

DELIBERAZIONE DELLA GIUNTA REGIONALE 29 novembre 2023, n. 1708

Preso d'atto della deliberazione del Direttore Generale A.Re.S.S. n.197/2023, recante "Coordinamento Rete Oncologica Pugliese (Co.R.O.P.). Proposta di aggiornamento del PDTA regionale dei tumori polmonari"

L'Assessore alla Sanità, Benessere animale, Controlli interni, Controlli connessi alla gestione emergenza Covid-19, sulla base delle risultanze istruttorie espletate dal Dirigente del Servizio "Strategie e Governo dell'Assistenza Territoriale – Rapporti Istituzionali e Capitale Umano SSR" e confermate dal Dirigente della Sezione "Strategie e Governo dell'Offerta" riferisce.

Visti:

- la Legge n. 241/1990 recante "Nuove norme in materia di procedimento amministrativo e di diritto di accesso ai documenti amministrativi" e ss.mm.ii.;
- il D.Lgs. n. 502/1992 e s.m.i., all'art. 2, co. 1, attribuisce alle Regioni l'esercizio delle funzioni legislative ed amministrative in materia di assistenza sanitaria ed ospedaliera, nel rispetto dei principi stabiliti dalle leggi nazionali;
- il D.Lgs. n. 165/2001 recante "Norme generali sull'ordinamento del lavoro alle dipendenze delle amministrazioni pubbliche" e ss. mm. ii.; il D.Lgs. n. 33/2013 recante "Riordino della disciplina riguardante gli obblighi di pubblicità, trasparenza e diffusione di informazioni da parte delle pubbliche amministrazioni";
- la legge n. 190/2012 recante "Disposizioni per la prevenzione e la repressione della corruzione e dell'illegalità nella pubblica amministrazione";
- il Decreto Ministeriale 2 aprile 2015 n. 70 "Regolamento recante definizione degli standard qualitativi, strutturali, tecnologici e quantitativi relativi all'assistenza ospedaliera";
- il Decreto Ministeriale 12 marzo 2019 "Nuovo sistema di garanzia per il monitoraggio dell'assistenza sanitaria";
- la Legge Regionale 28 dicembre 1994, n. 36 "Norme e principi per il riordino del Servizio sanitario regionale in attuazione del decreto legislativo 30 dicembre 1992, n. 502 "Riordino della disciplina in materia sanitaria, a norma dell'articolo 1 della legge 23 ottobre 1992, n. 421";
- la Legge Regionale 3 agosto 2006, n. 25 "Principi e organizzazione del Servizio sanitario regionale";
- i Regolamenti regionali n. 23/2019 ad oggetto "Riordino ospedaliero della Regione Puglia ai sensi del D.M. n° 70/2015 e delle Leggi di Stabilità 2016-2017" e n. 14/2020 ad oggetto "Potenziamento della rete ospedaliera, ai sensi dell'art. 2 del decreto-legge 19 maggio 2020, n. 34. Modifica e integrazione del Regolamento regionale n. 23/2019";
- la deliberazione di Giunta regionale 15 settembre 2021, n. 1466 recante l'approvazione della Strategia regionale per la parità di genere, denominata "Agenda di Genere";
- la D.G.R. Puglia n. 1158 del 31/07/2015, recante "Adozione del modello organizzativo denominato Modello ambidestro per l'innovazione della macchina amministrativa regionale – MAIA. Approvazione atto di alta amministrazione";
- la L.R. Puglia n. 29/2017 recante "Istituzione dell'Agenzia Regionale per la Salute ed il Sociale (A.Re.S.S.)";
- la D.G.R. del 24 aprile 2018, n. 658 recante "Approvazione del documento tecnico di indirizzo per costruire la rete assistenziale pugliese attraverso i Percorsi Diagnostici Terapeutici Assistenziali PDTA";
- la D.G.R. Puglia n. 1069 del 19/06/2018, avente ad oggetto "Attuazione dell'art. 2 del Decreto del Presidente della Giunta Regionale del 31/08/2016 (n. registro 542). Attuazione Modello MAIA - Approvazione dell'Atto Aziendale e presa d'atto del finanziamento della dotazione organica dell'Agenzia Regionale strategica per la Salute ed il Sociale della Puglia (A.Re.S.S.);
- la D.G.R. n. 1974 del 07/12/2020, recante "Approvazione Atto di Alta Organizzazione. Modello Organizzativo "MAIA 2.0";
- Vista la D.G.R. del 03/07/2023 n. 938 del Registro delle Deliberazioni recante D.G.R. n. 302/2022 "Valutazione di impatto di genere. Sistema di gestione e di monitoraggio". Revisione degli allegati;

- la deliberazione di Giunta regionale del 7 marzo 2022 n. 302 recante “Valutazione di impatto di Genere. Sistema di gestione e di monitoraggio”;
- la deliberazione di Giunta regionale n. 1868 del 14 dicembre 2022 avente ad oggetto “Definizione di modelli e standard per lo sviluppo dell’assistenza territoriale ai sensi del DM 77/2022”.
- il Decreto-legge 29 dicembre 2022 n. 198 coordinato con la legge di conversione 24 febbraio 2023, n. 14 recante “Disposizioni urgenti in materia di termini legislativi= dell’ art. 4, commi 9 septies e 9 octies;
- la deliberazione di Giunta regionale n. 134 del 15 febbraio 2022 ad oggetto: “Adozione del Piano di Potenziamento e Riorganizzazione della Rete Assistenziale Territoriale (ai sensi dell’art.1 decreto-legge 19 maggio 2020 n.34, conversione legge n.77 del 17 luglio 2020) - Piano Nazionale di Ripresa e Resilienza – (PNRR). Indicazioni per la Programmazione degli investimenti a valere sulla missione 6”;
- la deliberazione di Giunta Regionale n. 688 dell’11 maggio 2022 ad oggetto “Approvazione Rete Assistenziale Territoriale in attuazione del Piano Nazionale di Ripresa e Resilienza – D.M. 20 gennaio 2022 e della Deliberazione di Giunta Regionale n.134 del 15/02/2022”;
- la deliberazione di Giunta Regionale 24 aprile 2018 n. 658 recante “Approvazione del documento tecnico di indirizzo per costituire la rete assistenziale pugliese attraverso i Percorsi Diagnostici Terapeutici Assistenziali (PDTA)”;

Premesso che:

- con L.R. Puglia n. 29/2017 è stata disposta l’istituzione dell’Agenzia Regionale Strategica per la Salute e il Sociale (di seguito A.Re.S.S.), quale organismo tecnico-operativo e strumentale della Regione a supporto della definizione e gestione delle politiche in materia sociale e sanitaria, dotato di personalità giuridica pubblica e di autonomia organizzativa, tecnica, amministrativa e contabile e sottoposta alla vigilanza della Giunta regionale, contestualmente procedendo all’abrogazione della L.R. Puglia n. 24/2001 ed alla soppressione dell’Agenzia Regionale Sanitaria ivi prevista (A.Re.S.);
- la stessa L.R. Puglia n. 29/2017 ha rafforzato il ruolo dell’A.Re.S.S., sia rispetto ai temi del governo clinico, sia rispetto all’estensione del suo mandato, includendo anche l’area sociale. L’A.Re.S.S. pertanto, in ragione delle funzioni riconosciute e delle dotazioni strumentali per il governo assistenziale, ha assunto un ruolo strategico di indirizzo e supporto tecnico-scientifico verso l’attuazione di un piano sistemico di governo clinico regionale;
- l’A.Re.S.S. si caratterizza per la sua funzione pubblica e ha compiti di analisi della domanda, valutazione della qualità dei servizi sanitari e implementazione di strumenti gestionali innovativi;
- l’A.Re.S.S. intende favorire iniziative rivolte all’incremento della cultura organizzativa nelle strutture sanitarie, in un’ottica di reale e concreta applicazione dei principi legati alla Clinical Governance, Reti Cliniche e Percorsi Diagnostico Terapeutici Assistenziali (di seguito anche PDTA);
- il PDTA rappresenta lo strumento elettivo per la programmazione dei servizi, per il governo della sostenibilità di sistema, per il miglioramento della qualità delle cure e per l’equità di accesso;
- il PDTA è uno degli strumenti essenziali del governo clinico necessario per definire gli standard assistenziali e verificare l’appropriatezza delle prestazioni erogate attraverso precisi indicatori che misurino l’aderenza alle linee guida e, come tale, il PDTA è finalizzato sia al controllo dei processi clinici ed organizzativi interni ad una struttura ospedaliera, sia al loro miglioramento;

Considerato che:

- con D.G.R. n. 221 del 23/02/2017 è stato approvato il documento tecnico redatto dall’A.Re.S.S. contenente il modello organizzativo e i principi generali di funzionamento della Rete Oncologica Pugliese (di seguito R.O.P.), nonché recepito l’Accordo Stato - Regioni concernente il “Documento tecnico di indirizzo per ridurre il Burden del cancro Anni 2014-2016” (Rep. n. 144/CSR del 30 ottobre 2014);
- lo stesso documento tecnico affida all’A.Re.S.S., a supporto dell’Unità di Coordinamento della Rete (U.Coo.R.), il processo di implementazione della rete, il monitoraggio del rispetto dei tempi di attuazione, la conduzione degli audit clinici e organizzativi, nonché la definizione del sistema di verifica, articolato su indicatori di processo e di esito, che tengano conto della capacità effettiva del sistema di garantire la

presa in carico del paziente, nonché dei risultati in termini di qualità, appropriatezza, sicurezza delle cure ed equità di accesso alle stesse;

- la D.D.G. A.Re.S.S. n. 8 del 17/01/2019, avente ad oggetto “Istituzione della struttura di progetto Rete Oncologica Pugliese. Nomina e conferma “Coordinatore operativo della Rete Oncologica Pugliese”, ha deliberato di dare attuazione all’indirizzo espresso dalla Giunta regionale, prendendo atto della costituzione, all’interno dell’Area Innovazione di Sistema e Qualità dell’A.Re.S.S., di una struttura di progetto, ai sensi della D.G.R. Puglia n. 1518/2015, dedicata alla programmazione, coordinamento e gestione della Rete Oncologica Pugliese;
- la Rete Oncologica Pugliese, attraverso l’adozione condivisa di linee guida, strategie di prevenzione e percorsi diagnostico-terapeutico assistenziali tecnico-professionali obbligatori per i professionisti delle diverse strutture, garantisce l’efficacia, la sostenibilità, l’evoluzione delle procedure cliniche e dei processi organizzativo-gestionali;

Preso atto che:

- sono stati costituiti cinque Gruppi Tecnici Ristretti di Progetto (di seguito GRIP) per la progettazione di cinque PDTA regionali;
- con D.D.G. A.Re.S.S. n. 209 del 28/06/2019, pertanto, è stata proposta l’adozione dei PDTA regionali per Cr. Colon Retto, Cr. Polmone, Cr. Prostata, Cr. Mammella e Cr. Endometrio;
- con D.D.G. A.Re.S.S. n. 132 del 19/06/2020 avente ad oggetto “Proposta di revisione e aggiornamento dei PDTA regionali per Cr. Colon Retto, Cr. Polmone, Cr. Prostata, Cr. Neoplasie mammarie e Cr. Endometrio” si è provveduto ad aggiornare i suddetti PDTA;
- con D.G.R. Puglia n. 1104 del 16/07/2020 ad oggetto “Presa d’atto delle deliberazioni del Direttore Generale dell’A.Re.S.S. riferite ai PDTA regionali per Cr. Colon retto, Cr. Polmone, Cr. Prostata, Cr. Neoplasie mammarie e Cr. Endometrio” sono stati adottati i suddetti PDTA regionali;
- l’Ufficio del Coordinamento della Rete Oncologica Pugliese (Co.R.O.P.) e delle sue funzioni tecniche, alla luce delle innovazioni nell’ambito delle patologie oggetto dei PDTA deliberati, ha richiesto ai coordinatori dei rispettivi GRIP di riprendere le attività del gruppo di esperti finalizzate alla revisione con aggiornamento dei relativi PDTA;
- con mail del 24.07.2023 il Dott. Domenico Galetta, Coordinatore del Grip del PDTA Cr. Polmone, ha trasmesso all’ufficio della Rete Oncologica Pugliese presso A.Re.S.S. il documento finale avente ad oggetto l’aggiornamento del PDTA dei tumori polmonari;
- con deliberazione del Direttore Generale n. 197 dell’11/08/2023 recante “Coordinamento Rete Oncologica Pugliese (Co.R.O.P.). Proposta di aggiornamento del PDTA regionale dei tumori polmonari”, di cui all’allegato parte integrante e sostanziale del presente schema di provvedimento, l’A.Re.S.S. ha approvato la proposta di PDTA regionale per cr. polmone;

Alla luce di quanto sopra esposto, si propone di prendere atto della deliberazione del Direttore Generale n. 197 dell’11/08/2023 recante “Coordinamento Rete Oncologica Pugliese (Co.R.O.P.). Proposta di aggiornamento del PDTA regionale dei tumori polmonari”, di cui all’allegato parte integrante e sostanziale del presente provvedimento.

VERIFICA AI SENSI DEL D.Lgs. 196/03

Garanzie alla riservatezza

La pubblicazione sul BURP, nonché la pubblicazione all’albo o sul sito istituzionale, salve le garanzie previste dalla legge 241/1990 in tema di accesso ai documenti amministrativi, avviene nel rispetto della tutela della riservatezza dei cittadini, secondo quanto disposto dal Regolamento UE 2016/679 in materia di protezione dei dati personali, nonché dal D.Lgs. n. 196/2003 ss.mm.ii. ed ai sensi del vigente Regolamento regionale n. 5/2006 per il trattamento dei dati sensibili e giudiziari, in quanto applicabile.

Ai fini della pubblicità legale, il presente provvedimento è stato redatto in modo da evitare la diffusione di dati personali identificativi non necessari ovvero il riferimento alle particolari categorie di dati previste dagli articoli 9 e 10 del succitato Regolamento UE.

Valutazione di impatto di genere

La presente deliberazione è stata sottoposta a Valutazione di impatto di genere ai sensi della DGR n. 938 del 03/07/2023.

L'impatto di genere stimato è:

- diretto**
- indiretto**
- neutro**
- non rilevato**

COPERTURA FINANZIARIA AI SENSI DEL D.LGS n. 118/2011 e ss.mm.ii.

La presente deliberazione non comporta implicazioni, dirette e/o indirette, di natura economico- finanziaria e/o patrimoniale e dalla stessa non deriva alcun onere a carico del Bilancio regionale.

L'Assessore alla Sanità, Benessere animale, Controlli interni, Controlli connessi alla gestione emergenza Covid-19 relatore, sulla base delle risultanze istruttorie come innanzi illustrate, ai sensi dell'art 4 lett. d) della LR. N. 7/97, L.R. N. 7/97 propone alla Giunta:

1. di prendere atto della deliberazione del Direttore Generale A.Re.S.S. n. 197 dell'11/08/2023 avente ad oggetto "Coordinamento Rete Oncologica Pugliese (Co.R.O.P.). Proposta di aggiornamento del PDTA regionale dei tumori polmonari", di cui all'Allegato, parte integrante e sostanziale del presente provvedimento;
2. di stabilire che le Direzioni Strategiche delle Aziende ed Enti del Servizio Sanitario Regionale diano tempestiva attuazione di quanto previsto dal presente provvedimento;
3. di stabilire che il Dipartimento Promozione della Salute e del Benessere Animale, per il tramite delle competenti Sezioni Strategie e Governo dell'Offerta e dalla Sezione Farmaci, Dispositivi Medici e Assistenza Integrativa, avvii l'attività di monitoraggio circa l'applicazione del PDTA, di cui all'allegato al presente provvedimento;
4. di rimandare alle disposizioni in materia di politiche del farmaco impartite dalla competente Sezione Farmaci, Dispositivi Medici e Assistenza Integrativa;
5. di stabilire che le prestazioni rese in regime di ricovero o di specialistica ambulatoriale erogate dalle strutture private accreditate, eventualmente coinvolte nella rete assistenziale, sono da intendersi ricomprese nei limiti del tetto di spesa assegnato;
6. di stabilire che il PDTA per Cr. polmone potrà essere modificato con atto dirigenziale da parte della competente Sezione Strategie e Governo dell'Offerta;
7. di notificare il presente provvedimento, a cura della Sezione Strategie e Governo dell' Offerta, al Direttore Generale dell'A.Re.S.S., alle Aziende Sanitarie Locali, alle Aziende Ospedaliere Universitarie, agli IRCCS pubblici e privati, agli Enti Ecclesiastici e ai Ministeri affiancanti (MINSAL e MEF) nonché alla Sezione Farmaci, Dispositivi Medici e Assistenza Integrativa;
8. di disporre la pubblicazione del presente provvedimento sul Bollettino Ufficiale della Regione Puglia, ai sensi della L.R. 18/2023.

I sottoscritti attestano che il procedimento istruttorio loro affidato è stato espletato nel rispetto della vigente normativa regionale, nazionale e comunitaria e che il presente provvedimento, predisposto dalla Sezione Strategie e Governo dell'Offerta, ai fini dell'adozione dell'atto finale da parte della Giunta Regionale, è conforme alle risultanze istruttorie.

Il Dirigente del Servizio "Strategie e Governo dell'Assistenza Territoriale- Rapporti Istituzionali e Capitale Umano SSR": **Antonella CAROLI**

IL DIRIGENTE DELLA SEZIONE "Strategie e Governo dell'Offerta"

Mauro NICASTRO

Il sottoscritto Direttore di Dipartimento non ravvisa la necessità di esprimere osservazioni sulla proposta di deliberazione ai sensi del combinato disposto degli articoli 18 e 20 del DPGR n. 22/2021.

Il DIRETTORE di Dipartimento Promozione della Salute e del Benessere Animale:

Vito MONTANARO

L'ASSESSORE: **Rocco PALESE**

LA GIUNTA

- Udita la relazione e la conseguente proposta dell'Assessore alla Sanità, Benessere animale, Controlli interni, Controlli connessi alla gestione emergenza Covid-19;
- viste le sottoscrizioni poste in calce al presente provvedimento dai Dirigenti dei Servizi "Strategie e Governo dell'Assistenza Territoriale – Rapporti istituzionali e capitale umano SSR" e dal Dirigente della Sezione "Strategie e Governo dell'Offerta";
- a voti unanimi espressi nei modi di legge

DELIBERA

1. di prendere atto della deliberazione del Direttore Generale A.Re.S.S. n. 197 dell'11/08/2023 avente ad oggetto "Coordinamento Rete Oncologica Pugliese (Co.R.O.P.). Proposta di aggiornamento del PDTA regionale dei tumori polmonari", di cui all'Allegato, parte integrante e sostanziale del presente provvedimento;
2. di stabilire che le Direzioni Strategiche delle Aziende ed Enti del Servizio Sanitario Regionale diano tempestiva attuazione di quanto previsto dal presente provvedimento;
3. di stabilire che il Dipartimento Promozione della Salute e del Benessere Animale, per il tramite delle competenti Sezioni Strategie e Governo dell'Offerta e dalla Sezione Farmaci, Dispositivi Medici e Assistenza Integrativa, avvii l'attività di monitoraggio circa l'applicazione del PDTA, di cui all'allegato al presente provvedimento;
4. di rimandare alle disposizioni in materia di politiche del farmaco impartite dalla competente Sezione Farmaci, Dispositivi Medici e Assistenza Integrativa;
5. di stabilire che le prestazioni rese in regime di ricovero o di specialistica ambulatoriale erogate dalle strutture private accreditate, eventualmente coinvolte nella rete assistenziale, sono da intendersi ricomprese nei limiti del tetto di spesa assegnato;
6. di stabilire che il PDTA per Cr. polmone potrà essere modificato con atto dirigenziale da parte della competente Sezione Strategie e Governo dell'Offerta;
7. di notificare il presente provvedimento, a cura della Sezione Strategie e Governo dell' Offerta, al Direttore Generale dell'A.Re.S.S., alle Aziende Sanitarie Locali, alle Aziende Ospedaliere Universitarie, agli IRCCS pubblici e privati, agli Enti Ecclesiastici e ai Ministeri affiancanti (MINSAL e MEF) nonché alla Sezione Farmaci, Dispositivi Medici e Assistenza Integrativa;
8. di disporre la pubblicazione del presente provvedimento sul Bollettino Ufficiale della Regione Puglia, ai sensi della L.R. 18/2023.

Il Segretario Generale della Giunta

ANNA LOBOSCO

Il Presidente della Giunta

MICHELE EMILIANO



Mauro
Nicastro
27.11.2023
17:24:59
GMT+01:00

Deliberazione del Commissario Straordinario

N. 197 /2023

OGGETTO: Coordinamento Rete Oncologica Pugliese (Co.R.O.P.). Proposta di aggiornamento del PDTA regionale dei tumori polmonari.

L'anno 2023 il giorno 11 del mese di Agosto in Bari, nella sede della Agenzia Regionale Strategica per la Salute ed il Sociale,

IL COMMISSARIO STRAORDINARIO

- VISTA** la Legge n. 241/1990 recante "Nuove norme in materia di procedimento amministrativo e di diritto di accesso ai documenti amministrativi" e ss.mm.ii.;
- VISTO** il D. Lgs. n. 502/1992 e ss.mm.ii. recante "Riordino della disciplina in materia sanitaria, a norma dell'art. 1 della legge 23 ottobre 1992, n. 421" e ss. mm. ii.;
- VISTO** il D. Lgs. n. 165/2001 recante "Norme generali sull'ordinamento del lavoro alle dipendenze delle amministrazioni pubbliche" e ss.mm.ii.;
- VISTA** la Legge n. 190/2012 recante "Disposizioni per la prevenzione e la repressione della corruzione e dell'illegalità nella pubblica amministrazione";
- VISTO** il D. Lgs. n. 33/2013 recante "Riordino della disciplina riguardante gli obblighi di pubblicità, trasparenza e diffusione di informazioni da parte delle pubbliche amministrazioni";
- VISTA** la D.G.R. Puglia n. 1158 del 31/07/2015, recante "Adozione del modello organizzativo denominato Modello ambidestro per l'innovazione della macchina amministrativa regionale – MAIA. Approvazione atto di alta amministrazione";
- VISTA** la L.R. Puglia n. 29/2017 recante "Istituzione dell'Agenzia Regionale per la Salute ed il Sociale (A.Re.S.S.)";
- VISTA** la D.G.R. Puglia n. 1069 del 19/06/2018, avente ad oggetto "Attuazione dell'art. 2 del Decreto del Presidente della Giunta Regionale del 31/08/2016 (n. registro 542). Attuazione Modello MAIA - Approvazione dell'Atto Aziendale e presa d'atto del finanziamento della dotazione organica dell'Agenzia Regionale strategica per la Salute ed il Sociale della Puglia (A.Re.S.S.);
- VISTO** il Decreto del Presidente della Giunta Regionale del 26/07/2018 (n. registro 474): "Legge regionale n. 29 del 24 luglio 2017, Art. 5 comma 4 - Nomina Direttore Generale dell'Agenzia Regionale strategica per la salute ed il sociale della Regione Puglia (ARESS)";
- VISTA** la Deliberazione della Giunta Regionale n. 1974 del 07/12/2020, recante "Approvazione Atto di Alta Organizzazione. Modello Organizzativo "MAIA 2.0";
- VISTA** la Deliberazione del Direttore Generale n. 95 del 14/04/2022 recante "Conferimento dell'incarico di direttore di Struttura Complessa dell'Area di Direzione Amministrativa, ai sensi dell'art.71 comma 10 del CCNL Area Funzioni Locali – dirigenza PTA – 2016-2018, e contestuale incarico ad interim, ai sensi dell'art. 73 comma 8 del CCNL Area Funzioni Locali – dirigenza PTA - 2016-2018", di Dirigente del Servizio Project Management Office ed Internazionalizzazione al dipendente Dott. Francesco Fera;
- VISTA** la Delibera di Giunta Regione Puglia n. 558 del 20/04/2022 recante "Attuazione dell'art. 2 del decreto del Presidente della Giunta Regionale del 31/8/2016 (n. registro 542). Attuazione Modello MAIA – Approvazione dell'Atto aziendale della dotazione organica dell'Agenzia

- Regionale Strategica per la Salute ed il Sociale (A.Re.S.S.). Revoca della D.G.R. n.4/2017 e la rettifica della D.G.R. n.2265/2017”;
- VISTA** la Deliberazione del Direttore Generale n. 121 del 10/05/2022 di presa d’atto della Delibera di Giunta Regionale n. 558 del 20/04/2022: Attuazione dell’art. 2 del decreto del Presidente della Giunta Regionale del 31/8/2016 (n. registro 542). Attuazione Modello MAIA – Approvazione dell’Atto aziendale della dotazione organica dell’Agenzia Regionale Strategica per la Salute ed il Sociale (A.Re.S.S.). Revoca della D.G.R. n.4/2017 e la rettifica della D.G.R. n. 2265/2017;
- VISTA** la Deliberazione del Commissario Straordinario n. 190 del 10/08/2023 di presa d’atto della DGR n. 1234 del 8/8/2023 “L. R. n. 15/2018 – Nomina del Commissario Straordinario dell’Agenzia Regionale per la Salute e il Sociale (ARESS) con indicazione del dott. Giovanni Gorgoni.

sulla base dell’istruttoria della Struttura di Staff “Coordinamento della Rete Oncologica Pugliese (Co.R.O.P.) e delle sue funzioni tecniche”, incardinata nell’Area Innovazione di Sistema e Qualità,

HA ADOTTATO

il seguente provvedimento.

Assiste con funzioni di segretario Pia Antonella Piacquadio

PREMESSO CHE:

- con L.R. Puglia n. 29/2017 è stata disposta l’istituzione dell’Agenzia Regionale Strategica per la Salute e il Sociale (di seguito A.Re.S.S.), quale organismo tecnico-operativo e strumentale della Regione a supporto della definizione e gestione delle politiche in materia sociale e sanitaria, dotato di personalità giuridica pubblica e di autonomia organizzativa, tecnica, amministrativa e contabile e sottoposta alla vigilanza della Giunta regionale, contestualmente procedendo all’abrogazione della L.R. Puglia n. 24/2001 ed alla soppressione dell’Agenzia Regionale Sanitaria ivi prevista (A.Re.S.);
- la stessa L.R. Puglia n. 29/2017 ha rafforzato il ruolo dell’A.Re.S.S., sia rispetto ai temi del governo clinico, sia rispetto all’estensione del suo mandato, includendo anche l’area sociale. L’A.Re.S.S. pertanto, in ragione delle funzioni riconosciute e delle dotazioni strumentali per il governo assistenziale, ha assunto un ruolo strategico di indirizzo e supporto tecnico-scientifico verso l’attuazione di un piano sistemico di governo clinico regionale;
- l’A.Re.S.S. si caratterizza per la sua funzione pubblica e ha compiti di analisi della domanda, valutazione della qualità dei servizi sanitari e implementazione di strumenti gestionali innovativi;
- l’A.Re.S.S. intende favorire iniziative rivolte all’incremento della cultura organizzativa nelle strutture sanitarie, in un’ottica di reale e concreta applicazione dei principi legati alla *Clinical Governance*, Reti Cliniche e Percorsi Diagnostico Terapeutici Assistenziali (di seguito anche PDTA).

CONSIDERATO CHE:

- per assolvere a queste funzioni, l’A.Re.S.S. ha rivisto la sua struttura organizzativa prevedendo competenze specifiche da dedicare ai progetti di governo clinico;
- l’A.Re.S.S. promuove un governo centralizzato e finalizzato alla progettazione, funzionamento e monitoraggio delle reti cliniche e dei PDTA, attraverso il coordinamento dell’Area Innovazione di Sistema e Qualità e recependo le linee di indirizzo nazionali sul tema delle Reti Clinico Assistenziali e PDTA;
- l’Area Innovazione di Sistema e Qualità si caratterizza per il costante impegno di garantire, nell’ambito dell’attività di supporto al processo di riorganizzazione dell’assistenza ospedaliera e territoriale, la necessaria coerenza con le direttrici della programmazione strategica regionale secondo una logica di gestione per processi;
- l’Area si articola attraverso quattro servizi funzionali e tre strutture di staff, tra i servizi funzionali vi è il Servizio Reti Clinico Assistenziali e Health Pathways, il quale favorisce la partecipazione e l’aggregazione dei professionisti attorno a significative iniziative a garanzia di prestazioni appropriate, efficaci e centrate sul paziente: per questa ragione i principali ambiti di intervento divengono l’implementazione di percorsi di cura e la valutazione della appropriatezza e sicurezza degli interventi considerati;
- il Servizio Reti Clinico Assistenziali e Health Pathways si occupa di promuovere, implementare e

monitorare, nel campo dell'innovazione di sistema in sanità, il trasferimento dei risultati di prodotto a supporto del sistema sanitario e sociale regionale sul tema delle reti clinico assistenziali e dei percorsi diagnostici terapeutici assistenziali delle Regione nelle diverse realtà aziendali.

