

COR

Commissione Oncologica Regionale

CPO

Centro di Riferimento per l'Epidemiologia
e la Prevenzione Oncologica in Piemonte

CARCINOMA DEL POLMONE

linee guida clinico organizzative per la Regione Piemonte

Febbraio 2004

COR

Commissione Oncologica Regionale

CPO

Centro di Riferimento per l'Epidemiologia
e la Prevenzione Oncologica in Piemonte

CARCINOMA DEL POLMONE

linee guida clinico organizzative per la Regione Piemonte

La copia cartacea della linea guida non è in vendita.

L'intero documento in formato PDF sarà consultabile sul sito Internet della Rete Oncologica Piemonte Valle d'Aosta all'indirizzo: <http://www.reteoncologicapiemontese.it> e sul sito del CPO-Piemonte all'indirizzo: <http://www.cpo.it>

Progetto grafico e revisione editoriale: Marisa Fiordalise (CPO-Piemonte)

Impaginazione grafica: SGI Società Generale dell'Immagine s.r.l. - Torino

Stampa: MARIOGROS industrie grafiche s.p.a - Torino

Finito di stampare: giugno 2004

PRESENTAZIONE

Presento con soddisfazione la conclusione del lavoro del gruppo di esperti della Commissione Oncologica Regionale e del Centro di Prevenzione Oncologica relativo ai tumori polmonari, a completamento del progetto sperimentale di elaborazione delle linee guida per le neoplasie più diffuse in Piemonte.

Si è trattato ancora una volta di un meticoloso esame di quanto prodotto in questi anni dalla letteratura medico-scientifica internazionale e italiana relativa alle possibilità di prevenzione e diagnosi del carcinoma polmonare, dei trattamenti integrati chirurgici, radianti e chemioterapici per la sua cura, delle terapie mediche per il controllo dei sintomi provocati dall'evolvere della malattia. Da tale attenta valutazione sono nate le precise indicazioni che si possono trovare in questo volume, che costituirà un insostituibile strumento di consultazione per gli operatori della sanità piemontese, in particolare per tutti quelli coinvolti nella rete oncologica.

La crescita che la rete ha avuto in questi anni in tutto il Piemonte e la sua recente estensione alla Valle d'Aosta costituiscono una premessa certa di rapida diffusione delle raccomandazioni contenute in questa linea guida. Il modello organizzativo perseguito con determinazione dalla regione in ambito oncologico e costruito con l'impegno di tutti i poli in cui si articola la rete garantirà anche la possibilità di monitorare in tempi brevi le ricadute positive indotte dall'adozione di queste linee guida e di rimuovere gli ostacoli e correggere le storture che possono ostacolare l'applicazione.

Il tumore del polmone rimane una malattia difficile da trattare. Il primo obiettivo è dunque quello di prevenirlo e il modo prioritario per farlo è di continuare la campagna già iniziata da alcuni anni nella nostra regione sui danni alla salute del fumo di sigaretta, affiancata da attenti controlli sugli inquinanti atmosferici e dalla bonifica ambientale da cancerogeni.

Non esiste ancora un validato test di screening, anche se sono in corso studi controllati in tal senso in più parti del mondo e anche in Piemonte presso l'ospedale S.Luigi di Orbassano. Occorre garantire perciò una diagnosi tempestiva e una rapida stadiazione, che richiedono numerosi esami strumentali, eseguiti spesso presso strutture sanitarie diverse, per cui è particolarmente necessario un preciso percorso organizzato in modo coordinato.

La chirurgia toraco-polmonare per essere di alto livello non può che essere garantita presso pochi centri che devono essere dotati di tutte le necessarie apparecchiature, nonché di servizi di riferimento di anatomia patologica e di biologia molecolare oggi indispensabili per indirizzare le successive scelte terapeutiche.

Fin da subito devono essere assicurati per i pazienti, purtroppo ancora molto numerosi, in cui la malattia non può essere controllata dalle terapie specifiche, adeguati servizi di cure palliative in grado di affrontare i gravi sintomi delle fasi avanzate: dolore, dispnea, tosse, cachessia, astenia.

Ho scritto questa presentazione con particolare soddisfazione.

Ho apprezzato, come Assessore di questa Regione, che vi sia stato un gruppo di esperti di diverse discipline che ha lavorato con continuità, passione, competenza e rigore metodologico, portando a un risultato che ancora una volta pone il Piemonte all'avanguardia in Italia su questi temi.

Nel frattempo si è messo in piedi, non senza fatica, ma con altrettanto impegno e costanza un sistema di servizi oncologici collegati in rete in grado di assicurare che i percorsi diagnostico-terapeutici previsti per la patologia polmonare siano garantiti per tutti i cittadini piemontesi ad un alto livello di prestazioni tecniche e di professionalità.

Ringrazio tutti gli operatori che hanno contribuito a queste realizzazioni e assicuro il mio personale impegno nella prosecuzione dell'interessante progetto della rete oncologica e della redazione delle linee guida per le principali patologie neoplastiche.

Dott. Valter Galante
Assessore alla Sanità della Regione Piemonte

GRUPPO DI LAVORO NEOPLASIE TORACO-POLMONARI DELLA COMMISSIONE ONCOLOGICA REGIONALE CHE HA CURATO L'ELABORAZIONE DEL DOCUMENTO ORIGINALE:

Maggi Giuliano (Coordinatore) - Chirurgia Toraco-polmonare, ASO S. Giovanni Battista - Torino
Scagliotti Giorgio (Segretario) - Pneumologia oncologica, ASO S. Luigi Gonzaga - Orbassano
Borasio Piero - Chirurgia Toraco-polmonare, ASO S. Luigi Gonzaga - Orbassano
Botta Mario - Oncologia medica, Osp. Casale Monferrato
Bretti Sergio - Oncologia medica, Osp. Ivrea
Casadio Caterina - Chirurgia Toraco-polmonare, ASO Maggiore della Carità - Novara
Conti Paolo - Pneumologia, Osp. S. Andrea - Vercelli
Fava Cesare - Radiologia, ASO S. Luigi Gonzaga - Orbassano
Fornari Gianni - Oncologia medica, Osp. Evangelico Valdese - Torino
Gubetta - Anatomia Patologica, ASO S. Luigi Gonzaga - Orbassano
Merletti Franco - Epidemiologia dei Tumori, ASO S. Giovanni Battista, Torino e CPO-Piemonte
Porcile Gianfranco - Oncologia medica, Osp. Alba
Rotta Paolo - Radioterapia, Osp. Asti
Russi Elvio - Radioterapia, ASO S. Croce e Carle - Cuneo
Testore Franco - Oncologia medica, Osp. Asti
Viberti Laura - Anatomia patologica, Osp. Evangelico Valdese - Torino

PER L'ELABORAZIONE DEL PRESENTE DOCUMENTO HANNO INOLTRE CONTRIBUITO:

Ardissone Francesco - Chirurgia Toraco-polmonare, ASO S. Luigi Gonzaga - Orbassano
Aroasio Emiliano - Laboratorio Analisi, ASL 11, Osp. S. Andrea - Vercelli
Baldi Sergio - Fisiopatologia respiratoria, ASO S. Giovanni Battista - Torino
Biggi Alberto - Medicina Nucleare, ASO S. Croce e Carle - Cuneo
Culotta Paola - Collegio IPASVI - Torino
Cristina Silvia - Anatomia Patologica, ASO Maggiore della Carità - Novara
De Luca Anna - Terapia antalgica, ASO S. Giovanni Battista - Torino
Dongiovanni Vincenzo - Oncologia medica, ASO S. Giovanni Battista - Torino
Ghisleni Micaela - Dipartimento di Filosofia, Università di Torino - I.S.I. Foundation - Torino
Giustetto Guido - Medico di Medicina Generale
Greggio Monica - Fondazione Assistenza e Ricerca Oncologica (FARO) - Torino
Limerutti Giorgio - Radiologia, ASO S. Giovanni Battista - Torino
Macri Luigia - Anatomia Patologica, ASO S. Giovanni Battista - Torino
Marenco Daniela - Oncologia Medica, ASO S. Giovanni Battista - Torino
Marinello Renata - Geriatria, ASO S. Giovanni Battista - Torino
Marsaglia Caterina - IPASVI - Torino
Menardo Valentino - Cure Palliative, ASO S. Croce e Carle - Cuneo
Peruselli Marco - Cure Palliative, ASL 12 - Biella
Rapellino Marco - Ufficio qualità, ASO S. Giovanni Battista - Torino
Ratto Giovanni - Chirurgia Toraco-polmonare, ASO S. Croce e Carle - Cuneo
Ricardi Umberto - Radioterapia, ASO S. Giovanni Battista - Torino
Ruffini Enrico - Chirurgia Toraco-polmonare, ASO S. Giovanni Battista - Torino
Surra Carla - Tribunale per i diritti del malato - Torino
Tessa Maria - Radioterapia, ASO S. Giovanni Battista - Torino

L'ULTIMA REVISIONE DELLA LINEA GUIDA È STATA CURATA DA:

Scagliotti Giorgio - Pneumologia oncologica, ASO S. Luigi Gonzaga - Orbassano
Maggi Giuliano - Chirurgia Toraco-polmonare, ASO S. Giovanni Battista - Torino
Borasio Piero - Chirurgia Toraco-polmonare, ASO S. Luigi Gonzaga - Orbassano
Ricardi Umberto - Radioterapia, ASO S. Giovanni Battista - Torino
Merletti Franco - Epidemiologia dei Tumori, ASO S. Giovanni Battista - Torino e CPO-Piemonte
Ciccone Giovannino - Epidemiologia dei Tumori, ASO S. Giovanni Battista - Torino e CPO-Piemonte
Bertetto Oscar - Oncologia Medica, ASO S. Giovanni Battista - Torino

QUESTA LINEA GUIDA È STATA ELABORATA NELL'AMBITO DEL PROGETTO "SPERIMENTAZIONE DI UN MODELLO DI RAZIONALIZZAZIONE DELL'ASSISTENZA ONCOLOGICA IN REGIONE PIEMONTE" - SOTTOPROGETTO "LINEE GUIDA IN ONCOLOGIA", FINANZIATO DALLA REGIONE PIEMONTE.

HANNO COORDINATO IL PROGETTO GENERALE:

Appiano Silvana - Regione Piemonte, Ass. Sanità, settore Programmazione/Oncologia
Bertetto Oscar (**) - Oncologia Medica, ASO S. Giovanni Battista - Torino
Ciccone Giovannino (*) - Epidemiologia dei Tumori, ASO S. Giovanni Battista - Torino e CPO-Piemonte
Ciuffreda Libero - Oncologia Medica, ASO S. Giovanni Battista - Torino
Merletti Franco - Epidemiologia dei Tumori, ASO S. Giovanni Battista - Torino e CPO-Piemonte
Mussa Antonio - Chirurgia Oncologica, ASO S. Giovanni Battista - Torino
Penna Angelo - Ufficio Qualità, ASL12 - Biella
Segnan Nereo - Epidemiologia dei Tumori, ASO S. Giovanni Battista - Torino e CPO-Piemonte
Vineis Paolo - Epidemiologia dei Tumori, ASO S. Giovanni Battista - Torino e CPO-Piemonte

HANNO COORDINATO IL PROGETTO SUL CARCINOMA DEL POLMONE E CONTRIBUTITO ALL'ELABORAZIONE DEL PRESENTE DOCUMENTO:

Ciccone Giovannino - Epidemiologia dei Tumori, ASO S. Giovanni Battista - Torino e CPO - Piemonte
Gelormino Elena - Epidemiologia dei Tumori, ASO S. Giovanni Battista - Torino e CPO - Piemonte
Pagano Eva - Epidemiologia dei Tumori, ASO S. Giovanni Battista - Torino e CPO - Piemonte
Raciti Ida - Epidemiologia dei Tumori, ASO S. Giovanni Battista - Torino e CPO - Piemonte

REVISIONE ESTERNA DELLA LINEA GUIDA.

Si ringraziano per l'attenta revisione della linea guida il Prof. Mario Portigliatti Barbos, per gli aspetti medico legali, e la dott.ssa Silvia Minozzi, per gli aspetti metodologici.

(**) Responsabile del progetto generale

(*) Responsabile del sottoprogetto Linee Guida

LEGENDA

La simbologia utilizzata per identificare le varie parti è la seguente:

A	raccomandazione di grado A
B	raccomandazione di grado B
C	raccomandazione di grado C
i	indicatore
→	considerazione economico-organizzativa
🔔	considerazione etica
📖	rimando ad altro capitolo

ABBREVIAZIONI

BAL	Lavaggio bronchiolo-alveolare
CAS	Centro Accoglienza e Servizi
CTV	Clinical Target Volume
DEA	Dipartimento di Emergenza ed Accettazione
DLCO	Coefficiente di diffusione del monossido di carbonio
EBPC	Evidence-Based Patient Choice
FEV₁	Forced Expiratory Volume (in un secondo)
GIC	Gruppo Interdisciplinare di Cure
KI	Karnofsky Index
MdF	Medico di Famiglia
NSCLC	Non Small Cell Lung Cancer (Carcinoma del polmone non a piccole cellule)
NSE	Enolasi neurono specifica
PET	Tomografia ad Emissione di Positroni
PPO	Predetto Post Operatorio
PS	Performance Status
RCT	Randomised Controlled Trial (Studio Controllato Randomizzato)
RMN	Risonanza Magnetica Nucleare
RTP	Registro Tumori Piemonte
RPA	Recursive Partitioning Analysis
SCLC	Small Cell Lung Cancer (Carcinoma del polmone a piccole cellule)
TC	Tomografia Computerizzata
UOCP	Unità Operativa Cure Palliative
VO₂	Capacità di uptake dell'ossigeno

INDICE

PARTE PRIMA - INTRODUZIONE E METODI

1.	INTRODUZIONE	9
	1.1 EPIDEMIOLOGIA DEL TUMORE DEL POLMONE.....	11
	1.2 PRINCIPALI CAUSE PREVENIBILI.....	15
2.	OBIETTIVI PRINCIPALI DELLA LINEA GUIDA	17
3.	METODI	19
	3.1 PROCESSO DI ELABORAZIONE E REVISIONE.....	19
	3.2 METODO DI CLASSIFICAZIONE DELLE EVIDENZE E DELLE RACCOMANDAZIONI.....	21
	3.3 METODO PER LE OSSERVAZIONI ECONOMICHE ED ORGANIZZATIVE.....	21
	3.4 METODO PER LE CONSIDERAZIONI BIOETICHE.....	22
	3.5 STRUTTURA DELLA LINEA GUIDA.....	23
	3.6 PROCESSO DI REVISIONE E PREVISIONE DI AGGIORNAMENTO.....	24
	3.7 IMPLEMENTAZIONE.....	24
	3.8 MONITORAGGIO E VALUTAZIONE DI IMPATTO.....	25

PARTE SECONDA - FASI DELL'ASSISTENZA

1.	ORGANIZZAZIONE DEI SERVIZI	27
	1.1 RUOLO DEL MEDICO DI FAMIGLIA.....	27
	1.2 GRUPPO INTERDISCIPLINARE DI CURE.....	28
	1.3 ACCESSO E ORGANIZZAZIONE DELLE CURE PALLIATIVE.....	29
	1.4 ATTIVITA' NON PROFIT.....	30
2.	COMUNICAZIONE CON IL PAZIENTE	31
	2.1 CONSENSO INFORMATO.....	32
3.	DIAGNOSI	35
	3.1 ACCESSO AI SERVIZI.....	35
	3.2 ITER DIAGNOSTICO.....	36
4.	STADIAZIONE	45
	4.1 CARCINOMA POLMONARE NON A PICCOLE CELLULE (NSCLC).....	45
	4.2 CARCINOMA POLMONARE A PICCOLE CELLULE (SCLC).....	51
	4.3 FATTORI PROGNOSTICI.....	51
5.	TERAPIA CHIRURGICA	53
	5.1 ASPETTI GENERALI DEL TRATTAMENTO CHIRURGICO.....	53
	5.2 SELEZIONE DEI PAZIENTI E PREPARAZIONE PREOPERATORIA.....	54
	5.3 RISCHI DELLE PROCEDURE CHIRURGICHE.....	56

5.4 PAZIENTI ANZIANI	57
5.5 CARCINOMA POLMONARE NON A PICCOLE CELLULE (NSCLC).....	58
5.6 CARCINOMA POLMONARE A PICCOLE CELLULE (SCLC)	64
5.7 VALUTAZIONE E TRATTAMENTO DEL DOLORE POSTCHIRURGICO.....	65
6. ANATOMIA PATOLOGICA	67
6.1 DIAGNOSI PREOPERATORIA.....	67
6.2 DIAGNOSI INTRAOPERATORIA	67
6.3 ESAME DEL PEZZO OPERATORIO.....	68
7. TERAPIA MEDICA	71
7.1 CARCINOMA POLMONARE NON A PICCOLE CELLULE (NSCLC).....	71
7.2 CARCINOMA POLMONARE A PICCOLE CELLULE (SCLC)	77
8. RADIOTERAPIA	81
8.1 CARCINOMA POLMONARE NON A PICCOLE CELLULE (NSCLC).....	81
8.2 CARCINOMA POLMONARE A PICCOLE CELLULE (SCLC)	86
8.3 TERAPIA DI SUPPORTO	88
9. FOLLOW UP	89
10. CURE PALLIATIVE.....	91
10.1 TRATTAMENTO DELLA DISPNEA.....	92
10.2 TRATTAMENTO DEL DOLORE.....	94
10.3 PALLIAZIONE URGENTE DEI SINTOMI.....	95

APPENDICI

1. RACCOLTA DELLE RACCOMANDAZIONI	97
2. CONFRONTO DELLE RACCOMANDAZIONI CON LINEE GUIDA SELEZIONATE.....	105
3. ELENCO DEGLI INDICATORI E TIPOLOGIA	115
4. FLOW CHART - DIAGNOSI DEL CARCINOMA POLMONARE	119
5. FLOW CHART - STADIAZIONE DEL NSCLC	121
6. FLOW CHART - TRATTAMENTO DEL NSCLC.....	123
6.1 PAZIENTI OPERABILI - STADIO PRECOCE.....	123
6.2 PAZIENTI OPERABILI - STADIO LOCALMENTE AVANZATO	124
6.3 PAZIENTI NON OPERABILI	125
7. FLOW CHART - TRATTAMENTO DEL SCLC	127
8. VALUTAZIONE PREOPERATORIA DELLA FUNZIONALITA' RESPIRATORIA	129
9. REFERTAZIONE STANDARDIZZATA	131
10. CLASSIFICAZIONE TNM	135
11. TRATTAMENTI PALLIATIVI.....	137

BIBLIOGRAFIA	139
---------------------------	------------

PARTE PRIMA - INTRODUZIONE E METODI

1. INTRODUZIONE

La definizione maggiormente citata di Linea Guida (LG), ripresa nel Programma Nazionale per le Linee Guida (PNLG), afferma che "le LG sono raccomandazioni di comportamento clinico, prodotte attraverso un processo sistematico, allo scopo di assistere medici e pazienti nel decidere quali siano le modalità assistenziali più appropriate in specifiche situazioni cliniche" [<http://www.pnlg.it>]. Questa definizione permette di distinguere le LG da altri strumenti proposti per migliorare la pratica clinica, come i protocolli, generalmente usati in contesti di ricerca e maggiormente vincolanti, o i percorsi diagnostico-terapeutici, che dovrebbero rappresentare la traduzione operativa in una specifica struttura assistenziale delle raccomandazioni delle LG.

Oltre a rappresentare uno strumento di aiuto per migliorare l'appropriatezza delle decisioni su specifici pazienti, le LG sono sempre più spesso utilizzate come strumenti per l'aggiornamento professionale, come documenti di riferimento nell'ambito di processi di valutazione e miglioramento della qualità ("clinical audit") e come base per operare decisioni di politica sanitaria sulle priorità, nell'organizzazione dei servizi e nei processi di accreditamento.

Il manuale metodologico elaborato nell'ambito del PNLG [PNLG 2002] evidenzia vantaggi e limiti dei diversi approcci usati per l'elaborazione di LG e specifica quali siano i requisiti di una buona LG "evidence based", sottolineando in particolare l'importanza:

- delle revisioni sistematiche della letteratura come principale fondamento delle raccomandazioni;
- della trasparenza delle raccomandazioni rispetto alla qualità delle prove scientifiche disponibili (livello di evidenza) e alla loro rilevanza clinica (forza della raccomandazione);
- dell'approccio interdisciplinare, sia per bilanciare il punto di vista dei diversi specialisti, sia per favorirne la condivisione;
- della forma del documento, che dovrebbe esplicitare le diverse alternative possibili con valutazioni anche di carattere economico, organizzativo ed etico, favorire una applicazione flessibile delle raccomandazioni per tenere conto delle specificità del soggetto, e contenere indicatori di monitoraggio per valutarne l'effettiva applicazione.

L'esigenza di elaborare una LG regionale deriva sia dalla constatazione che tra i numerosi documenti in circolazione etichettati come LG sono pochi quelli che rispondono a questi requisiti [Shaneyfelt 1999; Grilli 2000, Harpole 2003], sia dalle caratteristiche dei documenti elaborati da organismi centrali (spesso di altri paesi), che non possono essere semplicemente trasferiti in un contesto specifico, perché non affrontano problemi di tipo organizzativo e di maggior dettaglio come richiesto da un documento regionale.

Nell'impostazione della LG regionale sono state concordate all'interno del gruppo di lavoro alcune scelte di fondo quali:

- utilizzare come documento di partenza l'elaborato del sottogruppo "neoplasie toracopolmonari" della precedente COR;

- modificare/aggiornare questo documento attraverso il confronto e l'eventuale integrazione con altre LG esistenti di buona qualità e con il contributo degli specialisti coinvolti;
- assicurare la copertura della LG a tutto il percorso assistenziale, per favorire la continuità tra i vari settori dell'assistenza;
- contestualizzare la LG a livello regionale, sia utilizzando i dati locali disponibili, sia tenendo conto dell'organizzazione prevista nello sviluppo della rete oncologica;
- fornire indicazioni sull'impatto previsto dall'applicazione delle raccomandazioni con maggiori implicazioni sul piano economico ed organizzativo;
- definire una serie di indicatori utili a monitorare la qualità dell'assistenza;
- riconoscere l'importanza della condivisione della LG tra gli operatori sanitari ed il loro ruolo fondamentale nell'attività di implementazione dei cambiamenti necessari a livello locale.

A proposito di quest'ultimo punto si constata come le LG siano a volte guardate con preoccupazione da parte degli operatori sanitari, soprattutto per la possibile minaccia che esse rappresenterebbero all'autonomia professionale e per le possibili conseguenze medico-legali dovute all'inosservanza delle raccomandazioni.

Senza discutere in modo approfondito questi aspetti, si può osservare che tra i diversi processi che tendono a porre limiti all'autonomia professionale, almeno in ambito pubblico, quelli che mirano al contenimento della spesa sanitaria rischiano di restare gli unici elementi di razionalizzazione, con conseguenze dubbie sulla qualità e sull'equità dell'assistenza. Attraverso un uso responsabile di LG di buona qualità, gli operatori sanitari possono contribuire ad una razionalizzazione dell'assistenza in grado di assicurare non solo efficienza, ma anche un miglioramento dell'efficacia, dell'appropriatezza e dell'equità.

Le implicazioni medico-legali delle LG sono oggetto di frequenti discussioni, spesso generate da una errata comprensione di questo strumento. Le LG non sono infatti direttive che ciascun operatore è vincolato ad applicare ad ogni paziente, ma sono piuttosto una guida elaborata da esperti di diverse discipline sulla base delle migliori prove scientifiche esistenti, in grado di esplicitare i benefici ed i rischi di possibili alternative, lasciando agli operatori ed alle preferenze dei pazienti, opportunamente informati, la responsabilità delle decisioni. In pratica ci si aspetta che un medico responsabile non adotti né un atteggiamento di sistematico scostamento dalle raccomandazioni delle LG, né un atteggiamento di acritica applicazione delle raccomandazioni ad ogni paziente [Hurwitz 1999]. L'unica accortezza che dovrebbe sempre essere rispettata da parte del personale sanitario, soprattutto quando si prendono decisioni che si discostano dalle raccomandazioni delle linee guida, è quella di esplicitare per scritto, nella cartella clinica o infermieristica, le motivazioni di tipo clinico, organizzativo o legate alle preferenze del paziente, che hanno indotto tale scelta. In questo quadro le LG si pongono come uno strumento che promuove una maggiore chiarezza nei rapporti tra servizi, operatori e pazienti. Dunque è prevedibile che il miglioramento dell'assistenza conseguente all'implementazione di linee guida valide nella realtà locale ed il miglioramento della comunicazione tra personale sanitario ed utenti porti ad una riduzione delle occasioni di contrasto medico-legale.

Una considerazione a parte è necessaria per le raccomandazioni contenute nella LG a forte contenuto organizzativo, quali quelle che prevedono requisiti di tipo strutturale o il rispetto di determinati tempi per l'esecuzione di procedure diagnostiche o terapeutiche. È evidente che la realizzazione di questi obiettivi è spesso largamente al di fuori delle possibilità e delle competenze degli operatori sanitari. Per questo tipo di raccomanda-

zioni sono infatti i responsabili della sanità regionale, a tutti i livelli, ed i coordinatori dei poli oncologici in particolare, i principali destinatari delle LG e da loro dipende largamente la possibilità di raggiungere effettivamente questo tipo di obiettivi.

In conclusione, le linee-guida dovrebbero essere pensate come strumento per politiche assistenziali condivise, ovvero ad una cornice entro la quale vengono definiti il tipo e la natura dei rapporti tra le professioni sanitarie e le altre componenti sociali, per decidere cosa debba essere fatto nella pratica clinica. Con questa visione, si realizza il passaggio delle linee-guida da strumento della professione medica per se stessa, per il proprio autogoverno, a strumento sociale in senso lato, vale a dire a strumento con cui i diversi punti di vista delle parti in causa in ambito sanitario definiscono le politiche assistenziali che meglio si adattano al proprio specifico contesto [Grilli 1998].

1.1 EPIDEMIOLOGIA DEL TUMORE DEL POLMONE

1.1.1 DATI EPIDEMIOLOGICI REGIONALI

Nelle tabelle 1.1 e 1.2 si riportano, rispettivamente, i dati epidemiologici del Registro Tumori Piemonte (RTP) relativamente all'incidenza, mortalità e sopravvivenza dei casi di tumore del polmone a Torino [Zanetti 2002] e le stime di incidenza per uomini e donne nel 2002, per ASL di residenza e per tutta la Regione (elaborazioni RTP; sito Internet <http://www.cpo.it/dationcologici/index.html>).

I nuovi casi di tumore del polmone tra i residenti a Torino sono passati per gli uomini da 523 per anno nel periodo 1988-92 a 559 per anno nel periodo 1993-98 (tasso di incidenza standardizzato da 89,9 a 90,6 per 100.000 / anno), mentre per le donne sono passati da 124 per anno nel periodo 1988-92 a 141 per anno nel periodo 1993-98 (tasso di incidenza standardizzato da 18,6 a 20,4 per 100.000 / anno). Il tasso standardizzato di mortalità, invece, è diminuito per gli uomini (da 81,5 a 77,2 per 100.000 / anno) e per le donne è passato da 17,0 a 17,4 per 100.000 / anno. Se per il sesso maschile si osserva quindi una certa stabilità dei tassi di incidenza e una modesta riduzione dei tassi di mortalità, tra le donne entrambi gli indicatori presentano un incremento, probabilmente conseguente alla diffusione dell'abitudine al fumo nel genere femminile avvenuto negli ultimi decenni.

I tassi di sopravvivenza a 5 anni dalla diagnosi, pur mostrando un miglioramento (da 8% per i casi diagnosticati nel periodo 1985-87 a 11% per il periodo 1990-94), permangono molto bassi.

Nel 2002 è stato stimato che in Piemonte siano stati diagnosticati circa 3200 nuovi casi di tumore del polmone (82,6% tra i maschi); il numero medio di decessi per anno è circa 2700.

Nella tabella 1.3 sono presentati alcuni dati ricavati dall'analisi delle Schede di Dimissione Ospedaliera circa l'attività di ricovero nella Regione Piemonte nel 2002 di pazienti con diagnosi di tumore del polmone.

I dati ricavabili dall'archivio regionale delle Schede di Dimissione Ospedaliera (SDO) rappresentano una fonte di informazioni utile, sia per una descrizione del volume e della tipologia di prestazioni di ricovero erogate a pazienti con tumore del polmone, sia per valutare alcuni indicatori di qualità ed appropriatezza dell'assistenza.

Dalla tabella 1.3 si rileva che nel corso del 2002 sono stati dimessi da strutture della rete ospedaliera regionale 11.235 pazienti affetti da tumore del polmone, per il 78% codificati alla dimissione con una diagnosi principale oncologica o con un codice relativo al trattamento, mentre il restante 22% riportava diagnosi principali diverse. Dall'analisi della regione di provenienza dei pazienti (dati non riportati), il 95% circa risulta residente in Piemonte. Inoltre, tra i residenti in Piemonte si registrano 783 ricoveri (di cui il 73% in regime ordinario) effettuati fuori dalla regione (prevalentemente in Lombardia). Si tratta di un flusso migratorio piuttosto elevato, in particolare per gli interventi chirurgici, per i quali interessa circa il 20% dei pazienti piemontesi.

I ricoveri classificati con DRG chirurgico sono pari al 7% del totale dei ricoveri e sono avvenuti quasi totalmente in regime ordinario. Anche per i ricoveri con DRG medico (37% del totale), avvenuti solo per il 23% in regime di day hospital, si evidenzia una tendenza al ricorso al regime di degenza ordinario particolarmente elevata.

I ricoveri per radioterapia in pazienti con tumore del polmone sono rarissimi (essendo il trattamento erogato in regime ambulatoriale nella maggior parte dei casi); quelli per chemioterapia invece sono molto numerosi (24% del totale dei ricoveri) e prevalentemente in regime di day-hospital.

Tabella 1.1 Epidemiologia descrittiva del tumore del polmone tra i residenti a Torino (Registro Tumori Piemonte) [Zanetti 2002]

INCIDENZA 1993-1998		
Residenti Torinesi		
	UOMINI	DONNE
N° Casi	3355	847
Tasso Grezzo	126,1	29,3
(Limiti di confidenza al 95%)	(121.86-130.39)	(27.35-31.3)
Tasso Standard 81	90,6	20,4
(Limiti di confidenza al 95%)	(87.79-93.42)	(19.14-21.62)
Tasso Cumulativo 0-74	7,83	1,40
(Limiti di confidenza al 95%)	(7.51-8.15)	(1.28-1.52)

MORTALITÀ 1993-1998		
Residenti Torinesi		
	UOMINI	DONNE
N° Casi	2866	737
Tasso Grezzo	107,7	25,5
(Limiti di confidenza al 95%)	(103.41-112.07)	(23.5-27.54)
Tasso Standard 81	77,2	17,4
(Limiti di confidenza al 95%)	(74.04-80.35)	(16.02-18.84)
Tasso Cumulativo 0-74	6,45	1,07
(Limiti di confidenza al 95%)	(6.12-6.79)	(0.96-1.19)

SOPRAVVIVENZA OSSERVATA		
Casi 1990-1994 -Follow up al 31.12.99		
	UOMINI	DONNE
N° Casi all'inizio del Follow-up	2202	504
A 1 anno	31	31
A 3 anni	12	13
A 5 anni	9	9

SOPRAVVIVENZA RELATIVA		
Casi 1990-1994 -Follow up al 31.12.99		
	UOMINI	DONNE
A 1 anno	32	31
(Limiti di confidenza al 95%)	29.7-33.5	26.1-34.0
A 3 anni	13	14
(Limiti di confidenza al 95%)	12.8-15.8	10.1-16.2
A 5 anni	11	11
(Limiti di confidenza al 95%)	9-12	8-14

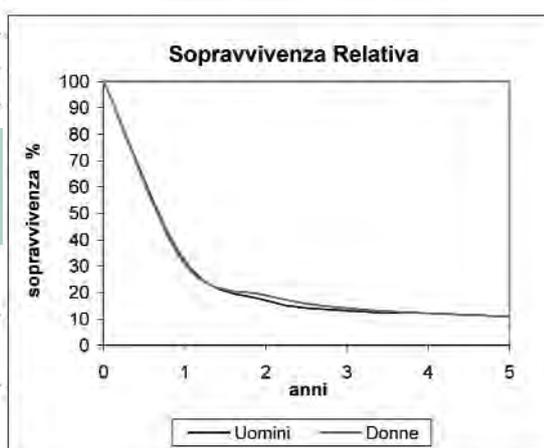
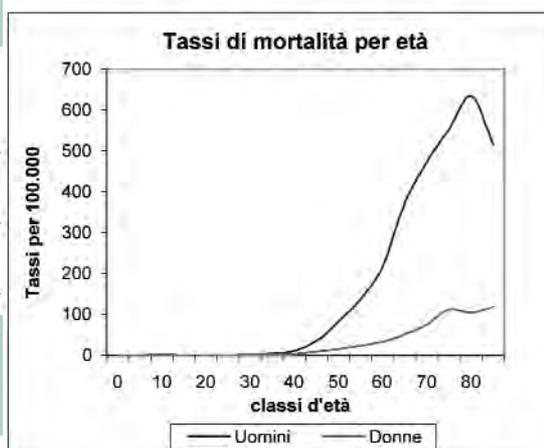
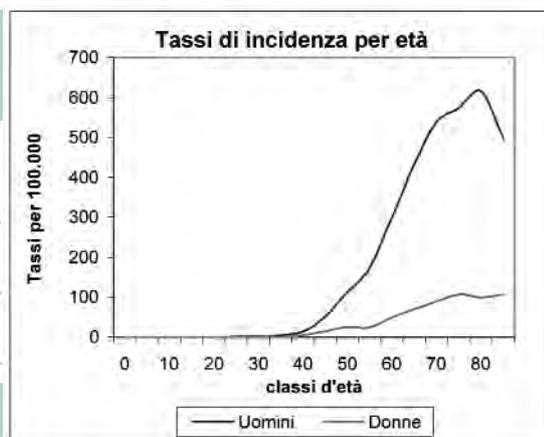


Tabella 1.2 Stima del numero di casi incidenti di tumore del polmone nel 2002 e tasso annuo standardizzato per età (pop. Italiana censimento 1981), per sesso e ASL di residenza (elaborazioni Registro Tumori Piemonte, 2003).

ASL	UOMINI		DONNE	
	N°	TASSO (x 100000)	N°	TASSO (x 100000)
1-4.Torino	574	88,5	138	19,1
5. Rivoli - Susa	185	80,0	37	16,1
6. Ciriè - Lanzo	95	89,2	19	16,2
7. Settimo - Chivasso	113	94,2	22	18,3
8. Chieri - Carmagnola	152	84,1	27	15,7
9. Ivrea - Cuorgnè	109	85,5	28	19,6
10. Pinerolo - Pellice	74	80,0	15	16,4
11. Vercelli - Santhià	128	96,7	24	16,8
12. Biella - Cossato	119	94,3	27	18,6
13. Novara - Arona	201	97,1	43	18,2
14. Verbania - Ossola	109	96,2	23	18,5
15. Cuneo - Dronero	88	83,2	19	18,3
16. Mondovì - Ceva	60	85,2	10	14,1
17. Fossano - Saluzzo	98	87,3	17	15,5
18. Alba - Bra	102	88,3	15	13,3
19. Asti - Nizza	120	80,3	26	16,3
20. Alessandria - Tortona	126	92,1	29	19,0
21. Casale - Valenza	84	97,8	16	16,4
22. Acqui - Novi	108	90,2	22	18,3
PIEMONTE	2645	88,6	557	17,5

Tabella 1.3 Analisi dei ricoveri per tumore del polmone nella rete ospedaliera regionale. Distribuzione per diagnosi principale e regime di ricovero. Piemonte, 2002 (elaborazioni CPO).

Diagnosi principale di dimissione (tipo di ricovero):	Regime di ricovero:					
	Ordinario		Day-hospital		Totale	
	N	%	N	%	N	% colonna
T. maligni del polmone (ICD9-CM: 1620-1629, 2357, 2312, V1011)						
- T. polmone (DRG medici)	3202	76.8	966	23.2	4168	37.1
- T. polmone (DRG chirurgici)	740	93.0	56	7.0	796	7.1
Radioterapia (*)	95	79.2	25	20.8	120	1.1
Chemioterapia (*)	377	14.0	2320	86.0	2697	24.0
Metastasi per t. polmone (*)	591	59.1	409	40.9	1000	8.9
Altre diagnosi principali (*)	2153	87.7	301	12.3	2454	21.8
TOTALE (% riga)	7158	63.7	4077	36.3	11235	100.0

(*) Con diagnosi secondaria di tumore del polmone

1.2 PRINCIPALI CAUSE PREVENIBILI

Il tumore del polmone è, tra tutte le neoplasie più frequenti, quella per cui sono maggiormente note le cause ambientali, che sono responsabili nel loro insieme della quasi totalità dei casi che insorgono nei paesi industrializzati. La componente genetica sembra avere invece un ruolo soprattutto nel modificare la suscettibilità individuale di fronte all'azione delle cause esterne.

Molte esposizioni a rischio ed alcuni fattori protettivi sono stati identificati attraverso una mole imponente di studi epidemiologici nel corso degli ultimi 50 anni [Alberg 2003].

Numerosi di questi fattori identificati sono spesso coesistenti e il risultato finale in termini di rischio individuale dipende largamente dalle interazioni che si verificano tra queste esposizioni e dalla suscettibilità genetica. La quota di casi attribuibile in una popolazione a ciascuna delle cause note rappresenta una misura sintetica del carico di malattia potenzialmente prevenibile attraverso l'eliminazione dell'esposizione. Per effetto dell'interazione, la somma di queste quote supera largamente il 100%.

Il fumo di tabacco è la causa di gran lunga più importante dell'epidemia di casi di carcinoma polmonare osservato in tutti i paesi dove questa abitudine si è diffusa.

Negli Stati Uniti il fumo attivo è responsabile del 90% dei casi di tumore polmonare e una quota ulteriore, meno facilmente quantificabile, è attribuibile all'esposizione a fumo ambientale (fumo passivo). Inoltre il fumo è responsabile dell'aumento di rischio di incidenza di molti altri tumori (vie aero-digestive superiori, rene, vescica e vie urinarie, stomaco, pancreas, fegato, cervice uterina, leucemia mieloide) [IARC Working Group 2002]. Un numero ancora maggiore di decessi attribuibili al fumo è tuttavia costituito da cause cardiocircolatorie e respiratorie.

Il rischio di sviluppare un carcinoma polmonare tra i fumatori è circa 20 volte maggiore che tra i soggetti che non hanno mai fumato; il rischio dipende fortemente dalla durata dell'abitudine, dal numero di sigarette mediamente fumate al giorno e dalla precocità dell'età d'inizio. Un elemento di fondamentale importanza per motivare interventi di prevenzione primaria derivano dalle prove di netta riduzione del rischio di morte a seguito della cessazione dell'abitudine al fumo: mentre tra i fumatori correnti il rischio cumulativo cresce in modo esponenziale con l'età (e raggiunge il 16% a 75 anni), tra i soggetti che smettono a 50 anni il rischio cumulativo di morte entro 75 anni si riduce al 6% circa; per quelli che smettono a 30 anni questo rischio è intorno al 2% (mentre per i soggetti che non hanno mai fumato è inferiore allo 0.5%) [Peto 2000].

Le altre cause principali sono le esposizioni a cancerogeni nei luoghi di lavoro (soprattutto nel passato), responsabili negli USA di una quota tra il 9 e il 15% dei casi, l'esposizione a gas radon (10% dei casi) e l'inquinamento atmosferico (1-2% del totale dei casi). Si tratta di esposizioni che, interessando in modo molto disomogeneo la popolazione, hanno una importanza relativa se valutate sulla popolazione generale, mentre assumono un ruolo preponderante in sottogruppi esposti a livelli intensi (certe categorie di lavoratori, popolazioni che abitano in aree altamente inquinate).

Anche l'alimentazione ha un ruolo importante: si è stimato che una quota dal 10% al 30% dei casi potrebbe essere prevenuta attraverso opportune modificazioni delle abitudini alimentari (in particolare aumentando il consumo di verdura fresca e frutta). Piuttosto deludenti sono stati invece i risultati degli studi che hanno tentato di ottenere un effetto preventivo attraverso la somministrazione di vitamine.

Anche se la prevenzione primaria non rientra tra gli obiettivi di questa LG, il gruppo di lavoro ha ritenuto opportuno sottolineare la priorità in termini di salute pubblica che dovrebbero avere interventi mirati alla riduzione dell'incidenza di questa neoplasia, in particolare attivando efficaci progetti di lotta al tabagismo, orientati a limitare l'inizio dell'abitudine al fumo tra gli adolescenti ed i giovani, a favorire la cessazione tra i soggetti fumatori e a ridurre l'esposizione ambientale a fumo passivo in generale.

2. OBIETTIVI PRINCIPALI DELLA LINEA GUIDA

La linea guida è stata sviluppata a partire dal documento del Sottogruppo "Neoplasie Toraco-Polmonari" della Commissione Oncologica Regionale (COR) del 1999 che conteneva anche indicazioni su aspetti organizzativi, come favorire un miglior accesso e tempestività alle procedure diagnostiche appropriate, potenziare i centri di chirurgia toraco-polmonare, riorganizzare l'erogazione del trattamento favorendo una maggiore integrazione tra diverse figure professionali e concentrando alcune delle procedure assistenziali in strutture specialistiche multidisciplinari, pianificare l'assistenza al paziente in fase avanzata e terminale.

La successiva definizione della Rete Oncologica Regionale ha consentito di inquadrare meglio l'organizzazione dell'iter diagnostico terapeutico, identificando nel Gruppo Interdisciplinare di Cure (GIC) un riferimento centrale per garantire l'appropriatezza di aspetti cruciali dell'assistenza e assicurarne la continuità. L'adozione di un approccio interdisciplinare trova fondamento nel riconoscimento che solo attraverso il coinvolgimento di diverse competenze specialistiche è possibile scegliere il trattamento più appropriato per il paziente tra le diverse opzioni terapeutiche possibili. Contemporaneamente, è cresciuta l'attenzione per favorire la partecipazione più consapevole e attiva del paziente a queste scelte.

La linea guida, esplicitando gli obiettivi e documentando i possibili vantaggi e i rischi delle diverse alternative, può rappresentare uno strumento per favorire il raggiungimento di questi obiettivi, fornendo anche elementi per una migliore comunicazione con il paziente. Infatti l'uso delle linee guida di buona pratica clinica può favorire una più corretta trasmissione di conoscenza tra ricercatori, medici e pazienti, in base a criteri di: a) trasparenza dei meccanismi di produzione e ordinamento delle conoscenze scientifiche; b) scientificità delle prove sull'efficacia degli interventi medici offerti; e c) partecipazione del singolo cittadino alle scelte assistenziali e terapeutiche che riguardano la propria salute.

