
6. FARMACI ONCOLOGICI

Giuseppe Roberto, Claudia Bartolini, Rosa Gini - ARS Toscana

Andrea Spini, Sandra Donnini - Università di Siena

Cristiana Bellan, Folco Furiesi, Lorenzo Leoncini, Silvano Giorgi, Pietro Rosellini, Alessandra Pascucci,

Marina Ziche - Azienda Ospedaliera Universitaria Senese

Alessandro Barchielli, Adele Caldarella, Marco Zappa - Istituto per lo Studio e la Prevenzione Oncologica

Francesco Salvo – Université de Bordeaux

DOMANDA

Come è cambiato tra il 2009 e il 2017 il trattamento farmacologico di prima linea dei pazienti non operati con NSCLC diagnosticati presso l'Azienda ospedaliero-universitaria Senese?

CONTESTO DELLA DOMANDA

Il cancro al polmone è il tumore più comunemente diagnosticato in tutto il mondo (2,09 milioni di casi nel 2018). Rappresenta il 14,5% del totale dei casi di cancro negli uomini e l'8,4% nelle donne, costituendo la principale causa di morte per cancro negli uomini (22,0%) [1].

L'incidenza del tumore polmonare varia sensibilmente per genere. Nel 2018, in Toscana è stata stimata un'incidenza pari a 1900 nuovi casi tra gli uomini e 1000 nuovi casi tra le donne [2].

Sulla base delle caratteristiche istologiche, l'Organizzazione Mondiale della Sanità divide il cancro del polmone in due classi: il carcinoma polmonare a piccole cellule e il carcinoma polmonare non a piccole cellule (Non Small Cell Lung Cancer - NSCLC). Quest'ultimo rappresenta l'85% di tutti i casi di cancro al polmone [3, 1].

La formulazione di una diagnosi di NSCLC avviene solitamente sulla base di esami radiologici (rx torace e successiva tomografia computerizzata) e della valutazione anatomopatologica di un campione biologico [3].

Nelle fasi iniziali della malattia il NSCLC non mostra sintomi clinici evidenti ed il trattamento di prima scelta è rappresentato dalla resezione chirurgica del tessuto neoplastico. Tuttavia, spesso accade che la diagnosi di NSCLC venga fatta quando oramai il tumore è già in fase avanzata (metastatico) e quindi non più eleggibile alla resezione chirurgica, per cui il trattamento farmacologico diviene di fondamentale importanza.

Nell'ultimo decennio, il trattamento farmacologico del NSCLC non operabile, ha subito una vera e propria rivoluzione grazie all'entrata in commercio delle nuove terapie mirate verso specifici bersagli molecolari, la cosiddetta *target therapy*, e dei farmaci immunoterapici [4], le quali si sono aggiunte alla chemioterapia standard. Alcuni di questi nuovi farmaci possono essere utilizzati in prima linea oppure possono essere utilizzati in seconda linea dopo [3].

Chemioterapia standard

La chemioterapia standard si basa su farmaci ad azione citotossica quali: paclitaxel, docetaxel, pemetrexed, cisplatino, carboplatino, gemcitabina, etoposide e vinorelbina. Carboplatino o cisplatino possono essere somministrati in schemi di combinazione a due farmaci e l'associazione e l'utilizzo variano in base alle comorbidità, all'età, all'istologia dell'NSCLC [3].

Target therapy

In questa categoria rientrano diverse classi di farmaci in grado di contrastare i meccanismi specifici alla base dello sviluppo dei singoli tumori. Tra questi ci sono gli inibitori del fattore di crescita vascolare, o VEGF, gli inibitori tirosin-chinasici diretti verso il recettore del fattore di crescita epiteliale, o EGFR, gli inibitori del gene del recettore tirosin-chinasico del linfoma anaplastico, o ALK, e gli inibitori della via RAS/RAF/MEK/ERK mediata da BRAF. I farmaci che appartengono a queste ultime tre categorie vengono utilizzati esclusivamente in presenza di mutazioni, rispettivamente, di EGFR e ALK e BRAF, individuabili con appositi test molecolari, la cui esecuzione è quindi diventata routinaria negli ultimi anni [3].

