



Controversie nella neoplasia del polmone localmente avanzata

La diagnostica del III stadio: quando troppo e quando troppo poco

M. Falchini

Az. Ospedaliero Universitaria di Careggi - Firenze



Table 5 Overall stage based on T, N and M descriptors

8 th T/M	N0	N1	N2	N3
T1a	IA1 (IA)	IIB (IIA)	IIIA	IIIB
T1b	IA2 (IA)	IIB (IIA)	IIIA	IIIB
T1c	IA3 (IA)	IIB (IIA)	IIIA	IIIB
T2a	IB	IIB (IIA)	IIIA	IIIB
T2b	IIA (IIB)	IIB (IIA)	IIIA	IIIB
T3	IIB (IIA)	IIIA (IIB)	IIIB (IIIA)	IIIC (IIB)
T3	IIB	IIIA	IIIB (IIIA)	IIIC (IIB)
T4	IIIA (IIB)	IIIA	IIIB (IIIA)	IIIC (IIB)
T4	IIIA (IIB)	IIIA	IIIB (IIIA)	IIIC (IIB)
T2a	IB (IIB)	IIB (IIIA)	IIIA	IIIB
T2b	IIA (IIB)	IIB (IIIA)	IIIA	IIIB
T4	IIIA	IIIA	IIIB	IIIC (IIB)
M1a	IVA (IV)	IVA (IV)	IVA (IV)	IVA (IV)
M1b	IVA (IV)	IVA (IV)	IVA (IV)	IVA (IV)
M1c	IVB (IV)	IVB (IV)	IVB (IV)	IVB (IV)

The modified stage groupings in the 8th edition are in bold, and the stage in the 7th edition, in italics. Adapted from Goldstraw P. *Journal of Thoracic Oncology* 2016;11(1):39-51.

Il **III stadio** del NSCLC, ovvero la “malattia localmente avanzata” raccoglie un’ampio ventaglio di presentazioni cliniche e patologiche e rappresenta da solo circa il 30-40 dei NSCLC alla diagnosi.

Carcinoma polmonare III stadio:

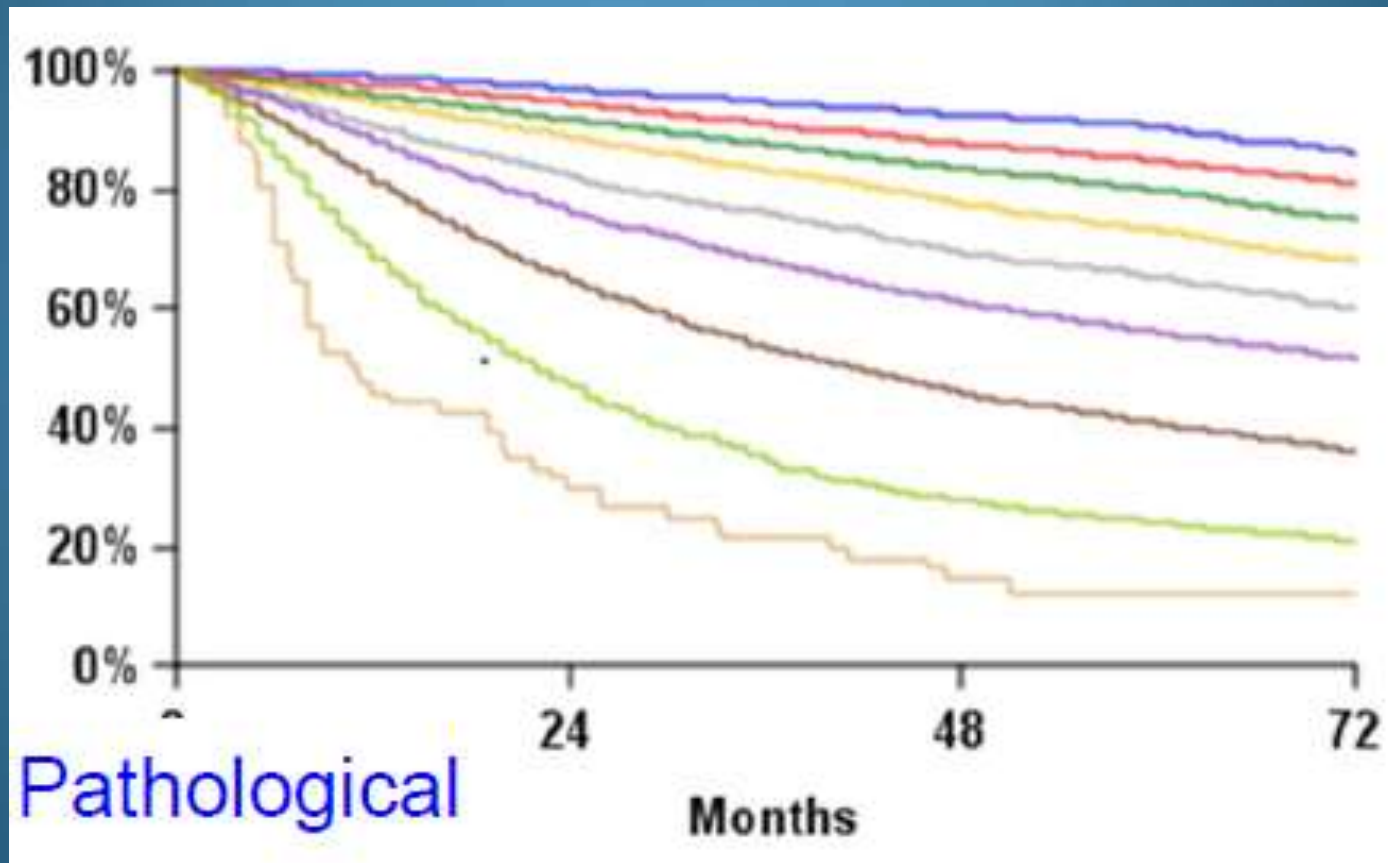
- ✓ comprende una gamma di condizioni che si differenziano per approccio diagnostico, prognosi e percorso terapeutico
- ✓ Gradi di progressione di malattia che oscillano da uno stadio T3N1(M0), (stadio III A), resecabile, fino allo stadio T4N3(M0), non resecabile, in cui è mandatoria una terapia sistemica.

Necessità di una stadiazione più accurata possibile come indicato nella VIII revisione della classificazione TNM.

La prognosi del III stadio: variabile e poco favorevole



IA1
IA2
IA3
IB
IIA
IIB
IIIA
IIIB
IIIC



IIIA

IIIC

2nd ESMO Consensus Conference in Lung Cancer: locally advanced stage III non-small-cell lung cancer

W. E. E. Eberhardt¹, D. De Ruyscher², W. Weder³, C. Le Péchoux⁴, P. De Leyn⁵, H. Hoffmann⁶,
V. Westeel⁷, R. Stahel⁸, E. Felip⁹, S. Peters¹⁰ & Panel Members[†]

¹Department of Medical Oncology, West German Cancer Centre, University Hospital, University Duisburg-Essen, Ruhrlandklinik, Essen, Germany; ²Department of Radiation Oncology, KU Leuven-University of Leuven, University Hospitals Leuven, Leuven, Belgium; ³Division of Thoracic Surgery, University Hospital Zürich, Zürich, Switzerland; ⁴Department of Radiation Oncology, Gustave Roussy Cancer Institute, Villejuif, France; ⁵Department of Thoracic Surgery, University Hospitals, KU Leuven, Leuven, Belgium; ⁶Department of Thoracic Surgery, Thoraxklinik, University of Heidelberg, Heidelberg, Germany; ⁷Department of Chest Disease, University Hospital, Besançon, France; ⁸Clinic of Oncology, University Hospital Zürich, Zürich, Switzerland; ⁹Department of Medical Oncology, Vall d'Hebron University Hospital, Barcelona, Spain; ¹⁰Département d'Oncologie, Centre Hospitalier Universitaire Vaudois (CHUV), Lausanne, Switzerland



