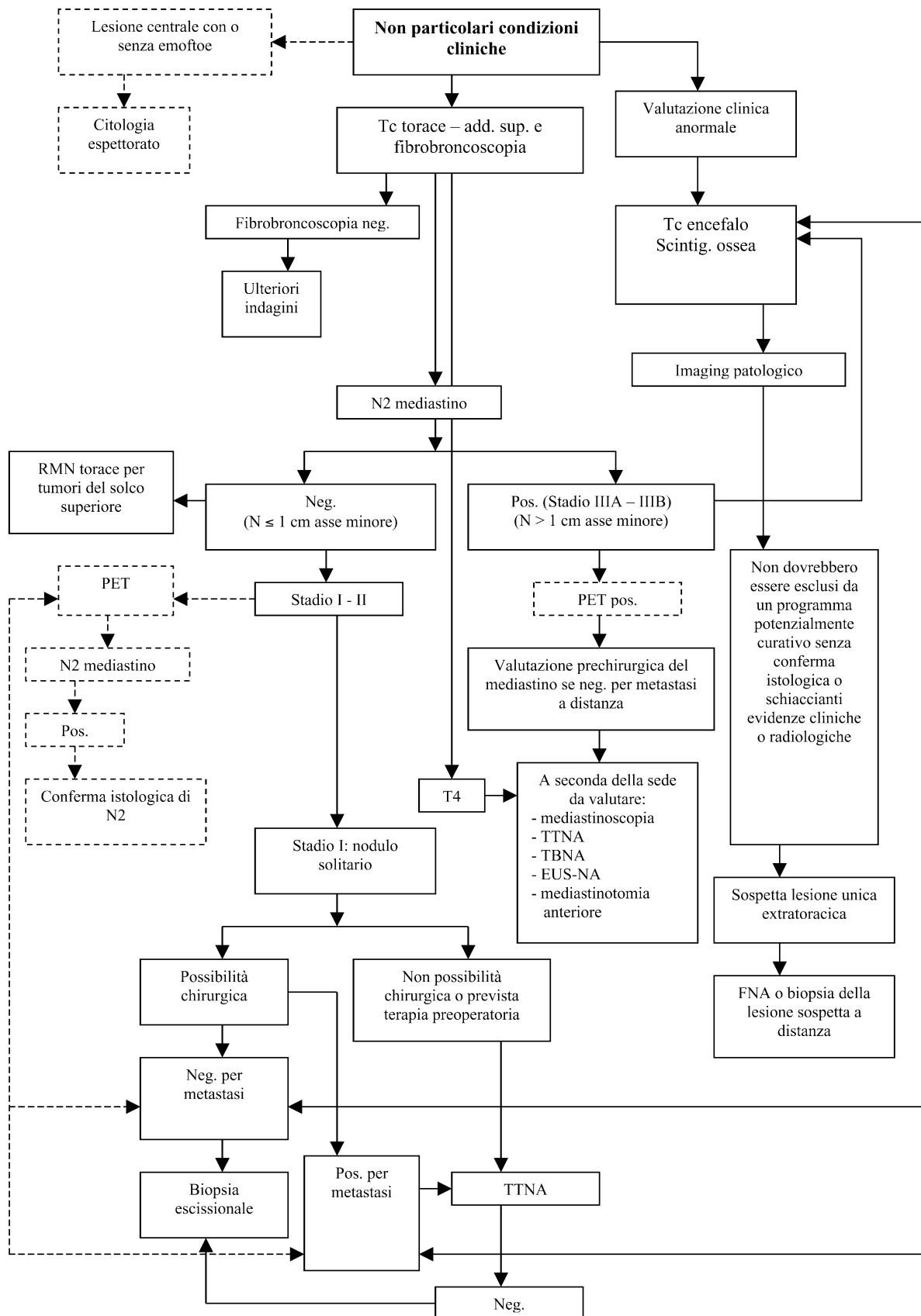
Lo staging secondo i parametri TNM non viene utilizzato per il carcinoma a piccole cellule in quanto non ha un sicuro valore prognostico predittivo. Attualmente si considerano due stadi di malattia:

Malattia limitata: malattia limitata ad un emitorace con metastasi ai linfonodi regionali inclusi i linfonodi ilari omolaterali e controlaterali, i linfonodi mediastinici omolaterali e controlaterali, i linfonodi sopraclaveari omolaterali e controlaterali, e con versamento pleurico omolaterale (indipendentemente dalla citologia). Questa situazione equivale agli Stadi I-III del sistema TNM.

Malattia estesa: per tutti quei pazienti con presenza di malattia in sedi più distanti a quelle sopra indicate, equivalente allo Stadio IV del sistema TNM.

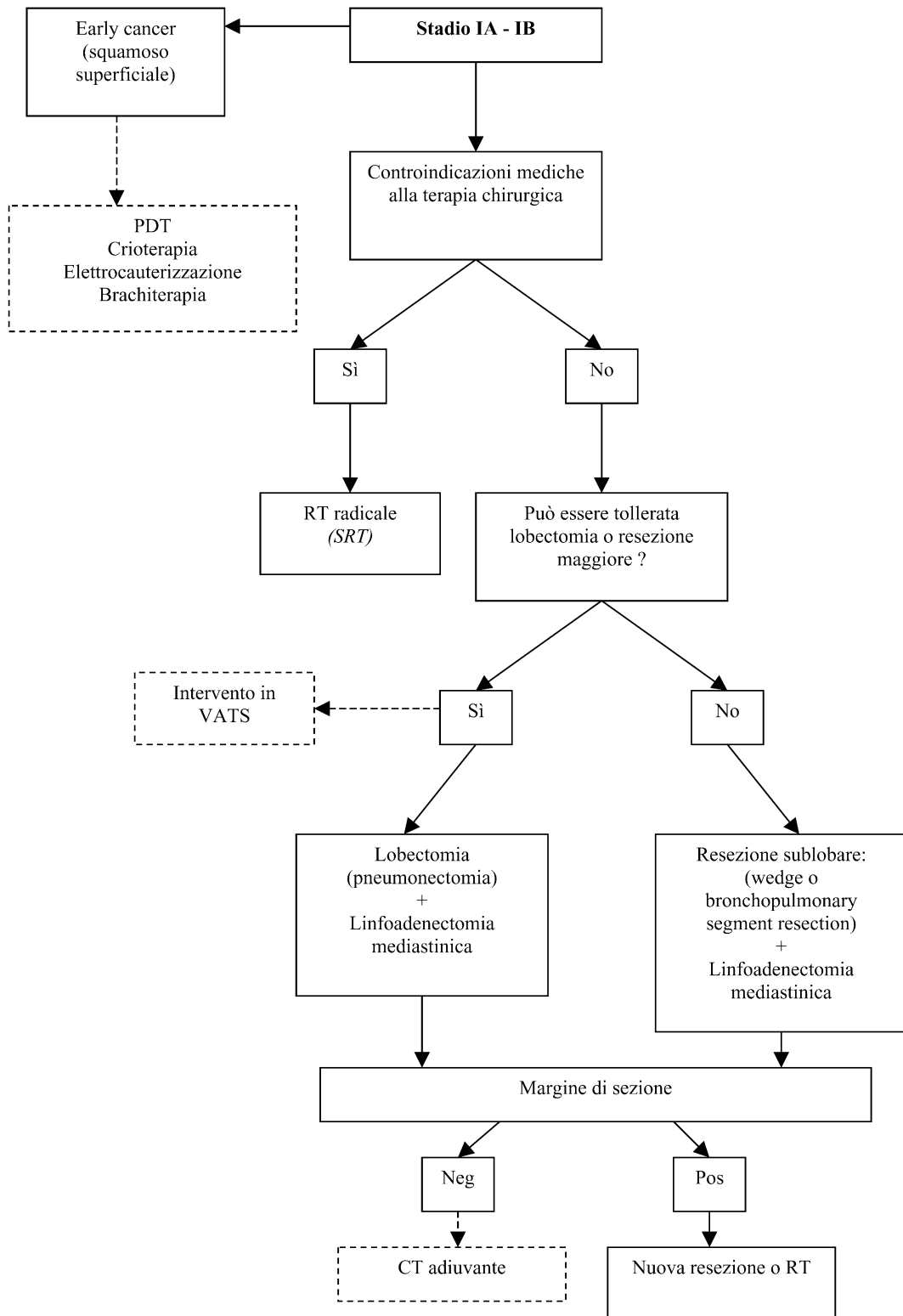
3.6.6 Algoritmo diagnostico e di stadiazione



