

# Problematiche insolte e nuove prospettive per il follow-up dei pazienti con NSCLC

## Unsolved issues and new perspectives for the follow-up of patients with lung cancer



Franco Salvati  
Katia Ferrari\* (foto)

La domanda che si sono recentemente posti Schmidt-Hansen et al. <sup>1</sup> “qual è il più efficace modello di follow-up per i pazienti con carcinoma del polmone” ha del tutto occasionalmente coinciso con le problematiche sollevate al riguardo nell’altrettanto recente VII Giornata Nazionale del malato oncologico promossa da FAVO, AIOM, CIPOMO e SIMG <sup>2</sup>.

**La grande maggioranza dei pazienti trattati per tumore teme la recidiva e il follow-up determina in circa il 20% di essi uno stato di ansia e di preoccupazione.**

In tale occasione è stato documentato che la grande maggioranza dei pazienti trattati per tumore teme la recidiva della malattia e che l’insieme dei controlli clinici e strumentali successivi alla fine del trattamento (che costituiscono il follow-up) determina in circa il 20% di essi uno stato di ansia e di preoccupazione dovuto principalmente alla non ottimale organizzazione delle modalità con cui procedere per rendere il follow-up stesso concretamente efficace – con adeguati strumenti operativi – incidendo soprattutto sulla loro qualità di vita e non soltanto sulla sopravvivenza, con un impatto complessivo che assume pertanto grande rilievo.

A fronte di questa sostanziale inadeguatezza organizzativa è emerso inoltre che oggi la prevalente attenzione per il follow-up del paziente oncologico viene dedicata in modo particolare a quei pazienti che sono stati trattati per neoplasie che statisticamente registrano consistenti quote di sopravvivenza a 5 anni; si ritiene infatti che essi in rapporto alla loro lunga sopravvivenza costituiscano una quota di soggetti portatori di una marcata peculiarità dei bisogni. Da parte degli stessi autorevoli esperti sia dell’AIOM che del CIPOMO si è fatto riferimento soprattutto

ai pazienti con neoplasie della mammella e del colon-retto per i quali è risultato che il 35% risulta essere in follow-up da più di 5 anni, con sopravvivenza mediana dalla diagnosi nel 52% degli uomini e nel 61% delle donne. Si tratta di un’impostazione del problema che può apparire non del tutto comparabile con la realtà attuale del carcinoma broncogeno, ma che merita comunque una meditata discussione ed una serie di concrete riflessioni per le considerazioni qui di seguito esposte. Infatti, nel *Non Small Cell Lung Cancer* (NSCLC) le indicazioni e le modalità del follow-up presentano una particolare complessità dato che in questi pazienti la probabilità di sopravvivenza a 5 anni risulta inferiore al 15% negli uomini e lievemente superiore (16%) nelle donne <sup>3</sup>.

La complessità di tali problemi fornisce l’opportunità agli pneumooncologi di farsi carico di un modello organizzativo di follow-up anche per i cosiddetti “long survivors” NSCLC. Si tratta di una esigenza che è quanto mai opportuno soddisfare per vari motivi, dei quali – in particolare – vanno presi in considerazione i seguenti:

- la riduzione del tasso di mortalità, come emerge dai dati del Dipartimento di Oncologia dell’Istituto “Mario Negri”, che negli anni ’80-’90 era di 52-53 morti/100.000, nel 2010 si è attestato a circa 40/100.000 con proiezioni future di ulteriore miglioramento;
- l’incremento delle possibilità terapeutiche che ha permesso di effettuare trattamenti di 2<sup>a</sup> e 3<sup>a</sup> linea più efficaci in termini di progression free survival (PFS). Come recentemente prospettato da Focaraccio e Crinò <sup>5</sup>, si è di fronte a uno “scenario terapeutico in evoluzione, che vede nelle singole alterazioni oncogeniche, responsabili dello sviluppo e della progressione della malattia”, il bersaglio delle nuove *targeted therapies* – almeno per quanto riguarda le mutazioni di EGFR e ALK nell’istologia non-squamosa;

Primario Emerito di Pneumologia,  
Azienda Ospedaliera San Camillo-  
Forlanini, Roma;  
\* SOD Pneumologia 2  
AOU Careggi, Firenze



Franco Salvati  
via Civitella D’Agliano, 31  
00191 Roma  
francosalvati@infinito.it

|         | Maschi                                                                                   |                                                                                              | Femmine                                                                                  |                                                                                              |
|---------|------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------|
|         | Probabilità di sopravvivere altri 5 anni essendo sopravvissuto il 1° anno dalla diagnosi | Probabilità di sopravvivere altri 5 anni essendo sopravvissuto i primi 5 anni dalla diagnosi | Probabilità di sopravvivere altri 5 anni essendo sopravvissuto il 1° anno dalla diagnosi | Probabilità di sopravvivere altri 5 anni essendo sopravvissuto i primi 5 anni dalla diagnosi |
| Polmone | 32                                                                                       | 73                                                                                           | 38                                                                                       | 75                                                                                           |