DESTINATARI

I principali destinatari della linea guida sono:

- i coordinatori di polo e le altre figure responsabili dell'organizzazione della rete oncologica;
- le direzioni generali e sanitarie delle aziende sanitarie;
- gli specialisti e tutti gli operatori coinvolti nell'assistenza dei pazienti;
- i medici di medicina generale.

OBIETTIVI

Gli obiettivi principali della linea guida possono essere così sintetizzati:

- fornire a livello regionale uno strumento utile alla programmazione dell'attività dei servizi assistenziali coinvolti nella diagnosi e nel trattamento in diverse fasi della malattia;
- favorire una maggiore tempestività ed appropriatezza dell'iter diagnostico e terapeutico e supportare l'attività di valutazione della qualità;
- favorire l'accesso di tutti i pazienti di nuova diagnosi (e in occasione di rivalutazione delle scelte terapeutiche) a strutture in grado di assicurare una valutazione interdisciplinare e trattamenti integrati (chirurgia, chemio e/o radioterapia);

- favorire una partecipazione più consapevole e attiva dei pazienti e dei familiari alle scelte di trattamento.

INDICATORI

Per ciascuna fase del percorso di cura sono stati inseriti specifici indicatori per misurare l'applicazione delle raccomandazioni contenute nella linea guida, utilizzabili a diversi livelli (regionale, di polo, di singola struttura). Tali indicatori dovranno essere valutati rispetto ai risultati dell'attività svolta, tenendo conto della loro evoluzione temporale e del loro scostamento rispetto ai valori standard, quando identificati. Rappresentano uno strumento per la revisione e il miglioramento della qualità delle prestazioni erogate, che costituisce lo scopo principale della linea guida. Questo sistema di indicatori richiede di essere sottoposto a periodica revisione, a scopo di validazione e di verifica di utilità.

3. METODI

3.1 PROCESSO DI ELABORAZIONE E REVISIONE

La presente linea guida, elaborata nell'ambito del progetto regionale "Sperimentazione di un modello di razionalizzazione dell'assistenza oncologica in Regione Piemonte" - sottoprogetto "Linee Guida in Oncologia" - ha utilizzato come base di partenza il documento elaborato dal sottogruppo della precedente COR sui tumori polmonari.

Questo documento è stato quindi modificato per coprire alcuni aspetti dell'assistenza non affrontati precedentemente, per esigenze di aggiornamento scientifico e di adeguamento al contesto organizzativo della rete oncologica regionale e per assicurare una metodologia di elaborazione e una struttura standard, analoga a quella utilizzata nelle precedenti linee guida del progetto sperimentale (tumore del colon-retto, settembre 2001; tumore della mammella, luglio 2002).

Il gruppo di lavoro finale risulta costituito dai componenti del sottogruppo della COR, ampliato coinvolgendo alcune competenze e punti di vista non presenti originariamente e specialisti operanti in strutture regionali sede di polo oncologico, con un coordinamento operativo che ha seguito l'organizzazione del lavoro e la revisione periodica del documento. Inoltre il gruppo di coordinamento ha curato gli aspetti metodologici, l'elaborazione di dati epidemiologici e sui ricoveri in regione, l'analisi delle implicazioni economiche e organizzative e la messa a punto di un sistema di indicatori per monitorare l'applicazione della linea guida.

Il processo di elaborazione della linea guida ha avuto diverse fasi.

- a) A partire dal documento COR 1999, che aveva utilizzato come principale riferimento la linea guida "I tumori del polmone" del CNR (<http://progettooncologia.cnr.it/acro/polmone/pol-mone.html>), è stata elaborata una prima bozza della linea guida dallo stesso sottogruppo della COR. Questa bozza è stata resa accessibile nel mese di aprile 2002 sul sito CPO per richiedere commenti da parte degli altri membri della COR.
- b) Il gruppo di coordinamento ha eseguito una ricerca di linee-guida sul tumore del polmone pubblicate dal 1998, attraverso i principali siti Internet e su MEDLINE, recuperando diversi documenti. Sono state ricercate sia linee guida generali (che coprono l'intero iter diagnostico-terapeutico), sia linee guida specifiche per argomenti.
- c) A seguito di una valutazione metodologica di questi documenti, usando la griglia di valutazione AGREE ("Appraisal of Guidelines for Research & Evaluation in Europe" - BIOMED project PL96-3669), sono state selezionate le seguenti linee guida sul tumore del polmone, pubblicate dal 1998:
 - NHS Executive (1998): Improving outcomes in lung cancer;
 - SIGN (1998): Scottish Intercollegiate Guideline Network;
 - COIN (2001): The Royal College of Radiologists' Clinical Information Network;
 - PDQ-NCI (2002): National Cancer Institute;
 - ASCO (1997, Updated 2003): American Society of Clinical Oncology;
 - ESMO (2002): European Society of Medical Oncology;
 - CMA - CCOPGI (date varie): Canadian Medical Association Infobase; Cancer Care Ontario Practice Guideline Initiative;

- ACCP (2003): Evidence-based lung cancer guidelines.
- d) Il gruppo di lavoro, integrato da ulteriori figure professionali, ha lavorato a definire il documento attraverso diversi cicli di revisione, sia individualmente, sia in riunione plenaria.
- e) Il documento COR è stato quindi integrato ed aggiornato attraverso il confronto con le linee e guida selezionate, cercando di separare i contenuti scientifici (che non sono stati modificati se ritenuti validi) da quelli organizzativi, che sono invece stati adattati alla realtà locale. Per quesiti selezionati, non coperti dalle linee guida utilizzate come riferimento, e per una verifica dell'aggiornamento delle stesse, è stata condotta una ricerca bibliografica mirata secondo la seguente gerarchia:
 - CLINICAL EVIDENCE: versione italiana 2003, e versione online (ultimo accesso novembre 2003);
 - COCHRANE LIBRARY: vol. 4-2003, su CD;
 - DARE (Database of Abstract of Review of Effectiveness) e HTA (Health Technology Assessment) nella versione online (ultimo accesso ottobre 2003);
 - MEDLINE (versione PUBMED), per la ricerca di revisioni sistematiche e metanalisi.
- f) La ricerca di studi primari è stata limitata a pochi quesiti non adeguatamente coperti con la strategia sopra descritta. In questi casi non sono state condotte revisioni sistematiche originali. Gli studi sull'efficacia dei trattamenti sono stati ricercati dapprima nella COCHRANE LIBRARY (Central Register of Controlled Trials, vol. 4-2003, su CD), quindi su MEDLINE, utilizzando prevalentemente i filtri disponibili nelle Clinical Queries (privilegiando la specificità) e la funzione "related articles". Ulteriori studi sono stati forniti da singoli specialisti. Una valutazione critica degli studi primari è stata effettuata da componenti del gruppo di lavoro con maggiori competenze nella valutazione critica della letteratura.
- g) Gli argomenti per i quali non è stato possibile reperire letteratura sufficiente sono stati sottoposti al parere degli esperti. In questo caso ogni argomento è stato sottoposto, nell'ordine, alla valutazione:
 - di ciascuno specialista competente;
 - del gruppo di professionisti con le stesse competenze;
 - del gruppo interdisciplinare quando l'argomento fosse di competenza molteplice.
- h) La linea guida è stata anche sottoposta alla valutazione da parte di organi collegiali di professioni non direttamente coinvolte nella fase di stesura (infermieri professionali), ad associazioni di rappresentanza dei pazienti (Tribunale per i Diritti del Malato) e ad associazioni no-profit (FARO).
- i) Un gruppo ristretto ha condotto una revisione finale dell'intero documento.
- l) L'ultima bozza del documento è stata presentata in COR a dicembre 2003 per un'ultima raccolta di commenti.
- m) La versione finale della linea guida, integrata dai commenti ricevuti, è stata approvata dalla COR nella seduta del 7 febbraio 2004.

3.2 METODO DI CLASSIFICAZIONE DELLE EVIDENZE E DELLE RACCOMANDAZIONI

Uno schema molto usato per classificare le informazioni disponibili in letteratura ("livelli di evidenza", secondo la validità dei metodi e della conduzione degli studi) e le raccomandazioni che su di esse si basano è quello originariamente proposto dalla US Agency of Health Care Policy and Research (AHCP, ora denominata US Agency for Health Research and Quality - AHRQ). Questo schema, riassunto nella tabella che segue, distingue le informazioni in livelli di evidenza da I a IV (con i livelli I e II ulteriormente distinti in "a" e "b") a cui corrispondono tre gradi per le raccomandazioni: "A" (raccomandazioni basate su sperimentazioni cliniche controllate e randomizzate, RCT), "B" (basate su studi prospettici o retrospettivi di buona qualità), "C" (basate sull'opinione di esperti). Nonostante questo schema abbia diversi limiti, è stato scelto per questa linea guida per la semplicità e perché già utilizzato da altre linee guida prese come riferimento.

In ogni caso è fondamentale distinguere sul piano concettuale il grado della raccomandazione (che in questo schema misura la qualità della ricerca disponibile sull'argomento) dall'importanza della raccomandazione stessa: per molti aspetti rilevanti sul piano clinico, ma non ancora coperti da adeguate sperimentazioni cliniche o che, per ragioni di tipo etico o di fattibilità, non possono essere affrontati con disegni sperimentali, le relative raccomandazioni risultano di grado basso. Nella linea guida possono pertanto esserci raccomandazioni classificate con grado "C" (ad esempio su scelte che sono così chiaramente preferibili che non sarebbe etico condurre una sperimentazione) che devono essere considerate con maggior attenzione rispetto ad altre classificate con grado "A" (ad esempio quando sono disponibili robuste revisioni sistematiche o metanalisi che confrontano due trattamenti di efficacia e sicurezza molto simili).

LIVELLO DI EVIDENZA	Le informazioni sono...		GRADO DELLA RACCOMANDAZIONE
I	a	... derivate da revisioni sistematiche o meta-analisi di RCT	A
	b	... derivate da almeno un RCT ben condotto	
II	a	... derivate da almeno uno studio clinico prospettico di buona qualità	B
	b	... derivate da altri tipi di studi prospettici di minor qualità	
III	... derivate da studi retrospettivi di buona qualità		C
IV	... basate unicamente su opinione di esperti		

3.3 METODO PER LE OSSERVAZIONI ECONOMICHE ED ORGANIZZATIVE

Nel dibattito sulle modalità di produzione delle linee-guida sta emergendo un consenso diffuso circa l'opportunità di tenere conto, accanto alle evidenze scientifiche dell'efficacia clinica degli interventi, anche di considerazioni circa il consumo di risorse legato alle raccomandazioni prodotte. La scelta e la valutazione degli interventi efficaci dovrebbe cioè avvenire anche sulla base di considerazioni di tipo economico ed organizzativo. Tuttavia a livello operativo, a parte alcuni sporadici tentativi, si rileva raramente l'inclusione di criteri di economicità nel consumo di risorse tra gli elementi per l'individuazione dei servizi da erogare.

A livello internazionale si registrano alcuni nuovi sforzi orientati alla produzione di LG inclusive di riferimenti espliciti alla efficacia economica delle raccomandazioni cliniche.

L'elaborazione di LG regionali sembra una occasione particolarmente adatta per tentare questo tipo di approccio, proprio in considerazione dell'aderenza alla realtà organizzativa locale cui ci si rivolge.

Le osservazioni economico - organizzative sono state formulate attraverso un'analisi per fasi successive:

- a) svolgimento di una rassegna della letteratura esistente in materia di valutazioni economiche al fine di disporre di un quadro di riferimento esaustivo circa gli studi realizzati e le conclusioni evidenziate negli ultimi anni a livello internazionale. A tal fine sono state consultate le banche dati Medline (PubMed) e NHS CRD database (University of York), relativamente agli anni 1999 - 2003;
- b) individuazione nel testo elaborato dai clinici dei punti suscettibili di osservazioni in materia economica, sulla base delle seguenti considerazioni:
 - presenza di letteratura sull'argomento,
 - parità di efficacia tra due alternative,
 - segnalazione da parte del clinico stesso della rilevanza degli aspetti economici ed organizzativi;
- c) per specifici aspetti evidenziati al punto b) approfondimento dell'analisi bibliografica senza limitazioni temporali. Valutazione degli studi individuati e sintesi delle conclusioni. In caso di contrasto delle conclusioni, valutazione del rigore metodologico nella conduzione dello studio e della nazionalità (preferenza per gli studi a livello europeo, per sistemi sociali e sanitari più simili a quello italiano);
- d) in caso di impossibilità di evidenziare conclusioni certe dalla letteratura, tentativo di valutazione dei costi regionali, tramite l'uso di dati locali in particolare includendo:
 - tariffe regionali per ricoveri e prestazioni ambulatoriali;
 - costo dei farmaci;
 - dati di attività ospedaliera (fonte SDO);
 - realtà organizzativa sanitaria a livello regionale;
- e) elaborazione di osservazioni in coerenza con le evidenze desunte attraverso l'analisi dei punti precedenti.

Sulla base di questo percorso metodologico, per alcune raccomandazioni sono state elaborate osservazioni economiche e/o organizzative, quale strumento per la valutazione dell'impatto sul consumo di risorse delle scelte operative.

3.4 METODO PER LE CONSIDERAZIONI BIOETICHE

Dal punto di vista etico, per poter prendere delle decisioni cliniche, sia il paziente sia il medico hanno bisogno di aver accesso ad informazioni di buona qualità. La scelta del paziente basata sulle prove d'efficacia può contribuire a correggere il rapporto eccessivamente paternalista nella relazione medico-paziente, promuovendo l'autonomia nello scambio dialogico. In questo modo la giustificazione etica di un particolare intervento clinico non viene più infatti interamente attribuita all'autorità del medico, ma anche alle prove che l'intervento offerto al paziente sia efficace.

Nella pratica clinica, la scelta del paziente basata sulle prove di efficacia - Evidence-Based Patient Choice (EBPC) - ha il potenziale etico di accrescere l'autonomia dei pazienti, coinvolgendoli attivamente nelle decisioni che riguardano le loro cure. Il cambio di paradigma è costituito dalla confluenza di due movimenti affini della medicina moderna: la medicina-basata sulle prove d'efficacia e la medicina-centrata sul paziente. Nel processo di deliberazione clinica, il medico potrebbe soppesare il contenuto delle informazioni pertinenti la situazione del singolo paziente con l'aiuto delle migliori prove d'efficacia disponibili [Hope 1996].

A livello internazionale il riferimento a questi principi bioetici è presente in molteplici documenti:

- SIGN, Management of Lung Cancer. A National Clinical Guideline: "Communication and Information", Edimburg, Feb. 1998;
- CMA, Guidelines for Canadian Clinical Practice: "Philosophy and Ethics";
- European Research Project "EVI-BASE. Ethical Issues of Evidence-Based Practice in Health Care and Medical Care", 2000-2003;
- European Research Project "EVI-BASE. Ethical Issues of Evidence-Based Practice in Health Care and Medical Care", 2000-2003.

In particolare in ambito terapeutico, l'utilità dell'EBM è elevata, fornendo informazioni sia sull'esistenza, l'efficacia e la validità delle prove d'efficacia di trattamenti nuovi o mal noti, sia sull'evoluzione della storia naturale della malattia non trattata.

3.5 STRUTTURA DELLA LINEA GUIDA

Coerentemente con l'impostazione della Rete Oncologica Regionale, finalizzata a garantire l'appropriatezza del percorso di diagnosi e cura e la continuità assistenziale, questa linea guida prende in considerazione tutto il percorso assistenziale che viene abitualmente seguito dal paziente affetto da carcinoma del polmone nei vari momenti (diagnosi, trattamento, follow up e palliazione dei sintomi) e nei vari luoghi (servizi sul territorio, ospedale, hospice, domicilio).

Lungo tutto il percorso si è cercato di porre attenzione ai molti aspetti che hanno caratterizzato quest'esperienza (medici, infermieristici, psicologici, economici e organizzativi).

La struttura della linea guida segue l'articolazione per specialità terapeutica (chirurgia, medicina, radioterapia, cure palliative). Dal momento che in molte situazioni cliniche sono necessari approcci terapeutici integrati, per evitare la ripetizione delle stesse raccomandazioni in più sezioni della linea guida, si è inserita la raccomandazione una sola volta, segnalando le pagine delle altre sezioni o appendici alle quali si rimanda per ulteriori dettagli.

Inoltre, per consentire una ricostruzione delle diverse opzioni terapeutiche in funzione delle caratteristiche del paziente, sono state inserite delle flow-chart in appendice (6.1-6.3 per NSCLC e 7 per SCLC).

Ogni capitolo della Linea Guida ha una struttura che comprende:

- una breve descrizione dell'argomento e delle evidenze scientifiche di maggior rilievo disponibili;

- le raccomandazioni conseguenti ed il loro grado;
- gli indicatori utili ai fini di valutazione;
- le considerazioni economico-organizzative;
- le considerazioni bioetiche;
- i rimandi eventuali ad altri capitoli.

La simbologia utilizzata per identificare le varie parti è la seguente:

	raccomandazione di grado A
	raccomandazione di grado B
	raccomandazione di grado C
	indicatore
	considerazione economico-organizzativa
	considerazione etica
	rimando ad altro capitolo

Le raccomandazioni sono raccolte, per una più facile lettura, nell'Appendice n. 1 e quindi sono confrontate con le raccomandazioni previste da alcune linee guida internazionali (Appendice n. 2).

L'Appendice n. 3 raggruppa tutti gli indicatori in un'unica lista.

3.6 PROCESSO DI REVISIONE E PREVISIONE DI AGGIORNAMENTO

Sono previsti un monitoraggio della letteratura scientifica che sarà pubblicata sull'argomento da parte di tutto il gruppo di lavoro ed una valutazione delle variazioni di tipo organizzativo che possano verificarsi nell'ambito regionale.

Il prossimo aggiornamento del presente documento sarà deciso sulla base degli elementi di novità che diventeranno disponibili. Una valutazione formale della necessità di apportare modifiche alla LG è comunque programmata per il 2007. A questo scopo sarà utilizzata una procedura simile a quella proposta da Shekelle et. al [Shekelle 2001], basata su una ricerca bibliografica focalizzata e su un sondaggio tra gli esperti.

3.7 IMPLEMENTAZIONE

Le linee guida difficilmente potranno tradursi in miglioramenti dell'assistenza in assenza di strategie attive di implementazione a livello periferico.

I processi di cambiamento in atto sul piano organizzativo nella regione Piemonte, con l'attivazione della rete oncologica, rappresentano importanti fattori facilitanti di contesto.

Per molti aspetti l'applicazione delle linee guida è strettamente collegata all'avvio nella Regione Piemonte dei Gruppi Interdisciplinari Cure (GIC), e dai Centri di Accoglienza e Servizi (CAS), come già raccomandato dalla Commissione Oncologica Regionale.

Sarà in particolare compito dei singoli Poli Oncologici, e dei relativi GIC, trovare le soluzioni più efficaci ed efficienti a livello locale per tradurre le raccomandazioni della LG in percorsi o procedure consolidati nella pratica.

Sulla base delle diverse esperienze di implementazione valutate in letteratura [Grimshaw 2004], emerge chiaramente che la semplice disseminazione dei documenti (per quanto essenziale) è di scarsa efficacia. Anche iniziative estemporanee di presentazione delle LG e di formazione tradizionale hanno poco peso.

A livello locale le Direzioni Sanitarie e le strutture dedicate alla qualità dovrebbero attivare e sostenere gruppi di lavoro multiprofessionali che, valutati i maggiori problemi presenti, selezionino le raccomandazioni della linea guida più rilevanti a livello locale ed elaborino un piano di implementazione mirato a superare gli ostacoli identificati (psicologici, di conoscenze, organizzativi) utilizzando diverse modalità, quali:

- la produzione di strumenti mirati a specifici problemi (es. sintesi delle LG, versioni di formato "tascabile" su punti selezionati, flow-chart, schede con funzione di "reminders", poster ecc...);
- l'organizzazione di riunioni periodiche (di reparto, dipartimento), con presenza eventuale di esperti esterni;
- l'organizzazione di attività di formazione attiva sui problemi assistenziali;
- l'attivazione, su iniziativa locale, di progetti di "clinical audit", prevedendo meccanismi di "feed-back" per gli operatori con gli indicatori utili a monitorare il miglioramento dell'assistenza;
- la strutturazione di veri e propri percorsi diagnostico-terapeutici, centrati su aspetti critici dell'organizzazione, per tradurre le raccomandazioni della LG in termini operativi e specifici per la realtà locale.

3.8 MONITORAGGIO E VALUTAZIONE DI IMPATTO

Al fine di promuovere il processo di miglioramento della qualità dell'assistenza attraverso una piena adozione della LG, il monitoraggio degli indicatori di qualità contenuti in questo documento può essere uno strumento efficace.

Gli indicatori e gli eventuali standard di riferimento andranno rivalutati in relazione all'analisi e discussione dei risultati ottenuti.

Alcuni degli indicatori si riferiscono a caratteristiche "strutturali" dell'assistenza misurabili in aggregato: per esempio, il fatto che vengano costituiti i GIC o la loro composizione. L'unità statistica della maggior parte degli indicatori, tuttavia, è il singolo paziente: essi devono essere misurati a partire da dati individuali. Tra questi vi sono indicatori difficilmente ricavabili su base routinaria, ma adatti ad essere analizzati in seguito ad opportune indagini basate su intervista. Le informazioni ricavabili dalla documentazione clinica già disponibile (cartelle cliniche) sono utilizzabili invece per misurare il gruppo più numeroso di indicatori. Ciò può essere fatto su base retrospettiva e campionaria, da

parte dei Poli oncologici o della Regione, oppure può essere parte di un'attività di Audit o verifica e revisione della qualità, condotta di routine dai GIC sulla base dei dati clinici correnti. Perché ciò sia fattibile occorre che l'attività di audit sia inserita nella routine di gestione clinica dei pazienti e, soprattutto, goda del consenso e sia supportata dalla motivazione dagli operatori.

A livello regionale la valutazione dell'impatto delle linee guida comprenderà un confronto prima / dopo delle caratteristiche di struttura dei servizi di diagnosi e terapia e di indicatori di processo e di esito basati sull'elaborazione integrata di dati correnti (SDO, prestazioni ambulatoriali, mortalità).

PARTE SECONDA - FASI DELL'ASSISTENZA

1. ORGANIZZAZIONE DEI SERVIZI

Le neoplasie polmonari rappresentano un problema oncologico dominante, caratterizzato dall'elevato numero di casi e dalla ridotta percentuale di pazienti guaribili. I pazienti che attraversano una fase in cui la malattia si può considerare passibile di trattamento devono poter usufruire di un rapido accesso alla diagnosi e ai trattamenti integrati più efficaci. Per i pazienti con malattia avanzata devono essere disponibili cure palliative e assistenza continua.

Tradizionalmente la gestione dei pazienti con sospetto di un tumore polmonare è caratterizzata da una sequenza di accertamenti e visite di diversi specialisti con tempi lunghi, valutazione frammentaria e scarsamente coordinata, cui seguono spesso decisioni inappropriate.

La Regione Piemonte, mediante la Rete Oncologica, mira a garantire al paziente assistenza tempestiva e continuativa e appoggio in ogni fase del percorso diagnostico-terapeutico, attraverso la comunicazione e la cooperazione di tutti gli operatori coinvolti nell'assistenza, nelle varie fasi della malattia.

Durante tutto l'iter diagnostico-terapeutico il paziente può afferire al Centro di Accoglienza e Servizi (CAS), collocato nell'ambito del Dipartimento oncologico di ogni Polo e presso i Servizi oncologici. Il CAS ha, tra gli altri, il compito di verificare la continuità assistenziale, controllando che vi sia sempre un soggetto (GIC, MdF, UOCP, etc.) che abbia in carico il paziente. Il CAS, in particolare, ha il compito di orientare e supportare i nuovi pazienti nel percorso diagnostico, dando adeguate informazioni circa gli aspetti organizzativi ed amministrativi.

In ogni caso la continuità terapeutica deve essere garantita con lo scambio di informazioni e conoscenze e attraverso la collaborazione fra servizi ospedalieri specialistici e servizi di cure palliative, medici di famiglia e altri operatori del Distretto, al fine di migliorare l'assistenza complessiva e la qualità di vita del paziente stesso.

C Al paziente deve essere garantita la continuità assistenziale, attraverso la condivisione delle informazioni tra Gruppo Interdisciplinare di Cure, Unità Operativa di Cure Palliative, medici di famiglia e altri operatori del Distretto.

1.1 RUOLO DEL MEDICO DI FAMIGLIA

Spesso il MdF gestisce l'assistenza al paziente all'esordio della malattia. In questa fase egli ha un ruolo fondamentale nella riduzione dei ritardi diagnostici: dal momento in cui sia in grado di porre un fondato sospetto di patologia oncologica il MdF è responsabile dell'accesso informato del paziente alla Rete Oncologica (si vedano al proposito i capitoli Diagnosi e Stadiazione), affianca il paziente durante tutta la sua permanenza presso i ser-

vizi della Rete e contribuisce alla presa in carico globale del paziente e dei suoi familiari, garantendo un percorso informato attraverso i servizi in ciascuna fase della malattia.

1.2 GRUPPO INTERDISCIPLINARE DI CURE

Il tumore del polmone va affrontato come malattia sistemica dall'esordio e conseguentemente, ogni singolo caso, indipendentemente dallo stadio iniziale, deve essere valutato con modalità interdisciplinari nell'ambito di un GIC, in coerenza con le raccomandazioni delle Linee Guida regionali e con le migliori e più recenti evidenze scientifiche disponibili. Il GIC prende in carico il paziente per tutto l'iter diagnostico e terapeutico.

Alcuni studi osservazionali hanno documentato che pazienti gestiti fin dall'esordio dei sintomi da specialisti ricevono una valutazione clinica accelerata, un trattamento più appropriato e con maggior probabilità vengono sottoposti ad intervento chirurgico [Fergusson 1996; Billing 1996].

B Il percorso di diagnosi e trattamento del paziente affetto da tumore del polmone deve essere gestito nell'ambito di un Gruppo Interdisciplinare di Cure, in coerenza con le LG regionali.

-  • Presenza di GIC dedicati alla patologia
- Percentuale di pazienti valutati in ambito interdisciplinare

COMPONENTI

Figure indispensabili nel GIC per il tumore del polmone sono: pneumologo, chirurgo toracico, radioterapista, oncologo clinico e specialista di cure palliative. Il GIC dovrebbe collaborare in modo stabile con referenti dei servizi diagnostici (radiologo, patologo, medico di medicina nucleare, etc.). E', inoltre, necessario prevedere la partecipazione al GIC di altre figure professionali, quali personale infermieristico, fisioterapista, psicologo e dietista.

I partecipanti al GIC non devono necessariamente appartenere alla stessa struttura.

Ognuna di queste figure dovrebbe farsi garante con il paziente della valutazione collegiale, ma in particolar modo questo obiettivo deve essere perseguito dal pneumologo e/o dall'oncologo medico che costituiscono le figure coinvolte in ogni fase della malattia, dal momento iniziale, potenzialmente guaribile, alla terapia palliativa.

ATTIVITÀ

Le diverse professionalità coinvolte nel GIC devono operare in modo coordinato e i singoli casi devono essere discussi in modo collegiale attraverso incontri periodici e continuativi.

Il GIC prende in carico il paziente per tutto l'iter diagnostico e terapeutico, applica il trattamento più appropriato e riferisce al CAS circa l'iter seguito dal paziente, al fine di garantire la trasmissione delle informazioni.

Nell'ambito della Rete Oncologica Piemontese, i GIC devono essere distribuiti su tutto il territorio regionale, al fine di garantire equità di accesso alle procedure diagnostiche e terapeutiche efficaci ed appropriate a tutti pazienti. In alcuni casi la presenza di un GIC deve essere assicurata anche in assenza di una chirurgia specialistica e, in tal caso, dovrà comunque coordinarsi e fare riferimento ad un chirurgo specialista appartenente ad altra struttura.

Il GIC deve operare in coerenza con le linee guida adottate a livello regionale e le evidenze scientifiche della letteratura internazionale. Inoltre, l'attività svolta, documentata da un apposito sistema informativo, dovrebbe essere sottoposta a valutazione continua.

Il GIC deve garantire l'informazione ai servizi territoriali (MdF, no profit, etc.) riguardo i trattamenti cui il paziente è stato sottoposto, i possibili effetti collaterali e tutte le indicazioni necessarie ad una corretta assistenza e terapia di supporto al domicilio o in hospice.

1.3 ACCESSO E ORGANIZZAZIONE DELLE CURE PALLIATIVE

Nella fase terminale della patologia il paziente deve poter accedere alle cure per la palliazione dei sintomi. Gli interventi di cure palliative devono essere erogati da parte di personale con idonea formazione ed esperienza, in collaborazione con i servizi territoriali e il MdF.

In particolare, sul territorio regionale, a livello di ciascuna Azienda Sanitaria, il coordinamento della Rete di servizi di cure palliative è affidato alle Unità Operative di Cure Palliative (UOCP).

L'UOCP costituisce il punto di sintesi e di svincolo fra cure specialistiche e cure primarie, garantendo continuità terapeutica, assistenziale e organizzativa al paziente preso in carico nella fase avanzata della patologia oncologica.

C Nella fase terminale i trattamenti palliativi devono essere garantiti al paziente attraverso le Unità Operative di Cure Palliative, in collaborazione con i servizi territoriali e il MdF.

- i**
- Presenza della UOCP e numero specialisti partecipanti
 - Percentuale di pazienti che ricevono consulenza della UOCP
 - Percentuale di pazienti che si presentano in DEA per necessità di trattamenti palliativi

I servizi che devono essere garantiti al paziente attraverso la collaborazione di UOCP, MdF e servizi domiciliari, tenuto conto delle diverse disponibilità locali, sono:

- Cure palliative ospedaliere (consulenze, attività ambulatoriale, ricoveri ordinari, day hospital);
- Cure palliative domiciliari;
- Degenza presso centri residenziali di cure palliative - hospice.

Nel caso di cure palliative domiciliari, queste sono attivate per richiesta del MdF o per dimissioni protette da un reparto ospedaliero. Segue la valutazione congiunta da parte del MdF, del personale della UOCP e del Servizio Cure Domiciliari, allo scopo di valutare la presenza dei requisiti necessari per questo tipo di assistenza (malattia terminale, disponibilità della famiglia a collaborare, etc), cui farà seguito l'autorizzazione del responsabile del servizio. Il MdF è il responsabile dell'assistenza e si avvale della consulenza dell'equipe dell'UOCP (medico, infermiere, fisioterapista, psicologo) con la quale è stato stabilito il piano assistenziale.



- La rete di cure palliative deve assicurare al paziente un supporto efficace e garantire la continuità assistenziale, in collaborazione con il MdF, al fine di evitare il ricorso a prestazioni inappropriate e ad elevata intensità di consumo di risorse, quale ad esempio gli accessi al DEA e i ricoveri per acuti.
- Un efficace supporto palliativo al domicilio, al paziente che lo desidera, consente una maggiore tutela della qualità di vita e un minor impatto economico per il servizio sanitario.
- L'eventuale ricorso all'hospice, quando la permanenza al domicilio non sia più sostenibile, rappresenta un'alternativa assistenziale costo efficace rispetto al ricovero ospedaliero ordinario.



È importante prospettare le diverse alternative al paziente e, previo suo consenso, alla famiglia, per dare l'opportunità dell'esercizio informato della scelta.

1.4 ATTIVITÀ NON PROFIT

Nella Regione Piemonte sono attive alcune associazioni no - profit dedicate ad offrire solidarietà e supporto pratico e psicologico ai pazienti affetti da neoplasia e alle loro famiglie. Nell'ambito della Rete Oncologica, il paziente deve essere informato circa l'esistenza di queste associazioni.

I pazienti e le loro famiglie possono rivolgersi al CAS, soprattutto nella fase avanzata della malattia, in particolare per:

- avere informazioni sulle associazioni no-profit operanti nella zona;
- avere informazioni approfondite circa i propri diritti ed i servizi disponibili;
- ricevere assistenza domiciliare gratuita da parte di personale medico ed infermieristico;
- ricevere supporto psicologico da parte di psicologi ed operatori qualificati;
- usufruire della presenza di una persona disponibile per necessità di tipo pratico.



Al paziente devono essere fornite informazioni sui servizi sanitari ed assistenziali disponibili e sulle associazioni di volontariato cui rivolgersi per assistenza e/o supporto psicologico.

Inoltre, i servizi della Rete Oncologica e della Rete di Cure Palliative dovrebbero collaborare con le organizzazioni no-profit e favorire la trasmissione delle informazioni rilevanti al fine di un migliore servizio per il paziente, nel rispetto delle norme sulla tutela della privacy.

2. COMUNICAZIONE CON IL PAZIENTE

In ogni fase descritta da queste Linee Guida, il paziente, e i parenti stretti, previo consenso del paziente stesso, devono ricevere una chiara, adeguata e sollecita informazione sulla malattia, sulle procedure diagnostiche, sulle opzioni terapeutiche e sulle loro conseguenze e, qualora richiesto, un giudizio ponderato sull'aspettativa e sulla qualità di vita, così da poter partecipare attivamente alle decisioni per il trattamento della malattia. L'applicazione di questo principio richiede di essere di volta in volta adattata al paziente, tenendo conto che è tutt'altro che infrequente a livello regionale trattare pazienti in possesso di informazioni parziali sulle loro condizioni ed, in aggiunta, con una resistenza da parte dei familiari ad una piena comunicazione della diagnosi. Infine non deve essere ignorato che anche il diritto a non sapere, quando dichiarato dal paziente, deve essere rispettato.

Una buona comunicazione fra paziente e medico non solo riduce l'ansia immediata, ma garantisce anche un maggior benessere psicologico nei mesi successivi. Le informazioni devono essere fornite dal medico che ha in cura il paziente in ognuna delle singole fasi, e devono essere adattate alla psicologia del paziente. Il paziente, inoltre, dovrebbe avere sufficiente tempo per riflettere sulle informazioni fornitegli.

Elementi fondamentali affinché la comunicazione fra sistema sanitario e paziente esiti in una migliore qualità delle cure e della vita della persona sono il coordinamento e la coerenza fra i messaggi dei diversi responsabili dell'assistenza (gli appartenenti al GIC e il MdF), per evitare eventuali dissonanze soprattutto nei momenti di comunicazione della diagnosi, delle opzioni terapeutiche, della prognosi.

Un adeguato rapporto del paziente col personale infermieristico è altrettanto importante. Nelle neoplasie polmonari, come in altre patologie a prognosi grave, è infatti chiara l'importanza del ruolo dell'infermiere professionale nel supporto emotivo.

Occorre assicurarsi, inoltre, che anche pazienti che hanno un livello di istruzione modesto o una conoscenza insufficiente della nostra lingua (comunitari o extracomunitari), abbiano compreso appieno le informazioni e partecipino attivamente alle decisioni. Particolare attenzione deve essere prestata alle modalità di comunicazione e provvedere, qualora necessario, ad un mediatore culturale o ad un interprete. I membri del GIC devono illustrare chiaramente al paziente la strategia terapeutica preferibile, specificando la sequenza dei vari momenti terapeutici nel caso sempre più frequente di trattamenti combinati, e la possibilità di variazioni di programma in rapporto alla sua risposta "in itinere". Le informazioni fornite devono essere equilibrate e realistiche; ad esempio l'opzione chirurgica "di recupero" al termine di trattamenti radio-chemioterapici, deve essere prospettata solo nel caso questa sia realisticamente prevedibile, al fine di evitare al paziente successive disillusioni.

I principali momenti del percorso di diagnosi e cura in cui il paziente deve ricevere un'adeguata informazione sono:

- alla manifestazione di primi segni e sintomi, ai fini di una pronta diagnosi;
- da parte del MdF al momento dell'accesso al servizio, al momento della prescrizione di esami diagnostici, al momento dell'invio al GIC;
- durante la fase investigativa, sia diagnostica, sia di stadiazione, rispetto agli esami prescritti;

- al momento della comunicazione della diagnosi;
- rispetto alle opzioni terapeutiche e alle loro conseguenze;
- al momento dell'impostazione del follow-up e durante lo stesso;
- in fase avanzata, con particolare attenzione alla comunicazione dei problemi che possono accompagnare tale fase e sulle loro possibili soluzioni.

C È opportuno che il paziente riceva da parte del personale sanitario adeguata informazione sulla malattia, sulle procedure diagnostiche, sulle opzioni terapeutiche e sulle loro conseguenze e, qualora richiesto, un giudizio ponderato sull'aspettativa e sulla qualità di vita.

- Livello di comprensione e soddisfazione del paziente rispetto alle informazioni ottenute dal personale sanitario

In alcune fasi può essere necessario un supporto psicologico, offerto sia in ambiente ospedaliero che a domicilio, per i pazienti e i loro familiari. Esso infatti migliora le condizioni di vita dei pazienti, riducendo l'intensità dei sintomi [Devine 1995].

Il processo di comunicazione richiede preparazione e può essere fonte di stress per il personale medico e infermieristico; su questo aspetto può essere necessario prevedere attività specifiche di formazione.

A Appare opportuno porre attenzione agli aspetti psicologici, prevedendo, nelle fasi più delicate o comunque in caso di necessità, un supporto psicologico per il paziente e adeguata formazione per gli operatori.

- Percentuale di pazienti che ricevono appoggio psicologico
- Partecipazione del personale sanitario a corsi di formazione sul problema della comunicazione col paziente.

2.1 CONSENSO INFORMATO

Il consenso informato è definito dalla letteratura come l'accettazione volontaria e non forzata di un intervento medico da parte di un paziente, dopo un'adeguata rivelazione da parte del medico tanto della natura dell'intervento, dei suoi rischi e benefici, quanto delle alternative, coi loro rischi e benefici.

Il consenso può essere infatti considerato sotto un duplice aspetto etico: come consenso effettivo-legale, e come autorizzazione autonoma-morale. [Faden 1986].

Secondo il Codice di Deontologia Medica del 1998 il corretto utilizzo del consenso informato:

- può servire a tutelare il medico in caso di disputa legale successiva a eventuali danni derivanti al paziente dalle procedure applicate;
- mira a preservare il malato dal rischio di veder violato il proprio diritto all'autodeterminazione.

Nel primo caso viene inteso solamente da un punto di vista legale come un evento proforma, come l'assenso da parte del paziente alle proposte fatte dal medico, tuttavia si corre il rischio di ridurlo ad una procedura puramente burocratica. Nel secondo caso invece viene interpretato come un processo all'interno del quale il medico e il paziente ragionano insieme. In tal modo, mediante uno scambio reciproco di informazioni, è possibile al medico offrire le migliori opzioni diagnostico-terapeutiche, praticabili per il paziente stesso nella sua particolare situazione ed al paziente compiere una scelta ragionata, alla luce delle informazioni mediche pertinenti [Arnold 1995].

L'informazione, per essere adeguata e corretta, dovrebbe avere entrambe le seguenti caratteristiche [Comitato Nazionale Bioetica 1992]:

- corretta e completa circa la diagnosi, la terapia, il rischio, la prognosi;
- adatta al singolo paziente, in relazione alla sua cultura e alla sua capacità di comprensione da un lato e al suo stato psichico dall'altro.

Lo standard soggettivo di comunicazione delle informazioni mediche è volto a dare al paziente l'opportunità dell'esercizio informato di una scelta, riconoscendo l'individualità dei bisogni informativi dei pazienti a seconda dei loro specifici problemi di salute, delle loro particolari credenze, dell'unica storia personale e familiare.

Ogni paziente deve esprimere il proprio consenso alle manovre diagnostiche e terapeutiche di maggiore rilevanza, sulla base di idonea e accurata informazione. Il medico deve fornire informazioni su: aspetti tecnici di manovre e terapie proposte, effetti previsti e possibili complicanze. Il paziente deve essere sempre coinvolto attivamente nelle scelte. L'utilizzo di particolari mezzi (opuscoli, audiovisivi) può essere utile per alcuni pazienti, ma negativo per quelli con una cattiva prognosi; pertanto è necessario che tali strumenti non siano utilizzati di routine come sostitutivi del colloquio, ma costituiscano esclusivamente un supporto all'attività informativa da parte del medico e siano da questi somministrati al paziente sulla base di una attenta valutazione di opportunità.

C Per l'esecuzione di manovre diagnostiche o terapeutiche di particolare rilevanza, è necessario che il medico richieda il consenso al paziente, dopo avergli fornito chiare ed adeguate informazioni sulle modalità tecniche, sui benefici e sui possibili rischi ed averlo coinvolto attivamente nelle scelte.

→ Il consenso informato deve essere utilizzato non solo come atto tecnico e legale, ma anche come reale strumento informativo, con attenzione alle esigenze emotive e psicologiche del paziente e dei suoi familiari. Tale obiettivo richiede maggiore dedizione di tempo medico e infermieristico ed un adeguato supporto psicologico. È verosimile che le risorse attualmente disponibili per questi fini siano inadeguate e che debbano essere previsti investimenti specifici, quali:

- aumento tempo medico e infermieristico dedicato alla comunicazione con paziente/familiari;
- produzione di materiale informativo (testi, audiovisivi, incontri, etc.);
- individuazione di spazi dedicati che facilitino la comunicazione e garantiscano la privacy;
- realizzazione di corsi di formazione al personale (infermieristico e medico) finalizzati alla comunicazione con il paziente;



- strutturazione di un servizio di supporto psicologico nelle diverse fasi evolutive della patologia, attraverso l'impiego di psicologi specificatamente formati e specializzati;
- strutturazione di un sistema di monitoraggio e valutazione del raggiungimento degli obiettivi di informazione.



- La volontà del paziente liberamente e chiaramente espressa deve informare il comportamento del medico, entro i limiti della potestà, della dignità e della libertà professionale.
- Dal punto di vista del rispetto dell'autonomia individuale, la competenza necessaria al paziente per poter esercitare il consenso informato non è quella di compiere complesse connessioni tra malattie e terapie, ma di aver chiarezza sulle previste sofferenze e sulle aspettative di vita, in termini di quantità e qualità della vita.

3. DIAGNOSI

3.1 ACCESSO AI SERVIZI

Il soggetto con sintomi che possono indurre il sospetto di neoplasia polmonare può accedere al servizio sanitario secondo modalità diverse, dettate soprattutto dalla gravità percepita dei sintomi, dalle capacità di utilizzo dei servizi sanitari, dalla fiducia riposta nel proprio medico di famiglia (MdF).

La maggior parte dei pazienti si rivolge, comunque, per la sintomatologia d'esordio, al proprio MdF. In questi casi un approccio corretto da parte del MdF prevede l'anamnesi (con particolare attenzione alle abitudini fumatorie ed alle altre esposizioni che possono aumentare il rischio di un carcinoma polmonare), l'esame obiettivo e l'esecuzione del radiogramma toracico con il confronto con eventuali radiogrammi precedentemente effettuati.