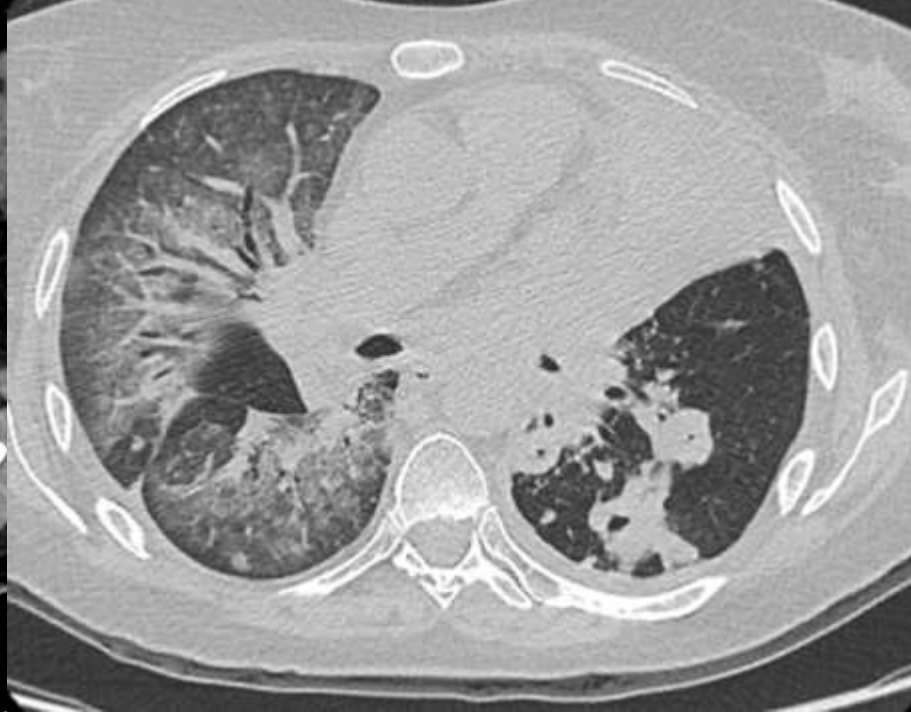
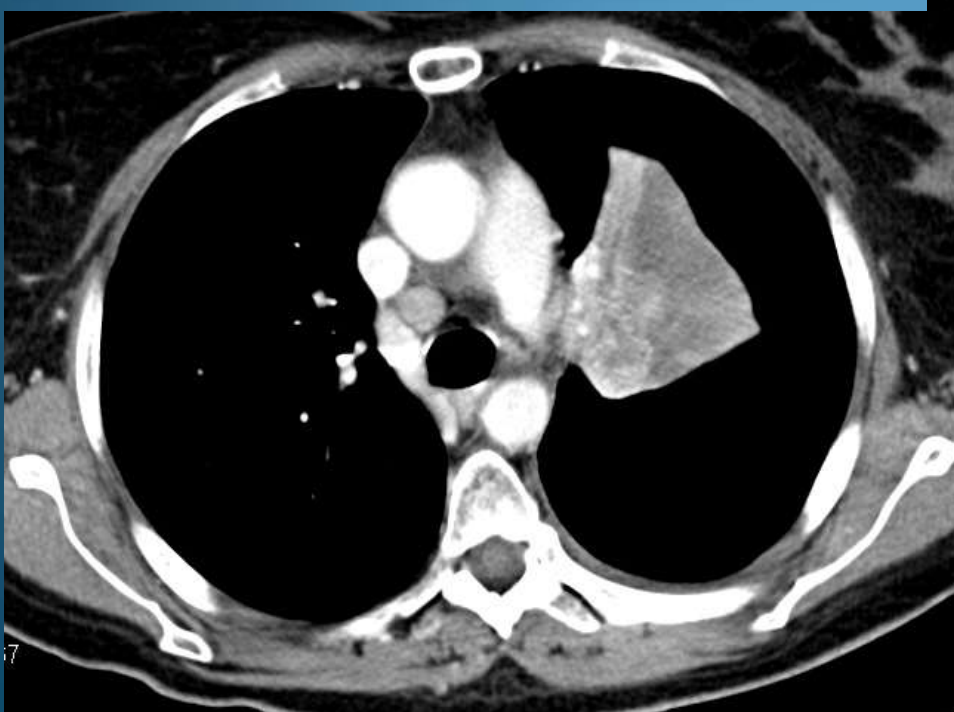
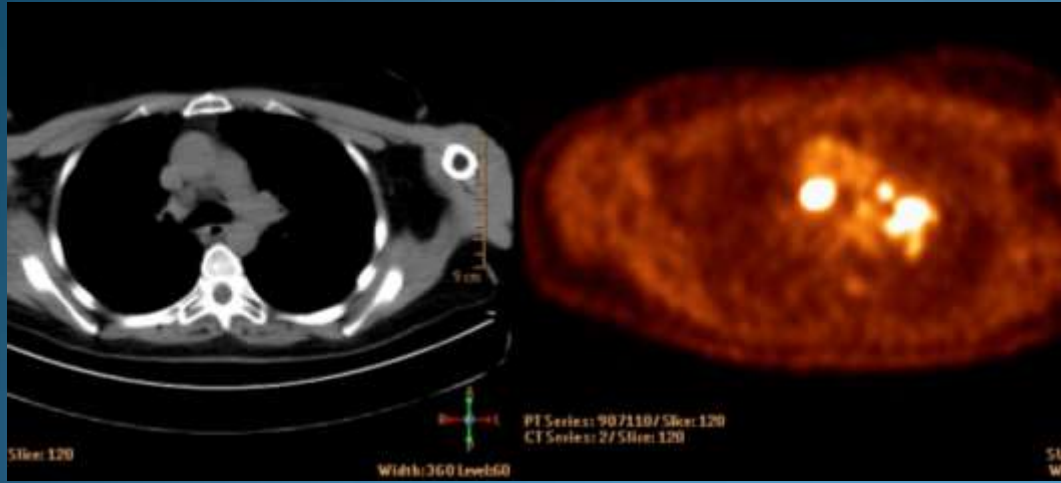
Table 2. Patient subsets and sub-stages included in to stage III non-small-cell lung cancer