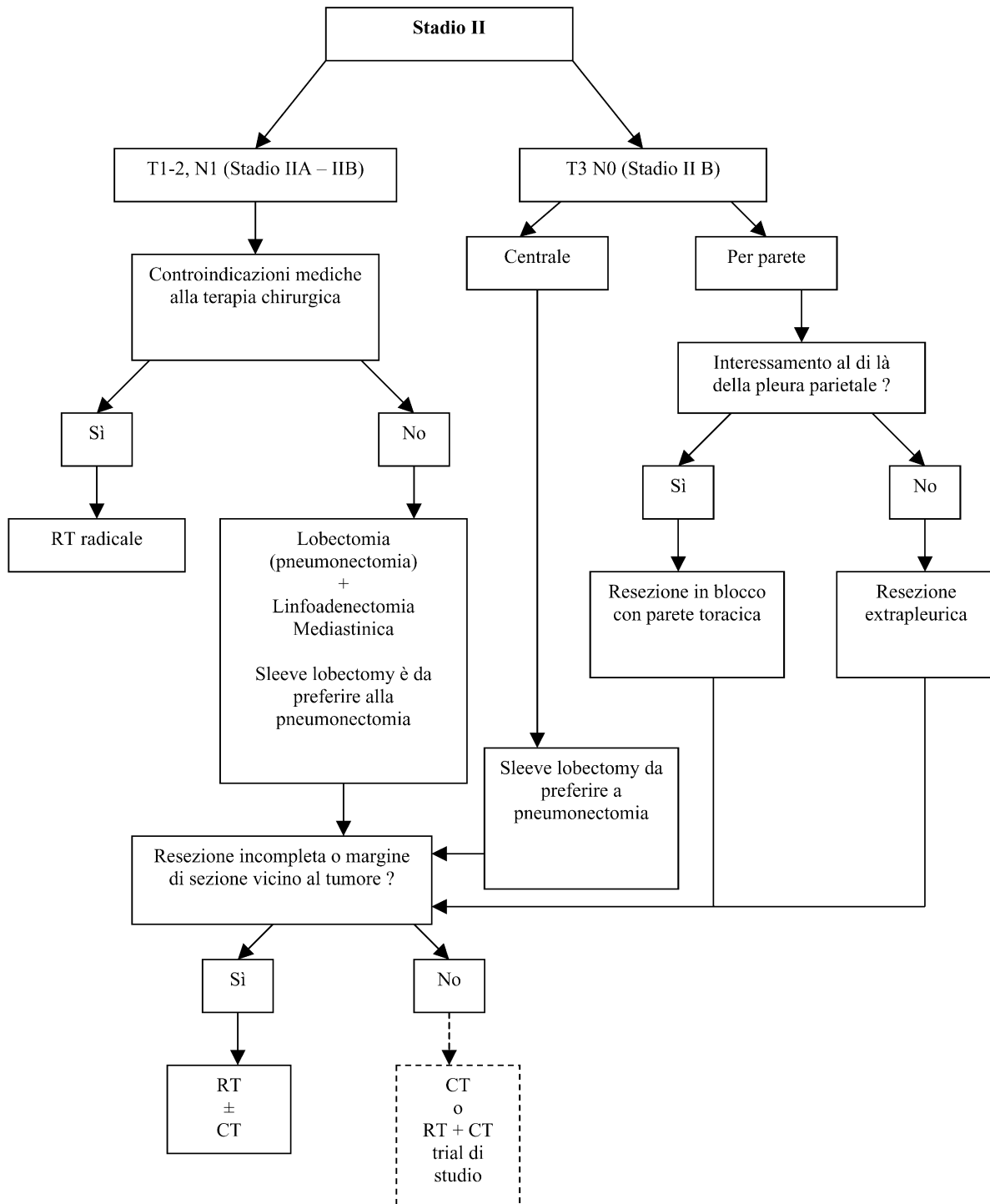


3.6.7 Algoritmi terapeutici

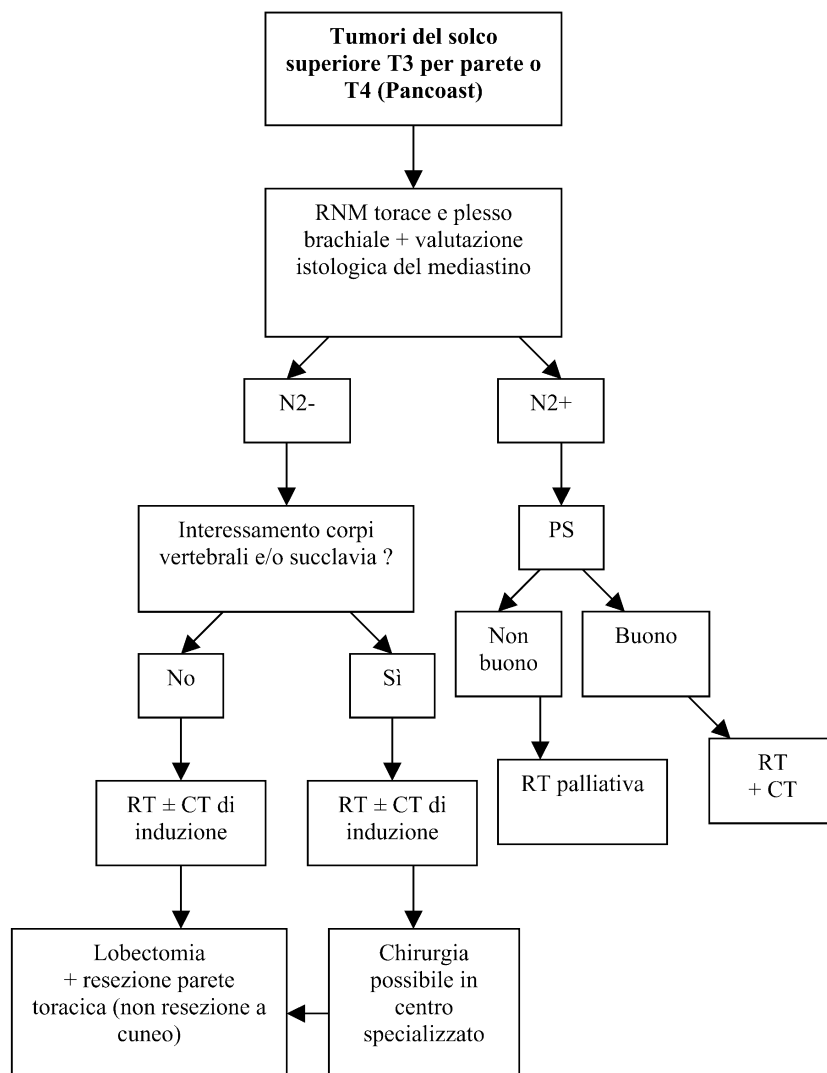
TERAPIA DELLO STADIO IA – IB NSCLC



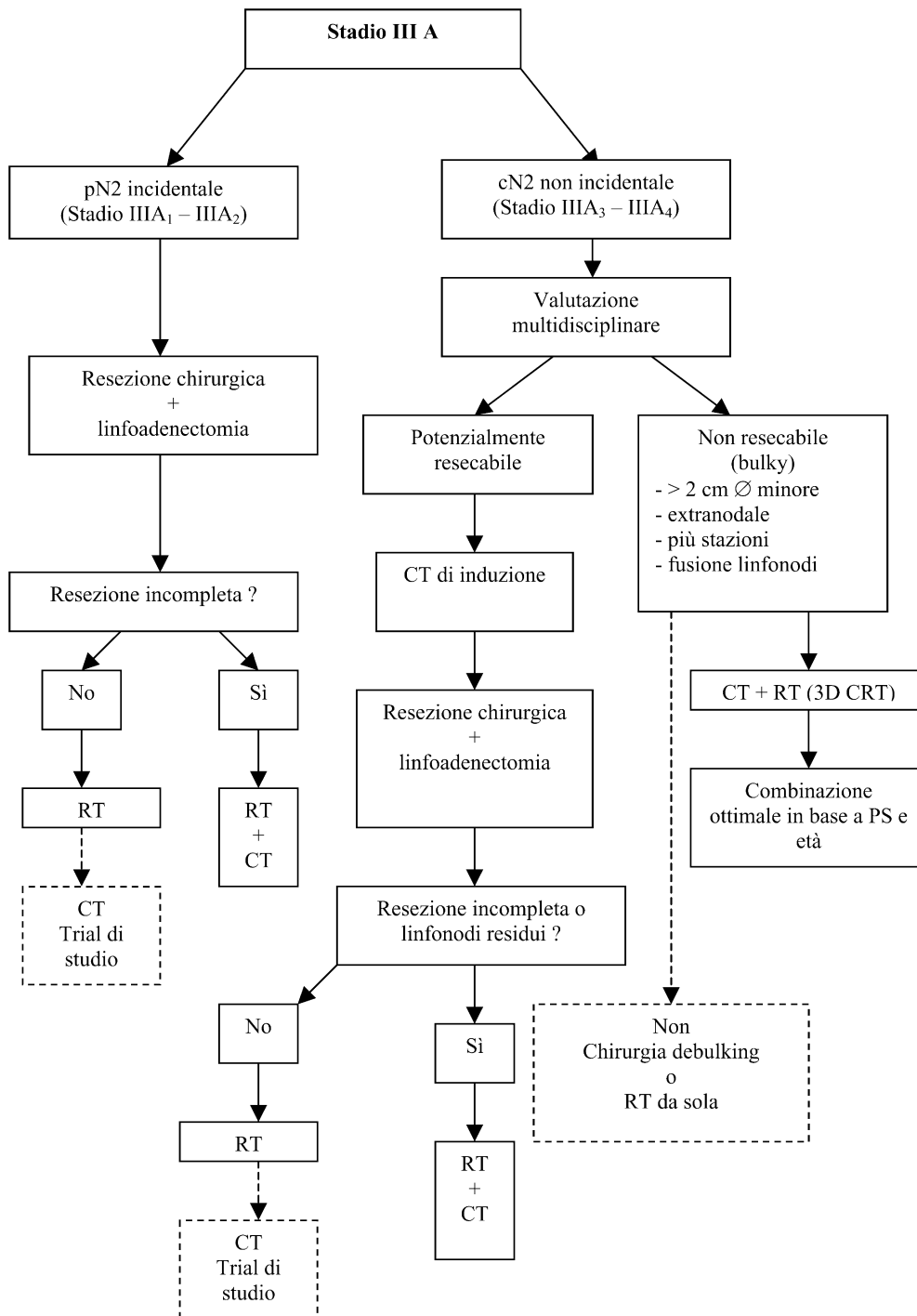
STADIO II NSCLC



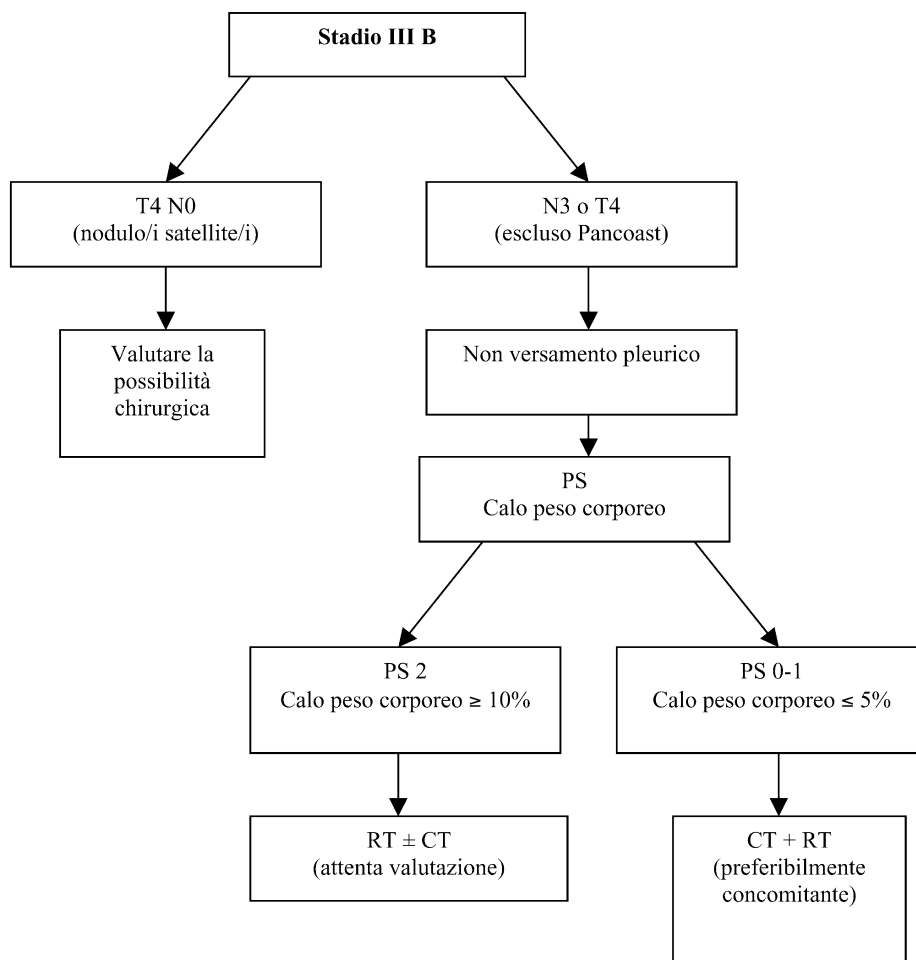
TUMORI DEL SOLCO SUPERIORE (DI PANCOAST)