Al fine di minimizzare i ritardi diagnostici, il MdF deve fare riferimento ai seguenti criteri per l'invio ad accertamenti specialistici tempestivi [PNLG 2000]:

a) in presenza di:

- emoftoe/ emottisi
- segni e sintomi non spiegabili in altro modo o persistenti, quali:
 - comparsa di tosse o modificazioni delle caratteristiche di tosse preesistente
 - dolore al torace/spalla
 - perdita di peso
 - dispnea
 - disfonia

► **Prescrizione urgente di esame radiografico del torace (con esecuzione entro 0-5 giorni dalla prescrizione).**

b) in presenza di:

- esame radiografico sospetto per neoplasia polmonare
- segni di sindrome della vena cava superiore
- linfadenopatia cervicale/supraclavicolare persistente
- stridore respiratorio

► **Invio urgente allo specialista**

Quando vi siano segni clinico-radiologici sospetti di neoplasia polmonare, il paziente deve essere tempestivamente visitato dal pneumologo del GIC. È stato documentato che una gestione tempestiva dei casi da parte di uno specialista pneumologo permette una valutazione clinica accelerata, un trattamento più appropriato ed una maggior probabilità di ricorso alla chirurgia [Fergusson 1996; Billing 1996].

B **Pazienti che presentano segni e/o sintomi di sospetta neoplasia polmonare devono essere sottoposti con urgenza a radiografia del torace e, nel caso di dubbi, inviati tempestivamente al GIC per il completamento dell'iter diagnostico.**

Secondo il documento citato [PNLG 2000] la visita specialistica dovrebbe aver luogo entro le due settimane successive alla prenotazione.

C La presa in carico del paziente da parte del GIC dovrebbe avvenire in breve tempo, possibilmente entro 2 settimane dalla prenotazione della prima visita.

i • Percentuale di pazienti visitati dal GIC entro 2 settimane dalla prenotazione

Un'altra modalità di accesso dei soggetti con sintomatologia sospetta per neoplasia polmonare è quella d'urgenza, che si verifica in caso di sintomatologia grave, non gestibile dal paziente e dalla famiglia, attraverso il servizio di medicina generale.

In questi casi il paziente giunge al Dipartimento di Emergenza e Accettazione (DEA) di riferimento, ove avviene la stabilizzazione dei sintomi. È necessaria, dopo questa prima fase, la consulenza pneumologica urgente ogni qualvolta il quadro clinico sia suggestivo per una neoplasia polmonare.

La stessa modalità di approccio, con richiesta urgente di consulenza pneumologica, deve essere seguita per i pazienti sospetti per neoplasia polmonare ricoverati in reparti non specializzati in malattie respiratorie.

C Pazienti assistiti in DEA o in reparti non specializzati in malattie respiratorie devono essere sottoposti a visita pneumologica tempestiva ogni qualvolta si ponga il sospetto di neoplasia polmonare.

i • Frequenza e tempestività delle richieste di consulenza pneumologica per sospetto tumore del polmone da parte del DEA e di reparti non specializzati in malattie respiratorie

3.2 ITER DIAGNOSTICO

3.2.1 VALUTAZIONE INIZIALE

Più del 90% dei pazienti con tumore del polmone sono sintomatici alla presentazione:

- a) il 60% circa presenta manifestazioni legate a localizzazioni secondarie:
 - intratoraciche (dolore toracico o pleurico, paralisi o disfunzioni dei nervi frenico o laringeo ricorrente, interessamento del plesso brachiale, ostruzione della vena cava superiore, coinvolgimento di altre strutture come esofago, pericardio);
 - a distanza (da metastasi epatiche, ossee, surrenaliche, linfonodali extratoraciche e del SNC);
- b) un altro 30% ha segni o sintomi dovuti alla lesione primitiva (tosse, dispnea, emottisi, dolore toracico).

Molto frequentemente i pazienti con malattia metastatica accusano sintomi generali non specifici (anoressia, perdita di peso, astenia).

In circa il 10% dei pazienti con carcinoma polmonare si manifestano segni e sintomi

secondari alle cosiddette sindromi paraneoplastiche. Non è infrequente in questi casi che la diagnosi di neoplasia polmonare sia successiva all'accertamento della sindrome mediante le tecniche diagnostiche più appropriate. È necessario considerare che, con poche eccezioni, la presenza di sindrome paraneoplastica non è elemento per la preclusione di trattamenti antineoplastici di questi pazienti.

La sintomatologia all'esordio si è dimostrata fortemente predittiva della prognosi, con una sopravvivenza a 5 anni intorno al 18% per i casi asintomatici, del 12% per quelli con sintomatologia solo da lesione primitiva, del 6% quando sono presenti sintomi generali aspecifici e dello 0% quando i sintomi iniziali sono da localizzazione secondaria a distanza [Beckles 2003].

Una corretta valutazione clinica ed anamnestica iniziale del paziente è in grado di definire con buona approssimazione la probabilità a priori di una neoplasia polmonare e della estensione della malattia; inoltre può indirizzare verso un iter diagnostico più razionale.

B Tutti i pazienti con diagnosi certa o sospetta di neoplasia polmonare dovrebbero essere sottoposti ad una attenta e approfondita valutazione iniziale, con anamnesi, esame obiettivo generale ed esecuzione di test standard di laboratorio indirizzati ad avvalorare il sospetto diagnostico di malattia metastatica oppure utili ad una formulazione prognostica.

Allo stato attuale nessuno dei numerosi marcatori sierici proposti (quali ad es. CEA, TPA ed altri) ha sensibilità e specificità tali da poter essere utilmente impiegato nello screening e nella diagnosi iniziale di carcinoma polmonare [ATS/ERS 1997; Sturgeon 2002].

B I marcatori sierici non devono essere utilizzati per stabilire la diagnosi.

i • Percentuale di pazienti cui vengono effettuati marker sierici alla diagnosi

3.2.2 INDAGINI STRUMENTALI

La prima formulazione di una diagnosi di un carcinoma polmonare avviene solitamente sulla base di un radiogramma toracico e di un successivo esame TC.

I più comuni quadri clinico-radiologici di presentazione dei pazienti affetti da neoplasia polmonare sono i seguenti:

- lesione periferica solitaria
- lesione con infiltrazione del mediastino senza segni di metastasi a distanza o di versamento pleurico
- lesione metastatica singola a distanza
- lesioni metastatiche multiple a distanza
- versamento pleurico.

In alcuni casi il primo elemento diagnostico è dato dalla sola atelettasia parziale o totale di un polmone, secondaria a lesione endobronchiale.

In una parte dei casi di carcinoma polmonare la sintomatologia d'esordio, la radiografia

e la TC del torace permettono una diagnosi presuntiva abbastanza accurata e forniscono elementi anche sul possibile tipo istologico.

Nella pratica clinica le procedure di diagnosi e di stadiazione hanno luogo di concerto, e l'iter diagnostico più razionale dipende dalle modalità di presentazione, dallo stadio della malattia e dalle tecnologie disponibili.

A titolo indicativo nell'appendice 4 viene proposto uno schema per gli accertamenti diagnostici in funzione delle caratteristiche del sospetto diagnostico.

L'ottenimento della diagnosi patologica permette di definire il paziente come affetto da carcinoma polmonare non a piccole cellule (NSCLC) in circa l'80% dei casi, o da carcinoma polmonare a piccole cellule (SCLC).

Obiettivo principale di questa prima fase diagnostica è l'ottenimento di materiale patologico idoneo. Dai risultati ottenuti ne consegue una diversificazione delle successive procedure di stadiazione e dell'orientamento terapeutico.

In una esigua minoranza di casi (meno del 5%), tuttavia, al termine dell'iter diagnostico l'accertamento cito-istologico di neoplasia resta indeterminabile.

In casi selezionati in cui la situazione clinica del paziente è tale da richiedere un trattamento urgente ed il quadro radiologico è altamente suggestivo per neoplasia, pur in assenza di una conferma istologica, si ritiene giustificato l'inizio di un trattamento (es. radioterapia in sindromi mediastiniche gravi).

Le più comuni indagini eseguite al fine dell'ottenimento di materiale biologico a scopo diagnostico posseggono differenti valori di sensibilità e specificità, anche in rapporto a sede e dimensioni delle lesioni neoplastiche. Mentre la specificità è molto elevata per tutte queste metodiche, i valori di sensibilità risultano differire significativamente. Nella tabella seguente sono sintetizzati i valori di sensibilità diagnostica delle metodiche più frequentemente utilizzate per giungere ad una diagnosi patologica.

Sensibilità diagnostica per tumore del polmone di diverse metodiche [adattata da Schreiber 2003]

Metodo diagnostico:	SEDE LESIONE SOSPETTA:		
	CENTRALE	PERIFERICA	
		< 2 cm.	>2 cm.
Citologia escreato	0.71	0.49	
Broncoscopia (con modalità combinate)	0.88	0.69	
- con biopsia (endo o trans bronchiale)	0.74	0.33	0.62
- con spazzolamento	0.59	0.52	
- lavaggio / BAL	0.48	0.43	
- con agoaspirato trans-bronchiale	-	0.67	
Agoaspirato trans-toracico	-	0.91	0.95

Esame citologico dell'escreato

L'esame citologico dell'escreato è il metodo diagnostico non invasivo da utilizzare ogni qualvolta si sospetti una neoplasia polmonare, in particolare per lesioni centrali. L'accuratezza diagnostica dell'esame è legata alla corretta esecuzione della raccolta e del successivo trattamento del materiale.

La specificità del test, quando eseguito ed analizzato correttamente (con la tecnica dei 3 campioni e con il metodo dell'inclusione), risulta essere pari al 99% con una sensibilità più alta nelle lesioni centrali (71%) che in quelle periferiche (49%) [Schreiber 2003, Erkilic 2003].

B In pazienti con lesione polmonare centrale sospetta (con o senza emoftoe/emottisi), l'esame citologico dell'escreato con l'utilizzo di almeno 3 campioni e procedure corrette di raccolta e trattamento, è raccomandato come primo passo nell'accertamento della diagnosi.

i • Percentuale di pazienti con lesione polmonare centrale che ha eseguito correttamente l'esame citologico dell'escreato

Broncoscopia

La broncoscopia a fibre ottiche, eseguita possibilmente dopo TC del torace, rappresenta una metodica fondamentale nella diagnosi e nella stadiazione del carcinoma polmonare. Nelle lesioni centrali la sensibilità diagnostica arriva, combinando le diverse tecniche di prelievo, all' 88%. In particolare la biopsia consente la diagnosi in un'elevata percentuale nel caso di lesioni endoscopicamente visibili.

Spazzolato e lavaggio bronchiale dimostrano singolarmente sensibilità inferiori e sono da utilizzare ad integrazione della biopsia o quando quest'ultima non sia eseguibile (come avviene nelle lesioni non endoscopicamente visibili).

Nelle lesioni periferiche la sensibilità diagnostica della broncoscopia con l'impiego combinato del broncolavaggio e dello spazzolato arriva al 69%; questo dato è influenzato dalla dimensione e dalla posizione della lesione e dall'uso combinato della fluoroscopia. L'agoaspirato trans-bronchiale può essere utilizzato nelle lesioni centrali al posto della biopsia o ad integrazione di questa con una elevata sensibilità diagnostica (80%); l'agoaspirato trans-bronchiale è utile inoltre nelle lesioni periferiche sotto guida fluoroscopica (sensibilità diagnostica: 62% per lesioni di diametro > 2 cm.), mentre la medesima procedura diagnostica nel caso di linfadenopatie carinali o paratracheali si è rivelata un utile strumento di stadiazione della malattia [Mazzone 2002].

Le più comuni complicanze della broncoscopia sono:

- tossicità da anestetici locali, che possono provocare depressione della risposta ventilatoria all'ipossiemia;
- pneumotorace da biopsia transbronchiale (1 - 3,4%) e da agoaspirazione transbronchiale (molto raro); altrettanto raro lo pneumomediastino;
- emorragia bronchiale da biopsia che si presenta nello 0,6-5,4% dei casi.

B I pazienti con sospetta lesione neoplastica centrale alla TC dovrebbero essere sottoposti a broncoscopia.



- Percentuale di pazienti con sospetta lesione neoplastica centrale sottoposti a broncoscopia
- Incidenza di complicanze a seguito di broncoscopia
- Presenza di un processo di audit per valutazione di qualità delle broncoscopie



In un paziente con sospetto tumore polmonare, un risultato apparentemente non conclusivo della broncoscopia richiede ulteriori accertamenti per escludere la possibilità di un falso negativo.

Agoaspirato transtoracico

Per le lesioni periferiche (non direttamente accessibili alla visione endoscopica), l'ottenimento di una diagnosi istologica è funzione del diametro della lesione e della sua localizzazione anatomica. Le procedure broncoscopiche con prelievo citoistologico hanno una sensibilità media in questi casi tra il 46% e il 67%.

L'impiego dell'agoaspirato transtoracico, sotto guida radiologica (preferibilmente TC), consente di ottenere una definizione diagnostica in circa il 95% delle lesioni polmonari periferiche di diametro >2 cm.

Fattore limitante di questa metodica è la valutazione dell'idoneità del prelievo. È cruciale, in tal senso, un elevato livello di interazione fra radiologo e anatomopatologo. La definizione dell'idoneità del prelievo durante la stessa seduta riduce gli accessi del paziente al servizio TC, i rischi e i disagi connessi alla manovra.

L'agoaspirato transtoracico può comportare alcune complicazioni: il 10% dei casi presenta emoftoe reversibile e di modesta entità, il 25-30% presenta pneumotorace, per lo più minimo e che spontaneamente si riassorbe; solo il 5-10% richiede il posizionamento di drenaggio toracico [Tan 2003].

L'agoaspirazione TC guidata è la procedura di elezione per le lesioni periferiche, ma risente di alcune controindicazioni, quali: enfisema grave, insufficienza respiratoria grave, problemi coagulativi (diatesi emorragica), polmone unico.



I pazienti con lesione sospetta periferica dovrebbero essere sottoposti ad agoaspirato transtoracico.



- Percentuale di pazienti con sospetta lesione periferica sottoposti ad agoaspirato transtoracico
- Incidenza di complicanze a seguito di agoaspirato transtoracico



In un paziente con lesione periferica sospetta, un risultato non definitivo dell'agoaspirato transtoracico richiede ulteriori accertamenti per escludere la possibilità di un falso negativo.

3.2.3 PRESENTAZIONI PARTICOLARI

Alcune modalità di presentazione di pazienti con sospetta neoplasia polmonare richiedono un approfondimento diagnostico particolare. Le condizioni di più frequente riscontro sono il nodo polmonare isolato, la presenza di versamento pleurico e possibili localizzazioni secondarie extratoraciche.

Nodulo polmonare isolato

La presentazione radiologica del "nodulo polmonare isolato" evidenziato al radiogramma toracico, spesso eseguito per motivi non oncologici, è eventualità clinica relativamente frequente. Secondo una definizione clinico-radiologica esso consiste in una lesione di diametro inferiore a 3 cm., tondeggiante, isolata, circondata da parenchima polmonare normalmente aereato, senza adenopatia associata, che può essere sia di natura benigna, sia maligna. La maggior parte dei noduli polmonari sono benigni e la maggior parte dei noduli polmonari maligni sono tumori epiteliali allo stadio I. La frequenza di riscontro di questo tipo di lesioni è in aumento, soprattutto per le migliorate sensibilità diagnostiche.

Il nodulo polmonare isolato evidenziato al radiogramma toracico deve essere valutato all'indagine TC come tutti i sospetti tumori (si veda il paragrafo dedicato alla metodica TC).

B Il nodulo polmonare isolato evidenziato al radiogramma toracico deve essere valutato all'indagine TC con mezzo di contrasto per meglio caratterizzare il nodulo, il parenchima ed il mediastino.

La probabilità di malignità delle lesioni è correlata all'età del paziente, all'eventuale abitudine al fumo, alle dimensioni (infatti una lesione di diametro superiore a 3 cm è generalmente maligna sino a prova contraria), alla assenza di calcificazioni (la presenza di calcificazioni centrali, a "pop-corn" è indice di benignità), alle caratteristiche dei margini del nodulo (la presenza del segno della "corona raggiata" è indice di malignità).

Alcune caratteristiche radiologiche possono indirizzare verso una diagnosi franca di benignità (contenuto liquido, presenza di tessuto adiposo, presenza di calcificazioni tipiche per patologia benigna). Un nodulo che giungesse all'osservazione con referti precedenti che mostrano un'assenza di crescita negli ultimi due anni può ragionevolmente essere considerato benigno, ma tale situazione riguarda un numero ridotto di casi.

B Per i pazienti che non rientrano nei criteri di operabilità, o che presentano un rischio operatorio elevato, l'agospirato transtoracico può essere la metodica più diretta per ottenere una diagnosi.

Tuttavia, nei pazienti operabili e con caratteristiche radiologiche del nodo ad elevata probabilità di essere un tumore polmonare primitivo, si considera razionale una asportazione della lesione, seguita da eventuale intervento chirurgico di lobectomia se si confermasse la natura maligna della lesione ad un esame istologico al congelatore [Tan 2003].

B Nei pazienti operabili e con caratteristiche radiologiche del nodo ad elevata probabilità di essere un tumore polmonare primitivo, una resezione chirurgica della lesione con esame istologico intraoperatorio, seguita da eventuale intervento chirurgico di lobectomia, può essere la procedura di scelta.

L'attuale evidenza scientifica indica che la PET potrebbe essere la metodica non invasiva migliore per la diagnosi di natura del nodulo polmonare isolato. Una metanalisi dei migliori studi disponibili ha dimostrato che la PET ha una sensibilità del 96,8% e una specificità del 77,8% [Gould 2001]. I limiti della metodica sono soprattutto legati alle ridotte dimensioni della neoplasia (<10 mm) e all'attività metabolica dei tessuti (bassa nei carcinoidi e nei carcinomi bronchioloalveolari, elevata nelle aree di infiammazione).

La PET è indicata per caratterizzare il nodulo isolato quando esso non sia raggiungibile per un prelievo, la sede non sia idonea o le dimensioni siano piccole (>1<2 cm.), quando esistano controindicazioni all'agoaspirazione o esista un rischio elevato di complicazioni, quando il paziente non sia d'accordo a sottoporsi ad una manovra invasiva o quando un precedente agoaspirato abbia fornito informazioni non diagnostiche. Quando le apparecchiature dedicate sul territorio regionale saranno maggiormente disponibili, la PET potrà essere utilizzata per selezionare i pazienti portatori di un nodulo polmonare che devono essere sottoposti ad accertamenti diagnostici invasivi; un accertamento diagnostico invasivo potrà infatti essere evitato in pazienti con noduli polmonari metabolicamente inattivi mentre dovrà essere prontamente effettuato in pazienti con noduli metabolicamente attivi. Uno studio PET non è indicato quando il nodulo polmonare abbia caratteristiche radiologiche tali da indirizzare verso una diagnosi franca di benignità. Questo tipo di approccio risulta anche economicamente vantaggioso, se si tiene conto che la PET, oltre a caratterizzare il nodulo polmonare, fornisce anche informazioni utili per la stadiazione.

B La PET è indicata nei casi di nodulo polmonare isolato (>10 mm) quando questo non sia raggiungibile con metodiche più invasive o quando il paziente non possa o non desideri essere sottoposto alle stesse.

i • Percentuale di pazienti con nodo polmonare isolato che hanno eseguito la PET a fini diagnostici

Nella stessa metanalisi [Gould 2001] è stato stimato che nei pazienti con noduli ad alto rischio per una neoplasia (con una probabilità a priori dell'80%) la probabilità post-test di una lesione maligna con PET negativa è del 14%. Di conseguenza, è necessario prevedere uno stretto follow-up di questi pazienti, con esecuzione ravvicinata di TC, per escludere possibili falsi negativi.

Versamento pleurico

Pazienti con sospetto di carcinoma polmonare che presentino un versamento pleurico accessibile per un prelievo dovrebbero essere sottoposti a toracentesi con esame citologico del liquido pleurico come primo accertamento invasivo. Nei casi con risultato negativo o dubbio, e in assenza di altri segni di malattia, la toracosopia con prelievo biptico rappresenta l'accertamento successivo d'obbligo.

B Nei pazienti con sospetto di tumore del polmone, con un versamento pleurico accessibile per un prelievo, la toracentesi con esame citologico dovrebbe costituire il primo accertamento invasivo.

Lesione extratoracica

In molti pazienti con un quadro clinico e di laboratorio fortemente predittivo di malattia metastatica, un agoaspirato o una biopsia su una lesione sospetta per essere una metastasi può essere un modo efficiente di ottenere una conferma della diagnosi e dello stadio al tempo stesso.

B Nei pazienti con sospetto di tumore del polmone con una localizzazione extratoracica facilmente accessibile, la conferma della diagnosi e dello stadio possono essere ottenute tramite agoaspirato o biopsia della lesione.

4. STADIAZIONE

Le procedure di stadiazione dei carcinomi polmonari non a piccole cellule (NSCLC, secondo la letteratura anglosassone) consistono nella definizione del fattore T (dimensioni della neoplasia, coinvolgimento delle strutture adiacenti), del fattore N (coinvolgimento linfonodale), del fattore M (ricerca di eventuali metastasi).

Per i carcinomi polmonari a piccole cellule (SCLC) la stadiazione più utile a fini clinici mira a classificare i pazienti in uno stadio limitato o esteso. Tuttavia anche in queste neoplasie c'è una tendenza al riutilizzo del TNM.

Le fasi di diagnosi e stadiazione sono differenziabili solo teoricamente: ai fini pratici, infatti, esse procedono di pari passo e molti elementi utili ai fini della stadiazione derivano da indagini eseguite inizialmente a fini diagnostici (ad esempio broncoscopia e TC).

4.1 CARCINOMA POLMONARE NON A PICCOLE CELLULE (NSCLC)

Nel NSCLC è di fondamentale importanza stabilire l'estensione intra ed extratoracica della neoplasia al fine di valutare la possibilità di una resezione radicale.

In base alle caratteristiche di presentazione del paziente, può essere più razionale concentrare inizialmente le indagini di stadiazione per definire l'operabilità (in pazienti negativi per segni e sintomi da localizzazioni a distanza) o per confermare la presenza di metastasi extratoraciche (in pazienti sintomatici con elevata probabilità di localizzazioni secondarie a distanza) (Appendice5).

La prossima maggiore disponibilità nella regione di apparecchiature PET/TC potrà modificare l'impostazione tradizionale dell'approccio diagnostico e soprattutto di stadiazione, così come raccomandato in recenti linee guida [ASCO 2004] e rapporti di Technology Assessment [CeVEAS 2003].

La PET rappresenta una metodica diagnostica e di stadiazione total body nel NSCLC, sicura e con migliore performance diagnostica rispetto alla TC, sia nello staging mediastinico, sia nella valutazione delle MTS extratoraciche (con l'esclusione del SNC). Un uso appropriato della PET dovrebbe pertanto essere previsto come completamento della stadiazione nei pazienti candidati alla chirurgia.

4.1.1 RICERCA DI METASTASI A DISTANZA

Il primo passo nella stadiazione di un paziente con tumore polmonare è rappresentato dalla valutazione clinica iniziale che dovrebbe comprendere un'attenta anamnesi ed esame obiettivo (per valutare il calo ponderale, dolori o tumefazioni ossee, segni e sintomi neurologici, linfadenopatie, epatomegalia, presenza di masse sospette) ed alcuni esami di laboratorio (per ricercare una riduzione dell'ematocrito o aumenti di LDH, fosfatasi alcalina, calcio, GGT, SGOT).

L'impiego indiscriminato di indagini strumentali (es. scintigrafia ossea o TC cranio) per la ricerca delle metastasi a distanza in pazienti con NSCLC asintomatici e con esami ematochimici nella norma non è al momento giustificabile sulla base degli studi disponibili

che hanno stimato un elevato valore predittivo negativo (> del 90%) della valutazione clinica [Tolosa 2003]. Infatti in assenza di sintomatologia dolorosa ossea e con valori normali di Ca-P la possibilità di identificare metastasi ossee tramite scintigrafia è minima; analogamente, nel caso di pazienti con esame neurologico negativo, la probabilità di TC del cranio positive è inferiore al 3%.

B La ricerca di metastasi a distanza con l'impiego di indagini strumentali (TC o RMN per il cranio, scintigrafia ossea e TC dell'addome) dovrebbe essere limitata a pazienti affetti da NSCLC con segni o sintomi sospetti per lesioni extra-toraciche sulla base della valutazione clinica.

i • Percentuale di pazienti con carcinoma polmonare cui viene eseguita scintigrafia ossea

→ L'utilizzo delle indagini strumentali per la ricerca di metastasi a distanza nei soli casi sintomatici rappresenta una pratica costo-efficace e un utilizzo appropriato delle risorse diagnostiche.

La valutazione del fegato e delle ghiandole surrenali avviene di norma in occasione dell'esecuzione della TC del torace, estendendo le sezioni all'addome superiore.

La frequenza di riscontro di metastasi surrenaliche è intorno al 10%. Grazie alle caratteristiche densitometriche proprie degli adenomi e del loro peculiare comportamento rispetto al mezzo di contrasto è possibile abitualmente distinguere le lesioni benigne (gli adenomi surrenalici sono presenti nel 9% circa della popolazione generale) da quelle sospette di malignità, verificando mediante agobiopsia i casi dubbi, soprattutto se l'informazione è ritenuta determinante per le scelte di trattamento successive. In particolare, la biopsia è necessaria se la metastasi surrenalica è unica ed il paziente è per altre condizioni operabile.

In generale le lesioni surrenaliche e quelle epatiche devono essere sottoposte ad accertamento anatomopatologico quando questo possa modificare il comportamento terapeutico.

C Le lesioni surrenaliche o epatiche in pazienti affetti da NSCLC, per le quali non sia stata possibile una diagnosi radiologica definitiva, dovrebbero essere sottoposte ad accertamento anatomopatologico mediante agobiopsia citostologica, se questo può modificare le scelte di trattamento.

4.1.2 STADIAZIONE DEL MEDIASTINO

Una corretta valutazione dei linfonodi mediastinici è di fondamentale importanza sia a fini prognostici, sia perché condiziona le scelte terapeutiche.

La stadiazione del mediastino richiede di norma l'esecuzione di indagini non invasive (es. TC, RMN, PET), spesso seguite da procedure invasive endoscopiche e/o chirurgiche e di esami cito-istologici.

Tomografia assiale computerizzata

La valutazione dei fattori T, N e, per alcune sedi, M (con eventuali esami complementari) sono possibili con l'impiego della tomografia assiale computerizzata (TC).

La TC deve essere eseguita con l'impiego di mezzo di contrasto e dovrebbe includere, oltre al torace, l'addome superiore, così da verificare nella stessa seduta anche l'eventuale interessamento del fegato e dei surreni. L'estensione dell'esame all'addome superiore nella stessa seduta aggiunge una spesa modesta ma può identificare le metastasi nel 10% circa dei pazienti. Tuttavia la frequenza elevata (intorno al 50%) di immagini TC falsamente positive (dovute per lo più ad adenomi surrenalici o a cisti epatiche) richiede un accertamento istologico prima di escludere un trattamento chirurgico in casi altrimenti operabili.

L'estensione della TC anche al cranio dovrebbe essere limitata ai pazienti che presentano segni o sintomi di sospetto coinvolgimento del SNC, mentre non è costo-efficace eseguirla di routine anche in pazienti asintomatici [Silvestri 2003; ASCO 2004].

Nella definizione della neoplasia (T) la TC incontra dei limiti soprattutto nella distinzione fra T3 e T4, quando l'invasione riguarda la parete toracica o le strutture mediastiniche.

Per quanto riguarda l'accuratezza della TC nella definizione del coinvolgimento linfonodale mediastinico, una revisione sistematica degli studi pubblicati negli ultimi 10 anni ha stimato una sensibilità complessiva del 57%, una specificità dell'82% con una prevalenza di pazienti con N2 o N3 del 28% [Tolozza 2003]. La maggior parte degli studi inclusi in questa revisione consideravano come termine per l'anormalità un diametro linfonodale superiore ad 1 cm nell'asse breve. I casi con valutazione TC falsamente negativa sono rappresentati soprattutto dalle micrometastasi in linfonodi di dimensioni normali, mentre immagini TC falsamente positive sono spesso dovute a processi infiammatori in corso o comunque recenti; inoltre adenopatie reattive sono particolarmente frequenti nelle lesioni centrali con associata atelettasia.

B Pazienti con diagnosi certa o sospetta di neoplasia polmonare dovrebbero essere sottoposti a TC torace ed addome superiore con mezzo di contrasto.

- i** • Percentuale di pazienti che effettuano TC del torace e addome superiore con mezzo di contrasto
- Percentuale di TC falsamente negative sul coinvolgimento linfonodale mediastinico rispetto ad accertamenti successivi con metodi invasivi e/o chirurgia

→ In prospettiva, con una maggiore disponibilità di PET/TC in regione, pazienti candidati a trattamenti radicali non dovrebbero essere stadiati solo sulla base di una TC.

Tomografia ad emissione di positroni (PET)

La sensibilità della PET nella valutazione dei linfonodi mediastinici è intorno all' 85% (contro un 60% circa della TC); la sua specificità è circa il 90% (contro l'82% della TC) [Gould 2003; Tolozza 2003].

È importante sottolineare che questa metodica consente, inoltre, la visualizzazione di tutto

il corpo e la ricerca di eventuali metastasi a distanza (tranne quelle del tessuto nervoso).

Il suo utilizzo appropriato potrebbe ridurre la necessità di manovre invasive (mediastinoscopia e mediastinotomia) e di interventi chirurgici inutili in una quota di pazienti affetti da NSCLC [Van Tinteren 2002].

La PET costituisce un'indagine di livello superiore, ad alto costo e attualmente ancora scarsamente disponibile sul territorio regionale: secondo l'algoritmo proposto (appendice 5) essa dovrebbe essere utilizzata dopo l'esecuzione di una TC con esito negativo o dubbio, come alternativa a metodiche invasive (es. mediastinoscopia).

B In fase di stadiazione, i pazienti candidati ad intervento chirurgico con esito negativo o dubbio alla TC del torace, possono essere sottoposti alla PET per escludere con maggior probabilità la presenza di metastasi linfonodali mediastiniche e a distanza, non rilevate con altre metodiche.

i • Percentuale di pazienti candidati ad intervento chirurgico che eseguono la PET come completamento della stadiazione

Non sono ancora disponibili studi che indichino con chiarezza la scelta migliore dopo l'esecuzione della PET. Risultati decisamente positivi, con identificazione anche di metastasi a distanza, non richiedono di norma ulteriori conferme istologiche. Tuttavia, mentre un esito negativo dovrebbe avere un valore predittivo molto elevato (> del 90%), un esito positivo o dubbio, che ha un valore predittivo inferiore, dovrebbe essere confermato da indagini invasive (mediastinoscopia) se il paziente è altrimenti operabile.

B Un esito positivo o dubbio della PET, eseguita a fini di stadiazione, richiede un accertamento invasivo, con biopsia dei linfonodi o di altre lesioni sospette, prima di escludere dalla chirurgia pazienti altrimenti operabili.

i • Percentuale di pazienti con diagnosi di carcinoma polmonare che hanno eseguito la PET a fini diagnostici o di stadiazione

→ L'utilizzo della PET nei soli casi selezionati rappresenta una pratica costo-efficace e un utilizzo appropriato della risorsa diagnostica.

Risonanza Magnetica Nucleare

La Risonanza Magnetica Nucleare (RMN) trova impiego in casi selezionati al fine di valutare il coinvolgimento delle strutture di confine (parete toracica, diaframma) così come l'invasione di grossi vasi. Essa trova particolare indicazione in pazienti con NSCLC del solco superiore, per un'ottimale valutazione dell'interessamento del plesso brachiale e l'eventuale invasione dei corpi vertebrali [Silvestri 2003].

C L'utilizzo della risonanza magnetica nella stadiazione del carcinoma polmonare dovrebbe essere limitato allo studio delle neoplasie del solco superiore o in caso di sospetto interessamento di grossi vasi adiacenti alla lesione.

i • Percentuale di pazienti con diagnosi di carcinoma polmonare che hanno effettuato una RMN

➔ L'utilizzo della risonanza magnetica nei soli casi selezionati rappresenta una pratica costo-efficace e un utilizzo appropriato della risorsa diagnostica.

Mediastinoscopia

La mediastinoscopia con prelievo istologico è l'indagine di riferimento che consente di accertare la presenza di invasione neoplastica dei linfonodi mediastinici, compresi quelli che sono frequentemente coinvolti (i paratracheali di destra e di sinistra, quelli pretracheali e i sottocarinali). In centri selezionati la stadiazione mediastinica può prevedere l'agoaspirato dei linfonodi ilomediastinici in corso di broncoscopia.

L'iniziale esecuzione della TC toracica indirizza l'impiego di questa metodica invasiva: infatti, mentre il tasso di linfonodi positivi alla mediastinoscopia condotta dopo la TC, che permette la definizione radiologica dei nodi sospetti, è pari all'85-90%, l'uso indiscriminato della metodica invasiva in tutti i pazienti (senza ricorrere preliminarmente all'esecuzione della TC) ha condotto all'identificazione di invasione linfonodale solo nel 25-40%. L'utilizzo selettivo della mediastinoscopia basato su criteri TC riduce il numero di toracotomie esplorative e quello delle resezioni incomplete.

L'utilizzo della mediastinoscopia assume un ruolo determinante nei casi con sospetto coinvolgimento linfonodale N2. In questi pazienti la stadiazione radiologica preoperatoria comporta quote elevate di falsi positivi (sovrastadiazione) e di falsi negativi (sottostadiazione) sulla definizione delle adenopatie mediastiniche. La mediastinoscopia ha una percentuale di falsi negativi inferiore al 10%.

Risulta utile nei tumori di Pancoast (anche in caso di TC negativa), mentre può essere omessa nei T3 periferici con TC negativa.

La mediastinoscopia è una procedura invasiva che deve essere erogata dai servizi di chirurgia specialistici; essa costituisce un intervento chirurgico in anestesia generale e necessita di una breve ospedalizzazione del paziente.

La mediastinoscopia trova le maggiori indicazioni nella stadiazione di pazienti candidabili ad intervento chirurgico, dopo l'esecuzione di TC con esito negativo, quando è necessario escludere un coinvolgimento linfonodale, o dopo una TC (o PET) positiva o dubbia, ai fini della conferma istologica.

B La mediastinoscopia con prelievo istologico dovrebbe essere eseguita, dopo TC o PET, nei pazienti con NSCLC nei quali la valutazione non invasiva non sia stata sufficientemente chiara per confermare o escludere l'eventuale coinvolgimento linfonodale.

- i**
- Percentuale di pazienti di nuova diagnosi sottoposti a mediastinoscopia
 - Percentuale di mediastinoscopie con esito negativo

Mediastinotomia

La mediastinotomia anteriore è indicata in pazienti nei quali le tecniche radiologiche evidenziano linfadenopatie preaortiche o sottoaortiche non raggiungibili con la mediastinoscopia e per i quali il rilevare il coinvolgimento linfonodale è motivo di esclusione dal-

l'approccio chirurgico. In particolare, questa situazione riguarda soprattutto i pazienti con coinvolgimento dell'ilo superiore e del lobo superiore sinistro. Richiede una breve ospedalizzazione del paziente.

C La mediastinotomia dovrebbe essere proposta solo in casi selezionati, potenzialmente operabili, nei quali non sia stato possibile definire il coinvolgimento linfonodale mediastinico per mezzo di manovre meno invasive.

i • Percentuale di pazienti cui viene eseguita mediastinotomia

Videotoracosopia

La videotoracosopia consente la biopsia delle stazioni linfonodali non accessibili con le metodiche sovraesposte e di accertare la presenza di metastasi pleuriche, mediante prelievi biotici multipli sulle pleure. La videotoracosopia si è rivelata particolarmente utile nei casi di versamento pleurico, nei quali ha un'accuratezza diagnostica del 97%; la citologia su liquido pleurico prelevato mediante toracentesi ha invece una percentuale di falsi negativi pari al 30-60%.

Essa è particolarmente utile nella diagnosi differenziale con mesoteliomi pleurici.

B La videotoracosopia è raccomandata nello stadio IIIB con versamento pleurico.

Ecoendoscopia trans-esofagea con agoaspirato (EUS-NA)

La validità e la sicurezza di questa metodica sono state finora indagate in pochi studi, con numerosità limitata. Nonostante i risultati disponibili siano incoraggianti per la stadiazione mediastinica in pazienti con carcinoma polmonare, occorre sottolineare che in questi studi sono stati inclusi pazienti selezionati, con stazioni linfonodali ingrandite e localizzazioni facilmente accessibili per via trans-esofagea. La metodica, eseguita in centri con elevata esperienza e strumentazione adeguata, non è risultata gravata da rischi apprezzabili [Toloza 2003].

Si tratta di una metodica in generale ancora poco diffusa e raramente utilizzata a fini di stadiazione mediastinica in ambito regionale. Si ritiene pertanto opportuno segnalare con la raccomandazione di ricorrere a questa indagine solo se, dopo avere eseguito indagini non invasive che hanno evidenziato linfonodi ingranditi, questa metodica viene ritenuta più appropriata rispetto alle alternative, ai fini di una conferma della natura neoplastica delle lesioni, o per le condizioni del paziente o per la localizzazione anatomica dei linfonodi sospetti (in particolare alcune stazioni del mediastino inferiore, come la subcarinale o le paraesofagee inferiori) e a condizione che il centro che la esegue abbia una specifica esperienza in questa metodica. Inoltre, tenendo conto della scarsa esperienza a livello regionale, i casi sottoposti a questa indagine dovrebbero essere inclusi in studi clinici che consentano di monitorarne la validità e la sicurezza.

4.2 CARCINOMA POLMONARE A PICCOLE CELLULE (SCLC)

Poiché la chirurgia non è trattamento curativo nello SCLC, in questo istotipo la stadiazione comunemente più utilizzata riconosce unicamente 2 stadi (malattia limitata ed estesa), il cui essere è giustificato sulla base di differenti impostazioni terapeutiche. Tuttavia di recente vi è stata una progressiva propensione al riutilizzo del sistema stadiale TNM anche in questo istotipo.

La malattia limitata è definita come malattia confinata ad un emitorace tale da poter essere compresa in un campo di radioterapia tollerabile da parte del paziente. I pazienti con malattia limitata sono candidati ad un trattamento integrato radiochemioterapico che mira alla guarigione del paziente. Nella categoria malattia limitata è discussa la presenza di pazienti con versamento pleurico omolaterale, adenopatia sovraclavarea omo e/o controlaterale e adenopatia del mediastino e/o ilo controlaterale.

Per i malati con malattia estesa viene prevista solo la chemioterapia con intento palliativo, non registrandosi, se non eccezionalmente, lungo sopravvivenza. La percentuale di casi alla diagnosi con malattia estesa è del 60-70%.

Se non è dimostrata chiaramente una malattia estesa, gli esami di stadiazione raccomandati sono la TC del cranio, torace e addome superiore, la scintigrafia ossea, oltre all'anamnesi, l'esame clinico, gli esami ematochimici di routine che comprendono LDH, calcemia, fosfatasi alcalina ed enzimi epatici.

Se la diagnosi di SCLC è già definita o molto probabile, l'esecuzione della TC cranio nella stessa seduta in cui sono esaminati il torace e l'addome superiore può essere una strategia efficiente per l'individuazione precoce di parte delle possibili metastasi a distanza. Quando queste indagini sembrano mostrare una malattia limitata, è doveroso continuare la ricerca di eventuali metastasi, con particolare attenzione alle localizzazioni ossee. Nei rari casi in cui sia ipotizzabile un intervento chirurgico la stadiazione deve essere condotta in modo completo, comprendendo anche la mediastinoscopia o altre procedure invasive.

C Le indagini per la stadiazione dello SCLC dovrebbero essere condotte progressivamente fino alla eventuale definizione di stadio di malattia estesa.

4.3 FATTORI PROGNOSTICI

Oltre all'estensione di malattia, valutata attraverso le indagini di stadiazione, sono parametri clinici dimostratisi prognosticamente validi il performance status e la perdita di peso nei sei mesi precedenti la diagnosi.

Il riscontro di ipoalbuminemia, elevati livelli di lattato-deidrogenasi, il coesistere di sindromi cliniche paraneoplastiche, particolarmente la sindrome da inappropriata secrezione di ACTH (ormone adenocorticotropo), correlano con una prognosi sfavorevole.

L'elevazione dei livelli di NSE sierico (enolasi neurospecifico, >50 ng/ml) è considerata segno prognostico negativo.

Meno chiaro è il significato prognostico di sodiemia, fosfatasi alcalina ed età avanzata.

5. TERAPIA CHIRURGICA

5.1 ASPETTI GENERALI DEL TRATTAMENTO CHIRURGICO

Nel carcinoma polmonare il ruolo della chirurgia é estremamente importante in quanto rappresenta la terapia di scelta in grado di mirare ad una guarigione completa. Scopo della chirurgia è la rimozione completa della neoplasia con intento curativo; infatti ad una resezione non radicale consegue una sopravvivenza sovrapponibile a quella dei casi non operati.

Dopo il completamento delle indagini preoperatorie, l'intervento chirurgico deve essere eseguito in tempi piuttosto rapidi. È auspicabile che la maggior parte degli interventi venga eseguita rapidamente, entro un breve periodo di tempo (possibilmente entro 4 settimane) dal completamento delle indagini diagnostico-stadiative.

C L'intervento chirurgico dovrebbe essere eseguito entro un breve periodo di tempo dal completamento delle indagini diagnostico-stadiative.

i • Percentuale di pazienti operati entro quattro settimane dal completamento delle indagini diagnostico-stadiative

La terapia chirurgica dei carcinomi polmonari, al fine di garantire al paziente il migliore livello di cura, deve essere effettuata da personale con esperienza di chirurgia toracica.

A volumi maggiori di attività chirurgica, del singolo centro o del singolo chirurgo, appare significativamente associata una riduzione della mortalità ospedaliera e della mortalità post chirurgica (a 30 giorni o nel corso dello stesso ricovero quando questo si prolunghi oltre tale termine). Inoltre, la sopravvivenza a 5 anni dei pazienti trattati in centri con attività chirurgica annua elevata (compresa tra 67 e 100 casi) è superiore dell'11% alla sopravvivenza dei pazienti trattati in centri poco specializzati (con meno di 9 casi all'anno) [Bach 2001].

Si ritiene pertanto indispensabile che i pazienti siano trattati da chirurghi toracici in sedi istituzionali dedicate esclusivamente alla chirurgia toracica.

B La terapia chirurgica dei carcinomi polmonari deve essere effettuata esclusivamente da personale specialistico con adeguata esperienza, presso strutture con elevato volume di attività.

i • Numero di interventi chirurgici maggiori per carcinoma polmonare effettuati dal centro in un anno

→ • Il flusso di migrazioni di residenti piemontesi verso altre Regioni per ricoveri chirurgici ordinari risulta particolarmente consistente (quasi il 20% dei ricoveri chirurgici dei residenti, per l'anno 2002).