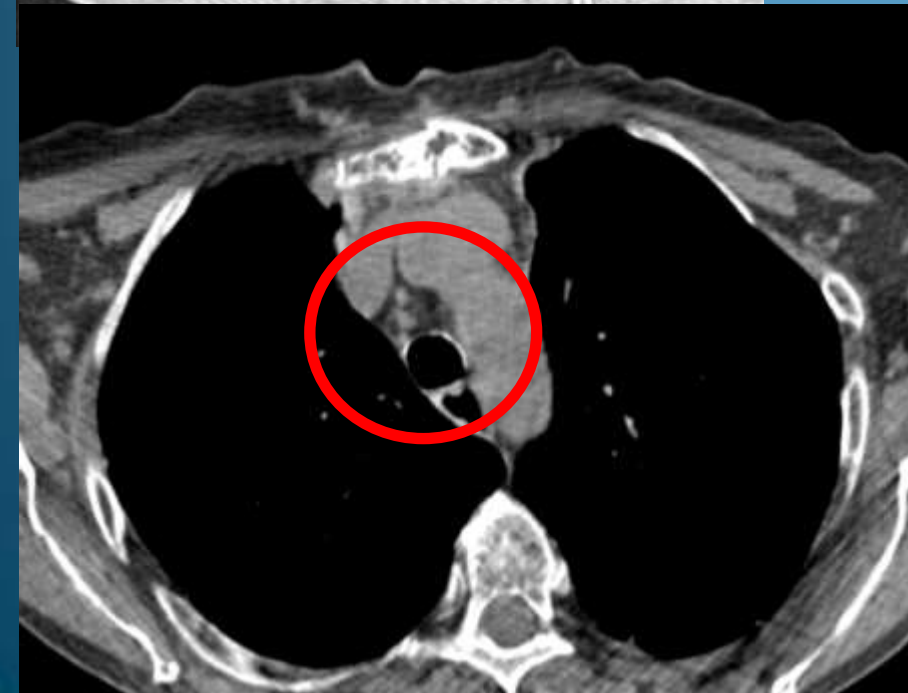
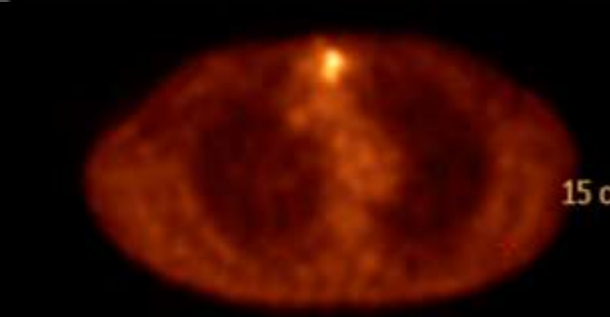
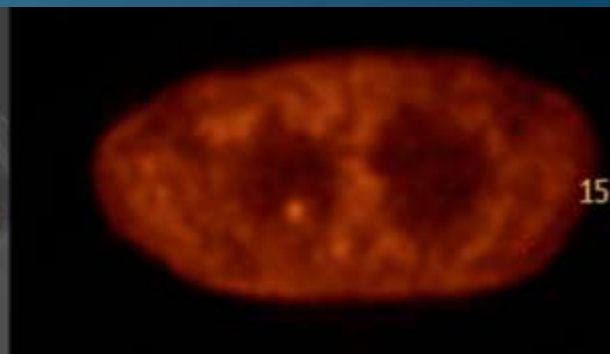
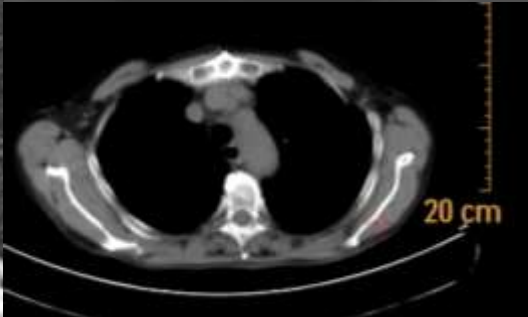
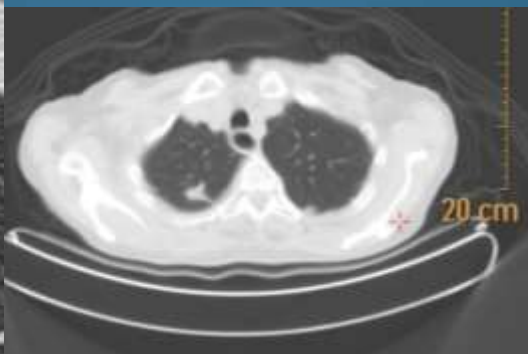
IASLC/UTCC 7	Definition	TNM subsets	Description	Robinson classification
IIIA	Incidental N2 (unforeseen N2)	T1-3 N2	N2 found at surgery	
			Microscopic N2 (final pathology)	IIIA1
			Microscopic/macroscopic N2 (frozen section)	IIIA2
IIIA	Potentially resectable N2	T1-3 N2	Minimal N2/single station at staging	IIIA3
IIIA	Potentially resectable N2 But: risk of incomplete resection	T1-3 N2	Pancoast tumour subsets, T3-4 N1, T3 N2 selective centrally located IIIA(N2)	- IIIA3
IIIA	Unresectable N2	T1-3 N2	Bulky and/or multilevel N2 at staging	IIIA4
IIIA	Potentially resectable T4 But: risk of incomplete resection	T4 N0-1	Pulmonary artery, carina, spine, trachea, vena cava, right atrium	-
IIIB	Unresectable T4	T4 N0-1 T4 N2	Oesophagus, heart, aorta, pulmonary veins	-
IIIB	Unresectable N3	T1-4 N3	N3 nodes at staging	