DATO CHE:

- con la Deliberazione di Giunta regionale n. 221 del 23/02/2017 è stato approvato il documento tecnico redatto dall'A.Re.S.S. contenente il modello organizzativo e i principi generali di funzionamento della Rete Oncologica Pugliese (di seguito R.O.P.), nonché recepito l'Accordo Stato - Regioni concernente il "Documento tecnico di indirizzo per ridurre il Burden del cancro Anni 2014-2016" (Rep. n. 144/CSR del 30 ottobre 2014);
- lo stesso documento tecnico affida all'A.Re.S.S., a supporto dell'Unità di Coordinamento della Rete (U.Coo.R.), il processo di implementazione della rete, il monitoraggio del rispetto dei tempi di attuazione, la conduzione degli audit clinici e organizzativi, nonché la definizione del sistema di verifica, articolato su indicatori di processo e di esito, che tengano conto della capacità effettiva del sistema di garantire la presa in carico del paziente, nonché dei risultati in termini di qualità, appropriatezza, sicurezza delle cure ed equità di accesso alle stesse;
- la D.D.G. A.Re.S.S. n. 8 del 17/01/2019, avente ad oggetto "Istituzione della struttura di progetto Rete Oncologica Pugliese. Nomina e conferma "Coordinatore operativo della Rete Oncologica Pugliese", ha deliberato di dare attuazione all'indirizzo espresso dalla Giunta regionale, prendendo atto della costituzione, all'interno dell'Area Innovazione di Sistema e Qualità dell'A.Re.S.S., di una struttura di progetto, ai sensi della D.G.R. Puglia n. 1518/2015, dedicata alla programmazione, coordinamento e gestione della Rete Oncologica Pugliese;
- la Rete Oncologica Pugliese, attraverso l'adozione condivisa di linee guida, strategie di prevenzione e percorsi diagnostico-terapeutico assistenziali tecnico-professionali obbligatori per i professionisti delle diverse strutture, garantisce l'efficacia, la sostenibilità, l'evoluzione delle procedure cliniche e dei processi organizzativo-gestionali;

PRESO ATTO CHE:

- con Delibera di Giunta Regionale del 24 aprile 2018, n. 658 dal titolo "Approvazione del documento tecnico di indirizzo per costruire la rete assistenziale pugliese attraverso i Percorsi Diagnostici Terapeutici Assistenziali PDTA" è stata recepita la Deliberazione del Commissario Straordinario A.Re.S.S. n. 86 del 21/12/2017 "Adozione del documento tecnico di indirizzo per Costruire la rete assistenziale regionale pugliese attraverso i PDTA";
- il PDTA rappresenta lo strumento elettivo per la programmazione dei servizi, per il governo della sostenibilità di sistema, per il miglioramento della qualità delle cure e per l'equità di accesso;
- il PDTA è uno degli strumenti essenziali del governo clinico, necessario per definire gli standard assistenziali e verificare l'appropriatezza delle prestazioni erogate attraverso precisi indicatori che misurino l'aderenza alle linee guida. Come tale, il PDTA è finalizzato sia al controllo dei processi clinici ed organizzativi interni ad una struttura ospedaliera, sia al loro miglioramento.
- Sulla base dei suddetti atti deliberativi sono stati costituiti cinque Gruppi Tecnici Ristretti di Progetto (di seguito GRiP) per la progettazione di cinque PDTA regionali;
- con D.D.G. A.Re.S.S. n. 209 del 28/06/2019, pertanto, è stata proposta l'adozione dei PDTA regionali per Cr. Colon Retto, Cr. Polmone, Cr. Prostata, Cr. Mammella e Cr. Endometrio;
- a seguito della epidemia da Covid-19 si è reso necessario revisionare e aggiornare i suddetti PDTA alla luce delle nuove evidenze scientifiche e delle esigenze organizzative e gestionali emerse;
- con D.D.G. A.Re.S.S. n. 132 del 19/06/2020 avente ad oggetto "Proposta di revisione e aggiornamento dei PDTA regionali per Cr. Colon Retto, Cr. Polmone, Cr. Prostata, Cr. Neoplasie mammarie e Cr. Endometrio" si è provveduto ad aggiornare i suddetti PDTA;
- con D.G.R. Puglia n. 1104 del 16/07/2020 ad oggetto "Presa d'atto delle deliberazioni del Direttore Generale dell'A.Re.S.S. riferite ai PDTA regionali per Cr. Colon retto, Cr. Polmone, Cr. Prostata, Cr. Neoplasie mammarie e Cr. Endometrio" sono stati adottati i suddetti PDTA regionali;

ATTESO CHE:

- con nota A.Re.S.S._Puglia/A.Re.S.S./Prot. n. 0000312 del 31 gennaio 2023, l'Ufficio del Coordinamento della Rete Oncologica Pugliese (Co.R.O.P.) e delle sue funzioni tecniche, alla luce delle innovazioni nell'ambito delle patologie oggetto dei PDTA deliberati e sopra meglio specificati, chiedeva ai coordinatori dei rispettivi GRIP di riprendere le attività del gruppo di esperti finalizzate alla revisione

- con aggiornamento dei relativi PDTA;
- con successiva nota A.Re.S.S._Puglia/A.Re.S.S./Prot. n. 0000649 del 28 febbraio 2023, ed in riscontro a comunicazione a mezzo mail del Coordinatore del GriP del PDTA Cr. Polmone, Dott. Domenico Galetta, datata 01.02.2023, con allegato elenco gruppo di lavoro rinnovato nelle figure in quiescenza ed arricchito di nuovi ingressi, è stata comunicata la relativa approvazione da parte dell'Ufficio del Coordinamento della Rete Oncologica Pugliese (Co.R.O.P.) e delle sue funzioni tecniche;
- con mail del 24.07.2023 (A.Re.S.S. Puglia Prot. Entrata n. 0002365 del 25 luglio 2023) il Dott. Domenico Galetta, Coordinatore del GriP del PDTA Cr. Polmone, ha trasmesso all'ufficio della Rete Oncologica Pugliese presso A.Re.S.S. il documento finale avente ad oggetto l'aggiornamento del PDTA dei tumori polmonari;

RITENUTO DI:

- approvare, per le motivazioni di cui in premessa, che qui si intendono richiamate quale parte integrante e sostanziale del presente provvedimento, il documento finale elaborato dal GriP del PDTA Cr. Polmone ed avente ad oggetto l'aggiornamento del PDTA dei tumori polmonari - (Allegato A);

DELIBERA

- di approvare la premessa, costituente parte integrante e sostanziale del presente provvedimento;
- di approvare la proposta di aggiornamento del PDTA dei tumori polmonari, come sopra meglio specificato, che diventa parte integrante e sostanziale della presente deliberazione (Allegato A);
- di trasmettere il presente documento "**Coordinamento Rete Oncologica Pugliese (Co.R.O.P.). Proposta di aggiornamento del PDTA regionale dei tumori polmonari**", completo dell'allegato A, al Dipartimento Promozione Della Salute e Del Benessere Animale della Regione Puglia, che nell'ambito delle proprie prerogative può apportare le eventuali modifiche e/o integrazioni necessarie, prima di promuoverne l'adozione con atto deliberativo della Giunta Regionale;
- di attestare di non versare in alcuna situazione di conflitto di interesse, anche potenziale, tale da pregiudicare l'esercizio imparziale delle funzioni e compiti attribuiti, in relazione al procedimento indicato in oggetto;
- di attestare l'inesistenza di cause di conflitto di interesse, anche potenziale, ex art. 6-bis della Legge n. 241/90 e ss.mm.ii., nonché art. 1, comma 9, lett. e) della Legge n. 190/2012, e l'inesistenza delle condizioni di incompatibilità di cui all'art. 35-bis del D.Lgs. n. 165/2001.

Il presente provvedimento, non essendo soggetto al controllo ex L.R. 29/17, è immediatamente esecutivo ai sensi di legge.

La presente deliberazione sarà pubblicata sul sito web di questa Agenzia.

I sottoscritti attestano che il procedimento istruttorio è stato espletato nel rispetto della normativa regionale e nazionale e che il presente provvedimento, predisposto ai fini della adozione dell'atto finale da parte del Commissario Straordinario è conforme alle risultanze istruttorie.

~~L'estensore~~

~~Dott.ssa Antonella CARBONE~~

Il Direttore dell'Area Innovazione
di Sistema e Qualità
dott. Ettore ATTOLINI

Firmato digitalmente

Il Commissario Straordinario
dott. Giovanni GORGONI
Firmato digitalmente

Il segretario



ATTESTAZIONE DI AVVENUTA PUBBLICAZIONE

Si certifica che il presente provvedimento è stato pubblicato sul sito WEB di questa Agenzia nel rispetto di quanto prescritto dalla Legge Regione Puglia n. 40/2007.

Dal **11.08.2023**

Bari, 11.08.2023.

Il Segretario



Pia Antonella
Piacquadio
11.08.2023
07:02:11
GMT+01:00

Il presente documento informatico, destinato unicamente alla pubblicazione sull'Albo Pretorio on line, è conforme all'originale informatico ai sensi del D.L.vo n.82/2005 e ss.mm.ii. Il corrispondente documento, firmato digitalmente dai rispettivi sottoscrittori, è disponibile agli atti di questa amministrazione.

 <p data-bbox="384 517 485 600">AReSS Agenzia Regionale per la Salute ed il Sociale Puglia</p>	 <p data-bbox="863 454 986 483">RETE ONCOLOGICA PUGLIESE</p>	
<p>PERCORSO DIAGNOSTICO TERAPEUTICO ASSISTENZIALE (PDTA)</p>		
<p>Cr. POLMONE</p>		

Allegato A

Proposta di PDTA regionale

Cr. POLMONE

INDICE

ELENCO DEI COMPONENTI DEL GRUPPO DI LAVORO	6
PREMESSA	7
RIFERIMENTI NORMATIVI	8
SCOPI E OBIETTIVI	9
MODELLO ORGANIZZATIVO DELLA RETE ONCOLOGICA PUGLIESE	10
Presa in carico del paziente oncologico da parte della ROP	10
Il Team Multidisciplinare	10
FASI DEL PROCESSO	12
MATRICE DELLE RESPONSABILITA'	15
MAPPE	16
ATTIVITÀ	17
DIAGNOSI E STADIAZIONE	17
Indagini radiologiche	17
TC	17
PET	17
RM	18
Diagnosi cito-istologica	19
Prelievo bioptico	19
Lesioni centrali	19
Lesioni periferiche	20
RACCOMANDAZIONI:	21
NODULO POLMONARE SOLITARIO	22
Noduli solidi	22
Noduli solidi multipli	23

Noduli subsolidi	23
ANATOMIA PATOLOGICA ED INDAGINI BIOMOLECOLARI	25
RACCOMANDAZIONI	27
TERAPIA CHIRURGICA	28
Carcinoma polmonare non a piccole cellule Stadio IIIA (N2)	28
Pazienti con malattia oligometastatica	29
Terapia adiuvante post chirurgica	30
Radioterapia adiuvante	30
Terapia neoadiuvante	30
Follow up	31
TRATTAMENTO DELLA MALATTIA LOCALMENTE AVANZATA	32
Malattia Localmente Avanzata Operabile	32
Tumore di Pancoast	32
Tumori infiltranti i bronchi principali e i vasi polmonari	32
Malattia localmente avanzata non resecabile	32
Terapia di consolidamento dopo chemio-radioterapia ad intento radicale	33
NSCLC – TRATTAMENTO DELLA MALATTIA AVANZATA	34
MALATTIA ONCOGENE-ADDICTED	34
Trattamento della malattia EGFR mutata	34
Inserzioni dell'esone 20 di EGFR	35
Trattamento della malattia ALK-riarrangiata	35
Trattamento della malattia ROS1-riarrangiata	35
Trattamento della malattia BRAF ^{V600} mutata	36
Trattamento della malattia con fusione di NTRK	36
Trattamento della malattia con riarrangiamento di <i>RET</i>	36
Trattamento della malattia con altri driver molecolari	36
MALATTIA NON ONCOGENE-ADDICTED	38

Trattamento di prima linea	38
Linee successive di trattamento	39
CARCINOMA DEL POLMONE A PICCOLE CELLULE (MICROCITOMA)	40
Trattamento della malattia in stadio limitato	40
Radioterapia profilattica su encefalo (PCI) nella malattia limitata	40
Trattamento della malattia in stadio esteso	41
PCI nella malattia estesa	41
Rechallenge e terapia di seconda linea	41
PREVENZIONE PRIMARIA E SECONDARIA	42
Dati epidemiologici 2022	42
Tabagismo come Fattore di rischio	42
Altri fattori di rischio	43
Screening	43
CURE SIMULTANEE, CURE PALLIATIVE DI BASE E SPECIALISTICHE	44
MEDICINA DEL TERRITORIO	45
Telemedicina	45
Vaccinazioni	45
Associazioni dei pazienti	45
ALGORITMI	46
PROPOSTA DI INDICATORI PDTA TUMORE POLMONARE REGIONE PUGLIA	50
ALLEGATI	51
1. Gestione della somministrazione del mezzo di contrasto in pazienti allergici ed appropriatezza della richiesta di test biochimici per la determinazione del rischio di nefrotossicità.	51
BIBLIOGRAFIA	53

ELENCO DEI COMPONENTI DEL GRUPPO DI LAVORO:

NOME E COGNOME	RUOLO
Ettore Attolini	Direttore Area Innovazione di Sistema e Qualità- Aress Puglia
Domenico Galetta	Coordinatore GRIP Polmone
Marco Benvenuto	Collaboratore scientifico Rete Oncologica Pugliese Aress Puglia
Mariangela Ciccarese	Dirigente Reti Cliniche e Health Pathways - Aress Puglia
Salvatore Pisconti	Gruppo di Coordinamento
Francesco Sollitto	Gruppo di Coordinamento
Giuseppe Marulli	Chirurgia Toracica
Paolo Graziano	Anatomopatologo
Alfredo Zito	Anatomopatologo
Francesco Tramacere	Radioterapia
Annalisa Nardone	Radioterapia
Carmine Di Stasi	Radiologia
Donato Oreste	Radiologia
Annunziata Ferrante	Radiologia
Gianpiero Romano	Oncologia Medica Toracica
Michele Montrone	Oncologia Medica Toracica
Annamaria Catino	Oncologia Medica Toracica
Maria Lucia Reale	Oncologia Medica Toracica
Pietro Rizzo	Oncologia Medica Toracica
Stefania Tommasi	Biologia Molecolare
Maria Iole Natalicchio	Biologia Molecolare
Piergianni Moda	Medicina Nucleare
Nunzio Merenda	Medicina Nucleare
Cristiano Carbonelli	Pneumologia
Eugenio Sabato	Pneumologia
Patrizia Nardulli	Farmacia ed UMACA
Maria Zamparella	Medico di Medicina Generale
Stefania Vallone	Advocacy (Associazione pazienti) WALCE
Daniela Bafunno	Psicologa
Tommaso Fusaro	Palliativista
Francesco Paolo Lisena	Estensore (drafter)

PREMESSA

Il Percorso Diagnostico Terapeutico Assistenziale (PDTA) è uno strumento finalizzato sia al governo dei processi clinici ed organizzativo-gestionali interni ad una struttura sanitaria che al miglioramento delle condizioni assistenziali che devono essere garantite a ciascun paziente affetto da una determinata patologia nell'ambito del suo percorso all'interno del sistema sanitario.

Il PDTA, nell'ambito degli strumenti del governo clinico, rappresenta l'insieme delle attività, delle procedure, delle competenze, delle tecnologie e dei setting assistenziali (ad esempio le risorse e i mezzi) necessari al soddisfacimento dei bisogni di salute identificabili per condizioni omogenee di patologia.

Il PDTA può essere definito come *"l'insieme delle attività erogate per rispondere alla domanda del malato dalla fase di diagnosi a quella di risoluzione del problema di salute e al fine vita: si tratta di un sistema di attività che i diversi professionisti coinvolti nella cura del paziente intraprendono per gestire la condizione di salute"* (Tozzi, 2014).

Il PDTA è il perno su cui ruotano gli interventi trasversali delle diverse discipline e professionalità e costituisce il fulcro logistico e temporale per l'esito positivo del processo di cura e assistenza.

La condivisione di percorsi diagnostico-terapeutici ed assistenziali costituisce un elemento fondamentale di governance delle reti oncologiche. Nell'ambito di tale processo vengono valorizzate le buone pratiche cliniche e definiti i modelli organizzativi più idonei per rispondere con efficacia ed efficienza alla richiesta di salute dei cittadini.

Il PDTA delle neoplasie polmonari è l'insieme delle attività erogate dai diversi professionisti coinvolti nella cura del paziente affetto da neoplasia polmonare, dalla fase di diagnosi a quella di risoluzione del problema di salute o al fine vita; esso individua i ruoli e le responsabilità cliniche ed organizzative dei diversi professionisti coinvolti nella gestione di tali pazienti.

Il presente documento è uno strumento di orientamento dei comportamenti professionali che ridisegna le "formule di servizio" da garantire nelle diverse fasi del percorso del paziente.

Tale PDTA di riferimento regionale include gli elementi necessari sul piano clinico, professionale, organizzativo e gestionale per la definizione degli standard minimi assistenziali che devono essere assicurati per garantire in modo uniforme e tempestivo la risposta di salute ai cittadini con patologia neoplastica polmonare nel rispetto dei principi di equità e accessibilità.

In coerenza con la DGR n. 221 del 23 febbraio 2017 d'istituzione della Rete Oncologica Pugliese (ROP), veniva attivato un gruppo di lavoro per la definizione di un PDTA regionale di riferimento per i pazienti affetti da tumore del polmone, costituito da professionisti esperti della materia e da professionisti individuati da AReSS, in qualità di drafters esperti in metodologia per la stesura di PDTA. Veniva pertanto formulato il primo PDTA per i tumori polmonari, approvato con delibera 132/2020 AReSS Puglia e con Delibera di Giunta Regionale DGR n. 1104 del 16.07.2020.

L'orientamento del gruppo è stato ancora una volta quello di considerare l'approccio multidisciplinare come cardine imprescindibile del percorso di cura di questi pazienti, a garanzia di qualità e di efficienza del percorso diagnostico-terapeutico e assistenziale, valorizzando le eccellenze professionali presenti in Regione, nel rispetto delle linee guida nazionali e delle più recenti acquisizioni scientifiche nell'ambito della patologia polmonare.

RIFERIMENTI NORMATIVI

- Linee Guida AIOM 2021
- European Partnership Action Against Cancer Consensus Group. Policy statement on multidisciplinary cancer care. *Eur J Cancer*. 2014; 50: 475-80.
- Hendriks L E, Kerr K, Menis J, et al. on behalf of the ESMO Guidelines Committee. Non-oncogene-addicted metastatic non-small-cell lung cancer: ESMO Clinical Practice Guideline for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol*. 2023;34(4):358-376.
- Hendriks L E, Kerr K, Menis J, et al. on behalf of the ESMO Guidelines Committee. 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.

SCOPI E OBIETTIVI

Questo PDTA si applica ai pazienti affetti da cancro al polmone trattati presso le strutture sanitarie della Regione Puglia.

Il presente documento fornisce indicazioni limitatamente all'argomento in oggetto, non escludendo l'autonomia e la responsabilità decisionale dei singoli professionisti sanitari, e presuppone la corretta esecuzione dei singoli atti nella specifica competenza dei professionisti.

Esso individua ruoli e responsabilità dei diversi professionisti coinvolti nella gestione dei pazienti, dalla diagnosi ai vari processi di cura e assistenza. Il principio cardine informativo è l'integrazione delle diverse procedure al fine di minimizzare gli effetti tossici, garantire una presa in carico integrata ed ottimizzare i risultati terapeutici con particolare attenzione alla qualità di vita globale dei pazienti.

Obiettivo del PDTA è assicurare, coerentemente con le attività della Rete Oncologica Pugliese e le migliori evidenze di letteratura disponibili, un'uniformità di comportamento dei professionisti coinvolti nel processo di diagnosi e cura, garantendo a tutti i pazienti affetti da tumore del polmone una maggiore tempestività nella diagnosi, inserendoli all'interno dell'iter diagnostico più appropriato, con una medicina personalizzata che tenga conto da un lato delle caratteristiche biologiche del tumore e dall'altro dei bisogni del singolo paziente, non solo di tipo clinico, al fine di garantire un allungamento della aspettativa di vita e contestualmente un miglioramento della qualità di vita, ottenendo in ultima istanza una corretta allocazione di risorse indispensabile per rendere governabile il sistema, definendo le diverse fasi del percorso ed identificando al contempo i ruoli e le responsabilità di ciascun attore in ognuna di esse.

I principali obiettivi della stesura del PDTA regionale per le neoplasie toraco-polmonari sono:

1. Garantire un'efficace e necessaria assistenza a tutti i pazienti affetti da neoplasie toraco-polmonari che afferiscono alle strutture oncologiche della Regione Puglia, garantendo e soddisfacendo tutti i bisogni di salute, attraverso:
 - a) diagnostica rapida ed appropriata;
 - b) terapie ottimali eseguite in tempi adeguati;
 - c) regolare follow-up;
 - d) avvio di percorsi di prevenzione
2. Costituire il PDTA di riferimento regionale che sarà poi declinato nelle quattro aree vaste della regione per creare un modello virtuoso ed aggiornato che consenta di trasferire rapidamente ogni significativo miglioramento dell'offerta diagnostica ed assistenziale facilitando la creazione di Team Multidisciplinari (TMD) omogenei che riescano ad elaborare trattamenti integrati e discussioni condivise e favorendo uno stretto raccordo con la ricerca clinica in crescente e rapida evoluzione.
3. Avviare un processo di analisi e verifica di aderenza al PDTA sul tumore polmonare attraverso una fase di revisione dei livelli di prestazione raggiunti, per mezzo di indicatori adeguati e condivisi, che porti al miglioramento della pratica clinica.

In particolare, si intende organizzare la presa in carico del paziente nella sua globalità ed accompagnarlo in ogni fase del percorso diagnostico, stadiativo e terapeutico, garantendogli la continuità assistenziale necessaria per il raggiungimento della migliore cura.

MODELLO ORGANIZZATIVO DELLA RETE ONCOLOGICA PUGLIESE

Le reti clinico-assistenziali, in coerenza con i principi del governo clinico, rappresentano un modello organizzativo che assicura la **presa in carico del paziente** mettendo **in relazione professionisti, strutture e servizi** che erogano interventi sanitari e socio-sanitari di tipologia e livelli diversi nel rispetto della **continuità assistenziale e dell'appropriatezza clinica e organizzativa**. La rete individua i nodi e le relative connessioni definendone le regole di funzionamento, il sistema di monitoraggio, i requisiti di qualità e sicurezza dei processi e dei percorsi di cura, di qualificazione dei professionisti e le modalità di coinvolgimento dei cittadini. In tale prospettiva la **Rete Oncologica Pugliese (ROP)**, istituita con DGR n. 221 del 23 febbraio 2017, è stata progettata per rappresentare un ponte per la continuità assistenziale tra ospedale e territorio, un modello organizzativo che prevede l'approccio multi-disciplinare con l'integrazione dei diversi specialisti in un "team tumore specifico" per la gestione clinica dei pazienti, con la condivisione dei percorsi di cura e la garanzia della equità di accesso alle cure e la precoce presa in carico.

Le principali finalità della ROP sono il superamento della frammentarietà dei percorsi di cura e della autoreferenzialità dei differenti setting assistenziali, ma soprattutto la volontà di creare le condizioni organizzative, gestionali e cliniche affinché il paziente, fin dalla comparsa dei primi sintomi della propria malattia, non avverta mai la sensazione di *"essere lasciato solo a vagare senza una meta precisa all'interno del sistema sanitario"*.

È in tale ottica che il perno strategico intorno al quale ruota tutto il sistema è rappresentato dalla istituzione del **Centro di Orientamento Oncologico (COro)**, autentico valore aggiunto della intera impalcatura organizzativo - gestionale e porta di ingresso del paziente all'interno della ROP.

Presa in carico del paziente oncologico da parte della ROP

L'avvio del processo di presa in carico del paziente avviene prioritariamente attraverso il Centro di Orientamento Oncologico (COro), non escludendo comunque la possibilità che il paziente possa accedere (e/o uscire) al/dal percorso assistenziale in qualunque punto dello stesso (sempre tramite il COro) e in qualunque fase della malattia.

Il COro è una struttura operativa con compiti di informazione ed accoglienza dei nuovi pazienti oncologici, i quali vi possono afferire su indicazione del MMG/altro specialista, dal Pronto soccorso o anche spontaneamente. Il COro si occupa della presa in carico iniziale, della gestione delle problematiche amministrativo-gestionali nonché di quelle cliniche di supporto al percorso diagnostico-terapeutico-assistenziale del paziente oncologico.

Il Team Multidisciplinare

Il Team Multidisciplinare (TMD) come definito dalla *European Partnership for Action Against Cancer (EPAAC)* è *"un gruppo coordinato di tutte le professioni mediche e sanitarie che si occupano di una specifica malattia (n.d.r. in questo caso tumorale), il cui approccio terapeutico è guidato dalla volontà di giungere a decisioni cliniche condivise basate sull'evidenza, e di coordinare l'esecuzione delle cure in ogni momento del processo terapeutico, incoraggiando i pazienti a essere parte attiva in questo percorso di cura"*.

Il team multidisciplinare rappresenta lo strumento gestionale qualificante di ogni PDTA oncologico.

Ogni caso viene sottoposto a valutazione multidisciplinare pre e postoperatoria per la formulazione condivisa della strategia terapeutica, con indicazioni specifiche per la chirurgia, la terapia medica, la radioterapia, la terapia riabilitativa e il follow up.

In sede di valutazione multidisciplinare viene anche decisa la necessità di ulteriori indagini.

Le varie proposte relative all'inquadramento diagnostico e le strategie terapeutiche formulate dal Team nell'ambito della valutazione multidisciplinare vanno condivise con il paziente, nel rispetto delle caratteristiche cliniche e delle preferenze.

Obiettivi del TMD sono: migliorare l'appropriatezza diagnostica e terapeutica, rendere accessibili le cure disponibili e migliorare la qualità di vita e la compliance dei pazienti, ottimizzando così l'uso delle risorse.

Il TMD è qualificante, indispensabile e strategico nella gestione dei tumori polmonari per la loro complessità intrinseca. A seconda delle sedi di malattia il TMD provvederà ad indirizzare il paziente verso la diagnostica più appropriata. E' dimostrato in lavori pubblicati su riviste internazionali come la discussione dei casi nell'ambito di un TMD consenta di aumentare notevolmente la qualità del servizio offerto, principalmente attraverso una riduzione dei tempi dal sospetto diagnostico all'inizio del trattamento¹ con potenziali ricadute anche in termini di sopravvivenza².

La discussione collegiale riveste, inoltre, particolare importanza nella decisione terapeutica nei pazienti in stadio III³ che dovranno essere necessariamente inquadrati nell'ambito del TMD. A seconda delle sedi di malattia il TMD deve identificare e formalizzare dei percorsi facilitati per i pazienti ad esso affidati per giungere nella maniera più veloce ed efficace alla definizione del miglior percorso di cura per gli stessi. Per garantire la multidisciplinarietà è fortemente raccomandato che siano coinvolte diverse professionalità con competenze specifiche.

Il TMD per la gestione del paziente con neoplasia polmonare si compone delle seguenti figure:

Figure Strutturali	Figure Associate
Coordinatore	Medico Nucleare
Oncologo Medico	Biologo Molecolare
Chirurgo Toracico	Farmacista
Pneumologo	Medico di Base
Radioterapista	Palliativista e terapia antalgica
Anatomopatologo	Psicologo (psico-oncologo)
Radiologo / Radiologo interventista	Rappresentante associazioni pazienti
Infermiere Case Manager	Nutrizionista, Fisiatra e Assistente sociale
MMG	

FASI DEL PROCESSO

1. In caso di sospetto diagnostico o di neoplasia polmonare accertata **il paziente accede al percorso diagnostico attraverso il COro**. Il sospetto diagnostico in adulto con età superiore a 40 anni va posto in presenza di storia anamnestica di tabagismo, e comparsa dei sintomi più comuni: tosse continua, raucedine, presenza di sangue nel catarro, respiro corto, dolore retrosternale che aumenta nel caso di un colpo di tosse o un respiro profondo, perdita di peso e di appetito, astenia, infezioni respiratorie (bronchiti o polmoniti) frequenti o che ritornano dopo il trattamento.
2. Il paziente accede al COro con impegnativa SSR di “prima visita oncologica” rilasciata dal MMG o specialista ospedaliero o territoriale; da Pronto Soccorso (in seguito alla definizione e chiusura del percorso relativo alla urgenza); o per accesso diretto su sua personale richiesta, avendo già una diagnosi sospetta.
3. **Il COro** identifica, registra il paziente e, dopo aver valutato fondato il sospetto di neoplasia polmonare, provvede a **richiedere, entro 5-7 giorni, una TC cranio-collo-torace-addome superiore con mezzo di contrasto, indirizzando il paziente al Team Multidisciplinare con l’esito della TC**.
L’oncologo del COro raccoglie su apposita scheda i dati clinici anamnestici disponibili, visita il paziente, attiva il percorso assistenziale, compilando la certificazione per la temporanea attivazione dell’esenzione ticket 048 e valuta gli ulteriori accertamenti da eseguire a conferma o esclusione del sospetto diagnostico seguendo i percorsi del presente PDTA ed attivando contestualmente il TMD. Tale scheda costituisce elemento necessario per i successivi passaggi diagnostico-assistenziali e sarà univoco per l’intera Regione Puglia.
4. **L’infermiere Case Manager del COro** avvia e coordina gli atti del percorso per la diagnosi e la stadiazione del tumore polmonare, ne controlla la tempistica, fornisce informazioni al paziente sulle preparazioni e sulle modalità di esecuzione degli esami di stadiazione, accerta la presenza del dolore e la quantifica, accerta la presenza di malnutrizione, di eventuali fragilità o disagi sociali e la segnala al medico. Individua il *caregiver*, ed avvia la richiesta di presa in carico congiunta con lo psicologo e con l’assistente sociale.
5. L’obiettivo del COro è quello di consentire l’inquadramento diagnostico e terapeutico completo del paziente al fine di permettere l’avvio dei trattamenti nel più breve tempo possibile.
6. Le procedure diagnostiche strumentali e biomolecolari propedeutiche alla decisione terapeutica, analogamente alla eventuale assegnazione del codice 048 in caso di diagnosi o di sospetto diagnostico, saranno garantite e tariffate dalla Regione Puglia.
7. **Il TMD si riunisce con cadenza settimanale** per la discussione dei casi e conseguente condivisione degli stessi. Il report relativo a ciascun caso clinico discusso sarà verbalizzato e firmato congiuntamente.
8. Le varie fasi del percorso afferiscono ad una unica documentazione elettronica del paziente.
9. Gli esami richiesti seguono il percorso preferenziale **Lung Fast-Track** (vedi schema in figura 1).
10. Ogni paziente con diagnosi accertata di neoplasia polmonare deve essere valutato dal TMD previa richiesta di visita specialistica team multidisciplinare (MMG o Oncologo COro)
11. Il TMD provvederà a richiedere ulteriori indagini strumentali, in particolare la PET/TC necessaria a definire il percorso terapeutico per le neoplasie in stadio locale e localmente avanzato per le quali tale esame risulta indispensabile alla pianificazione terapeutica.

