



## Documento di consenso del percorso diagnostico terapeutico di nodulo polmonare solitario di diametro inferiore o uguale a 3 cm nei pazienti ultra settantacinquenni

### **Gruppo di Studio sull'Oncogeriatría**

**Coordinatore:** Renata Marinello

**Comitato estensore:** Fabio Gaspari, Annarosa Sabrina Bucci, Renata Marinello

### **Componenti del Gruppo di Lavoro che hanno approvato il documento**

Badellino Serena, Berardo Alessandra, Bianchi Claudio Luigi, Bucci Annarosa Sabrina, Calorio Angioletta, Castagneto Bruno, Ferraris Anna, Fonte Gianfranco, Gaspari Fabio, Gottero Mauro, Marchionatti Sara, Maero Barbara, Marengo Daniela, Marinello Renata, Nino Germana, Oletti Maria Vittoria, Pastorino Alessandra, Ponte Elisabetta, Raucci Carlo Alberto, Rebellato Manuela, Resta Daniela, Ritorto Giuliana, Rivolta Maria Marcella, Russo Fabrizia, Sgrò Anfosso Giuseppe, Vormola Roberto, Zai Silvia

Versione Numero 1, Data 9/12/2016

<b>Quesito relativo al documento di consenso</b>
<b>In una popolazione di pazienti ultra settantacinquenni con una diagnosi radiologica di nodulo polmonare solitario di diametro inferiore o uguale a 3 cm potenzialmente sottoponibile a trattamento radiante stereotassico, l'accertamento bioptico per la conferma diagnostica cito-istologica può essere evitato?</b>
<b>Formulazione secondo il modello P.I.C.O.</b>
<p>POPOLAZIONE: pazienti ultra settantacinquenni con un nodulo polmonare solitario PET positivo di dimensioni minori o uguali a 3 cm;</p> <p>INDICATORE: trattamento radioterapico stereotassico eseguito in assenza di conferma istologica;</p> <p>CONTROLLO: esecuzione della biopsia polmonare diagnostica prima del trattamento radioterapico stereotassico;</p> <p>OUTCOME: efficacia del trattamento in termini di sopravvivenza globale e di riduzione di complicanze iatrogene.</p>
<b>Premessa</b>
<p>Il 20-25% circa dei pazienti con neoplasia polmonare vengono diagnosticati in stadio precoce e potenzialmente operabile. Di questi il 30% circa non sono candidabili alla chirurgia oppure rifiutano tale opzione (1).</p> <p>Per quest'ultima sottopopolazione di pazienti si apre, soprattutto in presenza di un nodulo polmonare solitario, la possibilità di un trattamento radioterapico stereotassico e la questione, oggetto della nostra indagine, sulla necessità o meno di ottenere la tipizzazione istologica della neoplasia.</p> <p>Non abbiamo trovato in letteratura uno studio prospettico randomizzato che rispondesse a tale questione ma in letteratura si trovano diversi lavori che possono aiutare ad approcciare questa questione. In primo luogo va ricordato che l'approccio a un nodulo polmonare solitario varia in primo luogo in base alle caratteristiche del nodulo che permettono di distinguerlo in nodulo solido, ground glass o parzialmente solido.</p> <p>Nel nostro quesito facciamo riferimento esclusivamente a quei noduli per i quali, nell'algoritmo diagnostico/terapeutico dei noduli solitari polmonari, per l'elevato rischio di malignità sarebbe indicata o la biopsia diagnostica o la resezione chirurgica. Può essere utile ricordare che in uno studio prospettico che valutava l'impatto dell'esecuzione della PET nella stadiazione del tumore polmonare la toracotomia risultava futile (cioè eseguita su pazienti con patologia benigna) in meno del 10% dei casi (2) e non è raro che pazienti con noduli polmonari solitari sospetti vengano operati senza conferma istologica.</p> <p>La probabilità di malignità di un nodulo polmonare solitario può essere stimata in base all'età, al diametro, alla storia di fumo, alla presenza di margini spiculati, al lobo polmonare coinvolto e al SUV riscontrato alla PET (3). Le linee guida dell'American College of Chest Physicians (ACCP) suggeriscono la chirurgia senza tipizzazione istologica quando la probabilità di malignità supera il 60% (4).</p>
<b>Valutazione di letteratura</b>
<p>La questione della necessità della biopsia quando il trattamento proposto è la radioterapia stereotassica deve però a nostro giudizio essere affrontata da due diverse prospettive.</p> <p>La prima riguarda la verifica della reale efficacia del trattamento radioterapico stereotassico in alternativa alla chirurgia.</p> <p>Infatti, uno degli aspetti più controversi dell'utilizzo della radioterapia stereotassica per il trattamento di neoplasie polmonari in stadio I, è proprio rappresentato dal fatto che alcuni studi hanno arruolato molti pazienti in cui non si aveva la conferma istologica della neoplasia (5). Infatti il trattamento di lesioni benigne, che nel caso della radioterapia stereotassica non può essere verificato a posteriori come avviene nel caso della chirurgia, potrebbe infatti magnificarne i risultati.</p>

Viceversa la diagnosi di microcitoma (peraltro rara nella forma di un nodulo polmonare solitario) potrebbe avere un effetto detrimentalmente.

In uno studio olandese che confrontava due coorti di pazienti, l'una con e l'altra senza conferma istologica, non si osservavano differenze né nel controllo locale di malattia né nella sopravvivenza globale: ciò suggerirebbe che la presenza di lesioni benigne, così come di microcitomi, non rappresenterebbe un bias realmente significativo (6). Un altro studio simile recentemente pubblicato porterebbe sostanzialmente alla stessa conclusione (7).