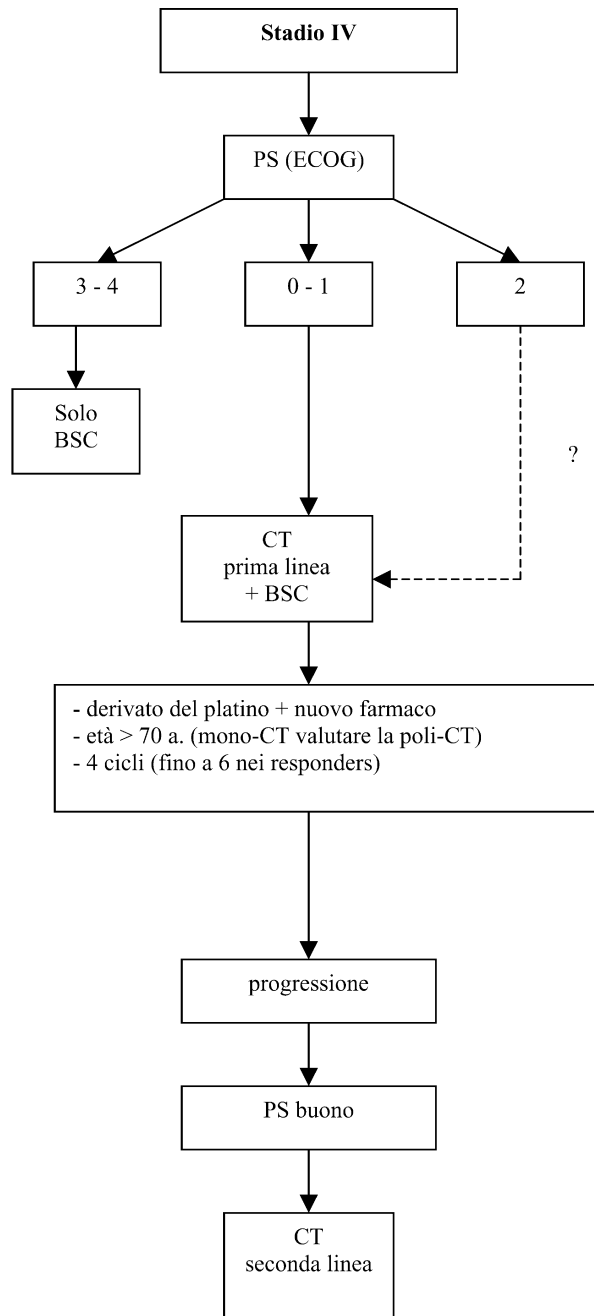
STADIO III A NSCLC



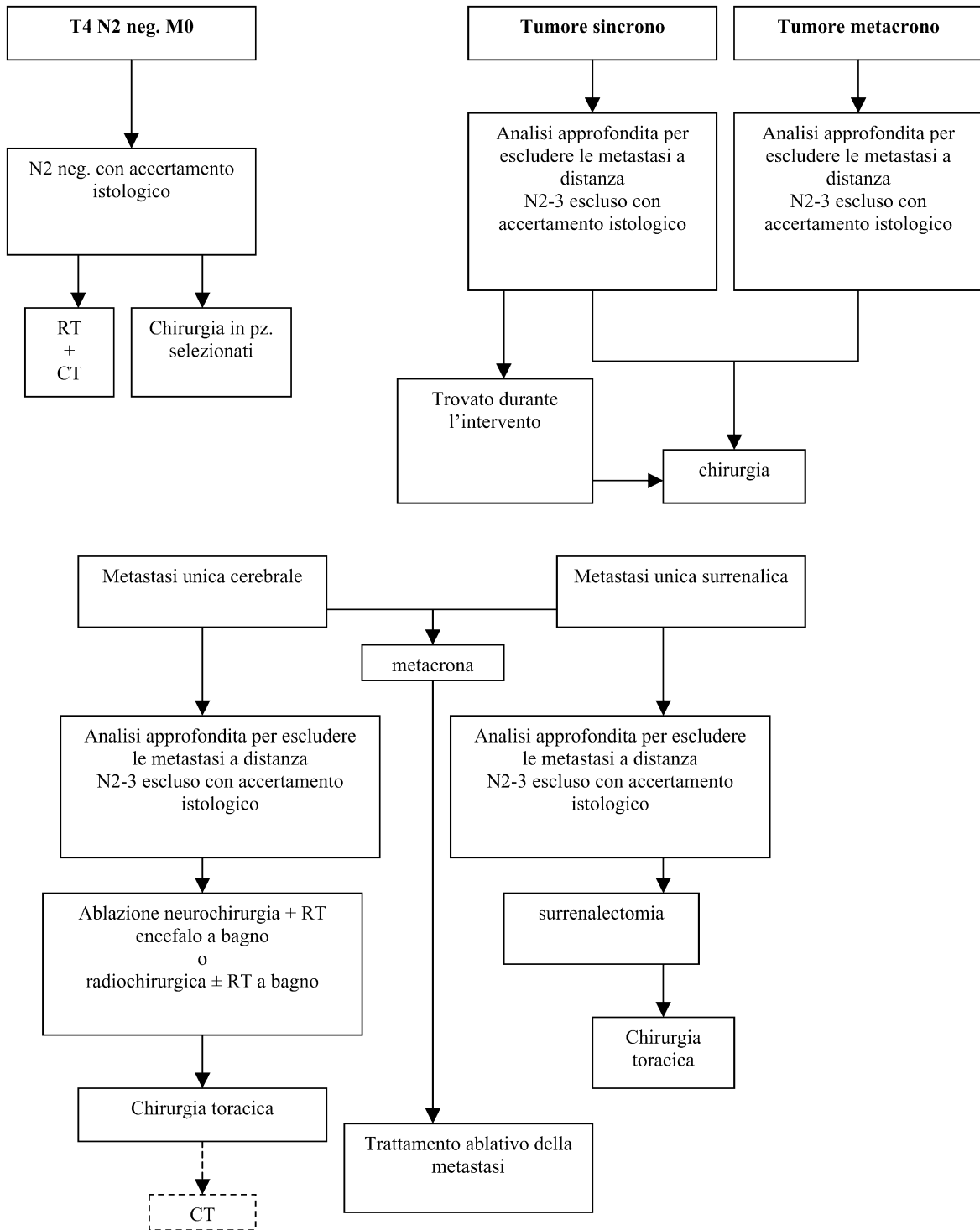
STADIO IIIB NSCLC



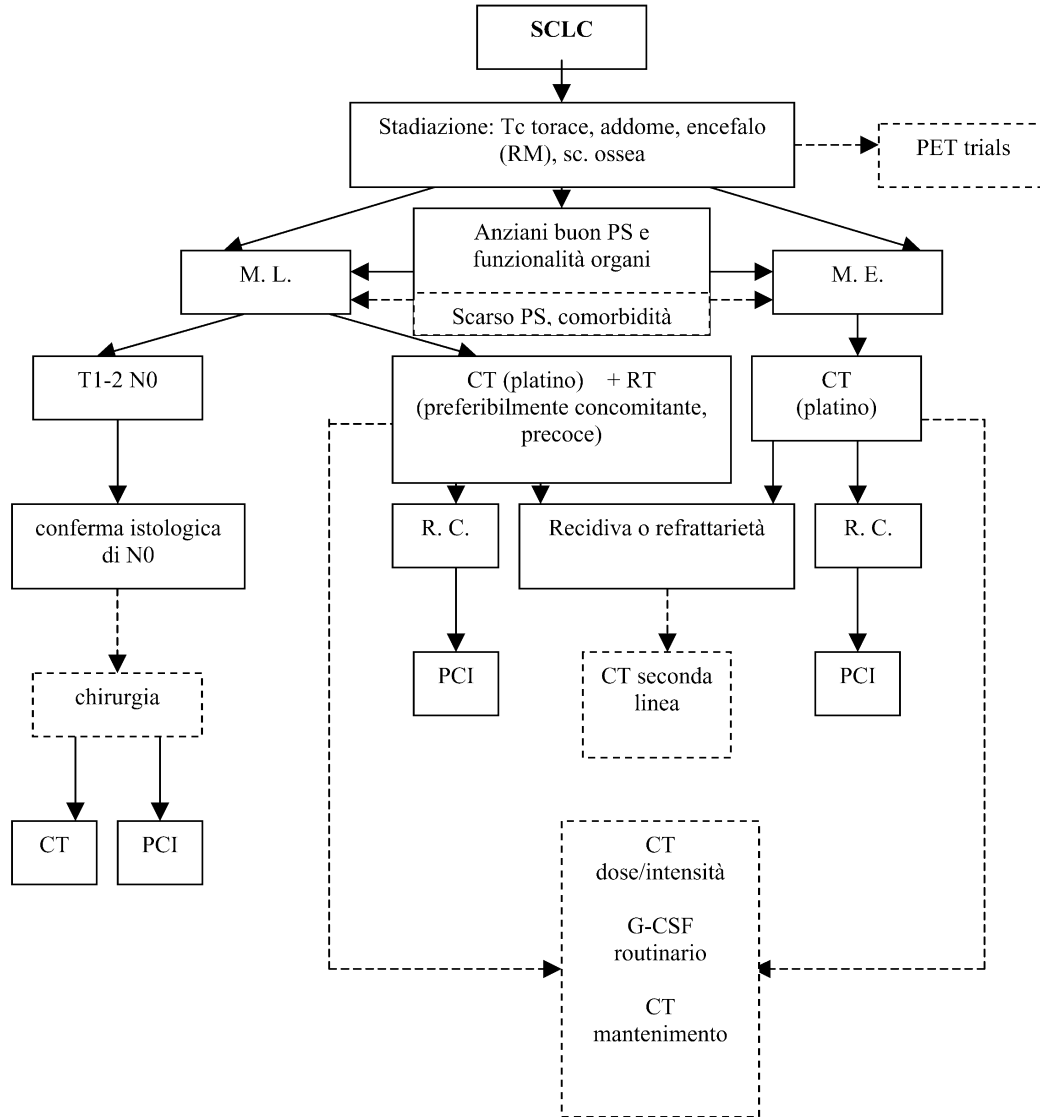
STADIO IV



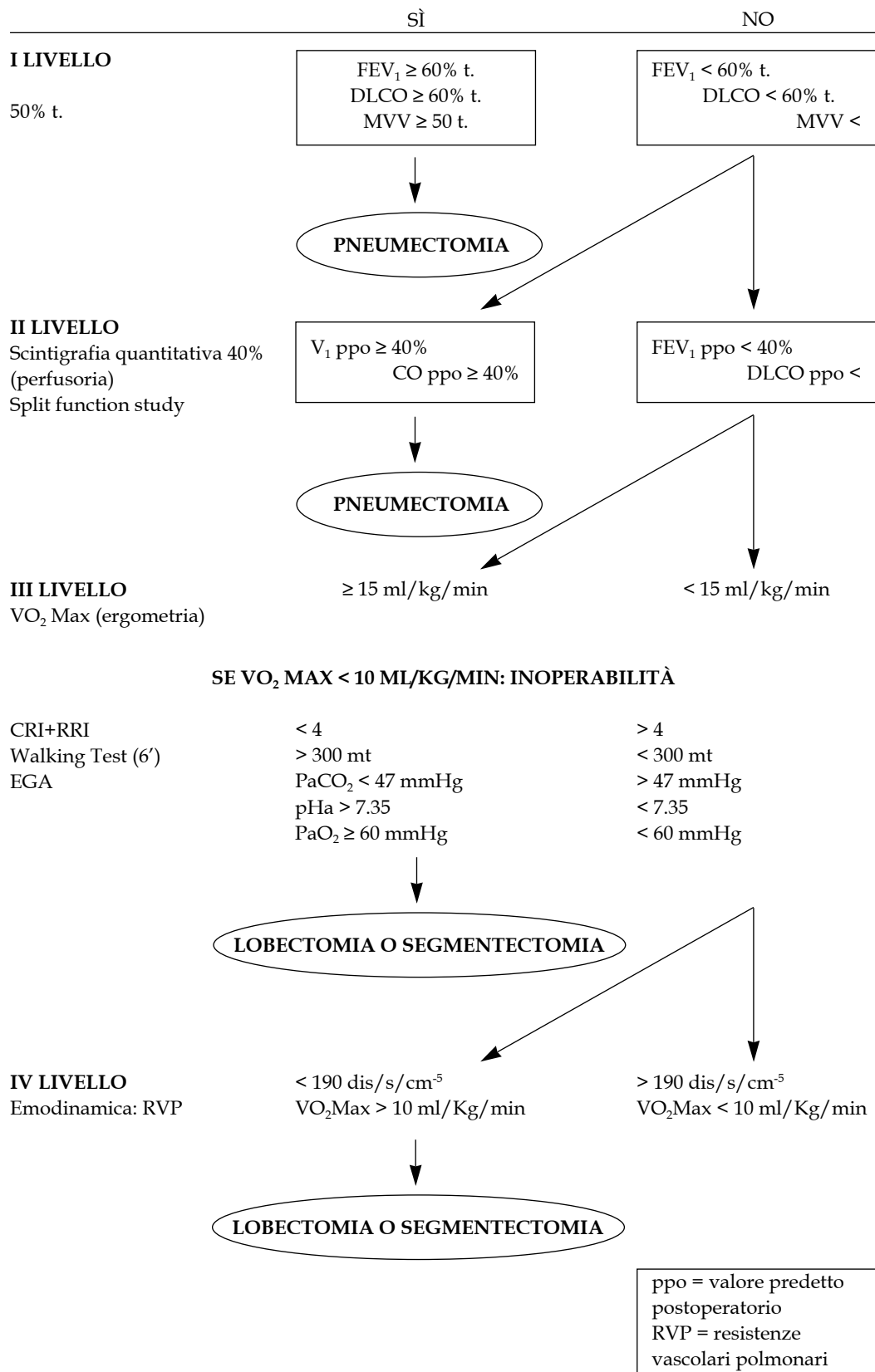
TERAPIE PARTICOLARI



GESTIONE DEL SCLC



3.6.8 Algoritmo decisionale nella resezione polmonare



Indice di Rischio Cardiaco (CRI)

Variabile	Punteggio
Insufficienza cardiaca congestizia (S3 o turgore delle giugulari o LVEF < 40%)	11
Infarto miocardico negli ultimi 6 mesi	10
PVCs (Premature Ventricular Contractions) min > 5 (ECG preoperatorio)	7
Aritmia cardiaca o PACs (Premature Atrial Contractions) all'ECG preoperatorio	7
Età > 70 anni	5
Stenosi valvolare aortica	3
Condizioni generali scadenti	3

CRI = 1 (0-5 punti), 2 (6-12 punti), 3 (12-25 punti), 4 (> 25 punti).

Indice di Rischio Respiratorio (RRI)

Variabile	Punteggio
Obesità (BMI > 27 kg/m ²)	1
Fumo di sigaretta nelle 8 settimane prima dell'intervento	1
Sibili e ronchi diffusi nei 5 giorni prima dell'intervento	1
Tosse produttiva nei 5 giorni prima dell'intervento	1
FEV ₁ /FVC < 70%	1
PaCO ₂ > 45 mmHg	1

RRI = (0-6); CRI+RRI = (1-10).