**Tabella I.** Da AIOM-AIRTUM, 2011<sup>3</sup>, mod.

- c) il progressivo consolidarsi di terapia di mantenimento<sup>6</sup>;
- d) i rilievi AIRTUM-AIOM 2012 relativi alla probabilità di sopravvivenza per altri 5 anni dal momento della diagnosi valutata a un anno e ai 5 anni successivi al primo anno.

Nella prima evenienza si profila un aumento da 28% a 32% nell'uomo, e a 38% nella donna, e nella seconda evenienza un aumento da 73% a 75% rispettivamente<sup>7</sup> (Tabella I).

Alla luce di questi nuovi scenari il "capitolo" follow-up del tumore del polmone, va necessariamente riproposto con un più ampio orizzonte di prospettive coinvolgendo la collaborazione integrata ed interagente di più figure professionali (compreso il medico di famiglia) nell'intero arco della storia clinico-assistenziale della persona.

Da una prima panoramica della letteratura appare in piena evidenza che la trattazione dell'argomento "follow-up", maggiormente presa in considerazione nella concreta realtà operativa in ambito pneumooncologico ed oncologico in generale è quella post-chirurgica e quindi dopo resezione di carcinoma broncogeno eseguita con intento di radicalità. Autorevoli testimonianze di tale tendenza sono le Linee guida espresse da ACCP, da SIGN, da NICE e dall'International Consensus Statement<sup>8-12</sup>.

In assoluta preminenza viene posto il follow-up dopo chirurgia radicale e RT esclusiva, in cui il trattamento ha intento curativo, ma con un ruolo che al momento necessita di una migliore codifica in termini di tempistica e modalità.

L'obiettivo principale del follow-up nei pazienti con intento curativo è quello di identificare e curare le morbidità legate al trattamento stesso, di rilevare le ricadute di malattia quanto prima possibile, di diagnosticare secondi tumori primitivi, di migliorare la qualità della vita e se possibile di incrementare la overall survival (OS).

La recente metanalisi pubblicata da Calman<sup>13</sup> analizza complessivamente nove studi che comprendono risultati di follow-up intensivo (di cui otto osser-

vazionali ed un trial controllato randomizzato) sia in pazienti affetti da NSCLC in stadio I-III trattati con intento curativo, sia in pazienti affetti da *Small Cell Lung Cancer* (SCLC) sottoposti a trattamenti palliativi. In sei dei nove studi emerge che, nel sottogruppo di pazienti potenzialmente curabili, un follow-up intensivo, poiché permette di anticipare la diagnosi della ricaduta, fornisce una miglior sopravvivenza, anche se non statisticamente significativa, rispetto ad un follow-up meno intensivo. Altro elemento interessante è che, nello stesso sottogruppo, la sopravvivenza è significativamente maggiore quando la progressione di malattia non è associata alla comparsa di sintomi. Anche se, per stessa ammissione dell'autore, i programmi di follow-up sono eterogenei e quindi da interpretare con cautela.

Nella malattia in stadio avanzato, trattata con chemioterapia di I linea con intento essenzialmente palliativo, il follow-up di fatto è già parte intrinseca della pratica clinica in uso e di conseguenza di scarso interesse scientifico, anche per eventuali migliorie apportabili.

Inoltre, se si definisce la terapia palliativa secondo Tassinari e Maltoni<sup>14</sup> come: "trattamento dei pazienti con malattia in fase attiva, avanzata e progressiva dopo trattamenti precedenti con prognosi quoad vitam ormai estremamente limitata nel tempo" si rischia di sottostimare la potenziale efficacia dei farmaci a bersaglio molecolare.

**È fondamentale identificare alcuni sottogruppi di pazienti che più di altri possano trarre beneficio da un follow-up intensivo o semi-intensivo.**

Questo aspetto è diventato ormai di sempre maggiore rilievo in rapporto anche alla possibilità di disporre di trattamenti di II e III linea soprattutto avvalendosi di farmaci "biologici", spesso caratterizzati da un discreto profilo di tollerabilità unitamente ad un impatto positivo sulla qualità di vita. Ne scaturisce un ulteriore motivo

per non sottovalutare quanto sia necessario varare ben strutturati programmi di follow-up che vadano oltre un semplice end point di "sopravvivenza" e che assolvano compiutamente anche ad altre importanti funzioni, come, ad esempio, l'impatto sulla prevenzione e sul controllo dei sintomi. Sotto questo aspetto è fondamentale identificare alcuni sottogruppi di pazienti che più di altri possano trarre beneficio da un follow-up intensivo o semi-intensivo, comprensivi di mezzi diagnostici più sofisticati come ad esempio la TC/PET. Secondo Van Loon et al.<sup>15</sup> infatti, sia pure in una modesta quota di pazienti etichettabili come asintomatici, l'esame può nuovamente guidare ad un'indicazione di trattamento con intento curativo.