La seconda prospettiva sarebbe volta a definire meglio il rapporto rischio-beneficio dell'esecuzione della biopsia polmonare o di altre tecniche diagnostiche invasive nel singolo paziente, oltre che nella popolazione anziana in generale, prima di operare qualunque scelta terapeutica e ciò deve tener conto di aspetti relativi alla lesione (dimensione, posizione, aspetto radiologico) e al paziente (presenza di comorbidità, terapia anticoagulante in atto, grado di collaborazione) oltre che di determinanti logistico-organizzative (necessità di spostamenti, tempi di attesa). Dai dati disponibili in letteratura tra i fattori di rischio di complicanze della biopsia polmonare TC guidata l'età non sembra avere un ruolo determinante, mentre più decisivi paiono la presenza di enfisema, la dimensione e la posizione del nodulo (8) e la procedura è considerata sicura se eseguita in centri con adeguata esperienza. Nonostante questo però, va rilevato che i dati che ci provengono dagli Stati Uniti sembrano indicare che all'aumento del numero di pazienti con neoplasia polmonare in stadio I trattati con radioterapia stereotassica si accompagni un aumento di quelli trattati senza una conferma istologica, e anche se al momento numericamente questi ultimi rappresentano meno del 10% dei casi il trend in crescita potrebbe far pensare a un progressivo cambio di paradigma (9).

In un recente lavoro pubblicato su Chest gli autori suggerivano un modello per la decisione riguardante la radioterapia stereotassica in pazienti con un nodulo polmonare solitario e con comorbidità che possano far ipotizzare un più alto rischio di complicazioni di una biopsia trans toracica, raccomandano la scelta della radioterapia stereotassica senza conferma istologica quando la probabilità di malignità a priori sia di almeno 85% (10).

### **Raccomandazione**

Come si può notare da questi pochi cenni non vi è un consenso univoco basato su solide prove di efficacia riguardo la scelta di non eseguire una biopsia prima di sottoporre un paziente a una radioterapia stereotassica, tanto più se si restringe il campo ai soli pazienti ultrasettantacinquenni. E' pertanto difficile dare delle raccomandazioni univoche su tale argomento.

Riteniamo che si possa però raccomandare che "di fronte a un paziente anziano di più di 75 anni di età con un nodulo polmonare solitario PET positivo in stadio I prima di decidere di procedere ad una diagnosi biopsica si discuta il caso collegialmente in presenza del radioterapista, perché non si può escludere che in talune situazioni la scelta con il miglior profilo di costo/beneficio sia proprio quella di un trattamento radioterapico stereotassico senza diagnosi istologica".

### **Bibliografia essenziale**

1. Siegel R, Naishadham D, Jemal A. Cancer statistics, 2012. CA Cancer J Clin. 2012;62(1):10-29;
2. Van Tinteren H, Hoekstra OS, Smit EF, van den Bergh JH, Schreurs AJ, Stallaert RA, 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):1388-93;
3. Herder GJ, van Tinteren H, Golding RP, Kostense PJ, Comans EF, Smit EF, et al. Clinical prediction model to characterize pulmonary nodules: validation and added value of 18F-fluorodeoxyglucose positron emission tomography. Chest. 2005;128(4):2490-6;

4. Scott WJ, Howington J, Feigenberg S, Movsas B, Pisters K; American College of Chest Physicians. Treatment of non-small cell lung cancer stage I and stage II: ACCP evidence-based clinical practice guidelines (2nd edition). Chest. 2007;132(3 Suppl):234S-242S;
5. Senti S, Lagerwaard FJ, Haasbeek CJ, Slotman BJ, Senan S. Patterns of disease recurrence after stereotactic ablative radiotherapy for early stage non-small-cell lung cancer: a retrospective analysis. Lancet Oncol. 2012;13(8):802-9;
6. Versteegen NE, Lagerwaard FJ, Haasbeek CJ, Slotman BJ, Senan S. Outcomes of stereotactic ablative radiotherapy following a clinical diagnosis of stage I NSCLC: comparison with a contemporaneous cohort with pathologically proven disease. Radiother Oncol. 2011;101(2):250-4;
7. Haidar YM, Rahn DA 3<sup>rd</sup>, Nath S, et al. Comparison of outcomes following stereotactic body radiotherapy for non-small cell lung cancer in patients with and without pathological confirmation. Ther Adv Respir Dis 2014 Feb;8(1):3-12;  
[Nour-Eldin NE](#), [Alsubhi M](#), Emam A, [Lehnert T](#), [Beeres M](#), [Jacobi V](#), [Gruber-Rouh T](#), [Scholtz JE](#), [Vogl TJ](#), [Naguib NN](#). Pneumothorax Complicating Coaxial and Non-coaxial CT-Guided Lung Biopsy: Comparative Analysis of Determining Risk Factors and Management of Pneumothorax in a Retrospective Review of 650 Patients. Cardiovasc Intervent Radiol 2016 Feb;39(2):261-70;
8. Rutter CE, Corso CD, Park HS, Mancini BR, Yeboa DN, Lester-Coll NH, et al. Increase in the use of lung stereotactic body radiotherapy without a preceding biopsy in the United States. Lung Cancer. 2014;85(3):390-4;
9. Louie AV, Senan S, Patel P, Ferket BS, Lagerwaard FJ, Rodrigues GB, et al. When is a biopsy-proven diagnosis necessary before stereotactic ablative radiotherapy for lung cancer?: A decision analysis. Chest. 2014;146(4):1021-8.