



PIANO DI RETE REGIONALE PER LA GESTIONE DEL TUMORE MALIGNO DEL POLMONE NEL LAZIO

2025

Prima edizione	DCA 419/2015" Rete assistenziale tumore del polmone nel Lazio"
Revisione	2025

PREMESSA

Le linee di indirizzo della Rete Oncologica Regionale (ROL) del Lazio per il 2023, approvate con la Determinazione n. G01829 del 14 febbraio 2023, mirano a definire un modello organizzativo efficiente e integrato per la gestione dei pazienti oncologici nella regione. Gli obiettivi sono:

- Migliorare la qualità e l'efficacia dell'assistenza oncologica;
- Garantire l'equità di accesso alle cure;
- Promuovere la prevenzione e la diagnosi precoce;
- Ottimizzare i percorsi di cura e l'integrazione tra i diversi livelli assistenziali;
- Definire e successivamente implementare modelli organizzativi di rete per l'attuazione dei PDTA;

I PDTA e piani di rete sono considerati strumenti fondamentali per garantire un'assistenza oncologica omogenea nel territorio regionale e di qualità. Definiscono il percorso assistenziale del paziente, dalla diagnosi al trattamento e follow-up, con integrazione - laddove appropriato - anche del percorso di prevenzione e di sorveglianza, assicurando la continuità delle cure.

I piani di rete regionali dovranno essere integrati nell'organizzazione della rete, definendo i ruoli e le responsabilità dei diversi professionisti e strutture coinvolte. Essi individuano i Centri di Riferimento e descrivono gli strumenti per la gestione del percorso e della continuità assistenziale, i collegamenti - strutturali e funzionali, e le figure di riferimento.

Nell'ambito dei lavori della ROL sono stati avviati i lavori per la revisione/definizione dei piani di rete per patologia oncologica con la seguente metodologia:

- Individuazione delle patologie oncologiche oggetto di sviluppo del piano sulla base dei dati di incidenza, mortalità, specificità della patologia;
- Individuazione di due professionisti *facilitatori* che supportino le attività regionali relative al gruppo di lavoro multiprofessionale/multidisciplinare redazionale e che definiscano l'agenda dei lavori;
- Sviluppo della proposta di piano di rete;
- Revisione da parte dei componenti dei gruppi multidisciplinari regionali e da referee esterni.
- Condivisione con il Coordinamento strategico regionale per l'approvazione del Piano di rete.

Si rinvia al documento "Collegamenti fra i nodi della Rete Oncologica della regione Lazio (ROL) e Operatività Punto Oncologico di Accesso e di Continuità di Cura (PACO)" che fornisce le linee operative utili per la razionalizzazione dei collegamenti tra i nodi della rete e tra ospedale e territorio. La Rete Oncologica Regionale (ROL) del Lazio si impegna a garantire un accesso rapido ed efficace ai percorsi di diagnosi e cura per i pazienti oncologici, bilanciando l'accesso ai Centri di Riferimento Ospedalieri (CRO) con la gestione delle cure in prossimità, attraverso l'istituzione dei Punti di accesso e continuità delle cure in oncologia (PACO) presso ogni ASL e CRO, la definizione di gruppi multidisciplinari per sede tumorale, la collaborazione tra CRO e ASL per la continuità terapeutica del paziente.

La riorganizzazione della Rete Oncologica Regionale, nelle diverse fasi del percorso, deve tener conto della più ampia reingegnerizzazione dei processi relativi alla continuità delle cure tra diversi setting assistenziali. Il PNRR Missione 6 ed il DM 77/2022, recepiti con la DGR 643/2022, include prioritariamente il rafforzamento dell'assistenza distrettuale e delle cure intermedie, ovvero l'implementazione di processi di presa in carico e di integrazione socio-sanitaria che riducano la complessità clinica e organizzativa, migliorino le prestazioni erogate sul territorio anche grazie al potenziamento e alla creazione di strutture e presidi territoriali.

Si inserisce in tale contesto il modello di Transitional Care, riferito ad un approccio assistenziale che faciliti la continuità delle cure tra diversi setting, garantendo che i pazienti ricevano cure appropriate e coordinate durante le transizioni. Le Linee di Indirizzo Operativo per l'attività della Centrale Operativa Territoriale (COT) rappresentano il riferimento per i percorsi di continuità assistenziale dal ricovero ospedaliero in acuzie alle aree di post acuzie, delle cure intermedie e

della salute mentale^{1 2}. Successivamente all'implementazione del modello a partire dal ricovero ospedaliero si prevede l'attivazione dei servizi territoriali e intermedi-ospedalieri tramite COT anche direttamente dai medici di medicina generale e pediatri di libera scelta e dagli altri servizi territoriali (Specialistica Ambulatoriale, CdC, PUA). Sono inoltre stati approvati gli atti regionali inerenti al *Modello organizzativo per Le Cure Palliative Simultanee*³ e *Modello organizzativo per Le Cure palliative ospedaliere*⁴.

Strumenti di supporto alle attività di connessione tra i nodi della rete, in fase di implementazione sono:

- La piattaforma SINFONIA in uso attualmente in regione Campania, che permetterà ai medici/specialisti/MMG di segnalare un sospetto diagnostico ai centri dotati di gruppo multidisciplinare, anche per il tramite del PACO al fine di una tempestiva presa in carico;
- Il potenziamento dei servizi di telemedicina previsti nell'ambito della Missione 6 del PNRR, tra i quali l'estensione ai reparti della piattaforma ADVICE di teleconsulto, attualmente in uso nelle strutture dell'emergenza e l'avvio della Infrastruttura Regionale di Telemedicina, da utilizzare per aumentare la disponibilità di televisite di controllo per il follow-up dei pazienti;
- La completa implementazione del Fascicolo Sanitario Elettronico (FSE).

La Rete Oncologica Regionale (ROL) del Lazio si impegna a garantire un accesso rapido ed efficace ai percorsi di diagnosi e cura per i pazienti oncologici, bilanciando l'accesso ai Centri di Riferimento Ospedalieri (CRO) con la gestione delle cure in prossimità, attraverso l'istituzione dei Punti di accesso e continuità delle cure in oncologia (PACO) presso ogni ASL e CRO, la definizione di gruppi multidisciplinari per sede tumorale, la collaborazione tra CRO e ASL per la continuità terapeutica del paziente.

Il documento è articolato in due sezioni, una dedicata alla descrizione della rete regionale ed una alle linee di indirizzo per la definizione del percorso assistenziale.

Per ciascuna fase del percorso sono state sviluppate tabelle di attività che definiscono aspetti organizzativi relativi ai seguenti elementi: Criteri di accesso; Chi fa; Come; Dove; Criteri di uscita; Raccomandazioni; Documenti/strumenti di riferimento.

In Appendice sono presenti elementi di approfondimento.

In Appendice 3 viene riportato un contributo delle associazioni sui diritti del malato non solo relativi al sistema sanitario ma anche su aspetti legati al lavoro, all'invalidità e altri aspetti sociali.

Obiettivo del documento è l'individuazione dei criteri minimi di un percorso – inteso come adeguata sequenza assistenziale del cittadino/paziente nell'ambito del servizio sanitario – per la gestione del tumore del polmone, fruibile dagli operatori regionali coinvolti nella organizzazione e gestione di tali condizioni. Le ASL e le strutture del SSR che sono coinvolte nel percorso devono garantirne i criteri individuati nel presente documento, ognuno per il suo ruolo nella rete.

L'implementazione del percorso clinico-organizzativo all'interno della Rete potrà contribuire alla uniformità dell'assistenza sul territorio regionale e alla facilitazione del processo di integrazione tra i servizi.

Il documento punta, inoltre, alla valorizzazione dell'approccio multiprofessionale e multidisciplinare dell'assistenza, ponendosi l'obiettivo di promuovere la stretta collaborazione degli operatori coinvolti, valorizzando la partecipazione delle Associazioni di Volontariato.

¹ Deliberazione 17 luglio 2025, n. 621 Approvazione delle Linee di indirizzo finalizzate al miglioramento della Governance per gli aspetti organizzativi e gestionali delle Centrali Operative della Regione Lazio. Implementazione dei processi di Transitional Care.

² Determinazione 8 gennaio 2025, n. G00128 "Piano Nazionale di Ripresa e Resilienza -M6C1 1.2.2.1 Centrali Operative Territoriali - Approvazione dei documenti descrittivi dei flussi operativi e relativi flow chart dei processi regionali del Piattaforma informatica - Transitional Care"

³ Determinazione 7 novembre 2025, n. G14720. Approvazione del documento tecnico "Modello organizzativo per le Cure Palliative Simultanee".

⁴ Determinazione 11 novembre 2025, n. G14930 Approvazione del documento tecnico "Le Cure Palliative in Ospedale: Inquadramento Strategico e Modelli di Integrazione nella Regione Lazio".

In linea con i principi della medicina basata sull'evidenza, le raccomandazioni di pratica clinica qui descritte, in particolare quelle relative alla terapia farmacologica, devono essere considerate indicative e dinamiche. Sarà cura dei professionisti monitorare e applicare gli aggiornamenti derivanti dalla costante evoluzione delle Linee Guida.

Il presente documento aggiorna il piano di rete del tumore maligno del Polmone, adottato con DCA 419/2015 sulla base delle nuove evidenze e innovazioni, come ad esempio la diagnostica molecolare e le terapie mirate, e della rete assistenziale ospedaliera e territoriale in fare di profonda riorganizzazione.

AMBITO DI APPLICAZIONE

A CHI	Tutti gli operatori coinvolti in processi clinico-assistenziali rivolti alla diagnosi e alla terapia del tumore maligno del polmone.
DOVE	tutte le articolazioni organizzative e tutte le strutture ospedaliere e territoriali coinvolte in processi clinico-assistenziali rivolti alla presa in carico territoriale, alla diagnosi e alla terapia del tumore maligno del polmone e alle successive fasi.
QUANDO	Durante l'erogazione di tutto il processo clinico-assistenziale per la diagnosi e la terapia del tumore maligno del polmone

GRUPPO DI LAVORO

Coordinamento Rete Oncologica Lazio

Sara Farchi, Carmelina Guerrera , Sergio Ribaldi, Arianna Polo, Diego Baiocchi, Silvia Scalmana, Teresa Gamucci, Alessandra Montesi (Regione Lazio); Margherita Ferranti, Luigi Pinnarelli (DEP).

Maria Rita Migliorino	Oncologa
Vittorio Donato	Radioterapista
Erino Angelo Rendina	UOC Chirurgia Toracica - Azienda Ospedaliera Sant'Andrea (Roma)
Giulio Maurizi	UOC Chirurgia Toracica - Azienda Ospedaliera Sant'Andrea (Roma)
Giuseppe Cardillo	UOC Chirurgia Toracica - Azienda Ospedaliera San Camillo Forlanini (Roma)
Maria Teresa Congedo	UOS Diagnostica, inquadramento e follow up delle neoplasie polmonari - Pol. Universitario A. Gemelli IRCCS (Roma)
Sara Ramella	UOC Radioterapia - Policlinico Universitario Campus Bio-Medico (Roma)
Mattia Osti	UOC Radioterapia Oncologica – Pol. Universitario A. Gemelli IRCCS (Roma)
Anna Rita Larici	UOC Radiologia- Pol A. Gemelli IRCCS- Università Cattolica del Sacro Cuore
Andrea Laghi	UOC Radiologia - Policlinico Umberto I - Sapienza Università di Roma
Serena Ricciardi	UOC Pneumologia - Azienda Ospedaliera San Camillo Forlanini (Roma)
Bruno Macciocchi	UOC Medicina ad Indirizzo Pneumologico – PO Cassino (FR)
Oreste Bagni	Dipartimento di Medicina Nucleare – Ospedale Santa Maria Goretti (LT)
Federico Cappuzzo	UOC Oncologia Medica 2 – IRCCS IFO - Regina Elena (Roma)
Emilio Bria	UOC Oncologia Medica - Pol. Universitario A. Gemelli IRCCS (Roma)
Antonio Lugini	UOC Oncologia Medica – AO San Giovanni Addolorata
Silvia Carpano	UOC Oncologia Medica 2 – IRCCS IFO - Regina Elena (Roma)
Sabrina Mariotti	UOSD Oncologia Medica - Policlinico Tor Vergata (Roma)
Daniele Remotti	UOC Anatomia Patologica – Ospedale Santa Rosa (VT)
Raffaele Giusti	UOC Cure Palliative - Azienda Ospedaliera Sant'Andrea (Roma)
Simonetta Buglioni	UOC Patologia Molecolare - IRCCS IFO - Regina Elena (Roma)
Rocco Trisolini	UOC Pneumologia Interventistica - Pol. Universitario A. Gemelli IRCCS (Roma)
Rosario Francesco Grasso	UOC Radiologia Interventistica - Policlinico Universitario Campus Bio-Medico
Maria Grazia di Ascenzo	Salutedonnaonlus.it

REVISORI ESTERNI

Alessandro Morabito	UOC Oncologia Medica Toraco Polmonare - Istituto Nazionale per lo Studio e la Cura dei Tumori “Fondazione Giovanni Pascale”
Umberto Ricardi	Dipartimento di Oncologia - Diagnostica per immagini e radioterapia Università di Torino

ABBREVIAZIONI

CCCN	Comprehensive Cancer Care Network
CEA	CarcinoEmbrionic Antigen (marcatore tumorale)
CHT	Chemioterapia
COT	Centrale Operativa Territoriale
CRO	Centri di Riferimento Ospedalieri
EBUS-TBNA	agoaspirato transbronchiale ecoguidato
EGFR	Recettore del Fattore di Crescita Epidermico
FDG	FluoroDesossiGlucosio (radiofarmaco usato nella PET)
FSE	Fascicolo Sanitario Elettronico
FU	Follow Up
GBD	Global Burden of Disease
ICD-9-CM	International Classification of Diseases, 9th Revision, Clinical Modification
LU	Lung Unit
m.d.c.	Mezzo di Contrasto
MDT	Multidisciplinary Team (Gruppo Multidisciplinare)
MMG	Medico di Medicina Generale
NSCLC	Carcinoma Polmonare Non a Piccole Cellule
OM	Oligometastatico / Oligometastasi
PAC	Percorso Ambulatoriale Complesso
PACO	Punti di Accoglienza e Continuità Oncologica
PASSI	Progressi delle Aziende Sanitarie per la Salute in Italia
PDTA	Percorso Diagnostico Terapeutico Assistenziale
PET-FDG	Tomografia a Emissione di Positroni con FluoroDesossiGlucosio
PET-TC	Tomografia a Emissione di Positroni combinata con TC
PS	Performance Status (stato funzionale del paziente)
RISP	Rete Italiana Screening Polmonare
RM / RMN	Risonanza Magnetica / Risonanza Magnetica Nucleare
ROL	Rete Oncologica della regione Lazio
SCLC	Small Cell Lung Cancer (Carcinoma Polmonare a Piccole Cellule)
SPS	Scuole che Promuovono Salute
SSN	Servizio Sanitario Nazionale
TC	Tomografia Computerizzata
TNM	Tumor, Node, Metastasis (classificazione oncologica internazionale)
WHP	Workplace Health Promotion

Sommario

PREMESSA	2
CENNI DI EPIDEMIOLOGIA	8
PREVENZIONE PRIMARIA	8
PREVENZIONE SECONDARIA	9
RETE PER LA PREVENZIONE E GESTIONE DEL TUMORE DEL POLMONE	11
LUNG UNIT di I livello	11
LUNG UNIT di II livello	11
INDICAZIONI PER L'IMPLEMENTAZIONE E IL MONITORAGGIO DELLA RETE	14
COORDINAMENTO DI RETE	14
INDICATORI PER IL MONITORAGGIO	15
FORMAZIONE/INFORMAZIONE	16
COINVOLGIMENTO E PARTECIPAZIONE DEI CITTADINI E ASSOCIAZIONI DI VOLONTARIATO	16
LINEE DI INDIRIZZO PER LA DEFINIZIONE DEL PERCORSO ASSISTENZIALE	17
FASE DIAGNOSTICO-STADIATIVA	17
FASE DECISIONALE/TERAPEUTICA– STADIO I NSCLC	19
FASE DECISIONALE/TERAPEUTICA– STADIO II NSCLC	20
FASE TERAPIA STADIO III: MALATTIA LOCALMENTE AVANZATA NEL NSCLC	20
FASE TERAPIA MALATTIA LIMITATA NEL SCLC	21
FASE TERAPIA STADIO IV: MALATTIA OLIGOMETASTATICA NSCLC*	21
FOLLOW UP DEL PAZIENTE OPERATO	23
FASE TERAPIA: MALATTIA METASTATICA NEL NSCLC	24
FASE TERAPIA: MALATTIA METASTATICA NEL SCLC	25
FASE TERAPIA: RIPRESA DI MALATTIA (SECONDE LINEE) nel NSCLC E SCLC	26
APPENDICI	27
APPENDICE 1 -IL PERCORSO DIAGNOSTICO-STADIATIVO	28
APPENDICE 2 -TRATTAMENTI	35
APPENDICE 3 - DIRITTI DEL MALATO CON TUMORE E DEI CAREGIVER ONCOLOGICI	44

CENNI DI EPIDEMIOLOGIA

Nel 2024, il tumore polmonare rappresenta in Italia la seconda neoplasia più frequente negli uomini (circa 31.900 nuovi casi) e la terza nelle donne (circa 12.900 nuovi casi). Nel 2022 è stato la prima causa di morte per cancro negli uomini giovani adulti e la seconda nelle donne, con circa 23.600 decessi totali per tumore polmonare negli uomini e 12.100 decessi totali nelle donne. La sopravvivenza a 5 anni dei pazienti affetti da questa patologia è notevolmente influenzata dallo stadio di malattia al momento della diagnosi, nonostante i notevoli passi avanti fatti nell'ambito delle terapie oncologiche specifiche negli ultimi anni. Nel 2024 sono 108.900 le persone vive con una diagnosi di tumore del polmone, di cui circa 63.900 uomini e 45.000 donne.⁵

Nel 2023 nella Regione Lazio si osservano 3.248 casi incidenti di tumore della trachea, dei bronchi o dei polmoni, corrispondenti ad un tasso standardizzato di 48,4 per 100.000 residenti. Dal punto di vista geografico si osservano tassi statisticamente più elevanti nella ASL Roma 5, mentre tassi statisticamente più bassi nella ASL di Frosinone.⁶

Inoltre, nel 2024, nel Lazio si osservano 2248 ricoveri con diagnosi principale o secondaria di tumore del polmone primitivo o secondario (codici ICD-9-CM nel ricovero: 162.2, 162.3, 162.4, 162.5, 162.8, 162.9, 197.0) e intervento principale o secondario di lobectomia o asportazione del polmone (codici ICD-9-CM nel ricovero: 32.4, 32.5, 32.9, 32.6, 32.3, 32.29). La mortalità a 30 giorni dal medesimo intervento chirurgico è pari allo 0,5%.⁷

I dati del sistema di sorveglianza PASSI (Progressi delle Aziende Sanitarie per la Salute in Italia) relativi al biennio 2023-2024 indicano che nel Lazio il 25,3% degli adulti tra i 18 e i 69 anni è fumatore. Il 18,6% risulta invece essere ex fumatore, mentre il 56,1% non ha mai fumato. L'abitudine al fumo è più comune tra gli uomini rispetto alle donne (rispettivamente 28% e 20%), nelle persone con meno di 50 anni, in coloro che hanno un livello di istruzione medio e tra quelli che riferiscono gravi difficoltà economiche (36%).⁸

Nel 2016 Di Cicco ha evidenziato come i fumatori muoiono in media 10 anni prima rispetto ai non fumatori e che smettere di fumare a 50 anni riduce questa differenza di 5 anni. Il guadagno in termini di aspettativa di vita è maggiore per i forti fumatori rispetto ai fumatori leggeri.⁹

Di seguito vengono illustrati in sintesi i progetti di prevenzione primaria, in particolare gli interventi volti alla cessazione dell'abitudine al fumo di sigaretta, ed il progetto sperimentale RISP per l'avvio dello screening oncologico.

PREVENZIONE PRIMARIA

Per ridurre in modo efficace l'incidenza del cancro ai polmoni, è fondamentale intraprendere azioni su più fronti, come potenziare il controllo dell'inquinamento ambientale e sui luoghi di lavoro, rafforzare le politiche di limitazione del tabacco e promuovere programmi di prevenzione, al fine di sensibilizzare la società sui rischi associati al fumo di sigaretta. Infatti, il fumo di sigaretta rappresenta il fattore di rischio più rilevante del tumore polmonare ed incide nell'85-90% dei casi con un rischio che aumenta proporzionalmente al numero di sigarette fumate ed alla durata del fumo¹.

La dipendenza da fumo di tabacco e da nicotina rappresenta un serio problema per la salute pubblica essendo uno dei maggiori fattori di rischio nello sviluppo di patologie neoplastiche, cardiovascolari e respiratorie (WHO, 2023a).

Secondo i dati dell'Organizzazione Mondiale della Sanità (World Health Organization, WHO) il fumo di tabacco rappresenta una delle principali cause prevenibili di malattia e morte prematura in tutto il mondo (WHO, 2023b). La WHO calcola che più di 8 milioni di persone perdono la vita ogni anno per i danni da tabagismo. A questi si aggiungono 1,2 milioni di non fumatori esposti al fumo passivo (WHO, 2023a; GBD 2019).

Le evidenze indicano chiaramente che è indispensabile offrire ai forti fumatori percorsi per smettere di fumare attraverso la massima integrazione sul territorio. L'approccio alla cessazione del fumo è complesso e la motivazione dovrebbe andare oltre la problematica oncologica, comprendendo quella cardiaca, vascolare, polmonare, secondi tumori e maggiore incidenza di complicanze correlate ad altre patologie come il diabete.

⁵ Associazione Italiana Oncologia Medica (AIOM). I numeri del cancro in Italia. 2024

⁶ <https://www.opensalutelazio.it/salute/>

⁷ <https://www.dep.lazio.it/preval2025/>

⁸ <https://www.epicentro.iss.it/passi/dati/fumo>

⁹ Di Cicco ME, Ragazzo V, Jacinto T. Mortality in relation to smoking: the British Doctors Study. *Breathe* (Sheff). 2016 Sep;12(3):275-276.