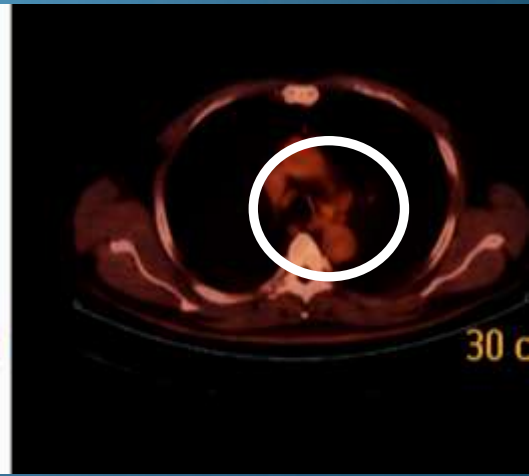
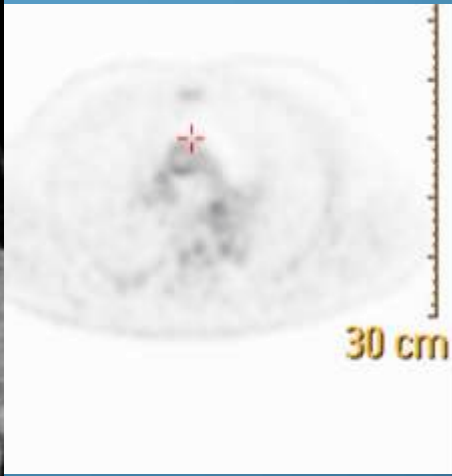
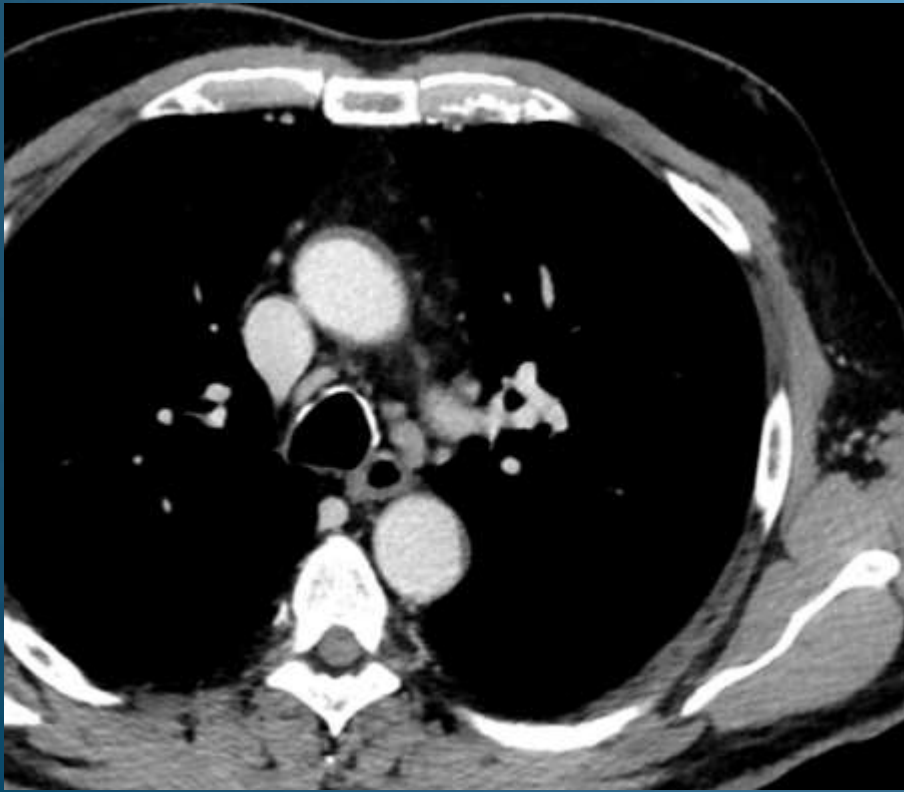
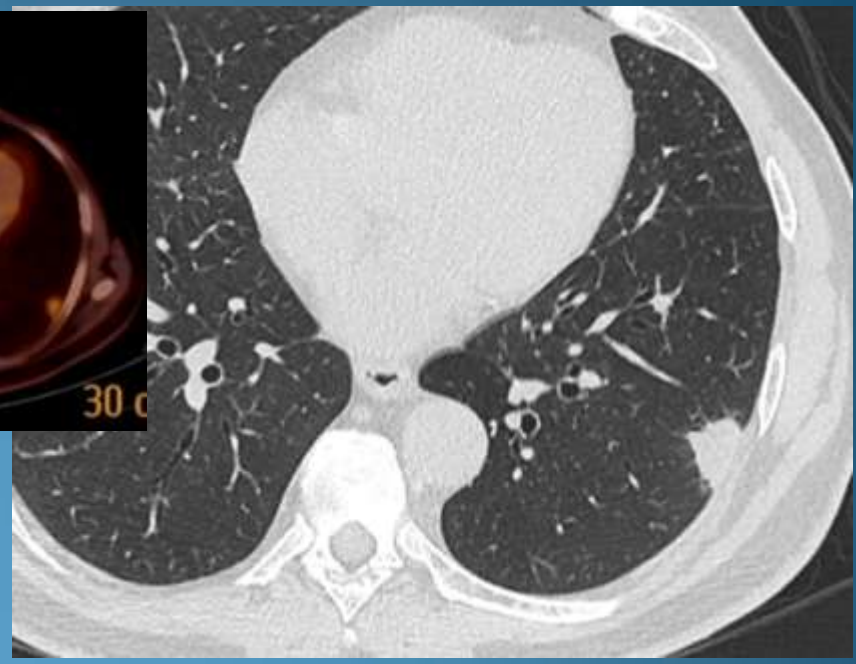
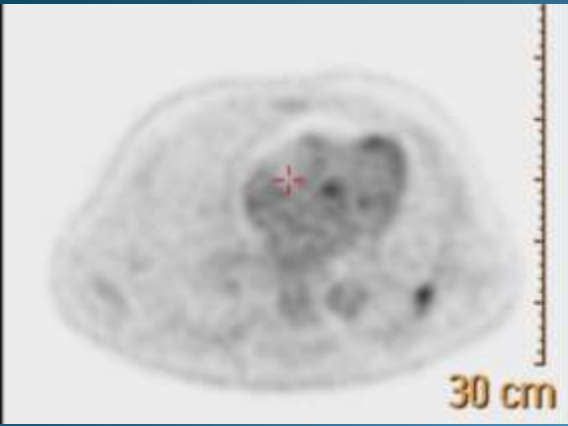
Adenocarcinoma Stadio III :

La TC e la PET obbligatorie per la diagnosi e stadiazione.

- Insufficiente accuratezza diagnostica della TC nella valutazione del parametro *N*
 - *criterio dimensionale*
- Elevato valore predittivo negativo della PET nella valutazione dei linfonodi
 - *non altrettanto elevato il valore predittivo positivo.*
- EBUS / EUS
- Mediastinoscopia







Adenocarcinoma Stadio III controversie diagnostiche e stadiative:

*Percorso diagnostico e terapeutico concordato in ambito
multidisciplinare*

- ✓ Oncologo medico
- ✓ Radioterapista
- ✓ Chirurgo toracico
- ✓ Pneumologo
- ✓ Radiologo
- ✓ Broncoscopista

Adenocarcinoma Stadio III :

Diagnosi istologica :

Fondamentale e può condizionare le successive scelte terapeutiche

- *Fino ai decenni precedenti sufficiente diagnostica citologica o istologica Integrata da immuno istochimica (TTF1, P40 ,etc)*
- *Introduzione di nuovi marcatori biologici EGFR, ALK, ROS 1,.... necessità di materiale biologico sufficiente per una adeguata caratterizzazione.*

“ Necessità di determinare protocolli di diagnostica istologica concordati non solo per gli stadi di malattia diffusa (IV) ma anche localmente avanzati (IIIB, IIIC) non suscettibili di intervento chirurgico “

Quale ruolo per la immunoterapia?



Locally-advanced non-small cell lung cancer: shall immunotherapy be a new chance?

Andrea Riccardo Filippi¹, Jacopo Di Muzio¹, Serena Badellino², Cristina Mantovani², Umberto Ricardi¹

¹Department of Oncology, University of Torino, Torino, Italy; ²Radiation Oncology Department, Città della Salute e della Scienza University Hospital, Torino, Italy

Contributions: (I) Conception and design: AR Filippi, U Ricardi; (II) Administrative support: None; (III) Provision of study materials or patients: J Di Muzio, S Badellino, C Mantovani; (IV) Collection and assembly of data: J Di Muzio, S Badellino; (V) Data analysis and interpretation: AR Filippi, J Di Muzio, S Badellino; (VI) Manuscript writing: All authors; (VII) Final approval of manuscript: All authors.

Correspondence to: Andrea Riccardo Filippi, MD. Department of Oncology, University of Torino, Regione Gonzole 10, 10043 Orbassano (Torino), Italy. Email: andreariccardo.filippi@unito.it.

Lo stadio IIIb si ‘ rivelato un setting interessante per la combinazione della immunoterapia con le terapie tradizionalmente utilizzate, in particolare con la radioterapia. Il loro utilizzo combinato ha dimostrato avere un risultato “sinergico” con modalità non ancora pienamente conosciute

Ma molti altri studi in corso !!!

				Institution	Estimated completion date
Cisplatin and etoposide plus radiation followed by nivolumab/placebo for locally advanced NSCLC (RTOG 3505)	NCT02768558	III	Anti-PD-1, adjuvant	RTOG Foundation	October 2024
Nivolumab combination with standard first-line chemotherapy and radiotherapy in locally advanced stage IIIA/B non-small cell lung carcinoma (NICOLAS)	NCT02434081	II	Anti-PD-1, concurrent	European Thoracic Oncology Platform	August 2020
Pembrolizumab in combination with radiotherapy in locally advanced non-small cell lung carcinoma (RADIANT)	NCT03245177	I	Anti-PD-1, concurrent and adjuvant	The Christie NHS Foundation Trust	November 2020

La maggior parte degli studi utilizza agenti anti-PDL1, anche in momenti diversificati del percorso terapeutico

					Estimated completion date
Pembrolizumab, paclitaxel, carboplatin, and radiation therapy in treating patients with stage II-IIIb non-small cell lung cancer	NCT02621398	I	Anti-PD-1, concurrent, adjuvant	Rutgers, The State University of New Jersey	September 2019
DETERRED: MPDL3280A with chemoradiation for lung cancer	NCT02525757	II	Anti-PD-L1, adjuvant	M.D. Anderson Cancer Center	January 2020
Atezolizumab immunotherapy in patients with advanced NSCLC	NCT03102242	II	Neo-adjuvant, adjuvant anti PD-L1	Alliance Foundation Trials	March 2020
Consolidation pembrolizumab following chemoradiation in patients with inoperable/unresectable stage III NSCLC	NCT02343952	II	Anti-PD-1, adjuvant	Hoosier Cancer Research Network	December 2018
BLP25 liposome vaccine and bevacizumab after chemotherapy and radiation therapy in treating patients with stage IIIA or stage IIIB non-small cell lung cancer that cannot be resected	NCT00828009	II	Vaccine	Eastern Cooperative Oncology Group	May 2017

Queste novità comportano anche un diverso approccio diagnostico mirato ad ottenere le maggiori informazioni possibili sul tumore fin dall'inizio dell'iter terapeutico

NSCLC, non-small cell lung cancer; RTOG, Radiation Therapy Oncology Group; PD-1, programmed death 1; PD-L1, programmed death ligand 1; CTLA-4, cytotoxic T-lymphocyte-associated protein 4; NHS, National Health System.