- • Nella Regione Piemonte l'attività chirurgica per interventi di resezione polmonare appare orientata alla concentrazione in poche strutture che effettuano un numero di interventi maggiori (lobectomia e pneumectomia) ≥ 25 all'anno; le strutture non specializzate (da 1 a 5 casi all'anno) sono molto poche e dovrebbero ridursi con la progressiva attivazione della rete oncologica e dei centri di riferimento.

La chirurgia non può essere offerta come possibilità di guarigione a pazienti che, pur con una lesione polmonare limitata, presentino segni di malattia avanzata quali, ad esempio, versamento pleurico citologicamente positivo, presenza di sindrome della vena cava superiore, coinvolgimento dei linfonodi mediastinici e/o ilari controlaterali, sovraclaveari, scalenici, estesa invasione tracheale, paralisi del nervo ricorrente, infiltrazione dell'esofago.

In generale, sono da considerarsi non operabili i pazienti con NSCLC in stadio IV e i pazienti SCLC con malattia estesa. Per la malattia metastatica fa eccezione la presenza di NSCLC operabile con metastasi cerebrale unica (in assenza di altre sedi di metastasi).

Per poter ottenere una corretta stadiazione patologica (pTNM) è necessario che durante l'intervento chirurgico vengano sottoposte a biopsia routinariamente almeno 1 stazione mediastinica superiore, 1 stazione mediastinica inferiore e la stazione ilare.

Non esistono evidenze sperimentali conclusive a favore del semplice sampling o della linfadenectomia sistematica sulla sopravvivenza.

B In tutti i pazienti con carcinoma polmonare sottoposti ad intervento chirurgico dovrebbe essere effettuato un campionamento sistematico, o una resezione completa, dei linfonodi mediastinici per una accurata stadiazione patologica.

5.2 SELEZIONE DEI PAZIENTI E PREPARAZIONE PREOPERATORIA

La valutazione di un paziente in fase preoperatoria dovrebbe consentire di soppesare da un lato i rischi perioperatori immediati (soprattutto per le complicanze cardiopolmonari) e a lungo termine (per la ridotta funzionalità polmonare conseguente all'intervento) e, dall'altro lato, il rischio di una diminuzione della sopravvivenza dovuta al mancato trattamento chirurgico del tumore del polmone.

Vengono indirizzati all'intervento chirurgico pazienti selezionati sulla base delle condizioni generali e delle caratteristiche della neoplasia (istotipo, stadiazione, terapie neoadiuvanti).

La valutazione delle condizioni generali comprende l'età, lo stato nutrizionale ed il performance status, le malattie concomitanti generali (diabete, ipertensione, insufficienza renale, etc.), e le condizioni cardiache e respiratorie. Soprattutto nei pazienti con problemi cardio-respiratori è necessaria una attenta stima della funzione polmonare e cardiologica.

La valutazione della funzionalità respiratoria in pazienti che devono essere sottoposti a pneumonectomia ha lo scopo di identificare pazienti ad elevato rischio respiratorio e di permettere una determinazione della funzione respiratoria post-operatoria (ppo=predetto post operatorio) tale da consentire il mantenimento di una normale vita di relazione.

Questa valutazione permette di fornire al paziente una previsione più corretta dei rischi e dei benefici dell'intervento e di consentirgli una decisione maggiormente informata. Inoltre può indicare possibili interventi finalizzati alla riduzione delle complicanze perioperatorie e una valutazione della compromissione polmonare a lungo termine.

Sulla base degli studi disponibili sono stati identificati i criteri maggiormente predittivi per definire il rischio di complicanze, mortalità e disabilità a lungo termine, secondo il tipo di intervento chirurgico [BTS 2001; Beckles 2003]:

Pneumonectomia o Bilobectomia:

- Pazienti a basso rischio: FEV1 > 2 L o 80% del predetto; ppo-FEV1 > 0.8L o 40% del predetto; assenza di malattia cardiaca; VO₂max > 20 ml/Kg/m o ppo-DLCO > 40%
- Pazienti che richiedono ulteriori accertamenti: FEV1 < 2 L o 80% del predetto
- Pazienti a rischio molto alto: PCO₂ > 45 mmHg, PaO₂ < 50 mmHg ; ppoFEV1 < 0.8L e/o < 40%; ppoDLCO < 40%; VO₂max < 10 ml/Kg/m; età > 70 anni; scarsa performance fisica;

Lobectomia:

- è sufficiente un FEV1 > 1.5L o ppo-FEV1 ≥ 0.8L o del 40% e ppoDLCO > 40%

Si rimanda all'Appendice n. 8 per una visualizzazione del percorso valutativo della funzionalità respiratoria e del livello di rischio risultante.

La valutazione del ppo (predetto post-operatorio) si ottiene sottraendo al FEV1 pre-operatorio la quota (in percentuale) di parenchima da resecare; alcuni assumono 5,2% per segmento; in realtà, poichè il parenchima in molti casi può essere non perfuso (e quindi non funzionante), è sempre consigliabile ricorrere alla scintigrafia polmonare quantitativa per conoscere il ppo. Il calcolo del ppo è utile sia per la pneumonectomia che per la lobectomia.

Indicazione alla scintigrafia perfusionale quantitativa: FEV1 < 80%; neoplasia ilare; presenza di importante stenosi bronchiale [Reilly 1999].

Come valutare il ppo:

- FEV1 post pneumonectomia: FEV1 preoperatorio x % perfusione del polmone contralaterale
- FEV1 post lobectomia: FEV1 preoperatorio x % perfusione del polmone malato x N. segmenti da resecare/N. segmenti del polmone malato (il valore ottenuto deve essere sottratto al valore preoperatorio) [Fishman's 1998].

Anche un ppo-DLCO <40% è ritenuto affidabile per identificare i pazienti a rischio elevato di complicanze postoperatorie [Markos 1989; Piece 1994].

In pazienti che presentano una situazione funzionale "border-line" (ppoFEV1 < 40% ma > 30%) è indicata l'esecuzione di un test da sforzo respiratorio con il calcolo del VO₂ max (o VO₂ peak).

Pazienti con VO₂ max > 20 ml/Kg/min [Walsh 1994] o 60% del predetto [Bolliger 1995] presentano un rischio operatorio accettabile.

In questi ultimi anni, alla luce dell'esperienza della chirurgia riduttiva dell'enfisema (che come noto è in grado di migliorare la funzione respiratoria di pazienti molto compromessi), si è osservato che anche pazienti con lesioni neoplastiche periferiche e affetti da enfi-

sema possono affrontare la resezione limitata (lobectomia) senza rischi elevati se rispondono ai requisiti della chirurgia riduttiva [Hayashi 1999].

La valutazione cardiologica ricopre analogo importanza. La British Thoracic Society raccomanda l'esecuzione di elettrocardiogramma a tutti i pazienti candidati ad intervento di chirurgia toracica, di ecocardiogramma quando siano presenti rumori cardiaci anomali e la consulenza cardiologica nei pazienti con precedenti eventi cardiovascolari. Per approfondimenti sulla valutazione e gestione cardiologica perioperatoria si rimanda a linee guida specifiche [es. ACC/AHA Guideline Update for Perioperative Cardiovascular Evaluation for Noncardiac Surgery.

http://www.acc.org/clinical/guidelines/perio/clean/pdf/perio_pdf.pdf

B **L'intervento deve essere preceduto dalla valutazione della funzione polmonare e cardiologica.**

L'utilizzo di tecniche di fisioterapia preoperatoria può ridurre l'incidenza di alcune complicanze postoperatorie quali ingombro di secrezioni, atelectasie, disventilazioni. Esso è indicato per pazienti con funzionalità respiratoria parzialmente compromessa ed operabili. La fisioterapia postoperatoria trova indicazione in tutti i pazienti sottoposti a chirurgia toracica.

C **La valutazione fisioterapica e l'applicazione di manovre atte a migliorare la funzione polmonare postoperatoria sono raccomandate.**

- i** • Percentuale di pazienti operati che hanno ricevuto una consulenza fisioterapica prima dell'intervento.

5.3 RISCHI DELLE PROCEDURE CHIRURGICHE

La chirurgia toracica è a rischio di una serie di complicanze di gravità diversa.

Classicamente si definiscono come complicanze maggiori quelle che mettono a repentaglio la sopravvivenza del paziente, quelle che richiedono provvedimenti terapeutici che vanno oltre la normale routine intra e postoperatoria di questo tipo di patologie, quelle che prolungano sensibilmente la degenza ospedaliera.

La morbilità viene distinta in una morbilità acuta (che si verifica nell'immediato postoperatorio o nei 30 giorni successivi) ed una cronica (fino a 6 mesi dall'intervento). Fattori predisponenti la morbilità sono l'età >70 anni, una ridotta riserva respiratoria, l'intervento di pneumonectomia, trattamenti radio o chemioterapici preoperatori.

Le possibili complicanze, in modo particolare la mortalità postoperatoria, costituiscono un elemento fondamentale del processo decisionale del chirurgo che si appresta a condurre in sala operatoria un paziente affetto da carcinoma polmonare. Fra le principali cause di morte dopo chirurgia resettiva per carcinoma polmonare sono da segnalare: l'insufficienza respiratoria, l'infarto del miocardio, l'empiema e la fistola broncopleurica e, con frequenza minore, l'emorragia, l'embolia polmonare, l'ictus.

La British Thoracic Society definisce come accettabile una mortalità chirurgica inferiore o uguale all'8% per le pneumonectomie e al 4% per le lobectomie.

La mortalità è legata a diversi fattori:

- condizioni preoperatorie del paziente
- tipo di procedura: il rischio di decesso è proporzionale all'entità della resezione
- specializzazione dell'operatore: l'intervento eseguito da un chirurgo generale ha un rischio di morte superiore a quello eseguito da un chirurgo toracico
- volume di procedure eseguite per anno dal centro: il rischio è in genere minore nei centri che eseguono un volume elevato di interventi.

A livello di singolo centro di chirurgia toracica, possibili indicatori utili per il monitoraggio dell'attività sono:

- percentuale di toracotomie esplorative sul totale degli interventi
- percentuale di resezioni incomplete sul totale degli interventi
- morbilità postoperatoria
- percentuale di riammissioni entro 90 giorni dalla dimissione
- mortalità postoperatoria

L'interpretazione di questi indicatori di processo e di esito non può essere effettuata rigidamente, in quanto la decisione di sottoporre un paziente ad intervento chirurgico e l'esito che ne segue riflettono diversi elementi come la valutazione dei rischi e dei benefici a livello individuale e le scelte del paziente (soprattutto in condizioni "borderline"). Sono stati proposti metodi che utilizzano l'analisi decisionale per adeguare gli standard di qualità dei servizi alle scelte effettuate nel singolo caso [Dowie 2002].

5.4 PAZIENTI ANZIANI

Oltre 1/3 dei pazienti con carcinoma polmonare ha alla diagnosi un'età superiore ai 70 anni e tale quota è in continuo aumento in considerazione dell'allungamento della vita media.

Nei pazienti anziani si riscontra una superiore percentuale di carcinomi squamosi e un prevalere delle forme ad estensione loco-regionale.

Non sempre nell'anziano il tumore è causa di morte: la presenza di altre patologie e lo stato funzionale del soggetto sono variabili indipendenti che hanno impatto sulla sopravvivenza.

La decisione di trattare il tumore non può pertanto prescindere da una valutazione globale dello stato di salute dell'anziano. La Valutazione Geriatrica Multidimensionale (VGM) indaga lo stato funzionale, la comorbidità, lo stato nutrizionale, emotivo e cognitivo, la situazione familiare e socioeconomica.

Nell'esperienza regionale si è evidenziato che i pazienti anziani hanno una probabilità maggiore di giungere alla diagnosi con uno stadio di malattia meno avanzato, ma, nonostante ciò, la prognosi risulta peggiore e solo una limitata percentuale di pazienti viene sottoposta a resezione chirurgica o a radioterapia con intento radicale.

Questi pazienti sono abitualmente esclusi dai protocolli di ricerca clinica e poco è conosciuto circa la loro responsività e tollerabilità ai trattamenti standard. L'esclusione nasce dal frequente coesistere di gravi patologie non neoplastiche associate, ma anche da una serie di pregiudizi negativi circa l'opportunità di trattamenti specifici in questo sottogruppo di pazienti.

Sulla base delle informazioni esistenti si può affermare che in questi pazienti, se liberi da patologie concomitanti e con buon performance status, sono ottenibili risultati, in termini di sopravvivenza a medio e lungo termine, comparabili a quelli ottenuti nei gruppi di pazienti con età < 70 anni [Gebitekin 1993].

La mortalità in questi pazienti è più elevata che nei pazienti più giovani a seguito di intervento di pneumonectomia (16-25% vs 9%), mentre la mortalità dopo lobectomia e resezione sublobare è simile a quella dei pazienti più giovani.

C Nel paziente anziano l'opzione chirurgica dovrebbe essere valutata sulla base dello stadio di malattia e delle condizioni generali del paziente più che sull'età anagrafica dello stesso,

 Dal punto di vista etico non è corretto usare il limite di età come unico criterio d'accesso alle cure per un particolare gruppo di pazienti. È necessario richiamare l'attenzione sugli effetti discriminatori che possono seguirne. Negli anziani la frequente comorbidità, la bassa aspettativa di anni di vita, l'aumento della distanza tra paziente ideale - solitamente di età media - e il paziente reale, ne fanno un gruppo che rischia particolarmente di venire svantaggiato nell'equa possibilità d'accesso alle cure.

Sulla base delle valutazioni cliniche e strumentali una certa quota di pazienti presenta alla diagnosi uno stadio precoce o localmente avanzato che dovrebbe prevedere come primo trattamento l'intervento chirurgico. Quando l'intervento non può essere eseguito, per ragioni mediche o per rifiuto da parte del paziente, devono essere prese in considerazione la radioterapia, anche con intento curativo, ed eventualmente la chemioterapia.

 Si vedano al proposito i cap. Radioterapia (par. 8.1.2, pag. 83) e Terapia Medica (par. 7.1.2, pag. 73).

5.5 CARCINOMA POLMONARE NON A PICCOLE CELLULE (NSCLC)

5.5.1 CARCINOMA POLMONARE IN STADIO PRECOCE (I-II)

Lo stadio precoce comprende i pazienti in stadio I-II.

Stadio I (IA=T1N0; IB=T2N0)

La chirurgia rappresenta il trattamento elettivo.

La sopravvivenza globale a 5 anni è del 65%, con valori di circa il 71% per lo stadio IA e di circa il 57% per lo stadio IB. Sono stati segnalati come fattori prognostici positivi sulla sopravvivenza le ridotte dimensioni della neoplasia (< 3 cm), il grado di differenziazione alto, l'assenza di aneuploidia e di invasione vascolare.

Uno studio randomizzato ha verificato che in questi pazienti le recidive locali e la mortalità a distanza dopo lobectomia sono meno frequenti di quanto accade dopo resezioni più limitate [Ginsberg 1995].

Pertanto la lobectomia è l'intervento di scelta nel carcinoma in stadio I. Resezioni più limitate sono giustificate solo in pazienti con ridotta riserva funzionale respiratoria che non tollererebbero una resezione lobare. In questi casi l'intervento è comunque associato ad una sopravvivenza migliore rispetto ai pazienti trattati con sola radioterapia toracica.

A Per i pazienti con NSCLC in stadio I e buone condizioni generali si raccomanda l'esecuzione di lobectomia, e in casi selezionati di interventi più estesi, riservando gli interventi limitati a pazienti con riserva polmonare ridotta o con altre condizioni mediche valutate in fase preoperatoria come limitanti l'aggressività chirurgica.

i • Percentuale di pazienti operati per NSCLC in stadio I sottoposti a resezioni limitate (inferiori alla lobectomia)

Il ruolo della resezione per via toracoscopica nei tumori polmonari in stadio I è controverso e la maggior parte degli studi non sembra indicare un beneficio in termini di ospedalizzazione, dolore postoperatorio e morbilità rispetto alla via toracotomica. La via toracoscopica non sembra al momento offrire sufficienti garanzie sulla stadiazione dei linfonodi mediastinici e ilari, necessaria secondo i principi oncologici. Pertanto la via toracoscopica non è al momento raccomandata nel trattamento dei carcinomi primitivi del polmone in stadio precoce [Smythe 2003].

La ripresa di malattia è soprattutto a distanza (nel 75% dei casi) e si verifica nella maggior parte dei casi entro 2 anni dall'intervento. Tale ripresa della malattia viene evidenziata dai sintomi nel 70% dei casi e solo in una minoranza da indagini di follow up.

Meno del 10% dei pazienti con recidiva può essere considerato per un ulteriore trattamento curativo chirurgico.

Nei pazienti con intervento radicale non sono indicate terapie adiuvanti; in presenza di margini di resezione positivi deve essere presa in considerazione la possibilità della radioterapia o di un reintervento ed eventualmente (per margini positivi microscopici) la sola sorveglianza endoscopica.



Si vedano al proposito i cap. Radioterapia (par. 8.1.1, pag. 82), Terapia Medica (par. 7.1.1, pag. 71) e Appendice 6.1

Stadio II (IIA=T1N1; IIB=T2N1, T3N0)

È uno stadio relativamente raro (solo il 7% di tutti i pazienti con NSCLC, ed il 15% dei pazienti resecati) ed eterogeneo. È anche lo stadio più difficile da studiare preoperativamente: solo il 30% dei pazienti con uno stadio II clinico si conferma effettivamente uno stadio II patologico dopo la resezione chirurgica.

La chirurgia è il trattamento di scelta in questo stadio.

Non sono disponibili studi controllati randomizzati di confronto tra lobectomia e pneumonectomia.

Il tipo di intervento dipende dalla localizzazione e dalla dimensione del tumore primitivo. Nel caso di lesioni periferiche l'intervento di scelta è la lobectomia. L'exeresi sublobare è da riservare a quei casi con deficit funzionale respiratorio, mentre per le lesioni centrali è frequentemente necessario ricorrere alla pneumonectomia o alla lobectomia con broncoplastica, che consiste nella resezione del lobo polmonare e del tratto di bronco tributario, con anastomosi fra il bronco principale e il bronco del lobo residuo, evitando così una pneumonectomia. La resezione/anastomosi ha gli stessi risultati, a parità di stadio, della pneumonectomia, col vantaggio di preservare un lobo non interessato dalla neoplasia.

C Per i pazienti affetti da NSCLC in stadio II e buone condizioni generali dovrebbe essere eseguita la lobectomia, o la lobectomia con broncoplastica, o la pneumonectomia solo se necessaria per la radicalità dell'intervento.

La sopravvivenza a 5 anni è intorno al 50-55% nello stadio IIA e al 35-40% nello stadio IIB.

La frequenza di recidive a distanza evidenzia la necessità di migliorare il controllo sistemico della malattia: a tal fine sono in corso trial clinici mirati.

L'utilizzo di chemioterapia o radioterapia adiuvante in pazienti con stadio iniziale di malattia sottoposti a resezioni complete non trova, ad oggi, supporto sufficiente nella letteratura disponibile. Le indicazioni di comportamento clinico si limitano all'invito alla partecipazione a studi clinici.

Pazienti operati con margini di resezione positivi devono essere valutati per un possibile successivo trattamento radioterapico.

 Si vedano al proposito i cap. Radioterapia (par. 8.1.1, pag. 82), Terapia Medica (par. 7.1.1, pag. 71) e Appendice 6.1.

5.5.2 CARCINOMA POLMONARE LOCALMENTE AVANZATO (IIIA E IIIB)

Il carcinoma polmonare localmente avanzato in stadio IIIA-IIIB è un gruppo eterogeneo che comprende:

- a) il carcinoma in stadio IIIA T1-T2 con interessamento dei linfonodi mediastinici omolaterali (N₂)
- b) il carcinoma in stadio IIIA T3 (N1-2) con invasione:
 - della parete toracica (periferici),
 - della pleura mediastinica (mediastinici)
 - del bronco principale a meno di 2 cm dalla trachea (bronchiali)
- c) il carcinoma in stadio IIIB
- d) il tumore di Pancoast

Circa il 30% dei pazienti alla presentazione rientra nella categoria dei carcinomi localmente avanzati e un terzo di questi (circa il 10% del totale) è in stadio IIIA.

Stadio IIIA (=T1N2, T2N2, T3N1-2)

Le problematiche chirurgiche relative alla dimensione (T1, T2, T3) e alla localizzazione anatomica della lesione (centrale o periferica) non differiscono sostanzialmente da quelle dello stadio II.

Il problema fondamentale per i tumori T3 è la possibilità di poter eseguire un intervento radicale, ossia di ottenere una resezione completa.

Questo è solitamente possibile nei T3 periferici (nei quali, quando è presente coinvolgimento della parete toracica, l'intervento è possibile nella formula "en bloc" che prevede la rimozione associata della parete coinvolta con ampi margini indenni) e in una certa misura nei tumori di Pancoast e nei T3 bronchiali con invasione del bronco principale a meno di 2 cm dalla trachea.

Nei T3 mediastinici l'intervento chirurgico è possibile solo nei casi che presentino compromissione della pleura o del pericardio; quando siano coinvolti organi vitali mediastinici la neoplasia viene classificata T4 (si veda al proposito il paragrafo Stadio IIIB - T4 mediastinici): in questi casi non è peraltro definito il ruolo delle terapie neoadiuvanti.

La radioterapia e la chemioterapia postoperatoria in pazienti con intervento radicale non hanno dimostrato dare beneficio a questi pazienti in termini di sopravvivenza.

Per i pazienti nei quali l'intervento non è stato radicale è indicata la radioterapia.



Per raccomandazioni più specifiche si vedano i cap. Radioterapia (par. 8.1.1, pag. 82), Terapia Medica (par. 7.1.1, pag. 71) e Appendice 6.2.

Tumore polmonare IIIA N2

Un problema specifico dello stadio IIIA, indipendente dal T, è costituito dai casi classificati come N2, ossia con interessamento dei linfonodi mediastinici omolaterali, che sono distinguibili in 3 sottogruppi:

- pazienti con malattia N2 non resecabile
- pazienti con malattia N2 potenzialmente resecabile
- pazienti con malattia N2 intraoperatoria

Pazienti con malattia N2 non resecabile

Quando la malattia N2 appare voluminosa, con più stazioni linfonodali interessate, ed interessamento extracapsulare, la chirurgia non trova indicazione. In questi pazienti, se le condizioni cliniche lo permettono, i migliori risultati sono stati ottenuti con l'associazione di chemioterapia + radioterapia.



Si vedano al proposito i cap. Terapia Medica (par. 7.1.2, pag. 73), Radioterapia (par. 8.1.2, pag. 83) e Appendici 6.2 e 6.3.

Pazienti con malattia N2 potenzialmente resecabile

Quando la malattia N2 viene diagnosticata preoperatoriamente con TC, PET e confermata con mediastinoscopia/tomia, la chirurgia da sola non trova indicazione. In questi

pazienti è stato proposto l'impiego della terapia medica preoperatoria (cosiddetta di induzione o neo - adiuvante) costituita da chemioterapia o chemioterapia + radioterapia, allo scopo di ricondurre la malattia ad uno stadio chirurgico. Anche se mancano evidenze conclusive che supportino la validità di tale approccio, la maggior parte degli studi di fase II e III indica un vantaggio in termini di sopravvivenza nei pazienti sottoposti a terapia di induzione seguita da chirurgia, con sopravvivenza a 5 anni nei soggetti responsivi fino al 35%. Questi pazienti dovrebbero pertanto essere inseriti in protocolli clinici e trattati in centri multidisciplinari.

B I pazienti in stadio IIIA N2 preoperatorio dovrebbero essere valutati da un gruppo multidisciplinare e inseriti in studi clinici che prevedano trattamenti neoadiuvanti di chemio o chemio-radioterapia prima dell'intervento chirurgico.

Pazienti con malattia N2 intraoperatoria

Il 25% circa dei pazienti nei quali la stadiazione preoperatoria risulta negativa per interessamento linfonodale mediastinico presenta, all'intervento chirurgico, positività neoplastica linfonodale.

La prognosi di questi pazienti è migliore degli altri gruppi con N2 accertato in fase di stadiazione, con una sopravvivenza a 5 anni fino al 35%.

Se il linfonodo metastatico è singolo e sono tecnicamente resecabili sia il linfonodo, sia il tumore primitivo, l'intervento chirurgico può essere effettuato, insieme ad una linfodectomia mediastinica.

C In pazienti con interessamento linfonodale mediastinico singolo, rilevato durante la toracotomia, nei quali è tecnicamente possibile effettuare una resezione completa del tumore e della stazione linfonodale, è raccomandata la resezione anatomica lobare o polmonare e la dissezione sistematica linfonodale.

La radioterapia postoperatoria in questi pazienti ha dimostrato una significativa riduzione delle recidive locali, senza un beneficio sulla sopravvivenza.

La chemioterapia adiuvante non sembra offrire un vantaggio di sopravvivenza rispetto alla chirurgia da sola.



Si vedano al proposito i cap. Terapia Medica (par. 7.1.1, pag. 71), Radioterapia (par. 8.1.1, pag. 82) e Appendice 6.2

Stadio IIIB

Questo stadio comprende gruppi di neoplasie con implicazioni clinico-terapeutiche differenti:

- tumori N3
- tumori T4 mediastinici
- tumori T4 per versamento pleurico neoplastico
- tumori T4 per lesioni satelliti nello stesso lobo

In generale il ruolo della chirurgia in questi pazienti è marginale e limitato a casi molto selezionati [Jett 2003].

Tumori N3: il controllo della malattia ottenuto dopo chirurgia esclusiva è scarso e la percentuale di resezioni incomplete elevata. Il trattamento di questi tumori presuppone dunque un approccio interdisciplinare integrato.

I pazienti non operabili possono giovare di trattamento integrato chemioradioterapico.

Tumori T4: mediastinici: in questi casi si ha invasione delle strutture mediastiniche maggiori o della carina tracheale. In genere l'intervento può essere preso in considerazione in pazienti selezionati con malattia T4N0,1 dopo stadiazione chirurgica preoperatoria, riconsiderando tuttavia un'elevata mortalità postoperatoria (fino al 18%). La sopravvivenza a 5 anni per questi casi su una popolazione estremamente selezionata varia dal 15% al 20% (migliore per i T4 della carina) dei casi nelle resezioni di minore entità e al 15% complessivamente. Nei T4N2 la sopravvivenza a 2 anni è praticamente nulla.

T4 per versamento pleurico: i dati pubblicati dimostrano che i pazienti con tumore polmonare e versamento pleurico hanno nella maggior parte dei casi una malattia avanzata, che preclude un trattamento chirurgico curativo.

T4 per lesioni satelliti nello stesso lobo: hanno una prognosi migliore degli altri tumori T4 ed il trattamento chirurgico può trovare indicazione.



Si vedano al proposito i cap. Terapia Medica (par. 7.1.2, pag. 73), Radioterapia (par. 8.1.2, pag. 83) e Appendice 6.3.

Tumore di Pancoast

Sono i tumori che interessano l'apice polmonare e le ultime radici del plesso brachiale. Frequentemente si manifestano con algie alla spalla e al braccio (lato ulnare), con parestesie e possibile sindrome di Claude Bernard Horner (miosi, enoftalmo, ptosi palpebrale). Sono caratterizzati da una tendenza precoce all'invasione locale e solo tardivamente dalla diffusione linfatica ed ematica. Istologicamente, nei 2/3 dei casi sono adenocarcinomi.

Il trattamento di queste neoplasie deve essere preceduto da un'accurata valutazione dei linfonodi mediastinici mediante mediastinoscopia. Nel caso di invasione linfonodale assente o limitata (N0-N1) il trattamento attualmente preferibile è quello combinato chemioradioterapico seguito dall'intervento chirurgico, anche se le evidenze disponibili sono piuttosto limitate [Rusch 2001]. Il trattamento più frequentemente utilizzato è il trattamento combinato cisplatino/etoposide.

Una ragionevole alternativa preoperatoria è la sola radioterapia.

La resezione del tumore dovrebbe comprendere una lobectomia e l'asportazione delle strutture della parete toracica interessata dal tumore.



Per i pazienti con tumore di Pancoast senza coinvolgimento linfonodale mediastinico, se considerati reseccabili, si raccomanda un trattamento chemioradioterapico (o solo radioterapico) neoadiuvante seguito da chirurgia radicale.

-  • Percentuale di pazienti con tumore di Pancoast resecabile sottoposti a trattamento chemio-radio-chirurgico

Se il coinvolgimento linfonodale è maggiore (N2) si tende a limitare il trattamento all'associazione chemioradioterapica.

Il tumore di Pancoast è caratterizzato da dolore spesso non controllabile dai comuni trattamenti analgesici. Quando la neuromodulazione per via spinale (oppioidi +/- anestetici locali) non sia sufficiente è necessario ricorrere quanto prima alla cordotomia percutanea.

Nonostante i trattamenti, 2/3 dei pazienti presentano recidiva, nel 70% dei casi locale. La più frequente causa di morte è comunque la diffusione a distanza, soprattutto con metastasi encefaliche.

5.6 CARCINOMA POLMONARE A PICCOLE CELLULE (SCLC)

5.6.1 STADIO DI MALATTIA LIMITATA

Per il Carcinoma Polmonare a Piccole Cellule in stadio molto iniziale (stadio I) si può considerare la possibilità del trattamento chirurgico, pur sottolineando l'importanza di un approccio interdisciplinare in questi casi.

Nel SCLC in malattia limitata l'alta percentuale di recidive intratoraciche anche dopo trattamento combinato chemio-radioterapico ha condotto a riconsiderare il ruolo della chirurgia in questo istotipo. Indagini retrospettive su pazienti lungo sopravvissuti dopo diagnosi di SCLC indicano che il 40% di essi ha ricevuto la chirurgia quale parte del trattamento di induzione.

 **La chirurgia è proponibile per pochi pazienti con SCLC in stadio molto limitato (T1-2N0M0).**

-  • Percentuale di pazienti SCLC trattati chirurgicamente

Dopo l'intervento i pazienti devono essere presi in carico dal GIC per eventuali trattamenti adiuvanti chemioterapici e per l'irradiazione profilattica del cranio.

 Si vedano al proposito i cap. Terapia Medica (par. 7.2, pag. 77), Radioterapia (par. 8.2, pag. 86) e Appendice 7.

5.7 VALUTAZIONE E TRATTAMENTO DEL DOLORE POSTCHIRURGICO

Gli interventi di chirurgia toracica sono gravati da un dolore postoperatorio grave, spesso reso ancora più importante dallo stato psicologico del malato e dei suoi famigliari. Il controllo del dolore, ottenuto mediante la somministrazione di farmaci analgesici, migliora il vissuto del paziente ed il decorso postoperatorio. Un adeguato controllo del dolore richiede inoltre un attento monitoraggio del paziente e la stretta collaborazione fra personale medico ed infermieristico.

Il trattamento del dolore postoperatorio grave prevede la somministrazione di analgesici per via endovenosa e/o epidurale, mediante una stretta collaborazione fra chirurghi ed anestesisti.

Nell'Appendice n. 11 è riportato un esempio di protocollo per il trattamento del dolore postoperatorio. Per una trattazione più sistematica si rimanda a specifiche linee guida [Rosenquist 2003].

6. ANATOMIA PATOLOGICA

Il ruolo dell'anatomia patologica nell'iter diagnostico terapeutico dei pazienti affetti da carcinoma polmonare è fondamentale ai fini della successiva definizione dell'atteggiamento terapeutico.

Come analizzato nei capitoli precedenti, nel carcinoma polmonare è indispensabile avere, prima di qualunque intervento terapeutico, una diagnosi anatomopatologica condotta su campioni citologici o istologici della lesione evidenziata.

6.1 DIAGNOSI PREOPERATORIA

Ogni manovra diagnostica invasiva, sia questa broncoscopica, toracoscopica o transtoracica percutanea, richiede un buon livello di integrazione fra il clinico che conduce l'intervento sul paziente e l'anatomopatologo che tratterà il materiale prelevato.

È necessario che la diagnosi anatomopatologica preoperatoria definisca la neoplasia come "carcinoma a piccole cellule" o "carcinoma non a piccole cellule" e, quando possibile, l'istotipo tumorale.

C La diagnosi citologica ed istologica preoperatoria deve poter definire la neoplasia come "a piccole cellule" o "non a piccole cellule".

Una revisione sistematica della letteratura di 21 studi che hanno confrontato la diagnosi citologica con quella istologica (considerata "gold standard") ha stimato che la probabilità di un errore della diagnosi citologica di SCLC (quando all'istologico la diagnosi definitiva è di NSCLC) è del 9% circa [Schreiber 2003].

B In presenza di un quadro clinico non coerente con una diagnosi citologica di SCLC è opportuno valutare la possibilità di ulteriori indagini per ottenere una conferma istologica.

La diagnosi e la definizione di una neoplasia neuroendocrina necessita di indagini immunocitochimiche a conferma della morfologia. L'utilizzo di tali indagini deve essere riportato sul modulo di refertazione.

C Quando l'aspetto morfologico deponga per sospetta neoplasia neuroendocrina, si raccomanda l'indagine immunocitochimica.

6.2 DIAGNOSI INTRAOPERATORIA

Una resezione radicale è ritenuta tale quando si ottiene l'asportazione di tutta la malattia visibile, i margini di resezione sono istologicamente negativi ed è stata eseguita una linfadenectomia ilo-mediastinica sistematica o per "sampling" (campionamento).

L'esame istologico intraoperatorio può essere determinante nell'indicare la prosecuzione dell'intervento e l'entità della resezione di parenchima polmonare da eseguire.

Esso è obbligatorio quando, a fronte del quadro clinico-radiologico sospetto per neoplasia, non sia stato possibile ottenere la diagnosi preoperatoria anatomopatologica, al fine di definire la tipologia di intervento necessaria.

C Nei casi in cui non sia stato possibile definire la diagnosi anatomopatologica in sede preoperatoria, si raccomanda l'esecuzione dell'esame estemporaneo intraoperatorio.

È altrettanto importante per la valutazione dei margini di resezione chirurgica (bronchiali o parenchimali). Trova, infine, indicazione nella valutazione dei linfonodi quando possa essere determinante nell'indicare la prosecuzione dell'intervento.

6.3 ESAME DEL PEZZO OPERATORIO

Secondo le indicazioni dell'Association of Director of Anatomic and Surgical Pathology è fondamentale che del pezzo operatorio vengano descritti dal punto di vista macroscopico:

- l'identificazione del pezzo;
- le parti di polmone ricevute con relative misure;
- la descrizione delle strutture adiacenti comprese nel pezzo inviato;
- la descrizione macroscopica del pezzo nelle componenti neoplastiche e non.

Le modalità di ricevimento del pezzo (conservazione del pezzo, manipolazioni subite in sala operatoria) possono essere inserite nella descrizione.

Le informazioni diagnostiche dovrebbero comprendere:

- la sede della neoplasia;
- le dimensioni della neoplasia;
- il tipo di intervento chirurgico;
- il tipo istologico secondo la classificazione WHO modificata. Quando la definizione dell'istotipo sia stata definita con l'utilizzo di metodiche ancillari, queste devono essere riportate nel modulo di refertazione;
- il grado istologico secondo la classificazione WHO;
- la valutazione dei margini chirurgici;
- il coinvolgimento pleurico;
- le metastasi linfonodali, indicando, quando possibile, il numero di linfonodi coinvolti sul numero totale di linfonodi inviati all'esame (i linfonodi inviati devono essere accompagnati da chiara indicazione della loro sede originaria);
- la descrizione del tessuto non neoplastico circostante;
- la stadiazione pTNM.

Ulteriori informazioni sul pezzo sono da considerarsi nel caso specifico (stadio, invasione vascolare, invasione perineurale, presenza di estensione extracapsulare linfonodale, risultati di metodiche ancillari).

C La refertazione istologica deve contenere tutti i principali parametri di interesse diagnostico e prognostico e deve essere effettuata utilizzando codifiche derivate dai documenti di consenso internazionali e nazionali.

- i**
- Percentuale di referti istologici che riportano i principali parametri richiesti
 - Evidenza di processo di audit sulla qualità della diagnosi e refertazione istologica (completezza, riproducibilità)

Si veda l'Appendice n. 9, relativa alla refertazione standardizzata.

La stadiazione del carcinoma polmonare, secondo il sistema TNM è un mezzo universalmente accettato per stimare la prognosi, definire la terapia più adatta e valutare i risultati.

Il sistema classificativo consente una descrizione dell'estensione anatomica della malattia neoplastica in un particolare momento della evoluzione della malattia ricorrendo alla valutazione di tre parametri quali l'estensione del tumore primario (fattore T), il coinvolgimento linfonodale (fattore N) e le metastasi a distanza (fattore M).

Le tabelle con lo schema TNM sono riportate nell'Appendice n. 10.

7. TERAPIA MEDICA

7.1 CARCINOMA POLMONARE NON A PICCOLE CELLULE (NSCLC)

La chemioterapia del NSCLC riveste oggi un ruolo piuttosto importante e alquanto diverso rispetto all'ultimo decennio. I pochi farmaci attivi disponibili all'inizio degli anni '80 (cisplatino, mitomicina C, ifosfamide, alcaloidi della Vinca, epipodofillotossine) erano in grado di produrre risposte obiettive nel 15-20% dei casi se impiegati quali agenti singoli e del 30-40% nelle terapie di combinazione, con episodiche remissioni complete.

L'introduzione nella pratica clinica di nuovi farmaci (vinorelbina, taxani, gemcitabina, irinotecan), la dimostrazione dell'efficacia di nuove combinazioni, una migliore integrazione della chemioterapia con le modalità di trattamento loco regionale (chirurgia e radioterapia) hanno contribuito non poco all'inversione di tendenza.

Mentre in passato la chemioterapia era posta in discussione come trattamento della fase avanzata se paragonata ad un trattamento puramente sintomatico, attualmente essa ha assunto un ruolo importante in molte situazioni cliniche.

Da una meta-analisi di dati individuali [NSCLCCG 1995; NSCLCCG 2003] condotta su oltre 9.300 pazienti arruolati in 52 studi clinici randomizzati controllati per valutare l'efficacia della chemioterapia nel trattamento del NSCLC è emerso che:

- la associazione chirurgia + chemioterapia (contenente cisplatino) rispetto alla sola chirurgia conferisce un modesto vantaggio assoluto di sopravvivenza a 5 anni del 5%, non statisticamente significativo;
- gli studi clinici che hanno confrontato la radioterapia esclusiva verso la combinazione di radioterapia e chemioterapia (contenente cisplatino) indicano nel trattamento combinato un vantaggio di sopravvivenza a 2 anni del 4%;
- gli studi che hanno confrontato la miglior terapia di supporto verso la chemioterapia (contenente cisplatino) indicano che quest'ultimo trattamento determina un vantaggio di sopravvivenza del 10% ad un anno.

7.1.1 PAZIENTI OPERABILI

Chemioterapia neoadiuvante

Alcuni trials di piccole dimensioni hanno fornito risultati contrastanti sull'efficacia della chemioterapia neoadiuvante sulla sopravvivenza in pazienti in stadio III A/B, mentre non esistono evidenze tali da giustificare l'utilizzo di chemioterapia preoperatoria nei pazienti con malattia in stadio I e II.

Quasi tutti gli studi clinici hanno valutato l'opportunità di somministrare chemioterapia di induzione nei pazienti con neoplasia allo stadio III A/B. Due studi randomizzati, per quanto di ridotte dimensioni, hanno dimostrato un beneficio in termini di sopravvivenza per i pazienti in stadio IIIA, per lo più con interessamento N2, trattati con chemioterapia neoadiuvante contenente cisplatino [Roth 1998; Rosell 1999].

Una revisione sistematica di studi condotti su pazienti con carcinoma polmonare in sta-

dio IIIA offre evidenze limitate di un vantaggio di sopravvivenza a due anni in pazienti sottoposti a chemioterapia neoadiuvante rispetto a pazienti sottoposti a trattamento chirurgico non preceduto da altro [Goss 1998].

Un successivo studio randomizzato di 373 pazienti in stadio IB, II e IIIA sembrerebbe attenuare il beneficio derivato dalla chemioterapia neoadiuvante, soprattutto nei pazienti N2 [Depierre 2002]. Un altro RCT ha incluso 274 pazienti in stadio IIIA e IIIB, randomizzati a terapia neoadiuvante con docetaxel vs controllo [Mattson 2003]. I risultati di questo studio sono molto incerti, indicano una possibile miglior sopravvivenza nel gruppo sperimentale a 12 mesi, statisticamente non significativa, ma questa differenza si annulla a 24 mesi; inoltre una minor percentuale di pazienti nel braccio sperimentale ha ricevuto successivi trattamenti locali. Un altro recente RCT di piccole dimensioni condotto su pazienti in stadio IIIA N2 non ha documentato benefici nel gruppo sottoposto a chemioterapia di induzione [Nagai 2003]. Almeno due RCT di grandi dimensioni sono in corso. I limiti e la contraddittorietà degli studi attualmente disponibili non permettono di assumere scelte definitive al proposito, soprattutto nell'ambito della comune pratica clinica.

A **La somministrazione di chemioterapia neoadiuvante non dovrebbe avvenire nella pratica clinica ma nell'ambito di studi clinici.**

i • Percentuale di pazienti sottoposti a chemioterapia neoadiuvante al di fuori di studi clinici

Neoplasie del solco superiore (Pancoast) con invasione linfonodale limitata (N0-N1). Non esistono trials randomizzati su questo tipo di pazienti. Sulla base di studi di fase II il trattamento chirurgico preceduto da induzione chemioradioterapica è al momento il trattamento preferibile per questi casi [Rusch 2001].

📖 Si vedano al proposito il cap. Terapia Chirurgica (par. 5.5.2, pag. 60) e Appendice 6.2.

Trattamento adiuvante

I risultati di una metanalisi di studi condotti in prevalenza negli anni '70 e '80 indicano un modesto vantaggio per le combinazioni contenenti cisplatino, con un aumento del 5% circa (non statisticamente significativo) della sopravvivenza a 5 anni [NSCLCCG 2003].

Tale osservazione ha dato avvio ad una serie di studi clinici randomizzati, nell'intera popolazione di pazienti completamente resecati o in specifici sottogruppi, che hanno valutato l'impatto della chemioterapia adiuvante sulla sopravvivenza complessiva e su quella libera da malattia.

Un primo studio [Keller 2000] ha randomizzato pazienti operati radicalmente per tumori in stadio II o IIIA a ricevere solo radioterapia o radioterapia più chemioterapia. I risultati non hanno documentato differenze di sopravvivenza o di incidenza di recidive tra i due gruppi.

Più recentemente altri due studi randomizzati, con elevata numerosità di pazienti, hanno confrontato diversi schemi di chemioterapia adiuvante verso la sola chirurgia in campioni di pazienti completamente resecati con stadio I-IIIa.