In pazienti con carcinoma broncogeno in fase avanzata la ribadita evidenza<sup>1</sup> che debba essere messo in atto un efficace follow-up (sia esso intensivo o semi-intensivo) è attualmente resa ancor più condivisibile non soltanto in riferimento alle già menzionate terapie farmacologiche di II e III linea, ma anche alla luce dei dati forniti da studi prospettici e metanalisi relativi a terapie di mantenimento, che possono portare ad un miglioramento del PFS nel NSCLC in stadio avanzato<sup>16</sup> ed un aumento della OS (5.2 mesi) in particolare nei sottogruppi di pazienti ad istologia "non squamosa"<sup>17</sup>.

Conseguentemente, la possibilità di poter impiegare prime linee efficaci, con eventuali terapie di mantenimento (quando rimborsabili) rafforza la necessità sia di un sempre più accurato monitoraggio<sup>18</sup> sia di un'informazione dettagliata, e responsabilmente obiettiva e mirata, al paziente e ai suoi familiari.

L'intricato ed intrigante ruolo dei numerosi fattori che possono entrare di fatto nella valutazione delle diverse strategie di quel trattamento che molto appropriatamente Fidiass e Novello definiscono "prolonged therapy", nei pazienti con NSCLC<sup>19</sup> comporta la necessità di ulteriori approfondimenti per i quali è comunque ineludibile la programmazione condivisa di un follow-up quanto meno semi-intensivo.

Pertanto al di là dell'"aspetto farmaco-economico" il follow-up deve essere incentrato anche sulla qualità di vita, sul coinvolgimento del paziente nelle decisioni opzionali e deve coinvolgere altresì psicologi che siano ad equilibrata misura di uomini e donne, familiari compresi.

In considerazione di quanto esposto, a nostro parere, un primo passo in avanti è fornito dalle recenti linee guida ACCP<sup>20</sup>. Il follow-up in pazienti che abbiano ricevuto un trattamento ad intento curativo per NSCLC prevede controlli: radiologici con TC torace, di valutazione clinica e della qualità della vita ogni sei mesi per i primi due anni (periodo di maggior rischio di ripresentazione di malattia) seguiti da controlli ogni 12 mesi per gli anni successivi, riservando indagini di secondo livello (ad es. PET/TC, broncoscopia e marcatori) a casi selezionati.

Per quanto riguarda invece il NSCLC in stadio avanzato, in accordo con Peters<sup>21</sup>, il problema principale è dato dalla aggressività della malattia e pertanto diventa fondamentale un follow-up più intensivo (clini-

co, radiologico e di qualità di vita): a 6 e 12 settimane dal termine della I linea di trattamento, in modo da individuare precocemente, soprattutto nei pazienti con buon Performance Status, il timing adeguato per un trattamento successivo.

In conclusione è da auspicare che l'argomento qui delineato possa costituire ulteriore stimolo a ridefinire più dettagliatamente i percorsi o in sede di Consensus Conference, o quanto meno di specifico workshop intersocietario ad iniziativa congiunta da parte di quanti in sede AIPO, AIOM, FONICAP, ecc. sono particolarmente dedicati a questa patologia.

Infatti, al di là di quanto in linee generali ed esemplificative delineato dagli Autori di questo articolo, è ormai indilazionabile sciogliere collegialmente i numerosi nodi relativi all'organizzazione sistematica del follow-up nel carcinoma polmonare, come esige il contesto dei nuovi scenari terapeutici sempre più incentrati sulle terapie a bersaglio molecolare.

**Le diverse modalità di follow-up ed il timing dei relativi percorsi vanno stabiliti in rapporto a caratteristiche e decorso della malattia.**

Di questi nodi, i principali sono essenzialmente quelli di stabilire quali debbano essere le diverse metodiche di follow-up ed il timing dei relativi percorsi in rapporto alle diverse caratteristiche della malattia e del suo decorso: istotipo e caratterizzazioni immunoistochimiche e biomolecolari, stadio TNM, tipologia di trattamento, ottimizzazione dell'impostazione di una palliazione precoce finalizzata al miglioramento della qualità della vita.