Nel Lazio, la L.R. n. 10 del 27 Luglio 2016 “Interventi di lotta al tabagismo per la tutela della salute e dell'ambiente”, in conformità al principio costituzionale del diritto alla tutela della salute e nel rispetto dei principi fondamentali della normativa statale vigente in materia, detta disposizioni in materia di fumo, con lo scopo di ridurre ulteriormente i danni per la salute derivanti dal fumo di tabacco attivo e passivo, nonché di perseguire i seguenti obiettivi specifici:

- a) diminuire il numero di fumatori attivi nel Lazio;
- b) diminuire il numero di persone esposte ad inalazione di fumo passivo;
- c) ridurre l'impatto ambientale causato dagli scarti del fumo di tabacco

In linea con le indicazioni nazionali, il Piano Regionale della Prevenzione 2021-2025 (DGR n. 970/2021) prevede, in tutte le ASL del Lazio, programmi e azioni specifiche per la prevenzione e il contrasto dell'abitudine al fumo.

Scuole che Promuovono Salute (SPS)

Il programma promuove un ambiente scolastico favorevole al benessere e all'adozione di stili di vita sani.

Nelle scuole secondarie di primo grado viene realizzata la pratica Unplugged, un intervento evidence-based per la prevenzione dell'uso di tabacco, alcol e sostanze tra gli adolescenti, insieme a progetti di peer education sul tema del fumo, compreso l'utilizzo di sigaretta elettronica e prodotti a tabacco riscaldato.

Informazioni e materiali sono disponibili sul portale della rete regionale:

<https://www.spsretelazio.it>

Luoghi di lavoro che Promuovono Salute (WHP)

Il programma regionale “Workplace Health Promotion” sostiene le aziende pubbliche e private che adottano politiche aziendali di promozione della salute, comprese iniziative specifiche per la prevenzione e il contrasto dell'abitudine al fumo.

Informazioni sulla rete regionale sono disponibili al link:

<https://www.regione.lazio.it/imprese/lavoro/luoghi-lavoro-promuovono-salute-rete-lazio-whp>

Campagne di comunicazione e informazione

Sono realizzate campagne mirate per sensibilizzare la popolazione sui danni del fumo attivo e passivo, con particolare attenzione ai gruppi vulnerabili o maggiormente a rischio, come i giovani e le donne in gravidanza.

Centri Antifumo

È previsto il potenziamento della rete regionale dei Centri Antifumo, che offrono percorsi di sostegno alla disassuefazione dal tabacco.

L'elenco aggiornato a maggio 2024 è disponibile sul sito:

<https://www.salutelazio.it/centri-antifumo>

PREVENZIONE SECONDARIA

Rete Italiana Screening Polmonare (RISP)

L'attuazione di uno screening efficace consentirebbe l'effettuazione di una diagnosi precoce, aumentando la possibilità di ricorrere ad un trattamento chirurgico meno invasivo e radicale con notevole impatto sulla sopravvivenza e sui costi sanitari

Nell'ambito dello screening per il tumore del polmone riveste una particolare importanza la definizione di criteri di accesso e nelle esperienze effettuate si sono utilizzate le classi di rischio (età, n. di sigarette e tempo di esposizione al fumo).

Va precisato che lo screening non è un'alternativa alla cessazione del fumo che resta un punto cardine della prevenzione del cancro al polmone e la cui necessità dovrebbe essere sottolineata universalmente e portata avanti con campagne anche nelle scuole e con creazione di centri antifumo nelle strutture ospedaliere che al momento ne siano sprovviste. Le raccomandazioni sui danni del fumo devono essere ripetute nel tempo in quanto la sensibilità all'argomento nei soggetti fumatori può modificarsi negli anni e anche chi ha smesso può presentare recidive di tabagismo.

In base alle linee guida AIOM, edizione 2024, lo screening annuale mediante TC torace dovrebbe essere raccomandato in soggetti di età compresa tra i 50 e gli 80 anni, fumatori o ex-fumatori che abbiano fumato almeno 15 sigarette al giorno per più di 25 anni, oppure almeno 10 sigarette al giorno per più di 30 anni, oppure che abbiano smesso di fumare da meno di 10 anni.

La procedura radiologica di elezione per lo screening è la TC torace a bassa dose effettuata annualmente (raccomandazione forte a favore).

Sebbene il numero di sigarette e la durata del fumo siano i fattori prevalenti nel selezionare individui candidati a screening, sarebbe opportuno tener conto di ulteriori fattori ambientali o personali: familiarità per tumori polmonari, patologia polmonare, fumo passivo (attraverso il quale si assumono circa 50 cancerogeni compreso arsenico, benzene e formaldeide), esposizione a sostanze cancerogene (asbesto, radon, cromo, arsenico, berillio, cloruro di vinile, idrocarburi aromatici policiclici, clorometilene) che possono potenziare il loro effetto cancerogeno se associate al fumo di sigaretta.

In Italia, dal 2022 è attiva la Rete Italiana Screening Polmonare (RISP)¹⁰: un progetto di ricerca finanziato dal Ministero della Salute, promosso dall'Istituto Nazionale dei Tumori di Milano, e costituito da 18 centri collocati in 15 diverse regioni, con l'obiettivo di reclutare candidati ad alto rischio. Al RISP partecipa anche l'Istituto Nazionale Tumori Regina Elena IRCSS di Roma.

La Rete Italiana Screening Polmonare ha reclutato 10.865 individui eleggibili per lo screening, in quanto corrispondenti alle seguenti caratteristiche: età compresa tra o 55 e i 75 anni, forti fumatori (ovvero con un consumo medio di 20 sigarette al giorno per 30 anni o di 40 sigarette al giorno per 15 anni) o ex-fumatori che hanno smesso da meno di 15 anni. Delle persone eleggibili, 9.131 sono state sottoposte a TC torace a basso dosaggio. Il protocollo ha previsto un programma di disassuefazione dal fumo e il coinvolgimento di un team multidisciplinare integrato. Tutte le TC sono state lette con un sistema di intelligenza artificiale, al fine di ottenere un'uniformità di lettura e agevolare il lavoro del radiologo. Tali dati sono stati presentati durante l'evento "Il polmone al centro della prevenzione: una realtà italiana", svoltosi presso il Ministero della Salute, il 28 maggio 2024. Il progetto RISP è stato rifinanziato.

Altre iniziative di prevenzione secondaria sono state avviate presso la Fondazione Policlinico Gemelli e l'Azienda Ospedaliera San Camillo-Forlanini.

Istituto Nazionale Tumori Regina Elena IRCSS

L'Istituto Nazionale Tumori Regina Elena IRCSS, nell'ambito del RISP ha reclutato in 2 anni 3.300 candidati eleggibili, grazie a una campagna di comunicazione attuata tramite molteplici canali¹¹.

Questi sono i dati aggiornati del Progetto RISP effettuato c/o l'Istituto Regina Elena: sono stati registrati sulla piattaforma 3373 soggetti (di cui: 1454 eleggibili, 1246 non eleggibili, 454 ritirati + 219 nuovi iscritti).

Di questi 1060 sono stati sottoposti alla prima visita ed effettuato la seconda visita con TC torace a basso dosaggio. La TAC di follow-up ad 1 anno è stata fatta in 362 pazienti.

In questi 2 anni sono stati diagnosticati 11 casi di Tumori maligni, 1 tumore neuroendocrino del pancreas, 2 Timomi e 2 tumori benigni.

Fondazione Policlinico Universitario Agostino Gemelli IRCSS

Dal 2013 al 2024, la Fondazione Policlinico Universitario Agostino Gemelli IRCSS, per iniziativa dell'unità operativa di Radiodiagnostica, ha offerto un programma di screening nell'ambito del percorso clinico-assistenziale del paziente con tumore del polmone¹², arruolando 534 soggetti ad alto rischio, con un totale di 1964 TC a bassa dose (tra baseline e richiami). Sono state identificate 18 neoplasie polmonari (2,9%), di cui 16 in stadio operabile e 2 in stadio localmente avanzato. Dei 18 pazienti, 13 hanno effettuato PET-TC e 5 sono andati direttamente a chirurgia. Nessun falso positivo è stato rilevato.

Azienda Ospedaliera San Camillo di Roma

¹⁰ <https://programmarisp.it/> e DM 8 novembre 2021 Diagnosi precoce del tumore del polmone del contesto della "Rete Italiana Screening Polmonare" (Programma RISP): analisi comparativa di strategie di utilizzo della Tomografia Computerizzata a Basso Dosaggio (LDCT) e promozione di interventi di prevenzione primaria in soggetti ad alto rischio per la medesima patologia]

¹¹ Salce L, Barbato S, Bianchini F, Renna D. Campagna di comunicazione Ifo per la rete italiana screening polmone. *Recenti Prog Med.* 2024 Nov;115(11):568-569. Italian. doi: 10.1701/4365.43606. PMID: 39550667

¹² [<https://www.policlinicogemelli.it/news-eventi/tumore-al-polmone-positivi-i-risultati-dei-primi-3-anni-della-campagna-di-screening-gratuito-mirato-sui-soggetti-a-rischio-promossa-dal-policlinico-a-gemelli/>]

Presso l'Azienda Ospedaliera San Camillo di Roma, nel 2012, è stato condotto un programma di screening per il tumore al polmone (Progetto Cosmos 2), fornendo la possibilità ai pazienti ad alto rischio di effettuare una TC torace a basso dosaggio con valutazione multidisciplinare (chirurgica, radiologica ed oncopneumologica) di eventuali quadri dubbi di nodularità polmonari. Da gennaio 2025 è in atto il programma "Diagnosi precoce del tumore polmonare": l'adesione è su base volontaria attraverso un questionario online sul sito web della Struttura. Tutti i quadri dubbi nell'ambito di una visita pneumologica viene raccolta l'anamnesi e richiesta una Tac a basso dosaggio; vengono inoltre date indicazioni anche sulle modalità di cessazione dell'abitudine tabagica. Anche in questo caso è prevista una valutazione multidisciplinare (chirurgica, radiologica ed oncopneumologica) di eventuali quadri dubbi di nodularità polmonari. Viene offerto anche il servizio antitabagico.

I risultati prodotti dalle esperienze di screening potranno essere elaborati in progetti più strutturati ed ampi sia a livello regionale che nazionale.

RETE PER LA PREVENZIONE E GESTIONE DEL TUMORE DEL POLMONE

Le lung unit di I e II livello rappresentano i nodi della rete per la gestione e, in un futuro, per la prevenzione del tumore del polmone. Fondamentale è inoltre il ruolo del Medico di Medicina Generale nelle diverse fasi del percorso assistenziale.

Il percorso assistenziale del tumore del polmone si realizza in coerenza con quanto previsto per la rete oncologica regionale, che si basa sul modello del Comprehensive Cancer Care Network (CCCN) che prevede una rete di centri oncologici e servizi che collaborano per fornire cure complete e integrate ai pazienti affetti da cancro. In tale contesto risulta rilevante l'attività dei PACO (Punti di Accesso e Continuità delle cure in Oncologia), in fase di attivazione in tutte le ASL, strutture per la facilitazione dell'accesso, orientamento, e supporto alla Continuità assistenziale.

LUNG UNIT di I livello

Le figure professionali che compongono una Lung Unit di I livello sono:

- Radiologia diagnostica
- Radiologia interventistica (anche in collegamento)
- Pneumologia clinica e interventistica (anche in collegamento)
- Oncologia medica
- Chirurgia Toracica (in collegamento)
- Radioterapia oncologica (anche in collegamento)
- Anatomia patologica
- Biologia molecolare (anche in collegamento)
- Terapia del dolore e cure palliative
- Nutrizione clinica
- Counselling psicologico
- Case manager
- Data manager

Gli specialisti coinvolti partecipano stabilmente alla discussione collegiale con cadenza settimanale o in proporzione ai volumi di prestazione della Lung Unit.

La Lung Unit deve assicurare la possibilità di ricovero in posti letto ordinari e/o DH di Oncologia o di posti letto e/o DH di Area medica a gestione oncologica e di prestazioni ambulatoriali (branca 64).

Il Servizio di endoscopia toracica deve essere in grado di effettuare almeno 100 broncoscopie con prelievo/anno.

LUNG UNIT di II livello

È una struttura ospedaliera con posti letto di Chirurgia toracica, pneumologia e di Oncologia medica, un numero di interventi per neoplasia polmonare pari a 150 ± 50 per anno (LG AIOM 2024).

La Lung Unit di II livello deve assicurare la possibilità di ricovero in posti letto ordinari e/o DH di Oncologia o di posti letto di Area medica a gestione oncologica e di prestazioni ambulatoriali (branca 64).

- Radiologia diagnostica e interventistica

- Pneumologia clinica e interventistica
- Oncologia medica
- Chirurgia toracica
- Radioterapia oncologica
- Anatomia patologica
- Medicina nucleare
- Biologia molecolare
- Fisioterapia respiratoria
- Terapia del dolore e cure palliative
- Nutrizione clinica
- Counseling psicologico.
- Data manager
- Case Manager

Gli specialisti coinvolti partecipano stabilmente alla discussione collegiale con cadenza settimanale o in proporzione ai volumi di prestazione della Lung Unit.

Connessione tra Lung Unit I e II livello

Le Lung Unit devono essere in collegamento strutturato tra I e II livello per l'invio dei pazienti che necessitano di prestazioni non presenti nella struttura. Pertanto, la discussione multidisciplinare dei casi presso le LU I livello, secondo le indicazioni del percorso, prevede la partecipazione dei professionisti che sono in collegamento.

Il collegamento strutturato tra la Lung Unit di I Livello e la Lung Unit di II Livello si concretizza attraverso la partecipazione dei professionisti di II Livello.

In particolare, per i casi che presentano dubbi diagnostici, complessità terapeutica o necessità di trattamenti non disponibili in sede (principalmente la chirurgia), la discussione multidisciplinare del MDT di I Livello deve prevedere la partecipazione virtuale o fisica dei professionisti chiave di II Livello.

Per garantire la discussione multidisciplinare e l'invio appropriato dei pazienti che necessitano di prestazioni complesse (ovvero dai centri di I Livello a quelli di II Livello), è essenziale che i professionisti del centro di livello superiore (II Livello) partecipino formalmente alle decisioni dei centri di livello inferiore (I Livello).

Il Case manager dedicato è la figura di ausilio per la presa in carico del paziente, la programmazione del percorso diagnostico terapeutico e la connessione tra lung unit di I e II livello.

Devono essere disponibili opportuni canali di comunicazione (riferimento telefonico e/o email) per contatto da parte del paziente in caso di necessità.

La tabella di seguito identifica i potenziali nodi della rete con alcune note oggetto di monitoraggio nel triennio successivo alla pubblicazione del presente atto.

Le Direzioni Sanitarie delle strutture appartenenti alla Rete dovranno comunicare formalmente la propria conformità ai requisiti previsti dal presente Piano, nel rispetto della normativa vigente in tema di autorizzazione e accreditamento.

Tabella. Lung Unit I e II livello. Regione Lazio

ASL Territoriale	Struttura Ospedaliera	Lung Unit		Intervento chirurgico per TM polmone: volume di ricoveri. 2024	Broncoscopia, Biopsia endoscopica. 2024 (fonti SIAS, SIO)	Biopsia chiusa percutanea del polmone. 2024 (Fonte SIO)	UO oncologia	Pneumologia	UO Chirurgia Toracica	note
		I livello	II livello							
Roma 1	San Filippo Neri	X			264	44	X	X		
	Policlinico A. Gemelli		X	613	2236	100	X	X	X	
	Sant'Andrea		X	657	1172	214	X	X	X	
	Policlinico Umberto I		X	217	918	212	X	X	X	
	San Giovanni - Addolorata	X			376	47	X	X		La UOC di Chirurgia Toracica è prevista nella Delibera di programmazione della rete Ospedaliera (DGR 869/2023)
Roma 2	Sandro Pertini	X			363	23	X	X		
	Campus Biomedico		X	156	549	180	X	X	X	
	Tor Vergata		X	116	685	37	X	X	X	monitoraggio triennale dei volumi di attività chirurgica
	Istituti Fisioterapici Ospitalieri-Regina Elena		X	212	418	74	X	X	X	
Roma 3	San Camillo - Forlanini		X	224	825	59	X	X	X	
Roma 4	Ospedale San Paolo- Civitavecchia	X					X	X*		*Ambulatorio pneumologico presso la UO di Medicina Interna
Roma 5	Ospedale San Giovanni Evangelista-Tivoli	X					X	X		Il coordinamento Oncologico Aziendale della Roma 5 si collega con la Lung Unit del Policlinico Umberto I con meeting multidisciplinare settimanale
Roma 6	Ospedale dei Castelli	X			203	30	X	X		Il coordinamento Oncologico Aziendale della Roma 6 si collega con la Lung Unit dell'AO San Camillo-Forlanini con meeting multidisciplinare settimanale
Viterbo	Ospedale Santa Rosa di Viterbo	X			19	8	X	X*		*UO di medicina interna a indirizzo pneumologico
Rieti	P.O. Unificato Rieti	X			487	9	X	X		
Latina	P.O. Latina Nord	X			259	25	X	X		
Frosinone	Santissima Trinita' di Sora	X			12	2	X	X		

INDICAZIONI PER L'IMPLEMENTAZIONE E IL MONITORAGGIO DELLA RETE

COORDINAMENTO DI RETE

A livello regionale, il Coordinamento della Rete Oncologica effettua il monitoraggio dell'implementazione della rete - anche attraverso processi di "audit e feedback" e "site visit" - come previsto dalle "Linee di indirizzo organizzative per la Rete oncologica regionale ai sensi dell'Accordo Stato Regioni n. 59/CRS del 17 aprile 2019" (det. G01829/2023), con il contributo dei facilitatori del gruppo di lavoro che ha elaborato il presente documento, dei Referenti dei Centri facenti parte della Rete, a referenti dei Coordinamenti territoriali di ASL (ivi inclusi i MMG/PLS) e a un referente delle Associazioni appartenenti alla Cabina di Regia della Sanità partecipata.

L'organizzazione e il monitoraggio dei percorsi a livello locale avvengono attraverso il Coordinamento territoriale delle ASL e i Coordinamenti delle strutture sede di Centro di Riferimento Ospedaliero (CRO) - in questa rete individuate nelle Lung Unit, operanti in collegamento fra loro. Ciascuna ASL e CRO individua il Referente del Piano per il tumore del polmone per l'attuazione di quanto previsto nel presente documento.

Ciascuna ASL deve organizzare nel suo territorio almeno una Lung Unit di I livello con i requisiti sopra riportati, finalizzato alla presa in carico del paziente. Deve inoltre identificare una lung unit di II livello con cui collegarsi. È importante che la collaborazione tra LU di I e di II livello sia efficace anche per prestazioni non disponibili presso la LU di I livello, e che a tale scopo vengano definiti percorsi strutturati per l'invio del paziente e percorsi interni della LU di II livello anche per eventuali necessità di ricovero.

Il Coordinamento locale svolge le funzioni dettagliate nella Det. G01829/2023 e, in particolare, provvede alla:

- Definizione fabbisogno;
- stesura della rete assistenziale aziendale, in linea con il presente documento di indirizzo, comprendendo tutte le strutture di rete - incluse le extraaziendali;
- implementazione della rete, con strutturazione dei collegamenti ed organizzazione del percorso, anche attraverso la definizione delle agende ambulatoriali.
- monitoraggio della rete, anche attraverso gli indicatori definiti nel presente documento di indirizzo. A tale scopo le Aziende dovranno definire/implementare opportuni strumenti per il calcolo degli indicatori.

Predisposizione delle agende per la prenotazione degli accertamenti

In linea con la normativa nazionale e regionale, è necessario garantire un accesso equo e appropriato ai percorsi diagnostico-terapeutico-assistenziali (PDTA) attraverso agende dedicate. La gestione di tali agende può essere effettuata direttamente dallo specialista di riferimento o dalla struttura appositamente dedicata della ASL di appartenenza. Per l'implementazione locale, i Coordinamenti Oncologici Aziendali si avvarranno di quanto descritto nel presente documento, che mira a rispettare le tempistiche e gli standard di qualità.

Il capitolo riguardante le LINEE DI INDIRIZZO PER LA DEFINIZIONE DEL PERCORSO ASSISTENZIALE, più avanti, descrive le attività e prestazioni per le quali devono essere programmate tali agende.

La Regione individuerà, nell'ambito del presente percorso, prestazioni - cosiddette "traccianti" - con la finalità di avviare il paziente alla rete e di rendere possibile il monitoraggio del percorso. Alla prestazione tracciante corrisponderà una specifica agenda che sarà disponibile solo nelle strutture identificate nel presente documento. Successivamente, una volta che il paziente è preso in carico dalla rete, questo proseguirà il percorso attraverso la prenotazione delle prestazioni nelle agende di continuità che saranno visibili al ReCUP ma prenotabili dalle strutture stesse.

Telemedicina

Oggi gli strumenti di telemedicina a disposizione a livello regionale rappresentano una grande opportunità per collegare funzionalmente i professionisti sanitari dei Centri Diagnosi, Centri di Trattamento, PACO e COT.

I servizi di TM a disposizione per i professionisti sono il teleconsulto e la teleconsulenza medico-sanitaria, da effettuare secondo le linee di indirizzo operative regionali, ed utilizzando i sistemi a disposizione a livello aziendale, oppure ADVICE e SINFONIA regionali secondo i casi d'uso.

Oltre a ciò, è possibile utilizzare un ulteriore servizio di TM, la televisita, per il controllo di pazienti affetti da patologie croniche o che richiedano una rivalutazione di un quadro clinico già noto.

La televisita, effettuata mediante gli applicativi a disposizione a livello aziendale oppure tramite la IRT, sarà prescritta mediante lo specifico codice CUR dallo specialista che erogherà la prestazione, e prenotata in agende di televisita di *follow up* aziendali.

INDICATORI PER IL MONITORAGGIO

La tabella seguente mostra gli indicatori di monitoraggio della rete.

Indicatore (Tipo)	Standard di Riferimento	Livello	Obiettivo Clinico
Percentuale di nuovi casi di tumore del polmone discussi in MDT	Target: $\geq 80\%$	locale	Garantire la presa in carico multidisciplinare e la corretta pianificazione terapeutica.
Conclusione del percorso diagnostico-stadiativo (incluso esame istologico ed eventuale immunohistochimica, escluso il profiling molecolare)	Target: Entro 30 giorni dalla prima visita specialistica	locale	Velocizzare la conferma diagnostica essenziale per la pianificazione successiva.
Tempo intercorso tra la diagnosi e l'inizio del primo trattamento chirurgico, radioterapico o farmacologico	Target: Entro 30 giorni	regionale	Ridurre i ritardi diagnostico-terapeutici che influiscono sulla prognosi.
Mortalità a 30 giorni dall'intervento chirurgico per tumore del polmone	Target: $< 3\%$	regionale	Valutare la sicurezza e la qualità dell'assistenza chirurgica
Numero di interventi chirurgici di chirurgia maggiore toracica per centro	Target: $\geq 150 \pm 50$	regionale	La centralizzazione in centri ad alto volume è correlata a migliori esiti.
Percentuale di pazienti con tumore del polmone metastatico che ricevono trattamenti antitumorali palliativi (chemioterapia o radioterapia) negli ultimi 30 giorni di vita	Target: $< 10\%$	regionale	Valutare l'appropriatezza delle cure di fine vita e la tempestiva presa in carico palliativa/hospice (indicatore di qualità assistenziale e di buona integrazione ospedale-territorio).