3.6.9 Livelli di evidenza nell'algoritmo diagnostico e di stadiazione

Inquadramento diagnostico generale

Inquadramento diagnostico generale	Raccomandazioni	Livello di evidenza	Grado delle raccomandazioni
Pazienti con sospetto SCLC (clinico - radiologico)	La diagnosi deve essere raggiunta col mezzo più semplice (per es. citologia dell'espettorato, toracentesi, FNA, broncoscopia, TBNA)	III	B
Pazienti con sospetta neoplasia polmonare con versamento pleurico	Primo esame da eseguire è la toracentesi	III	B
Paziente con versamento pleurico accessibile con citologia negativa (dopo almeno due toracentesi)	Dovrebbe essere eseguita la toracoscopia	III	B
Paziente con sospetta neoplasia polmonare e lesione unica extratoracica sospetta per metastasi	FNA o biopsia della lesione sospetta a distanza	III	B
Paziente con sospetta neoplasia polmonare e con lesioni multiple sospette metastatiche, ma con biopsia tecnicamente difficile	La diagnosi deve essere raggiunta col mezzo più semplice (per es. citologia dell'espettorato, broncoscopia, TTNA)	V	C
Paziente con sospetta neoplasia polmonare senza metastasi a distanza o versamento pleurico con estesa infiltrazione del mediastino a Rx torace	Diagnosi da tessuto mediastinico con la procedura più semplice (broncoscopia, TBNA, TTNA, mediastinoscopia)	III	B
Diagnosi del tumore primitivo			
Paziente con lesione centrale con o senza emoftoe	La citologia dell'espettorato è il primo passo (con esame di almeno 3 campioni)	III	B
Paziente con lesione periferica sospetta per neoplasia polmonare	La citologia dell'espettorato può confermare la diagnosi, ma se negativa devono essere eseguite ulteriori indagini sulla lesione periferica	III	B
Paziente con lesione centrale	Broncoscopia (1) è la via più sensibile per confermare la diagnosi di neoplasia maligna	III	B
Paziente con lesione centrale sospetta per neoplasia	Ulteriori indagini per escludere la neoplasia devono sempre seguire una broncoscopia negativa	III	B
Paziente con lesione periferica (< 2 cm)	Broncoscopia ha una bassa sensibilità; una broncoscopia negativa richiede sempre ulteriori indagini per la lesione periferica	I	A
Paziente con lesione periferica sospetta	TTNA ha maggiore sensibilità della broncoscopia; è la procedura di scelta per confermare la diagnosi nei pazienti nei quali sia indicata (pazienti nei quali si programma terapia preoperatoria o nei quali non è possibile la chirurgia)	I	A
Pazienti con lesione periferica sospetta e con TTNA non specifica	Ulteriori indagini per la lesione periferica, visto l'elevato tasso di FN con TTNA	I	A
Paziente con nodulo polmonare solitario, anche solo moderatamente sospetto per neoplasia polmonare, che sembra essere una malattia limitata (TC o PET negativa per mediastino) e che sia un candidato chirurgico	TTNA non ha ruolo almeno che non serva per programmare una terapia preoperatoria. Dovrebbe essere eseguita biopsia escissionale e successiva lobectomia se è confermata neoplasia maligna	I	B
Paziente con neoplasia polmonare	La diagnosi citologica di NSCLC (espettorato, TTNA, prelievi broncoscopici) è affidabile per istotipo	I	B
Paziente con presentazione o decorso clinico non compatibile per SCLC	Deve essere considerata la possibilità di erronea diagnosi citologica di SCLC; è consigliabile ulteriore indagine per arrivare a istotipo di certezza	I	A

NOTE INQUADRAMENTO DIAGNOSTICO GENERALE

1. L'endoscopic ultrasound-guided needle aspiration (EUS-NA) è particolarmente utile per accedere ai linfonodi del legamento polmonare, sotto-carenali, ai linfonodi della finestra aorto-polmonare adiacenti all'esofago. È riportata una sensibilità dell'88% con una specificità del 91%, ma ha FN nel 23%.
2. La transbronchial needle aspiration (TBNA) è più spesso utilizzata per accedere a linfonodi e masse paratracheali e parabranchiali; ha una sensibilità del 76% e specificità del 96% in mani esperte; la resa è minore nei linfonodi di piccole dimensione e quando non si ha un'estensione diretta al mediastino.
3. La mediastinoscopia rappresenta il "gold standard" per la stadiazione dei linfonodi mediastinici; può essere utilizzata per accedere a tutti i linfonodi paratracheali, pretracheali e sottocarenali anteriori, ma non i sottocarenali posteriori, gli inferiori mediastinici, i linfonodi della finestra aorto-polmonare e i mediastinici anteriori. Sensibilità media dell'80-85% e specificità del 100%.
4. Nei pazienti con neoplasia del LSS la mediastinotomia anteriore ha una sensibilità dell'87% e una specificità del 100%.

Stadiazione non invasiva

Stadiazione non invasiva	Raccomandazioni	Livello di evidenza	Grado delle raccomandazioni
Paziente con neoplasia polmonare nota o sospetta che è eleggibile per la terapia	TC torace	III	B
Paziente con linfonodi del mediastino alla TC (> 1 cm nell'asse minore)	Ulteriore valutazione del mediastino prima della terapia chirurgica (1)	III	B
Candidati alla chirurgia	Pet total-body (2), se disponibile, per valutare il mediastino	III	B
Pazienti con PET patologica (3)	Ulteriore valutazione del mediastino con esame istologico dei linfonodi (mediastinoscopia e/o TBNA) prima della resezione chirurgica	III	B
Pazienti con NSCLC che devono essere sottoposti a intervento chirurgico	RMN del torace non (4) deve essere eseguita per la stadiazione del mediastino, ma per neoplasie del solco superiore per la valutazione del plesso brachiale e per la valutazione dell'invasione dei corpi vertebrali	III	B
Paziente con neoplasia nota o sospetta	Valutazione clinica approfondita (sintomi riferiti nell'anamnesi, segni riscontrati all'e.o., esami di laboratorio: ematocrito, F.A., transaminasi, calcemia)	I	A
Pazienti con valutazione clinica anormale	Imaging delle metastasi extratoraciche; sintomi sede-specifici richiedono specifiche indagini con lo studio più appropriato (per es. TC encefalo, TC addome, scintigrafia ossea (5))	I	A
Pazienti con Stadío clinico I o II e con valutazione clinica normale	Non è richiesto imaging delle metastasi extratoraciche	I	A
Pazienti con Stadío clinico IIIA o IIIB e con valutazione clinica normale	Imaging di routine delle metastasi extratoraciche (TC encefalo, TC addome, scintigrafia ossea)	V	C
Pazienti con imaging anormale	Non dovrebbero essere esclusi da un programma potenzialmente curativo senza conferma istologica o schiacciante evidenze cliniche o radiologiche	I	A

NOTE STADIAZIONE NON INVASIVA

1. Una revisione di 20 studi ha stabilito che la TC standard ha una sensibilità complessiva del 57% e una specificità complessiva dell'82% per la stadiazione del mediastino.
2. Valutazione dei noduli polmonari solitari > 1 cm con FDG-PET: una metanalisi ha determinato una sensibilità media del 97% e una specificità media del 78% nell'identificare una malignità; una sensibilità del 96% e una specificità dell'88% nell'identificare una lesione benigna; la FDG-PET non è affidabile per lesioni < 1 cm avendo una risoluzione spaziale di 7-8 mm. La PET in aggiunta all'inquadramento convenzionale dei pazienti asintomatici rivela metastasi a distanza nel 10-15%; al di là del costo della PET, l'aggiunta della PET riduce i costi (trial PLUS) per paziente, perché si riducono gli interventi chirurgici "futili" in un ulteriore 20% dei casi.
3. Una revisione di 18 studi della PET utilizzata per la stadiazione del mediastino ha identificato una sensibilità complessiva dell'84% e una specificità dell'89%.

4. Un solo studio ha valutato l'accuratezza della RMN nella stadiazione del mediastino (con enhancement con gadolinio: sensibilità 100%, specificità 91%, senza enhancement con gadolinio: sensibilità 63%, specificità 100%).
5. La scintigrafia ossea rimane l'indagine preferita per la ricerca delle metastasi ossee, anche se studi recenti affermano che la PET potrebbe sostituire la scintigrafia ossea.

Stadiazione invasiva

Stadiazione invasiva	Raccomandazioni	Livello di evidenza	Grado delle raccomandazioni
Paziente con estesa infiltrazione neoplastica del mediastino (T4 o coinvolgimento diretto dei linfonodi che non possono essere più identificati)	TTNA e EUS-NA (1) sono procedure di scelta per l'alta sensibilità (90%) e la bassa morbilità (pazienti ambulatoriali)	III	B
	TBNA (2) è un'alternativa per interessamento mediastinico localizzato in modo appropriato, ma con minore sensibilità (75%) e risultati a volte FP	III	B
	Mediastinoscopia meno utile per la più elevata morbilità rispetto alle altre procedure	III	B
Pazienti con NSCLC sospetto che hanno linfonodi mediastinici di aumentato volume alla TC e non hanno evidenza di metastasi a distanza	Mediastinoscopia (3) è la procedura invasiva di scelta (per gli elevati falsi positivi della TC); questo per la sua capacità di studiare il maggior numero di linfonodi con presunto basso grado di FP, basso grado di FN (10%) e bassa morbilità (2%)	III	B
	TBNA, TTNA e EUS-NA sono alternative con minor approfondita stadiazione per la difficoltà di raggiungere le stazioni linfonodali e il maggior tasso di falsi negativi	III	B
- per il sottogruppo di pazienti con neoplasia del LSS	Mediastinotomia anteriore (procedura di Chamberlain), mediastinoscopia cervicale estesa, EUS-NA e toracoscopia sono di scelta per la diagnosi dei linfonodi della finestra aorto-polmonare se non sono interessate altre stazioni linfonodali	III	B
Pazienti con NSCLC sospetto, che non hanno evidenza di metastasi a distanza e linfonodi normali alla TC, ma nei quali è raccomandata la stadiazione invasiva del mediastino (a causa dell'elevato tasso di FN alla TC)	Mediastinoscopia è la procedura invasiva di scelta (per gli elevati falsi positivi della TC); questo per la sua capacità di studiare il maggior numero di linfonodi con presunto basso grado di FP, basso grado di FN (10%) e bassa morbilità (2%)	III	B
	TBNA, TTNA, EUS-NA non sono raccomandate per l'alto tasso di FN	III	D
- per il sottogruppo di pazienti con neoplasia del LSS	Mediastinotomia anteriore (procedura di Chamberlain) (4), mediastinoscopia cervicale estesa, EUS-NA e toracoscopia sono di scelta per la diagnosi dei linfonodi della finestra aorto-polmonare se non sono interessate altre stazioni linfonodali	III	B
Pazienti con PET positiva nel mediastino	Si dovrebbe avere una conferma istologica dei linfonodi con procedura invasiva con elevato tasso di sensibilità e basso tasso di FN. La mediastinoscopia rappresenta la procedura migliore	III	B
Pazienti con PET negativa al mediastino, nei quali la conferma di assenza di interessamento mediastinico è ritenuta desiderabile	Mediastinoscopia è ritenuta generalmente il test migliore	V	C
Paziente con nodulo polmonare solitario, anche solo moderatamente sospetto per neoplasia polmonare, che sembra essere una malattia early-stage (TC o PET negativa per mediastino) e che sia un candidato chirurgico	Biopsia escissionale e successiva lobectomia se è confermata neoplasia maligna	V	C