12. È compito del **Team Multidisciplinare informare i pazienti sui *trials clinici* attivi** nella Regione Puglia che saranno centralizzati e condivisi sulla piattaforma della Rete allo scopo di **offrire ad ogni paziente tutte le opzioni terapeutiche disponibili nell'intera regione Puglia**.
13. Qualunque procedura diagnostica e terapeutica non contemplata nel presente PDTA necessita, fatti salvo i casi di imminente, concreto e motivato rischio di vita per il paziente, di essere autorizzata dal Comitato Etico di riferimento, corredato da idonea ed opportuna documentazione scientifica e consenso informato.
14. Il TMD Multidisciplinare promuove attività di formazione e di aggiornamento.
15. Il PDTA sarà aggiornato periodicamente per essere adattato alle crescenti novità in diagnosi e terapia. Le revisioni saranno formulate dai componenti il GrIP. Ogni proposta di revisione esterna al GrIP necessita di formale richiesta di Società scientifiche Nazionali.

Si specifica che:

- **Il paziente può entrare nel percorso (previa valutazione del COro) in qualsiasi momento dello stesso, se già avviato da altri specialisti o da altre strutture.** Ad esempio, un paziente che è già in possesso della TC con mdc potrà accedere al TMD per la prosecuzione dell'iter in qualunque momento del suo percorso.
- **Il coordinamento del percorso sarà affidato al Case Manager del TMD** di riferimento che riceverà dal Case Manager del COro il form con il materiale clinico ed iconografico necessario alla discussione collegiale. Il case Manager del TEAM raccoglie dati a fini statistici e coordina, quando necessario l'apertura della cartella infermieristica.
- Il Case Manager del COro e del TMD non devono necessariamente essere persone differenti e le due figure necessitano di una chiara indicazione di figura sostitutiva.
- I tempi necessari alla esecuzione delle indagini diagnostiche ed alla definizione del percorso diagnostico-terapeutico sono quelle indicate nella tabella seguente. Si specifica che per esami di "secondo livello" quali la PET/TC, il tempo dalla richiesta alla formulazione del referto sarà pari a quello necessario ad ottenere la diagnosi istologica, ovvero 12 giorni.
- L'esame PET/TC viene richiesto durante la prima valutazione del Team Multidisciplinare ed occuperà il tempo necessario alla definizione diagnostica (12 giorni), sulla base dello stadio clinico e della necessità dell'esame.
- Se il paziente necessita di trattamenti, accertamenti o consulenze specialistiche che non possono essere garantite nella struttura in cui opera il TMD, l'oncologo del COro si occuperà di fornire al paziente le informazioni utili alla programmazione di tali presidi contattando direttamente il centro di riferimento.

Il modello di presa in carico rappresentato dovrà essere implementato da ogni DIONC in coerenza con le articolazioni aziendali, le risorse e i professionisti disponibili.

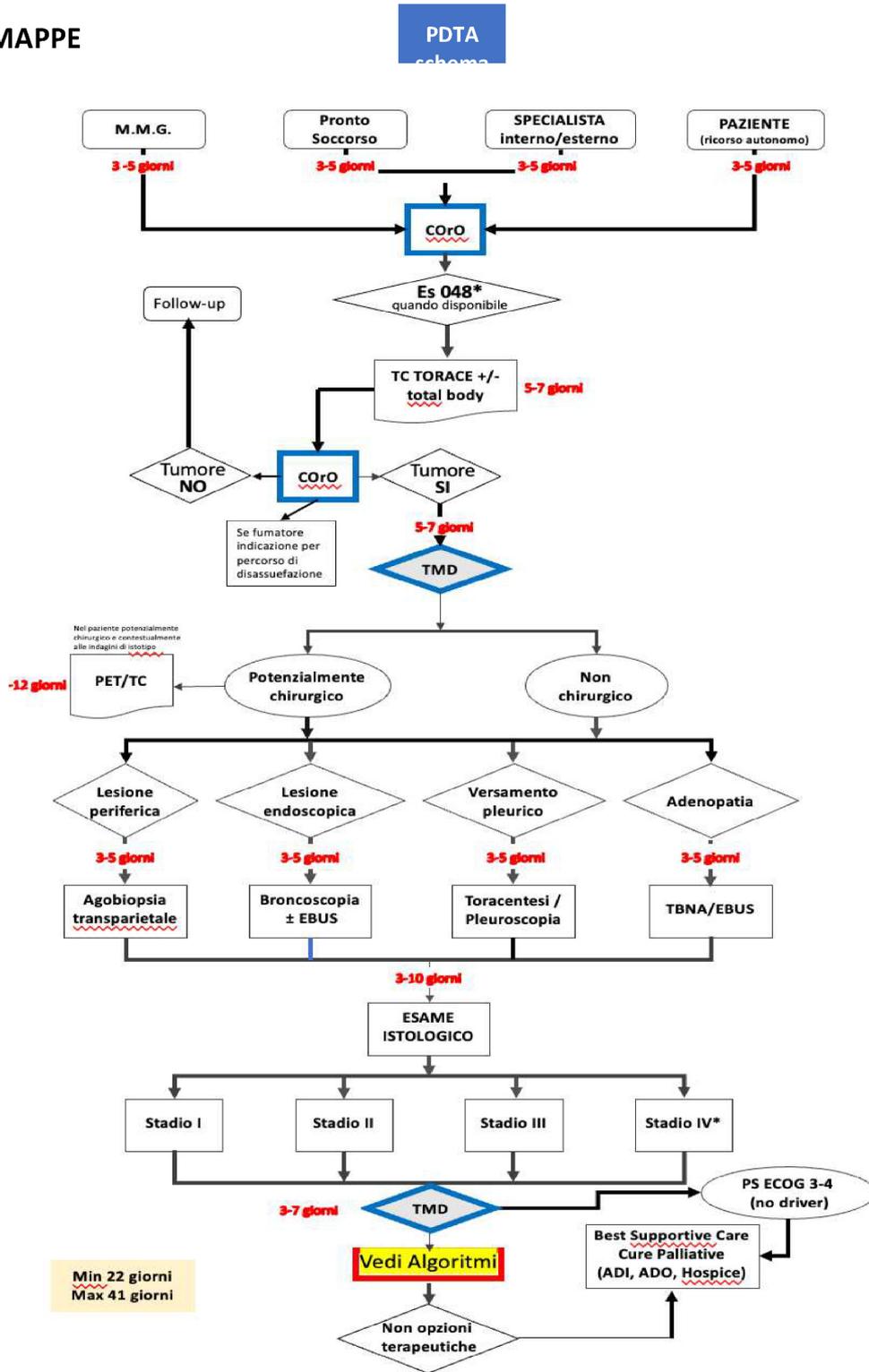
L'erogazione delle prestazioni del PDTA a regime dovrà attestarsi ad una tempistica come riportato nelle tabelle di seguito riportate:

Tempi Massimi stimati percorso diagnostico

Esame	Tempo (giorni)	
Valutazione COrO	3-5	
TC tb mdc	5-7	
Team MD	5-7	
FBS / Biopsia	3-5	PET/TC: 12 giorni
Diagnosi istologica	3-10	
Team MD	3-7	
Totale	22-41	

I tempi indicati sono da intendersi come giorni lavorativi.

MAPPE



ATTIVITÀ

DIAGNOSI E STADIAZIONE

Il sospetto diagnostico di neoplasia polmonare viene solitamente formulato sulla base di una radiografia del torace e di una successiva tomografia assiale computerizzata (TC), spesso in presenza di diffusione metastatica di malattia. Il sospetto diagnostico su base clinica viene posto il più delle volte solo negli stadi avanzati.

La stadiazione cui si fa riferimento nei percorsi di diagnosi e cura delle neoplasie polmonari è l'ottava edizione della *tumour, node and metastasis (TNM) classification of malignant tumours* (UICC TNM 8), pubblicata nel 2016⁴

INDAGINI RADIOLOGICHE

Le indagini radiologiche necessarie a definire l'estensione di malattia e guidare la scelta terapeutica sono rappresentate dalla tomografia assiale computerizzata (TC), dalla PET/TC (Tomografia ad emissione di positroni/TC), dalla diagnostica ecografica, dalla risonanza magnetica (RM), dalla scintigrafia scheletrica.

TC

La TC eseguita con mezzo di contrasto e con studio completo (cranio, collo, torace, addome superiore), rappresenta l'esame cardine per la definizione dei parametri T, N ed M.

L'estensione della TC all'addome consente di individuare localizzazioni secondarie in circa il 10% dei pazienti; la relativa frequenza di immagini TC falsamente positive (come adenomi surrenalici o cisti epatiche) richiede talvolta un ulteriore accertamento (talvolta con verifica istologica, al fine di non escludere a priori dal trattamento chirurgico pazienti operabili). Discussa è l'accuratezza della TC nella definizione del coinvolgimento linfonodale mediastinico.

Il livello di accuratezza diagnostica della TC con mezzo di contrasto è funzione dei differenti criteri di soglia dimensionali prescelti per ciò che riguarda i linfonodi con sensibilità e accuratezza medie del 65-70%. La presenza di polmonite ostruttiva o di atelettasia non altera la sensibilità della TC ma ne abbassa la specificità a livello di eventuali linfoadenomegalie che potrebbero essere conseguenza di iperplasia reattiva⁵.

PET

La Tomografia ad emissione di positroni (PET) con 18-fluoro-desossiglucosio (18FDG) associata alla TC (PET/TC), ha assunto un ruolo significativo sia nell'iter diagnostico del nodulo polmonare solitario che nella stadiazione pre-trattamento e ristadiatione dopo terapia.

La PET/TC con 18FDG permette una stadiazione più accurata. Per il parametro T consente di differenziare con maggiore accuratezza il tessuto neoplastico da alterazioni non neoplastiche (come l'atelettasia). Rende inoltre possibile l'evidenza di eventuali disomogeneità nel contesto della massa (come aree necrotiche di minus), consentendo di indirizzare la biopsia su aree maggiormente sospette a livello del tessuto con elevato metabolismo glucidico, con una maggiore probabilità di pervenire ad un risultato diagnostico. La PET/TC con 18FDG è di particolare utilità nell'individuazione delle metastasi linfonodali.

Le linee guida ESMO ne raccomandano l'impiego in caso di assenza di lesioni metastatiche alla TC e indicano la necessità di una biopsia dei linfonodi mediastinici, in presenza di positività PET-TC o in caso di reperti negativi ma solo se persiste un fondato sospetto clinico di coinvolgimento linfonodale metastatico⁶.

La PET consente la visualizzazione di tutto il corpo ed è utile nella diagnosi della malattia metastatica con l'eccezione delle metastasi cerebrali (per l'accumulo fisiologico di 18FDG a livello del tessuto encefalico che può ostacolare la visualizzazione delle metastasi cerebrali) e delle metastasi renali (per la fisiologica escrezione del radiofarmaco attraverso l'emuntorio renale).

RM

L'impiego della RM nella diagnostica delle forme localizzate al torace trova giustificazione in casi selezionati, al fine di valutare le strutture di confine (parete toracica, diaframma, apice polmonare, mediastino)⁷.

Può essere impiegata in aggiunta alla TC nella conferma di dubbi diagnostici per secondarismi epatici o surrenalici.

La RM rappresenta il gold standard per la valutazione delle lesioni encefaliche, specie nei casi di interessamento limitato suscettibili di trattamenti locoregionali al fine di discriminare piccole lesioni non evidenti in TC o per la valutazione delle meningi.

Rappresenta, inoltre, un esame di riferimento nella valutazione del rachide e del grado di compromissione del midollo spinale.

Diagnosi cito-istologica

PRELIEVO BIOPTICO

La diagnosi definitiva di neoplasia deriva da una precisa definizione isto-patologica.

L'approccio diagnostico e le relative difficoltà derivano dalla precisa localizzazione della neoplasia, a seconda che si tratti di forme centrali o periferiche.

La broncoscopia rappresenta una metodica fondamentale nella diagnosi e nella stadiazione del carcinoma polmonare.

LESIONI CENTRALI

La broncoscopia rappresenta una metodica fondamentale nella diagnosi e nella stadiazione del carcinoma polmonare.

Nelle lesioni centrali, broncoscopicamente visibili, la sensibilità diagnostica varia, combinando le diverse tecniche di prelievo, dal 69% al 91%. Le pinze biotiche sono lo strumento di prelievo maggiormente utilizzato, essendo in grado di offrire una resa diagnostica tra l'80% ed il 90%⁷. Brushing e lavaggio bronchiale dimostrano singolarmente sensibilità inferiori e sono da utilizzare ad integrazione della biopsia. In particolare il lavaggio bronchiale offre da solo una resa diagnostica bassa (47%)⁷.

L'agoaspirato transbronchiale, *trans-bronchial needle aspiration* (TBNA) può essere utilizzato nel campionamento di lesioni centrali con una buona resa diagnostica (68-91%). È particolarmente utile nei tumori con prevalente sviluppo sottomucoso o peribronchiale⁷.

Le complicanze della broncoscopia sono rare. Le più comuni sono: emorragia, nello 0.6-5.4% dei casi in corso di biopsia polmonare transbronchiale e pneumotorace da biopsia transbronchiale (1-3.4%)⁷.

La *endobronchial ultrasound* (EBUS) permette identificare il bersaglio e di osservare in tempo reale l'ago nel momento in cui penetra nel bersaglio stesso. Per tali motivi ha mostrato una sensibilità >90% anche per linfonodi di piccole dimensioni⁷. Tuttavia, l'EBUS-TBNA non è in grado di campionare linfonodi non adiacenti alle vie aeree (es. stazioni 8 e 9). L'approccio transesofageo (*endoscopic ultrasound*, EUS) consente di campionare linfonodi delle stazioni mediastiniche sinistre (2L e 4L), sottocarenali (7), periesofagee e del legamento polmonare (8 e 9)⁷.

L'EBUS-TBNA è da eseguire in sedazione moderata o profonda, con ago 21-22 gauge; campionamento del tessuto eseguito con o senza la valutazione del patologo in sala endoscopica (*rapid on-site evaluation*, ROSE), tuttavia, in assenza di ROSE è suggerito un minimo di tre passaggi separati dell'ago per campionare il tessuto; raccomandato il prelievo di campioni addizionali per analisi molecolari⁸⁻¹¹.

La mediastinoscopia trova indicazione nei casi di sospetto coinvolgimento linfonodale N2-N3 dopo procedimento endoscopico transbronchiale o transesofageo non diagnostico⁸⁻¹³.

La videotoroscopia (VATS) diagnostica consente di eseguire biopsie in alcune stazioni linfonodali non accessibili preferendola alla mediastinotomia anteriore nella stadiazione dei linfonodi mediastinici para-aortici e prevascolari¹².

Il campionamento dei linfonodi mediastinici è raccomandato come primo test nei pazienti con evidenza TC e PET di possibile coinvolgimento linfonodale senza metastasi a distanza¹⁴⁻¹⁷, al fine di valutare la rescabilità chirurgica.

Diverse linee guida affrontano il problema del sequenziamento del test invasivo e tutte raccomandano prima la biopsia dei linfonodi mediastinici nei pazienti con evidenza di malattia linfonodale piuttosto che la biopsia della massa periferica^{12,15-21}.

Le decisioni terapeutiche dipendono dalla completezza delle informazioni disponibili. Nei pazienti con malattia clinico-radiografica T1-3N1-3M0, per la stadiazione è richiesto il campionamento dei linfonodi mediastinici e dovrebbe essere preso in considerazione come primo step di campionamento cito-istologico anche in presenza di lesioni periferiche per evitare una duplice procedura.²²⁻²⁴

Anche in presenza di stadio clinico IIIA e IIIB sulla base del solo imaging, è indicato l'accertamento linfonodale per ridurre il rischio di over-stadiazione o sotto-stadiazione^{14,16,23,25}.

Per i pazienti con un'alta probabilità di malattia N2 o N3, la toracotomia non è un metodo ottimale di campionamento mediastinico²⁶⁻²⁸.

EBUS e mediastinoscopia hanno sensibilità e specificità comparabili²⁹⁻³¹, mentre la mediastinoscopia presenta un tasso di complicitanze più elevato ma un minor numero di risultati falsi negativi³².

LESIONI PERIFERICHE

L'impiego dell'agoaspirato TBNA in associazione alla biopsia offre una resa diagnostica media per le lesioni periferiche superiori ai 2 cm del 78%. La sensibilità è notevolmente minore per le lesioni di dimensioni inferiori ai 2 cm (33%). L'approccio TBNA alle lesioni polmonari periferiche localizzate si deve sempre avvalere di un sistema di guida (fluoroscopia, sonde ecografiche, navigazione elettromagnetica). La resa diagnostica per i noduli di piccole dimensioni aumenta con l'impiego dell'ecografia e/o della navigazione elettromagnetica, tecniche che trovano quindi particolare indicazione nei noduli inferiori ai 2 cm. L'approccio TBNA alle lesioni periferiche andrebbe comunque evitato in mancanza di un sistema di guida⁷.

Per le lesioni periferiche non diagnosticabili con broncoscopia, l'impiego dell'agoaspirato transtoracico, sotto guida TC, consente di ottenere una definizione diagnostica in circa il 95% dei tumori con diametro superiore a 2 cm. Le complicitanze più frequenti dell'agoaspirato transtoracico sono: pneumotorace nel 10-20%, per lo più minimo, di cui solo il 5-10% richiede il posizionamento di drenaggio; emoftoe nel 5% dei casi, in genere di modesta entità, il. L'agobiopsia TC guidata è la procedura con la maggiore sensibilità diagnostica per le lesioni periferiche di diametro >2 cm, ma risente di alcune controindicazioni, quali: enfisema grave, insufficienza respiratoria grave, problemi coagulativi (diatesi emorragica), pregressa pneumonectomia.

Nei casi i cui sia la broncoscopia che la biopsia percutanea risultino negative non consentendo di ottenere adeguato materiale diagnostico e sia necessario giungere alla diagnosi in tempi brevi, può essere presa in considerazione la biopsia escissionale per via toracoscopica (VATS) o, ancora più raramente per via toracotomica⁷. Tali casi devono essere preventivamente discussi nell'ambito del Team Multidisciplinare al fine di escludere in modo definitivo approcci meno invasivi.

Per pazienti con malattia in stadio clinicamente avanzato, per i quali sia escluso un trattamento con intento di tipo curativo, è necessario procedere alla determinazione di istotipo ed alla definizione dell'assetto molecolare.

La VATS diagnostica consente di effettuare biopsie pleuriche nel sospetto di lesioni metastatiche⁷.

RACCOMANDAZIONI:

- La TC eseguita con mezzo di contrasto (salvo comprovate controindicazioni mediche alla somministrazione del mezzo di contrasto) e con studio completo deve essere eseguita in presenza di un sospetto diagnostico al fine di indirizzare rapidamente il paziente ad una diagnosi di stadio che consenta una valutazione rapida del torace (parametri T ed N) ed eventuale interessamento metastatico⁷.
- La PET/TC con 18FDG deve essere impiegata per il completamento della stadiazione nei pazienti potenzialmente candidati a trattamenti curativi (stadio I-III) per una definizione dell'interessamento linfonodale; in caso di stazioni linfonodali positive alla PET è **raccomandato l'accertamento istologico**^{6,7}.
- In presenza di secondarismi encefalici valutati in TC con interessamento limitato o di sospetto diagnostico clinico di coinvolgimento del sistema nervoso centrale in assenza di malattia evidente alla TC, è raccomandata la RM dell'encefalo con mezzo di contrasto⁷.
- In presenza di sospetto diagnostico di interessamento del rachide è consigliata l'esecuzione della RM del rachide⁷.
- La diagnosi patologica è raccomandata prima di ogni trattamento con intento curativo³³;
- Nel paziente con NSCLC potenzialmente operabile la stadiazione del mediastino con eco-endoscopia bronchiale deve essere presa in considerazione come opzione di prima scelta rispetto alla mediastinoscopia⁷⁻⁹.
- L'EBUS-TBNA va eseguita in sedazione moderata o profonda¹⁰.
- Nei pazienti con sospetto carcinoma polmonare con linfadenopatia ilare o mediastinica senza evidenza di malattia a distanza, per prima dovrebbe essere eseguito il campionamento del mediastino con EBUS-TBNA.
- Nel caso di metastasi che siano facilmente oggetto di prelievi biotici mirati (es. metastasi epatiche, metastasi ai linfonodi sovraclaveari o laterocervicali) dovrebbe essere preso in considerazione tale approccio, piuttosto che la biopsia polmonare percutanea o endoscopica.
- Per i pazienti con NSCLC in stadio avanzato, per i quali i trattamenti locoregionali siano esclusi, è necessario che si giunga in tempi rapidi ad una diagnosi istologica ed alla più completa definizione dei fattori predittivi di risposta ai trattamenti antineoplastici attualmente in indicazione per permettere al paziente il miglior trattamento possibile^{7,34}. Il prelievo, possibilmente istologico, deve avvenire pertanto nelle sedi di malattia più facilmente accessibili, compatibilmente con le condizioni generali del paziente.
- Per quanto possibile, si deve cercare di evitare la biopsia ossea a scopo diagnostico a causa della minore accuratezza diagnostica di eventuali indagini molecolari.

NODULO POLMONARE SOLITARIO

Il nodulo singolo (o solitario) polmonare è definito come un nodulo del diametro non superiore ai 3 cm di diametro massimo³⁵, in genere a margini netti, completamente circondato da parenchima polmonare, che non entra in contatto con l'ilo o il mediastino, non associato ad adenopatie, atelettasia o versamento pleurico. Le lesioni di più di 3 cm di diametro sono definite come masse e devono essere valutate come lesioni maligne fino a prova contraria.

Le linee guida del *National Comprehensive Cancer Network (NCCN)*³⁶ distinguono i noduli solitari rinvenuti accidentalmente in TC a seconda delle dimensioni e del rischio di malignità. Nella valutazione del rischio sono contemplati fattori clinici legati al paziente o fattori radiologici. I fattori legati al paziente sono: età, abitudine tabagica, precedente storia di cancro, anamnesi familiare positiva per tumore al polmone in un parente di primo grado, esposizione occupazionale (per esempio radon, asbesto, uranio), altre patologie polmonari (broncopneumopatia cronica ostruttiva o fibrosi polmonare), esposizione ad agenti infettivi (ad esempio tubercolosi o infezioni fungine in aree endemiche), o storia clinica suggestiva per infezioni (ad esempio storia di immunosoppressione, polmonite da aspirazione o sintomi riferibili ad infezione polmonare). I fattori radiologici comprendono la forma, il volume, la densità, anomalie parenchimali associate (quali cicatrici o alterazioni polmonari infiammatorie o sospette), ipercaptazione di 18Fdg all'imaging PET. Il parametro radiologico più importante resta comunque la stabilità o le modifiche di volume rispetto ad indagini radiologiche precedenti. Si definisce a basso rischio un soggetto non fumatore (o con abitudine tabagica minima) senza alcun fattore di rischio.

Vengono, inoltre distinti noduli solidi e noduli sub-solidi.

NODULI SOLIDI

In soggetti a basso rischio:

1. il nodulo di dimensioni inferiore a 6 mm non necessita di ulteriore follow-up;
2. il nodulo di dimensioni comprese tra 6 e 8 mm necessita di controllo TC a 6-12 mesi; in caso di stabilità, di un ulteriore controllo a 18-24 mesi;
3. il nodulo di dimensioni superiori a 8 mm necessita di un controllo TC a 3 mesi; deve essere presa in considerazione una valutazione PET o una biopsia. Occorre tenere presente la possibilità di trovarsi di fronte ad un falso negativo in PET quando le dimensioni del nodulo sono troppo piccole o in presenza di scarsa cellularità neoplastica o per patologie tumorali poco avidi di glucosio come adenocarcinomi in situ o carcinoidi; o falsi positivi come in corso di infiammazioni o infezioni. La positività sospetta in PET/TC richiede sempre una conferma istologica prima di un trattamento chirurgico. Per questi motivi in tali casi il corretto approccio diagnostico deve essere considerato nell'ambito di una discussione multidisciplinare.

In soggetti ad alto rischio:

1. il nodulo di dimensioni inferiore a 6 mm necessita di un controllo opzionale a 12 mesi (in particolare in caso di noduli con morfologia sospetta e/o localizzati nei lobi superiori) ed in caso di stabilità non è indicato ulteriore follow-up;
2. il nodulo di dimensioni comprese tra 6 e 8 mm necessita di controllo TC a 6-12 mesi; in caso di stabilità, di un ulteriore controllo a 18-24 mesi;

3. il nodulo di dimensioni superiori a 8 mm necessita di un controllo TC a 3 mesi; deve essere presa in considerazione una valutazione PET o una biopsia. Occorre tenere presente la possibilità di trovarsi di fronte ad un falso negativo in PET quando le dimensioni del nodulo sono troppo piccole o in presenza di scarsa cellularità neoplastica o per patologie tumorali poco avidi di glucosio come adenocarcinomi in situ o carcinoidi; o falsi positivi come in corso di infiammazioni o infezioni. La positività sospetta in PET/TC richiede sempre una conferma istologica prima di un intervento chirurgico. Per questi motivi in tali casi il corretto approccio diagnostico deve essere considerato nell'ambito di una discussione multidisciplinare.

NODULI SOLIDI MULTIPLI

In soggetti a basso rischio:

1. I noduli di dimensioni inferiori a 6 mm non necessitano di ulteriore follow-up.
2. I noduli di dimensioni superiori a 6 mm necessitano di controllo TC a 3-6 mesi e poi a 18-24 mesi.

In soggetti ad alto rischio:

1. I noduli di dimensioni inferiori a 6 mm necessitano di TC opzionale a 12 mesi;
2. I noduli di dimensioni superiori a 6 mm necessitano di TC a 3-6 mesi e poi a 18-24 mesi.

In caso di noduli multipli, tuttavia, il più sospetto dovrebbe guidare il successivo management.

NODULI SUBSOLIDI

Si deve tenere presente un tempo di follow-up più lungo in considerazione della possibilità di trovarsi di fronte ad un adenocarcinoma indolente. Le linee guida NCCN in questo caso sono adattate dalle linee guida della Fleischner Society del 2017³⁷.

1. Il nodulo *ground-glass* puro di dimensioni inferiori a 6 mm non necessita di ulteriore follow-up; per i noduli di dimensioni pari o superiori a 6 mm è necessaria una TC a 6-12 mesi per confermare la stabilità, o cambiamenti nella componente solida, quindi una TC a ogni 2 anni fino a 5 anni;
2. Il nodulo parzialmente solido di dimensioni inferiori a 6 mm non necessita di ulteriore follow-up; per i noduli di dimensioni pari o superiori a 6 mm è necessaria una TC a 3-6 mesi per confermare la stabilità, o cambiamenti nella componente solida; se persistenti e con componente solida inferiore a 6 mm TC annuale fino a 5 anni; se la componente solida ha una dimensione maggiore o uguale a 8 mm deve essere considerata una PET/TC o una biopsia del nodulo;
3. In presenza di multipli noduli subsolidi, se di dimensioni inferiori a 6 mm è necessaria una TC a 3-6 mesi, se stabili, una TC a 2 e 4 anni; se di dimensioni maggiori o uguali a 6 mm, deve essere considerata una TC a 3-6 mesi e quindi il trattamento più appropriato sulla base del nodulo maggiormente sospetto.

Le linee guida europee ESMO raccomandano i clinici a porre particolare attenzione a risultati negativi da biopsie percutanee; se il sospetto clinico e radiologico sono fondati e favoriscono un approccio chirurgico, lo stesso deve essere discusso con il paziente con riferimento al ricorso a procedure non invasive e le relative probabilità di successo/insuccesso diagnostico³³.

ANATOMIA PATOLOGICA ED INDAGINI BIOMOLECOLARI

In oltre il 70% dei casi, il carcinoma del polmone si manifesta in uno stadio avanzato di malattia ed il materiale biologico ottenibile per la tipizzazione della neoplasia, è rappresentato generalmente da piccole biopsie o da campioni esclusivamente citologici che ne rendono mandatoria un'accurata ed efficace gestione e manipolazione³⁸. In circa il 50-70% dei casi, una definizione di istotipo di un campione citologico o piccola biopsia è raggiungibile mediante la sola analisi morfologica³⁹ ed esclusivamente in assenza di una chiara differenziazione morfologica, un limitato pannello di anticorpi quali il thyroid transcription factor-1 (TTF-1) e p40 potrebbe favorire rispettivamente una diagnosi di adenocarcinoma o di carcinoma squamoso⁴⁰⁻⁴². Anche la Napsina A è un anticorpo frequentemente osservato nell'adenocarcinoma, ed ulteriori anticorpi a favore di una differenziazione squamosa sono rappresentati dalle citocheratine CK5/6 e da p63, anche se quest'ultima può essere espressa da un terzo circa degli adenocarcinomi⁴³.

In definitiva, in occasione di una diagnosi di carcinoma polmonare in cui non siano soddisfatti i criteri morfologici di differenziazione e con la contemporanea necessità di risparmiare il campione per le analisi molecolari, è raccomandabile l'impiego di tecniche istochimiche volte a determinare eventuale mucosecrezione ed immunoistochimiche che comprendano almeno uno, ma non più di due marcatori di differenziazione ghiandolare e squamosa. E' opportuno, inoltre, rammentare che, esclusivamente in caso di caratteri morfologici di differenziazione neuroendocrina, ne è suggerita la dimostrazione mediante caratterizzazione immunoistochimica con anticorpi anti-sinaptofisina, cromogranina e/o CD56³⁹. L'impiego della caratterizzazione immunofenotipica potrebbe essere di particolare aiuto nei casi in cui si abbia disponibilità di materiale diagnostico esclusivamente sotto forma di campioni citologici da agoaspirazione o di provenienza dalle sierose. In tali occasioni, parallelamente alla possibilità di rilevare l'espressione antigenica di differenti marcatori direttamente sui preparati citologici, l'utilizzo della tecnica del *cell block*⁴⁴ permette la concentrazione e l'inclusione in paraffina del materiale citologico, offrendo la possibilità di uno studio morfofenotipico del tutto sovrapponibile a quello impiegato su campioni tissutali.