FORMAZIONE/INFORMAZIONE

La formazione/informazione riveste un ruolo fondamentale nella realizzazione di quanto previsto principalmente sotto i seguenti aspetti:

- Formazione del personale coinvolto nella rete, con particolare riferimento all'architettura generale della rete e all'implementazione capillare dei percorsi;
- Appropriatezza di accesso alla rete e di percorso – ad esempio, definizione dei segni e sintomi per il sospetto diagnostico;
- Realizzazione e/o aggiornamento di strumenti di comunicazione regionale e aziendali, per operatori e per pazienti, con la rappresentazione del percorso e delle strutture coinvolte, da aggiornare periodicamente.

COINVOLGIMENTO E PARTECIPAZIONE DEI CITTADINI E ASSOCIAZIONI DI VOLONTARIATO

Le Associazioni di volontariato in oncologia rappresentano un interlocutore privilegiato già dalle fasi progettuali e organizzative degli interventi; il loro coinvolgimento, infatti, contribuisce a migliorare la qualità dei servizi sanitari. La partecipazione delle associazioni alla *governance* sanitaria può esprimersi attraverso l'attivismo civico volto a tutelare i diritti dei cittadini e promuoverne l'*empowerment* o un diretto coinvolgimento istituzionale.

Il coinvolgimento delle associazioni di pazienti nei Percorsi Diagnostico Terapeutici Assistenziali (PDTA) in oncologia è regolamentato da diverse atti normativi, in primis, i seguenti atti approvati in sede di Conferenza Stato-Regioni: nel 2019 con le Linee guida per la Rete oncologica che definiscono il ruolo delle associazioni di volontariato e di pazienti nelle Reti oncologiche; nel 2023 con i Requisiti essenziali per la valutazione delle performance delle Reti oncologiche ove è previsto che tra i criteri per valutare le performance delle Reti oncologiche debba essere incluso quello relativo al coinvolgimento delle associazioni di pazienti; sempre nel 2023 con Il ruolo delle Associazioni di volontariato, di malati e di attivismo civico nelle Reti oncologiche ove è definito il contributo delle associazioni di pazienti nei processi decisionali e nella gestione delle Reti oncologiche. Un riferimento importante, poi, è la previsione normativa contenuta nella legge di bilancio per il 2025 (legge 30 dicembre 2024, n. 207, art.1 commi da 293 a 297), che introduce criteri per la partecipazione delle organizzazioni di pazienti ai processi decisionali in materia di salute.

Le associazioni sono le prime ad intercettare i bisogni inespressi dei malati e favorire iniziative per rispondervi; viene riconosciuto, inoltre, un importante contributo nell'ambito della relazione di aiuto e supporto alle diverse aree di intervento presenti nella rete oncologica così come alle campagne di comunicazione, dalla prevenzione alla rimozione degli ostacoli alla cura in tutte le fasi.

Nello specifico vengono riconosciute alle organizzazioni di volontariato un ruolo rilevante nelle attività di informazione, formazione, assistenza, sussidiarietà, supporto, valutazione della qualità delle strutture e dei percorsi, *advocacy* e azioni di *lobbying*.

Sui siti istituzionali dei centri di cura dovrà essere data indicazione delle associazioni pazienti e di volontariato oncologico che vi prestano servizio, con la pubblicazione dei riferimenti per entrare in contatto con dette associazioni.

Le attività svolte dai volontari a titolo assolutamente gratuito hanno lo scopo di supportare le pazienti durante il loro percorso nelle varie fasi della malattia, dal momento della diagnosi al follow up, nonché di sostenere i loro familiari e caregiver.

LINEE DI INDIRIZZO PER LA DEFINIZIONE DEL PERCORSO ASSISTENZIALE

FASE DIAGNOSTICO-STADIATIVA

Attività	Visite ed esami diagnostici finalizzati alla conferma del sospetto clinico-strumentale di tumore polmonare, alla definizione istologica e stadiativa, e al profiling molecolare quando indicato.
Criteri di accesso	Persona con sospetto clinico-strumentale di neoplasia polmonare
Chi fa	I componenti della Lung Unit I livello coinvolti nel percorso diagnostico-stadiativo. Per prestazioni non garantite, riferimento ad un Lung Unit di II livello.
Come	MMG o altro specialista richiede per paziente con sospetta neoplasia polmonare visita pneumologica, oncologica o di chirurgia toracica, in classe di priorità breve (B). La prestazione è prenotata in agenda ReCUP dedicata. Se il sospetto è confermato, lo specialista attiva le prestazioni diagnostico-stadiative indicate, con prenotazione da parte della struttura tramite l'ausilio di specifiche agende dedicate.
Dove	LU di I o II livello
In quanto tempo	Visita pneumologica, oncologica o di chirurgia toracica entro 10 giorni. Conclusione del percorso diagnostico-stadiativo (incluso esame istologico ed eventuale immunoistochimica, escluso il profiling molecolare) entro 30 gg dalla visita specialistica. Eventuale profiling molecolare entro 15 giorni lavorativi dalla ricezione del campione
Criteri di uscita	Negatività degli accertamenti Positività degli accertamenti
Raccomandazioni	Per approfondimenti vedi in appendice la sezione "IL PERCORSO DIAGNOSTICO-STADIATIVO" - Lo specialista che accerta la malignità della lesione è tenuto a redigere i documenti per il rilascio dell'esenzione per patologia (cod. 048) - Per i pazienti anziani e fragili vedere approfondimento in Appendice Successivamente all'emanazione del presente documento verrà definita la prestazione "tracciante" di ingresso al percorso (vedi anche paragrafo "Predisposizione delle agende per la prenotazione degli accertamenti")

La persona con sospetto clinico-strumentale (RX torace e/o TC torace) di neoplasia polmonare va inviata, dal suo MMG oppure dallo specialista territoriale o ospedaliero, alla Lung Unit di 1 o 2 livello geograficamente più vicina alla residenza del Paziente, che costituisce la porta di ingresso nel percorso assistenziale (eventualmente per il tramite della funzione di ascolto prevista per il PACO).

L'accesso al percorso avviene con impegnativa del MMG o specialista-con priorità breve (B), con dicitura di Prima visita pneumologica, oncologica o di chirurgia toracica, e nel campo «quesito diagnostico» il codice ICD9-CM corrispondente al sospetto diagnostico.

La visita viene effettuata presso l'ambulatorio specialistico attivato nella singola Lung Unit, identificata quale punto di accesso del percorso.

Nella Lung Unit verrà dunque effettuata la presa in carico, con l'ausilio del Case Manager dedicato, per la programmazione degli esami di completamento della diagnosi e stadiazione. Sarà possibile effettuare: TC Torace (senza m.d.c.), TC Encefalo+ Torace + Addome (con m.d.c.), RM Cranio con m.d.c (indicate negli stadi II-IV), TC Collo (quando indicata), PET-TC (quando indicata), la broncoscopia con biopsia o biopsia trans-toracica con esame cito-istologico ed eventuale profiling molecolare. In considerazione della diversa strategia terapeutica da impiegare in funzione delle caratteristiche biologiche della neoplasia metastatica, si raccomanda sempre l'acquisizione di una quantità di tessuto sufficiente ad effettuare eventuali indagini immunoistochimiche e molecolari.

La conclusione del percorso diagnostico-stadiativo, che include l'esame istologico con eventuale immunoistochimica ed il profiling molecolare, va garantita entro 30 gg dalla visita specialistica- (per approfondimenti v. Appendice «Il percorso diagnostico-stadiativo»)

In alcuni casi, ai fini dell'effettuazione di specifici accertamenti diagnostici (a volte non disponibili nella struttura che ha in carico il Paziente) per diagnosi complesse o di una accurata stadiazione, può rendersi necessario il confronto dei professionisti della Lung Unit di I livello con la Lung Unit di II livello.

Completato l'iter diagnostico-stadiativo, il caso deve essere discusso nel corso della riunione collegiale che vede coinvolti i componenti della Lung Unit anche in collegamento.

In particolare, i casi in Stadio I (casi selezionati) -II-III e gli stadi IV A oligometastatici devono essere discussi nella riunione collegiale che vede coinvolti i componenti della Lung Unit in presenza ed in collegamento (*v. le relative Tabelle di attività*).

Nel corso della riunione multidisciplinare, si discute il caso clinico e si decide per l'eventuale necessità di ulteriori approfondimenti diagnostici, oppure si programma l'iter terapeutico. La riunione multidisciplinare può essere effettuata in presenza o mediante teleconsulto.

Per i pazienti in fase metastatica, ad accertamento diagnostico avvenuto (incluse le analisi molecolari nei tempi previsti), accanto alla valutazione di interventi attivi, va contestualmente attivato un programma per la presa in carico globale della persona e di controllo della sintomatologia associata (dispnea, dolore, emottisi ecc.), in considerazione del miglioramento della sopravvivenza nei pazienti in stadio IV sintomatici che iniziano precocemente un percorso di cure palliative associato alle cure attive ("simultaneous care") a partire dalla diagnosi. La decisione di eseguire trattamenti locali palliativi (radioterapia, interventi di chirurgia ortopedica, interventi di chirurgia toracica) sarà valutata dal team multidisciplinare della Lung Unit per ogni singolo caso.

Il gruppo multidisciplinare produce una relazione scritta "consulto multidisciplinare patologia polmonare" a firma congiunta degli specialisti coinvolti nel programma terapeutico relativo al Percorso del paziente, in cui sono anche definiti l'Unità operativa che prenderà in carico il paziente, il tipo di intervento proposto e le relative terapie previste e/o raccomandate. Copia della relazione verrà consegnata al paziente al momento di condivisione con il Paziente delle scelte terapeutiche e viene inserita nella cartella clinica del paziente, qualora presente.

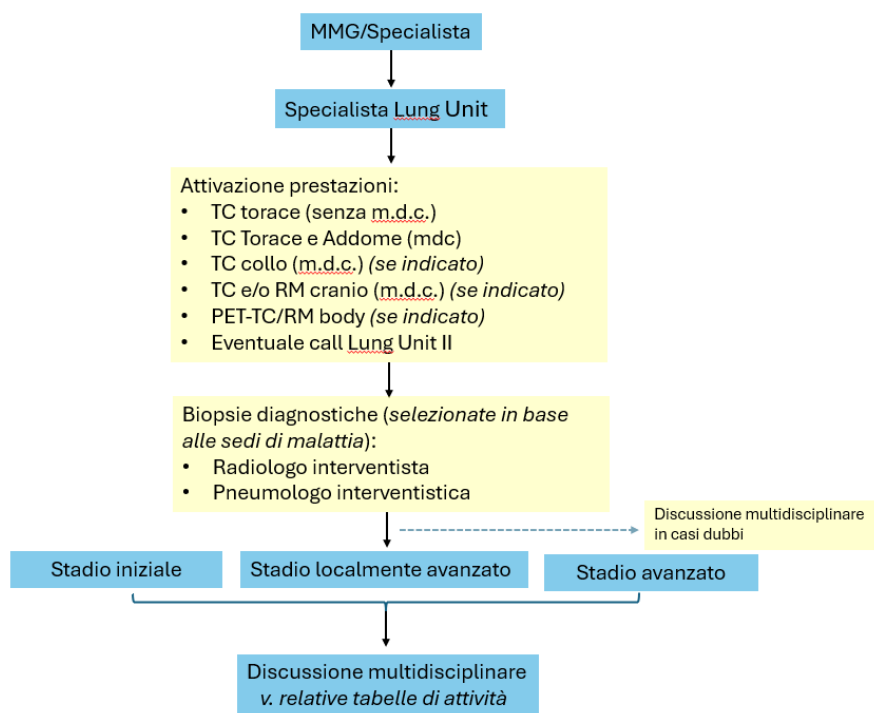
Una volta individuata la strategia terapeutica, il team - tramite l'ausilio del case manager - si occupa della programmazione del percorso, a partire dalla prenotazione della visita con lo specialista coinvolto in prima linea: oncologo, radioterapista o chirurgo toracico, che condividerà con il Paziente la strategia terapeutica.

Si raccomanda di prestare la dovuta attenzione ai momenti del percorso relativi alla comunicazione della diagnosi e alla condivisione del percorso con il paziente. In particolare, devono essere fornite alla persona malata di tumore informazioni mediche che spieghino il tipo di malattia diagnosticata, gli accertamenti e gli esami richiesti; le opzioni terapeutiche con relativi pro e contro; gli effetti collaterali dei trattamenti e le indicazioni sul modo in cui affrontarli. Inoltre, la comunicazione della diagnosi, delle opzioni di cura ed eventualmente della prognosi, deve essere quanto più semplice, facendo uso di termini comprensibili. Infine, devono essere date indicazioni sulla disponibilità del sostegno psicologico e nutrizionale e su un possibile sostegno socio-assistenziale a tutela della condizione di disabilità oncologica.

Il paziente può chiedere, se lo desidera, che le informazioni sul suo stato di salute siano condivise con altre persone, incluso il medico di fiducia. Inoltre, al paziente devono essere indicati il nome dello specialista (o degli specialisti) e dei collaboratori che lo prendono in carico.

Nella pianificazione del programma terapeutico andranno sempre considerate le co-morbidità, le condizioni cliniche complessive, l'età, nonché le volontà della persona assistita.

Figura. - Percorso assistenziale del paziente con sospetta neoplasia polmonare



FASE DECISIONALE/TERAPEUTICA– STADIO I NSCLC

Attività	Elezione per intervento chirurgico. Radioterapia in caso di paziente giudicato non operabile o per rifiuto del Paziente.
Criteri di accesso	Persone con neoplasia polmonare stadio I
Chi fa	Chirurgo toracico, oncologo, radioterapista
Come	Visita di chirurgia toracica/radioterapica/oncologica In casi selezionati a seconda delle comorbidità si raccomanda che la decisione terapeutica sia condivisa nella LU.
Dove	LU II livello
In quanto tempo	Intervento terapeutico entro 30 giorni dal completamento degli esami diagnostico-stadiativi
Criteri di uscita	Completamento dell'iter terapeutico programmato e successivo follow up da effettuare in ambito oncologico/chirurgico
Raccomandazioni	Lo specialista - coadiuvato dal case manager - attiva le prestazioni necessarie, con prenotazione da parte della struttura tramite l'ausilio di specifiche agende dedicate Si raccomanda particolare attenzione ai pazienti anziani e fragili (per approfondimento veder in Appendice) Tutti i pazienti a completamento dei trattamenti locali devono essere inviati all'oncologo di riferimento (corredati degli esami molecolari su tessuto biotico o pezzo operatorio completati entro 30 giorni dall'intervento chirurgico) per eventuali terapie adiuvanti in casi selezionati (Stadio Ib EGFR+ e ALK+) e controlli di follow up

FASE DECISIONALE/TERAPEUTICA– STADIO II NSCLC

Attività	Elezione per intervento chirurgico. Radioterapia in caso di paziente giudicato non operabile o per rifiuto del Paziente. Trattamenti oncologici neoadiuvanti
Criteri di accesso	Persone con neoplasia polmonare stadio II
Chi fa	Chirurgo toracico, oncologo, radioterapista oncologo
Come	Decisione terapeutica condivisa nella Lung Unit
Dove	LU II livello
In quanto tempo	Intervento terapeutico (chirurgico, radioterapico, sistemico) entro 30 giorni dal completamento degli esami diagnostico-stadiativi.
Criteri di uscita	Completamento dell'iter terapeutico programmato e successivo follow up da effettuare in ambito oncologico
Raccomandazioni	Lo specialista - coadiuvato dal case manager - attiva le prestazioni necessarie, con prenotazione da parte della struttura tramite l'ausilio di specifiche agende dedicate. Si raccomanda particolare attenzione ai pazienti anziani e fragili (per approfondimento veder in Appendice) Tutti i pazienti a completamento dei trattamenti locali devono essere inviati all'oncologo di riferimento (corredati degli esami molecolari su tessuto biotico o pezzo operatorio completati entro 30 giorni dall'intervento chirurgico) per la valutazione del trattamento adiuvante da iniziare entro 40 gg dall'intervento chirurgico

FASE TERAPIA STADIO III: MALATTIA LOCALMENTE AVANZATA NEL NSCLC

Attività	Trattamenti integrati tra Chirurgia, Radioterapia e Oncologia in timing appropriati (trattamenti neoadiuvanti, adiuvanti e/o di consolidamento) con finalità radicale o palliativa in base alle condizioni cliniche del paziente.
Criteri di accesso	Persona che ha terminato l'iter diagnostico con conferma dello stadio clinico mediante TC total body con m.d.c., completato con valutazione cerebrale con RM in casi selezionati (vedasi appendice), PET-TC FDG e stadiazione mediastinica istologica, raccomandata per garantire la radicalità chirurgica. Indagini istologiche e molecolari.
Chi fa	Chirurgo/Oncologo medico/ radioterapista della Lung Unit
Come	Ogni specialista che intercetta il paziente presenta il caso clinico alla Lung Unit per la discussione multidisciplinare (in presenza o in teleconferenza), riportando i dati clinico/strumentali di cui è in possesso, al fine di decidere eventuali ulteriori approfondimenti diagnostici e il successivo iter terapeutico (trattamento neoadiuvante o chirurgia di prima istanza o chemio/radioterapia seguita da immuno) Il caso verrà ripresentato a discussione multidisciplinare una volta ultimate le procedure terapeutiche decise per la valutazione dei trattamenti successivi, se indicati
Dove	LU di I o II livello
In quanto tempo	Avvio delle procedure terapeutiche entro 15 gg dalla decisione terapeutica indicata in discussione

Criteri di uscita	Il paziente che completa il percorso terapeutico viene avviato a follow up in ambito oncologico
Raccomandazioni	<p>Si raccomanda la nuova condivisione delle rivalutazioni in corso di trattamento <u>con il gruppo multidisciplinare</u></p> <p>Il paziente con malattia localmente avanzata non suscettibile di terapia locale chirurgica o radioterapica sarà discusso per la valutazione terapia sistemica (chemio o immunoterapia esclusiva) (v. <i>Tabella attività "Malattia metastatica"</i>).</p> <p>Si raccomanda particolare attenzione ai pazienti anziani e fragili (per approfondimento veder in Appendice)</p> <p>Lo specialista - coadiuvato dal case manager - attiva le prestazioni necessarie, con prenotazione da parte della struttura tramite l'ausilio di specifiche agende dedicate.</p>

FASE TERAPIA MALATTIA LIMITATA NEL SCLC

Attività	Trattamenti integrati con Radioterapia/Terapia sistemica in tempi appropriati (trattamenti concomitanti o sequenziali polmonari in nei Paz. fragili). Radioterapia profilattica cerebrale dopo valutazione specialistica
Criteri di accesso	Persona che ha terminato l'iter diagnostico con conferma dello stadio clinico, completato con valutazione con RMN cerebrale, PET-TC FDG,
Chi fa	Oncologo medico e radioterapista della Lung Unit
Come	Ogni specialista che intercetta il paziente presenta il caso clinico alla Lung Unit per la discussione multidisciplinare (in presenza o in teleconferenza), riportando i dati clinico/strumentali di cui è in possesso al fine di decidere eventuali ulteriori approfondimenti diagnostici conclusivi per la diagnosi e lo Stadio di malattia e il successivo iter terapeutico.
Dove	LU di I o II livello
In quanto tempo	Avvio delle procedure terapeutiche entro 15 giorni dalla decisione terapeutica indicata in discussione
Criteri di uscita	Il paziente che completa il percorso terapeutico (induzione e mantenimento) viene avviato a follow up clinico e strumentale in ambito oncologico che provvederà a prescrivere e prenotare attraverso il case manager tutti gli accertamenti previsti
Raccomandazioni	<p>Si raccomanda la condivisione con il gruppo multidisciplinare delle rivalutazioni sia in corso di trattamento che durante il follow-up (nei casi dubbi per ripresa di malattia).</p> <p>Il paziente con malattia localmente avanzata non suscettibile di terapia locale sarà discusso per la valutazione terapia sistemica (v. <i>Tabella attività "Malattia metastatica"</i>).</p> <p>Si raccomanda particolare attenzione ai pazienti anziani e fragili (per approfondimento veder in Appendice)</p> <p>Lo specialista - coadiuvato dal case manager - attiva le prestazioni necessarie, con prenotazione da parte della struttura tramite l'ausilio di specifiche agende dedicate.</p>

FASE TERAPIA STADIO IV: MALATTIA OLIGOMETASTATICA NSCLC*

Attività	Integrazione del trattamento locoregionale nel corso del trattamento sistemico nel paziente affetto da Neoplasia Polmonare oligometastatica (Stadio IV)
Criteri di accesso	<ul style="list-style-type: none"> Persona che ha avviato o sta per avviare il trattamento oncologico sistemico (chemioterapia, immunoterapia, terapie target, ecc.), con un numero di lesioni ≤ 5, non necessariamente sintomatiche, suscettibili di trattamento radicale

	<ul style="list-style-type: none"> • Persona in oligoprogressione dopo terapia sistemica
Chi fa	Oncologo Medico/Oncologo Radioterapista, Chirurgo, Radiologo o Pneumologo interventista
Come	Lo specialista Oncologo Medico che ha avviato o sta per avviare il paziente alla terapia sistemica presenta alla LU il caso clinico, al fine di valutare la fattibilità del trattamento ablativo locoregionale su tutte le sedi di malattia (malattia oligometastatica sincrona o “de novo”) oppure sulle sedi di oligoprogressione.
Dove	LU o oncologia o radioterapia in collegamento, a seconda della complessità del trattamento previsto
Quando	<ul style="list-style-type: none"> - In caso di malattia oligometastatica de novo ab inizio o alla prima rivalutazione, prevista entro 3 mesi, dall’avvio della terapia sistemica - Alla comparsa di oligoprogressione in corso o dopo terapia sistemica - In caso di paziente sintomatico o a rischio di progressione, in concomitanza o prima della terapia sistemica
Criteri di uscita	Il paziente che termina la terapia ablativa locoregionale prosegue la terapia sistemica
Raccomandazioni	<ul style="list-style-type: none"> - Si raccomanda una decisione condivisa nell’effettuare il trattamento locale in modalità concomitante o sequenziale rispetto alla terapia sistemica sulla base dei farmaci oncologici in corso, dato il loro specifico profilo di tollerabilità da considerare insieme alla sede di trattamento. - Ogni specialista, diverso dall’oncologo, che intercetta il paziente presenta il caso clinico alla Lung Unit per la discussione. - Accanto alla valutazione di interventi attivi, va contestualmente attivato un programma per la presa in carico globale della persona e di controllo della sintomatologia associata (dispnea, dolore, emottisi ecc.) (<i>simultaneous care</i>) <p>Si raccomanda particolare attenzione ai pazienti anziani e fragili (per approfondimento veder in Appendice)</p> <p>Lo specialista - coadiuvato dal case manager - attiva le prestazioni necessarie, con prenotazione da parte della struttura tramite l’ausilio di specifiche agende dedicate.</p>

*MALATTIA OLIGOMETASTICA, definita dalla presenza di un massimo di 5 lesioni in un massimo di 3 sedi, esclusi gli organi non suscettibili di terapia locale ablativa (pleura, peritoneo e leptomeningi) e le sedi di malattia linfonodale locoregionale. Per quanto riguarda la stadiazione, PET-FDG e RMN encefalo sono stati definiti esami mandatori per la definizione di malattia OM con un consenso >90%.