Il primo studio [Scagliotti 2003], basato su 1088 pazienti, non ha evidenziato un vantag-

gio di sopravvivenza nel gruppo randomizzato a chemioterapia; il secondo studio [Arriagada 2004], terminato prima del previsto per problemi legati al basso tasso di arruolamento, ha randomizzato 1867 pazienti ed ha evidenziato un vantaggio di sopravvivenza a 5 anni del 4% circa nel braccio di chemioterapia adiuvante. L'efficacia del trattamento adiuvante è risultato essere confinato prevalentemente a pazienti con tumore in stadio IIIA e nei gruppi di pazienti più giovani.

All'inizio del 2004 sono stati pubblicati o presentati i risultati, finali o preliminari, di altri tre studi randomizzati, focalizzati a valutare l'efficacia della chemioterapia adiuvante in specifici sottogruppi di paziente radicalmente resecati.

Nel primo di questi studi [Kato 2004], oltre 1000 pazienti con adenocarcinoma in stadio I sono stati randomizzati a ricevere UFT (una combinazione di uracile e tegafur) per 2 anni oppure placebo. L'efficacia della terapia adiuvante è stata osservata solamente nel gruppo di pazienti in stadio IB senza che si siano osservati contemporaneamente miglioramento del tempo libero da progressione. I risultati di altri due studi, presentati in forma preliminare al meeting dell'ASCO 2004, non sono disponibili in pubblicazione a stampa, ed entrambi testimoniano per un beneficio del trattamento adiuvante nell'ordine del 15% a 5 anni.

Nel complesso, le evidenze attualmente disponibili non forniscono indicazioni concordanti sul bilancio rischi/benefici della chemioterapia adiuvante. In considerazione dei costi elevati e della tossicità dei trattamenti adiuvanti, a fronte di benefici incerti, si ritiene che la chemioterapia adiuvante non sia raccomandabile come pratica corrente per tutti i pazienti con NSCLC radicalmente resecato. Sulla base di risultati preliminari di studi recentemente conclusi può essere considerata per specifici sottogruppi di pazienti (stadio II).

A **Nei pazienti in stadio I, II e IIIA sottoposti a resezione completa, la chemioterapia postoperatoria non è raccomandata come trattamento standard e dovrebbe essere limitata a pazienti inseriti in studi clinici.**

i • Percentuale di pazienti NSCLC sottoposti a chemioterapia adiuvante dopo resezione radicale al di fuori di studi clinici

7.1.2 PAZIENTI NON OPERABILI

Circa il 70% dei pazienti affetti da NSCLC arriva alla diagnosi in stadio avanzato (III-IV). Questi vengono distinti in due sottogruppi di pazienti:

- con neoplasia localmente avanzata
- con malattia metastatica

Neoplasia localmente avanzata (stadio III)

Fra i pazienti in stadio III è, a volte, possibile un recupero chirurgico con l'utilizzo di trattamenti neoadiuvanti. Questo è proponibile negli stadi IIIA per T3N1 e T1-2-3 con N2 clinico, ma non bulky, mentre nei pazienti con N2 bulky o IIIB con adenopatia mediastinica controlaterale (N3) il trattamento standard è quello radiochemioterapico, se il paziente può tollerare il trattamento o la sola radioterapia se si prevede che il trattamento combinato sia gravato da tossicità eccessiva (la scelta si basa sul PS e sulla perdita di peso).

Pazienti con buon performance status (Scala ECOG 0 - 1) e con minima perdita di peso (meno del 5% nei tre mesi precedenti la diagnosi di neoplasia polmonare) beneficiano di una migliore sopravvivenza se sottoposti ad un trattamento combinato chemioradioterapico e vanno accuratamente valutati per questo tipo di approccio terapeutico [Albain 2002].

A **Nei pazienti con carcinoma polmonare localmente avanzato non resecabile, in buone condizioni generali (senza versamento pleurico, con PS pari a 0 o 1 e minima perdita di peso), si raccomanda la chemioterapia associata alla radioterapia come prima modalità di trattamento.**

-  • Percentuale di pazienti NSCLC in stadio III non operabile che ricevono trattamento integrato di radio e chemioterapia
- Percentuale di terapie combinate in pazienti NSCLC interrotte per effetti tossici

Nei pazienti in stadio IIIB e PS=2 o che hanno registrato una perdita di peso sostanziale (>10%) la terapia combinata deve essere presa in considerazione solo per casi attentamente selezionati, tenendo conto della tossicità e dei potenziali benefici.

Nei pazienti con stadio IIIB, per adenopatia sovraclaveare omo o controlaterale (N3) rispetto al tumore primitivo o per T4 per versamento pleurico omolaterale con citologia positiva, il trattamento è la chemioterapia, secondo gli stessi criteri usati nello stadio IV. Una possibile eccezione è costituita dall'adenopatia sovraclaveare omolaterale ad una neoplasia del lobo superiore che può essere trattata con chemio-radioterapia.



Si vedano le raccomandazioni per lo stadio IV.

Per i pazienti con neoplasia del solco superiore (tumore di Pancoast) e invasione linfonodale del mediastino (N2-N3) il trattamento d'elezione è quello chemioradioterapico, secondo le stesse modalità riservate ai pazienti con neoplasia localmente avanzata inoperabile.

C **Nei pazienti con tumore di Pancoast con interessamento dei linfonodi mediastinici si raccomanda un trattamento integrato chemioradioterapico.**



Si veda anche il cap. Radioterapia (par. 8.1.2, pag. 84-85).

Malattia metastatica (stadio IV)

Per quanto riguarda i pazienti con malattia metastatica (stadio IV), i dati più recenti della letteratura e le indicazioni delle più rilevanti pubblicazioni secondarie concordano nell'individuare nell'indice di Performance Status (PS) il fattore prognostico più importante. L'offerta di trattamenti chemioterapici deve essere decisa in modo appropriato sulla base del PS e della consapevole scelta del paziente [Socinski 2003].

Pazienti con PS = 0-1

La meta-analisi degli studi di chemioterapia nel carcinoma polmonare non a piccole cellule del NSCLCCG [NSCLCCG 2003] e altri studi precedenti [Grilli 1993; Souquet 1993] hanno dimostrato che pazienti sottoposti a chemioterapia contenente cisplatino in aggiunta alla terapia di sostegno mostrano nel primo anno dalla diagnosi una riduzione

statisticamente significativa del tasso di mortalità. La sopravvivenza mediana aumenta di 6-8 settimane e quella ad un anno passa dal 15% al 25%, se viene utilizzato un trattamento chemioterapico con combinazione contenente il cisplatino, in confronto alla sola migliore terapia di supporto.

Per questi pazienti il trattamento sistemico offre la possibilità di controllare la sintomatologia correlata al tumore, migliorare la sopravvivenza e la qualità di vita.

Altri fattori prognostici riconosciuti che influiscono positivamente sulla risposta alla chemioterapia sono rappresentati, benché meno rilevanti, dalla perdita di peso < 5% nei 6 mesi precedenti la diagnosi, dal sesso femminile, dalla presenza di un solo sito di metastasi, di un normale valore di lattico deidrogenasi sierica, dall'assenza di metastasi ossee o epatiche e di un pregresso trattamento.

A Il trattamento chemioterapico con regimi contenenti cisplatino, in aggiunta alla terapia di supporto, è raccomandato per i pazienti con NSCLC metastatico con performance status 0-1.

- i**
- Percentuale di trattamenti chemioterapici con cisplatino somministrati a pazienti con NSCLC metastatico interrotti per decesso e/o per tossicità
 - Performance status dei pazienti NSCLC metastatici trattati con chemioterapia contenente cisplatino

Modalità di trattamento

I regimi di combinazione a due farmaci comprendenti il cisplatino e uno dei nuovi farmaci (vinorelbina, paclitaxel, docetaxel, gemcitabina) oppure carboplatino - paclitaxel nella maggior parte degli studi di fase III hanno dimostrato un migliore indice terapeutico in confronto con gli schemi di II generazione, quali cisplatino/etoposide, mitomicina/cisplatino/vindesina o mitomicina/cisplatino/ifosfamida.

La scelta di un trattamento di combinazione, rispetto ad un singolo agente nel carcinoma polmonare avanzato, deve comunque essere presa alla luce dei possibili effetti collaterali e del vantaggio potenziale in termini di sopravvivenza e/o qualità della vita e di valutazioni di costo-efficacia [Lilenbaum 1998].

A Nel trattamento chemioterapico standard per la malattia metastatica dovrebbe essere considerata una combinazione a due farmaci contenente un derivato del platino.

Gli studi più recenti mostrano come vi sia indicazione all'esecuzione di 3-4 cicli; il proseguimento della terapia non ha mostrato dare beneficio ai pazienti, a fronte di un maggior costo in termini di qualità della vita ed effetti collaterali [Smith 2001; Socinski 2002]. Solo nei pazienti con ottima palliazione dei sintomi e/o risposta obiettiva può essere valutata l'opportunità di proseguire con ulteriori cicli (fino a 4-6) [ASCO 2004].

Circa il beneficio di una chemioterapia di II linea dopo la progressione alla I linea, sono stati pubblicati due studi con docetaxel: uno di essi [Shepherd 2000] ha evidenziato un vantaggio di sopravvivenza sia globale che ad un anno per il docetaxel nel confronto con la sola terapia di supporto; il secondo di questi studi, ove docetaxel è stato confrontato con ifosfamida o vinorelbina, si è osservato unicamente un vantaggio nella sopravviven-

za ad un anno [Fossella 2000]. Pazienti responsivi alla chemioterapia di I linea , con un intervallo alla progressione relativamente lungo e con buon PS hanno maggiori probabilità di rispondere alla chemioterapia di II linea.

B Nei pazienti con buon PS, con malattia in progressione dopo la I linea chemioterapica comprendente cisplatino, dovrebbe essere considerata una II linea chemioterapica.

Non esistono evidenze che dimostrino un beneficio tratto dalla somministrazione di chemioterapia intensificata associata a fattori di crescita emopoietici.

C Nei pazienti affetti da carcinoma polmonare non a piccole cellule non è raccomandato l'utilizzo di una chemioterapia intensificata associata a fattori di crescita ematopoietici.

i • Percentuale di pazienti NSCLC che hanno ricevuto chemioterapia intensificata o fattori di crescita ematopoietici

→ A causa della mancanza di specifici protocolli chemioterapici di provata maggiore efficacia, la determinazione del trattamento da somministrare a ciascun paziente dovrebbe tenere in considerazione anche l'aspetto economico. L'utilizzo delle valutazioni economiche disponibili in letteratura può essere strumentale a queste valutazioni ma deve essere effettuato con cautela, tenendo conto della frequente influenza delle aziende produttrici in questo settore.

Pazienti con PS = 2

Nel caso di pazienti con caratteristiche prognostiche meno favorevoli (basso performance status, calo ponderale) può essere considerata una monochemioterapia [Gridelli 2001] oppure una combinazione a basso profilo di tossicità, o ancora l'opzione del solo trattamento sintomatico.

C Per pazienti con malattia metastatica ed in condizioni generali meno favorevoli (PS=2) sono proponibili un trattamento monochemioterapico o di combinazione a bassa tossicità, in considerazione della volontà del paziente e dei possibili effetti collaterali.

🔔 È importante essere consapevoli dell'esistenza di limiti nell'efficacia delle terapie, e della necessità di tenere conto delle esigenze dei pazienti per evitare accanimenti terapeutici. Dal punto di vista etico è fondamentale:

- a) una corretta e accurata comunicazione con il paziente;
- b) l'impostazione di una terapia palliativa efficace, quando necessaria;
- c) la rinuncia a interventi medico-chirurgici quando le prove di efficacia siano assenti e il paziente desideri sottrarsi a ulteriori interventi.

Il limite tra prestazioni efficaci (ai fini della prognosi e della qualità di vita) e accanimento terapeutico spesso non è perfettamente definito; il problema deve essere identificato come un problema etico, deve divenire oggetto di discussione tra clinici e deve essere affrontato considerando le preferenze dei pazienti.

7.2 CARCINOMA POLMONARE A PICCOLE CELLULE (SCLC)

In assenza di trattamento il carcinoma a piccole cellule ha il decorso più aggressivo fra tutte le neoplasie polmonari. Ha una maggiore tendenza, rispetto agli altri tumori polmonari, alla disseminazione precoce ma è inizialmente più responsivo alla chemioterapia e alla radioterapia.

Al momento della diagnosi circa il 30% dei pazienti si presenta con malattia limitata; per questi pazienti la sopravvivenza attesa con i trattamenti attualmente disponibili è compresa fra i 16 e i 24 mesi.

Il restante 70% presenta alla diagnosi una malattia estesa, con una speranza di vita compresa fra i 6 e i 12 mesi con le attuali terapie disponibili.

Sin dal momento della prima diagnosi lo SCLC è da ritenersi malattia disseminata e, di conseguenza, il ruolo svolto dalla chemioterapia è di primaria importanza.

In analogia con altre neoplasie altamente chemiosensibili anche nello SCLC le risposte al trattamento si osservano precocemente e i maggiori benefici in termini di sopravvivenza si riscontrano prevalentemente nei pazienti che hanno ottenuto una remissione completa. È estremamente raro osservare ulteriori miglioramenti dopo 12 settimane di terapia.

La polichemioterapia è superiore, in termini di risposte e di sopravvivenza, alla monochemioterapia.

Le combinazioni polichemioterapiche impiegano i farmaci dimostratisi singolarmente attivi: ciclofosfamide, ifosfamide, cisplatino, carboplatino, antracicline, epipodofillotossine (etoposide, teniposide) vincristina, in varia combinazione fra loro ed in schemi a non più di quattro farmaci.

L'impiego, in prima istanza, di regimi chemioterapici molto aggressivi, che richiedono ospedalizzazione, non ha dimostrato un evidente vantaggio terapeutico.

Considerando la dimostrata instabilità genetica, favorente l'instaurarsi di una resistenza multipla ai farmaci, si è cercato di superarla ricorrendo a regimi polichemioterapici alternati costituiti da associazioni non cross-resistenti tra loro. Le evidenze di un miglioramento in termini di sopravvivenza sono molto limitate e non hanno modificato l'atteggiamento terapeutico globale.

Non è stata dimostrata l'utilità di una terapia di mantenimento da effettuare al termine della terapia di induzione.

Contrariamente a quanto avviene nei trattamenti di prima linea, sulla malattia in recidiva l'effetto della chemioterapia è molto meno evidente; le probabilità di ulteriore risposta sono direttamente correlate con la lunghezza del periodo libero da progressione.

Le maggiori tossicità riscontrate con i regimi polichemioterapici utilizzati sono quella ematologica (leuco-piastrinopenia e anemia) e gastroenterica, prevalentemente nausea e vomito, quest'ultima solitamente controllabile con l'impiego profilattico di farmaci antiemetici (antagonisti recettoriali 5-HT3).

La tossicità neurologica periferica appare strettamente correlata all'uso degli alcaloidi della vinca e del cisplatino.

La mortalità iatrogena (1-4%) è bassa ed è correlata con il performance status e con l'estensione della malattia. La presenza di febbre, il basso performance status pretrattamento, il calo ponderale e l'impiego di combinazioni con più di quattro farmaci sono stati riconosciuti quali fattori responsabili del 20% delle morti durante il primo ciclo di terapia.

7.2.1 STADIO DI MALATTIA LIMITATA

La chemioterapia in associazione alla radioterapia rappresenta il trattamento primario.

La chemioterapia da sola pur essendo in grado di produrre elevati tassi di risposte è gravata da un considerevole tasso di ricadute a livello locoregionale.

In associazione alla radioterapia toracica, la chemioterapia è in grado di produrre un tasso di risposte obiettive comprese tra l'80% e il 95%, con il 40% - 70% di risposte complete, una durata mediana di sopravvivenza fra i 12 e i 20 mesi, ed una sopravvivenza a 2 e 5 anni rispettivamente del 10-40% e del 6-12% [Pignon 1992; Warde 1992].

La radioterapia toracica a dosi non inferiori ai 40 Gy, è in grado di indurre una risposta locale ma da sola non controlla la malattia. Vi è dimostrazione che la radioterapia toracica associata alla chemioterapia migliora del 5,4% la sopravvivenza a 3 anni [Pignon 1992].

Pur con dati contraddittori ci sono indicazioni che favoriscono il trattamento concomitante, se si utilizza una chemioterapia con cisplatino ed etoposide. A causa della maggiore tossicità, il trattamento concomitante deve essere preso in considerazione soprattutto per i pazienti con buon performance status e buona funzionalità polmonare, mentre deve essere valutata con cautela la sua applicazione nei pazienti in condizioni generali meno favorevoli nei quali può essere adottata la strategia sequenziale.

A **I pazienti con SCLC in malattia limitata e buone condizioni generali dovrebbero essere sottoposti a trattamento combinato chemio e radioterapico concomitante (preferibile) oppure sequenziale, facendo precedere la chemioterapia.**

- i** • Percentuale di pazienti SCLC limitato sottoposti a trattamento combinato radio-chemioterapico
- Percentuale di trattamenti combinati radio-chemioterapico a pazienti SCLC limitato interrotti per effetti tossici

📖 Si veda anche il cap. Radioterapia (par. 8.2.1, pag. 86) e Appendice 7.

Una metanalisi di 19 trials randomizzati ha dimostrato un vantaggio significativo di sopravvivenza ad un anno del 4,4% per i pazienti trattati con regimi contenenti cisplatino rispetto a pazienti trattati con regimi senza cisplatino [Pujol 2000].

A Per i pazienti con SCLC in malattia limitata si raccomanda una chemioterapia di combinazione con cisplatino.

Pazienti con pregresso SCLC vivi e liberi da malattia a 5 anni dalla diagnosi sono da considerarsi guariti per il SCLC ma ad altissimo rischio per un secondo tumore fumo-correlato (per lo più ad istologia non a piccole cellule).

L'incidenza di metastasi encefaliche nel SCLC è estremamente elevata. Il 10% circa dei pazienti con SCLC presenta metastasi encefaliche alla diagnosi e il 50-70% le svilupperà successivamente. Una metanalisi di RCT ha dimostrato che l'irradiazione profilattica dell'encefalo in pazienti in remissione completa dopo chemio e radioterapia riduce di circa il 50% l'incidenza di metastasi cerebrali e determina un miglioramento di sopravvivenza di circa il 5% a 3 anni [Auperin 1999; PCIOCG 2003].

Per rari pazienti con malattia molto limitata (T1-2N0M0), accertata da una stadiazione completa, è proponibile l'intervento chirurgico seguito da trattamento chemioterapico con cisplatino e irradiazione profilattica del cranio.



Si vedano al proposito le raccomandazioni nei capitoli Chirurgia (par. 5.6.1, pag. 64), Radioterapia (par. 8.2.1, pag. 86) e Appendice 7.

7.2.2 STADIO DI MALATTIA ESTESA

La polichemioterapia rappresenta la principale arma disponibile tuttavia i risultati che con essa si possono ottenere sono decisamente inferiori a quelli ottenibili nello stadio limitato, con tasso di risposte globali compreso tra il 65% e l'85%, con il 15%-30% di risposte complete, una mediana di sopravvivenza inferiore ai 12 mesi, una sopravvivenza a 2 anni compresa tra lo 0 e il 5%; aneddotici i casi di pazienti sopravvissuti oltre i 5 anni.

Gli schemi terapeutici impiegati sono gli stessi della malattia in stadio limitato, ma si preferiscono regimi con minore tossicità (ad esempio carboplatino al posto di cisplatino).

Le combinazioni chemioterapiche più frequentemente utilizzate prevedono l'impiego di CAV (ciclofosfamida-adriamicina- vincristina) o etoposide oppure l'associazione di cisplatino (o carboplatino)-etoposide. Queste due combinazioni sono egualmente attive in termini di sopravvivenza ma dotate di profili di tossicità differenti (ridotta tossicità ematologica per cisplatino-etoposide mentre le altre tossicità risultano equivalenti). Nessun'altra combinazione chemioterapica si è sino ad ora rivelata superiore a queste due combinazioni.

La durata ottimale del trattamento chemioterapico è oggetto di controversia. Comunemente negli studi sperimentali ne sono stati somministrati sei cicli, mentre nella pratica clinica ci si dovrebbe limitare a 4-6 cicli.

Il trattamento con cisplatino/etoposide alternato al CAV non ha portato ad un significativo incremento della sopravvivenza rispetto a quanto ottenuto con la terapia standard.

Non c'è evidenza a favore di una qualsivoglia terapia di mantenimento in grado di migliorare la sopravvivenza.

Poiché l'intento del trattamento chemioterapico nello stadio avanzato del SCLC è palliativo, almeno per la malattia estesa può essere preferibile l'utilizzo del carboplatino invece del cisplatino perché, a fronte di una maggiore mielodepressione, presenta una inferiore tossicità gastroenterica e renale [Brahmer 1998].

Particolare attenzione deve dunque essere posta agli effetti collaterali della terapia e alla loro influenza sulla qualità della vita del paziente.

A **Nei pazienti con SCLC in stadio avanzato è raccomandata una chemioterapia di combinazione contenente cisplatino o carboplatino tenuto conto delle condizioni e della volontà del paziente.**

i • Performance status dei pazienti SCLC avanzato sottoposti a trattamento chemioterapico

Circa un quarto dei pazienti con SCLC ha più di 70 anni e spesso presenta comorbidità legata al fumo, altri importanti patologie, soprattutto cardiovascolari. Anche in questo sottogruppo di pazienti è indicato un trattamento attivo.

Nel caso i pazienti presentino fattori prognostici negativi (PS e/o comorbidità) è opportuno un adattamento del trattamento chemioterapico (carboplatino e etoposide a dosi ridotte, monochemioterapia e minor durata del trattamento).

L'impiego di chemioterapia ad alte dosi con supporto di cellule staminali non ha prodotto risultati convincenti sulla sopravvivenza a lungo termine tale da giustificare l'aumento della tossicità correlata e l'incremento dei costi associati a questa modalità terapeutica [Murray 1999, Mavroudis 2001].

A **Nei pazienti con SCLC in stadio avanzato l'utilizzo della chemioterapia ad alte dosi con supporto di cellule staminali non è raccomandato.**

i • Percentuale di pazienti con SCLC avanzato sottoposti a chemioterapia ad alte dosi con supporto di cellule staminali

L'impiego dei fattori di crescita granulocitari, ha consentito di intensificare le dosi accorciando gli intervalli di tempo fra i cicli e riducendo significativamente la percentuale di neutropenia febbrile senza però ottenere significativi vantaggi di sopravvivenza [Bunn 1995].

A **L'utilizzo sistematico dei fattori di crescita ematopoietici durante i cicli di chemioterapia non è raccomandato.**

i • Percentuale di pazienti con SCLC avanzato che ricevono fattori di crescita ematopoietici durante trattamento chemioterapico

b Per le indicazioni sulla radioterapia nei pazienti SCLC in stadio esteso si vedano i cap. Radioterapia (par. 8.2.2, pag. 87) e Cure Palliative (cap.10, pag. 91) e appendice 7.

8. RADIOTERAPIA

8.1 CARCINOMA POLMONARE NON A PICCOLE CELLULE (NSCLC)

La radioterapia costituisce un'importante opzione terapeutica nel trattamento del carcinoma del polmone non a piccole cellule. Le diverse situazioni cliniche di presentazione di malattia rendono possibile la sua associazione con la chirurgia, come trattamento neoadiuvante od adiuvante, o con la chemioterapia, o talvolta con entrambe. In alcune situazioni cliniche, infine, la radioterapia costituisce l'unico trattamento, con finalità curativa in alcuni casi (tumori iniziali non chirurgici per comorbidità) e palliativa nella maggior parte.

I risultati della radioterapia nel trattamento del carcinoma broncogeno non a piccole cellule non possono ancora essere definiti ottimali, dal momento che il mancato controllo locale continua a rappresentare la più frequente causa di insuccesso terapeutico.

Gli schemi di frazionamento tipo CHART (Continuous hyperfractionated accelerated radiotherapy), pur indicando risultati migliori in termini di sopravvivenza, risultano poco applicabili, sia per motivi organizzativi, sia per problemi di tossicità nei pazienti con indicazioni alla chemioterapia concomitante.

Lo sviluppo tecnologico della radioterapia (radioterapia 3D-conformazionale, radioterapia a modulazione di intensità, radioterapia stereotassica corporea, gating respiratorio) rende ipotizzabile protocolli di ricerca che prevedono il ricorso a programmi di intensificazione della dose ("dose-escalation") al fine di provare a migliorare le percentuali di successo dei trattamenti.

La complessità tecnica di questi approcci, possibili solo in presenza di risorse strutturali tecnologiche adeguate, fa sì che questi trattamenti debbano essere eseguiti solo nell'ambito di studi clinici ed in centri radioterapici con elevato volume di attività nella patologia polmonare, dove sia effettivamente possibile un continuo confronto con le altre figure professionali coinvolte (chirurghi toracici, pneumologi ed oncologi medici).

I requisiti tecnologici più significativi per garantire un corretto trattamento radioterapico dei carcinomi polmonari sono i seguenti:

- acceleratori lineari di energia nominale medio-alta (10 - 18 MV);
- apparecchi di treatment-planning, preferibilmente con software per il calcolo 3D, con l'elaborazione di istogrammi dose-volume e con la funzione beam's-eye-view;
- simulatore radiologico tradizionale o simulatore virtuale TC dedicata od accesso a TC diagnostica per l'acquisizione dell'imaging per il piano di cura;
- esecuzione di campi sagomati mediante schermature personalizzate; è auspicabile l'adozione dei collimatori multilamellari dinamici, per ottimizzare la selettività spaziale nell'erogazione della dose;
- uso di presidi di posizionamento e verifica periodica mediante portal-film o portal-imaging elettronico (EPID), al fine di rispondere a specifici criteri di quality assurance.

8.1.1 PAZIENTI IN STADIO I-III OPERATI

L'utilizzo della radioterapia post-operatoria trova indicazione diversa a seconda che la resezione chirurgica abbia potuto garantire, all'esame istologico del pezzo operatorio, la resezione completa della neoplasia o meno (si veda anche il cap. Anatomia Patologica).

Una revisione sistematica della letteratura, con metanalisi basata su dati individuali degli studi di radioterapia adiuvante nei pazienti radicalmente resecati [PORT 1998-2003], ha dimostrato un effetto negativo sulla sopravvivenza. Tale metanalisi, aggiornata a fine 2002 dal Cochrane Lung Cancer Group, riflette inevitabilmente l'efficacia e la tossicità delle tecniche di radioterapia utilizzate negli anni durante i quali gli studi sono stati condotti (da metà degli anni '60 a metà degli anni '80).

L'analisi dei sottogruppi suggerisce che l'effetto avverso è maggiore in pazienti con stadio I/II, N0-N1, mentre l'evidenza è minore in quelli con stadio III, N2.

Nel caso di resezione completa, gli studi disponibili non hanno evidenziato un aumento di sopravvivenza rispetto alla sola terapia di supporto, pur osservandosi una riduzione delle recidive intratoraciche nei pazienti in stadio II e IIIA.

Se da un lato sono giustificate le perplessità sulla applicabilità di questi risultati alle attuali potenzialità della radioterapia, una revisione sistematica aggiornata della letteratura, che include studi più recenti, ha confermato che, allo stato attuale delle conoscenze, non esiste evidenza scientifica a favore di un trattamento radioterapico adiuvante negli stadi I e II completamente resecati in termini di impatto sulla sopravvivenza [Okawara 2004].

A **La radioterapia postoperatoria negli stadi I e II completamente resecati non è raccomandata.**

i • Percentuale di pazienti NSCLC in stadio I e II sottoposti a radioterapia dopo intervento con resezione completa

La radioterapia postoperatoria nello stadio III completamente resecato deve essere valutata sulla base delle caratteristiche del singolo caso e della volontà del paziente (consenso informato), tenendo in considerazione i potenziali effetti collaterali, oggi limitati in presenza di un trattamento radioterapico adiuvante corretto. Essa potrebbe ridurre la probabilità di recidive intratoraciche, in assenza di un chiaro vantaggio di sopravvivenza [Okawara 2004].

A **La radioterapia postoperatoria nello stadio III completamente resecato può essere presa in considerazione in pazienti selezionati, possibilmente all'interno di studi clinici, al fine di ridurre le recidive intratoraciche.**

i • Percentuale di pazienti NSCLC in stadio III sottoposti a radioterapia dopo intervento con resezione completa

Nel caso, invece, di malattia residua micro- macroscopica (R1 o R2), indipendentemente dallo stadio di malattia, è considerato opportuno un trattamento complementare radio-

terapico [Emami 1997] o chemioradioterapico, in considerazione delle condizioni generali e della volontà del paziente. Il volume di irradiazione (Clinical Target Volume, CTV) può essere personalizzato in base al sito di persistenza e alle condizioni del paziente, ferma restando la necessità di trattare la sede di malattia residua con dosi radicali, di almeno 60 Gy.

B La radioterapia deve essere presa in considerazione, dopo chirurgia, nei pazienti con malattia residua micro o macroscopica.

i • Percentuale di pazienti NSCLC operati, con malattia residua, che ricevono trattamenti di radioterapia dopo l'intervento chirurgico

8.1.2 PAZIENTI NON OPERABILI

Un tumore polmonare si definisce non operabile quando la neoplasia abbia un'estensione tale da non renderla reseccabile, almeno in prima istanza (tumori localmente avanzati, IIIA e IIIB), oppure quando lo stadio consenta l'intervento ma non altrettanto le condizioni generali del paziente.

Nella selezione dei pazienti da avviare ad un trattamento con intento radicale (dosi di almeno 60 Gy), particolare valore assume la valutazione della funzionalità respiratoria. Pazienti con FEV1 <45% e/o DLCO < 45% del valore teorico, non sono passibili di trattamento con intento curativo.

Stadio I e II

In una revisione sistematica Cochrane sono stati analizzati complessivamente 37 studi su pazienti affetti da carcinoma polmonare non a piccole cellule in stadio I e II inoperabili per ragioni mediche, di cui solo due randomizzati. La sopravvivenza a 3 anni riportata dagli studi è compresa fra 17% e 55% [Rowell 2003].

Anche se i risultati della revisione sono incerti, i risultati migliori (controllo locale e sopravvivenza) si sono ottenuti nei tumori di diametro inferiore a 3 cm e con dosi di almeno 60 Gy.

I risultati del trattamento non sono influenzati dall'età del paziente o dal tipo istologico tumorale.

Lo sviluppo tecnologico della radioterapia rende ipotizzabile in questi pazienti il ricorso a programmi di dose-escalation attraverso l'utilizzo della radioterapia 3D-conformazionale, della radioterapia a modulazione di intensità, della radioterapia stereotassica corporea e del gating respiratorio.

B Pazienti con malattia in stadio I e II inoperabili per ragioni mediche, ma con buon performance status, devono essere valutati per l'esecuzione di radioterapia con intento radicale.

i • Percentuale di pazienti con diagnosi di NSCLC in stadio I e II inoperabili per ragioni mediche che ricevono trattamento radioterapico

L'irradiazione mediastinica non è necessaria nello stadio I [Krol 1996]. Esistono evidenze che ne supportano l'utilità nello stadio II, seppure di entità limitata [Rosenthal 1992; Dosoretz 1992].

Alcune recenti tendenze di ricerca clinica sono a favore del trattamento concentrato sin dall'inizio sulle sole sedi di malattia in qualsiasi stadio, non comprendendo mai il cosiddetto "volume a rischio" linfonodale nel CTV. Non vi sono al momento evidenze che supportino l'una o l'altra delle scelte, ed è ragionevole decidere i volumi in base alla prevista tolleranza del paziente, soprattutto in rapporto all'eventuale associazione con chemioterapia.

B **Nei pazienti con malattia in stadio I non è necessario includere il mediastino e l'ilo omolaterale nel volume radiotrattato.**

La brachiterapia endoluminale in questi stadi può trovare indicazione, sola o in associazione alla radioterapia esterna, in piccoli tumori centrali con scarsa componente extra-bronchiale inoperabili per condizioni generali. Non esistono evidenze tali da poter fornire raccomandazioni definitive riguardo queste modalità di trattamento.

Stadio III

Lo standard terapeutico per i pazienti affetti da carcinoma polmonare non a piccole cellule in stadio III inoperabile (carcinoma del polmone localmente avanzato) prevedeva sino a circa 10 anni fa l'impiego esclusivo della radioterapia. La radioterapia da sola consentiva nello stadio III un controllo locale nel 20% - 30% dei casi e una sopravvivenza a cinque anni del 5% - 10%, senza apprezzabili differenze fra lo stadio IIIA e quello IIIB.

Oggi, invece, revisioni sistematiche di studi controllati e randomizzati hanno mostrato che l'associazione di radioterapia e chemioterapia determina una riduzione del rischio di morte pari al 10% rispetto alla sola radioterapia nei soggetti con NSCLC non operabile in stadio III. Tale riduzione del rischio di morte raggiunge il 13% quando si considerino solo gli studi nei quali viene fatto uso di composti del platino [NSCLCCG 1995; Sause 1995]. Pertanto, pazienti con buon performance status (Scala ECOG 0 - 1) e con minima perdita di peso (meno del 5% nei tre mesi precedenti la diagnosi) beneficiano di una sopravvivenza superiore se sottoposti ad un trattamento combinato chemioradioterapico e vanno accuratamente valutati per questo tipo di approccio terapeutico.

Da una meta-analisi [NSCLCCG 1995; NSCLCSG 2003] condotta su oltre 9.300 pazienti arruolati in 52 studi clinici randomizzati controllati emerge che gli studi clinici che hanno confrontato la radioterapia esclusiva verso la combinazione di radioterapia e chemioterapia (contenente cisplatino) indicano nel trattamento combinato un vantaggio di sopravvivenza a 2 anni del 4%.



Per la raccomandazione si veda il cap. Terapia Medica (par. 7.1.2, pag. 73).



L'associazione di radio e chemioterapia rende necessaria l'integrazione dei servizi interessati. Adeguate risorse devono essere dedicate per erogare il servizio con una tempistica rispondente ai criteri di efficacia clinica, soprattutto nell'eventualità di una conferma di maggior efficacia clinica per il trattamento concomitante. Nell'ambito del GIC deve pertanto essere garantita la possibilità di coordinare le terapie combinate.

Per questo gruppo selezionato di pazienti, la strategia terapeutica raccomandata è quindi la radioterapia a dosi totali di almeno 60 Gy in frazioni giornaliere di 1,8-2 Gy per un periodo di sei-sette settimane, in successione o in concomitanza con una chemioterapia di associazione contenente cisplatino (si veda anche cap. Terapia Medica).

Non è chiaro quale modalità di somministrazione (approccio sequenziale versus approccio concomitante) dia maggiori benefici. Si può dire che l'approccio concomitante rende ancora più determinante una attenta valutazione delle condizioni del paziente, a causa dell'aumentata tossicità del trattamento combinato. Nell'approccio sequenziale la chemioterapia deve essere eseguita prima della radioterapia [Robinson 2003].

In una parte di questi pazienti (stadio IIIA limitato e Pancoast con invasione linfonodale limitata) il trattamento radiochemioterapico può essere considerato neoadiuvante, permettendo in seguito la resezione chirurgica [Rusch 1993; Albain 1995].

Pazienti non idonei per assenza dei criteri sopra citati possono giovare del solo trattamento radiante.

Stadio IV

La radioterapia deve sempre essere presa in considerazione nella palliazione dei seguenti sintomi o situazioni cliniche: dispnea, ostruzione tracheale o bronchiale, emofte, stenosi esofagea, sindrome mediastinica o della vena cava superiore, dolore, nonché in alcune tipologie di localizzazioni metastatiche (metastasi ossee, cerebrali).

C Nei pazienti con malattia avanzata bisogna prendere in considerazione la somministrazione di radioterapia palliativa per l'attenuazione della sintomatologia; l'indicazione è strettamente legata al singolo caso clinico, in rapporto alle condizioni generali e all'aspettativa di vita.

i • Percentuale di pazienti NSCLC in stadio IV che ricevono radioterapia palliativa

La brachiterapia può rappresentare il primo approccio per la palliazione di emottisi, tosse e dispnea se la lesione endobronchiale responsabile è superabile dall'applicatore senza richiedere disostruzioni preliminari.

Metastasi cerebrali

Nella storia clinica dei pazienti affetti da carcinoma polmonare, sono molto frequenti come sede di ripresa di malattia, le metastasi cerebrali.

In casi selezionati, pazienti di età inferiore a 65 anni, con KI > 70, senza malattia sistemica extra sistema nervoso centrale e con controllo della malattia primitiva (RPA classe I) ed in presenza di una singola metastasi cerebrale, può essere preso in considerazione un trattamento aggressivo della metastasi, tuttavia non sono disponibili studi randomizzati che ne documentino chiaramente i benefici [Detterbeck 2003]. La scelta tra un trattamento chirurgico o radiochirurgico è in funzione della sede e delle dimensioni della singola lesione. In presenza di un numero limitato di lesioni cerebrali (2-3) di dimensioni limitate (<3 cm), può essere eseguito il trattamento radiochirurgico su tutte le lesioni.

B In pazienti selezionati con buona prognosi, nei quali la metastasi cerebrale rappresenta l'unica localizzazione secondaria, può essere appropriato il trattamento chirurgico o radiochirurgico della metastasi.

Gli studi disponibili sull'utilità del trattamento profilattico encefalico dopo trattamento chirurgico o radiochirurgico di metastasi encefaliche non forniscono indicazioni univoche. Uno studio randomizzato ha documentato un vantaggio della radioterapia profilattica nel ridurre l'incidenza di nuove metastasi senza dimostrare un miglioramento sulla sopravvivenza [Patchell 1998].

B L'irradiazione profilattica encefalica dopo trattamento chirurgico o radiochirurgico può essere presa in considerazione per ridurre l'incidenza di nuovi eventi metastatici a livello encefalico, anche senza un significativo vantaggio di sopravvivenza.

Nei pazienti meno favorevolmente selezionati (RPA classe III) od in presenza di molteplici metastasi encefaliche, il trattamento sarà costituito dalla irradiazione dell'encefalo. In genere lo schema più utilizzato è rappresentato da 30 Gy in 10 frazioni.

In considerazione dell'elevato numero di questi pazienti (sul totale dei pazienti affetti da neoplasie polmonari) e della necessità di valutare attentamente il trattamento più appropriato nel singolo caso è opportuno concordare le decisioni con i servizi di Cure Palliative.



Si rimanda al capitolo Cure Palliative (pag. 91) per una più approfondita analisi dell'assistenza ai pazienti in stadio avanzato di malattia.

8.2 CARCINOMA POLMONARE A PICCOLE CELLULE (SCLC)

8.2.1 STADIO DI MALATTIA LIMITATA

In pazienti con carcinoma polmonare a piccole cellule in stadio di malattia limitata la radioterapia toracica migliora il controllo locale e la sopravvivenza complessiva e va incorporata in una strategia terapeutica combinata.

I risultati degli studi randomizzati disponibili suggeriscono che il trattamento combinato radio-chemioterapico produce un modesto ma significativo aumento della sopravvivenza se paragonato alla sola chemioterapia. Due metanalisi dimostrano un miglioramento della sopravvivenza a 3 anni di circa il 5%. Il beneficio maggiore si ha nei pazienti di età inferiore a 65 anni. La modalità di trattamento combinata tuttavia è associata ad una mortalità e morbidità maggiore durante il trattamento; è pertanto necessario che tali trattamenti siano supportati da una buona collaborazione fra oncologo e radioterapista nella gestione della tossicità acuta [Pignon 1992; Warde 1992]. I risultati degli studi clinici randomizzati indicano che elevate dosi totali di radioterapia si associano con un miglioramento del controllo locale e con una migliore sopravvivenza libera da malattia. Benché la dose totale ottimale non sia ancora stabilita, gli studi che hanno dimostrato la supe-

riorità del trattamento combinato hanno utilizzato dosi complessive di radiazioni uguali o superiori a 40 Gy con frazionamento convenzionale (o una dose biologica equivalente).

Esistono dati contrastanti a riguardo del tempo di inizio della radioterapia in relazione a quello della chemioterapia. Le più recenti evidenze disponibili dimostrano una maggiore efficacia del trattamento concomitante, con una sopravvivenza a 2 anni nel braccio di trattamento concomitante del 54,4% contro il 35,1% del braccio di trattamento sequenziale e a 3 anni rispettivamente del 29,8% e 20,2% [Takada 2002].



Per la raccomandazione si veda il cap. Terapia medica (par. 7.2.1, pag. 78).

L'incidenza di metastasi encefaliche nel SCLC è estremamente elevata. Si calcola che il 10% dei pazienti presenti metastasi encefaliche alla diagnosi e che il 50-70% le svilupperà successivamente.

Nei pazienti con risposta clinica completa dopo chemioradioterapia di induzione (e nei rari casi con intervento chirurgico radicale) è indicata la irradiazione profilattica dell'encefalo. L'evidenza clinica proviene da una recente meta-analisi di studi prospettici randomizzati che ha dimostrato nel gruppo di pazienti radiotrattati preventivamente sull'encefalo un incremento della sopravvivenza a tre anni pari al 5,4% con una drastica riduzione (>50%) delle recidive intracraniche [Auperin 1999; PCIOCG 2003].

Non esistono raccomandazioni definitive circa la dose totale consigliata. Esistono indicazioni che un dosaggio totale di 25-30Gy in frazioni giornaliere di 2-2.5 Gy consenta di ottenere risultati migliori rispetto a dosaggi inferiori o a schemi di ipofrazionamento. Non esistono indicazioni definitive circa il periodo ottimale di erogazione dell'irradiazione profilattica dell'encefalo. Si ritiene che essa vada iniziata il più presto possibile dopo la conclusione del trattamento di induzione e la valutazione della risposta.



Nei pazienti affetti da SCLC in malattia limitata, in remissione completa dopo trattamento, si raccomanda l'irradiazione profilattica dell'encefalo.



- Percentuale di pazienti SCLC radiotrattati in remissione completa che ricevono irradiazione profilattica dell'encefalo

8.2.2 STADIO DI MALATTIA ESTESA

Nelle forme estese di SCLC, la radioterapia, se utilizzata per il trattamento della neoplasia, non migliora i risultati ottenibili con la sola chemioterapia. Essa svolge un importante ruolo di palliazione nel controllo delle metastasi cerebrali, delle sindromi mediastiniche da ostruzione della cava superiore, nelle metastasi ossee e nelle compressioni midollari da metastasi vertebrali (si veda il cap. Cure palliative).



Nei pazienti affetti da SCLC con malattia estesa, la radioterapia non deve essere utilizzata con intento terapeutico, ma esclusivamente palliativo.



- Percentuale di pazienti SCLC con malattia estesa che ricevono trattamento radioterapico non palliativo

8.3 TERAPIA DI SUPPORTO

Il trattamento radioterapico è frequentemente condizionato dalla scarsa tolleranza del paziente, spesso già in cattive condizioni generali, legate alla malattia neoplastica, a malattie intercorrenti ed agli effetti iatrogeni delle altre terapie specifiche, pregresse o concomitanti. A questi fattori si aggiungono gli effetti collaterali tipici della radioterapia: esofagite, pleurite, febbre (reattiva o da infezione opportunista), leucopenia e piastrinopenia (particolarmente nei pazienti trattati anche con chemioterapia).