In tutti i casi di NSCLC in stato avanzato di malattia, dopo aver assicurato la diagnosi e tentato di definirne l'istotipo, il patologo dovrebbe individuare e scegliere il campione diagnostico maggiormente appropriato e comprovare e riferire circa l'adeguatezza del campione stesso per i test molecolari in termini di percentuale di cellule neoplastiche vitali in esso presenti. In caso di disponibilità ed adeguatezza, il patologo dovrebbe preferire e destinare alle analisi molecolari i campioni citologici che generalmente sono fissati in soluzioni a base di alcool e pertanto ottimali per la preservazione degli acidi nucleici^{45,46}.

Nell'ambito delle alterazioni molecolari da ricercare, in tutti i casi di adenocarcinoma e di carcinoma non a piccole cellule e nei casi di carcinoma squamoso in pazienti non fumatori, vanno ricercate le mutazioni attivanti del gene *Epidermal Growth Factor Receptor* (EGFR) contro le quali sono stati sviluppati farmaci inibitori delle tirosinchinasi (TKI)⁴⁷⁻⁴⁹ attualmente in grado di superare anche le forme di resistenza acquisita rappresentate principalmente dalla mutazione somatica T790M a carico dell'esone 20 del gene EGFR⁵⁰⁻⁵⁵. Infine, per le mutazioni da inserzione dell'esone 20 di EGFR che usualmente predicono un bassa risposta a tutti gli inibitori tirosino – chinasi di EGFR, è attualmente disponibile un anticorpo (amivantamab) per i pazienti affetti da questa neoplasia in fase avanzata, dopo il fallimento della chemioterapia a base di platino^{56,57}.

Contestualmente alla ricerca delle mutazioni attivanti del gene EGFR, il campione biotipico o citologico diagnostico di adenocarcinoma o di NSCLC deve essere sottoposto alla ricerca delle mutazioni del *B-Raf proto-oncogene* (BRAF), in particolare della mutazione c.1799T>A a carico dell'esone 15 del gene BRAF, responsabile della variazione amminoacidica p.Val600Glu (nomenclatura <https://varnomen.hgvs.org/>),

comunemente nominata V600E. Tale mutazione è riscontrabile nel 2-4% e rappresenta il target molecolare per l'impiego di inibitori tirosin-kinasici (ad es. Dabrafenib e Trametinib)⁵⁸⁻⁶⁰ per i quali è stato deliberato l'impiego in gazzetta ufficiale (GU Serie Generale n.294 del 16-12-2019).

La mutazione G12C dell'esone 2 del gene KRAS (c.34G>T; p.Gly12Cys) è riscontrata in circa il 13% degli adenocarcinomi⁶¹; in questo sottogruppo di pazienti gli inibitori Sotorasib ed Adagrasib hanno dimostrato buona efficacia terapeutica^{62,63}.

Tra le alterazioni del proto-oncogene MET, le amplificazioni e le mutazioni *exon skipping* dell'esone 14, presenti in circa il 4% dei pazienti, determinano l'attivazione di MET e la sensibilità a specifici inibitori. Crizotinib si è dimostrato efficace nelle alterazioni dell'esone 14^{64,65}. Capmatinib e Tepotinib sono due inibitori selettivi di MET che hanno dimostrato una buona efficacia terapeutica e un buon profilo di tossicità^{66,67}.

Le alterazioni di HER2 sono riscontrate nel 2-4% degli adenocarcinomi (principalmente le amplificazioni ed inserzioni *in-frame* dell'esone 20)⁶⁸. Afatinib e Poziotinib hanno dimostrato di essere molecole attive nei NSCLC con mutazioni di HER2^{69,70}, così come il coniugato Adotrastuzumab-Emtansine⁷¹ o la combinazione Trastuzumab/paclitaxel⁷²; una discreta attività in vitro è stata dimostrata per Osimertinib⁷³ e Pirotinib⁷⁴. Risultati positivi sono stati riportati con trastuzumab-deruxtecan in pazienti con NSCLC avanzato in presenza di mutazioni di HER2⁷⁵.

E' imperativo inoltre accertare la possibile evenienza di traslocazione o delezione del gene Anaplastic Lymphoma Kinase (ALK)^{76,77}, che può essere agevolmente determinata mediante analisi immunohistochimica^{78,79} e/o analisi dei trascritti di fusione tramite Sequenziamento Genico di Nuova Generazione (NGS). Sono disponibili sia kit certificati associati a specifiche piattaforme di immunocolorazione e sia differenti anticorpi indipendenti dalle piattaforme. In quest'ultimo caso il patologo deve specificare il grado di immunoreattività (scala da 0 a 3+) in cui 0 corrisponde a negativo, 3 a positivo ed 1 e 2 a valori che necessitano di validazione mediante metodica di ibridizzazione fluorescente in situ (FISH) o metodica molecolare su RNA NGS che potrà assicurare o meno la presenza di eventuale traslocazione^{80,81}. Per quest'ultima sono disponibili pannelli specifici per diverse piattaforme. E' inoltre necessario determinare l'eventuale riarrangiamento del *Proto-oncogene tyrosine-protein kinase ROS* (ROS1) in tutti i pazienti affetti da adenocarcinoma metastatico⁸². In considerazione della relativa rarità dell'alterazione genica di ROS1, è possibile adottare uno screening immunohistochimico con anticorpo specifico ma, l'eventuale risultato positivo o dubbio deve essere validato con metodica FISH o NGS⁸³⁻⁸⁶.

Ulteriori alterazioni molecolari da ricercare sono rappresentate dai riarrangiamenti del gene RET presente nell'1.4% dei carcinomi non a piccole cellule e nell'1.7% degli adenocarcinomi⁸⁷ per i quali hanno dimostrato efficacia molecole quali Selpercatinib (LOXO-292)^{88,89} e Pralsetinib (BLU-667)⁹⁰.

Anche per i riarrangiamenti di *Neurotrophic Tyrosine Receptor Kinase* (NTRK) 1-3^{91,92} hanno documentato efficacia molecole quali Larotrectinib (LOXO-101)⁹³, Selitrectinib (LOXO-295)⁹⁴, Entrectinib (RXDX-101)⁹⁵.

E' possibile analizzare tutte le traslocazioni geniche su descritte (ALK, ROS1,RET, NTRK1/2/3) utilizzando RNA, estratto contestualmente al DNA, con un unico pannello in NGS⁹⁶.

Infine, allo scopo di verificare la possibilità di adottare regimi immunoterapici, tutti i campioni biotici e/o citologici diagnostici di prima diagnosi di NSCLC in stadio avanzato devono essere analizzati per l'espressione di PD-L1^{97,98} e riferiti come tumor proportion score (TPS) che indica la percentuale di cellule neoplastiche vitali con immunoreattività di membrana all'anticorpo anti-PD-L1^{99,100}.

Nei carcinomi squamosi sono state invece identificate l'amplificazione di FGFR1, mutazioni di PI3KCA, mutazioni di PTEN, amplificazione e mutazioni di PDGFR, mutazioni di DDR2e KRAS¹⁰¹.

Lì dove non sia possibile utilizzare tessuto/cellule da biopsie, broncoscopie, è ragionevole utilizzare la biopsia liquida, in specifico plasma, nonostante l'alta percentuale di casi non informativi e la bassa sensibilità dovuta principalmente dalla bassa quantità in circolo di DNA/RNA tumorale. Nel caso di non informatività del plasma è necessario utilizzare il tessuto⁹⁶.

RACCOMANDAZIONI

- Nei pazienti affetti da NSCLC metastatico, laddove non sia raggiunta su base morfologica, la sottotipizzazione in adenocarcinoma e carcinoma squamocellulare deve essere sempre perseguita, anche avvalendosi di un pannello immunohistochimico minimo, in maniera da ridurre al di sotto del 10% le diagnosi generiche di NSCLC e di preservare il campione biologico per le analisi biomolecolari.
- La determinazione dell'espressione di PD-L1, indipendentemente dalla sottotipizzazione di istotipo, deve essere effettuata in tutti i casi di prima diagnosi di NSCLC in stadio avanzato di malattia.
- Nei pazienti affetti da NSCLC metastatico, la determinazione dello stato mutazionale di EGFR, del riarrangiamento di ALK deve essere effettuata in tutti i casi di diagnosi di adenocarcinoma o di NSCLC ed in caso di carcinoma squamoso in pazienti non fumatori.
- Nei pazienti affetti da NSCLC metastatico, la determinazione del riarrangiamento di ROS1 deve essere effettuata in tutti i casi di diagnosi di adenocarcinoma o di NSCLC ed in caso di carcinoma squamoso in pazienti non fumatori.
- Ulteriori indagini da eseguire in pazienti affetti da NSCLC non squamoso, in considerazione della disponibilità di farmaci specifici, sono: la determinazione delle mutazioni di BRAF, la determinazione di KRAS, la determinazione di RET e di NTRK1/2/3
- Tutti i pazienti suscettibili, dopo discussione multidisciplinare, di profilazione molecolare devono essere avviati a centri NGS di riconosciuta expertise sul campo, così come richiesto dal Decreto Ministeriale del 30.09.2022, e come già oggetto di verifica e lavoro da parte del MTB regionale (DGR 213 del 21.02.2022)

TERAPIA CHIRURGICA

La chirurgia radicale rappresenta il trattamento elettivo nel NSCLC in stadio I, II ed in pazienti selezionati con stadio IIIA⁷.

La terapia chirurgica deve essere effettuata in centri con elevata esperienza di chirurgia toracica, ampio volume e *case-mix*. Volumi maggiori di attività chirurgica sono significativamente associati ad una riduzione della mortalità ospedaliera e della mortalità post-chirurgica ed ad una aumentata sopravvivenza a 5 anni¹⁰².

Negli stadi clinici I e II, la resezione chirurgica è il trattamento elettivo. Il tipo di exeresi dipende dalle localizzazioni e dalle caratteristiche del tumore primitivo. Una accurata valutazione multidisciplinare deve quindi rappresentare il corretto iter per qualsiasi paziente affetto da NSCLC in stadio iniziale, con discussione obiettiva di tutte le diverse opzioni a disposizione, e con informazione completa in termini di risultati e morbilità.

Nei NSCLC in stadio clinico IA, minori o uguali a 2 cm, con linfonodi ilari e mediastinici negativi all'esame patologico, le resezioni sublobari non hanno mostrato inferiorità in termini di DFS¹⁰³. In particolare, la segmentectomia deve essere considerata la strategia chirurgica standard (piuttosto che la lobectomia) per pazienti con NSCLC in stadio clinico IA, minori di 2cm in diametro, con C/T ratio >0.5¹⁰⁴.

La lobectomia è lo standard terapeutico per tumori > 2 cm con aspetto solido o subsolido.

Le lobectomie con procedimenti ricostruttivi mediante broncoplastica (sleeve lobectomy) o plastica dell'arteria polmonare sono indicate in casi selezionati e possono evitare efficacemente la pneumonectomia. In caso di lesione centrale non suscettibile di lobectomia, neanche mediante procedimenti ricostruttivi bronchiali o vascolari, oppure in caso di importante sconfinamento trans-scissurale della neoplasia, è indicata l'esecuzione della pneumonectomia, ma nei pazienti con buona riserva funzionale.

Tutte le resezioni polmonari devono essere associate a linfadenectomia ilo-mediastinica o almeno a sampling sistematico linfonodale¹⁰⁵.

La chirurgia in videotoroscopia (VATS) è applicabile alle resezioni polmonari maggiori in quanto approccio meno invasivo^{106,107}. L'impiego della lobectomia VATS è una possibilità valida rispetto al tradizionale approccio toracotomico nell'esecuzione della lobectomia, della segmentectomia tipica ed anche della pneumonectomia in casi selezionati⁵.

Le recenti linee guida dell'ACCP segnalano minori mortalità perioperatoria, complicanze, una più breve degenza ed una equivalente sopravvivenza a lungo termine a favore della lobectomia VATS¹⁰⁸.

Nei pazienti affetti da NSCLC in stadio I non operabili per motivi funzionali o internistici o che rifiutino la chirurgia la *Stereotactic Body Radiation Therapy* (SBRT) dovrebbe essere presa in considerazione come opzione terapeutica di prima scelta¹⁰⁹⁻¹¹².

Nei pazienti affetti da NSCLC in stadio I considerati a rischio operatorio elevato o che rifiutino la chirurgia, la SBRT può essere presa in considerazione come opzione terapeutica di prima scelta rispetto alla resezione sublobare¹¹³.

CARCINOMA POLMONARE NON A PICCOLE CELLULE STADIO IIIA (N2)

Lo stadio IIIA, con riferimento all'N2, rappresenta un gruppo disomogeneo con prognosi diversa se il riscontro di malattia N2 si evidenzia nel corso dell'intervento (25% dei casi, con sopravvivenza a 5 anni fino al 35%), se la colonizzazione linfonodale interessa un solo linfonodo in una singola stazione "favorevole" (R4, R5), se è

interessata la stazione 2, se sono interessate più stazioni o se la diffusione linfonodale è extranodale o "bulky".

Le possibilità della terapia chirurgica in questo stadio non possono quindi prescindere dalla valutazione dall'entità dell'estensione del tumore primario, dal grado d'interessamento linfonodale e dall'eventuale risposta alle terapie di induzione.

I pazienti con malattia N2 operabile sono quelli con l'interessamento metastatico di una singola stazione mediastinica in sede favorevole, non "bulky". Per definire questa condizione è necessaria una conferma patologica invasiva preoperatoria e uno staging patologico mediastinico dimostrato negativo sulle altre stazioni del mediastino.

In queste condizioni sono ammesse diverse opzioni:

- Chirurgia seguita da chemioterapia adiuvante;
- Chemioterapia neoadiuvante seguita da chirurgia;
- Chemio-radioterapia di induzione seguita da chirurgia.

Nell'N2 dimostrato pre-operatoriamente, è indicato un trattamento di induzione con chemioterapia o chemio-radioterapia, **condiviso in un ambito multidisciplinare**, che comprenda almeno un oncologo, un radioterapista, un chirurgo toracico, uno pneumologo, un patologo e un radiologo. La ristadiatione successiva con valutazione cito-istologica, eseguita preferibilmente con metodiche endoscopiche o eco-endoscopiche, può portare, in caso di *downstaging* clinico e di riscontro di malattia potenzialmente resecabile, all'indicazione alla resezione chirurgica, **sempre condivisa in ambito multidisciplinare**. La pneumonectomia, soprattutto destra, dopo terapia neo-adiuvante è in genere sconsigliata perché comporta una elevata morbilità e mortalità⁷.

Nell'N2 potenzialmente resecabile con interessamento linfonodale di multipli livelli un trattamento combinato di chemio-radioterapia a dosi radicali proposto dovrebbe essere preso in considerazione come opzione terapeutica di prima scelta^{114,115}.

La valutazione di un trattamento multimodale che preveda un ruolo per la chirurgia in questi casi dovrebbe sempre essere valutato da parte di un team multidisciplinare esperto.

PAZIENTI CON MALATTIA OLIGOMETASTATICA

In assenza di dati randomizzati, le evidenze finora sostengono un trattamento aggressivo per i pazienti che presentano una malattia M1 sincrona (o metacrona) extratoracica con una unica sede d'organo e assenza di linfonodi intratoracici. Il controllo locale del sito primario e oligometastatico può essere raggiunto sia mediante la resezione chirurgica completa che con la radioterapia ablativa. La chemioterapia sistemica viene spesso utilizzata in questa strategia, ma il timing e l'efficacia rimangono poco chiari. La terapia a bersaglio molecolare (in aggiunta alla strategia mirata al controllo locale) dovrebbe essere fortemente incoraggiata nel trattamento dei pazienti con NSCLC oligometastatico con mutazioni genetiche *driver*.

I principali determinanti della sopravvivenza a lungo termine includono il trattamento definitivo del NSCLC primario, un singolo organo con malattia sincrona o metacrona, un intervallo lungo senza malattia tra il trattamento del NSCLC primario e lo sviluppo di metastasi e l'assenza di linfonodi intratoracici (NO)^{116,117}.

Terapia adiuvante post chirurgica

Le principali linee guida internazionali suggeriscono che una chemioterapia contenente cisplatino per 4 cicli di trattamento debba essere proposta a pazienti con NSCLC radicalmente operato, allo stadio II–III, in buone condizioni generali, con performance status ECOG 0-1, senza significative comorbidità, e che abbiano avuto una buona ripresa fisica dopo l'intervento chirurgico^{35,118} e deve pertanto essere presa in considerazione come opzione di prima scelta.

Nei pazienti anziani (età 70-75 anni) affetti da NSCLC allo stadio II-III radicalmente operato e ben selezionati (buon performance status, senza patologie concomitanti maggiori, con una buona e rapida ripresa post-operatoria), la chemioterapia adiuvante con regimi a base di cisplatino può essere presa in considerazione come opzione terapeutica di prima scelta⁵.

Nei pazienti affetti da NSCLC allo stadio II-III radicalmente operato e ben selezionati (buon performance status, senza patologie concomitanti maggiori, con una buona e rapida ripresa post-operatoria), l'associazione di Cisplatino e Vinorelbina può essere presa in considerazione come opzione terapeutica di prima intenzione. Tuttavia, al fine di garantire la sicurezza del paziente, se motivi correlati al paziente o alla struttura precludono l'uso di questa combinazione, qualsiasi regime a base di cisplatino con cui il medico abbia familiarità può essere utilizzabile¹¹⁹⁻¹²¹.

L'impiego di Atezolizumab nei pazienti con NSCLC in stadio IIA (≥ 5 cm) – IIIA (secondo l'ottava edizione del TNM) radicalmente operati, con PD-L1 $\geq 50\%$ e negativi per mutazioni di EGFR o traslocazioni di ALK, sottoposti ad almeno un ciclo di chemioterapia adiuvante contenente cisplatino, con buon performance status (ECOG 0-1), è fortemente raccomandato¹²².

Osimertinib è raccomandato nei pazienti con NSCLC ad istologia non squamosa radicalmente operati in stadio IB-IIIa (secondo l'ottava edizione del TNM) positivi per mutazioni comuni di EGFR (Ex19del o L858R) per una durata di 3 anni; i pazienti possono aver ricevuto una chemioterapia adiuvante^{123,124}.

RADIOTERAPIA ADIUVANTE

La radioterapia adiuvante (PORT, Post-Operative Radio-Therapy) è sconsigliata negli stadi I-II a causa di un effetto detrimentalmente sulla sopravvivenza in questi stadi¹²⁵. Negli stadi III non è possibile formulare una raccomandazione specifica, anche se nella pratica clinica routinaria è frequentemente ritenuta indicata l'irradiazione post-operatoria dei pazienti pN2, previa valutazione e condivisione con lo specialista di riferimento.

TERAPIA NEOADIUVANTE

Nei pazienti affetti da NSCLC, allo stadio I, II, IIIA0-1, la chemioterapia neoadiuvante non dovrebbe essere presa in considerazione come opzione terapeutica di prima intenzione se non nell'ambito di studi clinici.

Nei pazienti affetti da NSCLC allo stadio N2 per singola stazione mediastinica, un trattamento neoadiuvante con doppiette a base di platino seguito da chirurgia, nei pazienti in risposta, può essere preso in considerazione come opzione terapeutica di prima intenzione. Il trattamento chirurgico non dovrebbe includere la pneumonectomia ma una lobectomia. Se non fosse possibile una lobectomia, alla chemioterapia potrebbe essere opportuno far seguire una radioterapia a scopo curativo.

Nell'N2 potenzialmente resecabile con interessamento linfonodale di multipli livelli, un trattamento combinato di chemio-radioterapia a dosi radicali dovrebbe essere considerata come opzione terapeutica di prima intenzione. Un trattamento multimodale che preveda un ruolo per la chemioterapia neoadiuvante in questi casi deve essere sempre valutato all'interno di un team multidisciplinare esperto⁷.

FOLLOW UP

La durata del periodo di follow-up specialistico può essere variabile a seconda delle condizioni del paziente e di specifici accordi tra specialisti e medici di assistenza primaria. Nella maggior parte delle situazioni si ritiene che possa essere limitato ai primi cinque anni successivi al trattamento primario. **Si consiglia, in ogni caso, che ciascun centro stabilisca la durata del follow-up specialistico e che, a seguire, il paziente possa eseguire i controlli richiesti presso il proprio MMG⁷.** E' indicato che dopo i primi 5 anni di follow-up lo stesso prosegua con il proprio MMG con le valutazioni cliniche e strumentali indicate nelle linee guida nazionali.

L'esame clinico è raccomandato, dopo il termine del trattamento primario specie se questo include la radioterapia e/o la chemioterapia fino alla remissione delle tossicità acute ed ogni 3-6 mesi nei primi due anni e ogni anno successivamente.

La TC torace con mdc dovrebbe essere eseguita ogni 6 mesi nei primi due anni e successivamente annuale fino al 5° anno. Dopo i primi due anni la TC può essere eseguita senza m.d.c. Nei pazienti unfit, anziani o comunque non suscettibili di successivi trattamenti attivi può essere sostituita con una TC torace senza m.d.c. o un Rx torace. L'esecuzione della TC dopo il quinto anno non è suggerita routinariamente. In ogni caso andrebbe eseguita una TC a basse dosi senza m.d.c.

La broncoscopia, dopo chirurgia di una neoplasia centrale, visibile alla broncoscopia diagnostica, con alto rischio di recidiva del moncone (margini chirurgici < 1 cm) o presenza di displasia o carcinoma in situ, deve essere eseguita ad un anno dall'intervento.

La spirometria completa con valutazione della diffusione del CO è indicata a 4-8 settimane dal termine del trattamento primario.

Quali strumenti di survivorship care è necessario: mettere a disposizione strumenti per favorire l'astensione dal fumo e l'adozione di stili di vita salutari; eseguire la vaccinazione anti-influenzale annuale e vaccinazione anti-pneumococcica.

In assenza di indicazioni cliniche i seguenti esami sono "sconsigliati": PET/TC con FDG, ecografia addominale, ecocardiografia, imaging del sistema nervoso centrale; CEA o altri marcatori.

TRATTAMENTO DELLA MALATTIA LOCALMENTE AVANZATA

MALATTIA LOCALMENTE AVANZATA OPERABILE

TUMORE DI PANCOAST

Vengono così indicati i tumori che interessano l'apice polmonare e le ultime radici del plesso brachiale. Il trattamento di queste neoplasie deve essere preceduto da un'accurata stadiazione (TC, RM, PET), con eventuale ricorso a mediastinoscopia/tomia e/o eventuali approcci stadiativi mini-invasivi (EBUS; EUS). Nel caso di interessamento linfonodale assente o limitato (N0-N1) il trattamento indicato è quello combinato chemio-radio-chirurgico (essendo cisplatino ed etoposide lo schema chemioterapico maggiormente valutato in questo setting di pazienti)¹²⁶⁻¹²⁸.

Il contributo della radioterapia è spesso comunque giustificato anche da esigenze cliniche di natura antalgica. La resezione del tumore dovrebbe consistere in una lobectomia superiore unitamente all'asportazione in blocco delle strutture della parete toracica interessate dal tumore^{126,127}.

Se il coinvolgimento linfonodale è maggiore (N2), si tende a limitare il trattamento all'associazione chemio-radioterapica.

TUMORI INFILTRANTI I BRONCHI PRINCIPALI E I VASI POLMONARI

Si tratta di tumori che interessano il bronco principale a meno di due centimetri dalla carena e/o l'arteria polmonare. Per questi tumori **l'intervento chirurgico non può essere raccomandato in tutti i pazienti, ma va valutato *ad personam* ed in ambito di un gruppo multidisciplinare.**

In casi selezionati, se le condizioni funzionali respiratorie lo consentono, l'intervento chirurgico, è praticabile a prezzo di una pneumonectomia allargata, che comporta complesse ricostruzioni della via aerea principale e/o dei vasi.

MALATTIA LOCALMENTE AVANZATA NON RESECABILE

I pazienti con NSCLC in stadio IIIA2 non resecabile (cN2 non minimale per stazioni linfonodali multiple e/o 'bulky') rappresentano un gruppo molto eterogeneo, per il quale la scelta terapeutica deve essere condivisa all'interno di un gruppo multidisciplinare, nonché in centri con adeguato volume in termini di numeri di pazienti visti e trattati per anno, e con adeguata informazione del paziente.

Nei pazienti affetti da NSCLC stadio IIIA non resecabile (N2 bulky, e/o multipli livelli) o IIIB-IIIC (con esclusione di N3 sovraclaveare), e clinicamente ben selezionati (buon *performance status*, assenza di calo ponderale alla diagnosi, assenza di patologie concomitanti maggiori) un trattamento combinato di chemio-radioterapia concomitante deve essere preso in considerazione come opzione terapeutica di prima intenzione^{114,115}.

Non esistono ad oggi evidenze scientifiche in merito al miglior schema chemioterapico da impiegare (combinazione, dosaggi, numero di cicli), ed alla modalità di integrazione delle due metodiche (inizio della radioterapia sin dal primo ciclo o dopo 1-2 cicli, chemioterapia di consolidamento)¹²⁹⁻¹³². Tra le combinazioni più classiche vanno annoverati Cisplatino-Etoposide e Carboplatino-Paclitaxel.

Nei pazienti clinicamente non idonei ad un trattamento concomitante di chemio-radioterapia, una strategia chemio-radioterapica sequenziale o il solo trattamento radiante, anche a dosi radicali, può essere preso in considerazione come opzione terapeutica di prima intenzione^{133,134}.

Una dose minima di 60 Gy in 30 frazioni è da considerarsi come la dose standard nel trattamento radicale del NSCLC localmente avanzato.

TERAPIA DI CONSOLIDAMENTO DOPO CHEMIO-RADIOTERAPIA AD INTENTO RADICALE

Nei pazienti con NSCLC in stadio III non resecabile, in risposta o stabilità di malattia dopo trattamento chemio-radioterapico a dosi radicali, e con espressione di PD-L1 sulle cellule tumorali superiore o uguale a 1%, una terapia di consolidamento con Durvalumab della durata di 12 mesi dovrebbe essere presa in considerazione come opzione terapeutica di prima scelta¹³⁵⁻¹³⁹.

NSCLC – TRATTAMENTO DELLA MALATTIA AVANZATA

Attualmente la scelta del trattamento per i pazienti con NSCLC in stadio avanzato (stadio IIIB/IIIC non suscettibile di trattamenti locoregionali) e stadio IV si basa su:

- istologia (squamosa *versus* non-squamosa)
- presenza di alterazioni molecolari driver che identificano una malattia oncogene-addicted
- livello di espressione di PD-L1
- caratteristiche cliniche del paziente (età, performance status, comorbidità)

La presenza o meno di alterazioni molecolari *driver* consente di distinguere la malattia *oncogene-addicted* dalla malattia non *oncogene-addicted*, che presentano approcci terapeutici differenti.

La determinazione del livello di espressione del PD-L1 e la determinazione delle alterazioni molecolari sono mandatorie per la scelta della terapia sistemica nella malattia avanzata.

MALATTIA ONCOGENE-ADDICTED

Tutti i pazienti con istologia non-squamosa o mista, ma anche i pazienti con istologia squamosa pura soprattutto se giovani e/o non fumatori, o con diagnosi fatta su piccole biopsie, dovrebbero essere testati per *EGFR*, *ALK*, *ROS-1*, *BRAF*, *RET*, *NTRK*. Laddove possibile, una caratterizzazione molecolare più estesa può essere utile nell'identificare pazienti con altre alterazioni molecolari *driver* suscettibili di trattamento con farmaci a bersaglio molecolare nell'ambito di studi clinici o programmi di accesso allargato¹⁴⁰.

TRATTAMENTO DELLA MALATTIA EGFR MUTATA

Gli inibitori tirosino-chinasici di *EGFR* rappresentano il trattamento di I linea raccomandato nei pazienti con NSCLC avanzato e mutazioni classiche (Ex19dels e L858R)¹⁴¹⁻¹⁵⁰.

Nei pazienti affetti da NSCLC in stadio localmente avanzato non suscettibile di trattamento radicale o metastatico con mutazione di *EGFR* classica (Ex19del, L858R), il trattamento di prima linea con l'inibitore tirosino-chinasico di *EGFR* Osimertinib deve essere preso in considerazione come opzione terapeutica di prima scelta (rispetto agli inibitori tirosino-chinasici Gefitinib e/o Erlotinib)¹⁵¹⁻¹⁵³.

Nei pazienti con NSCLC localmente avanzato o metastatico con mutazioni non comuni di *EGFR* (mutazioni/duplicazioni degli esoni 18-21), il trattamento con inibitore tirosino-chinasico di *EGFR* Afatinib o Osimertinib può essere preso in considerazione come opzione terapeutica di prima scelta. Osimertinib può essere preso in considerazione anche in presenza di mutazione T790M *de novo* di *EGFR*¹⁵⁴⁻¹⁵⁷.

Nei pazienti affetti da NSCLC in stadio avanzato con mutazioni classiche di *EGFR* (Ex19del, L858R), e con mutazione T790M dimostrata (mediante biopsia liquida o solida) al momento della progressione a Gefitinib, Erlotinib o Afatinib, un trattamento con Osimertinib dovrebbe essere preso in considerazione come opzione terapeutica di prima scelta (rispetto alla chemioterapia)¹⁵⁸. Tutti i pazienti *EGFR* mutati in progressione in corso di o dopo terapia di prima linea con inibitore tirosino-chinasico di *EGFR* di prima o seconda generazione, dovrebbero essere testati per la mutazione di resistenza T790M. È ragionevole effettuare il test su biopsia liquida come primo approccio. Tuttavia, dato l'elevato tasso di falsi negativi, in caso di negatività di T790M su DNA tumorale circolante, bisogna procedere al test su tessuto prelevato mediante nuova biopsia¹⁵⁸.