La caratterizzazione isto-biologica tramite procedure bioptiche non chirurgiche è prevista dalla nuova classificazione del tumore polmonare .

(WHO 2015)

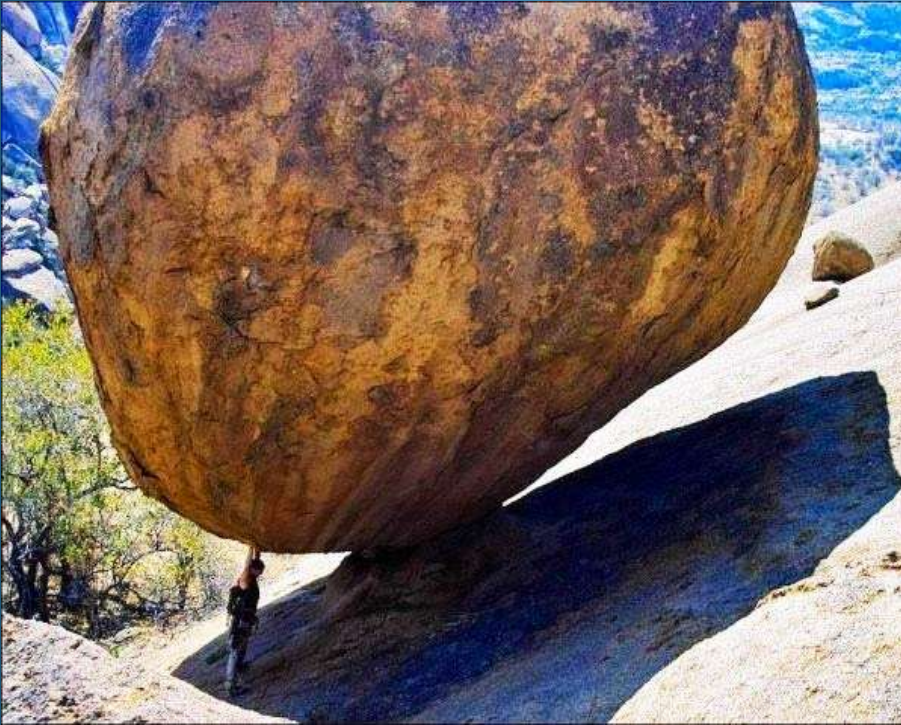
Quindi nel paziente con carcinoma polmonare avanzato (stadio IV, e III) necessario materiale biologico adeguato per le successive scelte terapeutiche

Necessità di modificare le consuetudini diagnostiche in ambito radiologico interventistico.

Quantità di Materiale della biopsia

*From 'minimal amounts of tissue to come to a diagnosis' to
'as much tissue as possible'*

Esmo Clinical Practice Guideline
Annals oncology 2017)



Punto di vista del radiologo interventista



Punto di vista anatomo patologico

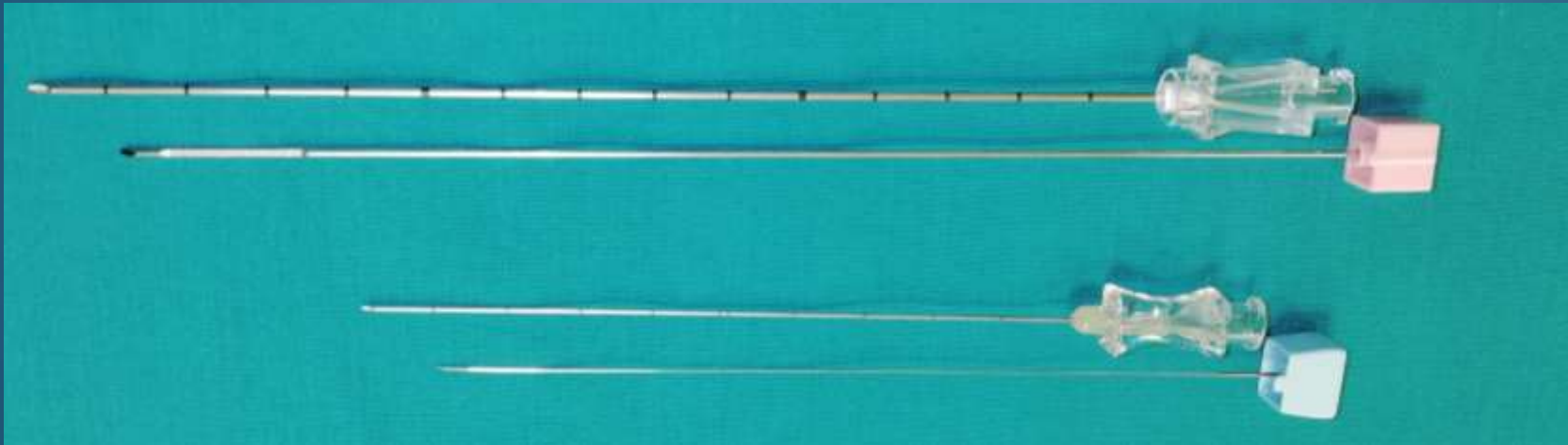


BIOPSIA POLMONARE TC GUIDATA

- Tecnica bioptica
- Sede della lesione
- Complicanze

Agoaspirato per esame citologico:

Aghi tipo Chiba calibri compresi fra 20 e 25 G



Biopsia per esame istologico:

Aghi trancianti di calibro variabile tipo trucut o full core (Menghini modificato)