Tra questi sono autorizzati per il trattamento di prima linea i farmaci che hanno come bersaglio VEGF commercializzati per il trattamento dell'NSCLC (bevacizumab, nintedanib), i farmaci diretti verso EGFR (gefitinib, erlotinib, afatinib) e gli inibitori di ALK (crizotinib, ceritinib e alectinib) [3].

Immunoterapia

Tra gli ultimi farmaci autorizzati dall'Agenzia europea del farmaco per il trattamento dell'NSCLC ci sono gli anticorpi monoclonali immunoterapici. Il nivolumab e il pembrolizumab, approvati rispettivamente nel 2015 e a fine 2016, sono in grado di mantenere attiva la risposta del sistema immunitario nei confronti del tumore. Il nivolumab è raccomandato per il trattamento dell'NSCLC localmente avanzato o metastatico dopo una precedente chemioterapia negli adulti, mentre il pembrolizumab è

indicato anche come prima linea di trattamento negli adulti il cui tumore esprime PD-L1 con *tumour proportion score* ≥ 50 % in assenza di mutazione di EGFR o ALK [3].

COME SIAMO ARRIVATI ALLA RISPOSTA

Per descrivere l'approccio farmaco-terapeutico di prima linea nei pazienti non operati con diagnosi di NSCLC tra il 2009 e il 2017 presso l'Azienda ospedaliero-universitaria Senese (AOUS) è stata utilizzata la banca dati dell'Anatomia patologica (AP) dell'AOUS, che raccoglie i referti delle valutazioni anatomo-patologiche effettuate su campioni biologici, e le banche dati amministrative regionali toscane, le quali tracciano le prestazioni di assistenza sanitaria erogate agli abitanti toscani e rimborsate dal Servizio sanitario nazionale. Le informazioni contenute in ciascuna delle due fonti di dati sono state anonimizzate dall'Ente di supporto tecnico-amministrativo regionale e agganciate attraverso l'identificativo unico regionale.

Previa autorizzazione del comitato etico dell'Area aasta Sud-est, sono stati estratti da AP tutti i casi registrati tra il 2009-2017 risultati positivi all'applicazione di un algoritmo d'identificazione dell'NSCLC sviluppato ad hoc per gli obiettivi dello studio. L'algoritmo si basava sulla selezione dei record contenenti specifici codici topografici e morfologici (terminologia SNOMED) e parole chiave utilizzate all'interno della descrizione in testo libero della diagnosi.

Sono stati identificati un totale di 2.003 pazienti maggiorenni con un primo record in AP risultato positivo all'algoritmo d'identificazione tra il 2009 e il 2017, e agganciabili ai flussi di dati amministrativi regionali. Questo campione è stato sottoposto a validazione manuale condotta da due ricercatori che hanno lavorato in parallelo ed in cieco l'uno rispetto all'altro. Sono stati considerati per lo studio solo i casi di NSCLC primari (n=920) o per cui l'origine primaria non poteva essere esclusa (n=576). Per cui l'algoritmo è risultato avere un potere predittivo positivo del 74,7%.

A partire dai 1.496 casi validati, sono stati esclusi tutti i pazienti che avevano meno di due anni di look-back nei dati amministrativi e tutti coloro che avevano ricevuto un intervento nei sei mesi precedenti o successivi alla data di diagnosi in anatomia patologica (entrata nella coorte). Pertanto, la coorte di studio totale così selezionata corrispondeva a 831 nuovi casi di NSCLC.

Ciascun paziente è stato classificato in base alla prima linea di trattamento ricevuta secondo quanto registrato nel registro dei farmaci erogati direttamente (FED) dalle

farmacie ospedaliere o dalle strutture sanitarie pubbliche per utilizzo ambulatoriale o territoriale. Questo flusso permette di associare al singolo assistito lo specifico farmaco dispensato insieme alla data di dispensazione.