Pertanto l'effettiva conduzione della radioterapia senza sospensioni forzate (che ne limitano l'efficacia) è legata alla possibilità di prestare cure di supporto, ottenere controlli diagnostici (radiologici e di laboratorio), eventualmente effettuare ricoveri in modo tempestivo e coordinato.

9. FOLLOW UP

Il programma di follow-up deve essere formulato tenendo conto della storia naturale della neoplasia, delle possibili complicanze dei trattamenti ricevuti e del vantaggio ottenibile dal paziente attraverso il riconoscimento precoce di recidive/progressioni della malattia.

Il follow-up dovrebbe avere due obiettivi principali:

- inizialmente (per circa 6 mesi dopo la conclusione del trattamento) dovrebbe essere orientato a controllare e gestire eventuali complicanze delle terapie;
- dopo dovrebbe limitarsi a rivalutare il paziente asintomatico con lo scopo di riconoscere precocemente recidive o ripresa di malattia o comparsa di secondi tumori.

Oltre che per l'individuazione di recidive, le visite di follow-up devono essere finalizzate al miglioramento della qualità di vita del paziente, che spesso dopo trattamenti chirurgici o radiochemioterapici presenta problemi di funzionalità respiratoria e può manifestare episodi febbrili da sovrainfezione. I pazienti fumatori dovrebbero essere incoraggiati a smettere per ridurre il rischio di complicanze respiratorie e di secondi tumori.

Durante il follow-up, almeno per i primi 6 mesi, il paziente dovrebbe essere seguito dagli stessi operatori del GIC che si sono occupati del suo trattamento, per assicurare una più appropriata gestione delle eventuali complicanze delle terapie [Colice 2003].

Superata questa fase il GIC dovrebbe garantire la corretta interazione fra i propri specialisti e il MdF, che ha la responsabilità dell'assistenza extra ospedaliera, anche allo scopo di ridurre accessi ospedalieri impropri. Il GIC dovrebbe fornire al MdF le necessarie indicazioni relative agli effetti collaterali delle terapie erogate e ai trattamenti correlati e il programma di accertamenti previsto.

Con l'esclusione dei pazienti che afferiscono a studi clinici controllati ove la cadenza del follow-up è fissata dal protocollo di studio, per il carcinoma polmonare non esistono evidenze cliniche a supporto della necessità di un follow-up particolarmente intenso, soprattutto alla luce delle scarse possibilità terapeutiche in caso di recidiva, con la sola esclusione del SCLC in recidiva tardiva (intervallo libero di almeno 3 mesi dal termine della terapia primaria).

In assenza di studi randomizzati di valutazione dell'efficacia di diversi schemi di follow-up, le recenti linee guida ASCO e ACCP raccomandano, con poche differenze, un follow-up essenzialmente basato su visite ed anamnesi accurate. In particolare, per pazienti sottoposti a terapia primaria ed asintomatici, i controlli di follow-up dovrebbero essere previsti ogni 3-6 mesi per i primi 2 anni, allorché è attesa la comparsa della maggioranza delle recidive; ogni 6-12 mesi fino a 5 anni e successivamente ogni anno. L'esecuzione della radiografia del torace, con periodicità semestrale nei primi 2 anni e successivamente annuale, è raccomandata dalle linee guida ACCP, ma non nell'ultimo aggiornamento ASCO.

C Per i pazienti trattati con intento curativo, in assenza di sintomi, si consiglia colloquio e visita ogni 3-6 mesi per i primi 2 anni, ogni 6-12 mesi fino a 5 anni e successivamente ogni anno; la radiografia del torace dovrebbe essere eseguita ogni 6 mesi per i primi 2 anni e successivamente ogni anno.

Non esistono evidenze scientifiche che dimostrino un aumento della sopravvivenza a seguito di un follow up che comprende metodiche d'indagine strumentali o di laboratorio. Tomografia assiale computerizzata di torace e addome, TC o risonanza magnetica dell'encefalo, scintigrafia ossea, broncoscopia, esame ematocrito, esami biochimici (inclusa la funzionalità epatica) dovrebbero essere eseguiti solo sulla base dei sintomi riferiti dal paziente o da segni che facciano sospettare una ripresa di malattia.

C Non è raccomandato l'utilizzo di indagini strumentali o di laboratorio nel follow up di pazienti che non presentino comparsa di nuovi segni o sintomi.

- Percentuale di pazienti sottoposti durante il follow-up ad esami diagnostici di non documentata utilità

È opportuno evitare forme di medicalizzazione non necessarie per il paziente.

In letteratura è documentata una elevata variabilità di programmi di follow-up: nei pazienti asintomatici uno schema razionale di controlli, basato sulla visita ed eventualmente sulla radiografia del torace, può comportare una riduzione di esami inutili con conseguente risparmio e riduzione dei tempi di attesa per gli stessi esami.

10. CURE PALLIATIVE

Il presente capitolo deve essere considerato in stretta integrazione con le altre modalità di trattamento espresse nei capitoli precedenti, di cui costituisce il proseguimento anche dal punto di vista clinico.

Il quadro clinico delle neoplasie polmonari in fase avanzata è determinato da sintomi comuni a tutti i malati neoplastici, dai sintomi caratteristici per la patologia in evoluzione e dalle sequele e complicazioni dei provvedimenti terapeutici in precedenza intrapresi a scopo curativo o palliativo.

Soprattutto nella fase terminale, per la palliazione dei sintomi vengono preferiti approcci di tipo medico piuttosto che trattamenti più aggressivi volti alla rimozione delle cause.

Lungo tutto il percorso assistenziale, ma soprattutto nella fase avanzata della malattia, è comunque necessaria una particolare attenzione al trattamento dei sintomi e alla qualità della vita del paziente. Il presente capitolo deve essere considerato in stretta integrazione con le altre modalità di trattamento espresse nei capitoli precedenti, di cui costituisce il proseguimento anche dal punto di vista clinico.

C **La scelta del trattamento in fase avanzata deve essere fatta con il paziente e la sua famiglia in considerazione della prognosi e della qualità di vita prevedibile.**

Questi aspetti vengono trattati in maniera professionale da gruppi multidisciplinari per le cure palliative, soprattutto quando venga garantita la continuità assistenziale nel passaggio dai trattamenti curativi a quelli palliativi, ospedalieri e domiciliari [Hearn 1998].



Si veda anche il Capitolo 1 Organizzazione dei Servizi (pag. 27).

A **Il paziente deve essere seguito, per il trattamento dei sintomi e soprattutto nella fase terminale, da un gruppo multidisciplinare per le cure palliative.**



• Percentuale di pazienti seguiti da un gruppo multidisciplinare per le cure palliative

Il gruppo multidisciplinare per le cure palliative deve essere composto da:

- medico specialista in cure palliative
- esperti di riabilitazione funzionale
- psicologo
- infermiere
- assistente sociale.

Il gruppo per le Cure Palliative deve avvalersi della consulenza dello pneumologo, dell'oncologo e del radioterapista quando le condizioni del paziente lo richiedano.

Per la relazione fra servizi territoriali ed ospedalieri competenti per l'assistenza al malato in fase avanzata di malattia si veda il cap. Organizzazione dei Servizi.

→ L'assistenza prestata al paziente in fase avanzata per la palliazione dei sintomi ha un rilevante costo economico, per lo più determinato dall'elevato ricorso all'ospedalizzazione. Per il NSCLC più di un terzo dei costi della malattia vengono imputati alla fase terminale [Evans 1996], mentre per i pazienti con SCLC il peso della fase terminale è di circa il 20% dei costi totali [Oliver 2001; Wolstenholme 1999].

10.1 TRATTAMENTO DELLA DISPNEA

La dispnea è il sintomo più comune fra i pazienti affetti da neoplasia polmonare in stadio avanzato. Essa colpisce almeno il 55% dei pazienti [Tanaka 2002] e può essere dovuta a fenomeni ostruttivi, a sindrome della vena cava superiore, a versamento pleurico, pericardico o ascitico, a linfangite carcinomatosa.

In considerazione della prognosi e delle condizioni del paziente, le manovre diagnostiche dovrebbero essere limitate.

L'emogasanalisi, nei pazienti ospedalizzati, mantiene il suo valore anche in fase di palliazione dei sintomi per stabilire la necessità di ossigenoterapia. In ambito domiciliare (o nei casi in cui la manovra possa risultare intollerabile per il paziente), la saturimetria costituisce un valido sostituto.

L'utilizzo di queste metodiche è sconsigliato in fase agonica.

C **Le prove spirometriche, la TC, la scintigrafia polmonare non dovrebbero essere eseguiti di routine nei pazienti con neoplasia avanzata e disturbi respiratori.**

i • Percentuale di pazienti con neoplasia avanzata sottoposti a prove spirometriche / scintigrafia polmonare / TC

Sintomi locali da carcinoma localmente avanzato possono trovare sollievo, in pazienti opportunamente selezionati, mediante la somministrazione di radioterapia.

Una revisione sistematica ha dimostrato che la somministrazione di cicli brevi di radioterapia riduce l'entità dei sintomi toracici in pazienti con performance status scadente (10 Gy/ 1 frazione, 16-17 Gy/ 2 frazioni), mentre i pazienti in migliori condizioni generali possono giovare di regimi di radioterapia palliativa a dosi maggiori (ad esempio 36 Gy in 12 frazioni) che sembrano dimostrare un modesto aumento in termini di sopravvivenza, pur determinando tossicità maggiore [Macbeth 2003].

La radioterapia palliativa può essere efficace nel controllo dell'emottisi.

E' stato recentemente dimostrato che l'anticipazione dei cicli brevi di radioterapia a scopo palliativo, con una somministrazione precedente la comparsa dei sintomi respiratori, non garantisce alcun beneficio rispetto alla somministrazione eseguita alla comparsa dei sintomi stessi [Falk 2002].

A Nei pazienti non in fase terminale che presentino sintomi toracici è necessario considerare il ricorso a radioterapia per il controllo dei sintomi.

i • Percentuale di pazienti in fase terminale che ricevono radioterapia palliativa

La dispnea ostruttiva, l'emoftoe o l'emottisi (purchè non massiva), in genere causate da una spiccata componente endobronchiale della neoplasia, in un'ottica palliativa possono giovare, oltre che di brevi cicli di radioterapia esterna, anche di sedute di brachiterapia. La scelta dell'uno o dell'altro trattamento è dettata dalle condizioni del paziente e dalla sua compliance. Anche la laser e la crioterapia possono trovare indicazione a scopo disostruttivo, sole o integrate alla radioterapia. In caso di ostruzione serrata del bronco queste procedure ne ottengono la ricanalizzazione e consentono così il passaggio dell'applicatore per brachiterapia.

In alcuni casi (lesione delle vie aeree principali) può essere opportuna l'applicazione di stent per impedire l'ostruzione da edema postradioterapico.

Un'alternativa alla radioterapia è l'applicazione di stent. Questa metodica deve, però, essere presa in considerazione quando le condizioni del paziente siano sufficientemente buone e l'aspettativa di vita tale da giustificare l'invasività delle manovre ed il rischio corso dal paziente, nonché i costi legati alla manovra. Non sono stati rilevati studi che permettano di dare indicazioni sulla scelta fra manovre radioterapiche e quelle di stenting.

In caso di versamento pleurico la radioterapia è controindicata, fatti salvi casi selezionati in cui il versamento, reattivo e di modesta entità, viene controllato da procedure di pleurodesi.

Se la difficoltà respiratoria è dovuta a versamento pleurico, il miglioramento dopo toracentesi è immediato. Quando il versamento recidivi rapidamente è necessario prendere in considerazione le manovre di pleurodesi.

C Il versamento pleurico deve essere drenato e, se recidivante, è necessario ricorrere a pleurodesi.

Quando le manovre costituiscano un carico eccessivo per il paziente, determinando un peggioramento della qualità della vita residua, il trattamento deve essere indipendente dalle cause e di natura puramente palliativa e farmacologica.

Ruolo importante possono avere i corticosteroidi.

C L'uso di corticosteroidi è consigliabile nelle urgenze respiratorie legate ad ostruzione o a sindrome della vena cava superiore.

L'uso, in prima istanza delle benzodiazepine per il controllo della componente ansiosa e poi degli oppioidi, determina una riduzione importante del distress respiratorio. Le evidenze disponibili dimostrano l'utilità degli oppioidi somministrati per via orale o parenterale nel controllo della dispnea [Jennings 2003].

A La dispnea in pazienti in fase terminale o che non possano sopportare altre manovre deve essere controllata mediante somministrazione di morfina e benzodiazepine.

E' necessario ricordare il ruolo che giocano i fattori psicologici nelle manifestazioni di difficoltà respiratoria. E' dimostrato il benefico effetto dato da terapie non aggressive e non farmacologiche che vede coinvolto in primo luogo il personale infermieristico opportunamente preparato [Corner 1996; Bredin 1999].

A Le tecniche di supporto psicologico, di rilassamento e di controllo del ritmo respiratorio, applicata da infermieri specializzati devono essere considerate un utile complemento al trattamento più invasivo o farmacologico.

i • Percentuale di pazienti che ricevono supporto psicologico da specifico personale infermieristico

La somministrazione di ossigeno in fase molto avanzata o terminale ha mostrato ridurre il disagio respiratorio dei pazienti [Bruera 1993].

B La somministrazione di ossigeno può essere presa in considerazione in caso di ipossiemia o dispnea.

Tattamento delle secrezioni bronchiali in fase agonica

Per evitare il rantolo nella fase terminale viene suggerito l'utilizzo di scopolamina transcutanea (cerotto) o scopolamina butilbromuro sottocute.

10.2 TRATTAMENTO DEL DOLORE

Nei pazienti con sintomatologia dolorosa è necessario identificarne la natura e la gravità, prendendo in considerazione anche i fattori emotivi e psicosociali, e ridurne l'intensità rapidamente e completamente. Si raccomanda inoltre di impedirne la ricomparsa, mediante somministrazioni regolari di analgesici, preferibilmente per via orale [SIGN 2000]. L'Organizzazione Mondiale della Sanità ha da tempo elaborato una proposta di trattamento del dolore condivisa dagli specialisti del settore [WHO 1996]. Si veda a tal proposito l'Appendice n. 11.

L'Organizzazione Mondiale della Sanità ha stabilito da alcuni anni le modalità di trattamento migliori per la terapia del dolore. E' previsto, sulla base della valutazione del dolore data dal paziente, un approccio a tre gradini che contempla l'utilizzo progressivo di analgesici non oppioidi seguito dall'uso degli oppioidi minori e infine da quello degli oppioidi maggiori.

La terapia per il dolore viene stabilita dai centri per le cure palliative in stretta collaborazione con il medico di famiglia e le eventuali organizzazioni no profit coinvolte nella gestione domiciliare del paziente.

C Nei pazienti in cui sia necessaria la terapia analgesica si raccomanda l'approccio a 3 gradini - analgesici non oppioidi, oppioidi minori, oppioidi maggiori - proposto dall'OMS.

- i** • Percentuale di pazienti che ricevono la terapia antalgica secondo l'approccio a 3 gradini dell'OMS
- Percentuale di pazienti trattati con oppioidi maggiori per dolore o dispnea

🔔 Nel rispetto del principio etico di autonomia, è importante sia rispettare la percezione del dolore che il singolo paziente ha del proprio corpo, sia concordare col paziente il tipo e il modo di somministrazione di analgesici conformi al tipo di stato di coscienza che egli preferisce avere (es. dolore fisico ma lucidità mentale oppure sedazione dolore fisico ma perdita lucidità mentale).

Nelle neoplasie polmonari, spesso dolore e dispnea sono sintomi associati. Gli oppioidi vengono raccomandati da consenso internazionale [Hanks 2001] per il trattamento del dolore, mentre la loro utilità nel trattamento della dispnea è dimostrata da una revisione sistematica [Jennings 2002].

Una manifestazione dolorosa peculiare dei pazienti sottoposti a intervento è il "dolore posttoracotomia". Il dolore è neuropatico iatrogeno e compare a distanza anche di mesi dall'intervento chirurgico, senza essere necessariamente indice di recidiva locale di malattia.

10.3 PALLIAZIONE URGENTE DEI SINTOMI

La drammaticità dei sintomi che spesso caratterizza la fase terminale di malattia induce le famiglie, prive di un appropriato sostegno domiciliare, ad un ricorso ai servizi di Pronto Soccorso legato ad esigenze di tipo clinico assistenziale e psicologico.

I servizi di cure palliative dovrebbero collaborare con i servizi di urgenza affinché i pazienti possano ricevere gli opportuni trattamenti di tipo palliativo, differenziando i pazienti in fase terminale da quelli che afferiscono per altre cause di distress respiratorio.

C Quando sia possibile identificare lo stato avanzato, o addirittura terminale, di malattia in un paziente giunto ad un DEA, il trattamento dovrebbe essere di tipo palliativo.

- i** • Percentuale di pazienti che ricevono trattamento di tipo palliativo a seguito di accesso al DEA

➔ A seguito di accesso al DEA durante la fase avanzata e/o terminale, il paziente può essere sottoposto a procedure diagnostiche e terapie aggressive inappropriate. La collaborazione con i servizi di cure palliative permette di indirizzare opportunamente il trattamento verso opzioni con un miglior rapporto costo-efficacia, nel rispetto della qualità di vita del paziente.

APPENDICI

1. RACCOLTA DELLE RACCOMANDAZIONI

1. ORGANIZZAZIONE DEI SERVIZI

- C** Al paziente deve essere garantita la continuità assistenziale, attraverso la condivisione delle informazioni tra Gruppo Interdisciplinare di Cure, Unità Operativa di Cure Palliative, medici di famiglia e altri operatori del Distretto.
- B** Il percorso di diagnosi e trattamento del paziente affetto da tumore del polmone deve essere gestito nell'ambito di un Gruppo Interdisciplinare di Cure, in coerenza con le LG regionali.
- C** Nella fase terminale i trattamenti palliativi devono essere garantiti al paziente attraverso le Unità Operative di Cure Palliative, in collaborazione con i servizi territoriali e il MdF.
- C** Al paziente devono essere fornite informazioni sui servizi sanitari ed assistenziali disponibili e sulle associazioni di volontariato cui rivolgersi per assistenza e/o supporto psicologico.

2. COMUNICAZIONE CON IL PAZIENTE

- C** È opportuno che il paziente riceva da parte del personale sanitario adeguata informazione sulla malattia, sulle procedure diagnostiche, sulle opzioni terapeutiche e sulle loro conseguenze e, qualora richiesto, un giudizio ponderato sull'aspettativa e sulla qualità di vita.
- A** Appare opportuno porre attenzione agli aspetti psicologici, prevedendo, nelle fasi più delicate o comunque in caso di necessità, un supporto psicologico per il paziente e adeguata formazione per gli operatori.
- C** Per l'esecuzione di manovre diagnostiche o terapeutiche di particolare rilevanza, è necessario che il medico richieda il consenso al paziente, dopo avergli fornito chiare ed adeguate informazioni sulle modalità tecniche, sui benefici e sui possibili rischi ed averlo coinvolto attivamente nelle scelte.

3. DIAGNOSI

- B** Pazienti che presentano segni e/o sintomi di sospetta neoplasia polmonare devono essere sottoposti con urgenza a radiografia del torace e, nel caso di dubbi, inviati tempestivamente al GIC per il completamento dell'iter diagnostico.
- C** La presa in carico del paziente da parte del GIC dovrebbe avvenire in breve tempo, possibilmente entro 2 settimane dalla prenotazione della prima visita.
- C** Pazienti assistiti in DEA o in reparti non specializzati in malattie respiratorie devono essere sottoposti a visita pneumologica tempestiva ogni qualvolta si ponga il sospetto di neoplasia polmonare.
- B** Tutti i pazienti con diagnosi certa o sospetta di neoplasia polmonare dovrebbero essere sottoposti ad una attenta e approfondita valutazione iniziale, con anamnesi, esame obiettivo generale ed esecuzione di test standard di laboratorio indirizzati ad avvalorare il sospetto diagnostico di malattia metastatica oppure utili ad una formulazione prognostica.
- B** I marcatori sierici non devono essere utilizzati per stabilire la diagnosi.
- B** In pazienti con lesione polmonare centrale sospetta (con o senza emoftoe/emottisi), l'esame citologico dell'escreato con l'utilizzo di almeno 3 campioni e procedure corrette di raccolta e trattamento, è raccomandato come primo passo nell'accertamento della diagnosi.
- B** I pazienti con sospetta lesione neoplastica centrale alla TC dovrebbero essere sottoposti a broncoscopia.
- B** In un paziente con sospetto tumore polmonare, un risultato apparentemente non conclusivo della broncoscopia richiede ulteriori accertamenti per escludere la possibilità di un falso negativo.
- B** I pazienti con lesione sospetta periferica dovrebbero essere sottoposti ad agoaspirato transtoracico.
- B** In un paziente con lesione periferica sospetta, un risultato non definitivo dell'agoaspirato transtoracico richiede ulteriori accertamenti per escludere la possibilità di un falso negativo.
- B** Il nodulo polmonare isolato evidenziato al radiogramma toracico deve essere valutato all'indagine TC con mezzo di contrasto per meglio caratterizzare il nodulo, il parenchima ed il mediastino.
- B** Per i pazienti che non rientrano nei criteri di operabilità, o che presentano un rischio operatorio elevato, l'agoaspirato transtoracico può essere la metodica più diretta per ottenere una diagnosi.

- B** Nei pazienti operabili e con caratteristiche radiologiche del nodo ad elevata probabilità di essere un tumore polmonare primitivo, una resezione chirurgica della lesione con esame istologico intraoperatorio, seguita da eventuale intervento chirurgico di lobectomia, può essere la procedura di scelta.
- B** La PET è indicata nei casi di nodulo polmonare isolato (>10 mm) quando questo non sia raggiungibile con metodiche più invasive o quando il paziente non possa o non desideri essere sottoposto alle stesse.
- B** Nei pazienti con sospetto di tumore del polmone, con un versamento pleurico accessibile per un prelievo, la toracentesi con esame citologico dovrebbe costituire il primo accertamento invasivo.
- B** Nei pazienti con sospetto di tumore del polmone con una localizzazione extratoracica facilmente accessibile, la conferma della diagnosi e dello stadio possono essere ottenute tramite agoaspirato o biopsia della lesione.

4. STADIAZIONE

- B** La ricerca di metastasi a distanza con l'impiego di indagini strumentali (TC o RMN per il cranio, scintigrafia ossea e TC dell'addome) dovrebbe essere limitata a pazienti affetti da NSCLC con segni o sintomi sospetti per lesioni extratoraciche sulla base della valutazione clinica.
- C** Le lesioni surrenaliche o epatiche in pazienti affetti da NSCLC, per le quali non sia stata possibile una diagnosi radiologica definitiva, dovrebbero essere sottoposte ad accertamento anatomopatologico mediante agobiopsia citoistologica, se questo può modificare le scelte di trattamento.
- B** Pazienti con diagnosi certa o sospetta di neoplasia polmonare dovrebbero essere sottoposti a TC torace ed addome superiore con mezzo di contrasto.
- B** In fase di stadiazione, i pazienti candidati ad intervento chirurgico con esito negativo o dubbio alla TC del torace, possono essere sottoposti alla PET per escludere con maggior probabilità la presenza di metastasi linfonodali mediastiniche e a distanza, non rilevate con altre metodiche.
- B** Un esito positivo o dubbio della PET, eseguita a fini di stadiazione, richiede un accertamento invasivo, con biopsia dei linfonodi o di altre lesioni sospette, prima di escludere dalla chirurgia pazienti altrimenti operabili.
- C** L'utilizzo della risonanza magnetica nella stadiazione del carcinoma polmonare dovrebbe essere limitato allo studio delle neoplasie del solco superiore o in caso di sospetto interessamento di grossi vasi adiacenti alla lesione.

- B** La mediastinoscopia con prelievo istologico dovrebbe essere eseguita, dopo TC o PET, nei pazienti con NSCLC nei quali la valutazione non invasiva non sia stata sufficientemente chiara per confermare o escludere l'eventuale coinvolgimento linfonodale.
- C** La mediastinotomia dovrebbe essere proposta solo in casi selezionati, potenzialmente operabili, nei quali non sia stato possibile definire il coinvolgimento linfonodale mediastinico per mezzo di manovre meno invasive.
- B** La videotoracosopia è raccomandata nello stadio IIIB con versamento pleurico.
- C** Le indagini per la stadiazione dello SCLC dovrebbero essere condotte progressivamente fino alla eventuale definizione di stadio di malattia estesa.

5. TERAPIA CHIRURGICA

- C** L'intervento chirurgico dovrebbe essere eseguito entro un breve periodo di tempo dal completamento delle indagini diagnostico-stadiative.
- B** La terapia chirurgica dei carcinomi polmonari deve essere effettuata esclusivamente da personale specialistico con adeguata esperienza, presso strutture con elevato volume di attività.
- B** In tutti i pazienti con carcinoma polmonare sottoposti ad intervento chirurgico dovrebbe essere effettuato un campionamento sistematico, o una resezione completa, dei linfonodi mediastinici per una accurata stadiazione patologica.
- B** L'intervento deve essere preceduto dalla valutazione della funzione polmonare e cardiologica.
- C** La valutazione fisioterapica e l'applicazione di manovre atte a migliorare la funzione polmonare postoperatoria sono raccomandate.
- C** Nel paziente anziano l'opzione chirurgica dovrebbe essere valutata sulla base dello stadio di malattia e delle condizioni generali del paziente più che sull'età anagrafica dello stesso.
- A** Per i pazienti con NSCLC in stadio I e buone condizioni generali si raccomanda l'esecuzione di lobectomia, e in casi selezionati di interventi più estesi, riservando gli interventi limitati a pazienti con riserva polmonare ridotta o con altre condizioni mediche valutate in fase preoperatoria come limitanti l'aggressività chirurgica.
- C** Per i pazienti affetti da NSCLC in stadio II e buone condizioni generali dovrebbe essere eseguita la lobectomia, o la lobectomia con broncoplastica, o la pneumonectomia solo se necessaria per la radicalità dell'intervento.

- B** I pazienti in stadio IIIA N2 preoperatorio dovrebbero essere valutati da un gruppo multidisciplinare e inseriti in studi clinici che prevedano trattamenti neoadiuvanti di chemio o chemio-radioterapia prima dell'intervento chirurgico.
- C** In pazienti con interessamento linfonodale mediastinico singolo, rilevato durante la toracotomia, nei quali è tecnicamente possibile effettuare una resezione completa del tumore e della stazione linfonodale, è raccomandata la resezione anatomica lobare o polmonare e la dissezione sistematica linfonodale.
- B** Per i pazienti con tumore di Pancoast senza coinvolgimento linfonodale mediastinico, se considerati resecabili, si raccomanda un trattamento chemioradioterapico (o solo radioterapico) neoadiuvante seguito da chirurgia radicale.
- C** La chirurgia è proponibile per pochi pazienti con SCLC in stadio molto limitato (T1-2N0M0).

6. ANATOMIA PATOLOGICA

- C** La diagnosi citologica ed istologica preoperatoria deve poter definire la neoplasia come "a piccole cellule" o "non a piccole cellule".
- B** In presenza di un quadro clinico non coerente con una diagnosi citologica di SCLC è opportuno valutare la possibilità di ulteriori indagini per ottenere una conferma istologica.
- C** Quando l'aspetto morfologico deponga per sospetta neoplasia neuroendocrina, si raccomanda l'indagine immunocitoistochimica.
- C** Nei casi in cui non sia stato possibile definire la diagnosi anatomopatologica in sede preoperatoria, si raccomanda l'esecuzione dell'esame estemporaneo intraoperatorio.
- C** La refertazione istologica deve contenere tutti i principali parametri di interesse diagnostico e prognostico e deve essere effettuata utilizzando codifiche derivate dai documenti di consenso internazionali e nazionali.

7. TERAPIA MEDICA

- A** La somministrazione di chemioterapia neoadiuvante non dovrebbe avvenire nella pratica clinica ma nell'ambito di studi clinici.
- A** Nei pazienti in stadio I, II e IIIA sottoposti a resezione completa, la chemioterapia postoperatoria non è raccomandata come trattamento standard e dovrebbe essere limitata a pazienti inseriti in studi clinici.

- A** Nei pazienti con carcinoma polmonare localmente avanzato non resecabile, in buone condizioni generali (senza versamento pleurico, con PS pari a 0 o 1 e minima perdita di peso), si raccomanda la chemioterapia associata alla radioterapia come prima modalità di trattamento.
- C** Nei pazienti con tumore di Pancoast con interessamento dei linfonodi mediastinici si raccomanda un trattamento integrato chemioradioterapico.
- A** Il trattamento chemioterapico con regimi contenenti cisplatino, in aggiunta alla terapia di supporto, è raccomandato per i pazienti con NSCLC metastatico con performance status 0-1.
- A** Nel trattamento chemioterapico standard per la malattia metastatica dovrebbe essere considerata una combinazione a due farmaci contenente un derivato del platino.
- B** Nei pazienti con buon PS, con malattia in progressione dopo la I linea chemioterapica comprendente cisplatino, dovrebbe essere considerata una II linea chemioterapica.
- C** Nei pazienti affetti da carcinoma polmonare non a piccole cellule non è raccomandato l'utilizzo di una chemioterapia intensificata associata a fattori di crescita ematopoietici.
- C** Per pazienti con malattia metastatica ed in condizioni generali meno favorevoli (PS=2) sono proponibili un trattamento monochimioterapico o di combinazione a bassa tossicità, in considerazione della volontà del paziente e dei possibili effetti collaterali.
- A** I pazienti con SCLC in malattia limitata e buone condizioni generali dovrebbero essere sottoposti a trattamento combinato chemio e radioterapico concomitante (preferibile) oppure sequenziale, facendo precedere la chemioterapia.
- A** Per i pazienti SCLC con malattia limitata si raccomanda una chemioterapia di combinazione con cisplatino.
- A** Nei pazienti con SCLC in stadio avanzato è raccomandata una chemioterapia di combinazione contenente cisplatino o carboplatino tenuto conto delle condizioni e della volontà del paziente.
- A** Nei pazienti con SCLC in stadio avanzato l'utilizzo della chemioterapia ad alte dosi con supporto di cellule staminali non è raccomandato.
- A** L'utilizzo sistematico dei fattori di crescita ematopoietici durante i cicli di chemioterapia non è raccomandato.

8. RADIOTERAPIA

- A** La radioterapia postoperatoria negli stadi I e II completamente resecati non è raccomandata.
- A** La radioterapia postoperatoria nello stadio III completamente resecato può essere presa in considerazione in pazienti selezionati, possibilmente all'interno di studi clinici, al fine di ridurre le recidive intratoraciche.
- B** La radioterapia deve essere presa in considerazione, dopo chirurgia, nei pazienti con malattia residua micro o macroscopica.
- B** Pazienti con malattia in stadio I e II inoperabili per ragioni mediche, ma con buon performance status, devono essere valutati per l'esecuzione di radioterapia con intento radicale.
- B** Nei pazienti con malattia in stadio I non è necessario includere il mediastino e l'ilo omolaterale nel volume radiotrattato.
- A** Nei pazienti con carcinoma polmonare localmente avanzato non resecabile, in buone condizioni generali (senza versamento pleurico, con PS pari a 0 o 1 e minima perdita di peso), si raccomanda la chemioterapia associata alla radioterapia come prima modalità di trattamento. (*)
- C** Nei pazienti con malattia avanzata bisogna prendere in considerazione la somministrazione di radioterapia palliativa per l'attenuazione della sintomatologia; l'indicazione è strettamente legata al singolo caso clinico, in rapporto alle condizioni generali e all'aspettativa di vita.
- B** In pazienti selezionati con buona prognosi, nei quali la metastasi cerebrale rappresenta l'unica localizzazione secondaria, può essere appropriato il trattamento chirurgico o radiochirurgico della metastasi.
- B** L'irradiazione profilattica encefalica dopo trattamento chirurgico o radiochirurgico può essere presa in considerazione per ridurre l'incidenza di nuovi eventi metastatici a livello encefalico, anche senza un significativo vantaggio di sopravvivenza.
- A** I pazienti con SCLC in malattia limitata e buone condizioni generali dovrebbero essere sottoposti a trattamento combinato chemio e radioterapico concomitante (preferibile) oppure sequenziale, facendo precedere la chemioterapia. (*)
- A** Nei pazienti affetti da SCLC in malattia limitata, in remissione completa dopo trattamento, si raccomanda l'irradiazione profilattica dell'encefalo.
- C** Nei pazienti affetti da SCLC con malattia estesa, la radioterapia non deve essere utilizzata con intento terapeutico, ma esclusivamente palliativo.

(*) Raccomandazioni riprese dal capitolo Terapia Medica.

9. FOLLOW UP

- C** Per i pazienti trattati con intento curativo, in assenza di sintomi, si consiglia colloquio e visita ogni 3-6 mesi per i primi 2 anni, ogni 6-12 mesi fino a 5 anni e successivamente ogni anno; la radiografia del torace dovrebbe essere eseguita ogni 6 mesi per i primi 2 anni e successivamente ogni anno.
- C** Non è raccomandato l'utilizzo di indagini strumentali o di laboratorio nel follow up di pazienti che non presentino comparsa di nuovi segni o sintomi.

10. CURE PALLIATIVE

- C** La scelta del trattamento in fase avanzata deve essere fatta con il paziente e la sua famiglia in considerazione della prognosi e della qualità di vita prevedibile.
- A** Il paziente deve essere seguito, per il trattamento dei sintomi e soprattutto nella fase terminale, da un gruppo multidisciplinare per le cure palliative.
- C** Le prove spirometriche, la TC, la scintigrafia polmonare non dovrebbero essere eseguiti di routine nei pazienti con neoplasia avanzata e disturbi respiratori.
- A** Nei pazienti non in fase terminale che presentino sintomi toracici è necessario considerare il ricorso a radioterapia per il controllo dei sintomi.
- C** Il versamento pleurico deve essere drenato e, se recidivante, è necessario ricorrere a pleurodesi.
- C** L'uso di corticosteroidi è consigliabile nelle urgenze respiratorie legate ad ostruzione o a sindrome della vena cava superiore.
- A** La dispnea in pazienti in fase terminale o che non possano sopportare altre manovre deve essere controllata mediante somministrazione di morfina e benzodiazepine.
- A** Le tecniche di supporto psicologico, di rilassamento e di controllo del ritmo respiratorio, applicata da infermieri specializzati devono essere considerate un utile complemento al trattamento più invasivo o farmacologico.
- B** La somministrazione di ossigeno può essere presa in considerazione in caso di ipossiemia o dispnea.
- C** Nei pazienti in cui sia necessaria la terapia analgesica si raccomanda l'approccio a 3 gradini - analgesici non oppioidi, oppioidi minori, oppioidi maggiori - proposto dall'OMS.
- C** Quando sia possibile identificare lo stato avanzato, o addirittura terminale, di malattia in un paziente giunto ad un DEA, il trattamento dovrebbe essere di tipo palliativo.

2. CONFRONTO DELLE RACCOMANDAZIONI CON LE LINEE GUIDA SELEZIONATE

RACCOMANDAZIONI		LINEE GUIDA INTERNAZIONALI						GRUPPO DI LAVORO
		SIGN 1998	NHS 1998	CMA-CCOPGI 2000	COIN 2001	ASCO 2003	ACCP 2003	
1	ORGANIZZAZIONE DEI SERVIZI							
C	Al paziente deve essere garantita la continuità assistenziale, attraverso la condivisione delle informazioni tra Gruppo Interdisciplinare di Cure, Unità Operativa di Cure Palliative, medici di famiglia e altri operatori del Distretto.		●		●		●	
B	Il percorso di diagnosi e trattamento del paziente affetto da tumore del polmone deve essere gestito nell'ambito di un Gruppo Interdisciplinare di Cure, in coerenza con le LG regionali.	●	●		●		●	
C	Nella fase terminale i trattamenti palliativi devono essere garantiti al paziente attraverso le Unità Operative di Cure Palliative, in collaborazione con i servizi territoriali e il MdF.	●						
C	Al paziente devono essere fornite informazioni sui servizi sanitari ed assistenziali disponibili e sulle associazioni di volontariato cui rivolgersi per assistenza e/o supporto psicologico.	●			●			
2	COMUNICAZIONE CON IL PAZIENTE							
C	È opportuno che il paziente riceva da parte del personale sanitario adeguata informazione sulla malattia, sulle procedure diagnostiche, sulle opzioni terapeutiche e sulle loro conseguenze e, qualora richiesto, un giudizio ponderato sull'aspettativa e sulla qualità di vita.	●	●		●		●	
A	Appare opportuno porre attenzione agli aspetti psicologici, prevedendo, nelle fasi più delicate o comunque in caso di necessità, un supporto psicologico per il paziente e adeguata formazione per gli operatori.		●					
C	Per l'esecuzione di manovre diagnostiche o terapeutiche di particolare rilevanza, è necessario che il medico richieda il consenso al paziente, dopo avergli fornito chiare ed adeguate informazioni sulle modalità tecniche, sui benefici e sui possibili rischi ed averlo coinvolto attivamente nelle scelte.							●

continua

RACCOMANDAZIONI		LINEE GUIDA INTERNAZIONALI					GRUPPO DI LAVORO
		SIGN 1998	NHS 1998	CMA-CCOPGI 2000	COIN 2001	ASCO 2003	
3	DIAGNOSI						
B	Pazienti che presentano segni e/o sintomi di sospetta neoplasia polmonare devono essere sottoposti con urgenza a radiografia del torace e, nel caso di dubbi, inviati tempestivamente al GIC per il completamento dell'iter diagnostico.	●	●		●	●	●
C	La presa in carico del paziente da parte del GIC dovrebbe avvenire in breve tempo, possibilmente entro 2 settimane dalla prenotazione della prima visita.	●	●				
C	Pazienti assistiti in DEA o in reparti non specializzati in malattie respiratorie devono essere sottoposti a visita pneumologica tempestiva ogni qualvolta si ponga il sospetto di neoplasia polmonare.	●					
B	Tutti i pazienti con diagnosi certa o sospetta di neoplasia polmonare dovrebbero essere sottoposti ad una attenta e approfondita valutazione iniziale, con anamnesi, esame obiettivo generale ed esecuzione di test standard di laboratorio indirizzati ad avvalorare il sospetto diagnostico di malattia metastatica oppure utili ad una formulazione prognostica.	●	●		●		●
B	I marcatori sierici non devono essere utilizzati per stabilire la diagnosi.						● (1)
B	In pazienti con lesione polmonare centrale sospetta (con o senza emoftoe/emottisi), l'esame citologico dell'escreato con l'utilizzo di almeno 3 campioni e procedure corrette di raccolta e trattamento, è raccomandato come primo passo nell'accertamento della diagnosi.	●	●				●
B	I pazienti con sospetta lesione neoplastica centrale alla TC dovrebbero essere sottoposti a broncoscopia.				●		●
B	In un paziente con sospetto tumore polmonare, un risultato apparentemente non conclusivo della broncoscopia richiede ulteriori accertamenti per escludere la possibilità di un falso negativo.						●
B	I pazienti con lesione sospetta periferica dovrebbero essere sottoposti ad agoaspirato transtoracico.				●		●

continua

RACCOMANDAZIONI		LINEE GUIDA INTERNAZIONALI					GRUPPO DI LAVORO	
		SIGN 1998	NHS 1998	CMA-CCOPGI 2000	COIN 2001	ASCO 2003		ACCP 2003
B	In un paziente con lesione periferica sospetta, un risultato non definitivo dell'agoaspirato transtoracico richiede ulteriori accertamenti per escludere la possibilità di un falso negativo.						●	
B	Il nodulo polmonare isolato evidenziato al radiogramma toracico deve essere valutato all'indagine TC con mezzo di contrasto per meglio caratterizzare il nodulo, il parenchima ed il mediastino.						●	
B	Per i pazienti che non rientrano nei criteri di operabilità, o che presentano un rischio operatorio elevato, l'agoaspirato transtoracico può essere la metodica più diretta per ottenere una diagnosi.						●	
B	Nei pazienti operabili e con caratteristiche radiologiche del nodo ad elevata probabilità di essere un tumore polmonare primitivo, una resezione chirurgica della lesione con esame istologico intraoperatorio, seguita da eventuale intervento chirurgico di lobectomia, può essere la procedura di scelta.						●	
B	La PET è indicata nei casi di nodulo polmonare isolato (>10 mm) quando questo non sia raggiungibile con metodiche più invasive o quando il paziente non possa o non desideri essere sottoposto alle stesse.						●	
B	Nei pazienti con sospetto di tumore del polmone, con un versamento pleurico accessibile per un prelievo, la toracentesi con esame citologico dovrebbe costituire il primo accertamento invasivo.	●					●	
B	Nei pazienti con sospetto di tumore del polmone con una localizzazione extratoracica facilmente accessibile, la conferma della diagnosi e dello stadio possono essere ottenute tramite agoaspirato o biopsia della lesione.						●	
4	STADIAZIONE							
B	La ricerca di metastasi a distanza con l'impiego di indagini strumentali (TC o RMN per il cranio, scintigrafia ossea e TC dell'addome) dovrebbe essere limitata a pazienti affetti da NSCLC con segni o sintomi sospetti per lesioni extratoraciche sulla base della valutazione clinica.				●	●	●	

continua

	RACCOMANDAZIONI	LINEE GUIDA INTERNAZIONALI					GRUPPO DI LAVORO	
		SIGN 1998	NHS 1998	CMA-CCOPGI 2000	COIN 2001	ASCO 2003		ACCP 2003
C	Le lesioni surrenaliche o epatiche in pazienti affetti da NSCLC, per le quali non sia stata possibile una diagnosi radiologica definitiva, dovrebbero essere sottoposte ad accertamento anatomicopatologico mediante agobiopsia citoistologica, se questo può modificare le scelte di trattamento.					●	●	
B	Pazienti con diagnosi certa o sospetta di neoplasia polmonare dovrebbero essere sottoposti a TC torace ed addome superiore con mezzo di contrasto.		● (2)		●	●	● (2)	
B	In fase di stadiazione, i pazienti candidati ad intervento chirurgico con esito negativo o dubbio alla TC del torace, possono essere sottoposti alla PET per escludere con maggior probabilità la presenza di metastasi linfonodali mediastiniche e a distanza, non rilevate con altre metodiche.					●	●	
B	Un esito positivo o dubbio della PET, eseguita a fini di stadiazione, richiede un accertamento invasivo, con biopsia dei linfonodi o di altre lesioni sospette, prima di escludere dalla chirurgia pazienti altrimenti operabili.					●	●	
C	L'utilizzo della risonanza magnetica nella stadiazione del carcinoma polmonare dovrebbe essere limitato allo studio delle neoplasie del solco superiore o in caso di sospetto interessamento di grossi vasi adiacenti alla lesione.						●	
B	La mediastinoscopia con prelievo istologico dovrebbe essere eseguita, dopo TC o PET, nei pazienti con NSCLC nei quali la valutazione non invasiva non sia stata sufficientemente chiara per confermare o escludere l'eventuale coinvolgimento linfonodale.		●			●	●	
C	La mediastinotomia dovrebbe essere proposta solo in casi selezionati, potenzialmente operabili, nei quali non sia stato possibile definire il coinvolgimento linfonodale mediastinico per mezzo di manovre meno invasive.						●	
B	La videotoracosopia è raccomandata nello stadio IIIB con versamento pleurico.							●