INSERZIONI DELL'ESONE 20 DI EGFR

Le inserzioni dell'esone 20 di EGFR conferiscono limitata sensibilità agli inibitori tirosino-kinasici ed alla immunoterapia. Pertanto, il trattamento indicato in prima linea è rappresentato dalla chemioterapia a base di platino. Amivantamb, un anticorpo bispecifico anti-EGFR e anti-MET è stato approvato da EMA ed FDA a progressione dopo chemioterapia di prima linea^{159,160}. In uno studio di fase I ha dimostrato una ORR del 40%, una durata mediana di risposta di 11,1 mesi ed una PFS mediana di 8,3 mesi. Amivantab è pertanto raccomandato nei pazienti con inserzioni dell'esone 20 di EGFR dopo precedente terapia⁵⁶. In Italia Amivantamb è indicato "in monoterapia per il trattamento di pazienti adulti con NSCLC avanzato con mutazioni attivanti dell'esone20 (inserzione) del gene codificante EGFR, dopo il fallimento di precedente chemioterapia a base di platino".

TRATTAMENTO DELLA MALATTIA ALK-RIARRANGIATA

I riarrangiamenti di ALK (presenti nel 3-7% delle neoplasie polmonari non a piccole cellule) si ritrovano maggiormente in adenocarcinomi che insorgano in soggetti giovani, con assente o ridotta abitudine tabagica. La terapia di scelta nel trattamento di I linea di questi pazienti è un inibitore tirosino-chinasico di ALK.¹⁶¹⁻¹⁶⁴.

Nei pazienti affetti da NSCLC in stadio localmente avanzato o metastatico con riarrangiamento di ALK, un trattamento di prima linea con Alectinib deve essere preso in considerazione come opzione terapeutica di prima scelta rispetto al crizotinib^{162,163}.

Nei pazienti affetti da NSCLC in stadio localmente avanzato o metastatico con riarrangiamento di ALK, un trattamento di prima linea con Brigatinib può essere preso in considerazione come opzione terapeutica di prima scelta rispetto al crizotinib¹⁶⁴.

Nei pazienti affetti da NSCLC in stadio avanzato con riarrangiamento di ALK in progressione a una terapia con Crizotinib, un trattamento con Ceritinib, Alectinib o Brigatinib deve essere preso in considerazione come opzione terapeutica di prima scelta^{165,166}.

Nei pazienti affetti da NSCLC in stadio avanzato con riarrangiamento di ALK in progressione a una terapia con Alectinib, un trattamento con Lorlatinib può essere preso in considerazione come opzione terapeutica di prima scelta^{167,168}.

TRATTAMENTO DELLA MALATTIA ROS1-RIARRANGIATA

I riarrangiamenti di ROS1 sono presenti in circa l'1-2% dei pazienti con NSCLC e si riscontrano più frequentemente in pazienti giovani, con istologia adenocarcinoma, con assente o scarsa abitudine tabagica. Nei pazienti affetti da NSCLC in stadio localmente avanzato o metastatico con riarrangiamento di ROS1, un trattamento di prima linea con Crizotinib può essere preso in considerazione come opzione terapeutica di prima scelta^{82,169}.

Nei pazienti affetti da NSCLC in stadio localmente avanzato o metastatico con riarrangiamenti di ROS1, un trattamento di prima linea con Entrectinib può essere preso in considerazione come opzione terapeutica di prima scelta¹⁷⁰⁻¹⁷³.

TRATTAMENTO DELLA MALATTIA BRAF^{V600} MUTATA

Le mutazioni della serina/treonina chinasi BRAF sono presenti in circa il 5% degli adenocarcinomi polmonari. Metà delle mutazioni puntiformi di *BRAF* si localizzano a livello del codone amminoacidico V600 dell'esone 15 (in particolare V600E). A differenza delle altre alterazioni passibili di trattamento a bersaglio molecolare, le mutazioni di *BRAF* non interessano espressamente pazienti che non abbiano mai fumato o con una scarsa esposizione tabagica⁵⁸⁻⁶⁰.

Nei pazienti affetti da NSCLC in stadio localmente avanzato o metastatico con mutazione *BRAF*-V600, un trattamento di prima linea con Dabrafenib in combinazione con Trametinib può essere preso in considerazione come opzione di prima scelta⁵⁸⁻⁶⁰.

I pazienti che non abbiano ricevuto la combinazione Dabrafenib + Trametinib come prima linea di trattamento possono ricevere tale terapia anche nelle linee successive, sulla base di evidenze che dimostrano il beneficio clinico derivante dalla combinazione di Dabrafenib e Trametinib anche in pazienti pretrattati con chemioterapia⁵⁸.

TRATTAMENTO DELLA MALATTIA CON FUSIONE DI NTRK

I riarrangiamenti cromosomici dei geni *NTRK 1,2 e 3* sono presenti in circa lo 0.5 - 1% degli adenocarcinomi polmonari. Nonostante si tratti di una alterazione rara, è di fondamentale importanza che venga testata congiuntamente alle altre alterazioni molecolari, poiché rappresenta un importante fattore predittivo di risposta ad alcuni inibitori tirosino – chinasi, oggi disponibili nella pratica clinica.

Nei pazienti affetti da NSCLC in stadio localmente avanzato o metastatico con fusione di *NTRK*, un trattamento con inibitore tirosino-chinasico di *NTRK*, Entrectinib o Larotrectinib può essere preso in considerazione come opzione di prima scelta^{170,174,175}.

TRATTAMENTO DELLA MALATTIA CON RIARRANGIAMENTO DI RET

I riarrangiamenti di geni *RET* sono presenti nell'1-2% dei pazienti affetti da adenocarcinoma polmonare. Gli inibitori di *RET*, Selpercatinib e Pralsetinib, sono indicati per il trattamento dei pazienti affetti da NSCLC avanzato con riarrangiamenti di *RET*, in progressione dopo una precedente linea di trattamento^{96,176,177}.

TRATTAMENTO DELLA MALATTIA CON ALTRI DRIVER MOLECOLARI

Alcune molecole di nuova generazione rivolte verso altri driver molecolari (skipping dell'esone 14 di *MET*, mutazione *KRAS* p.G12C, mutazioni di *HER2*) presentano buoni profili di attività e tollerabilità, sostenendo la ricerca di biomarker aggiuntivi mediante metodiche di sequenziamento di nuova generazione in tutti i pazienti con malattia avanzata a istologia non squamosa¹⁷⁸. L'oncogene *KRAS* è attualmente passibile di terapie target con sotorasib e adagrasib in presenza della mutazione p.G12C^{62,63}, mentre capmatinib e tepotinib sono indicati nei pazienti pretrattati con skipping dell'esone 14 di *MET*^{179,180}. Risultati positivi sono stati riportati con trastuzumab deruxtecan in pazienti con NSCLC avanzato in presenza di mutazioni di *HER2*⁷⁵. L'accesso a questi farmaci, alcuni dei quali approvati e rimborsati, altri disponibili in programmi di accesso allargato e/o ad uso compassionevole, dovrebbe essere considerato per tutti i pazienti con NSCLC in stadio

avanzato che presentino le suddette alterazioni molecolari alla luce del significativo beneficio clinico derivante dall'impiego di tali molecole.

MALATTIA NON ONCOGENE-ADDICTED

TRATTAMENTO DI PRIMA LINEA

Il trattamento sistemico per i pazienti con mNSCLC senza drivers oncogenici (wild type) dipende: dall'espressione del PD-L1, dall'istologia, dal Performance Status (PS) e dalle comorbidità.

In assenza di driver molecolari suscettibili di terapia mirata, in pazienti con buon *performance status* (ECOG 0-1) e con livello di espressione di PD-L1 $\geq 50\%$ e senza controindicazioni all'immunoterapia, indipendentemente dall'istotipo, il trattamento di scelta in prima linea è rappresentato da Atezolizumab, Cemiplimab o Pembrolizumab¹⁸¹⁻¹⁸³.

Nei pazienti senza alterazioni molecolari driver, con buon performance status ECOG (0-1) e con livello di espressione di PD-L1 $<50\%$ e senza controindicazioni all'immunoterapia, è possibile utilizzare la combinazione di chemioterapia a base di platino e Pembrolizumab (con platino e Pemetrexed somministrato per 4 cicli seguiti da mantenimento con Pemetrexed e Pembrolizumab nella istologia non squamosa¹⁸⁴ oppure con Carboplatino e Paclitaxel o Nab-Paclitaxel per 4 cicli seguiti da mantenimento con Pembrolizumab nella istologia squamosa¹⁸⁵) oppure la combinazione di Nivolumab e Ipilimumab con soli 2 cicli di chemioterapia scelta sulla base dell'istotipo, seguita da mantenimento con sola immunoterapia per due anni¹⁸⁶.

In pazienti con controindicazioni alla immunoterapia oppure in pazienti pretrattati con sola immunoterapia (PD-L1 $\geq 50\%$) ed andati in progressione durante o dopo mono-immunoterapia, il trattamento di scelta è quello chemioterapico (in caso di PS ECOG: 0-1). Le raccomandazioni per la chemioterapia sono analoghe a quelle per la prima linea in pazienti con controindicazioni alla immunoterapia.

Il trattamento standard è rappresentato da una doppietta contenente un derivato del platino associato ad un agente di terza generazione (Vinorelbina, Gemcitabina o Taxano), per 4-6 cicli.

Il Cisplatino dovrebbe essere considerato il farmaco da preferire, mentre il Carboplatino rappresenta una valida alternativa in presenza di controindicazioni all'impiego del cisplatino.

Nei pazienti affetti da NSCLC ad istologia non-squamosa il regime Cisplatino/Pemetrexed può essere preso in considerazione come opzione terapeutica di prima intenzione rispetto al regime Cisplatino/Gemcitabina, per il suo migliore rapporto rischio/beneficio¹⁸⁷. Nei pazienti affetti da NSCLC ad istologia non-squamosa in stadio localmente avanzato (non suscettibile di trattamenti locoregionali) o metastatico il Bevacizumab in associazione ad una doppietta contenente un derivato del platino può essere preso in considerazione come opzione terapeutica di prima scelta, sebbene l'unico regime con il quale abbia documentato un vantaggio di sopravvivenza sia Carboplatino/Paclitaxel.

Nei pazienti anziani (età ≥ 70 anni) o in pazienti con scarso PS (ECOG 2) candidati ad una chemioterapia, la terapia di scelta è la mono-chemioterapia con agente di terza generazione, mentre una doppietta con cisplatino a dosi ridotte o Carboplatino potrebbe essere presa in considerazione soltanto in casi selezionati.

Nei pazienti con NSCLC ad istologia non-squamosa in risposta o stabilità di malattia dopo trattamento di prima linea contenente un derivato del platino, può essere proposta una terapia di mantenimento con Pemetrexed. Pemetrexed può essere utilizzato sia come *switch maintenance* (dopo prima linea non contenente Pemetrexed), che come *continuation maintenance* (dopo prima linea contenente Pemetrexed)¹⁸⁸⁻¹⁹⁰.

LINEE SUCCESSIVE DI TRATTAMENTO

I pazienti che hanno ricevuto chemioterapia a base di platino in prima linea ed a progressione risultino privi di controindicazioni alla immunoterapia (ad esempio per PS ECOG 2 o perché temporaneamente in terapia corticosteroidea ad alte dosi), possono essere eleggibili ad immunoterapia in seconda linea con Pembrolizumab (PD-L1 TPS \geq 1%), Nivolumab e Atezolizumab (indipendentemente dal PD-L1 TPS), che hanno dimostrato una superiorità in termini di PFS e OS rispetto al docetaxel¹⁹¹⁻¹⁹⁴.

Nei pazienti affetti da NSCLC ad istologia adenocarcinoma, localmente avanzato o metastatico, senza controindicazioni all'uso di farmaci antiangiogenici, l'aggiunta di Nintedanib a Docetaxel può essere considerata, soprattutto per i pazienti con malattia in progressione entro i 9 mesi dall'inizio della terapia di prima linea¹⁹⁵.

CARCINOMA DEL POLMONE A PICCOLE CELLULE (MICROCITOMA)

Il sistema di stadiazione TNM ottava edizione, disegnato per il NSCLC, viene applicato anche al microcitoma. Il vecchio sistema stadiativo introdotto nel 1989 dall'*International Association for the Study of Lung Cancer* (IASLC), che definiva il tumore come limitato, se confinato a un emitorace (incluse le metastasi ai linfonodi loco-regionali come quelli ilari omo- e contro-laterale, mediastinici, sopra-clavicolari, in linea di massima equivalente ad un volume tumorale includibile in un campo radioterapico tendenzialmente limitato) od esteso, in caso di presenza di metastasi a distanza, è ancora in parte utilizzato nella pratica quotidiana per il suo risvolto clinico-terapeutico.

TRATTAMENTO DELLA MALATTIA IN STADIO LIMITATO

Un approccio multimodale includente la chirurgia può essere considerato solo in casi molto selezionati ed in stadio precoce (T1N0)¹⁹⁶.

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

La radioterapia toracica migliora il controllo locale e la sopravvivenza complessiva, ma deve essere incorporata in una strategia terapeutica combinata¹⁹⁷⁻²¹¹. La chemio-radioterapia rappresenta pertanto la migliore scelta terapeutica, essendo in grado di avere un impatto significativamente positivo sulla sopravvivenza.

Relativamente all'integrazione delle due modalità terapeutiche, ed in particolare al momento di inizio della radioterapia rispetto alla chemioterapia (somministrazione precoce o tardiva della radioterapia), evidenze cliniche sono a favore di un'integrazione precoce (sopravvivenza a 5 anni: 20% per la radioterapia precoce versus 11% per la radioterapia tardiva)²⁰⁸.

Nei pazienti affetti da SCLC in stadio limitato e in buone condizioni generali il trattamento chemio-radioterapico dovrebbe essere preso in considerazione come opzione terapeutica di prima intenzione. La chemio-radioterapia concomitante dovrebbe essere presa in considerazione come opzione terapeutica di prima intenzione nel SCLC in stadio limitato in pazienti adeguatamente selezionati, con inizio della radioterapia toracica il più precocemente possibile.

RADIOTERAPIA PROFILATTICA SU ENCEFALO (PCI) NELLA MALATTIA LIMITATA

L'incidenza di metastasi encefaliche nel microcitoma è estremamente elevata. Si calcola che il 10% dei pazienti presenti metastasi encefaliche alla diagnosi e che il 50-70% possa svilupparle successivamente. In considerazione di tale rischio di diffusione sistemica cerebrale, è stata utilizzata una PCI come parte integrante delle strategie terapeutiche. L'utilizzo della PCI produce un significativo impatto sulla riduzione del rischio di malattia metastatica cerebrale.

Nei pazienti affetti da SCLC con malattia limitata e in risposta dopo chemio-radioterapia, una irradiazione profilattica dell'encefalo (PCI) con dose standard di 25 Gy/10 frazioni dovrebbe essere presa in considerazione come opzione terapeutica di prima scelta^{212,213}.

TRATTAMENTO DELLA MALATTIA IN STADIO ESTESO

I pazienti con malattia estesa alla diagnosi rappresentano più del 60% dei casi di SCLC.

Nei pazienti affetti da SCLC con malattia estesa la combinazione di Cisplatino/Etoposide o la combinazione di Carboplatino/Etoposide dovrebbe essere presa in considerazione come opzione terapeutica di prima scelta.

La poli-chemioterapia rappresenta la principale arma disponibile nel trattamento dello SCLC in stadio avanzato^{214,215}.

L'aggiunta della immunoterapia con Atezolizumab^{216,217} o Durvalumab^{218,219} a 4 cicli di chemioterapia seguita da immunoterapia di mantenimento, ha dimostrato di aumentare significativamente la sopravvivenza rispetto alla sola chemioterapia.

Nei pazienti affetti da SCLC con malattia estesa un trattamento di prima linea a base di Platino, Etoposide e Atezolizumab o Durvalumab, seguito da una terapia di mantenimento con solo immunoterapico in caso di risposta o stabilità di malattia dopo 4 cicli di trattamento, può essere preso in considerazione come opzione di prima scelta.

PCI NELLA MALATTIA ESTESA

Nei pazienti affetti da SCLC con malattia estesa e in risposta dopo chemioterapia, un'irradiazione profilattica dell'encefalo (PCI) può essere considerata²²⁰.

RECHALLENGE E TERAPIA DI SECONDA LINEA

La maggioranza dei pazienti affetti da SCLC tende a recidivare dopo una chemioterapia di prima linea; la ripresa di malattia è solitamente accompagnata dalla presenza di sintomi, con un'aspettativa di vita limitata²²¹.

I fattori predittivi di risposta al trattamento di seconda linea sono legati al tempo di comparsa della recidiva rispetto al termine del trattamento di prima linea, al tipo di risposta al trattamento precedente e al tipo di terapia utilizzata durante la fase di induzione.

Nei pazienti platino sensibili in progressione dopo più di tre mesi dal termine del trattamento è possibile un rechallenge con Platino-Etoposide²²².

Nei pazienti affetti da SCLC in progressione dopo una prima linea di chemioterapia, un trattamento con Topotecano può essere preso in considerazione come opzione terapeutica di prima scelta²²³⁻²²⁶.

PREVENZIONE PRIMARIA E SECONDARIA

Dati epidemiologici 2022

Incidenza del carcinoma polmonare nella popolazione complessiva: nel 2022 sono stati stimati 43.900 nuovi casi di tumore del polmone (+1,6% negli uomini e +3,6% nelle donne). È la seconda neoplasia più frequente negli uomini (15%) e la terza nelle donne (6%)²²⁷.

Secondo i dati forniti dall'Agenzia Internazionale per la Ricerca sul Cancro (IARC), facente parte della Organizzazione Mondiale della Sanità (OMS), vengono distinti vari livelli di cancerogenicità di sostanze in base al rischio per l'uomo; il fumo di tabacco fa parte del Gruppo 1 (nel quale è stata stabilita una relazione causale tra agente cancerogeno e cancro) e rappresenta il principale singolo fattore di rischio essendo associato all'insorgenza di circa un tumore su tre^{228,229}.

Tabagismo come Fattore di rischio

I dati più recenti sul tabagismo in Italia riportano che quasi un italiano su quattro (il 24,2% della popolazione) è un fumatore: una percentuale che non era stata mai più registrata dal 2009. Il dato mostra un incremento di 2 punti percentuali negli ultimi 3 anni: i fumatori infatti erano il 22% nel 2019, ultimo anno di rilevazione pre-pandemica e tale incremento ha riguardato entrambi i sessi.

Nel Rapporto Nazionale sul Tabagismo 2022, si sottolinea come negli anni 2017-2021 si sia riscontrato un aumento del consumo di sigarette elettroniche (e-cig) e di prodotti a tabacco riscaldato (HTP)²³⁰.

Si è rilevato un aumento delle persone che utilizzano HTP: 3,3% del 2022 rispetto al 1,1% del 2019. Per quanto riguarda la percezione del danno provocato dai prodotti a tabacco riscaldato, si evidenzia come 21,9% della popolazione (23,9% dei fumatori) ritiene che gli HTP siano dispositivi medici che aiutino a smettere di fumare; inoltre, il 24,6% della popolazione (32,7% dei fumatori) ritiene che gli HTP non facciano male alla salute.

L'OMS nel rapporto del 2021 ha affermato che "sebbene lo specifico livello di rischio associato alle sigarette elettroniche non sia stato ancora stimato in modo conclusivo, le e-cig sono indubbiamente dannose e dovrebbero perciò essere soggette a regolamentazione". Analoga posizione è stata evidenziata rispetto all'uso di sigarette a tabacco riscaldato (HnBs), che dovrebbero essere assoggettati a monitoraggio e regolamentazione analoga agli altri prodotti di tabacco²³¹.

Oltre ai ben noti effetti dannosi sulla salute dovuti al tabagismo, negli ultimi anni si è avuta dimostrazione che l'abitudine tabagica comporta un impatto negativo sia nei soggetti in cura a seguito di diagnosi di neoplasia, sia nei pazienti che hanno completato il ciclo di cure (i cosiddetti "survivors"); sono stati chiaramente dimostrati sia un aumento della mortalità globale che cancro-correlata, che un aumentato rischio di sviluppare una seconda neoplasia, oltre a un significativo incremento della tossicità dei trattamenti oncologici.

La cessazione del fumo dopo una diagnosi di cancro è correlata ad una migliore sopravvivenza, oltre ad un sensibile beneficio su tutte le altre eventuali problematiche di salute non oncologiche.

La disassuefazione tabagica rappresenta pertanto un momento fondamentale nell'ambito di un sistema sanitario pubblico; elemento cruciale è rappresentato dal medico (MMG, oncologo, oncologo toracico) e da ogni figura professionale sanitaria (farmacisti, infermieri) che dovrebbero regolarmente fornire un'adeguata informazione e supporto al paziente, non solo per prevenire tutte le patologie correlate al tabagismo o nella fase di sospetto diagnostico di neoplasia, ma anche durante tutto il percorso di cura e dopo la conclusione delle cure attive, dato il rischio di ripresa del tabagismo anche nei pazienti "survivors"⁵.

I Centri di disassuefazione tabagica in collaborazione con la figura del medico sono direttamente coinvolti in questo processo, e a tal fine si propongono le seguenti raccomandazioni:

- **screening** dei soggetti fumatori tramite rilievo dell'abitudine tabagica e informazione relativa ai benefici e alle modalità di cessazione (sia in ambito di Medicina Generale che da parte dello specialista oncologo durante il percorso di cura oncologica);
- indicazione e riferimento a **centri di assistenza per la disassuefazione tabagica** basati su modalità "evidence-based", che prevedano counseling psicologico e/o indicazione farmacologica;
- **programmi educazionali** rivolti agli operatori sanitari ma anche miglioramento della conoscenza delle strutture esistenti sul territorio e censite dall'ISS, in grado di fornire percorsi di cessazione tabagica basati su adeguate tecniche "evidence-based".

Altri fattori di rischio

Sebbene il fumo di sigaretta resti la causa principale delle neoplasie polmonari, studi recenti hanno aggiunto evidenza riguardante l'effetto dannoso della **polluzione atmosferica**.

Il rischio di sviluppare una neoplasia polmonare in soggetti esposti ad inquinamento atmosferico contenente particolato con dimensioni $\leq 2.5 \mu\text{m}$ (PM 2.5), che essendo particolarmente sottile raggiunge facilmente il tessuto polmonare per via inalatoria favorendo direttamente la cancerogenesi, è già noto. Recenti acquisizioni attribuiscono a tale esposizione una particolare correlazione con forme neoplastiche polmonari principalmente osservate nella popolazione di soggetti non fumatori o ex-fumatori, e caratterizzate da specifiche alterazioni genetiche²³².

Questi dati aggiungono importanza alla sorveglianza dell'inquinamento ambientale da PM, dato l'impatto in termini di salute pubblica e di prevenzione in ambito oncologico.

Altro elemento correlato all'insorgenza di tumori polmonari è rappresentato dal Radon, presente in natura; incolore, insapore e inodore, tale elemento gassoso radioattivo danneggia l'epitelio respiratorio mediante l'emissione di particelle alfa. Sia il Radon che l'asbesto rientrano nel Gruppo 1 della classificazione dell'OMS^{228,233}.

Screening

La difficoltà di diagnosticare la neoplasia in fase precoce rende ragione degli sforzi finalizzati ad attuare una prevenzione secondaria mediante programmi di screening.

I dati disponibili in letteratura hanno mostrato come in soggetti a rischio per elevata abitudine tabagica lo screening polmonare con LDCT è associato a una riduzione significativo della mortalità correlata al cancro del polmone ad un aumento significativo della diagnosi precoce di neoplasie polmonari, del tasso di reseccabilità chirurgica. Inoltre, la mortalità correlata al cancro del polmone non ha messo in evidenza differenze significative in base al sesso.

Ad oggi, pur non essendo in Italia attivo un programma di screening per il tumore del polmone nell'ambito del SSN, esiste una raccomandazione positiva forte nelle linee guida AIOM 2021⁵.

Nel 2022 è partito il R.I.S.P., un programma multicentrico di diagnosi precoce del tumore al polmone con TC torace (LDCT), che si prefigge l'obiettivo di reclutare 10.000 candidati ad alto rischio in 18 centri italiani²³⁴.

Le linee guida AIOM raccomandano: "in soggetti fumatori o ex-fumatori che hanno fumato almeno 15 sigarette al giorno per più di 25 anni, oppure almeno 10 sigarette al giorno per più di 30 anni, oppure che hanno smesso di fumare meno di 10 anni prima, uno screening annuale mediante TC torace dovrebbe essere preso in considerazione come opzione di prima scelta" (forza della raccomandazione: Forte a favore)⁵.

CURE SIMULTANEE, CURE PALLIATIVE DI BASE E SPECIALISTICHE

Sarà necessario implementare strumenti per l'identificazione dei pazienti con Malattia estesa e/o avanzata in cui le Simultaneous Care^{235,236} potrebbero determinare un miglior risultato in termini di QoL e sopravvivenza con le Best supportive Care²³⁶ individuando con le risorse distrettuali e con la costituenda Rete locale di Cure palliative (RLCP) modelli organizzativi per la presa in carico "integrata".

Inoltre, in linea con la riorganizzazione in atto della sanità territoriale (DM 77. Rif. 3)²³⁷ e con gli standard di riferimento sarà necessario istituire formalmente una "Unità di Cure palliative" (un medico palliativista e un infermiere palliativista dedicati; psiconcologo e assistente sociale per casi selezionati) all'interno dell'IRCCS e integrarsi con le Unità di cure palliative dei presidi Ospedalieri in cui insistono reparti oncologici (standard DM 77 di riferimento: una unità ogni 250 posti letto totali) e dedicato alle consulenze per il trattamento dei sintomi e situazioni complesse nonché la VMD dei bisogni e l'interfaccia con le strutture dedicate alle Cure palliative (Rete locale di cure palliative-RLCP e le sue aggregazioni funzionali; Centrali operative Territoriali). Per migliorare la comunicazione tra i vari setting di cura (Ospedale-territorio) e ottimizzare le risorse si devono introdurre strumenti condivisi e validati della letteratura di valutazione dell'intensità del bisogno ed implementare gli stessi nei sistemi informatici in uso sul territorio regionale.

Per le situazioni cliniche e sociali particolarmente complesse il TMD, in ogni fase della presa in carico dal CORO alla fase di progressione di malattia, potrà valersi dell'attività consulenziale dei Colleghi Palliativisti, afferenti alla RLCP previo la condivisione di procedure funzionali allo scopo.

MEDICINA DEL TERRITORIO

Per quel che attiene all'assistenza oncologica si ritiene che una serie di attività quali i follow-up dei pazienti non più in trattamento, le attività di screening e di riabilitazione oncologica, come anche tutte le problematiche attinenti alla gestione delle cronicità, possano seguire un percorso di assistenza con una gestione condivisa con i MMG ed integrata con i centri specialistici ospedalieri, nell'attesa che sul territorio vengano create strutture sanitarie territoriali dedicate al malato oncologico.

Telemedicina

Vanno senza dubbio incentivate forme di telemedicina, soprattutto per i pazienti in follow-up o per quelli sottoposti a trattamenti orali in trattamento presso il loro domicilio. Tali modalità di monitoraggio però dovrebbero prevedere piattaforme omogenee tra i vari ospedali e meccanismi amministrativi che regolino questa attività, che durante la pandemia è stata impropriamente esclusivamente svolta via telefono o email. La Telemedicina consente di curare le persone presso il proprio domicilio e di attivare la medicina di prossimità, mezzo e strumento che può essere gestito, ai fini di una assistenza sanitaria completa, dai MMG in condivisione con gli specialisti, per il benessere psicofisico del malato oncologico nei vari setting dei percorsi, dalla prevenzione alla diagnosi e cura.

Vaccinazioni

Tenendo presente che la infezione da COVID-19 potrà avere una recrudescenza nel periodo autunnale e invernale si suggerisce di vaccinare per l'influenza e lo streptococco tutti i pazienti, i loro caregivers e gli operatori. E' inoltre raccomandata la vaccinazione dei pazienti contro il virus Herpes Zooster, fondamentale in corso di terapie antineoplastiche immunosoppressive.

Associazioni dei pazienti

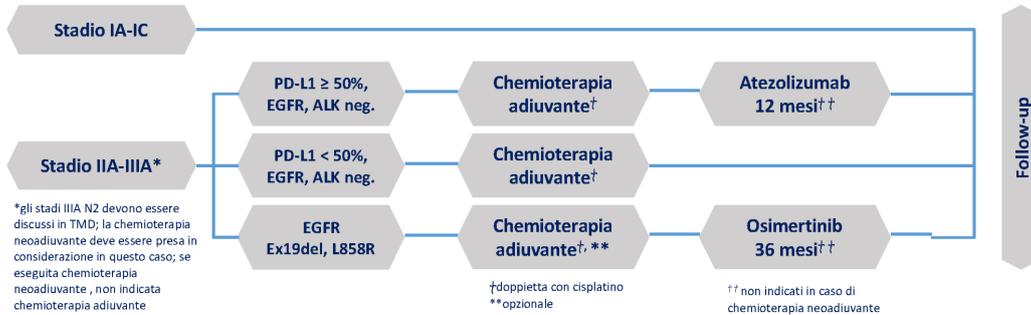
Tutte le associazioni dei pazienti saranno consultate e sarà offerta loro la possibilità di partecipare attivamente alla pianificazione e allo svolgimento di questi processi. Infatti il ruolo delle associazioni è cruciale in questa fase di riorganizzazione dell'assistenza oncologica nell'ambito del Sistema Sanitario Nazionale.