FOLLOW UP DEL PAZIENTE OPERATO

Attività	Follow up specialistico
Criteri di accesso	Paziente operato
Chi fa	Oncologo/Chirurgo
Come	<p>TC torace/addome /encefalo con m.d.c. ogni 6 mesi per i primi 2 anni e poi annuale fino al 5° anno. A partire dal 2° anno o nei pazienti fragili può essere prescritta una TC senza m.d.c. di FU.</p> <p>Broncoscopia solo dopo chirurgia di una neoplasia centrale o con alto rischio di recidiva del moncone se margini chirurgici <1 cm</p>
Dove	Lung Unit II e I livello
In quanto tempo	Ogni 6 mesi per i primi due anni e poi 1 volta l'anno fino al 5° anno.
Criteri di uscita	Ripresa di malattia o invio al MMG
Raccomandazioni	<p>In assenza di indicazioni cliniche i seguenti esami non dovrebbero essere considerati come esami di FU: PET/TC con FDG, ecografia addominale, CEA o altri marcatori.</p> <p>La PET/TC con FDG può essere utile nella diagnosi differenziale tra recidiva di malattia ed alterazioni post- chirurgiche riscontrate alla TC di FU o in esiti di trattamento radiante.</p> <p>Diversi studi hanno dimostrato che l'EBUS-TBNA è una metodica accurata, sicura e poco invasiva nella diagnosi di recidiva linfonodale locoregionale pertanto dovrebbe essere considerata nei pazienti con alterazioni linfonodali radiologiche sospette che compaiono nel corso del follow-up.</p>

FASE TERAPIA: MALATTIA METASTATICA NEL NSCLC

Attività	Terapia sistemica di prima linea (chemioterapia e/o immunoterapia, anticorpi monoclonali e/o terapia a bersaglio molecolare) ed integrazione, qualora opportuno, con trattamenti locali (radioterapia, metodiche ablativie di radiologia interventistica, disostruzioni bronchiali).
Criteri di accesso	<ul style="list-style-type: none"> Paziente con neoplasia polmonare in stadio metastatico Anche il paziente con neoplasia polmonare in stadio localmente avanzato dichiarato non suscettibile di trattamento chirurgico o chemio-radioterapico con intento curativo
Chi fa	<p>Oncologo medico.</p> <p>Radioterapista, radiologo/radiologo interventista, endoscopista toracico nei casi in cui sono necessari eventuali trattamenti locali</p>
Come	Lo specialista Oncologo Medico che ha avviato o sta per avviare il paziente alla terapia sistemica presenta alla LU il caso clinico (casi selezionati) per la discussione multidisciplinare (in presenza o in teleconferenza), al fine di valutare la fattibilità di eventuali trattamenti integrati o l'inserimento in studi clinici. In caso di sintomatologia valutazione per trattamento palliativo radioterapico
Dove	Lung Unit o oncologia o radioterapia di prossimità a seconda della complessità del trattamento medico previsto
In quanto tempo	Avvio della terapia entro 10 giorni dal completamento della fase diagnostica (strumentale, istopatologica, biologia molecolare)
Criteri di uscita	<p>Il paziente che interrompe la terapia di prima linea per sopraggiunte tossicità o per decisione personale verrà rivalutato per l'eventuale ripresa del percorso a risoluzione della tossicità</p> <p>Il Paziente che interrompe la terapia di prima linea per progressione verrà valutato per l'avvio della seconda linea terapeutica dopo eventuali indagini diagnostiche (Rebiopsia o biopsia liquida)</p> <p>Il paziente che termina il percorso terapeutico per scadimento delle condizioni generali verrà avviato alle cure palliative di base o specialistiche</p>
Raccomandazioni	<ul style="list-style-type: none"> Si raccomanda la discussione nell'ambito della Lung Unit dei pazienti suscettibili di trattamento integrato e dei pazienti arruolabili in studi clinici dedicati. Ogni specialista, diverso dall'oncologo, che intercetta il paziente lo invia per presa in carico allo specialista oncologo che in casi selezionati presenterà il caso clinico alla Lung Unit per la discussione. Per i pazienti in fase metastatica, ad accertamento diagnostico avvenuto (incluse le analisi molecolari nei tempi previsti), accanto alla valutazione di interventi attivi, va contestualmente attivato un programma per la presa in carico globale della persona e di controllo della sintomatologia associata (dispnea, dolore, emottisi ecc.), in considerazione del miglioramento della sopravvivenza nei pazienti in stadio IV sintomatici con tumore metastatico che iniziano precocemente un percorso di cure palliative associato alle cure attive ("simultaneous care") a partire dalla diagnosi. <p>Si raccomanda particolare attenzione ai pazienti anziani e fragili (per approfondimento veder in Appendice)</p> <p>Lo specialista - coadiuvato dal case manager - attiva le prestazioni necessarie, con prenotazione da parte della struttura tramite l'ausilio di specifiche agende dedicate.</p>

FASE TERAPIA: MALATTIA METASTATICA NEL SCLC

Attività	Terapia sistemica di prima linea con chemio o chemio/immunoterapia e mantenimento immunoterapico; integrazione, qualora opportuno, con trattamenti locali (radioterapia su lesione polmonare residua, radioterapia su lesioni metastatiche (ossee, cerebrali, epatiche ecc), metodiche ablative di radiologia interventistica, disostruzioni bronchiali).
Criteri di accesso	Paziente con neoplasia polmonare SCLC in stadio metastatico
Chi fa	Oncologo medico. Radioterapista, radiologo, endoscopista toracico, medico nucleare ,nei casi in cui sono necessari eventuali trattamenti locali
Come	Lo specialista Oncologo Medico che ha avviato o sta per avviare il paziente alla terapia sistemica presenta alla LU il caso clinico (casi selezionati) per la discussione multidisciplinare (in presenza o in teleconferenza), al fine di valutare la fattibilità di eventuali trattamenti integrati o l'inserimento in studi clinici.
Dove	Lung-Unit di I e II livello o Oncologia di prossimità
In quanto tempo	Avvio della terapia entro 10 giorni dal completamento della fase diagnostica (strumentale, istopatologica)
Criteri di uscita	Il paziente che termina il percorso terapeutico chemioterapico viene avviato a follow up Il paziente che effettua un percorso terapeutico con chemio/immunoterapia di induzione e poi di mantenimento prosegue il trattamento sino a progressione Il paziente che non termina il percorso (per sopraggiunte tossicità o per decisione personale) verrà rivalutato per l'eventuale ripresa del percorso o avvio a follow up
Raccomandazioni	<ul style="list-style-type: none"> - Si raccomanda la discussione nell'ambito della Lung Unit dei pazienti suscettibili di trattamento integrato e dei pazienti arruolabili in studi clinici dedicati. - Ogni specialista, diverso dall'oncologo, che intercetta il paziente lo invia per presa in carico allo specialista oncologo che in casi selezionati presenterà il caso clinico alla Lung Unit per la discussione. - Per i pazienti in fase metastatica, ad accertamento diagnostico avvenuto accanto alla valutazione di interventi attivi, va contestualmente attivato un programma per la presa in carico globale della persona e di controllo della sintomatologia associata ("simultaneous care") a partire dalla diagnosi. <p>Si raccomanda particolare attenzione ai pazienti anziani e fragili (per approfondimento veder in Appendice)</p> <p>Lo specialista - coadiuvato dal case manager - attiva le prestazioni necessarie, con prenotazione da parte della struttura tramite l'ausilio di specifiche agende dedicate.</p>

FASE TERAPIA: RIPRESA DI MALATTIA (SECONDE LINEE) nel NSCLC E SCLC

Attività	Indicazione a terapia sistemica di seconda linea a progressione di malattia, da integrare qualora opportuno con trattamenti locali (radioterapici, chirurgici o di radiologia interventistica).
Criteri di accesso	Paziente con neoplasia polmonare NSCLC O SCLC in stadio localmente avanzato/metastatico già pretrattato ed in progressione dopo una prima linea di trattamento
Chi fa	Oncologo medico. Radioterapista, radiologo interventista o endoscopista toracico nei casi in cui sono necessarie eventuali integrazioni terapeutiche.
Come	Lo specialista Oncologo Medico che ha avviato il paziente alla terapia sistemica presenta alla LU il caso clinico (casi selezionati) per la discussione multidisciplinare (in presenza o in teleconferenza) - riportando i dati clinico/strumentali con particolare riferimento al performance status - al fine di valutare la fattibilità di eventuali trattamenti integrati o l'inserimento negli studi clinici
Dove	LU di I e II livello o Oncologia di prossimità in collegamento
In quanto tempo	Avvio della terapia entro 10 giorni dalla evidenza di ripresa di malattia o dalla discussione nei casi selezionati
Criteri di uscita	Il paziente che interrompe il trattamento per progressione e/o scadimento del PS viene avviato alle cure palliative di base o specialistiche. Il paziente in progressione di malattia ma in buone condizioni generali verrà rivalutato per l'eventuale ulteriore linea terapeutica
Raccomandazioni	Si raccomanda la discussione nell'ambito della LU dei pazienti suscettibili di trattamento integrato e dei pazienti arruolabili in studi clinici Si raccomanda particolare attenzione ai pazienti anziani e fragili (per approfondimento veder in Appendice) Lo specialista - coadiuvato dal case manager - attiva le prestazioni necessarie, con prenotazione da parte della struttura tramite l'ausilio di specifiche agende dedicate

APPENDICI

APPENDICE 1 -IL PERCORSO DIAGNOSTICO-STADIATIVO

Il tumore del polmone deve essere affrontato, indipendentemente dallo stadio di malattia, in modalità interdisciplinare nell'ambito di un'Unità di Diagnosi e Terapia (*Lung Unit*). Diversi studi osservazionali, infatti, hanno documentato che pazienti, seguiti dall'esordio dei sintomi da un team composto da più specialisti, ricevono un trattamento più appropriato, in grado di determinare un miglioramento in termini di controllo di malattia e di sopravvivenza e, seppure in un numero limitato di casi, la guarigione. In ambito nazionale sono state prese come riferimento le Linee guida Neoplasie del Polmone dell'AIOM 2024. La definizione di un percorso diagnostico-stadiativo-terapeutico condiviso e la conseguente costituzione di una Lung Unit hanno come obiettivo primario quello di offrire al paziente nel tempo più breve possibile la miglior diagnosi e scelta terapeutica.

DIAGNOSTICA PER IMMAGINI

Il primo sospetto diagnostico di una neoplasia polmonare viene frequentemente formulato dal Medico di Medicina Generale (MMG) o da uno specialista sulla base di una radiografia del torace (RX) e/o di un esame TC, in seguito a riscontro occasionale oppure in presenza di sintomi, come purtroppo ancora oggi si osserva nella maggior parte dei pazienti.

L'approfondimento con metodiche di imaging deve prevedere l'esecuzione di una TC torace senza m.d.c. nel caso in cui il percorso riguardi un paziente con sintomi respiratori o che abbia eseguito un esame RX che abbia documentato una opacità nodulare o localizzata, per poi proseguire con un esame TC con mezzo di contrasto (m.d.c.) del torace, dell'addome e della regione cervicale inferiore e dell'encefalo, così da verificare nella stessa seduta l'eventuale interessamento di altri organi, e adenopatie (incluse le stazioni sovraclavare e cervicale inferiore) e osso.

L'estensione dell'esame TC con m.d.c. alla valutazione del collo è indicata senza dubbio nel tumore polmonare plurimetastatico.

Più discussa è l'opportunità di effettuare fin dall'inizio dell'iter diagnostico l'esame TC dell'encefalo con m.d.c. nei pazienti clinicamente asintomatici e nello stadio iniziale di malattia. La RM dell'encefalo con m.d.c. è certamente indicata come completamento diagnostico in presenza di una sospetta metastasi all'esame TC cerebrale con m.d.c. o in presenza di sintomatologia neurologica e nell'isotipo SCLC, dove sarebbe da preferire alla TC, come riportato nelle linee guida NCCN. Peraltro, queste stesse linee guida considerano opzionale la RM dell'encefalo anche per i pazienti in stadio IB di adenocarcinoma EGFR+, considerati più a rischio di avere metastasi cerebrali sin dall'inizio.

La PET-TC con 18F-FDG, ha assunto un ruolo significativo sia nell'iter diagnostico del tumore polmonare (in particolare nel nodulo polmonare solitario), che nella stadiazione preoperatoria e post-trattamento del carcinoma polmonare. In particolare, la PET-TC è utile nel planning della sede della biopsia evidenziando eventuali aree di maggiore uptake del radiofarmaco nel contesto delle masse polmonari e, soprattutto, nella identificazione di metastasi extratoraciche ed ossee, grazie alla sua maggiore sensibilità, e nella stadiazione linfonodale mediastinica (N).

Referto strutturato: stadiazione del tumore polmonare

Fig. 1 Referto strutturato: stadiazione del tumore polmonare.

TECNICA: spirale e sequenziale multidetettore, dopo somministrazione e.v. di m.d.c. (tipo, concentrazione in mg iodio/ml, quantità in ml, flusso in ml/s).

QUALITA' DELLE IMMAGINI: Buona/Subottimale/Inadeguata

INDICAZIONI:

CONFRONTO: Nessuno/tipo e data precedente esame.

REPERTI

T, lesione principale ed altri reperti parenchimali:

Lesione principale

- Sede: centrale/periferico/endobronchiale, ilo-parailare (lato) e/o lobo/i - segmento/i
- Tipo e Caratteristiche: nodulo/massa/consolidazione e densità/parametri morfologici/impregnazione contrastografica/altro
- Dimensioni: non misurabile/misurabile
 - Diametri massimo: [...] mm, sul piano assiale/coronale/sagittale (se/ima)
 - Diametro massimo componente solida (se lesione parzialmente solida o cistica): [...] mm, sul piano assiale/coronale/sagittale (se/ima)
- Rapporti:
 - Vie aeree e/o atelettasia: no/sì (free text; sede e tipo e/o lobo/i - segmento/i)
 - Pleura e/o parete toracica: no/sì (free text; sede e tipo)
 - Pericardio: no/sì (free text; sede e tipo)
 - Vasi e/o cuore: no/sì (free text; sede e tipo)
 - Strutture nervose (nervi, plesso brachiale): no/sì (free text; sede e tipo)
 - Vertebre e/o canale vertebrale: no/sì (free text; sede e tipo)
 - Mediastino (tessuto adiposo e/o altro): no/sì (free text; sede e tipo)
 - Diaframma: no/sì (free text; sede e tipo)
 - Altro: no/sì (free text; sede e tipo)

Altri reperti parenchimali: no/sì

- Lesioni polmonari omolaterali: no/sì (free text: singola/multiple, sede/i, tipo e caratteristiche, non misurabile/misurabile (diametro massimo/i))
- Altra lesione/i (T sincroni, lesioni multifocali, linfangite): no/sì (free text)

N, linfonodi toracici regionali (classificazione IASCL): no/sì

- N1: no/sì (free text; se asse corto massimo >1 cm e/o caratteristiche morfologiche sospette, stazione/i)
- N2a: no/sì (free text; se asse corto massimo >1 cm e/o caratteristiche morfologiche sospette, singola stazione mediastinica omolaterale o sottocarenale)
- N2b: no/sì (free text; se asse corto massimo >1 cm e/o caratteristiche morfologiche sospette, multiple stazioni mediastiniche omolaterali con o senza sottocarenale)
- N3: no/sì (free text; se asse corto massimo >1 cm e/o caratteristiche morfologiche sospette, singolo/multipli, stazione/i)

M, altre localizzazioni:

Toraciche: no/sì

- Lesioni polmonari controlaterali: no/sì (free text: singola/multiple, sede, tipo e caratteristiche, non misurabile/misurabile (diametro massimo/i))
- Pleura e/o Pericardio: no/sì (free text: versamento e/o ispessimento/i, singola/multiple, sede, non misurabile/misurabile (diametro massimo/i))

Extratoraciche: no/sì (se sì; singola/multiple in un solo organo/multiple in più organi)

- Addome: no/sì (free text: singola/multiple, sede, caratteristiche, non misurabile/misurabile (diametro massimo/i))
- Scheletro e tessuti molli (toracico ed extratoracico): no/sì [free text: singola/multiple, sede, caratteristiche, non misurabile/misurabile (diametro massimo/i)]
- Cranio/Collo: no/sì [free text: singola/multiple, sede, caratteristiche, non misurabile/misurabile (diametro massimo/i)]

Altri reperti (non oncologici):

Cranio/collo: no/sì (free text)

Torace: no/sì (free text)

Addome: no/sì (free text)

Scheletro e tessuti molli: no/sì (free text)

CONCLUSIONI: [specificare stadiazione radiologica secondo 9° edizione TNM]

Nel referto radiologico sono riportate le informazioni necessarie alla definizione dello stadio morfologico, che tuttavia si completa con le ulteriori indagini di stadiazione ecoendoscopiche e nel contesto della discussione multidisciplinare. Riguardo il referto radiologico, vi è accordo tra le principali società scientifiche internazionali nel ritenere che riportare dati sanitari in modalità strutturata possa migliorare l'outcome del paziente.

TIPIZZAZIONE (biopsie percutanee ed endoscopiche)

BIOPSIE PERCUTANEE

Le indicazioni alla biopsia percutanea del polmone sono, in accordo alle linee guida del CIRSE (Cardiovascular and Interventional Radiological Society of Europe) e della BTS (British Thoracic Society), le seguenti:

- Definire la natura di una patologia diffusa a livello del parenchima polmonare o di persistenti focali infiltrati con precedenti analisi negative (sputo, emocoltura, indagini sierologiche, lavaggio broncoalveolare);
- Ottenere un campione per analisi microbiologiche, soprattutto nel caso di infezioni refrattarie ai trattamenti standard;
- Stabilire la natura, benigna o maligna, di un sospetto tumore che si presenta come una nuova formazione nodulare o con una massa in incremento dimensionale in paziente con una anamnesi oncologica negativa;
- Analisi immunoistochimica di una patologia maligna;
- Profilazione molecolare di un tumore noto;
- Stadiazione di una patologia tumorale nota;
- Le dimensioni del nodulo svolgono un ruolo fondamentale nel criterio di scelta circa la necessità di dover effettuare una biopsia. Quale criterio dimensionale viene considerato il criterio di 8 mm come dimensioni minime per poter effettuare una biopsia in un quadro, comunque, di medicina personalizzata che debba tener conto di altri criteri quali la stabilità nel tempo, eventuali fattori di rischio, e soprattutto il giudizio del gruppo multidisciplinare.

BIOPSIE ENDOSCOPICHE

La scelta della procedura invasiva più appropriata per la tipizzazione istologica della malattia dipende dalla sede (centrale o periferica) del tumore primitivo, dal pattern di crescita rispetto alle vie aeree (endobronchiale vs peribronchiale) e dall'eventuale presenza di metastasi linfonodali mediastiniche e/o a distanza. L'approccio diagnostico endoscopico è generalmente quello preferibile nelle lesioni centrali ed in quelle mediastiniche, mentre nelle lesioni periferiche l'approccio (percutaneo TC- o eco-guidato vs endoscopico) dipende dalla presenza di alcuni fattori predittivi del rendimento (es. presenza del segno del bronco alla TC), di alcuni fattori predittivi di possibili complicanze come lo pneumotorace (es. enfisema severo) e da expertise e dalla disponibilità di metodiche di guida per il prelievo endoscopico o percutaneo. Un approccio percutaneo eco-guidato è infine preferibile nei pazienti con malattia avanzata che presentino metastasi "superficiali" (tessuto sottocutaneo, muscolo, linfonodi sopraclaveari).

STADIAZIONE N

Una stadiazione invasiva del mediastino è indicata nel paziente con NSCLC accertato o sospetto e potenzialmente operabile (non evidenza di metastasi a distanza in TC total body e/o PET) nelle seguenti due categorie di pazienti:

1. Pazienti con linfonodi mediastinici sospetti alla TC (dimensioni > 1 cm su asse corto) e/o PET positivi
2. Pazienti con linfonodi mediastinici "normali" alle metodiche di imaging (TC e PET) ma rischio aumentato di avere metastasi linfonodali mediastiniche occulte per la presenza di una o più delle seguenti condizioni:
 - a. tumore centrale;
 - b. tumore periferico > 3 cm;
 - c. tumore che abbia già dato sospetta metastasi linfonodale ilare omolaterale (cN1) (Fig 1)

Per i pazienti con linfonodi patologici alle metodiche di imaging l'evidenza scientifica, proveniente anche da studi randomizzati, suggerisce che la stadiazione vada eseguita in prima battuta con metodiche ecoendoscopiche (EBUS +/- EUS), in quanto queste tecniche garantiscono sensibilità diagnostiche simili a quelle della mediastinoscopia, con meno complicanze.

Nel 2024, è stato pubblicato un importante studio randomizzato controllato, multicentrico internazionale, che ha confermato che la percentuale di metastasi occulte è simile dopo stadiazione ecoendoscopica e dopo stadiazione

ecoendoscopica seguita da mediastinoscopia di conferma nei casi negativi (9% vs. 8.2%, rispettivamente). Questo studio, e l'editoriale di accompagnamento, segnalano in modo perentorio che una mediastinoscopia di conferma dopo stadiazione ecoendoscopica negativa non sia necessaria.