NOTE STADIAZIONE INVASIVA

1. L'endoscopic ultrasound-guided needle aspiration (EUS-NA) è particolarmente utile per accedere ai linfonodi del legamento polmonare, sotto-carenali, ai linfonodi della finestra aorto-polmonare adiacenti all'esofago. È riportata una sensibilità dell'88% con una specificità del 91%, ma ha FN nel 23%.
2. La transbronchial needle aspiration (TBNA) è più spesso utilizzata per accedere a linfonodi e masse paratracheali e parabranchiali; ha una sensibilità del 76% e specificità del 96% in mani esperte; la resa è minore nei linfonodi di piccole dimensioni e quando non si ha un'estensione diretta al mediastino.
3. La mediastinoscopia rappresenta il "gold standard" per la stadiazione dei linfonodi mediastinici; può essere utilizzata per accedere a tutti i linfonodi paratracheali, pretracheali e sottocarenali anteriori, ma non i sottocarenali posteriori, gli inferiori mediastinici, i linfonodi della finestra aorto-polmonare e i mediastinici anteriori. Sensibilità media dell'80-85% e specificità del 100%.
4. Nei pazienti con neoplasia del LSS la mediastinotomia anteriore ha una sensibilità dell'87% e una specificità del 100%.

Stadiazione del SCLC

Stadiazione	Raccomandazioni	Livello di evidenza	Grado delle raccomandazioni
Stadiazione	In tutti i pazienti va eseguita anamnesi, esame obiettivo, es. ematochimici TC torace e addome, TC o RNM encefalo, scintigrafia ossea	I	A
Stadiazione	La PET non è raccomandata al di fuori di trial clinici	III	D

3.6.10 Livelli di evidenza negli algoritmi terapeutici

SCELTE TERAPEUTICHE PER STADIO

Early cancer

Terapia	Raccomandazioni	Livello di evidenza	Grado delle raccomandazioni
Early cancer	Per i pazienti con early cancer squamoso superficiale, che non sono candidati chirurgici, può essere proposta la PDT	IV	B
Early cancer	Per i pazienti con early cancer squamoso superficiale, che sono candidati chirurgici, l'uso della PDT è promettente, ma è necessaria più esperienza per confrontare la PDT con la chirurgia	V	E
Early cancer	Per i pazienti con early cancer squamoso superficiale, l'elettrocauterizzazione può rappresentare un'alternativa alla PDT	V	C
Early cancer	Per i pazienti con early cancer squamoso superficiale, la crioterapia può rappresentare un'alternativa alla PDT	V	C
Early cancer	Per i pazienti con early cancer squamoso superficiale, la brachiterapia può rappresentare un'alternativa alla PDT	V	C
Early cancer	Per i pazienti con early cancer squamoso superficiale, la Nd-Yag laser terapia non è indicata. Molto alto è il rischio di perforazione	V	E

Stadio I

Terapia	Raccomandazioni	Livello di evidenza	Grado delle raccomandazioni
Terapia dello Stadio IA e IB del NSCLC in pazienti senza controindicazioni mediche alla terapia chirurgica	La terapia chirurgica da sola è la modalità di trattamento preferita	III	B
Terapia dello Stadio IA e IB del NSCLC in pazienti senza controindicazioni mediche alla terapia chirurgica	La resezione chirurgica completa (chiari margini di sezione chirurgica) è da perseguire in ogni caso	I	A
Tutti i candidati alla resezione chirurgica	Dovrebbero essere esaminati da chirurghi esperti o chirurghi toracici	I	A
Pazienti con margine di resezione positivo	Dovrebbero essere valutati per terapie locali addizionali (ri-resezione, RT)	III	B
Terapia dello Stadio IA e IB del NSCLC in pazienti senza controindicazioni mediche alla terapia chirurgica	La chemioterapia neoadiuvante è fattibile, ma non è raccomandata al di fuori di trial clinici	V	E
Terapia dello Stadio IA e IB del NSCLC in pazienti senza controindicazioni mediche alla terapia chirurgica	La chemioterapia adiuvante non è raccomandata al di fuori di trial clinici	III	D
Terapia dello Stadio IA e IB del NSCLC in pazienti senza controindicazioni mediche alla terapia chirurgica	Non va eseguita una RT di routine adiuvante o neoadiuvante	I	D
Pazienti con Stadio I NSCLC candidati alla resezione chirurgica	Deve essere eseguita una resezione lobare o maggiore (pneumectomia) più che resezione sublobare (wedge o bronchopulmonary segment resection)	I	A
Pazienti con Stadio I NSCLC candidati alla resezione chirurgica, ma che non possono tollerare una resezione lobare o maggiore per le compromesse condizioni funzionali o per patologie associate	Deve essere eseguita una resezione sublobare (wedge o bronchopulmonary segment resection)	V	C
Terapia dello Stadio IA e IB del NSCLC in pazienti senza controindicazioni mediche alla terapia chirurgica	L'intervento in VATS per resezioni lobari o maggiori è associato a minor dolore postoperatorio; si hanno però dati insufficienti per raccomandare questo tipo di procedura come alternativa alle tecniche tradizionali	V	E
Tutti i pazienti che vanno incontro a resezione chirurgica per Stadio IA e IB	Dovrebbero avere una valutazione chirurgica intraoperatoria sistematica dei linfonodi mediastinici per una stadiazione patologica accurata	III	B
Terapia dello Stadio IA e IB del NSCLC in pazienti con controindicazioni mediche alla terapia chirurgica o che rifiutano questa terapia ma che non hanno controindicazioni mediche ad essere sottoposti a RT	Devono essere sottoposti a RT definitiva	III	B

Stadio II

Terapia	Raccomandazioni	Livello di evidenza	Grado delle raccomandazioni
Nei pazienti con N1 nei quali la resezione chirurgica può essere ottenuta con entrambi le tecniche	La sleeve lobectomy è raccomandata sulla pneumonectomia	V	C
Pazienti che hanno avuto resezione completa per Stadio II (N1)	Non è raccomandata la RT post-operatoria con l'obiettivo di migliorare la sopravvivenza	III	D
Pazienti che hanno avuto resezione completa per Stadio II (N1)	La RT post-operatoria riduce il tasso di recidive locali. La RT post-operatoria può essere utilizzata con quest'ultimo obiettivo e non con lo scopo di migliorare la sopravvivenza	III	C
Pazienti che hanno avuto resezione completa per Stadio II (N1)	La RT post-operatoria riduce il tasso di recidive locali ma non migliora la sopravvivenza. Per questo non se ne raccomanda l'uso di routine	IV	D
Pazienti che hanno avuto resezione completa per Stadio II	La CT post-operatoria non rappresenta una terapia standard, ma solo all'interno di trial clinici	I	D
Pazienti che hanno avuto resezione completa o incompleta per Stadio II	La CT + RT post-operatoria non rappresenta una terapia standard, ma solo all'interno di trial clinici	I	D
Pazienti con T2N0, T1-2N1, T3N0	La CT preoperatoria non rappresenta una terapia standard, ma solo all'interno di trial clinici	V	E
Per pazienti con neoplasia polmonare che si aggetta o è adiacente alla parete toracica (T3 clinico per parete toracica)	L'invasione o meno della parete toracica non può essere stabilita con la TC ma solo con l'esplorazione chirurgica	V	C
Per pazienti con T3 per parete toracica che si può estendere al di là della pleura parietale	Deve essere eseguita resezione in blocco di T3 (parete toracica) almeno che non si sia sicuri che non vi sia interessamento di invasione extrapleurica. La sopravvivenza a lungo termine è legata alla completezza della resezione	V	C
Per pazienti con T3 per parete toracica che non si estende al di là della pleura parietale	Può essere eseguita una resezione extrapleurica. Se si esegue questo tipo di resezione si hanno tassi di sopravvivenza paragonabili a quelli della resezione in blocco	V	C
Per pazienti con T3 per parete toracica che si pensa che si estenda al di là della pleura parietale	Dovrebbe essere evitata la separazione del tumore dalla parete toracica cui esso è aderente (resezione discontinua o non in blocco). Limitati dati suggeriscono che i risultati di questo tipo di resezione sono molto inferiori alla resezione in blocco	V	C
Pazienti che hanno eseguito resezione completa per T3 (parete toracica)	La RT post-operatoria non determina un beneficio documentato sulla sopravvivenza e non dovrebbe essere usata in questi pazienti	V	E
Pazienti che hanno eseguito resezione incompleta per T3 (parete toracica) o resezione con margini negativi ma vicini	La RT post-operatoria determina un beneficio sulla sopravvivenza e dovrebbe essere usata in questi pazienti	V	C
Pazienti che hanno eseguito resezione incompleta per T3 (mediastino)	La RT post-operatoria può essere di beneficio	V	C
Pazienti che hanno eseguito resezione completa per T3 (mediastino)	La RT post-operatoria non va eseguita	V	E
In tutti i pazienti con T3 centrale	La determinazione istologica dei linfonodi mediastinici dovrebbe essere eseguita prima della resezione chirurgica. N2 pos. istologicamente precludono la resezione chirurgica all'inizio	V	C