ALGORITMI

NSCLC, STADI PRECOCI, MALATTIA RESECABILE

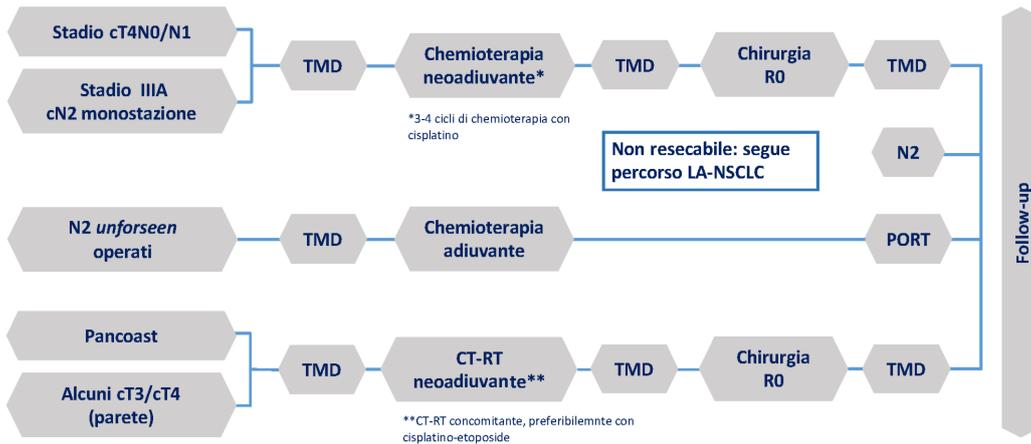


Trattamenti adiuvanti, malattia resecata RO

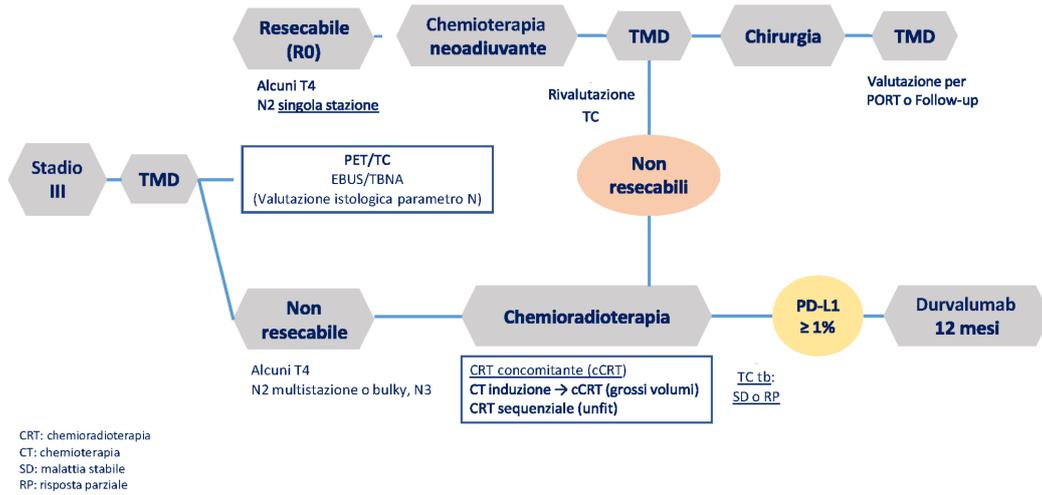


NSCLC, STADI PRECOCI, MALATTIA RESECABILE

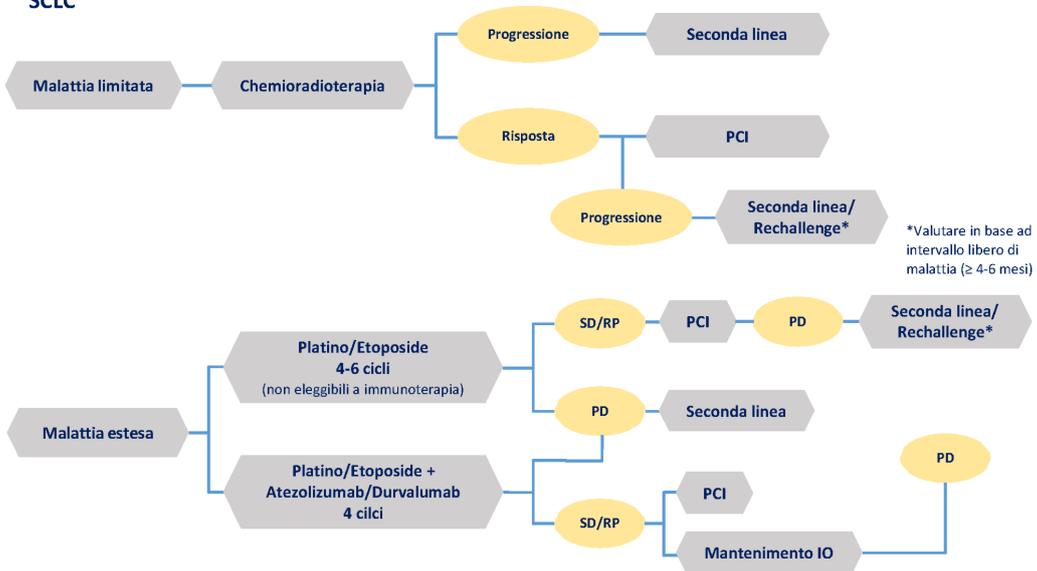
Trattamenti neoadiuvanti, e radioterapia adiuvante Malattia N2 e/o stadio IIIA



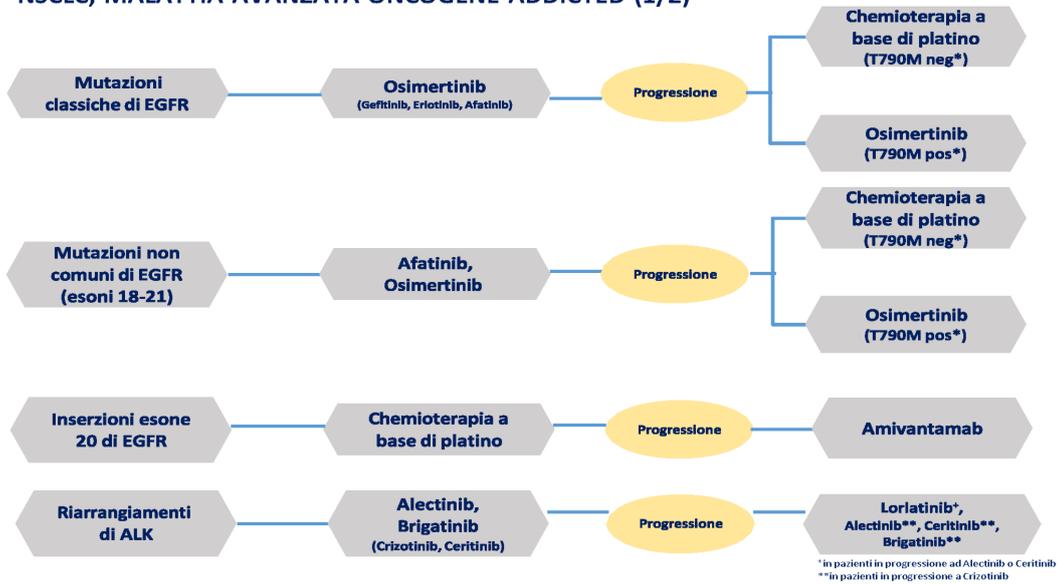
NSCLC, STADIO III



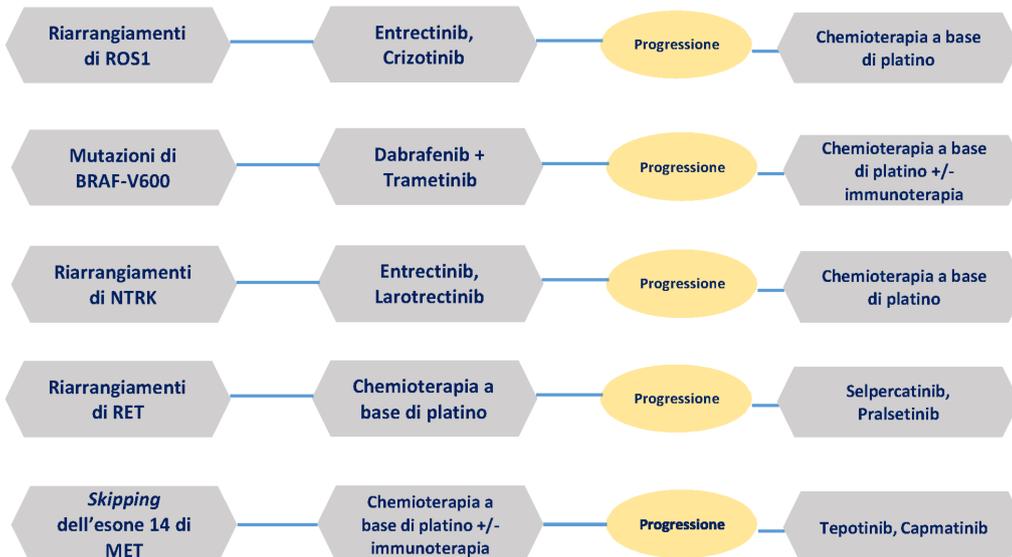
SCLC



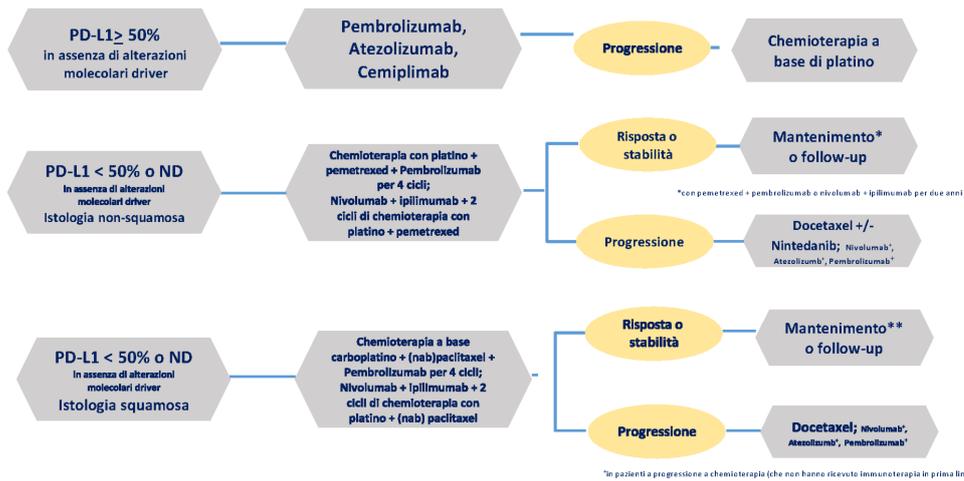
NSCLC, MALATTIA AVANZATA ONCOGENE-ADDICTED (1/2)



NSCLC, MALATTIA AVANZATA ONCOGENE-ADDICTED (2/2)



NSCLC, MALATTIA AVANZATA, NON ONCOGENE-ADDICTED



PROPOSTA DI INDICATORI PDTA TUMORE POLMONARE REGIONE PUGLIA

	NOME	FASE/Episodio	FONTE	STANDARD	SIGNIFICATO	MODALITÀ DI ESTRAZIONE (E) MODALITÀ DI VERIFICA (V)
1	Pazienti sottoposti ad EBUS come primo esame diagnostico/totale dei pazienti con evidenza TC/PET di malattia con linfadenopatia ilare o mediastinica senza metastasi a distanza = valore standard > 90%	Programmazione iter diagnostico terapeutico	Linee guida AIOM 2021, PDTA Regionale	> 90%	Appropriatezza diagnostica e terapeutica	(E) database aziendali di ciascuna area vasta (V) Direttore di dipartimento chirurgico e/o Coordinatori del Dionc
2	Intervallo temporale fra biopsia e refertazione istologica	Programmazione iter diagnostico terapeutico	PDTA Regionale	5 giorni	Tempestività del percorso diagnostico terapeutico	(E) Repository file degli hub all'interno dell'area vasta (V) Direttore Dipartimento chirurgico e/o Coordinatori del DiOnc
3	Pazienti sottoposti a chirurgia con evidenza prechirurgica di coinvolgimento linfonodale mediastinico di malattia e non discussi dal gruppo multidisciplinare	Trattamento chirurgico	Letteratura e Linee guida AIOM 2021	< 10%	Qualità del percorso	(E) Piattaforma CoreHealth (V) Aress Puglia
4	Pazienti con NSCLC non squamoso in stadio avanzato avviati a terapia di prima linea senza profilazione molecolare completa.	Terapia medica	Linee Guida AIOM 2021	< 10%	Appropriatezza del percorso e della cura	(E) Repository file hub NGS (V) Molecular tumour board Aress Puglia

ALLEGATI

1. GESTIONE DELLA SOMMINISTRAZIONE DEL MEZZO DI CONTRASTO IN PAZIENTI ALLERGICI ED APPROPRIATEZZA DELLA RICHIESTA DI TEST BIOCHIMICI PER LA DETERMINAZIONE DEL RISCHIO DI NEFROTOSSICITÀ.

I criteri per la gestione dei pazienti da sottoporre ad esame con Mezzi di Contrasto (MdC) sono riportati nel "Documento di Consenso SIRM-SIAAIC Gestione dei Pazienti a Rischio di Reazione Avversa a Mezzo di Contrasto"²³⁸ condiviso dalla Società Italiana di Radiologia Medica e Interventistica (SIRM) e dalla Società Italiana di Allergologia, Asma e Immunologia Clinica (SIAAIC) e redatto sulla base dei dati della più recente letteratura scientifica e delle Linee Guida Internazionali^{239,240}.

Per esami da eseguire in elezione deve essere raccolta un'anamnesi accurata per l'identificazione di pazienti a rischio: pregressa reazione allergica o simil-allergica a seguito di un'indagine con la medesima classe di MdC da impiegare (per es., a base di gadolinio o di iodio); asma bronchiale o orticaria-angioedema non controllati dalla terapia farmacologica; mastocitosi; pregressa anafilassi idiopatica. L'allergia a molluschi, crostacei, pesci o altri alimenti non è da considerarsi un fattore di rischio per reazioni da ipersensibilità a MdC. Anche l'allergia ad altre categorie di farmaci non è da considerare un fattore di rischio per tali reazioni. Un'anamnesi positiva per reazioni da ipersensibilità ad antisettici iodati, quali soluzione di iodopovidone (Betadine) e iodoformio, non costituisce un fattore di rischio per reazioni a MdC a base di iodio. In caso di anamnesi positiva per reazione a MdC, lo specialista radiologo valuta la possibilità di effettuare un esame con metodica radiologica alternativa che abbia medesima efficacia diagnostica e non necessiti di MdC o utilizzi un MdC di classe differente. Nell'impossibilità di impiegare metodiche alternative, lo specialista radiologo indirizza il paziente a un centro di riferimento allergologico per una consulenza. Lo specialista allergologo proporrà l'iter diagnostico idoneo, stabilizzerà il quadro clinico in caso di asma bronchiale od orticaria-angioedema e consiglierà uno schema di premedicazione, se lo riterrà utile, considerata la non generale efficacia di tali schemi nella routine diagnostica. Qualora non fosse possibile accedere a un centro di riferimento allergologico in tempi utili, si consiglia: nel caso di pazienti con anamnesi positiva per reazione avversa a MdC noto, utilizzare una molecola differente seppur della medesima classe, tenendo conto dei pattern di cross-reattività tra MdC; nel caso di pazienti con anamnesi positiva per reazione avversa grave a MdC non noto su consiglio della SIAAIC, utilizzare uno schema di premedicazione per via orale con prednisone 50 mg (o metilprednisolone 32 mg) 13, 7 ed 1 ora prima dell'esame + antistaminico (per es. cetirizina) 1 ora prima dell'esame, oppure per via intramuscolare o endovenosa con metilprednisolone 40 mg 13, 7 e 1 ora prima dell'esame + clorfenamina 10 mg 1 ora prima dell'esame, monitorare i parametri vitali durante la procedura e allertare l'anestesista/rianimatore; nel caso di pazienti con orticaria in atto o asma bronchiale sintomatico, se possibile, rimandare l'esame fino alla stabilizzazione del quadro clinico; in alternativa, si può prendere in considerazione lo schema di premedicazione consigliato per gli esami in urgenza; nel caso di pazienti con angioedema ricorrente, mastocitosi o anafilassi idiopatica, effettuare una premedicazione per via orale con prednisone 50 mg (o metilprednisolone 32 mg) 12 e 2 ore prima dell'esame + antistaminico (per es cetirizina) 1 ora prima dell'esame, oppure per via intramuscolare o endovenosa con metilprednisolone 40 mg 12 e 2 ore prima dell'esame + clorfenamina 10 mg 1 ora prima dell'esame, cui aggiungere montelukast 10 mg.

Per ulteriori indicazioni riguardanti la gestione della somministrazione di MdC per esami urgenti in pazienti con diatesi allergica e per la gestione della reazione da ipersensibilità si rimanda al Documento di Consenso SIRM-SIAAIC²³⁸.

La SIRM e la Società Italiana di Biochimica Clinica e Biologia Molecolare Clinica hanno pubblicato un documento di consenso sulla appropriatezza della richiesta di test biochimici per la determinazione del

rischio di nefrotossicità da MdC iodato²⁴¹. Il fattore di rischio più importante è l'insufficienza renale cronica, definita da un filtrato glomerulare (GFR) <60 ml/min/1,73mq da una creatinina plasmatica persistentemente superiore a 1,5 mg/dl ($\geq 132,6 \mu\text{mol/L}$). La presenza di insufficienza renale cronica aumenta il rischio di nefropatia da MdC fino a 20 volte rispetto a condizioni di funzione renale normo-rappresentata. Particolare attenzione alla funzione renale va posta in caso di uso del gadolinio, a causa del rischio di insorgenza di fibrosi nefrogenica sistemica in pazienti con GFR<60 mL/min/1,73m². Altri fattori di rischio, indicati sia nelle linee guida della Società Europea di Radiologia Urogenitale (ESUR)^{242,243} che in quelle KDIGO sul danno renale acuto (AKI: *Acute Kidney Injury*) sono: disidratazione, età >75 anni, diabete, diabete in terapia con metformina, scompenso cardiaco, ipotensione, anemia, allergopatie. L'associazione di 2 o più fattori (ad esempio diabete e insufficienza renale cronica) aumenta esponenzialmente il rischio correlato. Infine, l'uso di MdC iodati è sconsigliato nei pazienti con manifesto stato di ipertiroidismo.

Il documento SIRM-SIBIOC²⁴¹ esprime le seguenti raccomandazioni:

1. Valutazione preliminare del rischio nefrotossico: si raccomanda la determinazione della creatinina (basale) con metodo riferibile al sistema internazionale di misura dell'analista e la refertazione del risultato associato al calcolo del filtrato (eGFR) mediante l'equazione CKDEPI; nel caso di pazienti affetti da nefropatie croniche, si rimanda ogni ulteriore approfondimento all'eventuale consulenza dello specialista nefrologo.
2. Monitoraggio del rischio nefrotossico: si raccomanda la determinazione della creatinina per una o più volte con modalità analoghe a quelle sopra riportate; si raccomanda di integrare risultato con il calcolo della differenza critica (RCV: *reference change value*) ove possibile o perlomeno della differenza rispetto al valore basale. In caso di aumento della creatinina plasmatica >5%, si raccomanda un controllo della creatinina plasmatica con il calcolo del filtrato (eGFR) a distanza di 48-72 ore.

Le patologie caratterizzate da gammapatia monoclonale non costituiscono di per sé controindicazione all'impiego di un MdC.

Alla luce delle evidenze disponibili non si ritengono necessari esami di laboratorio specifici per escludere la presenza di gammopatie monoclonali, quali l'elettroforesi sieroproteica, la ricerca della proteina di Bence Jones nell'urina, la determinazione delle catene leggere libere plasmatiche (FLC), tenuto conto che ognuno di questi esami non è in grado da solo di escludere al 100% una gammapatia monoclonale e che nessuno di questi esami rientra nei pannelli di esami urgenti dei laboratori clinici²⁴¹.

BIBLIOGRAFIA

1. Stone CJL, Robinson A, Brown E, et al. Improving Timeliness of Oncology Assessment and Cancer Treatment Through Implementation of a Multidisciplinary Lung Cancer Clinic. *Journal of Oncology Practice*. Published online January 7, 2019;JOP.18.00214. doi:10.1200/JOP.18.00214
2. Stone E, Rankin N, Kerr S, et al. Does presentation at multidisciplinary team meetings improve lung cancer survival? Findings from a consecutive cohort study. *Lung Cancer*. 2018;124:199-204. doi:10.1016/j.lungcan.2018.07.032
3. Friedman E, Kruklytis R, Patson B, Sopka D, Weiss M. Effectiveness of a thoracic multidisciplinary clinic in the treatment of stage III non-small-cell lung cancer. *Journal of Multidisciplinary Healthcare*. 2016;9:267. doi:10.2147/JMDH.S98345
4. Brierley J, Gospodarowicz MK (Mary K), Wittekind Ch (Christian). *TNM Classification of Malignant Tumours.*; 2016.
5. LINEE GUIDA NEOPLASIE DEL POLMONE. AIOM. Published November 12, 2021. Accessed May 8, 2023. <https://www.aiom.it/linee-guida-aiom-2021-neoplasie-del-polmone/>
6. Eberhardt WEE, De Ruyscher D, Weder W, et al. 2nd ESMO Consensus Conference in Lung Cancer: locally advanced stage III non-small-cell lung cancer. *Annals of oncology : official journal of the European Society for Medical Oncology*. 2015;26(8):1573-1588. doi:10.1093/annonc/mdv187
7. LINEE GUIDA NEOPLASIE DEL POLMONE | AIOM. Published 2019. <https://www.aiom.it/linee-guida-aiom-neoplasie-del-polmone-2019/>
8. Wahidi MM, Herth F, Yasufuku K, et al. Technical Aspects of Endobronchial Ultrasound-Guided Transbronchial Needle Aspiration: CHEST Guideline and Expert Panel Report. *Chest*. 2016;149(3):816-835. doi:10.1378/chest.15-1216
9. Dhooria S, Aggarwal AN, Gupta D, Behera D, Agarwal R. Utility and Safety of Endoscopic Ultrasound With Bronchoscope-Guided Fine-Needle Aspiration in Mediastinal Lymph Node Sampling: Systematic Review and Meta-Analysis. *Respiratory Care*. 2015;60(7):1040-1050. doi:10.4187/respcare.03779
10. Aswanetmanee P, Limsuwat C, Kabach M, Alraiyes AH, Kheir F. The role of sedation in endobronchial ultrasound-guided transbronchial needle aspiration: Systematic review. *Endoscopic ultrasound*. 2016;5(5):300-306. doi:10.4103/2303-9027.191608
11. van der Heijden EHF, Casal RF, Trisolini R, et al. Guideline for the Acquisition and Preparation of Conventional and Endobronchial Ultrasound-Guided Transbronchial Needle Aspiration Specimens for the Diagnosis and Molecular Testing of Patients with Known or Suspected Lung Cancer. *Respiration*. 2014;88(6):500-517. doi:10.1159/000368857
12. Silvestri GA, Gonzalez A V, Jantz MA, et al. Methods for staging non-small cell lung cancer: Diagnosis and management of lung cancer, 3rd ed: American College of Chest Physicians evidence-based clinical practice guidelines. *Chest*. 2013;143(5 Suppl):e211S-e250S. doi:10.1378/chest.12-2355
13. Rami-Porta R, Bolejack V, Crowley J, et al. The IASLC Lung Cancer Staging Project: Proposals for the Revisions of the T Descriptors in the Forthcoming Eighth Edition of the TNM Classification for Lung Cancer. *Journal of Thoracic Oncology*. 2015;10(7):990-1003. doi:10.1097/JTO.0000000000000559
14. Silvestri GA, Gould MK, Margolis ML, et al. Noninvasive staging of non-small cell lung cancer: ACCP evidenced-based clinical practice guidelines (2nd edition). *Chest*. 2007;132(3 Suppl):178S-201S. doi:10.1378/chest.07-1360
15. Almeida FA, Uzbeck M, Ost D. Initial evaluation of the nonsmall cell lung cancer patient: diagnosis and staging. *Curr Opin Pulm Med*. 2010;16(4):307-314. doi:10.1097/MCP.0b013e32833ab0b6
16. Detterbeck FC, Jantz MA, Wallace M, Vansteenkiste J, Silvestri GA, American College of Chest Physicians. Invasive mediastinal staging of lung cancer: ACCP evidence-based clinical practice guidelines (2nd edition). *Chest*. 2007;132(3 Suppl):202S-220S. doi:10.1378/chest.07-1362
17. Rivera MP, Mehta AC, American College of Chest Physicians. Initial diagnosis of lung cancer: ACCP evidence-based clinical practice guidelines (2nd edition). *Chest*. 2007;132(3 Suppl):131S-148S. doi:10.1378/chest.07-1357
18. Baldwin DR, White B, Schmidt-Hansen M, Champion AR, Melder AM, Guideline Development Group. Diagnosis and treatment of lung cancer: summary of updated NICE guidance. *BMJ*. 2011;342:d2110. doi:10.1136/bmj.d2110

19. De Leyn P, Lardinois D, Van Schil PE, et al. ESTS guidelines for preoperative lymph node staging for non-small cell lung cancer. *Eur J Cardiothorac Surg.* 2007;32(1):1-8. doi:10.1016/j.ejcts.2007.01.075
20. Ost DE, Jim Yeung SC, Tanoue LT, Gould MK. Clinical and organizational factors in the initial evaluation of patients with lung cancer: Diagnosis and management of lung cancer, 3rd ed: American College of Chest Physicians evidence-based clinical practice guidelines. *Chest.* 2013;143(5 Suppl):e121S-e141S. doi:10.1378/chest.12-2352
21. 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;143(5 Suppl):e142S-e165S. doi:10.1378/chest.12-2353
22. Almeida FA, Casal RF, Jimenez CA, et al. Quality gaps and comparative effectiveness in lung cancer staging: the impact of test sequencing on outcomes. *Chest.* 2013;144(6):1776-1782. doi:10.1378/chest.12-3046
23. Ost DE, Niu J, Elting LS, Buchholz TA, Giordano SH. Quality gaps and comparative effectiveness in lung cancer staging and diagnosis. *Chest.* 2014;145(2):331-345. doi:10.1378/chest.13-1599
24. Ost DE, Niu J, Zhao H, Grosu HB, Giordano SH. Quality Gaps and Comparative Effectiveness of Management Strategies for Recurrent Malignant Pleural Effusions. *Chest.* 2018;153(2):438-452. doi:10.1016/j.chest.2017.08.026
25. Ost DE, Niu J, Elting LS, Buchholz TA, Giordano SH. Determinants of practice patterns and quality gaps in lung cancer staging and diagnosis. *Chest.* 2014;145(5):1097-1113. doi:10.1378/chest.13-1628
26. Smoragiewicz M, Laskin J, Wilson D, et al. Using pet-ct to reduce futile thoracotomy rates in non-small-cell lung cancer: a population-based review. *Curr Oncol.* 2014;21(6):e768-774. doi:10.3747/co.21.2125
27. Fischer B, Lassen U, Mortensen J, et al. Preoperative staging of lung cancer with combined PET-CT. *N Engl J Med.* 2009;361(1):32-39. doi:10.1056/NEJMoa0900043
28. van Tinteren H, Hoekstra OS, Smit EF, et al. Effectiveness of positron emission tomography in the preoperative assessment of patients with suspected non-small-cell lung cancer: the PLUS multicentre randomised trial. *Lancet.* 2002;359(9315):1388-1393. doi:10.1016/s0140-6736(02)08352-6
29. Ernst A, Anantham D, Eberhardt R, Krasnik M, Herth FJF. Diagnosis of mediastinal adenopathy-real-time endobronchial ultrasound guided needle aspiration versus mediastinoscopy. *J Thorac Oncol.* 2008;3(6):577-582. doi:10.1097/JTO.0b013e3181753b5e
30. 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(6):1393-1400.e1. doi:10.1016/j.jtcvs.2011.08.037
31. 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;10(2):331-337. doi:10.1097/JTO.0000000000000388
32. Ge X, Guan W, Han F, Guo X, Jin Z. Comparison of Endobronchial Ultrasound-Guided Fine Needle Aspiration and Video-Assisted Mediastinoscopy for Mediastinal Staging of Lung Cancer. *Lung.* 2015;193(5):757-766. doi:10.1007/s00408-015-9761-3
33. Postmus PE, Kerr KM, Oudkerk M, et al. Early and locally advanced non-small-cell lung cancer (NSCLC): ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up†. *Annals of Oncology.* 2017;28(suppl_4):iv1-iv21. doi:10.1093/annonc/mdx222
34. Planchard D, Popat S, Kerr K, et al. Metastatic non-small cell lung cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up†. *Annals of Oncology.* 2018;29(Supplement_4):iv192-iv237. doi:10.1093/annonc/mdy275
35. Austin JH, Müller NL, Friedman PJ, et al. Glossary of terms for CT of the lungs: recommendations of the Nomenclature Committee of the Fleischner Society. *Radiology.* 1996;200(2):327-331. doi:10.1148/radiology.200.2.8685321
36. National Comprehensive Cancer Network. NCCN Guidelines Version 2.2019. Non-Small Cell Lung Cancer. Published 2018. https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/nscl.pdf
37. MacMahon H, Naidich DP, Goo JM, et al. Guidelines for Management of Incidental Pulmonary Nodules Detected on CT Images: From the Fleischner Society 2017. *Radiology.* 2017;284(1):228-243. doi:10.1148/radiol.2017161659