La scelta della procedura invasiva più appropriata per la tipizzazione istologica della malattia dipende dalla sede (centrale o periferica) del tumore primitivo, dal pattern di crescita rispetto alle vie aeree (endobronchiale vs peribronchiale) e dall'eventuale presenza di metastasi linfonodali mediastiniche e/o a distanza e dall'expertise dei professionisti.

Si raccomanda, per le procedure agoaspirative transbronchiali con EBUS, da eseguirsi con un ago 21-22 gauge, che il campionamento del tessuto tumorale avvenga in presenza dell'anatomo patologo in sala endoscopica per la valutazione dell'adequatezza del campione (rapid on-site evaluation, ROSE). È inoltre raccomandato il prelievo di campioni addizionali per garantire la possibilità di effettuare tutte le analisi molecolari necessarie.

CLASSIFICAZIONE TNM

La stadiazione del carcinoma polmonare secondo il sistema TNM è un mezzo universalmente accettato per definire l'estensione anatomica della malattia neoplastica. Tale sistema classificativo è routinariamente applicato nella pratica clinica per stimare la prognosi e per definire la strategia di trattamento più adeguata nel singolo paziente, ed è stato aggiornato attualmente alla 9ª edizione.

Stadiazione AIOM per SCLC:

Stadio Limitato (LD):

Il tumore è confinato al polmone interessato e alla regione mediastinica (linfonodi locoregionali). Questo stadio consente di considerare il trattamento con intenti curativi.

Stadio Esteso (ED):

Il tumore ha metastasi a distanza, cioè si è diffuso in altre parti del corpo oltre al polmone e al mediastino.

Attualmente sempre di più si sta affermando l'utilità, anche per il tumore a piccole cellule, della classificazione TNM.

Inquadramento diagnostico del materiale bioptico o chirurgico

La diagnosi dei tumori maligni del polmone è principalmente istologica (con o senza l'ausilio di tecniche ancillari quali l'immunoistochimica) e si avvale del confronto multidisciplinare basato sulla clinica.

In alcune circostanze ben definite (co-morbidità invalidanti, presentazione clinica critica) la diagnosi può essere demandata all'esame citologico di versamenti o di agoaspirati. In questi casi è fortemente raccomandato l'allestimento di uno o più cito-inclusi in paraffina (cell block) che consentano di effettuare le necessarie indagini immunocitochimiche e genetico – molecolari.

I preparati istologici allestiti dai frammenti bioptici devono dunque essere quantitativamente e qualitativamente adeguati e rappresentativi della lesione osservata (evitando aree di necrosi e artefatti da prelievo) in modo da consentire, dopo la definizione dell'istotipo e la diagnosi differenziale tra neoplasia primitiva o metastatica, la valutazione immunoistochimica dell'espressione di biomarcatori predittivi di risposta alla terapia medica quali il Programmed Death-Ligand 1 (PD-L1), l'ALK e il ROS1. Il materiale residuo deve permettere di effettuare tutte le caratterizzazioni genetico molecolari necessarie (FISH, RT-PCR, NGS).

La classificazione istopatologica raccomandata per la diagnosi di tumore polmonare è la quinta edizione della World Health Organization (WHO) aggiornata nel 2021.

Più del 95% dei carcinomi polmonari è riconducibile a quattro istotipi principali:

- carcinoma squamocellulare (CS),
- adenocarcinoma (ADC),
- carcinoma a grandi cellule (CGC)
- carcinoma neuroendocrino a piccole cellule (microcitoma o SCLC).

La diagnosi morfologica deve essere integrata con la caratterizzazione molecolare al fine di identificare varianti mutazionali o alterazioni molecolari attualmente a carico dei seguenti geni:

- 1) *EGFR* (Epidermal Growth Factor Receptor) – mutazioni esoni 18,19, 20,21
- 2) *ALK* (Anaplastic Lymphoma Kinase) - riarrangiamenti
- 3) *ROS1* (Proto-oncogene tyrosine-protein kinase ROS) – riarrangiamenti
- 4) *RET* (REarranged during Transfection) – riarrangiamenti
- 5) *NTRK1, 2, 3* (Neurotrophic Tyrosine Receptor Kinase) – riarrangiamenti
- 6) *BRAF* (B-Raf proto-oncogene) – mutazioni V600
- 7) *MET* (Mesenchymal Epithelial Transition factor) – mutazioni exon 14 skipping e amplificazione
- 8) *KRAS* (Kirsten RAt Sarcoma virus) - mutazione G12C
- 9) *ERBB2* (Erb-B2 Receptor Tyrosine Kinase 2) – mutazioni

La valutazione dell'espressione di PD-L1 (Programmed Death-Ligand 1) è indicata nei pazienti con NSCLC a istotipo ADC, CS, CGC, NSCLC misto con ADC e NSCLC NAS: può essere eseguita sia su campione operatorio, sia su prelievo biptico o citologico del tumore primitivo e/o della metastasi;

Popolazione Target

- Pazienti con diagnosi di carcinoma polmonare non a piccole cellule (NSCLC) in stadio IIIB-IIIC (che non sono candidati a trattamenti locoregionali) e stadio IV per la definizione della strategia terapeutica in I linea; Istotipi: adenocarcinoma, CGC, NSCLC misto comprendente componente neoplastica di AC e SCLC NAS; nei pazienti con carcinoma squamoso puro non fumatori (come raccomandato dalle linee guida ESMO); nei casi di carcinoma squamoso diagnosticato su biopsie tissutali estremamente limitate o su campioni citologici in cui si sospetti e/o non sia possibile escludere la presenza di una componente mista (adenosquamosa). Per tutti i carcinomi squamosi deve essere valutata l'espressione IHC di PD-L1.
- Pazienti con progressione della malattia durante o dopo una linea di trattamento sistemico.
- Pazienti operati

Richiesta formale dell'esame molecolare

La prescrizione del test molecolare deve essere effettuata dal centro di oncologia, pubblico o privato accreditato, che ha in carico il paziente, in seguito a valutazione multidisciplinare (MDT) all'interno della Lung unit e nel contesto del percorso diagnostico terapeutico assistenziale. Il centro di oncologia preposto alla prescrizione deve fornire: 1) richiesta (ricetta medica, 2) breve relazione clinica (storia di fumo, richiesta effettuata alla diagnosi o alla progressione, informazioni su pregresse terapie mediche), 3) il referto anatomo-patologico relativo al campione da analizzare. Al centro di oncologia compete inoltre la verifica della disponibilità del campione biologico adeguato da indirizzare al laboratorio di anatomia patologica/patologia molecolare tra quelli identificati a livello regionale. È necessario fornire al laboratorio di diagnostica molecolare che dovrà eseguire il test l'inclusione in paraffina più rappresentativa della neoplasia (è sconsigliato l'invio di sezioni in bianco su vetrino).

La richiesta per l'esame molecolare potrebbe essere avviata secondo modalità "reflex" ossia il patologo richiede l'indagine molecolare appena completata la diagnosi istopatologica al fine di ridurre le tempistiche di analisi e refertazione (per quest'ultima modalità è necessario definire un percorso condiviso dalla Lung Unit).

Raccolta e Gestione del Campione Biologico – fase preanalitica

La **fase preanalitica** nel laboratorio di patologia molecolare è un passaggio cruciale che comprende tutte le attività svolte dalla raccolta del campione biologico fino alla sua analisi molecolare. Una gestione corretta di questa fase è essenziale per garantire risultati affidabili e accurati. La standardizzazione dei processi preanalitici, mediante protocolli specifici e formazione del personale, è fondamentale per minimizzare errori, garantendo la riproducibilità e l'affidabilità dei risultati molecolari.

Campioni - Materiali richiesti:

- Biopsie tissutali
- Campioni citologici (es. agoaspirati, versamenti)

La caratterizzazione molecolare può essere eseguita sia su campione operatorio sia su prelievo biptico o citologico del tumore primitivo e/o della metastasi.

- Biopsia liquida (plasma per analisi del DNA tumorale circolante) in pazienti non candidati a biopsia invasiva, o in caso di materiale tissutale insufficiente o di scarsa qualità, quando non sia possibile eseguire una re-biopsia.

Trasporto del materiale biologico

Condizioni di trasporto: evitare alterazioni del campione rispettando tempi e temperature adeguati. Biopsie liquide: conservazione a freddo o in appositi kit di stabilizzazione del DNA/RNA.

Organizzazione di un percorso dedicato alla biopsia liquida a cura dei centri di riferimento che eseguono il test.

Il prelievo ematico può essere eseguito presso il centro in cui verrà eseguito il test NGS su biopsia liquida (opzione consigliata), oppure può essere eseguito dal centro di oncologia che ha in carico il paziente e inviato al centro che esegue il test, in questo caso devono essere utilizzate provette idonee per il prelievo venoso diretto destinate alla raccolta, il trasporto e la stabilizzazione del DNA libero circolante (cfDNA). L'accuratezza delle successive fasi di processazione, estrazione, misurazione e analisi del cfDNA sono fondamentali per garantire risultati diagnostici affidabili.

Test Molecolari Richiesti – Fase analitica

Tecnologia di analisi principale: Next Generation Sequencing (NGS) - Pannello multigenico

La valutazione dei biomarcatori sopra elencati deve essere eseguita mediante sequenziamento di nuova generazione (NGS) come raccomandato dalle linee guida ESMO e AIOM. L'utilizzo della metodica NGS nella diagnostica molecolare del carcinoma polmonare in stadio avanzato offre numerosi vantaggi: a) consente di analizzare contemporaneamente un ampio pannello di geni, rilevando mutazioni, riarrangiamenti e alterazioni copy-number in un'unica analisi; b) è in grado di rilevare alterazioni genetiche anche a bassa frequenza allelica (elevata sensibilità), particolarmente utile nei campioni di biopsia liquida; c) riduce la necessità di ripetere test multipli, sfruttando al meglio i campioni tissutali spesso limitati nei pazienti con malattia avanzata; d) velocizza il processo diagnostico integrando le informazioni molecolari necessarie per selezionare terapie target o immunoterapie; e) offre la possibilità di aggiornare i pannelli genici per includere nuovi biomarcatori clinicamente rilevanti. I pannelli genici devono includere il sequenziamento target sia del DNA che dell'RNA. Il pannello deve essere adeguato al quesito clinico e alle procedure regolatorie di accesso ai test NGS e ai farmaci. Secondo le norme e le pratiche attualmente in vigore, l'uso di pannelli non CE-IVD è consentito solo se si tratta di test per i quali è stata eseguita una fase di verifica interna al laboratorio. L'uso di pannelli pretestati e validati disponibili in commercio rappresenta l'opzione migliore. Tuttavia, è indispensabile che il laboratorio operi una verifica del test prima della sua implementazione nella diagnostica clinica. I pannelli a disposizione sono molto vari, alcuni dei quali già validati e disponibili come prodotti per la diagnostica in vitro (In Vitro Diagnostics, IVD), basati sia sulla chimica ad ampliconi sia su quella a cattura, e consentono di rilevare la presenza di singole varianti nucleotidiche (Single Nucleotide Variant, SNV), piccole inserzioni/delezioni (Insertion/Deletion, INDEL), variazioni del numero delle copie geniche (Copy Number Variations, CNV) e riarrangiamenti genici caratterizzandone le varianti di fusione.

Altre Tecnologie di analisi complementari sono: Real-time PCR, IHC, FISH, Digital PCR.

Refertazione – fase post analitica

La refertazione è una parte importante della procedura diagnostica ed è il risultato di un processo multifasico che traduce i risultati delle analisi strumentali in informazioni cliniche essenziali per una strategia terapeutica appropriata.

Il referto molecolare deve essere compilato su un modello prestabilito, costruito secondo le raccomandazioni del Gruppo di Studio di Patologia Molecolare e Medicina di Precisione SIAPEC – PMMP (<https://www.siapec.it/2022/06/01/raccomandazioni-siapec-pmmp-per-la-refertazione-in-ngs/>).

La refertazione dei test molecolari dovrebbe avvenire entro 10 giorni lavorativi dalla ricezione del campione.

Una rivalutazione molecolare può essere effettuata nella fase di progressione di malattia per identificare meccanismi di resistenza e per individuare possibili biomarcatori azionabili : Test molecolare su re-biopsia -

Nei casi in cui non sia possibile disporre di un campione tissutale, il test può essere eseguito su campione ematico (biopsia liquida). La biopsia liquida può avere dei limiti di sensibilità legati alla quantità di DNA tumorale circolante e, pertanto, va limitata ai casi in cui non vi sia tessuto idoneo disponibile e/o la biopsia non possa essere ripetuta.

Carcinoma Polmonare in Stadio Precoce

Nei pazienti in stadio precoce di malattia sottoposti a resezione chirurgica radicale, per la definizione della strategia terapeutica adiuvante, la diagnosi morfologica deve essere integrata, ad oggi, con la caratterizzazione molecolare dei seguenti biomarcatori:

- 1) Alterazioni molecolari del gene EGFR (esoni 18, 19, 20, 21) tramite metodica single gene (real time PCR) o NGS
- 2) Riarrangiamenti del gene ALK mediante valutazione IHC o mediante metodiche molecolari RNA-based single gene (real time PCR) o NGS
- 3) Espressione di PD-L1 mediante IHC

Nei centri che eseguono test NGS la caratterizzazione molecolare nel setting adiuvante dovrebbe essere eseguita preferibilmente mediante test NGS applicando lo stesso pannello diagnostico utilizzato per la caratterizzazione molecolare del setting metastatico.

Malattia oligometastatica

Numerosi studi di fase II hanno dimostrato un miglioramento della sopravvivenza ed una riduzione del rischio di recidiva locale mediante l'utilizzo di trattamenti locali ad intento radicale, sia sul primitivo che sulle sedi metastatiche, in pazienti con diagnosi di NSCLC oligometastatico. La resezione del primitivo e delle sedi oligometastatiche può essere presa in considerazione nei pazienti con buon performance status e adeguata funzione polmonare. Oltre all'imaging necessario per escludere la malattia metastatica avanzata si raccomanda una stadiazione linfonodale mediastinica invasiva adeguata (EBUS), poiché la presenza di metastasi linfonodali si associa a peggior prognosi.

Se tradizionalmente l'approccio chirurgico è quello più utilizzato (nel 55% dei casi di malattia OM), l'impiego della RT stereotassica (SBRT) è in incremento negli ultimi anni. Ad oggi non vi sono ancora studi di confronto tra chirurgia e SBRT nella malattia OM e la maggior parte degli studi condotti in questo setting ha incluso pazienti che potevano essere sottoposti sia a chirurgia che a RT.

Il beneficio della radioterapia è stato inoltre valutato su pazienti *oncogene-addicted*: Nello studio di Wang *l'aggiunta della radioterapia ha incrementato non solo la* in maniera significativa non solo la sopravvivenza libera da malattia (20,2 vs 2,5 mesi; $p < 0,001$), ma anche la OS (25,5 vs 17,4 mesi; $p < 0,001$); solo il 6% dei pazienti sottoposti a radioterapia ha sviluppato tossicità di grado 3-4.

È stata condotta una metanalisi dei 4 studi randomizzati selezionati che hanno confrontato l'aggiunta dei trattamenti locoregionali alla terapia sistemica in pazienti affetti da NSCLC in stadio avanzato oligometastatico, che ha dimostrato un incremento significativo di overall survival (HR complessivo 0,51; IC95% 0,36-0,72), progression free survival (HR complessivo 0,32) e tasso di risposte obiettive (RR complessivo 2,11);

Alla luce di quanto esposto e seguendo la raccomandazione delle Linee Guida italiane del 2024 (14), nei pazienti affetti da NSCLC in stadio avanzato oligometastatico, un trattamento locoregionale in associazione alla terapia sistemica dovrebbe essere preso in considerazione.

APPENDICE 2 -TRATTAMENTI

TERAPIA IN MALATTIA LOCALMENTE AVANZATA

Il NSCLC localmente avanzato comprende gli stadi IIIA, IIIB, IIIC. Si tratta di uno stadio molto eterogeneo che richiede una gestione multidisciplinare in tutte le fasi decisionali terapeutiche avendo la possibilità di integrare diverse opzioni di trattamento: chirurgia, radioterapia, terapia sistemica a seconda delle condizioni cliniche generali, dell'estensione della malattia (IIIA versus IIIB o IIIC), della presenza di alterazioni molecolari target (stadio IIIB, N3 o IIIC), della funzionalità respiratoria, dei parametri dosimetrici radioterapici in termini di predizione di tossicità esofagea e cardiopolmonare

III STADIO RESECABILE:

CHEMIOIMMUNOTERAPIA NEOADIUVANTE

La malattia resecabile N2 è lo scenario tipico dove le terapie neoadiuvanti hanno dimostrato di migliorare i risultati terapeutici. Notoriamente, la chemioterapia neoadiuvante convenzionale ha aumentato il tasso di sopravvivenza a 5 anni del 5%, ma non ha mostrato vantaggi rispetto alla chemioterapia adiuvante (HR = 0,99, P = 0,91). L'immunoterapia preoperatoria aggiunta alla chemioterapia ha portato a benefici di sopravvivenza a lungo termine in questo setting.

Lo studio NADIM II (NCT03838159) ha dimostrato che, rispetto alla sola chemioterapia neoadiuvante, la chemioimmunoterapia nei pazienti con NSCLC in stadio IIIA-B ha migliorato significativamente il tasso di pCR (7% vs. 37%, rischio relativo = 5,34), di cui lo stato di PD-L1 aveva un valore predittivo (p= 0,008), il tasso di MPR (14% vs. 52%) e il tasso di risposta obiettiva (ORR; 48% vs. 74%).

Il vantaggio in termini di OS, PFS e pCR è stato confermato dallo studio CheckMate -816 e Keynote 671 nel setting neoadiuvante/perioperatorio.

La fattibilità e l'efficacia della chemioimmunoterapia neoadiuvante/perioperatoria è stata confermata anche in numerosi altri studi clinici randomizzati di fase III :vedi Tabella

Rimane aperta a questione riguardo alla potenziale superiorità di un approccio perioperatorio che prevede la prosecuzione dell'immunoterapia dopo l'intervento chirurgico rispetto alla sola chemioimmunoterapia neoadiuvante.

Tabella: Risultati degli studi di fase III sull'immunoterapia perioperatoria per il LA-NSCLC resecabile.

Studio	N. di pazienti (stadio)	Regime	Tasso di MPR	Tasso di pCR	EFS mediana (mesi) (HR; 95% CI)
AEGEAN (NCT03800134)	524 (IIIA-B)	Durvalumab vs. placebo + CT × 3 cicli → S → durvalumab vs. placebo × 12 cicli	NA	Stadio IIIA: 18,5% vs. 4,8%; Stadio IIIB: 10,2% vs. 3,1%	Stadio IIIA: NR vs. 19,5 (HR = 0,57; 95% CI = 0,39-0,83); Stadio IIIB: 31,9 vs. 18,9 (HR = 0,83; 95% CI = 0,52-1,32)
KEYNOTE-671 (NCT03425643)	558 (IIIA-B)	Pembrolizumab vs. placebo + CT × 4 cicli → S → pembrolizumab × 13 cicli	NA	45,8%	Stadio III: NR (HR = 0,54; 95% CI = 0,42-0,70)
NEOTORCH (NCT04158440)	401 (IIIA-B)	Toripalimab vs. placebo + CT × 4 cicli → S → toripalimab vs. placebo × 13 cicli	NA	24,8%	Stadio III: NR vs. 15,5 (HR = 0,40; 95% CI = 0,27-0,57)
CheckMate 77T	295 (IIIA-B)	Nivolumab vs. placebo + CT × 4 cicli → S → nivolumab vs. placebo × 1 anno	NA	23,0%	Stadio III: 30,2 vs. 13,4 (HR = 0,51; 95% CI = 0,36-0,72)

Abbreviazioni: LA-NSCLC, carcinoma polmonare non a piccole cellule localmente avanzato; CT, chemioterapia; S, chirurgia; MPR, risposta patologica maggiore; pCR, risposta patologica completa; EFS, sopravvivenza libera da eventi; HR, hazard ratio; CI, intervallo di confidenza.

Il paziente candidabile ad intervento chirurgico dopo terapia neoadiuvante, verrà discusso in riunione multidisciplinare prima di essere inviato al chirurgo toracico per l'intervento chirurgico

TERAPIA SISTEMICA ADIUVANTE

I pazienti con malattia in stadio IB-IIIA, radicalmente operati (R0), beneficiano di un trattamento chemioterapico adiuvante a base di platino, seppure in modo limitato (circa il 5% in termini di OS). L'avvento dell'immunoterapia ha consentito di incrementare il beneficio assoluto dei trattamenti sistemici in questo setting.

Lo studio IMpower010 (NCT02486718) ha dimostrato che, il trattamento con atezolizumab dopo la chemioterapia adiuvante, in Pazienti in stadio II-IIIA con PD-L1 $\geq 1\%$, con regimi contenenti platino ha migliorato il tasso di sopravvivenza libera da malattia (DFS) a 3 anni [HR] = 0,66) e il tasso di OS a 5 anni (HR = 0,71) rispettivamente del 12,0% e del 9,3% nei pazienti con NSCLC con un miglioramento del 17,3% nel tasso di OS a 5 anni (HR = 0,42) ottenuto nei pazienti con alta espressione di PD-L1 ($\geq 50\%$) e senza mutazioni di EGFR e ALK.

Lo studio ADAURA è uno studio clinico di fase III che ha valutato l'efficacia di osimertinib come terapia adiuvante nei pazienti con carcinoma polmonare non a piccole cellule (NSCLC) con mutazioni di EGFR in stadio IB-IIIA, completamente resecato. La terapia target erogata per 3 anni ha dimostrato di ridurre il rischio di recidiva della malattia o decesso del 77% rispetto al placebo (HR = 0,23).