## Bibliografia

- Schmidt-Hansen M, Balwin DR, Hasler E, et al. *What is the most effective follow-up model for lung cancer patients? A systematic review.* J Thorac Oncol 2012;7:821-24.
- PHARMASTAR: Il Giornale on-line sui Farmaci. <http://www.pharmastar.it/popup/stampa.html?idbink=8090> (15 maggio 2012).
- AIOM-AIRTUM. *I numeri del cancro in Italia 2011.* Brescia: Intermedia Editore, novembre 2011, p. 60 tab. 8.
- Salvati F, Zagà V. *Tumore polmonare: trend in aumento tra fumo attivo, passivo e di terza mano.* Tabaccologia 2011;4:13-4.
- Focaraccio L, Crinò L. *Mutazioni EGFR e carcinoma polmonare non a piccole cellule.* Rass Patol App Respir 2012;27:131-9.
- Edelman MJ, Le Chevalier T, Soria JC. *Maintenance therapy and advanced non-small cell lung cancer: a skeptic's view.* J Thorac Oncol 2012; 7:1331-6.
- AIOM-AIRTUM. *I numeri del cancro in Italia*, Brescia: Intermedia Editore, novembre 2012; p. 23-25, tabb. 9 e 10.
- Vansteenkiste J, De Ruysscher D, Eberhardt WEE, et al. on behalf of the ESMO Guidelines Working Group. *Early and locally advanced non-small cell lung cancer (NSCLC): ESMO clinical practice guidelines for diagnosis treatment and follow-up.* Ann Oncol 2013; doi: 10.1093/annonc/mdt241.

- <sup>9</sup> Rubins I, Unger M, Colice GL. *Follow-up and surveillance of the lung cancer patients following curative intent therapy: ACCP evidence-based clinical practice guidelines (2<sup>nd</sup> edition)*. Chest 2007;132:355S-367S.
- <sup>10</sup> Scottish Intercollegiate Guidelines Network (SIGN). *Management of patients with lung cancer*. 80<sup>th</sup> Ed. Edinburg, Scottish Intercollegiate Guidelines Network 2005.
- <sup>11</sup> National Institute for health and Clinical Excellence (NICE). *The diagnosis and treatment of lung cancer*. London: National Institute for Health and Clinical Excellence 2011.
- <sup>12</sup> Saunders M, Sculier JP, Ball D, et al. *Consensus: the follow-up of the treated patient*. Lung Cancer 2003;42 (suppl. 1):S 17-S19.
- <sup>13</sup> Calman L, Beaver K, Hind D, et al. *Survival benefit from follow-up of patients with lung cancer. A systematic review and meta-analysis*. J Thorac Oncol 2011;6:1993-2004.
- <sup>14</sup> Tassinari D, Maltoni M. *Outcome research e cure palliative*. Il Pensiero Scientifico Editore. Roma 2005.
- <sup>15</sup> Van Loon J, Grutter JP, Wandfers R, et al. *18 FDG – PET – CT in the follow-up of non-small cell lung cancer patients after radical radiotherapy with or without chemotherapy: an economic evaluation*. Eur J Cancer 2010;46:110-9.
- <sup>16</sup> Soon YY, Stockler MR, Askie LM, Boyer MJ. *Duration of chemotherapy for advanced non-small cell lung cancer: a systematic review and meta-analysis of randomized trials*. J Clin Oncol 2009;28:3277-83.
- <sup>17</sup> Ciulean 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 randomized, double blind phase 3 study*. Lancet 2009;374: 1432-40.
- <sup>18</sup> Yuan D, Wei S, Ly Y, et al. *Single agent maintenance therapy in non-small cell lung cancer: a systematic review and meta-analysis*. J Thorac Oncol 2011;b (Suppl):S414 (abs 052-01).
- <sup>19</sup> Fidias P, Novello S. *Strategies for prolonged therapy in patients with advanced non-small cell lung cancer*. J Clin Oncol 2010;28:5116-23.
- <sup>20</sup> Colt HG, Murgu SD. *Follow-up and surveillance of the patient with lung cancer after curative intent therapy. Diagnosis and management of lung Cancer 3<sup>rd</sup> ed: American College of Chest Physicians evidence based clinical practice guidelines*. Chest 2013;(5)(Suppl): e437S-e454S.
- <sup>21</sup> Peters S, Adjei AA, Gridelli C, et al. *Metastatic non-small-cell lung cancer (NSCLC): ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up*. Ann Oncol 2012;23(Suppl. 7):vii56-vii64.

Gli Autori dichiarano di non avere alcun conflitto di interesse con l'argomento trattato nell'articolo.