38. Travis WD, Brambilla E, Noguchi M, et al. Diagnosis of Lung Cancer in Small Biopsies and Cytology: Implications of the 2011 International Association for the Study of Lung Cancer/American Thoracic Society/European Respiratory Society Classification. *Archives of Pathology & Laboratory Medicine*. 2013;137(5):668-684. doi:10.5858/arpa.2012-0263-RA
39. Travis WD, Brambilla E, Burke AP, Marx A, Nicholson AG, eds. *WHO Classification of Tumours of the Lung, Pleura, Thymus and Heart*. 4th ed. WHO; 2015.
40. Rossi G, Pelosi G, Graziano P, Barbareschi M, Papotti M. Review Article: A Reevaluation of the Clinical Significance of Histological Subtyping of Non—Small-Cell Lung Carcinoma: Diagnostic Algorithms in the Era of Personalized Treatments. *International Journal of Surgical Pathology*. 2009;17(3):206-218. doi:10.1177/1066896909336178
41. Sigel CS, Moreira AL, Travis WD, et al. Subtyping of Non-small Cell Lung Carcinoma: A Comparison of Small Biopsy and Cytology Specimens. *Journal of Thoracic Oncology*. 2011;6(11):1849-1856. doi:10.1097/JTO.0b013e318227142d
42. Wallace WAH. The challenge of classifying poorly differentiated tumours in the lung. *Histopathology*. 2009;54(1):28-42. doi:10.1111/j.1365-2559.2008.03181.x
43. Mukhopadhyay S, Katzenstein ALA. Subclassification of non-small cell lung carcinomas lacking morphologic differentiation on biopsy specimens: Utility of an immunohistochemical panel containing TTF-1, napsin A, p63, and CK5/6. *The American journal of surgical pathology*. 2011;35(1):15-25. doi:10.1097/PAS.0b013e3182036d05
44. Saqi A. The State of Cell Blocks and Ancillary Testing: Past, Present, and Future. *Archives of pathology & laboratory medicine*. 2016;140(12):1318-1322. doi:10.5858/arpa.2016-0125-RA
45. Rekhman N, Brandt SM, Sigel CS, et al. Suitability of thoracic cytology for new therapeutic paradigms in non-small cell lung carcinoma: high accuracy of tumor subtyping and feasibility of EGFR and KRAS molecular testing. *Journal of thoracic oncology : official publication of the International Association for the Study of Lung Cancer*. 2011;6(3):451-458. doi:10.1097/JTO.0b013e31820517a3
46. Bozzetti C, Naldi N, Nizzoli R, et al. Reliability of EGFR and KRAS mutation analysis on fine-needle aspiration washing in non-small cell lung cancer. *Lung cancer (Amsterdam, Netherlands)*. 2013;80(1):35-38. doi:10.1016/j.lungcan.2013.01.007
47. Paez JG, Jänne PA, Lee JC, et al. EGFR mutations in lung cancer: correlation with clinical response to gefitinib therapy. *Science (New York, NY)*. 2004;304(5676):1497-1500. doi:10.1126/science.1099314
48. Lynch TJ, Bell DW, Sordella R, et al. Activating mutations in the epidermal growth factor receptor underlying responsiveness of non-small-cell lung cancer to gefitinib. *The New England journal of medicine*. 2004;350(21):2129-2139. doi:10.1056/NEJMoa040938
49. Pao W, Miller V, Zakowski M, et al. EGF receptor gene mutations are common in lung cancers from “never smokers” and are associated with sensitivity of tumors to gefitinib and erlotinib. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*. 2004;101(36):13306-13311. doi:10.1073/pnas.0405220101
50. Kobayashi S, Boggon TJ, Dayaram T, et al. EGFR mutation and resistance of non-small-cell lung cancer to gefitinib. *The New England journal of medicine*. 2005;352(8):786-792. doi:10.1056/NEJMoa044238
51. Pao W, Miller VA, Politi KA, et al. Acquired resistance of lung adenocarcinomas to gefitinib or erlotinib is associated with a second mutation in the EGFR kinase domain. Liu ET, ed. *PLoS medicine*. 2005;2(3):e73. doi:10.1371/journal.pmed.0020073
52. Park K, Tan EH, O’Byrne K, et al. Afatinib versus gefitinib as first-line treatment of patients with EGFR mutation-positive non-small-cell lung cancer (LUX-Lung 7): a phase 2B, open-label, randomised controlled trial. *The Lancet Oncology*. 2016;17(5):577-589. doi:10.1016/S1470-2045(16)30033-X
53. Thress KS, Paweletz CP, Felip E, et al. Acquired EGFR C797S mutation mediates resistance to AZD9291 in non-small cell lung cancer harboring EGFR T790M. *Nature medicine*. 2015;21(6):560-562. doi:10.1038/nm.3854
54. Jänne PA, Yang JCH, Kim DW, et al. AZD9291 in EGFR Inhibitor–Resistant Non–Small-Cell Lung Cancer. *New England Journal of Medicine*. 2015;372(18):1689-1699. doi:10.1056/NEJMoa1411817
55. Cross DAE, Ashton SE, Ghiorghiu S, et al. AZD9291, an irreversible EGFR TKI, overcomes T790M-mediated resistance to EGFR inhibitors in lung cancer. *Cancer discovery*. 2014;4(9):1046-1061. doi:10.1158/2159-8290.CD-14-0337

56. Park K, Haura EB, Leigh NB, et al. Amivantamab in EGFR Exon 20 Insertion-Mutated Non-Small-Cell Lung Cancer Progressing on Platinum Chemotherapy: Initial Results From the CHRYSALIS Phase I Study. *J Clin Oncol*. 2021;39(30):3391-3402. doi:10.1200/JCO.21.00662
57. Rybrevant - Summary of Product Characteristics. https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/rybrevant-epar-product-information_en.pdf
58. Planchard D, Besse B, Groen HJM, et al. Dabrafenib plus trametinib in patients with previously treated BRAFV600E-mutant metastatic non-small cell lung cancer: an open-label, multicentre phase 2 trial. *The Lancet Oncology*. 2016;17(7):984-993. doi:10.1016/S1470-2045(16)30146-2
59. Planchard D, Smit EF, Groen HJM, et al. Dabrafenib plus trametinib in patients with previously untreated BRAFV600E-mutant metastatic non-small-cell lung cancer: an open-label, phase 2 trial. *The Lancet Oncology*. 2017;18(10):1307-1316. doi:10.1016/S1470-2045(17)30679-4
60. Planchard D, Besse B, Groen HJM, et al. Phase 2 Study of Dabrafenib Plus Trametinib in Patients With BRAF V600E-Mutant Metastatic NSCLC: Updated 5-Year Survival Rates and Genomic Analysis. *J Thorac Oncol*. 2022;17(1):103-115. doi:10.1016/j.jtho.2021.08.011
61. Sweeney SM, Cerami E, Baras A, et al. AACR project genie: Powering precision medicine through an international consortium. *Cancer Discovery*. 2017;7(8):818-831. doi:10.1158/2159-8290.CD-17-0151
62. Skoulidis F, Li BT, Dy GK, et al. Sotorasib for Lung Cancers with KRAS p.G12C Mutation. *N Engl J Med*. 2021;384(25):2371-2381. doi:10.1056/NEJMoa2103695
63. Riely GJ, Ou SHI, Rybkin I, et al. 99O_PR KRYSTAL-1: Activity and preliminary pharmacodynamic (PD) analysis of adagrasib (MRTX849) in patients (Pts) with advanced non-small cell lung cancer (NSCLC) harboring KRASG12C mutation. *Journal of Thoracic Oncology*. 2021;16(4):S751-S752. doi:10.1016/S1556-0864(21)01941-9
64. Landi L, Chella A, Chiari R, et al. MA07.06 Crizotinib in ROS1 Rearranged or MET Deregulated Non-Small-Cell Lung Cancer (NSCLC): Preliminary Results of the METROS Trial. *Journal of Thoracic Oncology*. 2017;12(1):S380-S381. doi:10.1016/j.jtho.2016.11.429
65. Drlon AE, Camidge DR, Ou SHI, et al. Efficacy and safety of crizotinib in patients (pts) with advanced MET exon 14-altered non-small cell lung cancer (NSCLC). *Journal of Clinical Oncology*. 2016;34(15_suppl):108-108. doi:10.1200/jco.2016.34.15_suppl.108
66. Wolf J, Seto T, Han JY, et al. Capmatinib (INC280) in METΔex14-mutated advanced non-small cell lung cancer (NSCLC): Efficacy data from the phase II GEOMETRY mono-1 study. *Journal of Clinical Oncology*. 2019;37(15_suppl):9004-9004. doi:10.1200/jco.2019.37.15_suppl.9004
67. Paik PK, Veillon R, Cortot AB, et al. Phase II study of tepotinib in NSCLC patients with MET ex14 mutations. *Journal of Clinical Oncology*. 2019;37(15_suppl):9005-9005. doi:10.1200/jco.2019.37.15_suppl.9005
68. Arcila ME, Chaft JE, Nafa K, et al. Prevalence, clinicopathologic associations, and molecular spectrum of ERBB2 (HER2) tyrosine kinase mutations in lung adenocarcinomas. *Clinical Cancer Research*. 2012;18(18):4910-4918. doi:10.1158/1078-0432.CCR-12-0912
69. Dziadziuszko R, Smit EF, Dafni U, et al. Afatinib in NSCLC With HER2 Mutations: Results of the Prospective, Open-Label Phase II NICHE Trial of European Thoracic Oncology Platform (ETOP). *Journal of Thoracic Oncology*. 2019;14(6):1086-1094. doi:10.1016/j.jtho.2019.02.017
70. Robichaux JP, Elamin YY, Tan Z, et al. Mechanisms and clinical activity of an EGFR and HER2 exon 20-selective kinase inhibitor in non-small cell lung cancer. *Nature Medicine*. 2018;24(5):638-646. doi:10.1038/s41591-018-0007-9
71. Li BT, Shen R, Buonocore D, et al. Ado-trastuzumab emtansine for patients with HER2-mutant lung cancers: Results from a phase II basket trial. In: *Journal of Clinical Oncology*. Vol 36. American Society of Clinical Oncology; 2018:2532-2537. doi:10.1200/JCO.2018.77.9777
72. de Langen AJ, Jebbink M, Hashemi SMS, et al. Trastuzumab and paclitaxel in patients with EGFR mutated NSCLC that express HER2 after progression on EGFR TKI treatment. *British Journal of Cancer*. 2018;119(5):558-564. doi:10.1038/s41416-018-0194-7

73. Liu S, Li S, Hai J, et al. Targeting HER2 aberrations in non-small cell lung cancer with osimertinib. *Clinical Cancer Research*. 2018;24(11):2594-2604. doi:10.1158/1078-0432.CCR-17-1875
74. Wang Y, Jiang T, Qin Z et al. HER2 exon 20 insertions in non-small-cell lung cancer are sensitive to the irreversible pan-HER receptor tyrosine kinase inhibitor pyrotinib. *Annals of Oncology*. 2019;30(3):447-455.
75. Li BT, Smit EF, Goto Y, et al. Trastuzumab Deruxtecan in HER2-Mutant Non-Small-Cell Lung Cancer. *N Engl J Med*. 2022;386(3):241-251. doi:10.1056/NEJMoa2112431
76. Soda M, Choi YL, Enomoto M, et al. Identification of the transforming EML4-ALK fusion gene in non-small-cell lung cancer. *Nature*. 2007;448(7153):561-566. doi:10.1038/nature05945
77. Kwak EL, Bang YJ, Camidge DR, et al. Anaplastic Lymphoma Kinase Inhibition in Non-Small-Cell Lung Cancer. *New England Journal of Medicine*. 2010;363(18):1693-1703. doi:10.1056/NEJMoa1006448
78. Shaw AT, Yeap BY, Mino-Kenudson M, et al. Clinical features and outcome of patients with non-small-cell lung cancer who harbor EML4-ALK. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology*. 2009;27(26):4247-4253. doi:10.1200/JCO.2009.22.6993
79. Paik JH, Choe G, Kim H, et al. Screening of Anaplastic Lymphoma Kinase Rearrangement by Immunohistochemistry in Non-small Cell Lung Cancer: Correlation with Fluorescence In Situ Hybridization. *Journal of Thoracic Oncology*. 2011;6(3):466-472. doi:10.1097/JTO.0b013e31820b82e8
80. Marchetti A, Barberis M, Papotti M, et al. ALK rearrangement testing by FISH analysis in non-small-cell lung cancer patients: results of the first italian external quality assurance scheme. *Journal of thoracic oncology : official publication of the International Association for the Study of Lung Cancer*. 2014;9(10):1470-1476. doi:10.1097/JTO.0000000000000280
81. Wynes MW, Sholl LM, Dietel M, et al. An international interpretation study using the ALK IHC antibody D5F3 and a sensitive detection kit demonstrates high concordance between ALK IHC and ALK FISH and between evaluators. *Journal of thoracic oncology : official publication of the International Association for the Study of Lung Cancer*. 2014;9(5):631-638. doi:10.1097/JTO.0000000000000115
82. Shaw AT, Ou SHI, Bang YJ, et al. Crizotinib in ROS1-rearranged non-small-cell lung cancer. *The New England journal of medicine*. 2014;371(21):1963-1971. doi:10.1056/NEJMoa1406766
83. Sholl LM, Sun H, Butaney M, et al. ROS1 immunohistochemistry for detection of ROS1-rearranged lung adenocarcinomas. *The American journal of surgical pathology*. 2013;37(9):1441-1449. doi:10.1097/PAS.0b013e3182960fa7
84. Shan L, Lian F, Guo L, et al. Detection of ROS1 gene rearrangement in lung adenocarcinoma: comparison of IHC, FISH and real-time RT-PCR. Coppola D, ed. *PLoS one*. 2015;10(3):e0120422. doi:10.1371/journal.pone.0120422
85. Davies KD, Le AT, Sheren J, et al. Comparison of Molecular Testing Modalities for Detection of ROS1 Rearrangements in a Cohort of Positive Patient Samples. *J Thorac Oncol*. 2018;13(10):1474-1482. doi:10.1016/j.jtho.2018.05.041
86. Clavé S, Rodon N, Pijuan L, et al. Next-generation Sequencing for ALK and ROS1 Rearrangement Detection in Patients With Non-small-cell Lung Cancer: Implications of FISH-positive Patterns. *Clin Lung Cancer*. 2019;20(4):e421-e429. doi:10.1016/j.clcc.2019.02.008
87. Wang R, Hu H, Pan Y, et al. RET fusions define a unique molecular and clinicopathologic subtype of non-small-cell lung cancer. *Journal of Clinical Oncology*. 2012;30(35):4352-4359. doi:10.1200/JCO.2012.44.1477
88. Oxnard G, Subbiah V, Park K, et al. OA12.07 Clinical Activity of LOXO-292, a Highly Selective RET Inhibitor, in Patients with RET Fusion+ Non-Small Cell Lung Cancer. *Journal of Thoracic Oncology*. 2018;13(10):S349-S350. doi:10.1016/j.jtho.2018.08.304
89. Drilon A, Oxnard G, Wirth L, et al. PL02.08 Registrational Results of LIBRETTO-001: A Phase 1/2 Trial of LOXO-292 in Patients with RET Fusion-Positive Lung Cancers. *Journal of Thoracic Oncology*. 2019;14(10):S6-S7. doi:10.1016/j.jtho.2019.08.059
90. Gainor JF, Lee DH, Curigliano G, et al. Clinical activity and tolerability of BLU-667, a highly potent and selective RET inhibitor, in patients (pts) with advanced RET-fusion+ non-small cell lung cancer (NSCLC). *Journal of Clinical Oncology*. 2019;37(15_suppl):9008-9008. doi:10.1200/jco.2019.37.15_suppl.9008
91. Nakagawara A. Trk receptor tyrosine kinases: A bridge between cancer and neural development. *Cancer Letters*. 2001;169(2):107-114. doi:10.1016/S0304-3835(01)00530-4

92. Vaishnavi A, Capelletti M, Le AT, et al. Oncogenic and drug-sensitive NTRK1 rearrangements in lung cancer. *Nature Medicine*. 2013;19(11):1469-1472. doi:10.1038/nm.3352
93. Farago A, Kummar S, Ibabekci S, et al. P1.13-40 Rapid, Robust and Durable Responses to Larotrectinib in Patients with TRK Fusion Non-Small Cell Lung Cancer. *Journal of Thoracic Oncology*. 2018;13(10):S597-S598. doi:10.1016/j.jtho.2018.08.897
94. Drilon A, Nagasubramanian R, Blake JF, et al. A next-generation TRK kinase inhibitor overcomes acquired resistance to prior trk kinase inhibition in patients with TRK fusion-positive solid tumors. *Cancer Discovery*. 2017;7(9):963-972. doi:10.1158/2159-8290.CD-17-0507
95. Demetri, G.D.; Paz-Ares, L.; Farago, A.F.; Liu, S.V.; Chawla, S.P.; Tosi, D.; Kim, E.S.; Blakely, C.; Krauss, J.C.; Sigal D; et al. Demetri, G.D.; Paz-Ares, L.; Farago, A.F.; Liu, S.V.; Chawla, S.P.; Tosi, D.; Kim, E.S.; Blakely, C.; Krauss, J.C.; Sigal, D.; et al. Efficacy and safety of entrectinib in patients with NTRK fusion-positive (NTRK-fp) tumors: Pooled analysis of STARTRK-2, . *Annals of Oncology*. 2018;29:viii713.
96. 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*. Published online January 23, 2023:S0923-7534(22)04781-0. doi:10.1016/j.annonc.2022.12.009
97. Garon EB, Rizvi NA, Hui R, et al. Pembrolizumab for the treatment of non-small-cell lung cancer. *The New England journal of medicine*. 2015;372(21):2018-2028. doi:10.1056/NEJMoa1501824
98. Herbst RS, Baas P, Kim DW, et al. Pembrolizumab versus docetaxel for previously treated, PD-L1-positive, advanced non-small-cell lung cancer (KEYNOTE-010): a randomised controlled trial. *The Lancet*. 2016;387(10027):1540-1550. doi:10.1016/S0140-6736(15)01281-7
99. Reck M, Rodríguez-Abreu D, Robinson AG, et al. Pembrolizumab versus Chemotherapy for PD-L1-Positive Non-Small-Cell Lung Cancer. *The New England journal of medicine*. 2016;375(19):1823-1833. doi:10.1056/NEJMoa1606774
100. Marchetti A, Barberis M, Franco R, et al. Multicenter Comparison of 22C3 PharmDx (Agilent) and SP263 (Ventana) Assays to Test PD-L1 Expression for NSCLC Patients to Be Treated with Immune Checkpoint Inhibitors. *Journal of thoracic oncology : official publication of the International Association for the Study of Lung Cancer*. 2017;12(11):1654-1663. doi:10.1016/j.jtho.2017.07.031
101. Kerr KM, Dafni U, Schulze K, et al. Prevalence and clinical association of gene mutations through multiplex mutation testing in patients with NSCLC: results from the ETOP Lungscape Project. *Annals of Oncology*. 2018;29(1):200-208. doi:10.1093/annonc/mdx629
102. Farjah F, Flum DR, Varghese TK, Symons RG, Wood DE. Surgeon specialty and long-term survival after pulmonary resection for lung cancer. *The Annals of thoracic surgery*. 2009;87(4):995-1004; discussion 1005-6. doi:10.1016/j.athoracsur.2008.12.030
103. Altorki N, Wang X, Kozono D, et al. Lobar or Sublobar Resection for Peripheral Stage IA Non-Small-Cell Lung Cancer. *N Engl J Med*. 2023;388(6):489-498. doi:10.1056/NEJMoa2212083
104. Saji H, Okada M, Tsuboi M, et al. Segmentectomy versus lobectomy in small-sized peripheral non-small-cell lung cancer (JCOG0802/WJOG4607L): a multicentre, open-label, phase 3, randomised, controlled, non-inferiority trial. *Lancet*. 2022;399(10335):1607-1617. doi:10.1016/S0140-6736(21)02333-3
105. De Leyn P, Dooms C, Kuzdzal J, et al. Revised ESTS guidelines for preoperative mediastinal lymph node staging for non-small-cell lung cancer. *European journal of cardio-thoracic surgery : official journal of the European Association for Cardio-thoracic Surgery*. 2014;45(5):787-798. doi:10.1093/ejcts/ezu028
106. Sugi K, Kaneda Y, Esato K. Video-assisted thoracoscopic lobectomy achieves a satisfactory long-term prognosis in patients with clinical stage IA lung cancer. *World journal of surgery*. 2000;24(1):27-30; discussion 30-1.
107. Bendixen M, Jørgensen OD, Kronborg C, Andersen C, Licht PB. Postoperative pain and quality of life after lobectomy via video-assisted thoracoscopic surgery or anterolateral thoracotomy for early stage lung cancer: a randomised controlled trial. *The Lancet Oncology*. 2016;17(6):836-844. doi:10.1016/S1470-2045(16)00173-X
108. Howington JA, Blum MG, Chang AC, Balekian AA, Murthy SC. Treatment of stage I and II non-small cell lung cancer: Diagnosis and management of lung cancer, 3rd ed: American College of Chest Physicians evidence-based clinical practice guidelines. *Chest*. 2013;143(5 Suppl):e278S-e313S. doi:10.1378/chest.12-2359

109. Baumann P, Nyman J, Hoyer M, et al. Outcome in a prospective phase II trial of medically inoperable stage I non-small-cell lung cancer patients treated with stereotactic body radiotherapy. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology*. 2009;27(20):3290-3296. doi:10.1200/JCO.2008.21.5681
110. Lagerwaard FJ, Haasbeek CJA, Smit EF, Slotman BJ, Senan S. Outcomes of Risk-Adapted Fractionated Stereotactic Radiotherapy for Stage I Non-Small-Cell Lung Cancer. *International Journal of Radiation Oncology*Biophysics*. 2008;70(3):685-692. doi:10.1016/j.ijrobp.2007.10.053
111. Ricardi U, Filippi AR, Guarneri A, et al. Stereotactic body radiation therapy for early stage non-small cell lung cancer: Results of a prospective trial. *Lung Cancer*. 2010;68(1):72-77. doi:10.1016/j.lungcan.2009.05.007
112. Port JL, Parashar B, Osakwe N, et al. A propensity-matched analysis of wedge resection and stereotactic body radiotherapy for early stage lung cancer. *The Annals of thoracic surgery*. 2014;98(4):1152-1159. doi:10.1016/j.athoracsur.2014.04.128
113. Li M, Yang X, Chen Y, et al. Stereotactic body radiotherapy or stereotactic ablative radiotherapy versus surgery for patients with T1-3N0M0 non-small cell lung cancer: a systematic review and meta-analysis. *OncoTargets and Therapy*. 2017;Volume 10:2885-2892. doi:10.2147/OTT.S138701
114. Pöttgen C, Eberhardt W, Stamatis G, Stuschke M. Definitive radiochemotherapy & versus & surgery within multimodality treatment in stage III non-small cell lung cancer (NSCLC) - a cumulative meta-analysis of the randomized evidence. *Oncotarget*. 2017;8(25):41670-41678. doi:10.18632/oncotarget.16471
115. Aupérin A, Le Péchoux C, Rolland E, et al. Meta-analysis of concomitant versus sequential radiochemotherapy in locally advanced non-small-cell lung cancer. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology*. 2010;28(13):2181-2190. doi:10.1200/JCO.2009.26.2543
116. Richard PJ, Rengan R. Oligometastatic non-small-cell lung cancer: current treatment strategies. *Lung Cancer (Auckland, NZ)*. 2016;7:129-140. doi:10.2147/LCTT.S101639
117. Lanuti M. Surgical Management of Oligometastatic Non-Small Cell Lung Cancer. *Thoracic Surgery Clinics*. 2016;26(3):287-294. doi:10.1016/j.thorsurg.2016.04.002
118. Pisters KMW, Evans WK, Azzoli CG, et al. Cancer Care Ontario and American Society of Clinical Oncology adjuvant chemotherapy and adjuvant radiation therapy for stages I-IIIa resectable non small-cell lung cancer guideline. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology*. 2007;25(34):5506-5518. doi:10.1200/JCO.2007.14.1226
119. Winton T, Livingston R, Johnson D, et al. Vinorelbine plus Cisplatin vs. Observation in Resected Non-Small-Cell Lung Cancer. *New England Journal of Medicine*. 2005;352(25):2589-2597. doi:10.1056/NEJMoa043623
120. Douillard JY, Rosell R, De Lena M, et al. Adjuvant vinorelbine plus cisplatin versus observation in patients with completely resected stage IB-IIIa non-small-cell lung cancer (Adjuvant Navelbine International Trialist Association [ANITA]): a randomised controlled trial. *The Lancet Oncology*. 2006;7(9):719-727. doi:10.1016/S1470-2045(06)70804-X
121. Wakelee HA, Dahlberg SE, Keller SM, et al. E1505: Adjuvant chemotherapy +/- bevacizumab for early stage NSCLC—Outcomes based on chemotherapy subsets. *Journal of Clinical Oncology*. 2016;34(15_suppl):8507-8507. doi:10.1200/JCO.2016.34.15_suppl.8507
122. Felip E, Altorki N, Zhou C, et al. Adjuvant atezolizumab after adjuvant chemotherapy in resected stage IB-IIIa non-small-cell lung cancer (IMpower010): a randomised, multicentre, open-label, phase 3 trial. *Lancet*. 2021;398(10308):1344-1357. doi:10.1016/S0140-6736(21)02098-5
123. Wu YL, Tsuboi M, He J, et al. Osimertinib in Resected EGFR-Mutated Non-Small-Cell Lung Cancer. *N Engl J Med*. 2020;383(18):1711-1723. doi:10.1056/NEJMoa2027071
124. Herbst RS, Wu YL, John T, et al. Adjuvant Osimertinib for Resected EGFR-Mutated Stage IB-IIIa Non-Small-Cell Lung Cancer: Updated Results From the Phase III Randomized ADAURA Trial. *JCO*. 2023;41(10):1830-1840. doi:10.1200/JCO.22.02186
125. Postoperative radiotherapy in non-small-cell lung cancer: systematic review and meta-analysis of individual patient data from nine randomised controlled trials. PORT Meta-analysis Trialists Group. *Lancet (London, England)*. 1998;352(9124):257-263.
126. Komaki R, Roth JA, Walsh GL, et al. Outcome predictors for 143 patients with superior sulcus tumors treated by multidisciplinary approach at the University of Texas M. D. Anderson Cancer Center. *International journal of radiation oncology, biology, physics*. 2000;48(2):347-354.

127. Kappers I, Belderbos JSA, Burgers JA, van Zandwijk N, Groen HJM, Klomp HM. Non-small cell lung carcinoma of the superior sulcus: favourable outcomes of combined modality treatment in carefully selected patients. *Lung cancer (Amsterdam, Netherlands)*. 2008;59(3):385-390. doi:10.1016/j.lungcan.2007.08.028
128. Rusch VW, Giroux DJ, Kraut MJ, et al. Induction chemoradiation and surgical resection for superior sulcus non-small-cell lung carcinomas: long-term results of Southwest Oncology Group Trial 9416 (Intergroup Trial 0160). *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology*. 2007;25(3):313-318. doi:10.1200/JCO.2006.08.2826
129. Furuse K, Fukuoka M, Kawahara M, et al. Phase III Study of Concurrent Versus Sequential Thoracic Radiotherapy in Combination With Mitomycin, Vindesine, and Cisplatin in Unresectable Stage III Non-Small-Cell Lung Cancer. *Journal of Clinical Oncology*. 1999;17(9):2692-2692. doi:10.1200/JCO.1999.17.9.2692
130. Curran WJ, Paulus R, Langer CJ, et al. Sequential vs. concurrent chemoradiation for stage III non-small cell lung cancer: randomized phase III trial RTOG 9410. *Journal of the National Cancer Institute*. 2011;103(19):1452-1460. doi:10.1093/jnci/djr325
131. Fournel P, Robinet G, Thomas P, et al. Randomized Phase III Trial of Sequential Chemoradiotherapy Compared With Concurrent Chemoradiotherapy in Locally Advanced Non-Small-Cell Lung Cancer: Groupe Lyon-Saint-Etienne d'Oncologie Thoracique-Groupe Français de Pneumo-Cancérologie NPC 95-01 Study. *Journal of Clinical Oncology*. 2005;23(25):5910-5917. doi:10.1200/JCO.2005.03.070
132. Huber RM, Flentje M, Schmidt M, et al. Simultaneous Chemoradiotherapy Compared With Radiotherapy Alone After Induction Chemotherapy in Inoperable Stage IIIA or IIIB Non-Small-Cell Lung Cancer: Study CTRT99/97 by the Bronchial Carcinoma Therapy Group. *Journal of Clinical Oncology*. 2006;24(27):4397-4404. doi:10.1200/JCO.2005.05.4163
133. Dillman RO, Seagren SL, Probert KJ, et al. A Randomized Trial of Induction Chemotherapy plus High-Dose Radiation versus Radiation Alone in Stage III Non-Small-Cell Lung Cancer. *New England Journal of Medicine*. 1990;323(14):940-945. doi:10.1056/NEJM199010043231403
134. Le Chevalier T, Arriagada R, Quoix E, et al. Radiotherapy alone versus combined chemotherapy and radiotherapy in nonresectable non-small-cell lung cancer: first analysis of a randomized trial in 353 patients. *Journal of the National Cancer Institute*. 1991;83(6):417-423.
135. Antonia SJ, Villegas A, Daniel D, et al. Durvalumab after Chemoradiotherapy in Stage III Non-Small-Cell Lung Cancer. *New England Journal of Medicine*. 2017;377(20):1919-1929. doi:10.1056/NEJMoa1709937
136. Antonia SJ, Villegas A, Daniel D, et al. Overall Survival with Durvalumab after Chemoradiotherapy in Stage III NSCLC. *The New England journal of medicine*. 2018;379(24):2342-2350. doi:10.1056/NEJMoa1809697
137. Gray JE, Villegas A, Daniel D, et al. Three-Year Overall Survival with Durvalumab after Chemoradiotherapy in Stage III NSCLC-Update from PACIFIC. *J Thorac Oncol*. 2020;15(2):288-293. doi:10.1016/j.jtho.2019.10.002
138. Faivre-Finn C, Vicente D, Kurata T, et al. Four-Year Survival With Durvalumab After Chemoradiotherapy in Stage III NSCLC-an Update From the PACIFIC Trial. *J Thorac Oncol*. 2021;16(5):860-867. doi:10.1016/j.jtho.2020.12.015
139. Spigel DR, Faivre-Finn C, Gray JE, et al. Five-Year Survival Outcomes From the PACIFIC Trial: Durvalumab After Chemoradiotherapy in Stage III Non-Small-Cell Lung Cancer. *Journal of Clinical Oncology*. Published online February 2, 2022. doi:10.1200/JCO.21.01308
140. Suh JH, Johnson A, Albacker L, et al. Comprehensive Genomic Profiling Facilitates Implementation of the National Comprehensive Cancer Network Guidelines for Lung Cancer Biomarker Testing and Identifies Patients Who May Benefit From Enrollment in Mechanism-Driven Clinical Trials. *The oncologist*. 2016;21(6):684-691. doi:10.1634/theoncologist.2016-0030
141. Mok TS, Wu YL, Thongprasert S, et al. Gefitinib or carboplatin-paclitaxel in pulmonary adenocarcinoma. *N Engl J Med*. 2009;361(10):947-957. doi:10.1056/NEJMoa0810699
142. Han JY, Park K, Kim SW, et al. First-SIGNAL: First-Line Single-Agent Iressa Versus Gemcitabine and Cisplatin Trial in Never-Smokers With Adenocarcinoma of the Lung. *Journal of Clinical Oncology*. 2012;30(10):1122-1128. doi:10.1200/JCO.2011.36.8456
143. Mitsudomi T, Morita S, Yatabe Y, et al. Gefitinib versus cisplatin plus docetaxel in patients with non-small-cell lung cancer harbouring mutations of the epidermal growth factor receptor (WJTOG3405): an open label, randomised phase 3 trial. *Lancet Oncol*. 2010;11(2):121-128. doi:10.1016/S1470-2045(09)70364-X