Stadio IIIA

Terapia	Raccomandazioni	Livello di evidenza	Grado delle raccomandazioni
Nei pazienti con metastasi linfonodale occulta, cioè identificata con la toracotomia ed è tecnicamente possibile la resezione del tumore e la linfadenectomia	Procedere con la resezione della neoplasia e con la linfadenectomia	III	C
In tutti i pazienti che eseguono resezione chirurgica	Deve essere eseguito esame sistematico dei linfonodi o linfadenectomia completa	I	A
Pazienti con Stadio IIIA sottoposto a resezione completa	La RT post-operatoria riduce il tasso di recidive locali, ma non determina definitivo miglioramento della sopravvivenza. La RT post-operatoria può essere considerata in pazienti selezionati	IV	C
Pazienti con Stadio IIIA sottoposto a resezione completa	La CT adiuvante post-operatoria potrebbe fornire un vantaggio molto modesto per la sopravvivenza. Non deve essere utilizzata di routine ma solo all'interno di trial clinici	V	E
Pazienti con Stadio IIIA sottoposto a resezione completa	Non si ha vantaggio ad aggiungere la CT alla RT adiuvante e non si ha indicazione a CT + RT post-operatoria al di fuori di trial clinici	IV	D
Pazienti con N2 identificato preoperatoriamente	Hanno una prognosi relativamente scarsa se sottoposti alla sola chirurgia. Risultati contrastanti dell'effetto della CT di induzione sulla sopravvivenza. Non ben definito il ruolo della chirurgia e della RT come trattamenti locali. I pazienti dovrebbero essere sottoposti a valutazione multidisciplinare.	V	E
Pazienti con N2 identificato preoperatoriamente	Quando possibile la terapia neoadiuvante seguita da chirurgia dovrebbe essere eseguita nell'ambito di trial clinici	IV	B
Stadio IIIA localmente avanzato	La terapia bimodale o trimodale è migliore della sola chirurgia	I	A
Pazienti con N2 identificato preoperatoriamente	Pazienti con Stadio IIIA e resezione incompleta hanno scarsa sopravvivenza e dovrebbero essere evitati gli interventi de-bulking	IV	D
Pazienti con N2 identificato preoperatoriamente	Pazienti con Stadio IIIA e resezione incompleta e con linfonodi residui alla chirurgia dovrebbero essere considerati per RT post-operatoria	V	B
Stadio IIIA bulky non resecabile	Non deve essere utilizzata la RT da sola	I	D
Stadio IIIA bulky non resecabile	CT a base di derivati del platino + RT offre migliore sopravvivenza della RT da sola	I	A
Stadio IIIA bulky non resecabile	Poiché non è stata determinata la combinazione ottimale di CT + RT, occorre tener conto del PS e dell'età	V	E

Stadio IIIB

Terapia	Raccomandazioni	Livello di evidenza	Grado delle raccomandazioni
Pazienti con T4N0 per nodulo(i) satellite nello stesso lobo o interessamento carenale	Deve essere valutata la possibilità chirurgica	IV	B
Pazienti con Stadio IIIB T4 (escluso il tumore di Pancoast) o N3	La CT neoadiuvante o CT + RT seguita da chirurgia è stata valutata in trials di fase II. Non si ha nessun dato di fase III che indichi un vantaggio per la sopravvivenza della chirurgia, che quindi ad oggi non è indicata come terapia standard	V	E
Pazienti con Stadio IIIB, senza versamento pleurico, PS 0-1, perdita di peso minima ($\leq 5\%$)	CT + RT rappresenta la terapia standard	I	A
Pazienti con Stadio IIIB, PS 2, perdita di peso sostanziale ($\geq 10\%$)	La terapia combinata CT + RT deve essere utilizzata dopo attenta valutazione	V	C
Pazienti con Stadio IIIB	Non ci sono dati convincenti che la RT iperfrazionata (2 o 3 frazioni al giorno) sia superiore alla RT tradizionale con un trattamento al di. La RT iperfrazionata continua accelerata (CHART) si è dimostrata superiore alla RT tradizionale in un solo piccolo trial; la logistica di 3 trattamenti al di non si è dimostrata accettabile in un trial del Nord America	V	E
Pazienti con Stadio IIIB, senza versamento pleurico, PS 0-1, perdita di peso minima ($\leq 5\%$)	Dovrebbe essere raccomandata la CT + RT concomitante. La CT concomitante è legata ad un maggior tasso di esofagiti rispetto alla sequenziale. La CT concomitante è associata ad una maggior sopravvivenza rispetto alla sequenziale	IV	B

Stadio IV

Terapia	Raccomandazioni	Livello di evidenza	Grado delle raccomandazioni
Pazienti selezionati per CT	Il PS deve essere determinato al momento della diagnosi. Ai pazienti con PS 0 - 1 deve essere offerta la CT	I	A
Pazienti selezionati per CT	Per pazienti con PS 2 non si hanno dati sufficienti per raccomandare la CT	V	E
Pazienti selezionati per CT	Pazienti con PS 3 - 4 non devono ricevere CT	IV	B
Pazienti selezionati per CT	Altri fattori legati ai pazienti (età, sesso, sede di metastasi, istologia) non rappresentano fattori prognostici significativi per la sopravvivenza	V	E
Pazienti in IV Stadio con PS 0 - 1	Devono essere considerati per CT a base di derivati del platino che offre migliore sopravvivenza rispetto alle BSC	I	A
Malattia avanzata negli anziani e non	I nuovi chemioterapici offrono una migliore sopravvivenza rispetto alle BSC	I	B
Malattia avanzata negli anziani e non	Non si hanno dati che comparino i nuovi chemioterapici ai derivati del platino	V	E
Malattia avanzata negli anziani e non	Polichemioterapia con i nuovi chemioterapici + un derivato del platino dovrebbe rappresentare la terapia standard	IV	B
NSCLC Stadio IV	Nessun regime terapeutico di prima linea si è dimostrato superiore rispetto agli altri. La combinazione di cisplatino o carboplatino con uno o più nuovi chemioterapici rappresenta la terapia di prima linea	I	A
NSCLC Stadio IV	La durata della terapia di prima linea deve essere breve (3-4 cicli o meno se c'è progressione)	I	A
NSCLC Stadio IV	Dovrebbe essere proposta CT di seconda linea in caso di progressione di malattia dopo CT di prima linea con derivati del platino e buon PS	I	B
NSCLC Stadio IV	La CT ha un effetto palliativo sui sintomi legati alla malattia e può migliorare la qualità della vita (QoL) rispetto alle BSC (basic supportive cure)	I	B
NSCLC Stadio IV	Devono essere considerate e rispettate le preferenze del paziente in merito alla decisione di eseguire CT. La maggior parte dei pazienti non sceglie la CT per una probabile sopravvivenza di 3 mesi o un guadagno di sopravvivenza a 1 anno < 10% almeno che non vi sia un miglioramento della QoL. Non è stata identificata alcuna variabile di pazienti che individuino una soglia minima per il paziente che gli faccia accettare la CT; per questo la decisione della CT deve essere discussa individualmente	IV	B
NSCLC Stadio IV	La terapia deve essere eseguita da oncologi di esperienza; se è considerata la CT devono essere offerte le adeguate risorse per la sua somministrazione	V	C
NSCLC Stadio IV con buon PS	La CT può essere somministrata con sicurezza con effetti collaterali accettabili e trattabili	I	A

TERAPIA PER CONDIZIONI CLINICHE PARTICOLARI

Tumore di Pancoast

Terapia	Raccomandazioni	Livello di evidenza	Grado delle raccomandazioni
Tumore di Pancoast	Una diagnosi istologica dovrebbe essere ottenuta prima del trattamento	V	C
Tumore di Pancoast	Valutazione chirurgica se non vi sono metastasi mediastiniche e a distanza	IV	B
Tumore di Pancoast	Se è previsto un programma chirurgico deve essere fatto lo studio con RNM del torace e plesso brachiale e con TC	IV	B
Tumore di Pancoast	Quando si ha interessamento dei vasi della succlavia o dei corpi vertebrali la resezione non deve essere eseguita routinariamente (al di fuori di centri specializzati)	V	D
Tumore di Pancoast	Se è previsto un programma chirurgico, deve essere eseguita la mediastinoscopia cervicale. L'interessamento dei linfonodi è una controindicazione all'intervento	I	A
Tumore di Pancoast	I pazienti con buon PS dovrebbero eseguire CT pre-operatoria. Una ragionevole alternativa è la RT pre-operatoria	IV	B
Tumore di Pancoast	Al momento della resezione deve essere fatto ogni sforzo per la resezione completa	I	A
Tumore di Pancoast	L'intervento chirurgico dovrebbe essere rappresentato dalla lobectomia (non da resezione a cuneo) e dalla rimozione delle strutture della parete toracica interessata	IV	B
Tumore di Pancoast	La RT post-operatoria non è indicata sia dopo resezione completa che incompleta a causa del non dimostrato beneficio sulla sopravvivenza	V	D
Tumore di Pancoast	Per i pazienti con buon PS e malattia non resecabile, senza metastasi a distanza dovrebbe essere considerata RT + CT a scopo curativo	V	C
Tumore di Pancoast	Per i pazienti per i quali non è proponibile una terapia a scopo curativo (cioè chirurgia o CT + RT) dovrebbe essere considerata la RT a scopo palliativo	IV	B