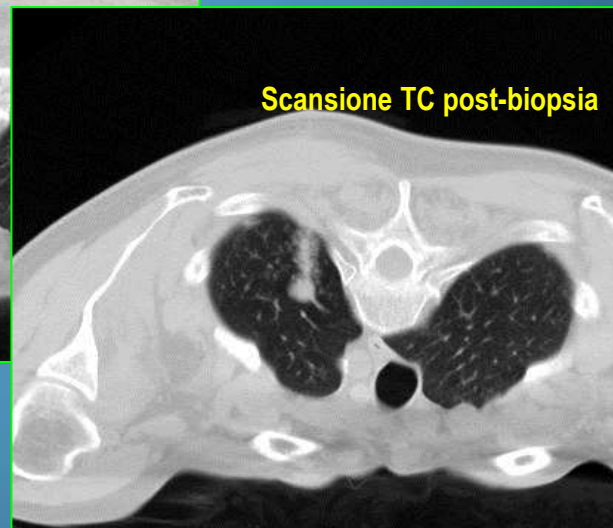
Tru-cut 14G

Full core 16G

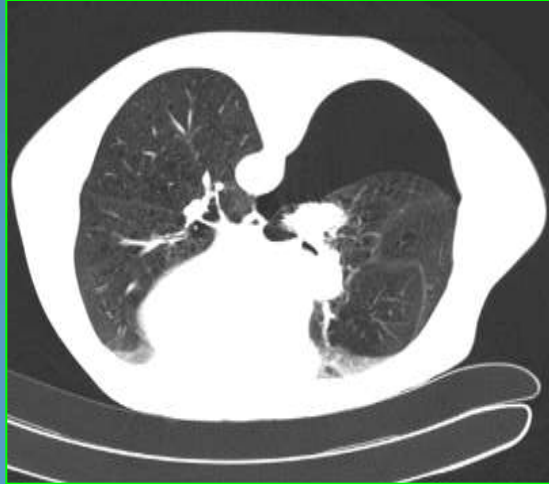
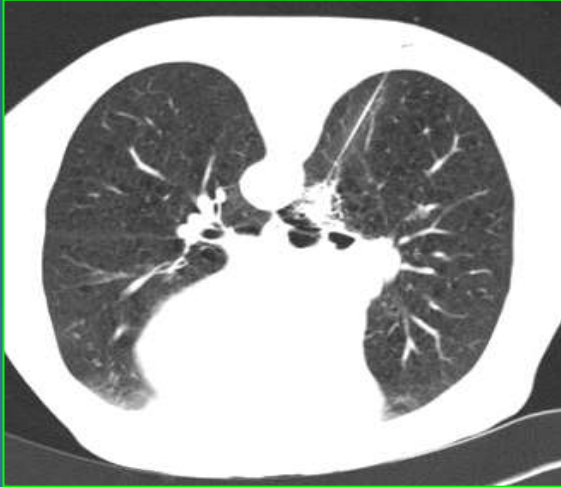
Full core 19G

Full core 21G

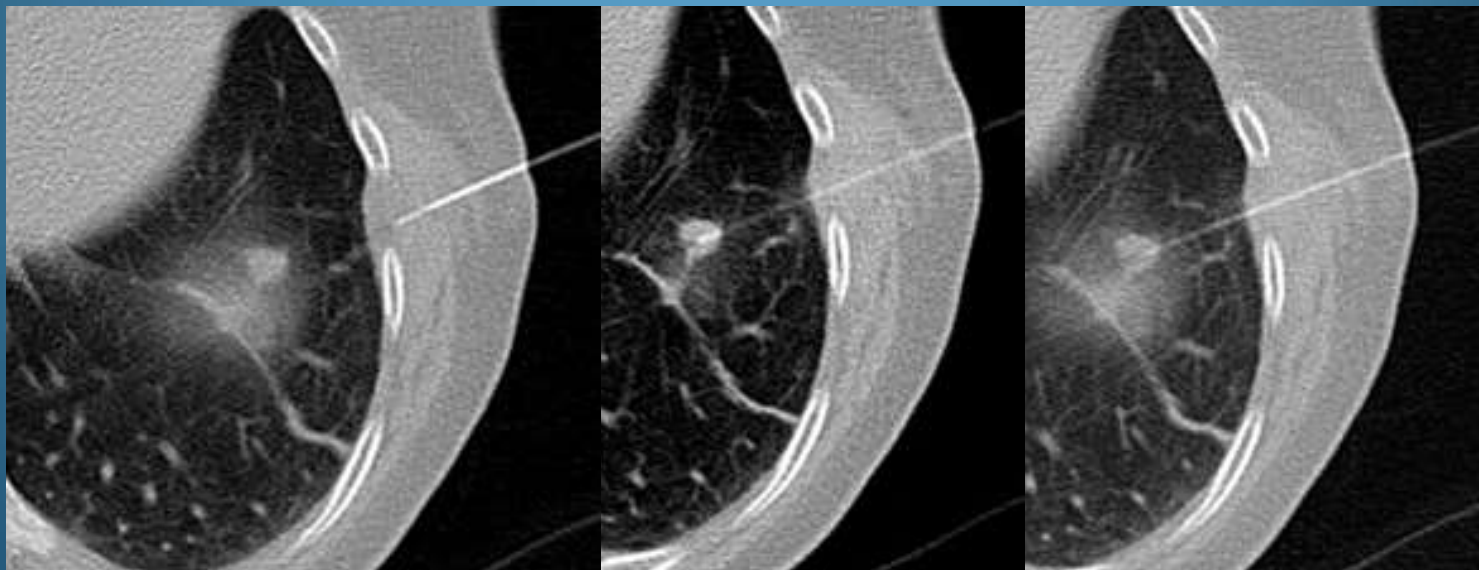
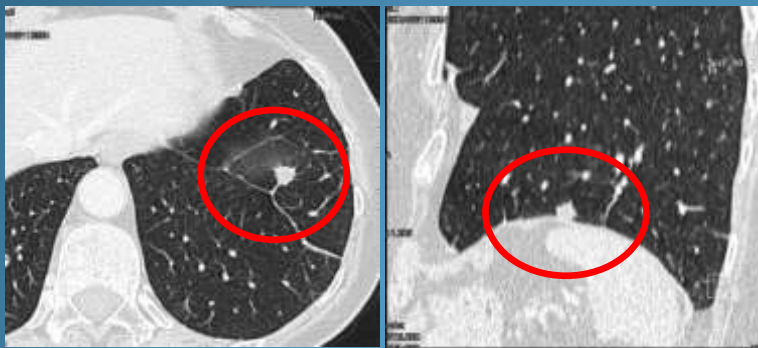
TECNICA D' ESECUZIONE



RIPETIZIONE DEL PRELIEVO DOPO PNX



Sedi critiche - Dimensioni



Tecnologie di supporto alle biopsie guidate

Cone beam TC:

- arco radiogeno rotazionale che fornisce immagini assiali multiplanari

Guida robotica :

Supporti robotici in grado di fornire supporto nella scelta del tramite percutaneo più sicuro ed efficace sulla base delle immagini volumetriche ottenute dalla TC

Fluoro TC :

Applicativo disponibile per la maggior parte delle apparecchiature TC
Fornisce un controllo visivo dinamico del tramite dell'ago bioptico fino al target

FLUOROSCOPIA – TC

E' possibile seguire direttamente il posizionamento dell' ago e assecondare i movimenti respiratori del pz in tempo reale



Dose ridotta dato che l'intensità del fascio rx e quindi i mAs sono colimati sullo spessore singolo da attraversare

Dose per l'operatore:

- vicino al gantry 200 microsievert / min,
- a 2 metri dal gantry 16 microsievert / min