Per descrivere il trattamento di prima linea, è stato identificato il primo farmaco antitumorale dispensato durante 6 mesi dall'entrata nella coorte insieme a tutti gli altri farmaci antitumorali dispensati durante i 30 giorni successivi. I pazienti sono stati quindi classificati in:

- chemioterapia (CT)
- target therapy (TT)
- immunoterapia (IT)
- non definito (nessun farmaco antitumorale registrato in FED durante 6 mesi dalla diagnosi)
- deceduti (deceduti durante 6 mesi dalla diagnosi senza alcun farmaco antitumorale registrato in FED)

In totale, 431 pazienti maggiorenni con NSCLC non operati sono stati inclusi nella coorte nel periodo di studio 2009-2013 e 400 nel periodo tra il 2014 e il 2017 (**Tabella 1**). I pazienti deceduti nei 6 mesi successivi l'entrata nella coorte senza alcuna dispensazione registrata in FED di un farmaco antitumorale è stata di circa il 35% in entrambi i periodi di osservazione. Nel 16,5% dei casi diagnosticati tra il 2009 e il 2013 (n=71) e nel 34,2% dei casi diagnosticati tra il 2014 e il 2017 (n=137) è stato possibile identificare lo specifico trattamento farmacologico di prima linea in FED: tra questi, in ciascuno dei due periodi di analisi, i pazienti trattati con chemioterapia standard sono stati rispettivamente il 12,1% (n=52) e il 24,5% (n=98), mentre la percentuale di chi aveva ricevuto una target therapy è stata rispettivamente pari a 4,4% (n=19) e 9% (n=36). Tre pazienti nel periodo 2014-2017 hanno ricevuto una immunoterapia. I pazienti senza alcun farmaco registrato in FED sono stati rispettivamente il 48% nel periodo 2009-2013 e il 30% tra il 2014 e il 2017.

Le caratteristiche dei pazienti per prima linea di trattamento e per anno di entrata nella coorte (2009-2013 vs 2014-2017) sono state descritte in **Tabella 1**.

Nessuno dei tre pazienti che avevano ricevuto immunoterapia tra il 2014 e il 2017 aveva più di 70 anni.

Lo stadio tumorale è stato descritto a partire dai codici ICD-9CM registrati nelle schede di dimissione ospedaliera (SDO) secondo un algoritmo già descritto in

Tabella 1

Distribuzione delle caratteristiche demografiche, esami diagnostici e molecolari dei pazienti per prima linea di trattamento identificata attraverso il flusso dati FED*

2009 – 2013 (N=431)						2014 – 2017 (N=400)					
	CT	TT	IT	Non definito	Deceduti	CT	TT	IT	Non definito	Deceduti	
N	52	19	-	208	152	98	36	3	119	144	
Donne	11 (21,2)	11 (57,9)	-	65 (31,3)	42 (27,6)	26 (26,5)	19 (52,8)	0 (0,0)	37 (31,1)	39 (27,1)	
70+	23 (44,2)	8 (42,1)	-	100 (48,1)	103 (67,8)	56 (57,1)	21 (58,3)	0 (0,0)	66 (55,5)	86 (59,7)	
Stadio ¹											
I	2 (3,8)	4 (21,1)	-	28 (13,5)	26 (17,1)	14 (14,3)	4 (11,1)	1 (33,3)	17 (14,3)	18 (12,5)	
II-IIIa	3 (5,8)	-	-	4 (1,9)	3 (2,0)	9 (9,2)	3 (8,3)	-	3 (2,5)	2 (1,4)	
IIIB-IV	44 (84,6)	11 (57,9)	-	130 (62,5)	68 (44,7)	68 (69,4)	13 (36,1)	1 (33,3)	64 (53,8)	71 (49,3)	
Sconosciuto	3 (5,8)	4 (21,1)	-	46 (22,1)	55 (36,2)	7 (7,1)	16 (44,4)	1 (33,3)	35 (29,4)	53 (36,8)	
TAC ²	21 (40,4)	8 (42,1)	-	116 (55,8)	54 (35,5)	60 (61,2)	16 (44,4)	2 (66,7)	59 (49,6)	53 (36,8)	
RX ²	31 (59,6)	10 (52,6)	-	142 (68,3)	100 (65,8)	55 (56,1)	23 (63,9)	1 (33,3)	72 (60,5)	89 (61,8)	
Menzione test EGFR in AP ³											
SI – positivo	-	4 (21,1)	-	1 (0,5)	-	5 (5,1)	27 (75,0)	-	8 (6,7)	-	
SI – negativo	18 (34,6)	7 (36,8)	-	54 (26,0)	30 (19,7)	51 (52,0)	6 (16,7)	2 (66,7)	57 (47,9)	81 (56,3)	
SI - risultato non registrato	-	-	-	-	1 (0,7)	-	-	-	-	-	
No	34 (65,4)	8 (42,1)	-	153 (73,6)	121 (79,6)	42 (42,9)	3 (8,3)	1 (33,3)	54 (45,4)	63 (43,8)	
Menzione test ALK in AP ³											
SI, risultato non registrato	1 (1,9)	-	-	-	-	9 (9,2)	4 (11,1)	-	5 (4,2)	13 (9,0)	
No	51 (98,1)	19 (100,0)	-	208 (100,0)	152 (100,0)	89 (90,8)	32 (88,9)	3 (100,0)	114 (95,8)	131 (91,0)	
Trattamento registrato in SDO o SPA ⁴											
Radioterapia	10 (19,2)	6 (31,6)	-	51 (24,5)	22 (14,5)	19 (19,4)	12 (33,3)	1 (33,3)	17 (14,3)	24 (16,7)	
Chemioterapia	47 (90,4)	10 (52,6)	-	147 (70,7)	47 (30,9)	80 (81,6)	9 (25,0)	1 (33,3)	72 (60,5)	41 (28,5)	
IT o IT	22 (42,3)	0 (0,0)	-	14 (6,7)	2 (1,3)	26 (26,5)	3 (8,3)	0 (0,0)	6 (5,0)	1 (0,7)	