continua

RACCOMANDAZIONI		LINEE GUIDA INTERNAZIONALI					GRUPPO DI LAVORO
		SIGN 1998	NHS 1998	CMA-CCOPGI 2000	COIN 2001	ASCO 2003	
C	Le indagini per la stadiazione dello SCLC dovrebbero essere condotte progressivamente fino alla eventuale definizione di stadio di malattia estesa.	●			●		
5	TERAPIA CHIRURGICA						
C	L'intervento chirurgico dovrebbe essere eseguito entro un breve periodo di tempo dal completamento delle indagini diagnostico-stadiative.	●				●	
B	La terapia chirurgica dei carcinomi polmonari deve essere effettuata esclusivamente da personale specialistico con adeguata esperienza, presso strutture con elevato volume di attività.	●				●	
B	In tutti i pazienti con carcinoma polmonare sottoposti ad intervento chirurgico dovrebbe essere effettuato un campionamento sistematico, o una resezione completa, dei linfonodi mediastinici per una accurata stadiazione patologica.					●	
B	L'intervento deve essere preceduto dalla valutazione della funzione polmonare e cardiologica.	●				●	
C	La valutazione fisioterapica e l'applicazione di manovre atte a migliorare la funzione polmonare postoperatoria sono raccomandate.						●
C	Nel paziente anziano l'opzione chirurgica dovrebbe essere valutata sulla base dello stadio di malattia e delle condizioni generali del paziente più che sull'età anagrafica dello stesso.					●	
A	Per i pazienti con NSCLC in stadio I e buone condizioni generali si raccomanda l'esecuzione di lobectomia, e in casi selezionati di interventi più estesi, riservando gli interventi limitati a pazienti con riserva polmonare ridotta o con altre condizioni mediche valutate in fase preoperatoria come limitanti l'aggressività chirurgica.				● (3)	●	
C	Per i pazienti affetti da NSCLC in stadio II e buone condizioni generali dovrebbe essere eseguita la lobectomia, o la lobectomia con bronco-plastica, o la pneumonectomia solo se necessaria per la radicalità dell'intervento.				● (3)	●	

continua

	RACCOMANDAZIONI	LINEE GUIDA INTERNAZIONALI					GRUPPO DI LAVORO
		SIGN 1998	NHS 1998	CMA-CCOPGI 2000	COIN 2001	ASCO 2003	
B	I pazienti in stadio IIIA N2 preoperatorio dovrebbero essere valutati da un gruppo multidisciplinare e inseriti in studi clinici che prevedano trattamenti neoadiuvanti di chemio o chemio-radioterapia prima dell'intervento chirurgico.						●
C	In pazienti con interessamento linfonodale mediastinico singolo, rilevato durante la toracotomia, nei quali è tecnicamente possibile effettuare una resezione completa del tumore e della stazione linfonodale, è raccomandata la resezione anatomica lobare o polmonare e la dissezione sistematica linfonodale.						●
B	Per i pazienti con tumore di Pancoast senza coinvolgimento linfonodale mediastinico, se considerati resecabili, si raccomanda un trattamento chemioradioterapico (o solo radioterapico) neoadiuvante seguito da chirurgia radicale.						●
C	La chirurgia è proponibile per pochi pazienti con SCLC in stadio molto limitato (T1-2N0M0).		●				●
6	ANATOMIA PATOLOGICA						
C	La diagnosi citologica ed istologica preoperatoria deve poter definire la neoplasia come "a piccole cellule" o "non a piccole cellule".						●
B	In presenza di un quadro clinico non coerente con una diagnosi citologica di SCLC è opportuno valutare la possibilità di ulteriori indagini per ottenere una conferma istologica.						●
C	Quando l'aspetto morfologico deponga per sospetta neoplasia neuroendocrina, si raccomanda l'indagine immunocitoistochimica.						●
C	Nei casi in cui non sia stato possibile definire la diagnosi anatomopatologica in sede preoperatoria, si raccomanda l'esecuzione dell'esame estemporaneo intraoperatorio.	●					●
C	La refertazione istologica deve contenere tutti i principali parametri di interesse diagnostico e prognostico e deve essere effettuata utilizzando codifiche derivate dai documenti di consenso internazionali e nazionali.						●

continua

RACCOMANDAZIONI	LINEE GUIDA INTERNAZIONALI						GRUPPO DI LAVORO
	SIGN 1998	NHS 1998	CMA-CCOPGI 2000	COIN 2001	ASCO 2003	ACCP 2003	
7	TERAPIA MEDICA						
A	La somministrazione di chemioterapia neoadiuvante non dovrebbe avvenire nella pratica clinica ma nell'ambito di studi clinici.	●	●	NO	●		●
A	Nei pazienti in stadio I, II e IIIA sottoposti a resezione completa, la chemioterapia postoperatoria non è raccomandata come trattamento standard e dovrebbe essere limitata a pazienti inseriti in studi clinici.		NO	●	NO		●
A	Nei pazienti con carcinoma polmonare localmente avanzato non resecabile, in buone condizioni generali (senza versamento pleurico, con PS pari a 0 o 1 e minima perdita di peso), si raccomanda la chemioterapia associata alla radioterapia come prima modalità di trattamento.			●	TRIAL	●	●
C	Nei pazienti con tumore di Pancoast con interessamento dei linfonodi mediastinici si raccomanda un trattamento integrato chemioradioterapico.						●
A	Il trattamento chemioterapico con regimi contenenti cisplatino, in aggiunta alla terapia di supporto, è raccomandato per i pazienti con NSCLC metastatico con performance status 0-1.	●	●	●	TRIAL	●	●
A	Nel trattamento chemioterapico standard per la malattia metastatica dovrebbe essere considerata una combinazione a due farmaci contenente un derivato del platino.			●		●	●
B	Nei pazienti con buon PS, con malattia in progressione dopo la I linea chemioterapica comprendente cisplatino, dovrebbe essere considerata una II linea chemioterapica.					●	●
C	Nei pazienti affetti da carcinoma polmonare non a piccole cellule non è raccomandato l'utilizzo di una chemioterapia intensificata associata a fattori di crescita ematopoietici.						●
C	Per pazienti con malattia metastatica ed in condizioni generali meno favorevoli (PS=2) sono proponibili un trattamento monochemioterapico o di combinazione a bassa tossicità, in considerazione della volontà del paziente e dei possibili effetti collaterali.		●	●		●	●

continua

RACCOMANDAZIONI	LINEE GUIDA INTERNAZIONALI						GRUPPO DI LAVORO
	SIGN 1998	NHS 1998	CMA-CCOPGI 2000	COIN 2001	ASCO 2003	ACCP 2003	
A	I pazienti con SCLC in malattia limitata e buone condizioni generali dovrebbero essere sottoposti a trattamento combinato chemio e radioterapico concomitante (preferibile) oppure sequenziale, facendo precedere la chemioterapia.	●	●		NO		●
A	Per i pazienti SCLC con malattia limitata si raccomanda una chemioterapia di combinazione con cisplatino.						●
A	Nei pazienti con SCLC in stadio avanzato è raccomandata una chemioterapia di combinazione contenente cisplatino o carboplatino tenuto conto delle condizioni e della volontà del paziente.	●					●
A	Nei pazienti con SCLC in stadio avanzato l'utilizzo della chemioterapia ad alte dosi con supporto di cellule staminali non è raccomandato.		●		TRIAL		●
A	L'utilizzo sistematico dei fattori di crescita ematopoietici durante i cicli di chemioterapia non è raccomandato.				TRIAL		●
8	RADIOTERAPIA						
A	La radioterapia postoperatoria negli stadi I e II completamente resecati non è raccomandata.	●	●	●	●		●
A	La radioterapia postoperatoria nello stadio III completamente resecato può essere presa in considerazione in pazienti selezionati, possibilmente all'interno di studi clinici, al fine di ridurre le recidive intratoraciche.		NO				●
B	La radioterapia deve essere presa in considerazione, dopo chirurgia, nei pazienti con malattia residua micro o macroscopica.	●			●		●
B	Pazienti con malattia in stadio I e II inoperabili per ragioni mediche, ma con buon performance status, devono essere valutati per l'esecuzione di radioterapia con intento radicale.	●	●		●	●	●
B	Nei pazienti con malattia in stadio I non è necessario includere il mediastino e l'ilo omolaterale nel volume radiotrattato.				●		

continua

RACCOMANDAZIONI	LINEE GUIDA INTERNAZIONALI						GRUPPO DI LAVORO
	SIGN 1998	NHS 1998	CMA-CCOPGI 2000	COIN 2001	ASCO 2003	ACCP 2003	
A	Nei pazienti con carcinoma polmonare localmente avanzato non resecabile, in buone condizioni generali (senza versamento pleurico, con PS pari a 0 o 1 e minima perdita di peso), si raccomanda la chemioterapia associata alla radioterapia come prima modalità di trattamento. (*)						
C	Nei pazienti con malattia avanzata bisogna prendere in considerazione la somministrazione di radioterapia palliativa per l'attenuazione della sintomatologia; l'indicazione è strettamente legata al singolo caso clinico, in rapporto alle condizioni generali e all'aspettativa di vita.						
B	In pazienti selezionati con buona prognosi, nei quali la metastasi cerebrale rappresenta l'unica localizzazione secondaria, può essere appropriato il trattamento chirurgico o radiochirurgico della metastasi.						
B	L'irradiazione profilattica encefalica dopo trattamento chirurgico o radiochirurgico può essere presa in considerazione per ridurre l'incidenza di nuovi eventi metastatici a livello encefalico, anche senza un significativo vantaggio di sopravvivenza.						
A	I pazienti con SCLC in malattia limitata e buone condizioni generali dovrebbero essere sottoposti a trattamento combinato chemio e radioterapico concomitante (preferibile) oppure sequenziale, facendo precedere la chemioterapia. (*)						
A	Nei pazienti affetti da SCLC in malattia limitata, in remissione completa dopo trattamento, si raccomanda l'irradiazione profilattica dell'encefalo.						
C	Nei pazienti affetti da SCLC con malattia estesa, la radioterapia non deve essere utilizzata con intento terapeutico, ma esclusivamente palliativo.						
9	FOLLOW UP						
C	Per i pazienti trattati con intento curativo, in assenza di sintomi, si consiglia colloquio e visita ogni 3-6 mesi per i primi 2 anni, ogni 6-12 mesi fino a 5 anni e successivamente ogni anno; la radiografia del torace dovrebbe essere eseguita ogni 6 mesi per i primi 2 anni e successivamente ogni anno.						
C	Non è raccomandato l'utilizzo di indagini strumentali o di laboratorio nel follow up di pazienti che non presentino comparsa di nuovi segni o sintomi.						

(*) Raccomandazioni riprese dal capitolo Terapia Medica.

continua

RACCOMANDAZIONI		LINEE GUIDA INTERNAZIONALI					GRUPPO DI LAVORO
		SIGN 1998	NHS 1998	CMA-CCOPGI 2000	COIN 2001	ASCO 2003	
10	CURE PALLIATIVE						
C	La scelta del trattamento in fase avanzata deve essere fatta con il paziente e la sua famiglia in considerazione della prognosi e della qualità di vita prevedibile.						●
A	Il paziente deve essere seguito, per il trattamento dei sintomi e soprattutto nella fase terminale, da un gruppo multidisciplinare per le cure palliative.	●	●				
C	Le prove spirometriche, la TC, la scintigrafia polmonare non dovrebbero essere eseguiti di routine nei pazienti con neoplasia avanzata e disturbi respiratori.						●
A	Nei pazienti non in fase terminale che presentino sintomi toracici è necessario considerare il ricorso a radioterapia, per il controllo dei sintomi.	●	●		●	●	●
C	Il versamento pleurico deve essere drenato e, se recidivante, è necessario ricorrere a pleurodesi.		●				●
C	L'uso di corticosteroidi è consigliabile nelle urgenze respiratorie legate ad ostruzione o a sindrome della vena cava superiore.	●					●
A	La dispnea in pazienti in fase terminale o che non possano sopportare altre manovre deve essere controllata mediante somministrazione di morfina e benzodiazepine.						●
A	Le tecniche di supporto psicologico, di rilassamento e di controllo del ritmo respiratorio, applicata da infermieri specializzati devono essere considerate un utile complemento al trattamento più invasivo o farmacologico.		●				●
B	La somministrazione di ossigeno può essere presa in considerazione in caso di ipossiemia o dispnea.						●
C	Nei pazienti in cui sia necessaria la terapia analgesica si raccomanda l'approccio a 3 gradini - analgesici non oppioidi, oppioidi minori, oppioidi maggiori - proposto dall'OMS.	●	●				●
C	Quando sia possibile identificare lo stato avanzato, o addirittura terminale, di malattia in un paziente giunto ad un DEA, il trattamento dovrebbe essere di tipo palliativo.						●

Legenda:

- Raccomandazione presente nella LG di confronto e sostanzialmente concordante
- NO Raccomandazione presente nella LG di confronto, ma discordante nel contenuto
- TRIAL Raccomandazione presente nella LG di confronto, ma con l'indicazione al solo ambito di studi clinici controllati
- (1) Rif. bibl.: ATS/ERS 1997; Sturgeon 2002
- (2) Raccomandazioni parzialmente discordanti
- (3) Rif. bibl. Patchell 1998

3. ELENCO DEGLI INDICATORI E TIPOLOGIA

(S=di struttura, P=di processo; R=di risultato)

INDICATORI	TIPOLOGIA
1. Organizzazione dei servizi	
Presenza di gruppi interdisciplinari dedicati alla patologia	S
Percentuale di pazienti valutati in ambito interdisciplinare	P
Presenza del UOCP e numero specialisti partecipanti	S
Percentuale di pazienti che ricevono consulenza del UOCP	P
Percentuale di pazienti che si presentano in DEA per necessità di trattamenti palliativi	P
2. Comunicazione con il paziente	
Livello di comprensione e soddisfazione del paziente rispetto alle informazioni ottenute dal personale sanitario	R
Percentuale di pazienti che ricevono appoggio psicologico	P
Partecipazione del personale sanitario a corsi di formazione sul problema della comunicazione col paziente	S
3. Diagnosi	
Percentuale di pazienti visitati dal GIC entro 2 settimane dalla prenotazione	P
Frequenza e tempestività delle richieste di consulenza pneumologica per sospetto tumore del polmone da parte del DEA e di reparti non specializzati in malattie respiratorie	P
Percentuale di pazienti cui vengono effettuati marker sierici alla diagnosi	P
Percentuale di pazienti con lesione polmonare centrale che ha eseguito correttamente l'esame citologico dell'escreato	P
Percentuale di pazienti con sospetta lesione neoplastica centrale sottoposti a broncoscopia	P
Incidenza di complicanze a seguito di broncoscopia	R
Presenza di un processo di audit per valutazione di qualità delle broncoscopie	S
Percentuale di pazienti con sospetta lesione periferica sottoposti ad agoaspirato transtoracico	P
Incidenza di complicanze a seguito di agoaspirato transtoracico	R
Percentuale di pazienti con nodo polmonare isolato che hanno eseguito la PET a fini diagnostici	P
4. Stadiazione	
Percentuale di pazienti con carcinoma polmonare cui viene eseguita scintigrafia ossea	P
Percentuale di pazienti che effettuano TC del torace e addome superiore con mezzo di contrasto	P

Continua

INDICATORI	TIPOLOGIA
Percentuale di TC falsamente negative sul coinvolgimento linfonodale mediastinico rispetto ad accertamenti successivi con metodi invasivi e/o chirurgia	R
Percentuale di pazienti candidati ad intervento chirurgico che eseguono la PET come completamento della stadiazione	P
Percentuale di pazienti con diagnosi di carcinoma polmonare che hanno eseguito la PET a fini diagnostici o di stadiazione	P
Percentuale di pazienti con diagnosi di tumore del polmone che hanno effettuato una RMN	P
Percentuale di pazienti di nuova diagnosi sottoposti a mediastinoscopia	P
Percentuale di mediastinoscopie con esito negativo	R
Percentuale di pazienti cui viene eseguita mediastinotomia	P
5. Terapia chirurgica	
Percentuale di pazienti operati entro quattro settimane dal completamento delle indagini diagnostico-stadiative	P
Numero di interventi chirurgici maggiori per carcinoma polmonare effettuati dal centro in un anno	S
Percentuale di pazienti operati che hanno ricevuto una consulenza fisioterapica prima dell'intervento	P
Percentuale di toracotomie esplorative sul totale degli interventi	R
Percentuale di resezioni incomplete sul totale degli interventi	R
Morbilità postoperatoria	R
Percentuale di riammissioni entro 90 giorni dalla dimissione	R
Mortalità postoperatoria	R
Percentuale di pazienti operati per NSCLC in stadio I sottoposti a resezioni limitate (inferiori alla lobectomia)	P
Percentuale di pazienti con tumore di Pancoast resecabile sottoposti a trattamento chemio-radio-chirurgico	P
Percentuale di pazienti SCLS trattati chirurgicamente	P
6. Anatomia patologica	
Percentuale di referti istologici che riportano i principali parametri richiesti	P
Evidenza di processo di audit sulla qualità della diagnosi e refertazione istologica (completezza, riproducibilità)	S
7. Terapia medica	
Percentuale di pazienti sottoposti a chemioterapia neoadiuvante al di fuori di studi clinici	P
Percentuale di pazienti NSCLC sottoposti a chemioterapia adiuvante dopo resezione radicale al di fuori di studi clinici	P
Percentuale di pazienti NSCLC in stadio III non operabile che ricevono trattamento integrato di radio e chemioterapia	P

Continua

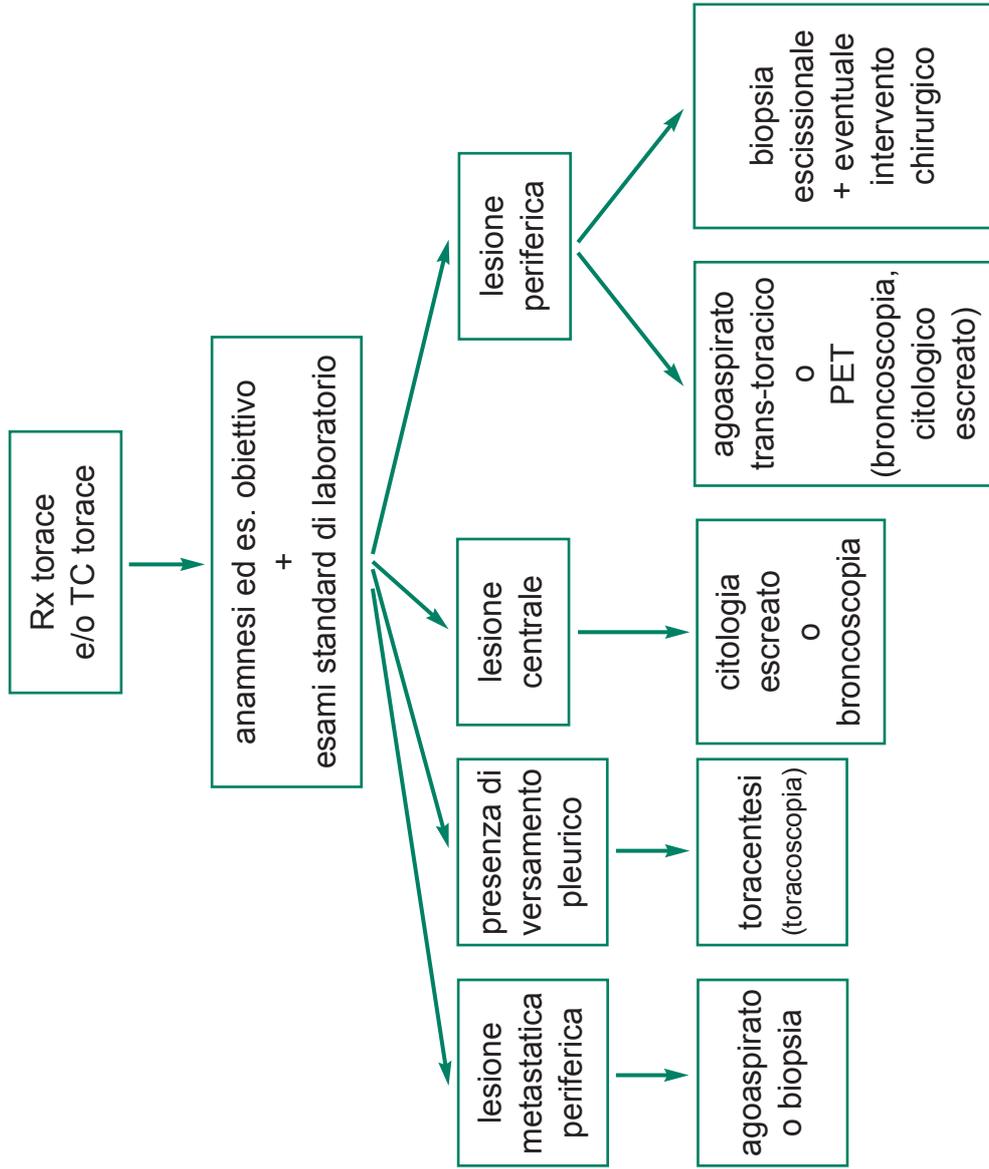
INDICATORI	TIPOLOGIA
Percentuale di terapie combinate in pazienti NSCLC interrotte per effetti tossici	R
Percentuali di trattamenti chemioterapici con cisplatino somministrati a pazienti NSCLC metastatico interrotti per decesso e/o tossicità	R
Performance status dei pazienti NSCLC metastatici trattati con chemioterapia contenente cisplatino	P
Percentuale di pazienti NSCLC che hanno ricevuto chemioterapia intensificata o fattori di crescita ematopoietici	P
Percentuale di pazienti SCLC limitato sottoposti a trattamento combinato radio-chemioterapico	P
Percentuale di trattamenti combinati radio-chemioterapico a pazienti SCLC limitato interrotti per effetti tossici	R
Performance status dei pazienti SCLC avanzato sottoposti a trattamento chemioterapico	P
Percentuale di pazienti con SCLC avanzato sottoposti a chemioterapia ad alte dosi con supporto di cellule staminali	P
Percentuale di pazienti con SCLC avanzato che ricevono fattori di crescita ematopoietici durante trattamento chemioterapico	P
8. Radioterapia	
Percentuale di pazienti NSCLC in stadio I e II sottoposti a radioterapia dopo intervento con resezione completa	P
Percentuale di pazienti NSCLC in stadio III sottoposti a radioterapia dopo intervento con resezione completa	P
Percentuale di pazienti NSCLC operati, con malattia residua, che ricevono trattamenti di radioterapia dopo l'intervento chirurgico	P
Percentuale di pazienti con diagnosi di NSCLC in stadio I e II inoperabili per ragioni mediche che ricevono trattamento radioterapico	P
Percentuale di pazienti NSCLC in stadio III non operabile che ricevono trattamento integrato di radio e chemioterapia (*)	P
Percentuale di terapie combinate in pazienti NSCLC interrotte per effetti tossici (*)	R
Percentuale di pazienti NSCLC in stadio IV che ricevono radioterapia palliativa	P
Percentuale di pazienti SCLC in stadio di malattia limitata sottoposti a trattamento combinato radio-chemioterapico (*)	P
Percentuale di trattamenti combinati radio-chemioterapico a pazienti SCLC limitato interrotti per effetti tossici (*)	R
Percentuale di pazienti SCLC radiotrattati in remissione completa che ricevono irradiazione profilattica dell'encefalo	P
Percentuale di pazienti SCLC con malattia estesa che ricevono trattamento radioterapico non palliativo	P
9. Follow up	
Percentuale di pazienti sottoposti durante il follow up ad esami diagnostici di non documentata utilità	P
10. Cure palliative	
Percentuale di pazienti seguiti da un gruppo multidisciplinare per le cure palliative	P
Percentuale di pazienti con neoplasia avanzata sottoposti a prove spirometriche / scintigrafia polmonare / TC	P

Continua

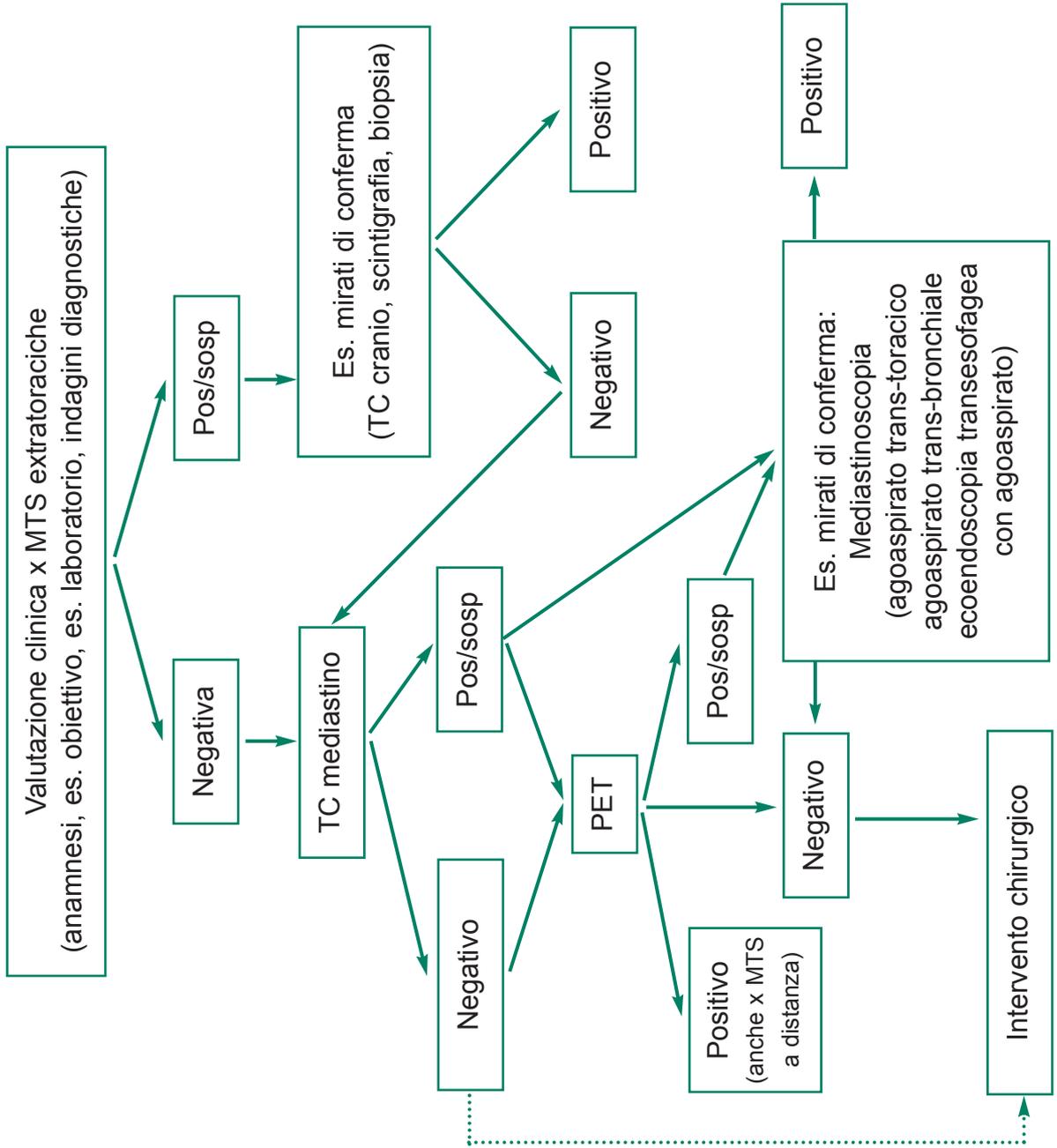
(*) Indicatori ripresi dal capitolo Terapia Medica.

INDICATORI	TIPOLOGIA
Percentuale di pazienti in fase terminale che ricevono radioterapia palliativa	P
Percentuale di pazienti che ricevono supporto psicologico da specifico personale infermieristico	P
Percentuale di pazienti che ricevono la terapia antalgica secondo l'approccio a 3 gradini dell'OMS	P
Percentuale di pazienti trattati con oppioidi maggiori per dolore o dispnea	P
Percentuale di pazienti che ricevono trattamento di tipo palliativo a seguito di accesso al DEA	P

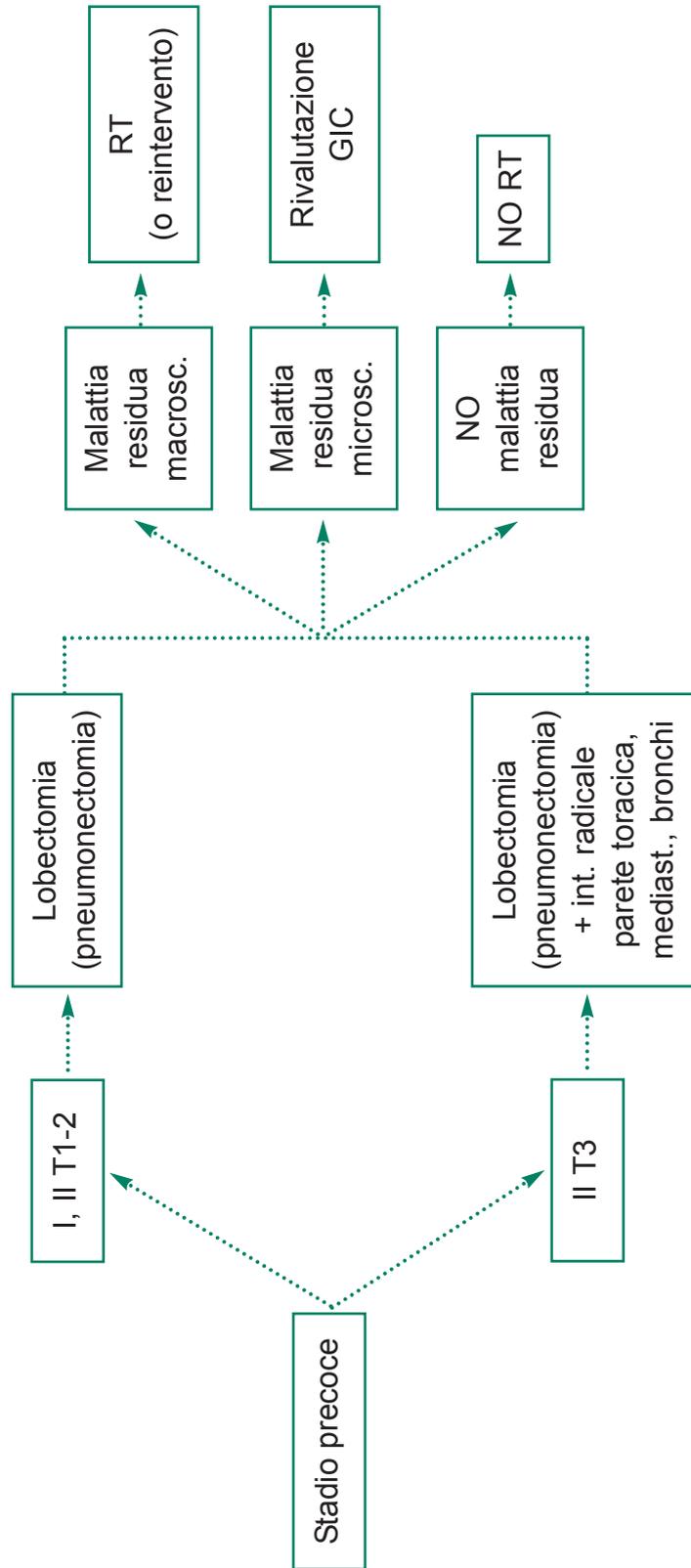
4. DIAGNOSI DEL CARCINOMA POLMONARE



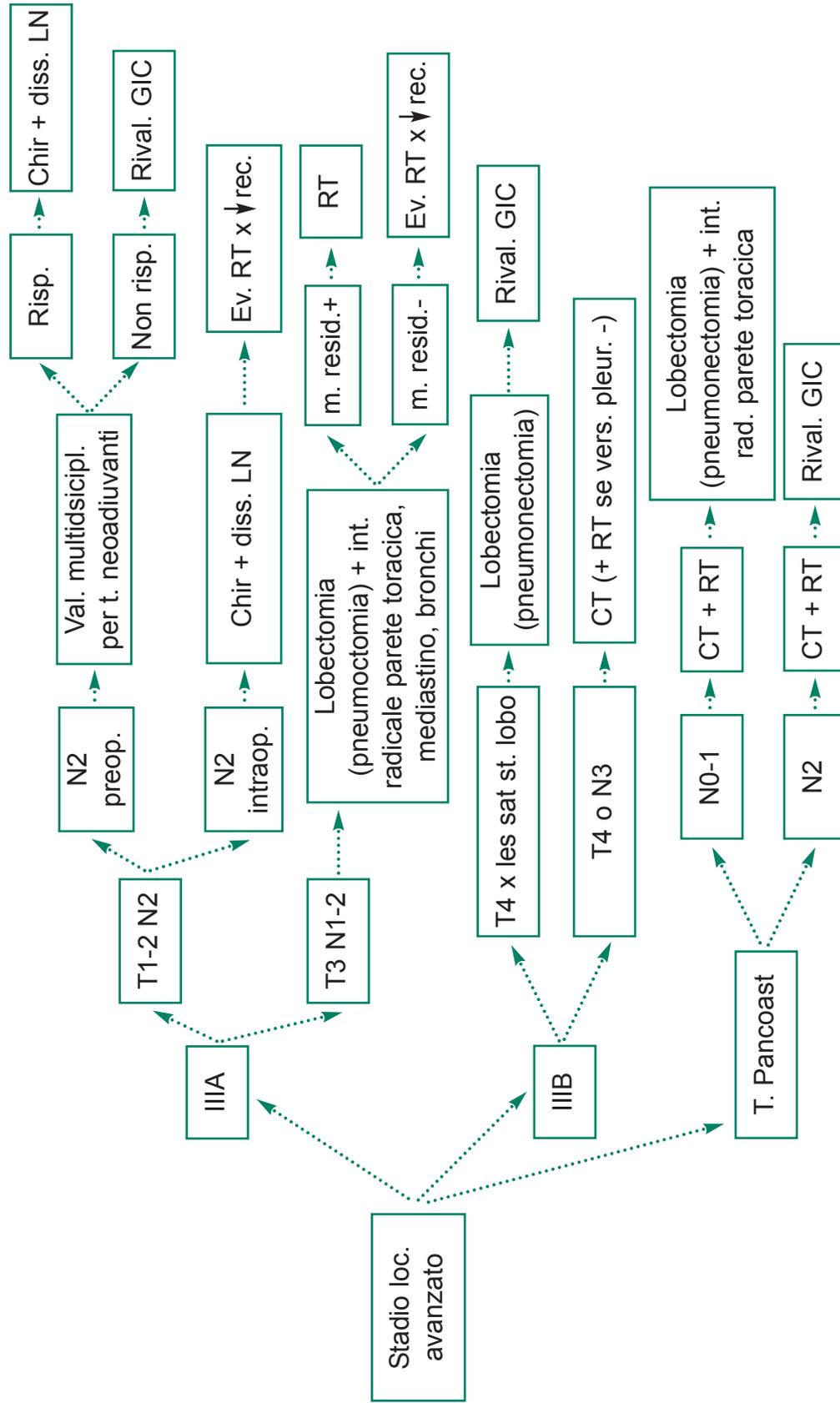
5. STADIAZIONE DEL NSCLC



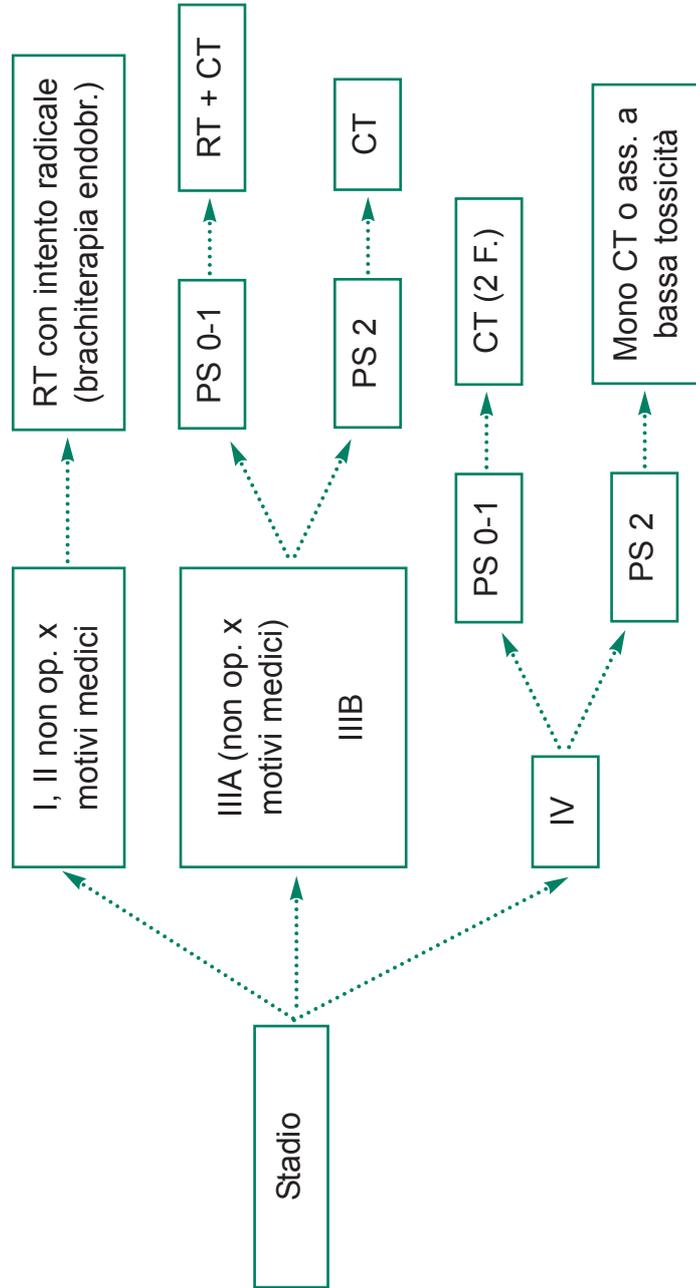
6.1 TRATTAMENTO DEL NSCLC: pazienti operabili - stadio precoce



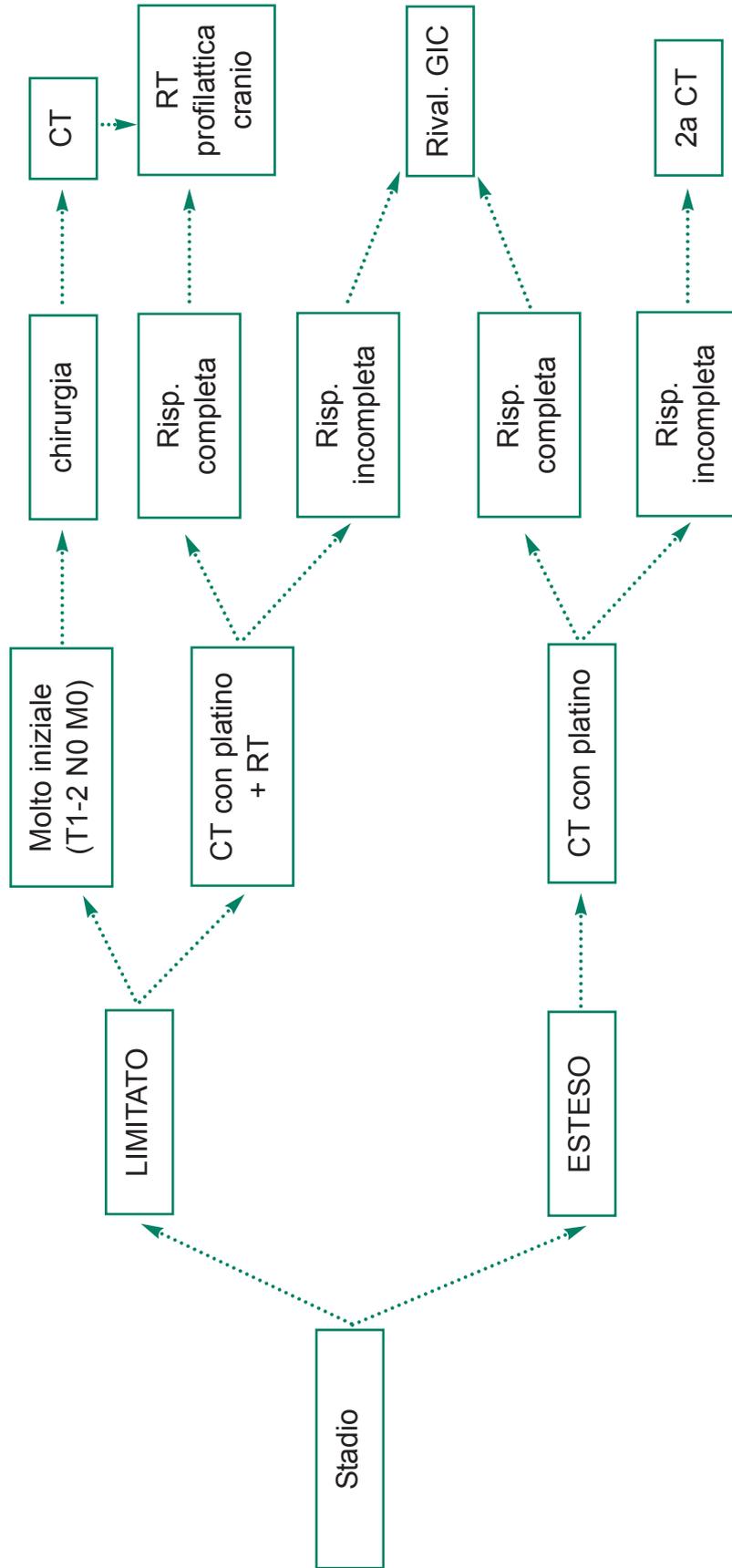
6.2 TRATTAMENTO DEL NSCLC: pazienti operabili - stadio localmente avanzato