Dose per la popolazione: 1000 microsievert per anno



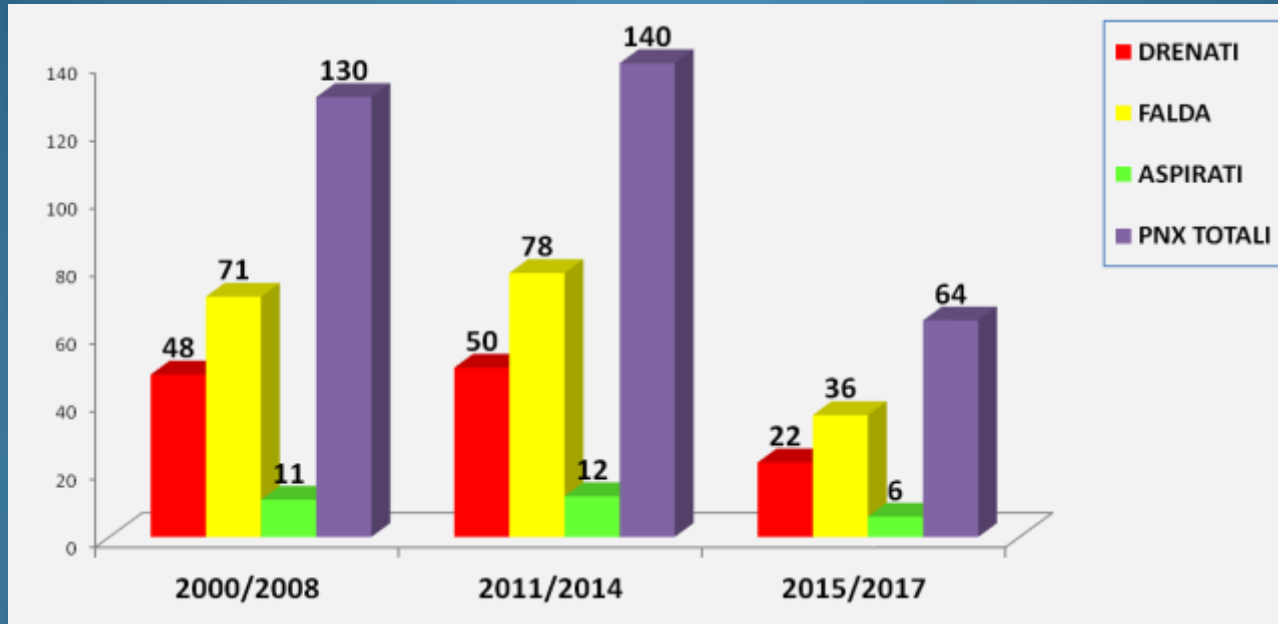
Es. citologico con Chiba 23 G

BIOPSIA POLMONARE TC GUIDATA

- Tecnica bioptica
- Sede della lesione
- **Complicanze**



PNEUMOTORACE (AOU Careggi)



	DRENATI	FALDA	PNX TOTALI	FNA
2000/08	4,5%	6,7%	12,3%	1050
2011/14	3,7%	5,8%	10,5%	1335
2015/17	3%	4,8%	8,5%	752

Population-based risk of complications following transthoracic needle lung biopsy of a pulmonary nodule

Renda Soylemez Wiener, MD, MPH^{1,2,4}, Lisa M. Schwartz, MD, MS^{3,4}, Steven Woloshin, MD, MS^{3,4}, and H. Gilbert Welch, MD, MPH^{3,4}

Setting—The 2006 Healthcare Cost and Utilization Project's State Ambulatory Surgery Databases and State Inpatient Databases for California, Florida, Michigan, and New York.

Patients—15,865 adults who underwent transthoracic needle biopsy of a pulmonary nodule.

Measurements—Percent of biopsies complicated by hemorrhage, any pneumothorax, and pneumothorax requiring chest tube, and adjusted odds ratios for these complications associated with various biopsy characteristics, calculated using multivariable population-averaged generalized estimating equations.

Results—Although hemorrhage was rare, complicating 1.0% (95% CI 0.9-1.2%) of biopsies, 17.8% (95% CI 11.8-23.8%) of patients with hemorrhage required a blood transfusion. By contrast, the risk of any pneumothorax was 15.0% (95% CI 14.0-16.0%), and 6.6% (95% CI 6.0-7.2%) of all biopsies resulted in a pneumothorax requiring chest tube. Compared to patients without complications, those who experienced hemorrhage or pneumothorax requiring chest tube had longer lengths of stay ($p < 0.001$) and were more likely to develop respiratory failure requiring mechanical ventilation ($p = 0.02$). Patients aged 60-69 years (as opposed to younger or older patients), smokers, and those with chronic obstructive pulmonary disease had higher risk of complications.

Ann Intern Med. 2011 August 2; 155(3): 137-144.

**CT-guided percutaneous transthoracic needle biopsy for paramediastinal and non paramediastinal lung lesions
Diagnostic yield and complications in 1484 patients**

Ye Wang, MDa,b, Faming Jiang, MDa, Xiaobo Tan, MDb, Panwen Tian, MDa,b,*

Medicine; 2016

Operation-related complications	Paramediastinal (n = 195)	Nonparamediastinal (n = 1289)	P
Pneumothorax	16 (8.21)	112 (8.69)	0.823
Requiring air aspiration	4 (2.1)	26 (2.0)	0.81
Requiring closed thoracic drainage	1 (0.5)	11 (0.9)	
Hemoptysis	55 (28.2)	250 (19.4)	0.005
≤20 mL	51 (26.2)	233 (18.1)	0.008
20–100 mL	4 (2.10)	9 (0.70)	0.42
>100 mL	0	8 (0.62)	
Hemothorax	5 (2.56)	19 (1.47)	0.261
Mild	4 (2.10)	17 (1.32)	
Moderate	1 (0.51)	2 (0.16)	

Note: all values are presented as no. (%).

PTNB = percutaneous transthoracic needle biopsy.

***CT-guided percutaneous transthoracic needle biopsy for paramediastinal and non paramediastinal lung lesions
Diagnostic yield and complications in 1484 patients***

Ye Wang, MDa,b, Faming Jiang, MDa, Xiaobo Tan, MD^b, Panwen Tian, MDa,b,*

Medicine; 2016

Parameters	Paramediastinal (n = 195)	Nonparamediastinal (n = 1289)	Overall (N = 1484)
True-positive, n	109	712	821
True-negative, n	77	509	586
False-positive, n	0	0	0
False-negative, n	5	44	49
Nondiagnostic, n	4	24	28
Sensitivity, %	95.6	94.2	94.4
Specificity, %	100	100	100
PPV, %	100	100	100
NPV, %	94.0	92.0	92.3
Diagnostic accuracy, %	95.4	94.7	94.8

CT = computed tomography, NPV = negative predictive value, PPV = positive predictive value.

Qualità del materiale della biopsia

La qualità del materiale ottenuto biotticamente rappresenta un fattore determinante per le successive analisi biologiche e genetiche .



CITOASSISTENZA

**RIDUZIONE
FALSI NEGATIVI**

**RIDUZIONE
INADEGUATI**

- **Un rapido orientamento diagnostico**
- **Allestimento ottimale del materiale**
- **Valutazione dell' adeguatezza ed eventuale ripetizione**

L' accuratezza diagnostica aumenta da 81% a 99%
L' adeguatezza da 88% a 100%

*Immediate assessment of fine needle aspiration cytology of lung.
Stewart, J Clin Pathol, 1996*

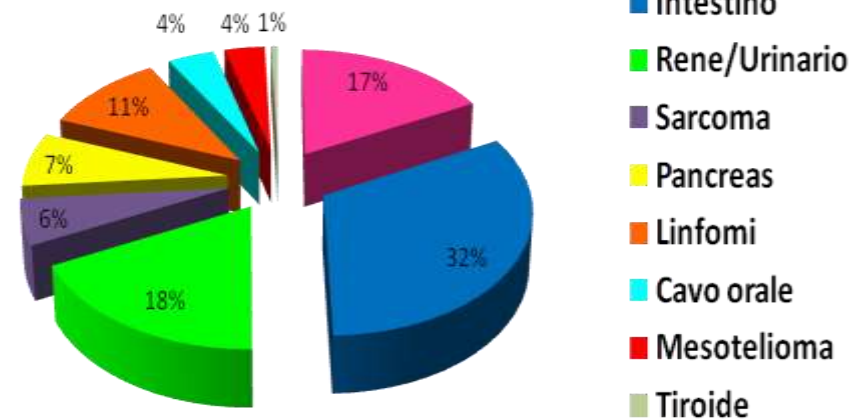
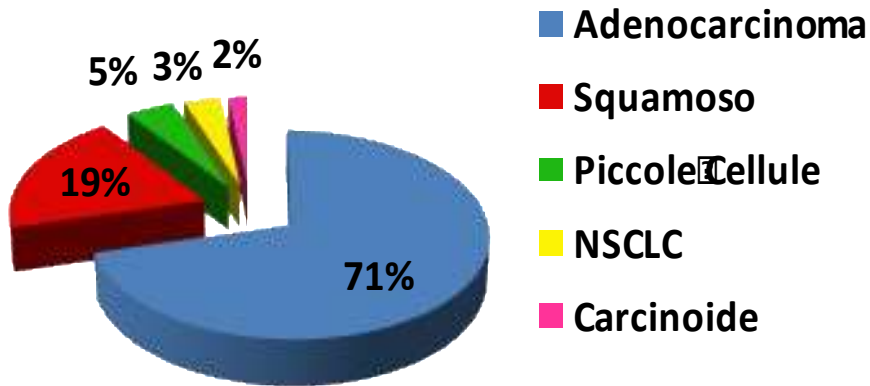
Casistica AOUCareggi: **Ripetizione del prelievo**