*FED: Farmaci Erogati Direttamente dalle strutture sanitarie pubbliche per uso territoriale o ambulatoriale.

CI: Chemioterapia standard; TI: Target Therapy; IT: Immunoterapia; FED: farmaci erogazione diretta; SDO: schede di dimissione ospedaliera; SPA: assistenza specialistica ambulatoriale;

AP: anatomia patologica.

letteratura [5]. In ciascuno dei due periodi di studio, i pazienti classificati con uno stadio avanzato/metastatico (IIIB-IV) sono i più rappresentati in tutte le categorie di trattamento ed in entrambi i periodi di analisi. La percentuale più elevata è stata osservata tra i trattati con chemioterapia (2009-2013=84,6%; 2014-2017=69,4%). Tuttavia, l'assenza di validazione dell'algoritmo applicato insieme alla bassa accuratezza riportata in precedenza per algoritmi simili utilizzati nell'ambito di altre forme tumorali [5], non permette di fare particolari speculazioni riguardo alla differenza osservata tra i due periodi di analisi.

Nel periodo 2014-2017, una percentuale tendenzialmente maggiore di pazienti aveva effettuato una TAC durante i sei mesi precedenti la diagnosi. Nel periodo 2009-2013 la percentuale di pazienti che avevano ricevuto una TAC variava dal 40,4% tra i trattati con CT al 55,8% con trattamento non definito mentre tra il 2014 e il 2017 tale percentuale variava dal 49,6% tra i pazienti con trattamento non definito al 66,7% di chi aveva ricevuto IT.

L'utilizzo di test per la caratterizzazione molecolare del tumore per la scelta della farmacoterapia di prima linea è cresciuto sensibilmente nel secondo periodo di analisi. Tra i pazienti trattati con una target therapy, in particolare, coloro che non avevano effettuato un test dell'EGFR sono passati dal 42% nel 2009-2013 all'8% nel 2014-2017, mentre coloro per cui il test è risultato positivo sono passati dal 21% al 75%. Le linee guida AIOM riportano che prima del 2013 il test per la mutazione EGFR doveva essere effettuato solo su pazienti con un NSCLC stadio IIIB/IV (adenocarcinoma o carcinoma a grandi cellule), mentre a partire dal 2014 è stato esteso a qualsiasi stadio.

Sebbene sia stato osservato un andamento crescente nel secondo periodo di analisi, la quasi totalità dei pazienti nella coorte totale di studio non risultava avere effettuato il test dell'ALK (96,1%). Le linee guida riportano che a partire dal 2013 questo test deve essere sempre effettuato nel carcinoma non squamoso. Tuttavia, questo risultato è con ogni probabilità sottostimato a causa della mancanza all'interno della banca dati dell'anatomia patologica di un campo di codifica dedicato per cui è possibile capire se il test è stato effettuato e qual è stato il suo risultato soltanto attraverso quanto riportato nel testo libero di descrizione della diagnosi.