144. Maemondo M, Inoue A, Kobayashi K, et al. Gefitinib or Chemotherapy for Non-Small-Cell Lung Cancer with Mutated EGFR. *New England Journal of Medicine*. 2010;362(25):2380-2388. doi:10.1056/NEJMoa0909530
145. Zhou C, Wu YL, Chen G, et al. Erlotinib versus chemotherapy as first-line treatment for patients with advanced EGFR mutation-positive non-small-cell lung cancer (OPTIMAL, CTONG-0802): a multicentre, open-label, randomised, phase 3 study. *Lancet Oncol*. 2011;12(8):735-742. doi:10.1016/S1470-2045(11)70184-X
146. Rosell R, Carcereny E, Gervais R, et al. Erlotinib versus standard chemotherapy as first-line treatment for European patients with advanced EGFR mutation-positive non-small-cell lung cancer (EURTAC): a multicentre, open-label, randomised phase 3 trial. *Lancet Oncol*. 2012;13(3):239-246. doi:10.1016/S1470-2045(11)70393-X
147. Sequist L V., Yang JCH, Yamamoto N, et al. Phase III Study of Afatinib or Cisplatin Plus Pemetrexed in Patients With Metastatic Lung Adenocarcinoma With EGFR Mutations. *Journal of Clinical Oncology*. 2013;31(27):3327-3334. doi:10.1200/JCO.2012.44.2806
148. Yang JCH, Wu YL, Schuler M, et al. Afatinib versus cisplatin-based chemotherapy for EGFR mutation-positive lung adenocarcinoma (LUX-Lung 3 and LUX-Lung 6): analysis of overall survival data from two randomised, phase 3 trials. *Lancet Oncol*. 2015;16(2):141-151. doi:10.1016/S1470-2045(14)71173-8
149. Wu YL, Zhou C, Hu CP, et al. Afatinib versus cisplatin plus gemcitabine for first-line treatment of Asian patients with advanced non-small-cell lung cancer harbouring EGFR mutations (LUX-Lung 6): an open-label, randomised phase 3 trial. *Lancet Oncol*. 2014;15(2):213-222. doi:10.1016/S1470-2045(13)70604-1
150. Soria JC, Ohe Y, Vansteenkiste J, et al. Osimertinib in Untreated EGFR-Mutated Advanced Non-Small-Cell Lung Cancer. *N Engl J Med*. 2018;378(2):113-125. doi:10.1056/NEJMoa1713137
151. Soria JC, Ohe Y, Vansteenkiste J, et al. Osimertinib in untreated EGFR-Mutated advanced non-small-cell lung cancer. *New England Journal of Medicine*. 2018;378(2):113-125. doi:10.1056/NEJMoa1713137
152. Planchard D, Boyer MJ, Lee JS, et al. Postprogression outcomes for osimertinib versus standard-of-care EGFR-TKI in patients with previously untreated EGFR-mutated advanced non-small cell lung cancer. *Clinical Cancer Research*. 2019;25(7):2058-2063. doi:10.1158/1078-0432.CCR-18-3325
153. Ramalingam SS, Vansteenkiste J, Planchard D, et al. Overall Survival with Osimertinib in Untreated, EGFR-Mutated Advanced NSCLC. *New England Journal of Medicine*. 2020;382(1):41-50. doi:10.1056/NEJMoa1913662
154. Yang JCH, Sequist L V, Geater SL, et al. Clinical activity of afatinib in patients with advanced non-small-cell lung cancer harbouring uncommon EGFR mutations: a combined post-hoc analysis of LUX-Lung 2, LUX-Lung 3, and LUX-Lung 6. *The Lancet Oncology*. 2015;16(7):830-838. doi:10.1016/S1470-2045(15)00026-1
155. De Pas T, Toffalorio F, Manzotti M, et al. Activity of Epidermal Growth Factor Receptor-Tyrosine Kinase Inhibitors in Patients with Non-small Cell Lung Cancer Harboring Rare Epidermal Growth Factor Receptor Mutations. *Journal of Thoracic Oncology*. 2011;6(11):1895-1901. doi:10.1097/JTO.0b013e318227e8c6
156. Wu JY, Yu CJ, Chang YC, Yang CH, Shih JY, Yang PC. Effectiveness of tyrosine kinase inhibitors on "uncommon" epidermal growth factor receptor mutations of unknown clinical significance in non-small cell lung cancer. *Clinical cancer research : an official journal of the American Association for Cancer Research*. 2011;17(11):3812-3821. doi:10.1158/1078-0432.CCR-10-3408
157. Cho JH, Lim SH, An HJ, et al. Osimertinib for Patients With Non-Small-Cell Lung Cancer Harboring Uncommon EGFR Mutations: A Multicenter, Open-Label, Phase II Trial (KCSG-LU15-09). *J Clin Oncol*. 2020;38(5):488-495. doi:10.1200/JCO.19.00931
158. Mok TS, Wu YL, Ahn MJ, et al. Osimertinib or Platinum-Pemetrexed in EGFR T790M-Positive Lung Cancer. *New England Journal of Medicine*. 2017;376(7):629-640. doi:10.1056/NEJMoa1612674
159. EMA Rybrevant - Summary of Product Characteristics. https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/rybrevant-epar-product-information_en.pdf.
160. FDA Prescribing Information - RYBREVANT (amivantamab-vmjw) injection, for intravenous use. https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2021/761210s000lbl.pdf
161. Solomon BJ, Mok T, Kim DW, et al. First-line crizotinib versus chemotherapy in ALK-positive lung cancer. *The New England journal of medicine*. 2014;371(23):2167-2177. doi:10.1056/NEJMoa1408440

162. Hida T, Nokihara H, Kondo M, et al. Alectinib versus crizotinib in patients with ALK-positive non-small-cell lung cancer (J-ALEX): an open-label, randomised phase 3 trial. *Lancet (London, England)*. 2017;390(10089):29-39. doi:10.1016/S0140-6736(17)30565-2
163. Peters S, Camidge DR, Shaw AT, et al. Alectinib versus Crizotinib in Untreated ALK-Positive Non-Small-Cell Lung Cancer. *The New England journal of medicine*. 2017;377(9):829-838. doi:10.1056/NEJMoa1704795
164. Camidge DR, Kim HR, Ahn MJ, et al. Brigatinib versus Crizotinib in ALK-Positive Non-Small-Cell Lung Cancer. *N Engl J Med*. 2018;379(21):2027-2039. doi:10.1056/NEJMoa1810171
165. Shaw AT, Kim TM, Crinò L, et al. Ceritinib versus chemotherapy in patients with ALK-rearranged non-small-cell lung cancer previously given chemotherapy and crizotinib (ASCEND-5): a randomised, controlled, open-label, phase 3 trial. *The Lancet Oncology*. 2017;18(7):874-886. doi:10.1016/S1470-2045(17)30339-X
166. Novello S, Mazières J, Oh JJ, et al. Alectinib versus chemotherapy in crizotinib-pretreated anaplastic lymphoma kinase (ALK)-positive non-small-cell lung cancer: results from the phase III ALUR study. *Annals of oncology : official journal of the European Society for Medical Oncology*. 2018;29(6):1409-1416. doi:10.1093/annonc/mdy121
167. Shaw AT, Felip E, Bauer TM, et al. Lorlatinib in non-small-cell lung cancer with ALK or ROS1 rearrangement: an international, multicentre, open-label, single-arm first-in-man phase 1 trial. *Lancet Oncol*. 2017;18(12):1590-1599. doi:10.1016/S1470-2045(17)30680-0
168. Felip E, Shaw AT, Bearz A, et al. Intracranial and extracranial efficacy of lorlatinib in patients with ALK-positive non-small-cell lung cancer previously treated with second-generation ALK TKIs. *Ann Oncol*. 2021;32(5):620-630. doi:10.1016/j.annonc.2021.02.012
169. Mazières J, Zalcman G, Crinò L, et al. Crizotinib therapy for advanced lung adenocarcinoma and a ROS1 rearrangement: results from the EUROS1 cohort. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology*. 2015;33(9):992-999. doi:10.1200/JCO.2014.58.3302
170. Drilon A, Siena S, Ou SHI, et al. Safety and Antitumor Activity of the Multitargeted Pan-TRK, ROS1, and ALK Inhibitor Entrectinib: Combined Results from Two Phase I Trials (ALKA-372-001 and STARTRK-1). *Cancer Discov*. 2017;7(4):400-409. doi:10.1158/2159-8290.CD-16-1237
171. Drilon A, Siena S, Dziadziuszko R, et al. Entrectinib in ROS1 fusion-positive non-small-cell lung cancer: integrated analysis of three phase 1-2 trials. *Lancet Oncol*. 2020;21(2):261-270. doi:10.1016/S1470-2045(19)30690-4
172. Dziadziuszko R, Krebs MG, De Braud F, et al. Updated Integrated Analysis of the Efficacy and Safety of Entrectinib in Locally Advanced or Metastatic ROS1 Fusion-Positive Non-Small-Cell Lung Cancer. *J Clin Oncol*. 2021;39(11):1253-1263. doi:10.1200/JCO.20.03025
173. Desai AV, Robinson GW, Gauvain K, et al. Entrectinib in children and young adults with solid or primary CNS tumors harboring NTRK, ROS1, or ALK aberrations (STARTRK-NG). *Neuro Oncol*. 2022;24(10):1776-1789. doi:10.1093/neuonc/noac087
174. Drilon A, Laetsch TW, Kummar S, et al. Efficacy of Larotrectinib in TRK Fusion-Positive Cancers in Adults and Children. *N Engl J Med*. 2018;378(8):731-739. doi:10.1056/NEJMoa1714448
175. Hong DS, DuBois SG, Kummar S, et al. Larotrectinib in patients with TRK fusion-positive solid tumours: a pooled analysis of three phase 1/2 clinical trials. *Lancet Oncol*. 2020;21(4):531-540. doi:10.1016/S1470-2045(19)30856-3
176. Drilon A, Oxnard GR, Tan DSW, et al. Efficacy of Selpercatinib in RET Fusion-Positive Non-Small-Cell Lung Cancer. *N Engl J Med*. 2020;383(9):813-824. doi:10.1056/NEJMoa2005653
177. Griesinger F, Curigliano G, Thomas M, et al. Safety and efficacy of pralsetinib in RET fusion-positive non-small-cell lung cancer including as first-line therapy: update from the ARROW trial. *Ann Oncol*. 2022;33(11):1168-1178. doi:10.1016/j.annonc.2022.08.002
178. Mosele F, Remon J, Mateo J, et al. Recommendations for the use of next-generation sequencing (NGS) for patients with metastatic cancers: a report from the ESMO Precision Medicine Working Group. *Ann Oncol*. 2020;31(11):1491-1505. doi:10.1016/j.annonc.2020.07.014
179. Wolf J, Seto T, Han JY, et al. Capmatinib in MET Exon 14-Mutated or MET-Amplified Non-Small-Cell Lung Cancer. *N Engl J Med*. 2020;383(10):944-957. doi:10.1056/NEJMoa2002787

180. Paik PK, Felip E, Veillon R, et al. Tepotinib in Non-Small-Cell Lung Cancer with MET Exon 14 Skipping Mutations. *N Engl J Med*. 2020;383(10):931-943. doi:10.1056/NEJMoa2004407
181. Gogishvili M, Melkadze T, Makharadze T, et al. Cemiplimab plus chemotherapy versus chemotherapy alone in non-small cell lung cancer: a randomized, controlled, double-blind phase 3 trial. *Nat Med*. 2022;28(11):2374-2380. doi:10.1038/s41591-022-01977-y
182. Reck M, Rodríguez-Abreu D, Robinson AG, et al. Five-Year Outcomes With Pembrolizumab Versus Chemotherapy for Metastatic Non-Small-Cell Lung Cancer With PD-L1 Tumor Proportion Score \geq 50. *J Clin Oncol*. 2021;39(21):2339-2349. doi:10.1200/JCO.21.00174
183. Jassem J, de Marinis F, Giaccone G, et al. Updated Overall Survival Analysis From IMpower110: Atezolizumab Versus Platinum-Based Chemotherapy in Treatment-Naive Programmed Death-Ligand 1-Selected NSCLC. *J Thorac Oncol*. 2021;16(11):1872-1882. doi:10.1016/j.jtho.2021.06.019
184. Garassino MC, Gadgeel S, Speranza G, et al. Pembrolizumab Plus Pemetrexed and Platinum in Nonsquamous Non-Small-Cell Lung Cancer: 5-Year Outcomes From the Phase 3 KEYNOTE-189 Study. *J Clin Oncol*. 2023;41(11):1992-1998. doi:10.1200/JCO.22.01989
185. Novello S, Kowalski DM, Luft A, et al. Pembrolizumab Plus Chemotherapy in Squamous Non-Small-Cell Lung Cancer: 5-Year Update of the Phase III KEYNOTE-407 Study. *J Clin Oncol*. 2023;41(11):1999-2006. doi:10.1200/JCO.22.01990
186. Paz-Ares LG, Ciuleanu TE, Cobo M, et al. First-Line Nivolumab Plus Ipilimumab With Chemotherapy Versus Chemotherapy Alone for Metastatic NSCLC in CheckMate 9LA: 3-Year Clinical Update and Outcomes in Patients With Brain Metastases or Select Somatic Mutations. *Journal of Thoracic Oncology*. 2023;18(2):204-222. doi:10.1016/j.jtho.2022.10.014
187. Scagliotti GV, Parikh P, von Pawel J, et al. Phase III study comparing cisplatin plus gemcitabine with cisplatin plus pemetrexed in chemotherapy-naïve patients with advanced-stage non-small-cell lung cancer. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology*. 2008;26(21):3543-3551. doi:10.1200/JCO.2007.15.0375
188. Ciuleanu T, Brodowicz T, Zielinski C, et al. Maintenance pemetrexed plus best supportive care versus placebo plus best supportive care for non-small-cell lung cancer: a randomised, double-blind, phase 3 study. *The Lancet*. 2009;374(9699):1432-1440. doi:10.1016/S0140-6736(09)61497-5
189. Paz-Ares L, de Marinis F, Dediu M, et al. Maintenance therapy with pemetrexed plus best supportive care versus placebo plus best supportive care after induction therapy with pemetrexed plus cisplatin for advanced non-squamous non-small-cell lung cancer (PARAMOUNT): a double-blind, phase 3, randomised controlled trial. *The Lancet Oncology*. 2012;13(3):247-255. doi:10.1016/S1470-2045(12)70063-3
190. Paz-Ares LG, de Marinis F, Dediu M, et al. PARAMOUNT: Final overall survival results of the phase III study of maintenance pemetrexed versus placebo immediately after induction treatment with pemetrexed plus cisplatin for advanced nonsquamous non-small-cell lung cancer. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology*. 2013;31(23):2895-2902. doi:10.1200/JCO.2012.47.1102
191. Brahmer J, Reckamp KL, Baas P, et al. Nivolumab versus Docetaxel in Advanced Squamous-Cell Non-Small-Cell Lung Cancer. *The New England journal of medicine*. 2015;373(2):123-135. doi:10.1056/NEJMoa1504627
192. Borghaei H, Paz-Ares L, Horn L, et al. Nivolumab versus Docetaxel in Advanced Nonsquamous Non-Small-Cell Lung Cancer. *N Engl J Med*. 2015;373(17):1627-1639. doi:10.1056/NEJMoa1507643
193. Herbst RS, Baas P, Kim DW, et al. Pembrolizumab versus docetaxel for previously treated, PD-L1-positive, advanced non-small-cell lung cancer (KEYNOTE-010): a randomised controlled trial. *Lancet*. 2016;387(10027):1540-1550. doi:10.1016/S0140-6736(15)01281-7
194. Rittmeyer A, Barlesi F, Waterkamp D, et al. Atezolizumab versus docetaxel in patients with previously treated non-small-cell lung cancer (OAK): a phase 3, open-label, multicentre randomised controlled trial. *Lancet*. 2017;389(10066):255-265. doi:10.1016/S0140-6736(16)32517-X
195. Reck M, Kaiser R, Mellemaard A, et al. Docetaxel plus nintedanib versus docetaxel plus placebo in patients with previously treated non-small-cell lung cancer (LUME-Lung 1): a phase 3, double-blind, randomised controlled trial. *The Lancet Oncology*. 2014;15(2):143-155. doi:10.1016/S1470-2045(13)70586-2

196. Koletsis EN, Prokakis C, Karanikolas M, Apostolakis E, Dougenis D. Current role of surgery in small cell lung carcinoma. *Journal of cardiothoracic surgery*. 2009;4(1):30. doi:10.1186/1749-8090-4-30
197. Pignon JP, Arriagada R, Ihde DC, et al. A meta-analysis of thoracic radiotherapy for small-cell lung cancer. *The New England journal of medicine*. 1992;327(23):1618-1624. doi:10.1056/NEJM199212033272302
198. Warde P, Payne D. Does thoracic irradiation improve survival and local control in limited-stage small-cell carcinoma of the lung? A meta-analysis. *Journal of Clinical Oncology*. 1992;10(6):890-895. doi:10.1200/JCO.1992.10.6.890
199. Perry MC, Eaton WL, Propert KJ, et al. Chemotherapy with or without radiation therapy in limited small-cell carcinoma of the lung. *The New England journal of medicine*. 1987;316(15):912-918. doi:10.1056/NEJM198704093161504
200. Perry MC, Herndon JE, Eaton WL, Green MR. Thoracic radiation therapy added to chemotherapy for small-cell lung cancer: an update of Cancer and Leukemia Group B Study 8083. *Journal of Clinical Oncology*. 1998;16(7):2466-2467. doi:10.1200/JCO.1998.16.7.2466
201. Work E, Nielsen OS, Bentzen SM, Fode K, Palshof T. Randomized study of initial versus late chest irradiation combined with chemotherapy in limited-stage small-cell lung cancer. Aarhus Lung Cancer Group. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology*. 1997;15(9):3030-3037. doi:10.1200/JCO.1997.15.9.3030
202. Jeremic B, Shibamoto Y, Acimovic L, Milisavljevic S. Initial versus delayed accelerated hyperfractionated radiation therapy and concurrent chemotherapy in limited small-cell lung cancer: a randomized study. *Journal of Clinical Oncology*. 1997;15(3):893-900. doi:10.1200/JCO.1997.15.3.893
203. Coy P, Hodson I, Payne DG, et al. The effect of dose of thoracic irradiation on recurrence in patients with limited stage small cell lung cancer. Initial results of a Canadian Multicenter Randomized Trial. *International journal of radiation oncology, biology, physics*. 1988;14(2):219-226.
204. Kies MS, Mira JG, Crowley JJ, et al. Multimodal therapy for limited small-cell lung cancer: a randomized study of induction combination chemotherapy with or without thoracic radiation in complete responders; and with wide-field versus reduced-field radiation in partial responders: a Southwest Oncology Group Study. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology*. 1987;5(4):592-600. doi:10.1200/JCO.1987.5.4.592
205. Lebeau B, Urban T, Bréchet JM, et al. A randomized clinical trial comparing concurrent and alternating thoracic irradiation for patients with limited small cell lung carcinoma. "Petites Cellules" Group. *Cancer*. 1999;86(8):1480-1487.
206. Bonner JA, Sloan JA, Shanahan TG, et al. Phase III comparison of twice-daily split-course irradiation versus once-daily irradiation for patients with limited stage small-cell lung carcinoma. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology*. 1999;17(9):2681-2691. doi:10.1200/JCO.1999.17.9.2681
207. Takada M, Fukuoka M, Furuse K, Ai E. Phase III study of concurrent versus sequential thoracic radiotherapy in combination with cisplatin and etoposide for limited-stage small cell lung cancer: Preliminary results of the Japan Clinical Oncology Group. *Proc Am Soc Clin Oncol*. 1996;15:1103.
208. De Ruyscher D, Pijls-Johannesma M, Vansteenkiste J, Kester A, Rutten I, Lambin P. Systematic review and meta-analysis of randomised, controlled trials of the timing of chest radiotherapy in patients with limited-stage, small-cell lung cancer. *Annals of Oncology*. 2006;17(4):543-552. doi:10.1093/annonc/mdj094
209. Turrisi AT, 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. *The New England journal of medicine*. 1999;340(4):265-271. doi:10.1056/NEJM199901283400403
210. Mauguen A, Le Pêcheux C, Saunders MI, et al. Hyperfractionated or accelerated radiotherapy in lung cancer: an individual patient data meta-analysis. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology*. 2012;30(22):2788-2797. doi:10.1200/JCO.2012.41.6677
211. Faivre-Finn C, Snee M, Ashcroft L, et al. 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. *The Lancet Oncology*. 2017;18(8):1116-1125. doi:10.1016/S1470-2045(17)30318-2
212. Le Pêcheux C, Dunant A, Senan S, et al. Standard-dose versus higher-dose prophylactic cranial irradiation (PCI) in patients with limited-stage small-cell lung cancer in complete remission after chemotherapy and thoracic radiotherapy (PCI 99-01, EORTC

- 22003-08004, RTOG 0212, and IFCT 99-01): a randomised clinical trial. *The Lancet Oncology*. 2009;10(5):467-474. doi:10.1016/S1470-2045(09)70101-9
213. Aupérin A, Arriagada R, Pignon JP, et al. Prophylactic cranial irradiation for patients with small-cell lung cancer in complete remission. Prophylactic Cranial Irradiation Overview Collaborative Group. *The New England journal of medicine*. 1999;341(7):476-484. doi:10.1056/NEJM199908123410703
214. Roth BJ, Johnson DH, Einhorn LH, et al. Randomized study of cyclophosphamide, doxorubicin, and vincristine versus etoposide and cisplatin versus alternation of these two regimens in extensive small-cell lung cancer: a phase III trial of the Southeastern Cancer Study Group. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology*. 1992;10(2):282-291. doi:10.1200/JCO.1992.10.2.282
215. Fukuoka M, Furuse K, Saijo N, et al. Randomized trial of cyclophosphamide, doxorubicin, and vincristine versus cisplatin and etoposide versus alternation of these regimens in small-cell lung cancer. *Journal of the National Cancer Institute*. 1991;83(12):855-861.
216. Horn L, Mansfield AS, Szczesna A, et al. First-Line Atezolizumab plus Chemotherapy in Extensive-Stage Small-Cell Lung Cancer. *N Engl J Med*. 2018;379(23):2220-2229. doi:10.1056/NEJMoa1809064
217. Liu SV, Reck M, Mansfield AS, et al. Updated Overall Survival and PD-L1 Subgroup Analysis of Patients With Extensive-Stage Small-Cell Lung Cancer Treated With Atezolizumab, Carboplatin, and Etoposide (IMPpower133). *J Clin Oncol*. 2021;39(6):619-630. doi:10.1200/JCO.20.01055
218. Goldman JW, Dvorkin M, Chen Y, et al. Durvalumab, with or without tremelimumab, plus platinum-etoposide versus platinum-etoposide alone in first-line treatment of extensive-stage small-cell lung cancer (CASPIAN): updated results from a randomised, controlled, open-label, phase 3 trial. *Lancet Oncol*. 2021;22(1):51-65. doi:10.1016/S1470-2045(20)30539-8
219. Paz-Ares L, Chen Y, Reinmuth N, et al. Durvalumab, with or without tremelimumab, plus platinum-etoposide in first-line treatment of extensive-stage small-cell lung cancer: 3-year overall survival update from CASPIAN. *ESMO Open*. 2022;7(2):100408. doi:10.1016/j.esmoop.2022.100408
220. Slotman B, Faivre-Finn C, Kramer G, et al. Prophylactic Cranial Irradiation in Extensive Small-Cell Lung Cancer. *New England Journal of Medicine*. 2007;357(7):664-672. doi:10.1056/NEJMoa071780
221. Cheng S, Evans WK, Stys-Norman D, Shepherd FA, Lung Cancer Disease Site Group of Cancer Care Ontario's Program in Evidence-based Care. Chemotherapy for relapsed small cell lung cancer: a systematic review and practice guideline. *Journal of thoracic oncology : official publication of the International Association for the Study of Lung Cancer*. 2007;2(4):348-354. doi:10.1097/01.JTO.0000263720.15062.51
222. Postmus PE, Berendsen HH, van Zandwijk N, Splinter TA, Burghouts JT, Bakker W. Retreatment with the induction regimen in small cell lung cancer relapsing after an initial response to short term chemotherapy. *Eur J Cancer Clin Oncol*. 1987;23(9):1409-1411. doi:10.1016/0277-5379(87)90128-3
223. von Pawel J, Schiller JH, Shepherd FA, et al. Topotecan versus cyclophosphamide, doxorubicin, and vincristine for the treatment of recurrent small-cell lung cancer. *J Clin Oncol*. 1999;17(2):658-667. doi:10.1200/JCO.1999.17.2.658
224. O'Brien MER, Ciuleanu TE, Tsekov H, et al. Phase III trial comparing supportive care alone with supportive care with oral topotecan in patients with relapsed small-cell lung cancer. *J Clin Oncol*. 2006;24(34):5441-5447. doi:10.1200/JCO.2006.06.5821
225. Eckardt JR, von Pawel J, Pujol JL, et al. Phase III study of oral compared with intravenous topotecan as second-line therapy in small-cell lung cancer. *J Clin Oncol*. 2007;25(15):2086-2092. doi:10.1200/JCO.2006.08.3998
226. von Pawel J, Jotte R, Spigel DR, et al. Randomized phase III trial of amrubicin versus topotecan as second-line treatment for patients with small-cell lung cancer. *J Clin Oncol*. 2014;32(35):4012-4019. doi:10.1200/JCO.2013.54.5392
227. *I numeri del cancro in Italia 2022*. Intermedia Editore Accessed May 10, 2023. <https://www.aiom.it/i-numeri-del-cancro-in-italia/>
228. IARC Monographs on the Identification of Carcinogenic Hazards to Humans – INTERNATIONAL AGENCY FOR RESEARCH ON CANCER. Accessed June 25, 2023. <https://monographs.iarc.who.int/>
229. Cogliano VJ, Baan R, Straif K, et al. Preventable exposures associated with human cancers. *J Natl Cancer Inst*. 2011;103(24):1827-1839. doi:10.1093/jnci/djr483

230. Giornata Mondiale senza Tabacco: il XXV convegno "Tabagismo e Servizio Sanitario Nazionale" 31/05/2023. ISS. Accessed June 25, 2023. <https://www.iss.it/-/giornata-mondiale-senza-tabacco-il-xxv-convegno-tabagismo-e-servizio-sanitario-nazionale-31/05/2023>
231. WHO report on the global tobacco epidemic 2021: addressing new and emerging products. Accessed June 25, 2023. <https://www.who.int/publications-detail-redirect/9789240032095>
232. Hill W, Lim EL, Weeden CE, et al. Lung adenocarcinoma promotion by air pollutants. *Nature*. 2023;616(7955):159-167. doi:10.1038/s41586-023-05874-3
233. Eidy M, Tishkowsky K. Radon Toxicity. In: *StatPearls*. StatPearls Publishing; 2023. Accessed May 10, 2023. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK562321/>
234. Passiglia F, Cinquini M, Bertolaccini L, et al. Benefits and Harms of Lung Cancer Screening by Chest Computed Tomography: A Systematic Review and Meta-Analysis. *J Clin Oncol*. 2021;39(23):2574-2585. doi:10.1200/JCO.20.02574
235. Tavolo di lavoro AIOM-SICP. Documento del tavolo di lavoro AIOM-SICP. Cure palliative precoci e simultanee. *Documento del tavolo di lavoro AIOM-SICP Cure palliative precoci e simultanee*. Published online December 31, 2015. Accessed June 25, 2023. <https://www.aiom.it/cure-palliative-precoci-e-simultanee/>
236. Osman H, Shrestha S, Temin S, et al. Palliative Care in the Global Setting: ASCO Resource-Stratified Practice Guideline. *J Glob Oncol*. 2018;4:1-24. doi:10.1200/JGO.18.00026
237. DELIBERAZIONE DELLA GIUNTA REGIONALE 14 dicembre 2022, n. 1868 Approvazione schema di Regolamento regionale avente ad oggetto: "Definizione di modelli e standard per lo sviluppo dell'assistenza territoriale ai sensi del DM 77/2022". Published online December 14, 2022.
238. Romanini L, Stacul F, Passamonti M, et al. *Documento Di Consenso SIRM-SIAAIC Gestione Dei Pazienti a Rischio Di Reazione Avversa a Mezzo Di Contrasto*; 2018.
239. ESUR, Guidelines on Contrast Media v 10.0. Published 2018. Accessed January 10, 2019. <http://www.esur-cm.org/index.php/en/>
240. Brockow K, Christiansen C, Kanny G, et al. Management of hypersensitivity reactions to iodinated contrast media. *Allergy*. 2005;60(2):150-158. doi:10.1111/j.1398-9995.2005.00745.x
241. SIRM, SIBIOC. Documento sulla Richiesta Appropriata di Test Biochimici per la Valutazione del Rischio di Nefrotossicità da Mezzo di Contrasto.
242. European Society of Urogenital Radiology. ESUR Guidelines on Contrast Media. Accessed January 10, 2019. <http://www.esur.org/guidelines/>
243. Stacul F, van der Molen AJ, Reimer P, et al. Contrast induced nephropathy: updated ESUR Contrast Media Safety Committee guidelines. *European radiology*. 2011;21(12):2527-2541. doi:10.1007/s00330-011-2225-