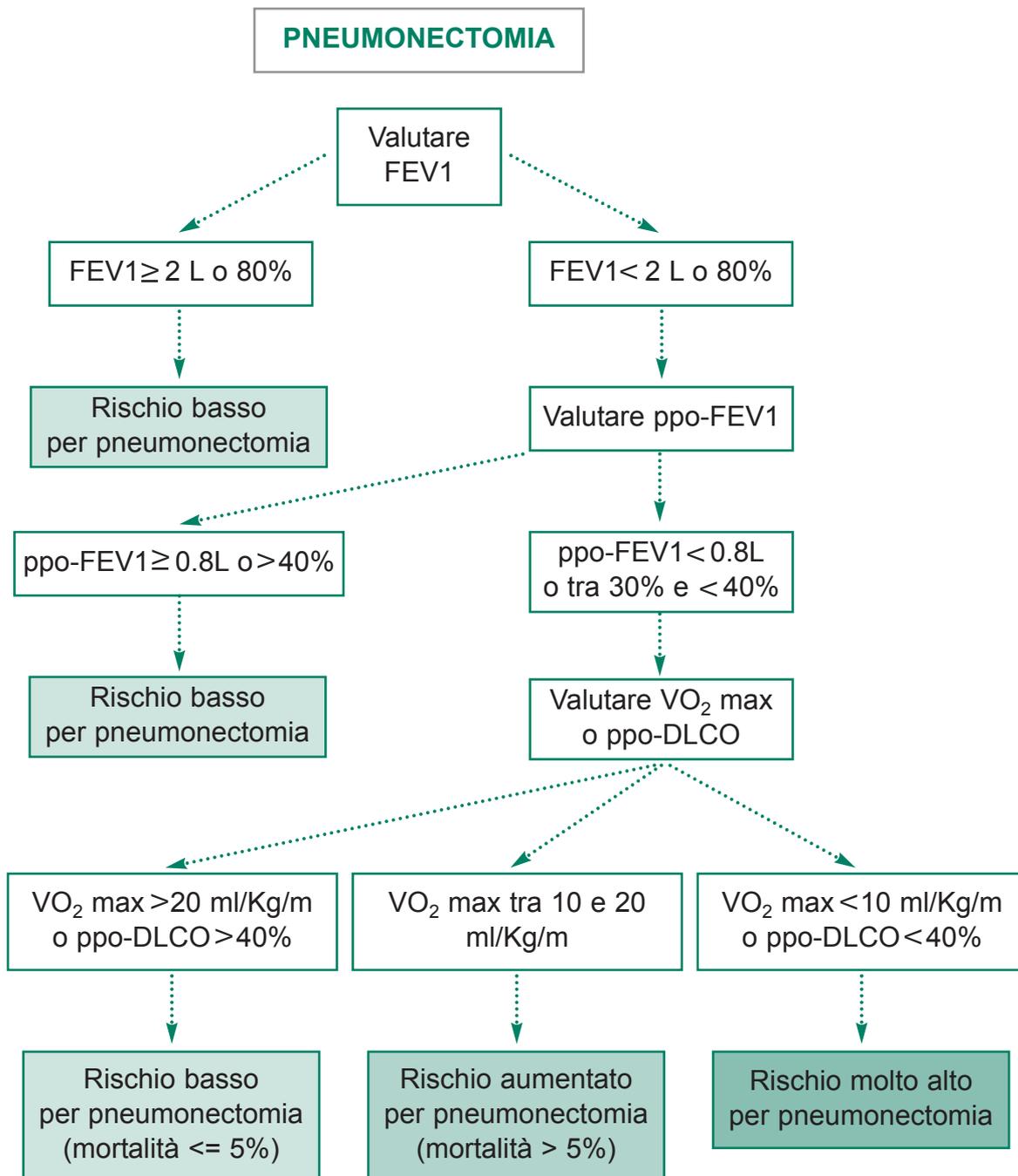
6.3 TRATTAMENTO DEL NSCLC: pazienti non operabili

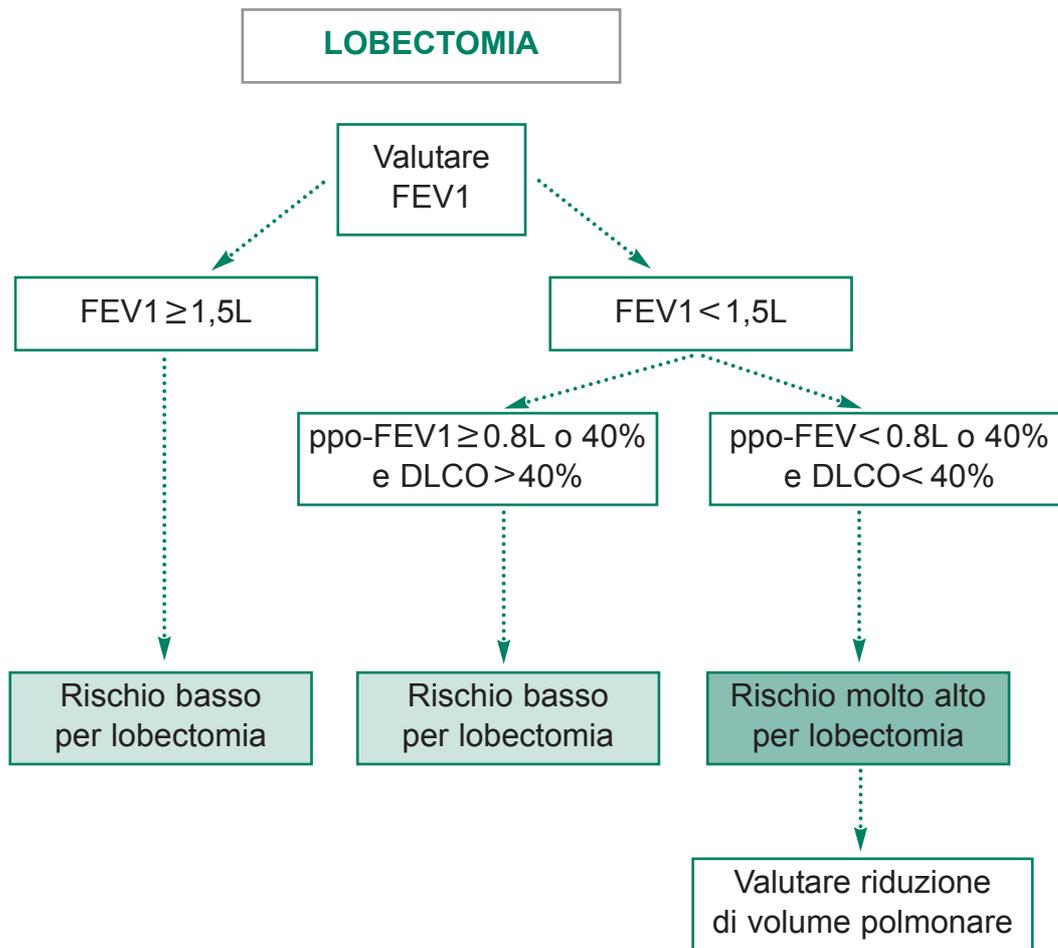


7. TRATTAMENTO DEL SCLC



8. VALUTAZIONE PREOPERATORIA DELLA FUNZIONALITÀ RESPIRATORIA





9. REFERTAZIONE STANDARDIZZATA

DIAGNOSI ANALITICA STANDARDIZZATA SU INTERVENTI PER CARCINOMA DEL POLMONE

N°istologico

Data intervento __/__/__

Operatore:

Divisione:

Cognome e Nome:..... nato/a il: __/__/__

Tipo di intervento:.....

Tipo di neoplasia (Class. WHO, 1998):

- Carcinoma di epitelio pavimentoso, N.A.S.
- Carcinoma di epitelio pavimentoso variante: papillare, a cellule chiare, a piccole cellule, basaloide
- Adenocarcinoma, N.A.S.
- Adenocarcinoma: acinare, papillare, solido produttore muco, misto
 - varianti: fetale ben differenziato, mucinoso, cistoadenocarcinoma mucinoso, a cellule ad anello con castone, a cellule chiare
- Carcinoma bronchiolo-alveolare: non mucinoso (tipo cellule di Clara/pneumociti di tipo II), mucinoso (tipo globet cell), misto (mucinoso e non mucinoso)
- Carcinoma anaplastico di grandi cellule
 - varianti: grandi cellule neuroendocrine, grandi cellule neuroendocrine combinato, basaloide, simil-linfoepiteliale, a cellule chiare, grandi cellule con fenotipo rabdoide
- Carcinoma adenosquamoso
- Carcinoma di piccole cellule
- Carcinoma combinato di piccole cellule e (specificare)
- Carcinoide tipico
- Carcinoide atipico
- Carcinoma a cellule pleomorfe, sarcomatoidi o sarcomatose
- Carcinoma con cellule fusate o giganti
- Carcinosarcoma
- Carcinoma tipo ghiandole salivari
- Carcinoma non classificabile

GRADO ISTOLOGICO:

- ben differenziato
- moderatamente differenziato
- scarsamente differenziato

SEDE:

- lobo superiore destro
- lobo medio destro
- lobo inferiore destro

- lobo superiore sinistro
- lobo inferiore sinistro

DIMENSIONI: il diametro maggiore della neoplasia è di cm: _____

INVASIONE VASCOLARE:

- non evidente sulle sezioni esaminate
- presente
 - presente in vasi linfatici
 - presente in vasi ematici

INVASIONE PERINEURALE:

- non evidente sulle sezioni esaminate
- presente

INFILTRATO LINFOCITARIO PERINEOPLASTICO:

- assente
- presente
- cospicuo

MARGINE DI RESEZIONE VASCOLARE:

- infiltrazione neoplastica: assente
- infiltrazione neoplastica: presente

MARGINE DI RESEZIONE BRONCHIALE:

- infiltrazione neoplastica: assente
- infiltrazione neoplastica: presente

PLEURA VISCERALE:

- infiltrazione neoplastica: assente
- la neoplasia si estende sino in prossimità ma non sulla superficie (distanza mm)
- la neoplasia infiltra la superficie della pleura viscerale

PLEURA PARIETALE:

- la neoplasia infiltra la pleura parietale

CARCINOMA IN SITU ASSOCIATO:

- assente
- displasia squamosa/carcinoma in situ
- iperplasia adenomatosa atipica
- iperplasia diffusa idiomatica di cellule neuroendocrine polmonari

ESTENSIONE DIRETTA DELLA NEOPLASIA:

- assente
- presente

NODULI NEOPLASTICI SEPARATI:

- unico
- multipli
- in altro lobo omolaterale (M1)
- in altro lobo controlaterale (M1)

PARENCHIMA ESENTE DA NEOPLASIA:

- assenti alterazioni di rilievo
- polmonite ostruttiva focale
- polmonite ostruttiva diffusa
- atelectasia focale
- atelectasia diffusa
- alterazioni enfisematose
- pneumoconiosi
- fibrosi interstiziale

NUMERO TOTALE DI LINFONODI ESAMINATI: _____

STAZIONI LINFONODALI METASTATICHE:

- linfonodi peribronchiali
- linfonodi lobari
- linfonodi del lobo residuo
- linfonodi dell'ilo polmonare
- linfonodi del legamento polmonare
- linfonodi paraesofagei
- linfonodi subcarinali
- linfonodi preaortici
- linfonodi subaortici
- linfonodi pretracheali
- linfonodi paratracheali bassi
- linfonodi paratracheali alti
- linfonodi mediastinici superiori

PRESENTE SUPERAMENTO CAPSULARE DEI LINFONODI IN SEDE:**STAGING (pT) (2002):**

- tumore di 3 cm o meno nella sua dimensione massima (**pT1**)
- tumore con una qualsiasi delle seguenti caratteristiche (**pT2**):
 - superiore a 3 cm nella dimensione massima
 - interessamento del bronco principale 2 cm o più distalmente dalla carina
 - invasione della pleura viscerale
 - associato ad atelectasia parziale o a polmonite ostruttiva che non interessa il polmone in toto
- tumore di qualunque dimensione che invade direttamente alcune delle seguenti strutture (**pT3**):
 - parete toracica
 - diaframma
 - pleura mediastinica
 - pericardio parietale
- tumore del bronco principale a meno di 2 cm distalmente dalla carina (**pT3**)
- tumore associato ad atelectasia o polmonite ostruttiva del polmone in toto (**pT3**)
- tumore di qualunque dimensione che invade alcune delle seguenti strutture (**pT4**):
 - mediastino
 - cuore
 - grossi vasi
 - trachea
 - esofago
 - corpi vertebrali
 - carina

- nodulo(i) neoplastico(i) separato(i) nello stesso lobo (**pT4**)
- tumore con versamento pleurico maligno (**pT4**)

STAGING (pN) (2002):

- assenti metastasi nei linfonodi regionali (**pN0**)
- metastasi nei linfonodi omolaterali peribronchiali e/o omolaterali ilari, compresa l'estensione diretta (**pN1**)
- metastasi nei linfonodi omolaterali mediastinici e/o in quelli sotto la carina (**pN2**)
- metastasi nei linfonodi mediastinici controlaterali, negli ilari controlaterali, negli scalenici o nei sopraclavicolari omolaterali o controlaterali (**pN3**)

10. CLASSIFICAZIONE TNM

Raggruppamento in Stadi di Malattia

Stadio 0	Tis
Stadio IA	T1, N0, M0
Stadio IB	T2, N0, M0
Stadio IIA	T1, N1, M0
Stadio IIB	T2, N1, M0 oppure T3, N0, M0
Stadio IIIA	T1-3, N2, M0 oppure T3, N1, M0
Stadio IIIB	T4, ogni N, M0
Stadio IV	Ogni T, ogni N, M1

Stadio 0 (Tis, N0, M0): carcinoma in situ o preinvasivo, tumore che non oltrepassa la mucosa bronchiale;

Stadio IA (T1, N0, M0): tumore non complicato, senza metastasi ai linfonodi o a distanza;

Stadio IB (T2, N0, M0): tumore non complicato, senza metastasi ai linfonodi o a distanza, di dimensioni superiori a 3 cm;

Stadio IIA (T1, N1, M0): tumore non complicato con metastasi ai linfonodi regionali peribronchiali associato o meno ai linfonodi ilari omolaterali;

Stadio IIB (T2, N1, M0 o T3, N0, M0): tumore non complicato con metastasi ai linfonodi regionali peribronchiali associato o meno ai linfonodi ilari omolaterali, di dimensioni superiori a 3 cm. Oppure tumore localmente avanzato che non ha invaso organi vitali e non ha alcun interessamento linfatico;

Stadio IIIA (T1-3, N2, M0; T3, N1, M0): tumore che non invade strutture vitali oppure tumore con metastasi ai linfonodi mediastinici omolaterali o sottocarenali;

Stadio IIIB (T1-3, N3, M0; T4, N1-3, M0): tumore con invasione di strutture mediastiniche vitali o metastasi a linfonodi non resecabili, senza estensione al di fuori del torace;

Stadio IV (T1-4, N1-3, M1): tumore con metastasi ematiche a distanza, qualunque siano le caratteristiche del tumore primitivo e dei linfonodi satelliti.

11. TRATTAMENTI PALLIATIVI

ESEMPIO DI TRATTAMENTO DEL DOLORE POSTOPERATORIO

Accesso peridurale (se possibile)	Accesso venoso
A bolo: SUFENTANYL 10-30 mcg ROPIVACAINA 2 mg/ml 15 ml	A bolo: MORFINA 0,05-0,1 mg/kg
Infusione peridurale continua per 48 h: SUFENTANYL 500 mcg ROPIVACAINA 1000 mg in 500 ml	Infusione continua venosa per 48 h: KETORALAC 90 mg MORFINA 25 mg in 50 ml

TRATTAMENTO DEL DOLORE NEL PAZIENTE ONCOLOGICO

[WHO 1996]

dolore lieve	FANS o paracetamolo +/- adiuvanti
dolore da lieve a moderato	codeina, tramadolo +/- non oppioidi +/- adiuvanti
dolore da moderato a grave	morfina, fentanyl, idromorfone +/- non oppioidi +/- adiuvanti

CAUSE DI DISPNEA E RELATIVO TRATTAMENTO [SICP 2001]

Correlate al tumore	Trattamento	Correlate alla Terapia	Trattamento	Cause Generali	Trattamento
Ostruzione tracheale da tumore e/o linfonodi	CT/RT Disostruzione endoscopica	Broncopolmonite da immunodeficienza	Antibiotici mirati	Embolia polmonare da immobilità	Eparina Dicumarolici
Ostruzione bronchiale	CT/RT Disostruzione endoscopica	Anemia post-CT/RT metabolica	Trasfusione	Scompenso cardiaco acuto	Diuretici ACE inibitori
Occlusione della VCS	CT/RT Stent	Deficit restrittivo post-operatorio	Diuretici se indicati Cortisonici se indicati FKT respiratoria	Preesistente BPCO	Bronco dilatatori Steroidi
Versamento pleurico Versamento pericardico, ascitico	Drenaggio e/o pleurodesi Drenaggio	Interstiziopatia iatrogena (fibrosi polmonare post CT e/o RT)	Cortisonici	Secrezioni dense e abbondanti	Umidificazione vie aeree FKT respiratoria
Linfangite carcinomatosa	Cortisone			Malattie muscolari da cortisonici S.paraneoplastiche Cachessia	Sospendere o ridurre cortisone Steroidi Supporto nutrizionale
Anemia da infiltrazione secondaria del midollo osseo	Trasfusione	Farmaci oppioidi, benzodiazepine, barbiturici	Riduzione posologia Eventuali antagonisti	Pneumotorace	drenaggio
				Ansia, paura, attacco di panico	Benzodiazepine antidepressivi Antidepressivi

12. BIBLIOGRAFIA

- ACCP. American College of Clinical Practice. Diagnosis and management of lung cancer: ACCP evidence-based guidelines. *Chest* 2003; 123 Supplement: 1S-337S.
- Albain KS, Crowley, Turrisi AT, et al. Concurrent cisplatin, etoposide and chest radiotherapy in pathologic stage IIIB non small cell lung cancer: a south west oncology group phase II study, SWOG 9019. *J Clin Oncol* 2002; 20: 3454-60.
- Albain KS, Rusch VW, Crowley JJ, et al. Concurrent cisplatin and etoposide plus chest radiotherapy followed by surgery for stages IIIA (N2) and IIIB non small cell lung cancer: mature results of South west Oncology Group phase II study 8805. *J Clin Oncol* 1995; 13 (8): 1880-92.
- Alberg AJ, Samet JM. Epidemiology of lung cancer. *Chest* 2003; 123: 21S-49S.
- American College of Cardiology/American Heart Association practice guidelines. ACC/AHA guideline update on perioperative cardiovascular evaluation for noncardiac surgery. 2002.
- American Thoracic Society / European Respiratory Society. Pretreatment evaluation of non-small-cell lung cancer. *Am J Respir Crit Care Med* 1997; 156: 320-32.
- Arnold RM, Lidz CW. 'Clinical approaches to informed consent', pp.1252-1255 voce "Informed Consent: clinical aspects of consent in health care", in Reich Warren Thomas (ed.), *Encyclopedia of Bioethics -revisited edition-*, Simon & Schuster and Prentice Hall International, London, 1995.
- Arriagada R, Bergman B, Dunant A, Le Chevalier T, Pignon JP, Vansteenkiste J, International Adjuvant Lung Cancer Trial Collaborative Group. Cisplatin-based adjuvant chemotherapy in patients with completely resected non-small-cell lung cancer. *N Engl J Med* 2004; 350: 351-60.
- ASCO. American Society of Clinical Oncology. Clinical practice guidelines for the treatment of unresectable non small cell lung cancer. *Journal of clinical oncology* 1997; 15: 2996-3018.
- ASCO. American Society of Clinical Oncology treatment of unresectable non small cell lung cancer guideline: update 2003. *J Clin Oncol* 2004; 22: 330-53.
- Aupérin A, Arriagada R, Pignon J-P, et al. for the Prophylactic Cranial Irradiation Overview Collaborative Group. Prophylactic cranial irradiation for patients with small-cell lung cancer in complete remission. *New Engl J Med* 1999; 341: 476-84.
- Bach PB, Cramer LD, Schrag D et al. The influence of hospital volume on survival after resection for lung cancer. *N Engl J Med* 2001; 345: 181-8.
- Beckles MA, Spiro SG, Colice GL, et al. Initial evaluation of the patient with lung cancer. Symptoms, signs, laboratory tests, and paraneoplastic syndromes. *Chest* 2003; 123: 97s-104s.
- Billing JS, Wells FC. Delays in the diagnosis and surgical treatment of lung cancer. *Thorax* 1996; 51: 903-6.
- Bolliger CT, Jordan P, Soler M. Exercise capacity as a predictor of postoperative complications in lung resection candidates. *Am J Respir Crit Care Med* 1995; 151: 1472-80.
- Brahmer JR, Ettinger DS. Carboplatin in the treatment of lung cancer. *Oncologist* 1998; 3: 143-54.
- Bredin M, Corner J, Krishnasami M. Multicentre randomised controlled trial of nursing intervention for breathlessness in patients with lung cancer. *BMJ* 1999; 318(7188): 901-4.
- British Thoracic Society, Society of Cardiothoracic Surgeons of Great Britain, and Ireland Working Party. Guidelines on the selection of patients with lung cancer for surgery. *Thorax* 2001; 56: 89.
- Bruera E, de Stoutz N, Velasco-Leiva A, et al. Effects of oxygen on dyspnoea in hypoxaemic terminal-cancer patients. *Lancet* 1993 (3); 342: 13-4.
- Bunn PA jr, Crowley J, Kelly K, et al. Chemoradiotherapy with or without granulocyte-macrophage colony-stimulating factor in the treatment of limited-stage small-cell lung cancer: a prospective phase III randomized study of the Southwest Oncology Group. *J Clin Oncol* 1995; 13(7): 1632-41.

- CeVEAS, Centro per la Valutazione dell'Efficacia dell'Assistenza Sanitaria, AUSL Modena e Policlinico di Modena. Indicazioni all'utilizzo della FDG-PET in oncologia. Bologna 2003 (<http://www.regione.emilia-romagna.it/agenziasan/colldoss/doss81.pdf>).
- CMA - CCOPGI. Cancer Care Ontario Practice Guideline Initiative. Lung cancer clinical practice guidelines. <http://www.ccopebc.ca/lungcpg.html>
- COIN. The Royal College of Radiologists' Clinical Information Network. Guidelines on the non-surgical management of lung cancer. 2001.
- Colice GL, Rubins J, Unger M; American College of Chest Physicians. Follow-up and surveillance of the lung cancer patient following curative-intent therapy. *Chest* 2003; 123 (1 Suppl): 272S-283S.
- Corner J, Plant H, A'Hern R, et al. Non pharmacological intervention for breathlessness in lung cancer. *Palliat Med* 1996; 10: 299-305.
- Comitato Nazionale per la Bioetica. Informazione e consenso all'atto medico. Presidenza del Consiglio dei Ministri, Dipartimento per l'Informazione e l'Editoria, 1992.
- Depierre A, Milleron B, Moro-Sibilot D, et al. Preoperative chemotherapy followed by surgery compared with primary surgery in resectable stage I (except T1N0), II and IIIa non small cell lung cancer. *J Clin Oncol* 2002; 20: 247-53.
- Deterbeck FC, Jones DR, Kernstine KH, Naunheim KS, American College of Physicians. Lung cancer. Special treatment issues. *Chest* 2003; 123 (1 Suppl): 244S-258S.
- Devine EC, Westlake SK. The effects of psychoeducational care provided to adults with cancer: meta-analysis of 116 studies. *Oncol Nurs Forum* 1995; 22(9): 1369-81.
- Dosoretz DE, Katin MJ, Blitzer PH, et al. Radiation therapy in the management of medically inoperable carcinoma of the lung: results and implications for future treatment strategies. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1992; 24(1): 3-9.
- Dowie J, Wildman M. Choosing the surgical mortality threshold for high risk patients with stage Ia non-small cell lung cancer: insights from decision analysis. *Thorax* 2002; 57(1): 7-10.
- Emami B, Kaiser L, Simpson J, et al. Postoperative radiation therapy in non-small cell lung cancer. *Am J Clin Oncol* 1997; 20(5): 441-8.
- Erkilic S, Ozsarac C, Kullu S. Sputum cytology for the diagnosis of lung cancer. Comparison of smear and modified cell block methods. *Acta Cytol* 2003; 47: 1023-7.
- ESMO. European Society of Medical Oncology. Minimum clinical recommendations for diagnosis, treatment and follow-up of non small cell lung cancer. 2002.
- Evans WK, Will BP, Berthelot JM, Wolson MC. The economics of lung cancer management in Canada. *Lung Cancer* 1996; 14: 19-29.
- Faden R. Beauchamp T. A History and a Theory of Informed Consent, Oxford University Press, New York-Oxford, 1986.
- Falk SJ, Girling DJ, White RJ, et al. Immediate versus delayed palliative thoracic radiotherapy in patients with unresectable locally advanced non-small cell lung cancer and minimal thoracic symptoms: randomised controlled trial. *BMJ* 2002; 325(7362): 465.
- Fergusson RJ, Gregor A, Dodds R, Kerr G. Management of lung cancer in South East Scotland. *Thorax* 1996; 51: 569-74.
- Fishman's. Pulmonary Diseases and Disorders 1998; Vol. 2: 627-9.
- Fossella FV, DeVore R, Kerr RN, et al. Randomized phase III trial of docetaxel versus vinorelbine or ifosfamide in patients with advanced non-small-cell lung cancer previously treated with platinum-containing chemotherapy regimens. The TAX 320 Non-Small Cell Lung Cancer Study Group. *J Clin Oncol* 2000; 18: 2354-62.
- Gebitekin C, Gupta NK, Martin PG, et al. Long-term results in the elderly following pulmonary resection for non-small cell lung carcinoma. *Eur J Cardiothorac Surg* 1993; 7: 653-6.
- Ginsberg RJ, Rubinstein LV. Randomized trial of lobectomy versus limited resection for T1 N0 non-small cell

- lung cancer. Lung Cancer Study Group. *Ann Thorac Surg* 1995; 60(3): 615-22.
- Goss G, Paszat, Newman TE et al. Use of preoperative chemotherapy with or without postoperative radiotherapy in technically resectable stage IIIA non small cell lung cancer. Provincial Lung Cancer Disease Site Group. *Cancer Prev Control* 1998; 2(1): 32-9.
 - Gould MK, Maclean CC, Kuschner WG, et al. Accuracy of positron emission tomography for diagnosis of pulmonary nodules and mass lesions: a meta-analysis. *JAMA* 2001; 285(7): 914-24.
 - Gould MK, Kuschner WG, Rydzak CE, et al. Test performance of positron emission tomography and computed tomography for mediastinal staging in patients with non-small-cell lung cancer: a meta-analysis. *Ann Intern Med* 2003; 139: 879-92.
 - Gridelli C. The ELVIS trial: a phase III study of single-agent vinorelbine as first-line treatment in elderly patients with advanced non-small cell lung cancer. *Elderly Lung Cancer Vinorelbine Italian Study. Oncologist* 2001; 6 Suppl 1: 4-7.
 - Grilli R, Magrini N, Penna A, et al. Practice guidelines developed by specialty societies: the need for a critical appraisal. *Lancet* 2000; 355(9198): 103-6.
 - Grilli R, Oxman AD, Julian JA. Chemotherapy for advanced non-small-cell lung cancer: how much benefit is enough? *J Clin Oncol* 1993; 11(10): 1866-72.
 - Grilli R. "Definizione, obiettivi, potenzialità e rischi delle linee-guida", Regole e libertà di cura: implicazioni sociali, professionali e medico-legali delle linee-guida cliniche. Atti del convegno: Associazione per la Ricerca sulla Efficacia della Assistenza Sanitaria - Centro Cochrane Italiano (A.R.E.A.S. - C.C.I.) e Istituto di Ricerche Farmacologiche "Mario Negri" di Milano, Perugia, 27-28 Marzo 1998.
 - Grimshaw JM, Thomas RE, MacLennan G, et al. Effectiveness and efficiency of guideline dissemination and implementation strategies. *Health Technol Assess* 2004; 8: 1-72.
 - Hanks GW, de Conno F, Cherny N, et al. Morphine and alternative opioids in cancer pain: the EAPC recommendations. *British Journal of cancer* 2001; 84: 587-93.
 - Harpole LH, Kelley MJ, Schreiber G, Toloza EM, Kolimaga J, McCrory DC. Assessment of the scope and quality of clinical practice guidelines in lung cancer. *Chest* 2003; 123 (1 Suppl): 7S-20S.
 - Hayashi K, Fukushima K, Sagara Y, Takeshita M. Surgical treatment for patients with lung cancer complicated by severe emphysema. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1999; 47: 583-7.
 - Hearn J, Higginson I J. Do specialist palliative care teams improve outcomes for cancer patients: a systematic literature review. *Palliative Medicine* 1998; 12(5): 317-32.
 - Hope T. Evidence-Based Patient Choice, King's Fund, London, 1996.
 - <http://www.pnlg.it>
 - Hurwitz B. Legal and political considerations of clinical practice guidelines. *BMJ* 1999; 318(7184): 661-4.
 - IARC Working Group. Tobacco smoking and tobacco smoke. Vol. 83, 2002. <http://www-icarc.fr/htdocs/monographs/vol83/01-smoking.html>
 - Jennings AL, Davies AN, Higgins JPT, Gibbs JS, Broadley K. A systematic review of the use of opioids in the management of dyspnoea. *Thorax* 2002; 57(11): 939-44.
 - Jennings AL, Davies AN, Higgins JPT, Broadley K. Opioids for the palliation of breathlessness in terminal illness (Cochrane Review). In: *The Cochrane Library*, Issue 4, 2003. Chichester, UK: John Wiley & Sons, Ltd.
 - Jett JR, Scott WJ, Rivera MP, Sause WT. American College of Chest Physicians. Guidelines on treatment of stage IIIB non-small cell lung cancer. *Chest* 2003; 123: 221S-225S.
 - Kato H, Ichinose Y, Ohta M, et al. Japan Lung Cancer Research Group on Postsurgical Adjuvant Chemotherapy. A randomized trial of adjuvant chemotherapy with uracil-tegafur for adenocarcinoma of the lung. *N Engl J Med* 2004; 350: 1713-21.
 - Keller SM, Adak S, Wagner H, et al. Prospective randomized trial of postoperative adjuvant therapy in patients with completely resected stages II and IIIA non-small-cell lung cancer. Eastern Cooperative Oncology Group. *N Engl J Med* 2000; 343: 1217-22.

- Krol AD, Aussems P, Noordjk EM, et al. Local Irradiation alone for patients with stage I lung cancer: could we omit the elective regional nodal irradiation? *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1996; 34(2): 297-302.
- Lilienbaum RC, Langenberg P, Dickersin K. Single agent versus combination chemotherapy in patients with advanced non-small cell lung carcinoma: a meta-analysis of response, toxicity, and survival. *Cancer* 1998; 82(1): 116-26.
- Macbeth F, Toy E, Coles B, Melville A, Eastwood A Palliative radiotherapy regimens for non-small cell lung cancer (Cochrane Review). In: *The Cochrane Library*, Issue 4, 2003. Chichester, UK: John Wiley & Sons, Ltd.
- Markos J, Mullan BP, Hillman DR. Preoperative assessment as a predictor of mortality and morbidity after lung resection. *Am Rev Respir Dis* 1989; 139: 902-07.
- Mattson KV, Abratt RP, ten Velde G, Krofta K. Docetaxel as neoadjuvant therapy for radically treatable stage III non-small-cell lung cancer: a multinational randomised phase III study. *Ann Oncol* 2003; 14: 116-22.
- Mavroudis D, Papadakis E, Veslemes M, et al. A multicenter randomized clinical trial comparing paclitaxel-cisplatin-etoposide versus cisplatin-etoposide as first-line treatment in patients with small-cell lung cancer. *Ann Oncol* 2001; 12: 463-70.
- Mazzone P, Jain P, Arroliga AC, Matthay RA. Bronchoscopy and needle biopsy techniques for diagnosis and staging of lung cancer. *Clinics in Chest Medicine* 2002; 23: 137-53.
- Murray N, Livingston RB, Shepherd FA, et al. Randomised study of CODE versus alternating CAV/EP for extensive-stage small-cell lung cancer: an intergroup study of the National Cancer Institute of Canada clinical trials group and the Southwest oncology group. *J Clin Oncol* 1999; 17: 2300-08.
- Nagai K, Tsuchiya R, Mori T, et al. Lung Cancer Surgical Study Group of the Japan Clinical Oncology Group. A randomized trial comparing induction chemotherapy followed by surgery with surgery alone for patients with stage IIIA N2 non-small cell lung cancer (JCOG 9209). *J Thorac Cardiovasc Surg* 2003; 125: 254-60.
- NHS Executive. Guidance on Commissioning Cancer Services. Improving outcomes in lung cancer. 1998.
- Non-Small Cell Lung Cancer Collaborative Group. Chemotherapy for non-small cell lung cancer (Cochrane Review). In: *The Cochrane Library*, Issue 4, 2003. Chichester, UK: John Wiley & Sons, Ltd.
- Non-Small Cell Lung Cancer Collaborative Group. Chemotherapy in non-small cell lung cancer: A meta-analysis using updated data on individual patients from 52 randomized clinical trials. *BMJ* 1995; 311: 899-909.
- Okawara G, Ung YC, Markman BR, Mackay JA, Evans WK. Lung Cancer Disease Site Group of Cancer Care Ontario's Program in Evidence-Based Care. Postoperative radiotherapy in stage II or IIIA completely resected non-small cell lung cancer: a systematic review and practice guideline. *Lung Cancer* 2004; 44: 1-11.
- Oliver E, Killen J, Kiebert G et al. Treatment pathways, resources use and costs in the management of small cell lung cancer. *Thorax* 2001; 56: 785-90.
- Patchell RA, Tibbs PA, Regine WF et al. Postoperative radiotherapy in the treatment of single metastases to the brain: a randomized trial. *JAMA* 1998; 280: 1485-9.
- PCIOCG - The Prophylactic Cranial Irradiation Overview Collaborative Group. Cranial irradiation for preventing brain metastases of small cell lung cancer in patients in complete remission (Cochrane Review). In: *The Cochrane Library*, Issue 4, 2003. Chichester, UK: John Wiley & Sons, Ltd.
- PDQ-NCI. Non Small Cell Lung Cancer: treatment. 2002.
- Peto R, Darby S, Deo H, Silcocks P, Whitley E, Doll R. Smoking, smoking cessation, and lung cancer in the UK since 1950: combination of national statistics with two case-control studies. *BMJ*. 2000; 321: 323-9.
- Piece RJ, Copland JM, Sharpe K. Preoperative risk evaluation for lung cancer resection: Predicted postoperative product as predictor of surgical mortality. *Am J Respir Crit Care Med* 1994; 150: 947-51.
- Pignon JP, Arriagada R, Ihde DC, et al. A meta-analysis of thoracic radiotherapy for small-cell lung cancer. *N Engl J Med* 1992; 327: 1618-24.

- PNLG - Programma Nazionale Linee Guida. Documento di indirizzo alla valutazione dei servizi n°1. Rapido accesso alla diagnosi per il paziente con sospetta patologia oncologica. A cura di Grilli R, Brascianini S, Lo Scalzo A et al. Agenzia per i Servizi Sanitari Regionali 2000.
- PNLG - Programma Nazionale Linee Guida. Manuale metodologico. Come produrre, diffondere e aggiornare raccomandazioni per la pratica clinica. Agenzia per i Servizi Sanitari Regionali 2002.
- PORT Meta-analysis Trialists Group. Postoperative radiotherapy in non-small-cell lung cancer: Systematic review and meta-analysis of individual patient data from nine randomized controlled trials. *Lancet* 1998; 352: 257-63.
- PORT Meta-analysis Trialists Group. Postoperative radiotherapy for non-small cell lung cancer (Cochrane Review). In: *The Cochrane Library*, Issue 4, 2003. Chichester, UK: John Wiley & Sons, Ltd.
- Pujol JL, Carestia L, Daures JP. Is there a case for cisplatin in the treatment of small-cell lung cancer? A meta-analysis of randomized trials of a cisplatin-containing regimen versus a regimen without this alkylating agent. *Br J Cancer* 2000 Jul; 83(1): 8-15.
- Reilly JJ Jr. Evidence-Based Preoperative Evaluation of Candidates for Thoracotomy. *Chest* 1999; 116: 474-76.
- Robinson LA, Wagner H, Ruckdeschel JC. Treatment of stage IIIA Non-small Cell lung Cancer. *Chest* 2003; 123: 202-20.
- Rosell R, Gomez-Codina J, Camps C, et al. Preresectional chemotherapy in stage IIIA non-small-cell lung cancer: a 7-year assessment of a randomized controlled trial. *Lung Cancer* 1999; 26: 7-14.
- Rosenquist RW, Rosenberg J. United States Veterans Administration - Postoperative pain guidelines. *Reg Anesth Pain Med* 2003; 28: 279-88.
- Rosenthal SA, Curran WJ Jr, Herbert SH, et al. Clinical stage II non-small cell lung cancer treated with radiation therapy alone. The significance of clinically staged ipsilateral hilar adenopathy (N1 disease). *Cancer* 1992; 70(10): 2410-7.
- Roth JA, Atkinson EN, Fossella F, et al. Long-term follow-up of patients enrolled in a randomized trial comparing perioperative chemotherapy and surgery with surgery alone in resectable stage IIIA non-small-cell lung cancer. *Lung Cancer* 1998; 21: 1-6.
- Rowell NP, Williams CJ. Radical radiotherapy for stage I/II non-small cell lung cancer in patients not sufficiently fit for or declining surgery (medically inoperable) (Cochrane Review). In: *The Cochrane Library*, Issue 4, 2003. Chichester, UK: John Wiley & Sons, Ltd.
- Rusch VW, Albain KS, Crowley JJ, et al. Surgical resection of stage IIIA and stage IIIB non-small-cell lung cancer after concurrent induction chemoradiotherapy. A Southwest Oncology Group trial. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1993; 105(1): 97-104.
- Rusch VW, Giroux DJ, Kraut MJ, et al. Induction chemoradiation and surgical resection for non small cell lung carcinomas of the superior sulcus: Initial results of Southwest Oncology Group Trial 9416 (Intergroup Trial 0160). *J Thorac Cardiovasc Surg* 2001; 121(3): 472-83.
- Sause WT, Scott C, Taylor S, et al. Radiation Therapy Oncology Group (RTOG) 88-08 and Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) 4588: preliminary results of a phase III trial in regionally advanced, unresectable non-small-cell lung cancer. *J Natl Cancer Inst* 1995; 87: 198-205.
- Scagliotti GV, Fossati R, Torri V, et al. Adjuvant Lung Project Italy/European Organisation for Research Treatment of Cancer-Lung Cancer Cooperative Group Investigators. Randomized study of adjuvant chemotherapy for completely resected stage I, II, or IIIA non-small-cell Lung cancer. *J Natl Cancer Inst* 2003; 95: 1453-61.
- Schreiber G, McCrory D. Performance characteristics of different modalities for diagnosis of suspected lung cancer. Summary of published evidence. *Chest* 2003; 123: 115S-128S.
- Scottish Intercollegiate Guidelines Network - Management of lung cancer. 1998.
- Scottish Intercollegiate Guidelines Network - Scottish Cancer Therapy Network. Control of Pain in patients with cancer. 2000.

- Shaneyfelt TM, Mayo-Smith MF, Rothwangl J. Are guidelines following guidelines? The methodological quality of clinical practice guidelines in the peer-reviewed medical literature. *JAMA* 1999; 281(20): 1900-5.
- Shekelle P, Eccles MP, Grimshaw JM, Woolf SH. When should clinical guidelines be updated? *BMJ* 2001; 323: 155-7.
- Shepherd FA, Dancey J, Ramlau R, et al. Prospective randomized trial of docetaxel versus best supportive care in patients with non-small-cell lung cancer previously treated with platinum-based chemotherapy. *J Clin Oncol* 2000; 18: 2095-103.
- Silvestri GA, Tanoue LT, Margolis ML, et al. The non invasive staging of NSCLC. The guidelines. *Chest* 2003; 123: 147s-156s.
- Smith IE, O'Brien MER, Talbot DC et al. Duration of chemotherapy in advanced non-small cell lung cancer: a randomized trial of three vs six courses of mitomycin, vinblastine, and cisplatin. *J Clin Oncol* 2001; 19: 1336-43.
- Smythe WR. Treatment of stage I Non-small Cell Lung Carcinoma. *Chest* 2003; 123: 181S-187S.
- Società Italiana Cure Palliative. Linee Guida per la gestione della dispnea nel paziente oncologico in fase avanzata di malattia. 2001.
- Socinski MA, Morris DE, Masters GA, et al. Chemotherapeutic management of stage IV NSCLC. *Chest* 2003; 123: 226s-243s.
- Socinski MA, Schell MJ, Peterman A, et al. Phase III trial comparing a defined duration of therapy versus continuous therapy followed by second-line therapy in advanced-stage IIIB/IV non-small-cell lung cancer. *J Clin Oncol* 2002; 20(5): 1335-43.
- Souquet PJ, Chauvin F, Boissel JP, et al. Polychemotherapy in advanced non small cell lung cancer: A meta-analysis. *Lancet* 1993; 342: 19-21.
- Sturgeon C. Practice guidelines for tumor marker use in the clinic. *Clin Chem* 2002; 48: 1151-9.
- Takada M, Fukuoka M, Kawahara M, et al. Phase III study of concurrent versus sequential thoracic radiotherapy in combination with cisplatin and etoposide for limited-stage small-cell lung cancer: results of the Japan Clinical Oncology Group Study 9104. *J Clin Oncol* 2002; 20(14): 3054-60.
- Tan BB, Flaherty KR, Kazerooni EA, et al. The solitary pulmonary nodule. *Chest* 2003; 123: 89s-96s.
- Tanaka K, Akechi T, Okuyama T, et al. Factors correlated with dyspnea in advanced lung cancer patients: organic causes and what else? *J Pain Symptom Manage* 2002; 23(6): 490-500.
- Toloza EM, Harpole L, Detterbeck F, McCrory DC. Invasive staging of non-small cell lung cancer: a review of the current evidence. *Chest* 2003; 123: 157S-166S.
- Van Tinteren H, Hoekstra OS, Smit EF, et al. Effectiveness of positron emission tomography in the preoperative assessment of patients with suspected non-small-cell lung cancer: the PLUS multicentre randomised trial. *Lancet* 2002; 359: 1388-93.
- Walsh GL, Morice RC, Putnam JB. Resection of lung cancer is justified in high-risk patients selected by oxygen consumption. *Ann Thorac Surg* 1994; 58: 704-08.
- Warde P, Payne D. Does thoracic irradiation improve survival and local control in limited-stage small-cell carcinoma of the lung? A meta-analysis. *J Clin Oncol* 1992; 10: 890-5.
- Wolstenholme JL, Whynes DK. The hospital costs of treating lung cancer in the United Kingdom. *British J Cancer* 1999; 80: 215-8.
- World Health Organization. Cancer Pain relieve and palliative care: report of a WHO Expert Committee. 3rd edition Geneva, 1996.
- Zanetti R, Gafà L, Pannelli F, Conti E, Rosso S. (eds), *Il Cancro in Italia. I dati di Incidenza dei Registri Tumori. Volume secondo: 1993-1998.* Il Pensiero Scientifico Editore, Roma, 2002.