Il confronto tra quanto registrato nel flusso FED con i dati relativi al trattamento farmacologico registrato nel flusso delle SDO e delle prestazioni specialistiche ambulatoriali (SPA) ha mostrato come la maggior parte dei pazienti per cui non è

stato possibile osservare alcun farmaco registrato in FED aveva in realtà ricevuto una chemioterapia standard non specificata (70,7% nel 2009-2013 e 60,5% nel 2014-2017). Questi due flussi di dati, infatti, permettono di tracciare le procedure di infusione di farmaci neoplastici in ambiente ospedaliero o assimilabile sia durante un ricovero (SDO) sia durante una prestazione ambulatoriale (SPA). Tuttavia, diversamente a quanto accade nel flusso FED, l'informazione registrata in SDO e SPA non permette d'identificare lo specifico farmaco somministrato, distinguendo soltanto tra chemioterapia standard e immunoterapia aspecifica, quest'ultima intesa come qualsiasi farmaco antitumorale a base di anticorpi, sia esso una target therapy (es. bevacizumab) o una immunoterapia (es. nivolumab). Da questo punto di vista, mentre i pazienti in trattamento con TT in entrambi i periodi di osservazione che avevano un record di chemioterapia in SDO o SPA (34,5% nella coorte totale) potrebbero essere stati trattati con bevacizumab in associazione a chemioterapia oppure passati da TT a CT o viceversa, i pazienti con un'infusione d'immunoterapia registrata in SDO e SPA tra il 2009 e il 2013 è verosimile che abbiano ricevuto bevacizumab piuttosto che un farmaco antitumorale immunoterapico propriamente detto, come nivolumab o pembrolizumab, di più recente commercializzazione.

In entrambi i periodi di analisi, la percentuale di donne è risultata lievemente superiore al 50% tra i trattati con target therapy mentre rimaneva tra il 20 e il 30% nelle restanti categorie di trattamento. Tale differenza di genere appare essere riconducibile alla maggiore frequenza di adenocarcinoma nelle donne rispetto agli uomini, un sottotipo di NSCLC per il quale la scelta terapeutica sulla base dei risultati dei test EGFR e ALK è fortemente raccomandata [3]. In particolare, l'adenocarcinoma del polmone è la forma di NSCLC maggiormente diagnosticata nei non fumatori, questi ultimi notoriamente più diffusi tra il genere femminile.

Questa differenza di genere è stata osservata anche dalla distribuzione del trattamento di prima linea nella coorte totale di studio per genere (**Tabella 2**), da cui è risultato che nell'intero periodo di studio i trattati con target therapy sono stati il 4% tra i maschi e il 12% tra le donne.

In particolare, in **Tabella 2** e successive analisi riportate in questa scheda, i pazienti nelle categorie per cui non era stata identificata alcuna farmacoterapia specifica attraverso il registro FED (categorie "non definito" e "decaduti") sono stati riclassificati sulla base di quanto registrato nei flussi SDO e SPA in: "TT o IT ospedaliera", "Radioterapia ospedaliera", "CT ospedaliera", "non trattati" e "decaduti". In caso di *overlap* tra le categorie "TT o IT ospedaliera", "Radioterapia ospedaliera", "CT ospedaliera",

la classificazione è avvenuta dando priorità alla categoria “TT o IT ospedaliera” e successivamente “Radioterapia ospedaliera”. Sebbene l'utilizzo di SDO e SPA fornisca un'informazione meno granulare sui farmaci utilizzati, ha permesso di identificare con una elevata sensibilità i pazienti realmente non trattati e coloro deceduti senza alcun trattamento.

Tabella 2
Prima linea di trattamento per genere*

	Maschi (n=581)	Femmine (n=250)
Chemioterapia ¹	113 (19,4)	37 (14,8)
CT ospedaliera ²	159 (27,4)	65 (26,0)
Target therapy ¹	25 (4,3)	30 (12,0)
Immunoterapia ¹	3 (0,5)	
TT o IT ospedaliera ²	13 (2,2)	10 (4,0)
Radioterapia ospedaliera ²	82 (14,1)	29 (11,6)
Non trattati ^{1,2}	62 (10,7)	24 (9,6)
Deceduti senza trattamento ^{1,2}	124 (21,3)	55 (22,0)

CT: Chemioterapia standard; TT: Target Therapy; IT: Immunoterapia.