Tumori T4, N0-1, M0

Terapia	Raccomandazioni	Livello di evidenza	Grado delle raccomandazioni
T4, N0-1, M0	I pazienti devono essere attentamente valutati per le metastasi a distanza prima della valutazione chirurgica	IV	B
T4, N0-1, M0	In pazienti selezionati la chirurgia offre una sopravvivenza migliore della chemioterapia senza chirurgia	V	C
T4, N0-1, M0	Dovrebbe essere eseguita la mediastinoscopia prima dell'intervento chirurgico	IV	B

Nodulo satellite nello stesso lobo

Terapia	Raccomandazioni	Livello di evidenza	Grado delle raccomandazioni
Nodulo satellite nello stesso lobo	Non è necessario un accertamento del nodulo satellite nei pazienti con neoplasia sospetta o provata nello stesso lobo	IV	B
Nodulo satellite nello stesso lobo con neoplasia polmonare sospetta o provata	È valida la stadiazione dei linfonodi del mediastino e delle metastasi a distanza eseguita per la neoplasia primitiva	V	C
Nodulo satellite nello stesso lobo di NSCLC	È indicata la lobectomia	IV	B

Secondo tumore sincrono primitivo

Terapia	Raccomandazioni	Livello di evidenza	Grado delle raccomandazioni
Sospetto secondo tumore sincrono primitivo	Escludere la possibilità che si tratti di metastasi da neoplasia extratoracica	V	C
Sospetto secondo tumore sincrono primitivo	Deve essere eseguita un'approfondita analisi per le metastasi	V	C
Sospetto secondo tumore sincrono primitivo	Deve essere confermata l'assenza di ripetizioni linfonodali mediastiniche (di solito con mediastinoscopia)	V	C
Sospetto secondo tumore sincrono primitivo	È ragionevole l'intervento chirurgico se si escludono metastasi a distanza e dei linfonodi mediastinici	V	C
Sospetto secondo tumore sincrono primitivo	Se il secondo tumore (non sospettato prima) è riscontrato durante l'intervento chirurgico è indicato l'intervento di entrambe le lesioni se vi è riserva respiratoria e se N2 è neg.	V	C

Secondo tumore metacrono primitivo

Terapia	Raccomandazioni	Livello di evidenza	Grado delle raccomandazioni
Sospetto secondo tumore metacrono primitivo	Va eseguito un attento esame per escludere le metastasi a distanza	V	C
Sospetto secondo tumore metacrono primitivo	È ragionevole l'intervento chirurgico se si escludono metastasi a distanza e dei linfonodi mediastinici	V	C

Metastasi cerebrale isolata

Terapia	Raccomandazioni	Livello di evidenza	Grado delle raccomandazioni
Metastasi cerebrale isolata	Dovrebbe essere presa in esame la possibilità di intervento curativo	V	C
Metastasi cerebrale isolata	Per i pazienti con possibilità di intervento curativo deve essere esclusa la presenza di metastasi a distanza	V	C
Metastasi cerebrale isolata	Per i pazienti con possibilità di intervento curativo deve essere esclusa la presenza di metastasi linfonodali N2,3 con mediastinoscopia	V	C
Metastasi cerebrale isolata	Per i pazienti senza altra sede di metastasi e NSCLC N0-1, può essere eseguita resezione della metastasi o ablazione radiochirurgica e resezione polmonare	IV	B
Metastasi cerebrale isolata metacrona	Nel caso di presentazione metacrona di metastasi cerebrale unica in operato di NSCLC può essere eseguita resezione della metastasi o ablazione radiochirurgica	IV	B
Metastasi cerebrale isolata	Per i pazienti che hanno eseguito resezione di metastasi unica cerebrale è ragionevole eseguire RT cerebrale a bagno anche se ci sono dati contrastanti e insufficienti riguardo al beneficio per la sopravvivenza e il tasso di recidive	V	E
Metastasi cerebrale isolata	Per pazienti sottoposti a resezione polmonare e della metastasi cerebrale si hanno dati insufficienti sulla utilità della CT	V	E

Metastasi surrenalica isolata

Terapia	Raccomandazioni	Livello di evidenza	Grado delle raccomandazioni
Metastasi surrenalica isolata	La metastasi surrenalica isolata deve essere considerata per intento curativo	V	C
Metastasi surrenalica isolata	Se vi è intento curativo deve essere eseguita accurata indagine per escludere altre metastasi	V	C
Metastasi surrenalica isolata	Se vi è intento curativo deve essere eseguita mediastinoscopia per escludere N2-3	V	C
Metastasi surrenalica isolata	Nei pazienti con N0-1 e assenza di altre metastasi è indicata la resezione surrenalica e polmonare	V	C
Metastasi surrenalica isolata metacrona	Nei pazienti che hanno avuto resezione chirurgica per NSCLC e successiva comparsa di metastasi surrenalica unica è indicata la sua resezione chirurgica	V	C

3.6.11 Livelli di evidenza nell'algoritmo per la terapia del carcinoma a piccole cellule (SCLC)

Terapia	Raccomandazioni	Livello di evidenza	Grado delle raccomandazioni
Terapia malattia estesa	I pazienti dovrebbero ricevere CT con derivati del platino	I	A
Pazienti con Risposta Completa	Dovrebbero ricevere RT profilattica all'encefalo	III	C
Pazienti con ML o ME con RP o RC	Non si hanno evidenze per la terapia di mantenimento al di fuori di trial clinici	I	D
Pazienti che recidivano dopo iniziale risposta alla terapia o refrattari al primo trattamento	Dovrebbe essere offerto schema alternativo di CT. La CT offerta dipende dalla durata della risposta della CT di prima linea o dalla mancanza di risposta alla CT iniziale (cioè recidive sensibili vs pazienti refrattari)	III	C
Anziani con buon PS e funzionalità degli organi	I pazienti dovrebbero ricevere CT con derivati del platino	I	B
Anziani con scarsi fattori prognostici quale scadente PS o comorbilità	Possono essere ancora considerati per CT	V	C
Pazienti anziani con Remissione Completa	Dovrebbero ricevere RT profilattica all'encefalo	III	C
Pazienti con ML o ME	Non vi è ruolo per terapia dose-dense/intense quale terapia iniziale di induzione, o mantenimento al di fuori di trial clinici	I	D
Pazienti che ricevono CT	Non è raccomandato l'uso routinario di G-CSF	I	D
Pazienti con ML	Dovrebbero avere il riferimento del radioterapista e dell'oncologo medico	I	A
Pazienti con ML in Risposta Completa	Dovrebbero ricevere RT profilattica all'encefalo	I	A
Pazienti con ML Remissione Completa o che hanno eseguito resezione per stadio	Dovrebbero ricevere RT profilattica all'encefalo	I	A
Pazienti con ME in Risposta Completa	Dovrebbero ricevere RT profilattica all'encefalo	III	C
Per i rari pazienti con malattia molto limitata (ad es. T1-2 N0)	Dovrebbe essere offerto trattamento chirurgico seguito da CT a base di platino	III	C
Pazienti che dovrebbero eseguire terapia chirurgica	Far precedere sempre la terapia chirurgica dalla mediastinoscopia	V	C

3.6.12 Algoritmo follow-up

Tempo dall'intervento	Visita ambulatoriale anamnesi - e.o.	TC torace ^a	FBS a fluorescenza ^c	TC encefalo e addome ^b	PET ^c	Markers tumorali ^c	Es. ematici ^c
Dopo 3 mesi	X	X	NO	NO	NO	NO	NO
Dopo 6 mesi	X	X	NO	NO	NO	NO	NO
Dopo 12 mesi	X	X	NO	NO	NO	NO	NO
Dopo 18 mesi	X	X	NO	NO	NO	NO	NO
Dopo 2 anni	X	X	NO	NO	NO	NO	NO
Dopo 3 anni	X	X	NO	NO	NO	NO	NO
Dopo 4 anni	X	X	NO	NO	NO	NO	NO
Dopo 5 anni	X	X	NO	NO	NO	NO	NO

^a (Grado della raccomandazione C); ^b la TC addome superiore viene comunque ormai quasi sempre eseguita in concomitanza della TC torace; ^c (Grado della raccomandazione D).

3.6.13 Livelli di evidenza e grado delle raccomandazioni*

Livelli di evidenza	Descrizione
I	Prove ottenute da più studi clinici e/o da revisioni sistematiche di studi randomizzati
II	Prove ottenute da un solo studio randomizzato di disegno adeguato
III	Prove ottenute da studi di coorte non randomizzati con controlli concorrenti o storici o loro metanalisi
IV	Prove ottenute da studi retrospettivi tipo caso-controllo o loro metanalisi
V	Prove ottenute da studi di casistica ("serie di casi") senza gruppo di controllo
VI	Prove basate sull'opinione di esperti autorevoli o di comitati di esperti come indicato in Linee Guida o Consensus Conference, o basate su opinioni dei membri del gruppo di lavoro responsabile di queste Linee Guida

Grado delle raccomandazioni	Descrizione
A	L'esecuzione di quella particolare procedura o test diagnostico è fortemente raccomandata. Indica una particolare raccomandazione sostenuta da prove scientifiche e di buona qualità, anche se non necessariamente di tipo I o II
B	Si nutrono dei dubbi sul fatto che quella particolare procedura o intervento debba essere sempre raccomandata, ma si ritiene che la sua esecuzione debba essere attentamente considerata
C	Esiste una sostanziale incertezza a favore o contro la raccomandazione di eseguire la procedura o l'intervento
D	L'esecuzione della procedura non è raccomandata
E	Si sconsiglia fortemente l'esecuzione della procedura

* Tratto da "Linee guida per neoplasie della mammella" a cura di AIOM (www.aiom.it).