In uno studio clinico di fase III, internazionale, randomizzato ALINA), è stata stabilita l'efficacia di Alectinib per il trattamento adiuvante di pazienti affetti da NSCLC ALK positivo, dopo resezione completa del tumore. Lo studio reclutava pazienti negli stadi da IB (tumori ≥ 4 cm) a IIIA, con mutazioni di ALK. Dopo la resezione, i pazienti sono stati randomizzati (in rapporto 1:1) per ricevere il trattamento con Alectinib o la chemioterapia a base di platino: Alectinib ha dimostrato di ridurre il rischio di recidiva della malattia o decesso del 76% rispetto alla chemioterapia a base di platino (HR = 0,24)

In sintesi:

- A. I pazienti con malattia in stadio IA saranno inviati al follow up
- B. I pazienti con malattia in stadio IB-IIIA e mutazione di EGFR devono essere avviati a trattamento adiuvante con Osimertinib per 3 aa, dopo chemioterapia a base di platino
- C. I pazienti con malattia in stadio IB-IIIA e mutazione di ALK devono essere avviati a trattamento adiuvante con Alectinib per 2 aa
- D. I pazienti con malattia in stadio II-III e PDL-1 $\geq 50\%$, saranno indirizzati a un trattamento sistemico adiuvante a base di platino seguito da immunoterapia con atezolizumab per un anno.
- E. I pazienti con malattia in stadio II-IIIA con coinvolgimento linfonodale N2, operati radicalmente (R0), saranno indirizzati a un trattamento sistemico adiuvante a base di platino. Dopo la valutazione multidisciplinare, saranno presi in carico entro 10 giorni per iniziare il trattamento sistemico (entro 8-10 settimane dall'intervento chirurgico). In base all'interessamento linfonodale, in casi particolari e dopo discussione multidisciplinare, verrà valutato eventuale trattamento radioterapico adiuvante, da eseguire al termine della chemioterapia. Nei casi di pazienti avviati a terapia target o immunoterapia adiuvanti dopo la chemioterapia, data la durata della terapia stessa, la valutazione radioterapica andrà eseguita prima dell'avvio di tali trattamenti. I pazienti con malattia in stadio IIIA non operati radicalmente (R1-R2) il trattamento radiochemioterapico dovrà essere avviato subito dopo il trattamento chirurgico e poi seguito dalla terapia sistemica.

RADIOTERAPIA ADIUVANTE

Più di un terzo dei pazienti operati affetti da NSCLC candidati a terapia sistemica adiuvante, sviluppa recidiva locoregionale di malattia e questo dato non si azzera neanche negli studi che impiegano l'immunoterapia postoperatoria dove, comunque, il tasso di recidiva locale/locoregionale si attesta intorno al 20-25%. Pur su questi presupposti il ruolo della radioterapia adiuvante (PORT)(1) rimane un tema controverso nel dibattito scientifico ed anche nella pratica quotidiana.

Lo studio LungART, trial multicentrico randomizzato di fase III, è stato disegnato per valutare l'efficacia della radioterapia post-operatoria nei pazienti con carcinoma polmonare non a piccole cellule (NSCLC) completamente resecato e con coinvolgimento dei linfonodi mediastinici (N2). I pazienti sono stati randomizzati per ricevere PORT mediastinica (54 Gy

in 27-30 frazioni) o osservazione. Endpoint primario è la DFS, endpoint secondari: tossicità, controllo locale della malattia, pattern di recidiva e sopravvivenza globale (OS). La DFS a 3 anni è risultata del 47,1% nel gruppo PORT e del 43,8% nel gruppo di controllo. La differenza non è stata statisticamente significativa (HR = 0,85). La sopravvivenza globale a 3 anni è stata del 66,5% nel gruppo PORT rispetto al 68,5% nel gruppo di controllo. La tossicità cardiopolmonare di grado 3-5 è stata osservata nel 7% dei pazienti sottoposti a PORT contro il 3,2% dei pazienti non sottoposti a radioterapia.

In sintesi, tenuto conto dei limiti degli studi citati (tecniche, volumi di trattamento, rispetto dei limiti di dose per OAR) non ci sono dati sufficienti per escludere definitivamente l'uso della PORT in pazienti completamente resecato e adenopatie mediastiniche. La selezione del paziente che potrebbe beneficiarsi di tale terapia deve tener conto del numero dei linfonodi mediastinici asportati, nella ratio di positività, della presenza di malattia extracapsulare, della distribuzione di dose agli organi sani ed in particolare delle dosi cardiache. La definizione corretta dei volumi target e l'utilizzo di tecnologie moderne con l'ausilio di biomarcatori, come ctDNA/MRD dovrebbero essere i punti cardine degli studi futuri per trarre delle conclusioni e delle raccomandazioni definitive.

III STADIO NON-RESECCABILE

La condizione di non reseccabilità è un concetto di ampia definizione, non comprendendo esclusivamente i casi non reseccabili per problematiche di tipo tecnico, sulla cui definizione non si può prescindere dalla figura del chirurgo toracico in centri ad alto volume e alta specialità, ma comprende una riflessione più ampia di opportunità terapeutica a fronte della presenza di una malattia in cui il rischio di recidiva locale ed a distanza può essere frequentemente elevata.

La reseccabilità della malattia può essere legata alla presentazione della malattia primitiva (parametro T) piuttosto che alla presenza di linfonodi mediastinici (parametro N).

Nell'ambito della malattia T3 questa è frequentemente definita reseccabile (44% degli esperti nella survey EORTC la definiscono reseccabile in ogni condizione). Il rischio di R1/2 in questi casi è trascurabile in caso di T3 per nodulo separato, mentre aumenta con la presenza di infiltrazione della parete toracica (circa il 10% dei pazienti) e con l'invasione della pleura parietale (circa l'8%) con un chiaro impatto sulla sopravvivenza.

Per quanto riguarda la malattia T4 questa è frequentemente, pur se non definitivamente, considerata non reseccabile quando sono presenti invasione dell'esofago, della colonna vertebrale, mentre in casi selezionati di infiltrazione carenale, dei grandi vasi e dell'atrio sinistro e negli altri casi di definizione di malattia T4 la discussione del singolo caso può portare alla miglior definizione della strategia terapeutica.

La malattia T4-N0/N1 per invasione reseccabile prevede la chirurgia upfront in casi selezionati con associata resezione in blocco delle strutture toraciche (T4) infiltrate e loro eventuale ricostruzione (aorta, carena tracheale, vena cava superiore e arteria polmonare, atrio sinistro).

Le caratteristiche del coinvolgimento linfonodale che più frequentemente sono collegate alla malattia non reseccabile comprendono certamente la malattia N2 invasiva/extracapsulare, ovvero in cui c'è una crescita invasiva nel tessuto mediastinico, la malattia Bulky (sulla cui definizione, >2.5-3 cm non c'è chiaro consenso) e la malattia N3. Nell'ambito della malattia N2 multistazione la letteratura è più frequentemente concorde nel definirla non reseccabile, mentre nella survey tra il 10-40% dei rispondenti la considera potenzialmente reseccabile in base anche alle caratteristiche del tumore primitivo. In effetti i casi in cui non è stato trovato accordo (30%) comprendono proprio i casi di: piccoli tumori con malattia N2 multistazione; primitivi grandi con singola stazione coinvolta; tumori T4 invasivi con singola stazione coinvolta.

In caso di NSCLC localmente avanzato non reseccabile la chemio-radioterapia concomitante, o sequenziale in casi selezionati, seguita da immunoterapia o da terapia target a seconda della presenza di biomarcatori tumorali, rappresenta lo standard terapeutico.

È raccomandato utilizzare tecniche di radioterapia IMRT/VMAT. Nei pazienti affetti da NSCLC in stadio III non reseccabile, in risposta o stabilità di malattia dopo trattamento chemio-radioterapico a dosi radicali e con espressione di PD-L1

superiore o uguale a 1%, è indicato un trattamento di mantenimento con Durvalumab 1500 mg mensile o in alternativa 10 mg/kg ogni 2 settimane per un massimo di 1 anno.

Nei Pazienti con NSCLC stadio III non resecabile EGFR mutati lo studio randomizzato di fase III LAURA ha valutato osimertinib come terapia di consolidamento dopo CRT con finalità radicale. La PFS mediana è stata di 39,1 mesi per osimertinib rispetto a 5,6 mesi per il placebo. I dati sulla sopravvivenza globale (OS) non sono ancora maturi (20% di maturità al momento della pubblicazione).

Pur se il trattamento combinato radiochemioimmunoterapico è la terapia di riferimento per la malattia non resecabile, la pianificazione dell'approccio terapeutico dovrà essere decisa dal gruppo multidisciplinare nell'ambito di una valutazione globale del paziente. In tal caso non è al momento possibile formulare una raccomandazione specifica ma la decisione sull'iter terapeutico da intraprendere deve necessariamente essere valutata caso per caso.

In sintesi :

1. I pazienti non resecabili, dopo valutazione multidisciplinare, saranno sottoposti a visita ambulatoriale oncologica entro 10 giorni e avvieranno il trattamento radiochemioterapico concomitante, o in casi selezionati sequenziale, entro 15 giorni dalla visita. Al termine del trattamento chemio-radioterapico i pazienti con PDL1 >1% e senza mutazioni di EGFR e ALK, con stabilità o risposta valutata con TC total body con m.d.c. saranno avviati a immunoterapia con Durvalumab.
2. I pazienti con NSCLC in stadio III non resecabile con una delezione dell'esone 19 di EGFR o una mutazione L858R dell'esone 21 saranno trattati con osimertinib di consolidamento dopo chemioradioterapia radicale.

La radiologia interventistica e la neoplasia del polmone localmente avanzata non operabile o recidivata.

Sulla base delle varie esperienze la termocoagulazione è stata incorporata dal National Comprehensive Cancer Network nelle sue linee guida per i pazienti con NSCLC inoperabili con:

- tumori polmonari multipli
- nessuna malattia al di fuori del torace
- stato NO-1
- metastasi limitate (da 3 a 5)
- recidiva locoregionale limitata
- recidiva limitata (da 3 a 5) di metastasi a distanza
- siti limitati (da 3 a 5) di progressione dopo terapia mirata anti-EGFR o ALK

Varie sono le tecniche ablative che possono essere utilizzate per il controllo locale della malattia del paziente oligometastatico affetto da NSCLC al IV stadio.

La decisione deve sempre avvenire in un contesto di meeting multidisciplinare, mentre la scelta circa la tecnica da utilizzare deve essere operata dal radiologo interventista.

Metodiche ablative

- Radiofrequenza (RFA)
- Microonde (MWA)
- Crioablazione (CRA)
- Elettroporazione (IRE)
- Elettrochemioterapia (Echt)

Nel caso delle metastasi ossee bisogna considerare che esistono due differenti finalità di trattamento.

- *Consolidativa* che prevede di consolidare o prevenire fratture nella popolazione oncologica e quindi non hanno alcun valore nel controllo locale della malattia;
- *Ablativa*, che mira ad eradicare la malattia locale ma che può avere anche una finalità palliativa dal momento che anche l'ablazione incompleta può determinare una riduzione del dolore

Il tipo di trattamento da utilizzare nel caso le metastasi ossee dipende dal tipo di dolore (se di natura meccanica, o di tipo “infiammatorio” e dalla localizzazione della malattia.

A seconda di tale differenziazione si ricorrerà alla semplice cementoplastica o alla stabilizzazione percutanea con viti. La scelta della tecnica ablativa da utilizzare dipenderà da una serie di fattori legati alla sede della lesione, al coinvolgimento delle strutture limitrofe ed in particolare delle strutture nervose soprattutto nel caso della colonna.

TERAPIA ENDOSCOPICA DELLE OSTRUZIONI DELLE VIE AEREE

La terapia endoscopica delle ostruzioni delle vie aeree causate da un cancro del polmone in fase avanzata può essere presa in considerazione, con finalità palliativa, per evitare la morte per soffocamento nei pazienti che abbiano esaurito le chances terapeutiche, o come ponte per l’inizio della terapia, nei pazienti che presentino una ostruzione rilevante della via aerea all’esordio.

Il trattamento, da eseguire preferenzialmente in corso di broncoscopia rigida, ha efficacia tanto maggiore quanto più grande è la via aerea ostruita, essendo quindi più utile nel trattamento di trachea, bronchi principali e bronco intermedio.

Quando il pattern di interessamento della malattia è “endoluminale” vi è indicazione alla rimozione della componente endoluminale dopo sua coagulazione (con laser, elettrocoagulatore o argon plasma). Quando il pattern di interessamento della malattia è extraluminale, ossia da compressione estrinseca, vi è indicazione al posizionamento di una protesi dopo dilatazione del tratto stenotico con il broncoscopio rigido o un pallone. Quando il pattern di interessamento della malattia è misto, vi è indicazione alla rimozione della componente endoluminale dopo sua coagulazione ed al successivo posizionamento di una protesi se il lume dopo trattamento è instabile o < 50% del suo normale calibro.

In caso di posizionamento di una protesi, si può valutare la rimozione della stessa in caso di risposta importante alla terapia, evento ormai frequente in pazienti candidati a terapia a bersaglio molecolare, ad immunoterapia o a chemio-immunoterapia.

Tali trattamenti devono essere eseguiti in centri esperti in grado di eseguire una broncoscopia rigida e di assicurare un follow-up adeguato ed una adeguata gestione delle possibili complicanze.

TRATTAMENTO SISTEMICO DEL TUMORE POLMONARE NON A PICCOLE CELLULE IN FASE AVANZATA CON MUTAZIONI DRIVER (ONCOGENE ADDICTED)

Sono conosciute numerose alterazioni molecolari nel NSCLC e molte di queste costituiscono già un target terapeutico approvato ed utilizzato nella pratica clinica, rappresentando un approccio innovativo caratterizzato da maggiore efficacia e minore tossicità rispetto alla chemioterapia tradizionale. Questo è un campo in continua evoluzione e nuovi target molecolari e farmaci dedicati entreranno nella pratica clinica in un futuro prossimo. Si raccomanda pertanto di consultare per le decisioni terapeutiche, le Linee Guida più aggiornate.

I geni ad oggi maggiormente implicati sono: KRAS (20-30%), EGFR (10-15%), BRAF (2-4%), riarrangiamenti ALK (3-7%), ROS 1 (1-2%), RET (1-2%), skipping dell’esone 14 di MET (2%).

Mutazioni di EGFR Lo standard terapeutico per la 1° linea di trattamento e per le progressioni di malattia da inibitori di 1 e 2 generazione con mutazione T790 (evidenziata con rebiopsia o biopsia liquida) è stato rappresentato fino ad ora da Osimertinib, anti EGFR di III generazione. Ad oggi osimertinib è utilizzato anche nel trattamento adiuvante successivamente ad una chirurgia radicale per un tumore del polmone in stadio precoce con mutazioni classiche di EGFR. Recentemente, tuttavia, lo studio FLAURA2 ha dimostrato la superiorità rispetto ad osimertinib della combinazione osimertinib+chemioterapia, che è stata approvata in prima linea e rappresenta il nuovo standard terapeutico. Osimertinib rimane comunque indicato quando non fattibile lo schema FLAURA2 o in caso di rifiuto del paziente. Analogamente, lo studio MARIPOSA ha dimostrato la superiorità della combinazione di lazertinib (anti EGFR di III generazione) e amivantamab (anticorpo monoclonale bispecifico anti EGFR e anti MET) rispetto a osimertinib e sarà a breve disponibile come ulteriore standard terapeutico di prima linea, in alternativa a FLAURA2 o osimertinib.

La terza alterazione molecolare più comune di EGFR è l'inserzione dell'esone 20, il cui trattamento prevede, in prima linea, una chemioterapia a base di Sali di platino e pemetrexed e, nei pazienti che manifestano una progressione di malattia, l'utilizzo di un anticorpo anti-EGFR e anti-MET con somministrazione endovenosa: Amivantamab (Rybrevant).

Riarrangiamento di ALK Lo standard terapeutico attuale di prima linea è rappresentato dai farmaci di 2° generazione, Alectinib, Brigatinib, e di 3° generazione, Lorlatinib

L'indicazione per questi farmaci, caratterizzati da una alta penetranza a livello cerebrale e da un importante impatto sulla sopravvivenza libera da progressione sia extra che intracranica e sulla sopravvivenza globale è la prima linea di trattamento nel NSCLC metastatico o per lorlatinib la seconda linea di terapia dopo progressione da alectinib o brigatinib.

Alterazioni molecolari di ROS1 I farmaci utilizzati sono Crizotinib ed Entrectinib approvati in prima linea ed in linee successive, Repotrectinib (approvato a progressione da precedente inibitore tirosin-chinasico) è attualmente disponibile solo all'interno di un programma di uso compassionevole.

Mutazione BRAF (V600E) I farmaci che possono essere utilizzati sono Dabrafenib in combinazione con Trametinib. Si attende a breve l'approvazione di Encorafenib in combinazione con Binimetinib, caratterizzati da un migliore profilo di tollerabilità.

Alterazioni molecolari di NTRK I farmaci disponibili sono Larotrectinib e Entrectinib.

Alterazioni molecolari di MET Le mutazioni a livello dell'esone 14 di MET (exon skipping) sono presenti in circa il 2-4 % dei tumori polmonari non a piccole cellule e sono suscettibili di trattamento in seconda linea in progressione dopo immuno/chemioterapia con Capmatinib e Tepotinib.

Mutazioni KRAS In questi pazienti è indicato come trattamento di prima linea l'immunoterapia in monoterapia o in combinazione con la chemioterapia. I farmaci attualmente approvati in seconda linea successivamente a precedenti trattamenti chemio-immunoterapici sono il Sotorasib e l'Adagrasib.

Alterazioni molecolari di RET L'approccio terapeutico in I linea prevede l'utilizzo di Selpercatinib, inibitore delle tirosin-chinasi che mira specificamente a RET.

TRATTAMENTO DEL TUMORE POLMONARE NSCLC IN FASE AVANZATA "NON ONCOGENE ADDICTED"

L'immunoterapia ha rivoluzionato il trattamento del carcinoma polmonare non a piccole cellule (NSCLC) non oncogene addicted, sia in prima che in seconda linea, offrendo nuovi approcci terapeutici per i pazienti. La scelta del trattamento per i pazienti con NSCLC non oncogene addicted stadio IIIB/IV si basa sul livello di espressione del PDL1 (programmed cell death-ligand 1), indipendentemente dall'istologia.

In Italia, il Trattamento autorizzato di 1° linea per pazienti con PDL1>50% è l'immunoterapia in monoterapia - pembrolizumab, cemiplimab (inibitori del PD1) e atezolizumab (inibitore del PDL1) che hanno mostrato di migliorare significativamente la sopravvivenza globale e la sopravvivenza libera da progressione nei pazienti trattati.

Il Trattamento di 1° linea NSCLC con PDL1<50% l'immunoterapia è solitamente combinata con la chemioterapia, con farmaci diversi a seconda dell'istologia.

Per i pazienti con NSCLC avanzato di istologia adenocarcinoma e PD-L1 < 50%, senza mutazioni attivanti di EGFR o riarrangiamenti di ALK, si può optare per una combinazione di chemio-immunoterapia con platino, pemetrexed e pembrolizumab o cemiplimab, seguita da una terapia di mantenimento con pemetrexed e pembrolizumab in caso di risposta o stabilità della malattia dopo 4 cicli. (studi Keynote 189 ed Empower-Lung-3)

Nei pazienti con NSCLC avanzato di istologia squamosa e PD-L1 < 50%, è possibile scegliere una combinazione di chemio-immunoterapia con carboplatino, (nab) paclitaxel e pembrolizumab o cemiplimab, seguita da terapia di

mantenimento con pembrolizumab in caso di risposta o stabilità della malattia dopo 4 cicli di trattamento. (studi Keynote 407 e Empower-Lung-3)

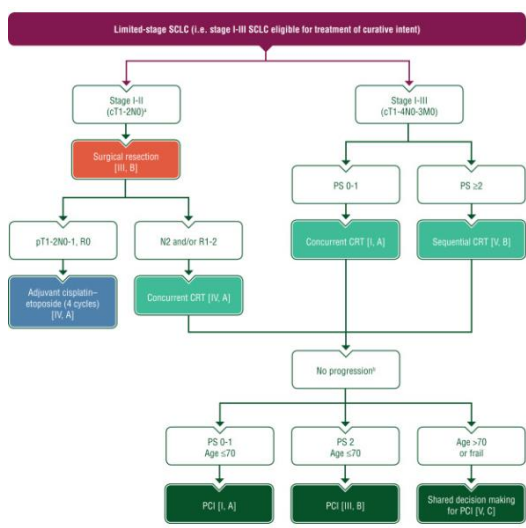
Indipendentemente dall'istologia, nei pazienti con NSCLC avanzato e PD-L1 < 50% senza mutazioni attivanti di EGFR o riarrangiamenti di ALK, con performance status (PS) 0-1, si può considerare anche la combinazione di nivolumab e ipilimumab con 2 cicli di chemioterapia a base di platino, a seconda dell'istologia: pemetrexed per l'adenocarcinoma, (nab) paclitaxel o gemcitabina per gli istotipi squamosi. (studio Checkmate9LA)

MICROCITOMA (SCLC)

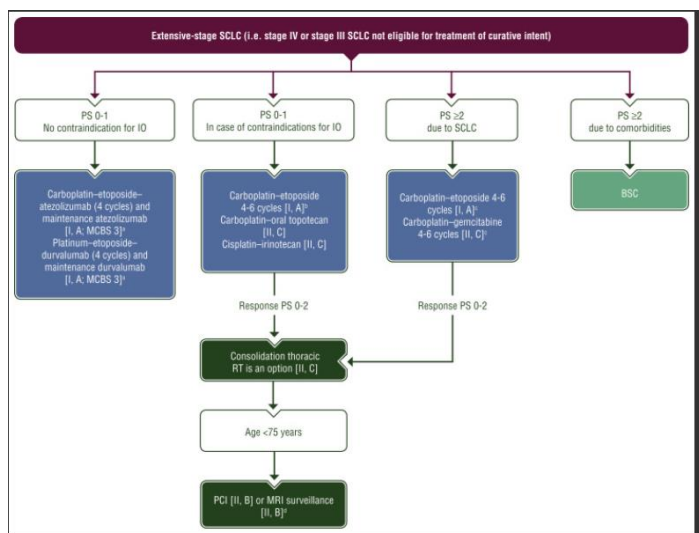
Il carcinoma polmonare a piccole cellule (SCLC) è un tumore altamente aggressivo, che si presenta nella maggior parte dei casi in forma metastatica (stadio esteso) e con una prognosi generalmente sfavorevole (1). Tuttavia, l'avvento dell'immunoterapia in associazione alla chemioterapia e in mantenimento, ha recentemente aperto nuove prospettive migliorative per quanto riguarda la risposta al trattamento e la sopravvivenza complessiva dei pazienti (2,3,4). In questo contesto oncologico, la radioterapia mantiene un ruolo cruciale sia nelle forme limitate che nei residui di malattia nelle forme estese, soprattutto se integrata con la chemioterapia e l'immunoterapia.

La complessità del SCLC richiede un approccio multidisciplinare tempestivo e coordinato, dalla diagnosi allo staging fino al trattamento e follow-up.