*I pazienti nelle categorie “non definito” e “deceduti” riportate in Tabella 1, per i quali non era stata osservata alcuna farmacoterapia attraverso il registro dei farmaci erogati direttamente (FED), sono stati riclassificati sulla base di quanto registrato nel flusso delle schede di dimissione ospedaliera (SDO) e delle prestazioni specialistiche ambulatoriali (SPA) in: “CT ospedaliera”, “Radioterapia ospedaliera”, “TT o IT ospedaliera”, “non trattati” e “deceduti”.

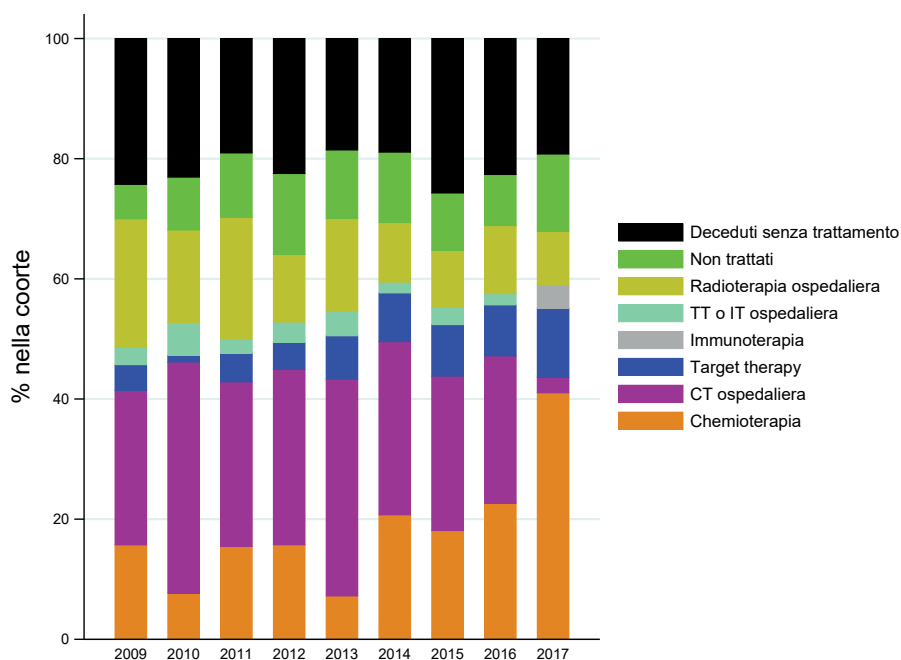
¹Trattamento identificato attraverso il registro dei farmaci erogati direttamente (FED);

²Trattamento identificati attraverso il registro delle schede di dimissione ospedaliera (SDO) o dell'assistenza specialistica ambulatoriale (SPA).

In **Figura 1** è riportata la distribuzione dei pazienti in prima linea di trattamento per anno di entrata nella coorte e farmacoterapia ricevuta. In particolare, la figura mostra come nel periodo di osservazione la percentuale cumulativa di pazienti trattati con “chemioterapia” e “CT ospedaliera” sia rimasta stabile intorno al 45% durante il periodo di osservazione, mentre i trattati con target therapy o immunoterapia hanno rappresentato una percentuale crescente tra le specifiche farmacoterapie identificate in FED. Tra queste, come mostrato in **Tabella 3**, le più utilizzate sono state gefitinib (n=22) ed erlotinib (n=21). Inoltre, un trattamento con immunoterapia in prima linea registrato in FED è stato osservato solo in tre pazienti, 2 con il nivolumab e 1 con il pembrolizumab. Mentre il pembrolizumab è stato approvato come trattamento di prima linea dell'NSCLC nel dicembre del 2016 (Scheda tecnica pembrolizumab), il nivolumab dovrebbe essere utilizzato solo dopo una precedente chemioterapia. Pertanto, i due casi classificati come in trattamento di prima linea con il nivolumab potrebbero essere relativi a regimi di trattamento ancora sperimentali.

Figura 1

Distribuzione dei pazienti in prima linea di trattamento per anno di entrata nella coorte e farmacoterapia ricevuta*



CT: Chemioterapia standard; TT: Target Therapy; IT: Immunoterapia.