PRELIEVI	2011	2012	2013	2014	2015	Totale	%
1 prelievo	193	217	191	197	168	966	60%
2 prelievi	61	99	101	85	78	424	26%
3 prelievi	25	41	39	46	30	181	11%
4 prelievi	3	8	7	11	6	35	2.2%
5 > prelievi	1	3	3	5	2	14	0.8%
TOTALE						1.620	

Nel **40%** dei casi è stato necessario più di un prelievo

ISTOTIPO FNA TAC GUIDATI 2011-2017

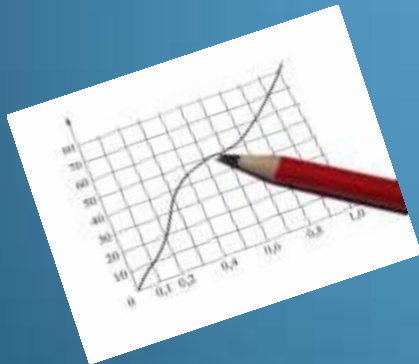
Casistica AOU Careggi



(dati da ISPO: Dr.sa Maddau C)

CASISTICA ISPO – (2011-2016) (1821 pz.)

SENSIBILITA'	99%
SPECIFICITA'	100%
VALORE PREDITTIVO POSITIVO	100%
ACCURATEZZA DIAGNOSTICA	99%



(dati da ISPO Dr.sa Maddau C)

CASISTICA ISPO – (2000-2010)

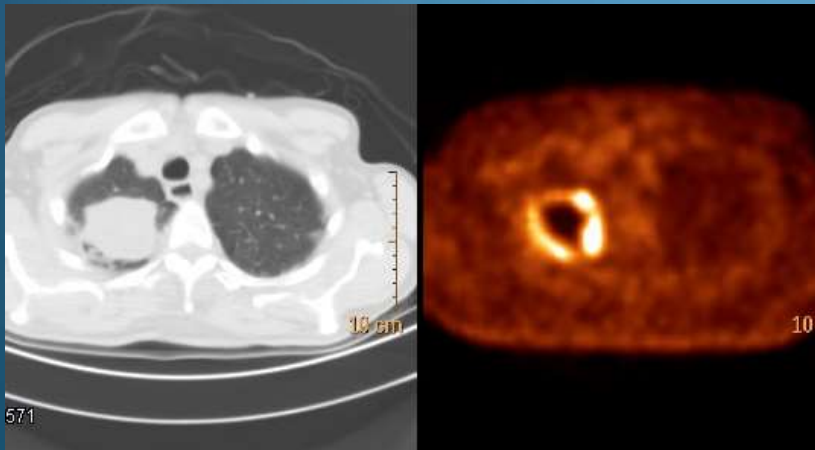
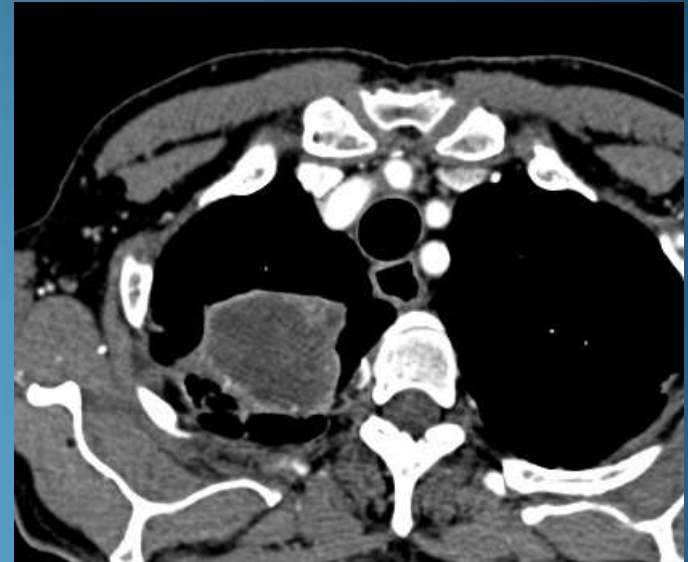
SENSIBILITA'	99%
SPECIFICITA'	98%
VALORE PREDITTIVO POSITIVO	99%
ACCURATEZZA DIAGNOSTICA	99%

Adenocarcinoma III – IV stadio: citoassitenza

*Verifica adeguatezza prelievo in presenza di
ampie aree di necrosi lesionale*

*Incremento della adeguatezza del prelievo
bioptico di materiale per esame istologico e
caratterizzazione biologica.*

(PD-L1; EGF; etc)



Gestione del materiale biologico:

Analisi molecolari da effettuare in tutti i pazienti.

Popolazione	Marcatori molecolari	Metodiche di analisi
Tutti i pazienti con diagnosi di NSCLC avanzato, candidabili al trattamento con inibitori di EGFR	-status mutazionale di EGFR analizzato negli esoni 18-19-20-21	metodiche utilizzabili: spettrometria di massa [MALDI-TOF], Next Generation Sequencing [NGS], Real-time PCR, sequenziamento diretto (metodo Sanger), pirosequenziamento
Tutti i pazienti con diagnosi di NSCLC avanzato, candidabili al trattamento con inibitori di ALK/ROS	- riarrangiamento di ALK/ROS1	IHC, FISH
Tutti i pazienti con diagnosi di NSCLC avanzato, candidabili al trattamento con inibitori dei check-point immunitari	-espressione PD-L1	IHC

Espressione di PD-L1, riarrangiamento ALK / Ros1, **necessitano di materiale bioptico fissato con formalina:**

- Frustolo parenchimale o agoaspirato con tecnica cell-block o cloth-core
- Evitare conservazione prolungata in fissativo dei campioni.

Take home message

- Il paziente con lesione polmonare localmente avanzata sin dalle fasi iniziali dovrebbe essere inserito in un percorso di tipo **multidisciplinare**
 - *Cercare di estendere sul territorio in modo più ampio ed uniforme il percorso multidisciplinare nella gestione di questa tipologia di pazienti*
- ✓ **La diagnostica per immagini (TC-PET)** non sempre garantisce una accurata stadiazione con possibile rischio di sovra o sottostadiazione clinica
 - *percorso multidisciplinare per indicazione a procedure diagnostiche più invasive Mediastinoscopia – Toracoscopia*
- Biopsia TC guidata con citoassistenza
 - *Survey per verifica della disponibilità sul territorio di questo ausilio diagnostico; attualmente non uniforme disponibilità sul territorio*
- Caratterizzazione istologica e biologica estesa agli stadi III a-b-c oltre stadio IV.
 - *Alla luce nuove di nuove prospettive terapeutiche non rappresenta un "troppo diagnostico" ottenere una adeguata caratterizzazione biologica sin dalle fasi iniziali del percorso diagnostico*



**Grazie per
l'attenzione !**