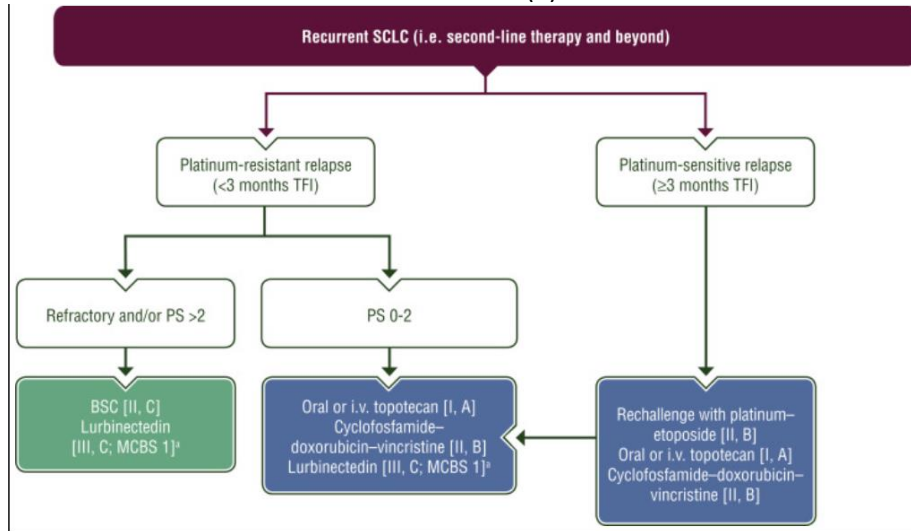
Trattamenti nel SCLC LD (*)



Trattamenti nel SCLC ED (*)



Trattamenti SECONDA LINEA NEL SCLC ED (*)



*ESMO Clinical Practice Guideline

Per SCLC in fase limitata, la scelta della frazionamento ottimale e della dose totale nella radioterapia toracica, il ruolo dell'irradiazione cranica profilattica (PCI).

La Irradiazione Cranica Profilattica (PCI) è storicamente utilizzata per ridurre il rischio di metastasi cerebrali e migliorare la sopravvivenza, ma il suo utilizzo è oggi oggetto di dibattito, soprattutto alla luce dell'uso sempre più diffuso della risonanza magnetica cerebrale per il monitoraggio, approccio proposto dallo studio giapponese nella malattia metastatica. Recenti meta-analisi confermano il beneficio della PCI in termini di sopravvivenza soprattutto nella malattia limitata in cui resta standard di trattamento, ma evidenziano anche un possibile sovraccarico di tossicità neurologica, in particolare deficit cognitivi. Per tal motivo la personalizzazione della proposta terapeutica è fortemente raccomandata. Tecniche più avanzate come la PCI con risparmio dell'ippocampo (HA-PCI) possono concorrere a ridurre questi effetti collaterali (studio spagnolo positivo, studio olandese negativo; ma comunque ben venga fare HA PCI, visto che non si modifica certamente il rischio di recidive intracraniche).

Diversi studi hanno analizzato l'efficacia di differenti schemi di frazionamento della radioterapia toracica nella fase limitata di SCLC. Il trattamento standard tradizionale prevede una dose di 45 Gy somministrata due volte al giorno in 30 frazioni (protocollo Turrisi). Studi più recenti suggeriscono che schemi di iperfrazionamento accelerato o ipofrazionamento possono migliorare la sopravvivenza a 2 anni rispetto al frazionamento convenzionale anche se sono necessari ulteriori studi di fase 3 per confermare questi risultati, soprattutto in combinazione con immunoterapia di mantenimento. Analogamente studi prospettici randomizzati di fase III (CONVERT) hanno dimostrato che il frazionamento convenzionale (2 Gy al giorno) con dosi totali di 60-66 Gy non sia inferiore allo schema Intergruppo (Turrisi), rappresentando pertanto una valida e molto diffusa alternativa alle due sedute giornaliere.

Nel SCLC ED, la Radioterapia Toracica Consolidativa (TCRT), con dose di 30 Gy/10 frazioni, dopo risposta alla chemioterapia ha mostrato benefici in termini di sopravvivenza a due anni, come dimostrato dallo studio CREST e da successive meta-analisi, soprattutto in quei pazienti con residuo di malattia toraco-mediastinico.

Trattamento del paziente anziano e PS 2 con neoplasia polmonare in fase avanzata

Il trattamento del paziente anziano e fragile richiede un approccio personalizzato che tenga conto delle caratteristiche individuali, delle comorbidità e della tollerabilità dei trattamenti. Questi pazienti, infatti, possono beneficiare di cure adattate al loro stato clinico e funzionale, con l'obiettivo di massimizzare i benefici terapeutici e minimizzare gli effetti collaterali.

Per quanto riguarda gli schemi di trattamento, monochemioterapia, terapie combinate, immunoterapia, terapie target, la valutazione andrà effettuata tenendo conto della fragilità del paziente e dei possibili effetti collaterali.

Definizione del paziente anziano

Nel contesto oncologico, l'età biologica e funzionale è spesso più rilevante di quella cronologica: la capacità di tollerare i trattamenti dipende da molteplici fattori, inclusi lo stato funzionale degli organi, la politerapia, il supporto sociale e le comorbidità che possono portare ad una diminuzione della sopravvivenza. Gli strumenti utili per valutare l'idoneità al trattamento includono scale come il G8 score, particolarmente utile nei pazienti oncologici anziani per stratificare il rischio e guidare le decisioni terapeutiche, e scale funzionali come il Karnofsky Performance Status (KPS) e la scala ECOG. Un paziente con un punteggio KPS inferiore a 70% o ECOG ≥ 2 è considerato anziano con caratteristiche di fragilità e richiede un'attenta valutazione multidimensionale.

Definizione del paziente fragile

Il paziente fragile è caratterizzato da una ridotta riserva funzionale e una maggiore vulnerabilità agli stress fisici, indipendentemente dall'età cronologica. La fragilità può essere identificata utilizzando strumenti come il Charlson Comorbidity Index (CCI), che valuta la presenza di comorbidità e il loro impatto prognostico, e altre scale funzionali come il Karnofsky Performance Status (KPS) e la scala ECOG. Un punteggio elevato nel CCI è indicativo di fragilità e maggiore rischio clinico. Questi strumenti, utilizzati in combinazione, sono essenziali per una stratificazione accurata del rischio e per ottimizzare la gestione terapeutica.

Nei pazienti di età avanzata è opportuno includere una valutazione geriatrica basale prima di definire la strategia terapeutica anche per valutare oltre alle comorbidità, la compliance del paziente ai trattamenti con particolare attenzione alle interferenze farmacologiche.

Cure palliative precoci

Le cure palliative simultanee dovrebbero essere integrate precocemente nel percorso terapeutico per migliorare la qualità della vita, gestire i sintomi e supportare il paziente e la famiglia. Studi hanno dimostrato che un approccio palliativo precoce migliora non solo la qualità della vita, ma anche la sopravvivenza in alcune popolazioni di pazienti oncologici (Temel et al., 2010). Le linee guida NCCN (2024) sottolineano l'importanza di un intervento multidisciplinare precoce per ottimizzare la gestione del dolore, dei sintomi respiratori e delle complicanze oncologiche. La radioterapia palliativa e le terapie sistemiche possono essere utilizzate per prolungare la sopravvivenza e migliorare il comfort del paziente. Studi come quello di Temel et al. hanno dimostrato che un intervento palliativo precoce non solo migliora la qualità della vita ma può anche prolungare la sopravvivenza.

APPENDICE 3 - DIRITTI DEL MALATO CON TUMORE E DEI CAREGIVER ONCOLOGICI

La persona malata di tumore ha il diritto di avere piena cognizione del proprio stato di salute e di ottenere dai medici informazioni adeguate alle sue capacità cognitive e al suo livello socio-culturale.

Gli dovrebbero essere fornite:

- Informazioni mediche che spieghino il tipo di malattia diagnosticata, gli accertamenti e gli esami richiesti; le opzioni terapeutiche con relativi pro e contro; gli effetti collaterali dei trattamenti e le indicazioni sul modo in cui affrontarli.
- La comunicazione della diagnosi, delle opzioni di cura ed eventualmente della prognosi, deve essere quanto più semplice, facendo uso di termini comprensibili¹³.
- Indicazioni sulla disponibilità del sostegno psicologico e nutrizionale.
- Indicazioni per ottenere un sostegno socio-assistenziale a tutela della condizione di disabilità oncologica.

Il paziente può chiedere, se lo desidera, che le informazioni sul suo stato di salute siano condivise con altre persone, incluso il medico di fiducia. Inoltre, al paziente devono essere indicati il nome dello specialista (o degli specialisti) e dei collaboratori che lo prendono in carico.

Di seguito si riporta una sintesi, nata dalla collaborazione con Aimac ODV-ETS (Associazione Italiana Malati di Cancro, parenti e amici), dei principali strumenti di tutela per consentire ai malati ed ai loro familiari di orientarsi¹⁴

Esenzione dal ticket per patologia (cod. 048)

Il malato di cancro ha diritto all'esenzione per patologia (cod.048) relativamente al pagamento del ticket per farmaci, visite ed esami appropriati per la cura del tumore da cui è affetto e delle eventuali complicanze, per la riabilitazione e per la prevenzione degli ulteriori aggravamenti. La durata dell'esenzione è stabilita dal ministero della salute (D. M. Salute 23/11/2012). L'esenzione 048 può essere rinnovata alla scadenza.

L'esenzione è rilasciata dall'ASL di competenza allegando i seguenti documenti:

- tessera sanitaria e codice fiscale;
- documentazione medica rilasciata dallo specialista del gruppo multidisciplinare che segue il paziente o cartella clinica rilasciata da una struttura ospedaliera pubblica o privata accreditata attestante la patologia oncologica.

Invalità civile e handicap

L'accertamento dello stato di invalidità civile permette di aver diritto a diverse prestazioni (pensione di invalidità, assegno, indennità di accompagnamento) a seconda della più o meno grave condizione di disabilità.

Oltre all'invalidità civile, il malato di cancro può ottenere, anche solo per periodi limitati, il riconoscimento dello stato di handicap in situazione di gravità cui sono collegati alcuni benefici fiscali ed importanti tutele in ambito lavorativo che consentono ai lavoratori malati ed in stato di handicap grave e, in diversa misura, ai lavoratori che li assistono, di usufruire di permessi e congedi (retribuiti e non); di scegliere la sede e l'orario di lavoro (part-time) e di godere di altri benefici per conciliare le cure o l'assistenza con l'attività lavorativa.

La procedura di accertamento INPS si articola in due fasi collegate tra loro:

1. il medico certificatore accreditato presso l'INPS (medico di medicina generale o medico specialista) compila online sul sito INPS il certificato oncologico introduttivo ed è importante che segnali che si tratta di malattia neoplastica (Legge n. 80 del 2006) per attivare la corsia preferenziale che assicura la convocazione a visita ed il responso della commissione entro 15 giorni. La procedura rilascia una ricevuta con un codice identificativo che il medico consegna all'interessato insieme ad una copia del certificato medico digitale.
2. il paziente, personalmente o a mezzo di intermediario abilitato (delegato digitale, patronati), entro 90 giorni dall'invio del certificato oncologico, deve compilare e inviare telematicamente all'INPS la domanda amministrativa collegata al certificato introduttivo.

¹³ Si raccomanda che la comunicazione della diagnosi avvenga in presenza. Le LG nazionali e regionali sulla telemedicina stabiliscono che l'attività in Telemedicina deve essere riservata ai casi in cui la qualità e l'appropriatezza della prestazione sono equivalenti a quelle erogate in presenza. Nel caso di una diagnosi di tumore, l'aspetto umano e supportivo è predominante e non è replicabile in modo adeguato a distanza.

¹⁴ Per maggiori approfondimenti su ogni tema trattato si veda: "I diritti del malato di cancro" di Aimac a cura di E. Iannelli con la revisione del Coordinamento Generale Medico Legale INPS: <https://www.aimac.it/libretti-tumore/diritti-malato-cancro>

La Commissione medica è tenuta a fissare la data della visita entro 15 giorni dalla data di presentazione della domanda, nel caso in cui recarsi alla visita medica comporti un grave rischio per la salute dell'interessato, è possibile richiedere la visita domiciliare entro e non oltre 5 giorni prima della data dell'appuntamento.

Dal 2020 è stata introdotta una rilevante novità riguardo all'accertamento della disabilità oncologica: le Commissioni mediche possono valutare le relative domande basandosi solamente sulla documentazione presentata dall'interessato, senza necessità di procedere a visita diretta del malato. L'accertamento agli atti consente alle Commissioni di emettere i verbali sia di prima istanza sia di revisione o di aggravamento della invalidità civile e dell'handicap solo sulla base della documentazione sanitaria nei casi in cui questa consenta una valutazione obiettiva e completa. Nelle ipotesi in cui la documentazione non sia sufficiente per la valutazione dello stato invalidante, l'interessato è convocato a visita diretta per effettuare l'accertamento sanitario in presenza.

Completata la fase di accertamento sanitario, l'INPS invia all'interessato il verbale in 2 versioni:

- integrale: contenente i dati sensibili e la valutazione della disabilità;
- *con ommissis*: contenente solo la valutazione della disabilità, utile per eventuali esigenze amministrative.

Il paziente riconosciuto invalido o portatore di handicap, inoltre, può usufruire delle agevolazioni fiscali per specifiche spese mediche e di assistenza specifica (colf, badanti, assistenza infermieristica, fisioterapia/riabilitativa, acquisto di parrucche per alopecia da trattamento chemioterapico). <https://www.agenziaentrate.gov.it/portale/le-spesse-sanitarie-e-i-mezzi-di-ausilio>

I diritti del lavoratore malato di cancro

I lavoratori affetti da patologia oncologica per conciliare il lavoro con le esigenze di cura, oltre alle assenze retribuite per malattia, possono usufruire di diverse forme di permessi e di congedi dal lavoro, come ad esempio i permessi lavorativi ex lege 104/92 (3 giorni/mese o 2 ore/giorno) o il congedo per cure agli invalidi oltre il 50% (30 giorni lavorativi/anno).

Il lavoratore che non sia in grado di espletare le sue mansioni a causa della malattia e delle sue conseguenze ha diritto di assentarsi per il periodo necessario per le cure e le terapie, di conservare il posto di lavoro e di percepire un'indennità di malattia commisurata alla retribuzione.

E' importante che il paziente conosca gli strumenti giuridici di cui può usufruire per assentarsi dal lavoro per visite mediche o esami diagnostici o trattamenti di cura.

Il malato che desideri continuare a lavorare dopo la diagnosi e durante i trattamenti può usufruire di forme di flessibilità per conciliare i tempi di cura con il lavoro (part time). Può inoltre chiedere al datore di lavoro il trasferimento alla sede di lavoro più vicina possibile al proprio domicilio.

Il malato oncologico ha diritto di essere assegnato a mansioni adeguate alla mutata capacità lavorativa, potendo essere assegnato a mansioni equivalenti o anche inferiori a quelle precedentemente svolte, purché compatibili con le sue condizioni, mantenendo in ogni caso il trattamento retributivo corrispondente alle mansioni precedenti. Lo smartworking, o lavoro agile, è una forma di flessibilità lavorativa che consente al lavoratore malato di cancro di continuare a lavorare anche durante le terapie, ma senza recarsi in ufficio.

Tutela previdenziale

Indipendentemente dall'invalidità civile, un lavoratore malato di tumore e con una certa anzianità contributiva (per l'INPS 5 anni) può chiedere all'ente previdenziale di appartenenza il riconoscimento medico-legale della riduzione della capacità lavorativa (c.d. invalidità pensionabile) al fine di ottenere l'assegno ordinario di invalidità "previdenziale" (esclusi i dipendenti del pubblico impiego), nel caso in cui sia accertato che la capacità lavorativa è ridotta a meno di un terzo oppure, in caso di inabilità totale, la pensione di inabilità (reversibile) calcolata in base alla situazione previdenziale. Il malato titolare della pensione previdenziale di inabilità e che si trovi nelle condizioni per cui è previsto l'accompagnamento (necessità di assistenza continua per deambulare o svolgere le "attività della vita quotidiana") e non sia ricoverato, può richiedere l'assegno mensile per l'assistenza personale e continuativa (non reversibile).

Contrassegno di libera circolazione e di sosta

Il malato di cancro in terapia può chiedere ed ottenere dal Comune di residenza il contrassegno di libera circolazione e sosta. Il contrassegno, nominativo e utilizzabile solo quando l'auto è al servizio del malato intestatario del permesso, dà diritto alla circolazione nelle ZTL ed alla sosta gratuita negli stalli riservati e nei parcheggi a pagamento.

I diritti dei caregiver oncologici (coloro che assistono un familiare malato)

L'utilizzo degli strumenti giuridici per agevolare coloro che si dedicano alla cura del proprio caro malato di tumore permette di migliorare la compliance dei trattamenti.

I lavoratori che si prendono cura di un familiare malato di cancro, riconosciuto invalido o con handicap grave, hanno diritto:

- alla scelta della di lavoro alla sede più vicina al domicilio della persona assistita e possono opporsi al trasferimento in altro luogo;
- ad usufruire di permessi lavorativi (3 giorni/mese - legge 104/92);
- ad usufruire del congedo straordinario biennale retribuito;
- alla priorità nella trasformazione del lavoro da tempo pieno a part-time;
- al divieto di lavoro notturno;
- alle ferie ed ai riposi "solidali".

I diritti e le tutele menzionati sono sanciti da norme di rango legislativo pienamente vigenti e le strutture sanitarie hanno l'obbligo di fornire un'adeguata assistenza nel rispetto dei diritti dei malati, anche tramite gli organismi di volontariato, come stabilito dal D. Lgs. 502/92 e norme successive