*I pazienti nelle categorie "non definito" e "deceduti" riportate in Tabella 1, per i quali non era stata osservata alcuna farmacoterapia attraverso il registro dei farmaci erogati direttamente (FED), sono stati riclassificati sulla base di quanto registrato nel flusso delle schede di dimissione ospedaliera (SDO) e delle prestazioni specialistiche ambulatoriali (SPA) in: "CT ospedaliera", "Radioterapia ospedaliera", "TT o IT ospedaliera", "non trattati" e deceduti".

Il limite principale di questo studio è rappresentato dall'assenza di una validazione delle fonti di dato e degli algoritmi utilizzati per la classificazione delle farmacoterapie e di alcune variabili descrittive (es. utilizzo test molecolari, stadio del tumore). Infatti, la qualità e la quantità delle informazioni registrate rispettivamente in AP, FED, SDO e SPA potrebbe essere variata nel periodo di osservazione introducendo una possibile distorsione rispetto all'utilizzo reale delle farmacoterapie disponibili per il trattamento del NSCLC presso l'AOUS. Ulteriori studi saranno necessari per confrontare i risultati ottenuti con altre fonti di dati *real-world*, come ad esempio quelli della farmacia ospedaliera di Siena [6].

Tabella 3

Prima linea di trattamento per anno di entrata nella coorte*

Prima linea di trattamento	2009 (n=70)	2010 (n=91)	2011 (n=84)	2012 (n=89)	2013 (n=97)	2014 (n=114)	2015 (n=105)	2016 (n=106)	2017 (n=78)	Totale (n=831)
Chemioterapia ¹ , n (%)	11 (15,7)	7 (7,7)	13 (15,5)	14 (15,7)	7 (7,2)	23 (20,7)	19 (18,1)	24 (22,6)	32 (41,0)	150 (18,1)
carboplatino	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (1,1)	0 (0,0)	1 (0,9)	0 (0,0)	3 (2,8)	11 (14,1)	16 (1,9)
gemcitabina	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	3 (2,7)	1 (1,0)	4 (3,8)	7 (9,0)	15 (1,8)
pemetrexed	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (1,2)	1 (1,1)	1 (1,0)	3 (2,7)	3 (2,9)	8 (7,5)	18 (23,1)	35 (4,2)
vinorelbina	2 (2,9)	2 (2,2)	2 (2,4)	3 (3,4)	3 (3,1)	3 (2,7)	10 (9,5)	5 (4,7)	5 (6,4)	35 (4,2)
cisplatino	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (1,0)	4 (3,6)	4 (3,8)	6 (5,7)	13 (16,7)	28 (3,4)
etoposide	9 (12,9)	5 (5,5)	10 (11,9)	9 (10,1)	3 (3,1)	13 (11,7)	6 (5,7)	7 (6,6)	0 (0,0)	62 (7,5)
paclitaxel	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	2 (2,6)	2 (0,2)
docetaxel	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (1,1)	0 (0,0)	1 (0,9)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	2 (0,2)
Target therapy ¹ , n (%)	3 (4,3)	1 (1,1)	4 (4,8)	4 (4,5)	7 (7,2)	9 (8,1)	9 (8,6)	9 (8,5)	9 (11,5)	55 (6,6)
afatinib	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	4 (3,8)	4 (5,1)	8 (1,0)
bevacizumab	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (1,2)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (0,1)
crizotinib	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	2 (1,9)	0 (0,0)	1 (1,3)	3 (0,4)
erlotinib	3 (4,3)	1 (1,1)	2 (2,4)	1 (1,1)	3 (3,1)	3 (2,7)	2 (1,9)	3 (2,8)	3 (3,8)	21 (2,5)
gefitinib	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (1,2)	3 (3,4)	4 (4,1)	6 (5,4)	5 (4,8)	2 (1,9)	1 (1,3)	22 (2,6)
Immunoterapia ¹ , n (%)										
nivolumab	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	2 (2,6)	2 (0,2)
pembrolizumab	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (1,3)	1 (0,1)
Ti o IT ospedaliera ² , n (%)	2 (2,9)	5 (5,5)	2 (2,4)	3 (3,4)	4 (4,1)	2 (1,8)	3 (2,9)	2 (1,9)		23 (2,8)
CT ospedaliera ² , n (%)	18 (25,7)	35 (38,5)	23 (27,4)	26 (29,2)	35 (36,1)	32 (28,8)	27 (25,7)	26 (24,5)	2 (2,6)	224 (27,0)
Radioterapia ospedaliera ² , n (%)	15 (21,4)	14 (15,4)	17 (20,2)	10 (11,2)	15 (15,5)	11 (9,9)	10 (9,5)	12 (11,3)	7 (9,0)	111 (13,4)
Non trattati ^{1,2} , n (%)	4 (5,7)	8 (8,8)	9 (10,7)	12 (13,5)	11 (11,3)	13 (11,7)	10 (9,5)	9 (8,5)	10 (12,8)	86 (10,3)
Deceduti senza trattamento ^{1,2} , n (%)	17 (24,3)	21 (23,1)	16 (19,0)	20 (22,5)	18 (18,6)	21 (18,9)	27 (25,7)	24 (22,6)	15 (19,2)	179 (21,5)

*I pazienti nelle categorie "non definito" e "decaduti" riportate in Tabella 1, per i quali non era stata osservata alcuna farmacoterapia attraverso il registro dei farmaci erogati direttamente (FED), sono stati riclassificati sulla base di quanto registrato nel flusso delle schede di dimissione ospedaliera (SDO) e delle prestazioni specialistiche ambulatoriali (SPA) in: "CT ospedaliera", "Radioterapia ospedaliera", "TI o IT ospedaliera", "TI o IT ospedaliera", "non trattati" e "decaduti".

¹Trattamento identificato attraverso il registro dei farmaci erogati direttamente (FED);

²Trattamento identificato attraverso il registro delle schede di dimissione ospedaliera (SDO) o dell'assistenza specialistica ambulatoriale (SPA).

CT: Chemioterapia standard; TI: Target Therapy; IT: Immunoterapia; FED: farmaci erogazione diretta; SDO: schede di dimissione ospedaliera; SPA: assistenza specialistica ambulatoriale.

RISPOSTA

Rispetto al periodo 2009-2013, tra il 2014 e il 2017 vi è stato un maggior ricorso a farmaci innovativi, come target therapy e immunoterapie, per il trattamento di prima linea dei pazienti non operati con NSCLC diagnosticato presso l'AOUS. Concomitantemente è cresciuta la registrazione dell'utilizzo dei test di caratterizzazione molecolare del tumore necessari ad orientare la scelta farmacoterapeutica. I pazienti trattati con una target therapy che non avevano un test dell'EGFR registrato nel referto della valutazione anatomo-patologica sono passati dal 42% nel 2009-2013 all'8% nel 2014-2017. I pazienti che hanno ricevuto una terapia target tra il 2014 e il 2017 (9%) sono stati una percentuale doppia rispetto al periodo 2009-2013 (4,4%). Gefitinib (n=22) e erlotinib (n=21) sono state le target therapy più utilizzate. Nel 2017 sono state osservate le prime immunoterapie con nivolumab (n=2) e pembrolizumab (n=1).

Riferimenti bibliografici

1. World Health Organization, Cancer [cited 2019 Oct 4]. <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/cancer>
2. I numeri del cancro in Italia: 2018. Report AIRTUM
3. Linee guida neoplasie al polmone 2018. Associazione Italiana di Oncologia Medica
4. Toschi L, Rossi S, Finocchiaro G, Santoro A. Non-small cell lung cancer treatment (r)evolution: ten years of advances and more to come. *Ecancermedalscience*. 2017 Nov 30;11:787.
5. Yuen E, Louis D, Cisbani L, Rabinowitz C, De Palma R, Maio V, Leoni M, Grilli R. Using administrative data to identify and stage breast cancer cases: implications for assessing quality of care. *Tumori*. 2011 Jul-Aug;97(4):428-35
6. Giuseppe Roberto, Claudia Bartolini, Rosa Gini, Andrea Spini, Sandra Donnini, Alessandro Barchielli, Adele Caldarella, Marco Zappa, Cristiana Bellan, Folco Furiesi, Lorenzo Leoncini, Silvano Giorgi, Pietro Rosellini, Alessandra Pascucci, Marina Ziche. Nuovi trattamenti per il tumore polmonare non a piccole cellule: esperienza nell'interpretazione dei dati dei pazienti diagnosticati nell'ospedale di Siena.