Bibliografia essenziale

1. <https://www.aiom.it/linee-guida-aiom-2024-neoplasie-del-polmone/>
2. **A-M.C. Dingemans**, M. Früh, A. Ardizzoni, B. Besse, C. Faivre-Finn, L.E. Hendriks, S. Lantuejoul, S. Peters, N. Reguart, C.M. Rudin, D. De Ruyscher, P.E. Van Schil, J. Vansteenkiste & M. Reck, on behalf of the ESMO Guidelines Committee.
3. **Annema JT**, van Meerbeeck JP, Rintoul RC, et al. Mediastinoscopy vs endosonography for mediastinal nodal staging of lung cancer: a randomized trial. *JAMA* 2010; 304: 2245-2252.
4. **Aupérin A**, Arriagada R, Pignon JP, Le Péchoux C, Gregor A, Stephens RJ, et al. Prophylactic cranial irradiation for patients with small-cell lung cancer in complete remission. Prophylactic Cranial Irradiation Overview Collaborative Group. *N Engl J Med*. 1999 Aug 12;341(7):476-84.
5. **Austin JH**. The incidental small pulmonary nodule and the Fleischner criteria 5 years later: have we learned anything more? *J Thorac Imaging*. 2011 May;26(2):88-9.
6. **Baumli JM**, Mick R, Ciunci C, et al. Pembrolizumab after completion of locally ablative therapy for oligometastatic non-small cell lung cancer: a phase 2 trial. *JAMA Oncol*. 2019.
7. **Belderbos JSA**, De Ruyscher DKM, De Jaeger K, et al. Phase 3 Randomized Trial of Prophylactic Cranial Irradiation With or Without Hippocampus Avoidance in SCLC (NCT01780675). *J Thorac Oncol*. 2021 May;16(5):840-849.
8. **Bogart J**, Wang X, Masters G, et al. High-Dose Once-Daily Thoracic Radiotherapy in Limited-Stage Small-Cell Lung Cancer: CALGB 30610 (Alliance)/RTOG 0538. *J Clin Oncol*. 2023 May 1;41(13):2394-2402.
9. **Botsa EI**, Thanou IL, Papatheodoropoulou AT, Thanos LI. Thermal ablation in the management of adrenal metastasis originating from non-small cell lung cancer: a 5-year single-center experience. *China Med J (Engl)*. 2017;130(17):2027-32.
10. **Bousema JE**, van Dorp M, Noyez VJIM, et al. Unforeseen N2 disease after negative endosonography findings with or without confirmatory mediastinoscopy in resectable non-small cell lung cancer: a systematic review and meta-analysis. *J Thorac Oncol*. 2019;14(6):979-992.
11. **Bousema JE**, Dijkgraaf MGW, van der Heijden EHF, et al.; MEDIASTrial study group. Endosonography With or Without Confirmatory Mediastinoscopy for Resectable Lung Cancer: A Randomized Clinical Trial. *J Clin Oncol*. 2023;41(22):3805-3815.
12. **Cazzato RL**, Auloge P, De Marini P, et al. Percutaneous image-guided ablation of bone metastases: local tumor control in oligometastatic patients. *Int J Hyperthermia*. 2018;35:493-499.
13. **Cazzato RL**, Garnon J, Jennings JW and Gangi A. Interventional management of malignant bone tumours. *Journal of Medical Imaging and Radiation Oncology* 67 (2023) 862-869.
14. **Chang MC**, Chen JH, Liang JA, et al. Meta-analysis: comparison of F-18 fluorodeoxyglucose-positron emission tomography and bone scintigraphy in the detection of bone metastasis in patients with lung cancer. *Acad Radiol*. 2012 Mar;19(3):349-57.
15. **Colt HG**, Murgu SD, Korst RJ, et al. Follow-up and surveillance of the patient with lung cancer after curative-intent therapy: Diagnosis and management of lung cancer, 3rd ed: American College of Chest Physicians evidence-based clinical practice guidelines. *Chest*. 2013 May;143(5 Suppl):e437S-e454S.
16. **Cree IA**, Deans Z, Ligtenberg MJ, et al. European Society of Pathology Task Force on Quality Assurance in Molecular Pathology; Royal College of Pathologists. Guidance for laboratories performing molecular pathology for cancer patients. *J Clin Pathol*. 2014;67(11):923-931.
17. **De Biase D**, Visani M, Malapelle U, et al. Next-generation sequencing of lung cancer EGFR exons 18-21 allows effective molecular diagnosis of small routine samples (cytology and biopsy). *PLoS One*. 2013 Dec 23;8(12):e83607.
18. **De Leyn P**, Dooms C, Kuzdzal J, et al. Revised ESTS guidelines for preoperative mediastinal lymph node staging for non-small-cell lung cancer. *Eur J Cardiothoracic Surg* 2014; 45: 787-98.
19. **Detterbeck FC**, Woodard GA, Bader AS, et al. The Proposed Ninth Edition TNM Classification of Lung Cancer. *Chest*. 2024 Oct;166(4):882-895.
20. **Du K**, Liao X, Kishi K. The Dose/Fractionation Debate in Limited-Stage Small Cell Lung Cancer. *Cancers (Basel)*. 2024 May 17;16(10):1908.
21. **Dunne EG**, Fick CN, Jones DR. Mediastinal Staging in Non-Small-Cell Lung Cancer: Saying Goodbye to Mediastinoscopy. *J Clin Oncol*. 2023;41(22):3785-3790.
22. **El-Osta H**, Jani P, Mansour A, et al. Endobronchial Ultrasound for Nodal Staging of Non-Small Cell Lung Cancer Patients with Radiologically Normal Mediastinum: A Meta-Analysis. *Ann Am Thorac Soc* 2018; 15: 864-74.
23. **Evison M**, Crosbie PAJ, Califano R, et al. Can EBUS-TBNA provide an accurate diagnosis in patients found to have enlarged or FDG-avid lymph nodes during surveillance of previously treated lung cancer? A retrospective study. *J Bronchol Intervent Pulmonol*. 2015;22:114-20.
24. **Faiella E**, Frauenfelder G, Santucci D, et al. Percutaneous low-dose CT-guided lung biopsy with an augmented reality navigation system: validation of the technique on 496 suspected lesions. *Clin Imaging*. 2018 May-Jun;49:101-105.
25. **Faiella E**, Messina L, Castiello G, et al. Augmented reality 3D navigation system for percutaneous CT-guided pulmonary ground-glass opacity biopsies: a comparison with the standard CT-guided technique. *J Thorac Dis*. 2022 Feb;14(2):247-256.
26. **Faivre-Finn C**, Snee M, Ashcroft L, et al.; CONVERT Study Team. Concurrent once-daily versus twice-daily chemoradiotherapy in patients with limited-stage small-cell lung cancer (CONVERT): an open-label, phase 3, randomised, superiority trial. *Lancet Oncol*. 2017 Aug;18(8):1116-1125.
27. **Fassan M**. Molecular diagnostics in pathology: time for a next-generation pathologist? *Arch Pathol Lab Med* 2018 Mar;142(3):313-320.
28. **Gaeb K**, Li AY, Park A, et al. Stereotactic radiosurgery versus whole brain radiotherapy in patients with intracranial metastatic disease and small-cell lung cancer: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Oncol*. 2022 Jul;23(7):931-939.
29. **Garcia c**, et al.; Comparative efficacy and safety of Lorlatinib versus Alectinib and Lorlatinib versus Brigatinib for alk-positive advanced/metastatic NSCLC: matching – adjusted indirect comparison. *Clin Lung Cancer* 2024;25: 7: 634-642.
30. **Garrido Lopez P**, et al.; Long-term efficacy, safety and predictors of response to amivantamab among patients with post-platinum EGFR ex20ins-mutated advanced NSCLC. *J Thorac Oncol*. 2023; 18 (4S): S35-S38.
31. **Goldstraw P**, et al. "The IASLC lung cancer staging project: Proposals for the revision of the TNM stage groupings in the eighth edition." *Journal of Thoracic Oncology*, vol. 16, no. 2, 2021, pp. 161-172.
32. **Gould MK**, Donington J, Lynch WR, et al. Evaluation of individuals with pulmonary nodules: when is it lung cancer? Diagnosis and management of lung cancer, 3rd ed: American College of Chest Physicians evidence-based clinical practice guidelines. *Chest*. 2013 May;143(5 Suppl):e93S-e120S.
33. **Gourcerol D**, Scherpereel A, Debeugny S, et al. Relevance of an extensive follow-up after surgery for nonsmall cell lung cancer. *Eur Respir J*. 2013 Nov;42(5):1357-64.
34. **Granata V**, Grassi R, Miele V, et al. Structured Reporting of Lung Cancer Staging: A Consensus Proposal. *Diagnostics (Basel)*. 2021 Aug 30;11(9):1569.
35. **Grasso RF**, Andresciani F, Altomare C, et al. Lung Thermal Ablation: Comparison between an Augmented Reality Computed Tomography (CT) 3D Navigation System (SIRIO) and Standard CT-Guided Technique. *Biology (Basel)*. 2021 Jul 11;10(7):646.
36. **Grasso RF**, Faiella E, Luppi G, et al. Percutaneous lung biopsy: comparison between an augmented reality CT navigation system and standard CT-guided technique. *Int J Comput Assist Radiol Surg*. 2013 Sep;8(5):837-48.
37. **Gregory J R**, et al.; Encorafenib plus binimetinib in patients with BRAF V 600E-mutant non small cell lung cancer: Phase II PHAAROS study design. *Future Oncology* 2022; 18:7, 781-791.
38. **Grønberg BH**, Killingberg KT, Fløtten Ø, et al. High-dose versus standard-dose twice-daily thoracic radiotherapy for patients with limited stage small-cell lung cancer: an open-label, randomised, phase 2 trial. *Lancet Oncol*. 2021 Mar;22(3):321-331.
39. **Grønberg BH**, Halvorsen TO, Fløtten Ø, et al.; Norwegian Lung Cancer Study Group. Randomized phase II trial comparing twice daily hyperfractionated with once daily hypofractionated thoracic radiotherapy in limited disease small cell lung cancer. *Acta Oncol*. 2016 May;55(5):591-7.
40. **Heerink WJ**, de Bock GH, de Jonge GJ, et al. Complication rates of CT-guided transthoracic lung biopsy: meta-analysis. *Eur Radiol*. 2017 Jan;27(1):138-148.

41. **Hellwig** D, Gröschel A, Graeter TP, et al. Diagnostic performance and prognostic impact of FDG-PET in suspected recurrence of surgically treated non-small cell lung cancer. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2006 Jan;33(1):13-21.
42. **Hendriks** LE, Kerr KM, Menis J, et al. Oncogene-addicted metastatic non-small-cell lung cancer: ESMO Clinical Practice Guideline for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol* 2023, 34 (4). 339-357.
43. **Hong** DS, et al.: Larotrectinib in patients with TRK fusion positive solid tumors: a pooled analyses of three phase 1/2 clinical trial. *Lancet Oncol* 2020; 21(4):531-40.
44. **Horn** L, Mansfield AS, Szczesna A, et al.; IMpower133 Study Group. First-Line Atezolizumab plus Chemotherapy in Extensive-Stage Small-Cell Lung Cancer. *N Engl J Med*. 2018 Dec 6;379(23):2220-2229.
45. **Ichiki** Y, Taira A, Chikaishi Y, et al. Prognostic factors of advanced or postoperative recurrent non-small cell lung cancer targeted with immune check point inhibitors. *J Thorac Dis*. 2019 Apr;11(4):1117-1123.
46. **Jang** KM, Lee KS, Shim YM, et al. The rates and CT patterns of locoregional recurrence after resection surgery of lung cancer: correlation with histopathology and tumor staging. *J Thorac Imaging* 2003;18:225-30.
47. **Kenis**, C., et al. "Geriatric screening tools for cancer patients: Results of a systematic review." *Journal of Clinical Oncology*, vol. 36, no. 19, 2018, pp. 2051–2069.
48. **Khan** MA, Deib G, Deldar B, et al. Efficacy and safety of percutaneous microwave ablation and cementoplasty in the treatment of painful spinal metastases and myeloma. *AJNR Am J NeuROLadiol*. 2018; 39:1376–1383.
49. **Kim** M, Suh CH, Lee SM, et al. Diagnostic Yield of Staging Brain MRI in Patients with Newly Diagnosed Non-Small Cell Lung Cancer. *Radiology*. 2020 Nov;297(2):419-427.
50. **Lehmann**, S.; Frank, N. An Overview of Percutaneous CT-Guided Lung Biopsies. *J. Radiol. Nurs*. 2018, 37, 2–8.
51. **Lee** DH. Practical issues of biomarker-assisted targeted therapy in precision medicine and immuno-oncology era. *ESMO Open* 2018;3(Suppl 1):e000370.
52. **Leong** TL, Loveland PM, Gorelik A, et al. Preoperative staging by EBUS in cN0/N1 lung cancer: systematic review and meta-analysis. *J Bronchol Intervent Pulmonol* 2019; 26: 155-65.
53. **Levy** A, Khalifa J, Martin E, et al. Stereotactic body radiotherapy for extra-cranial oligoprogressive or oligorecurrent small-cell lung cancer. *Clin Transl Radiat Oncol*. 2023 May 3;41:100637.
54. **Li** H, Boisselle PM, Shepard JO, et al. Diagnostic accuracy and safety of CT-guided percutaneous needle aspiration biopsy of the lung: comparison of small and large pulmonary nodules. *AJR Am J Roentgenol*. 1996 Jul;167(1):105-9.
55. **Lim** JU and Yeo CD, "Update on Adjuvant Therapy in Completely Resected NSCLC Patients," *Thoracic Cancer* 13 (2022): 277–283.
56. **Linee guida AIOM 2024** (Vedi anche Novello, S., et al.).
57. **López-González** A, Ibeas Millán P, Cantos B, Provencio M. Surveillance of resected non-small cell lung cancer. *Clin Transl Oncol*. 2012 Oct;14(10):721-5.
58. **Lung cancer diagnosis and management. NICE guideline 2019**. Available from: www.nice.org.uk/guidance/ng122
59. **Malapelle** U, Pisapia P, Rocco D, et al. Circulating tumor DNA in cancer: Predictive molecular pathology meets mathematics. *Critical Reviews in Oncology / Hematology* 163 (2021) 103394.
60. **Manhire**, A. Guidelines for radiologically guided lung biopsy. *Thorax* 2003, 58, 920–936.
61. **Maroufi** SF, Fallahi MS, Kankam SB, Sheehan JP. Prophylactic cranial irradiation effect on survival in patients with small cell lung cancer: a comprehensive systematic review and meta-analysis. *Neurosurg Focus*. 2023 Aug;55(2):E4.
62. **McMenomy** BP, Kurup AN, Johnson GB, et al. Percutaneous cryoablation of musculoskeletal oligometastatic disease for complete remission. *J Vasc Interv Radiol*. 2013; 24:207–213.
63. **Michels** S., et al.: Safety and efficacy of crizotinib in patients with advanced or metastatic ROS 1 rearranged lung cancer (EUCROSS): a European phase II clinical trial. *J Thorac Oncol* 2019; 14 (7): 1266-1276.
64. **Mosele** MF, Westphalen CB, Stenzinger A, et al. Recommendations for the use of next-generation sequencing (NGS) for patients with advanced cancer in 2024: a report from the ESMO Precision Medicine Working Group. *Ann Oncol* 2024;35(7):588-606.
65. **Nakagawa** T, Okumura N, Ohata K, et al. Postrecurrence survival in patients with stage I non-small cell lung cancer. *Eur J Cardiothorac Surg* 2008; 34:499-504.
66. **NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. Small Cell Lung Cancer, Version 2.2024**.
67. **NCCN Guidelines Version 1.1.2024. "Non-Small Cell Lung Cancer."** National Comprehensive Cancer Network.
68. **Normanno** N, Marchetti A, Pruneri G, P. I tests NGS su tessuto e biopsia liquida – Il nuovo modello mutazionale in oncologia – a cura di Martini N, Marchetti P. 2019, Pensiero Scientifico Editore (Fondazione Ricerca e Salute).
69. **Novello**, S., et al. Linee Guida AIOM 2024. Neoplasie del Polmone. Associazione Italiana di Oncologia Medica, 2024.
70. **Pallis**, A. G., et al. "Management of elderly patients with non-small-cell lung cancer (NSCLC): A position paper from the International Society for Geriatric Oncology (SIOG)." *Annals of Oncology*, vol. 25, no. 7, 2014, pp. 1270–1283.
71. **Palma** DA, Warner A, Louie AV, et al. Thoracic Radiotherapy for Extensive Stage Small-Cell Lung Cancer: A Meta-Analysis. *Clin Lung Cancer*. 2016 Jul;17(4):239-44.
72. **Paz-Ares** L, Dvorkin M, Chen Y, et al.; CASPIAN investigators. Durvalumab plus platinum-etoposide versus platinum-etoposide in first-line treatment of extensive-stage small-cell lung cancer (CASPIAN): a randomised, controlled, open-label, phase 3 trial. *Lancet*. 2019 Nov 23;394(10212):1929-1939.
73. **Peled** N, Flex D, Raviv Y, et al. The role of routine bronchoscopy for early detection of bronchial stump recurrence of lung cancer: 1 year post-surgery. *Lung Cancer*. 2009; 65:319-23.
74. **Planchard** D, et al.: Pkase II study of dabrafenib plus trametinib in patients with BRAF V600E-mutant metastatic non-small cell lung cancer: updated 5-year survival rates and genomic analysis. *J Thorac Oncol* 2022; 17 (1):103-15.
75. **Postmus** PE, Kerr KM, Oudkerk M, et al.; ESMO Guidelines Committee. Early and locally advanced non-small-cell lung cancer (NSCLC): ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol*. 2017 Jul 1;28(suppl_4):iv1-iv21.
76. **Qiu** B, Li Q, Liu J, et al. Moderately Hypofractionated Once-Daily Compared With Twice-Daily Thoracic Radiation Therapy Concurrently With Etoposide and Cisplatin in Limited-Stage Small Cell Lung Cancer: A Multicenter, Phase II, Randomized Trial. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2021 Oct 1;111(2):424-435.
77. **Quoix** E. et al: Weekly paclitaxel combined with monthly carboplatin versus single-agent therapy in patients age 70 to 89: IFCT-0501 randomized phase III study in advanced non-small cell lung cancer. *JCO* 2010, 28: 18, suppl. 2.
78. **Raccomandazioni AIOM "Tumor Board Molecolare"** Edizione Novembre 2020.
79. **Reck** M, Rodríguez-Abreu D, Robinson AG, et al. Pembrolizumab versus chemotherapy for PD-L1-positive non-small-cell lung cancer. *N Engl J Med*. 2016; 375:1823-33.
80. **Rivera** MP, Mehta AC, Wahidi MM. Establishing the diagnosis of lung cancer: Diagnosis and management of lung cancer, 3rd ed: American College of Chest Physicians evidence-based clinical practice guidelines. *Chest*. 2013 May;143(5 Suppl):e142S-e165S.
81. **Rodríguez de Dios** N, Couñago F, Murcia-Mejía M, et al.; GICOR-GOEC-SEOR Study. Randomized Phase III Trial of Prophylactic Cranial Irradiation with or Without Hippocampal Avoidance for Small-Cell Lung Cancer (PREMER). *J Clin Oncol*. 2021 Oct 1;39(28):3118-3127.
82. **Rolfo** C, Marck P, Scagliotti GV et al. Liquid Biopsy for Advanced NSCLC: A Consensus Statement From the International Association for the Study of Lung Cancer. *J Thorac Oncol* 2021 Oct;16(10):1647-1662.
83. **Rudin** CM, Brambilla E, Faivre-Finn C, Sage J. Small-cell lung cancer. *Nat Rev Dis Primers*. 2021 Jan 14;7(1):3.
84. **Sanz-Santos** J, Almagro P, Malik K, et al. Confirmatory mediastinoscopy after negative EBUS-TBNA for mediastinal staging of lung cancer: systematic review and meta-analysis. *Ann Am Thorac Soc* 2022; 19: 1581-90.
85. **Sanz-Santos** J, Serra P, Andreo F, et al. Transbronchial and transesophageal fine-needle aspiration using a single ultrasound bronchoscope in the diagnosis of locoregional recurrence of surgically-treated lung cancer. *BMC Pulm Med*. 2017 Feb 28;17(1):46.

86. **Schwalk** AJ, Ost DE, Saltijeral SN, et al. Risk Factors for and Time to Recurrence of Symptomatic Malignant Pleural Effusion in Patients With Metastatic Non-Small Cell Lung Cancer with EGFR or ALK Mutations. *Chest*. 2021 Mar;159(3):1256-1264.
87. **Senthi** S, Lagerwaard FJ, Haasbeek CJ, et al. Patterns of disease recurrence after stereotactic ablative radiotherapy for early stage non-small-cell lung cancer: a retrospective analysis. *Lancet Oncol*. 2012 Aug;13(8):802-9.
88. **Silvestri** GA, Gonzales AV, Jantz MA, et al. Methods for staging NSCLC. Diagnosis and Management of Lung Cancer, 3rd ed: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines. *Chest* 2013; 143: e211S-e250S.
89. **Skoulidis** F, et al: Sotorasib for lung cancer with KRAS G12C mutation. *N Engl J Med* 2021; 384 (25):2371-2381.
90. **Slotman** B, Faivre-Finn C, Kramer G, et al.; EORTC Radiation Oncology Group and Lung Cancer Group. Prophylactic cranial irradiation in extensive small-cell lung cancer. *N Engl J Med*. 2007 Aug 16;357(7):664-72.
91. **Slotman** BJ, van Tinteren H, Praag JO, et al. Use of thoracic radiotherapy for extensive stage small-cell lung cancer: a phase 3 randomised controlled trial. *Lancet*. 2015 Jan 3;385(9962):36-42.
92. **Solomon** BJ, et al.; Lorlatinib versus crizotinib in patients with advanced ALK-positive NSCLC: 5 – year outcomes from the phase III Crown Study. *J Clin Oncol* 2024; 31 (Online ahead of print).
93. **Soria** JC, et al.: FLAURA Investigators. Osimertinib in untreated EGFR-mutated advanced non-small cell lung cancer. *N Engl J Med* 2018; 378 (82):113-25.
94. **Spicer** JD, Cascone T, Wynes MW, et al. Neoadjuvant and Adjuvant Treatments for Early-Stage Resectable NSCLC: Consensus Recommendations From the International Association for the Study of Lung Cancer. *J Thorac Oncol*, 2024 Oct;19(10):1373-1414.
95. **Spizzichino** M. Ministero della Salute - Direzione della Programmazione Sanitaria. -Ufficio XI "Cure palliative e terapia del dolore" - 2013.
96. **Su**, C., et al. "Treatment of elderly patients or patients who are PS2 with advanced NSCLC: Results from a European retrospective analysis." *European Journal of Cancer*, vol. 83, 2017, pp. 58–68.
97. **Takahashi** T, Yamanaka T, Seto T, et al. Prophylactic cranial irradiation versus observation in patients with extensive-disease small-cell lung cancer: a multicentre, randomised, open-label, phase 3 trial. *Lancet Oncol*. 2017 May;18(5):663-671.
98. **Temel**, J. S., et al. "Early palliative care for patients with metastatic non-small-cell lung cancer." *New England Journal of Medicine*, vol. 363, no. 8, 2010, pp. 733–742.
99. **Turrisi** AT 3rd, Kim K, Blum R, et al. Twice-daily compared with once-daily thoracic radiotherapy in limited small-cell lung cancer treated concurrently with cisplatin and etoposide. *N Engl J Med*. 1999 Jan 28;340(4):265-71.
100. **Um** SW, Kim HK, Jung SH, et al. Endobronchial ultrasound versus mediastinoscopy for mediastinal nodal staging of non-small-cell lung cancer. *J Thorac Oncol*. 2015 Feb;10(2):331-7.
101. **Yasufuku** K, Pierre A, Darling G, et al. A prospective controlled trial of endobronchial ultrasound-guided transbronchial needle aspiration compared with mediastinoscopy for mediastinal lymph node staging of lung cancer. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2011; 142: 1393-1400.
102. **Veltri** A, Bargellini I, Giorgi L, Almeida PAMS, Akhan O. CIRSE Guidelines on Percutaneous Needle Biopsy (PNB). *Cardiovasc Intervent Radiol*. 2017 Oct;40(10):1501-1513.
103. **Vigliar** E, Malapelle U, Iaccarino A, et al. PD-L1 expression on routine samples of non-small cell lung cancer: results and critical issues from a 1-year experience of a centralised laboratory. *J Clin Pathol*. 2019; 72:412-7.
104. **Volckmar**, A. L., et al. (2018). "A field guide for cancer diagnostics using cell-free DNA: From principles to practice and clinical applications." *Genes, Chromosomes & Cancer*, 57(3), 123-139.
105. **Westcott**, J.L. Percutaneous transthoracic needle biopsy. *Radiology* 1988, 169, 593–601.
106. **Williams** BA, Sugimura H, Endo C, et al. Predicting postrecurrence survival among completely resected nonsmall-cell lung cancer patients. *Ann Thorac Surg* 2006;81:1021-7.
107. **Wolf** J, et al.: Capmatinib in MET exon 14-mutated or MET-amplified non small cell lung cancer. *NEJM* 2020, 383: 944-957.
108. **Wu** Y, Li P, Zhang H, et al. Diagnostic value of fluorine 18 fluorodeoxyglucose positron emission tomography/computed tomography for the detection of metastases in non-small-cell lung cancer patients. *Int J Cancer*. 2013 Jan 15;132(2):E37-47.
109. **Wu** Y-L, Dziadziuszko R, Ahn JS, et al. Alectinib in Resected ALK-Positive Non–Small-Cell Lung Cancer. *N Engl J Med* 2024; 390:1265-1276.
110. **Wu** Y-L, Tsuboi M, He J, et al. Osimertinib in Resected EGFR-Mutated Non–Small-Cell Lung Cancer. *N Engl J Med* 2020; 383:1711-1723.
111. **Yamamoto** T, Sakairi Y, Nakajima T, et al. Comparison between endobronchial ultrasound-guided transbronchial needle aspiration and 18F-fluorodeoxyglucose positron emission tomography in the diagnosis of postoperative nodal recurrence in patients with lung cancer. *Eur J Cardiothorac Surg*. 2015;47:234–8.
112. **Ying-YU**, et al.: Targeting HER2 alterations in non-small cell lung cancer: therapeutic breakthrough and challenges. *Cancer Treat Rev* 2023: 114.
113. **Yoon** SH, Park CM, Lee KH, et al. Analysis of Complications of Percutaneous Transthoracic Needle Biopsy Using CT-Guidance Modalities In a Multicenter Cohort of 10568 Biopsies. *Korean J Radiol*. 2019 Feb;20(2):323-331.
114. **Zhang** X, Yu J, Zhu H, et al. Consolidative thoracic radiotherapy for extensive stage small cell lung cancer. *Oncotarget*. 2017 Mar 28;8(13):22251-22261.
115. **ZHOU** C, et al: Amivantamab plus chemotherapy in NSCLC with EGFR exon 20 insertions. *N Eng J Med* 2923: 389 (22):2039-51.
116. **Zhou** C, et al.: First line selpercatinib or chemotherapy and pembrolizumab in RET fusion positive NSCLC. *New Engl J Med* 2023: 389 (20):1839-1850.