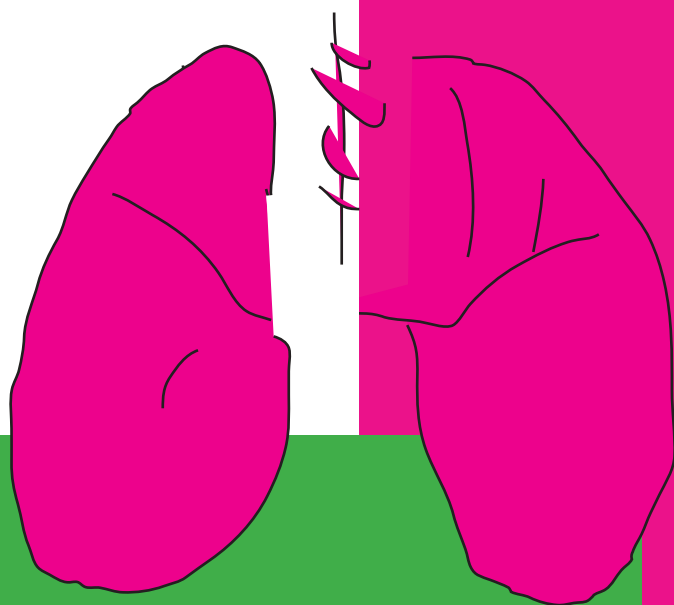


TUMORE_{DEL} POLMONE

**Valutazione dei profili di trattamento
a partire dai percorsi diagnostici terapeutici**



**Utilizzo dei dati
del Registro Tumori
dell'ATS Metropolitana
2010 - 2018**

PRESENTAZIONE

La disponibilità di un'informazione completa, comprensibile e focalizzata ai temi di interesse sociosanitario risulta indispensabile nella costruzione di un rapporto di fiducia tra cittadini e istituzioni. Il livello di complessità raggiunto dalla società contemporanea è così elevato che per il cittadino risulta difficile avere a disposizione informazioni semplici ed esaustive, che gli consentano di comprendere ed intervenire nei processi decisionali e di maturare orientamenti utili alle scelte di politica sanitaria.

La disponibilità di una grande mole di dati non è da sola sufficiente a garantire informazioni pubbliche adeguate a rispondere ai quesiti fondamentali dei cittadini. Non solo rispetto all'impatto delle patologie più importanti che ne determinano lo stato di salute, ma anche rispetto a patologie meno frequenti i cui esiti impattano in maniera importante anche a causa dell'incapacità del sistema sanitario di rispondere pienamente ai bisogni da esse innescate.

Le Linee Guida regionali per l'adozione dei piani di organizzazione aziendale strategici delle Agenzie di Tutela della Salute (ATS), delle Aziende socio sanitarie territoriali (ASST), emanate con Deliberazione regionale X/5113 del 29 aprile 2016, recitano: "È inoltre importante il collegamento della Unità di Epidemiologia con Università, centri di ricerca e altre unità del territorio, che possiedono competenze statistico-epidemiologiche, dati o informazioni necessarie alle attività dell'ATS.":

- le ATS sono autorizzate all'uso dei dati individuali in quanto hanno come missione, quella del controllo e della tutela della salute dei cittadini rispetto alla erogazione di farmaci e prestazioni. I sistemi di datawarehouse unitamente alla capacità di generazione di algoritmi, finalizzati alla identificazione di outcome clinici importanti, rende le ATS l'attore fondamentale, insieme a Regione Lombardia, che deve garantire l'effettuazione di studi di popolazione.*
- l'università e i centri di ricerca hanno competenze di metodo e, inoltre, possiedono le risorse in termini di giovani ricercatori che possono costituire la massa critica utile per rendere operativo e permanente un sistema di analisi e valutazione condiviso con ATS /Regione.*

Questo rapporto prosegue l'utilizzo innovativo dal punto di vista dell'accesso al patrimonio informativo disponibile presso l'Agenzia per la Tutela della Salute. Le funzioni proprie della Agenzia di Tutela della salute e governo, programmazione e controllo delle attività erogate sia a livello ospedaliero sia a livello territoriale necessitano dell'utilizzo di imponenti quantità di dati sia individuali sia aggregati. Tali dati, spesso utilizzati a fini programmatici, non intercettano totalmente le richieste e i bisogni informativi della società e le risorse disponibili non sempre consentono di coprire tutte le esigenze informative espresse dalle sue diverse componenti.

La scelta dei temi da approfondire è stata effettuata a partire dai documenti di programmazione sanitaria emanati dalla Regione Lombardia in collaborazione, con un gruppo di docenti universitari che collabora con ATS nell'ambito di convenzioni non onerose, con l'obiettivo di utilizzare il patrimonio informativo disponibile integrandolo con la grande capacità e ricchezza di metodologia propri dell'Università.

Tale attività consente di identificare i temi rilevanti di cui occorrerebbe occuparsi e su cui le risorse disponibili in ATS non consentono uno sviluppo in tempi rapidi. L'identificazione dei temi viene completata dalla valutazione della Direzione Strategica della ATS che completa tale scenario identifica su quali progettualità indirizzare le risorse.

L'Agenzia della Tutela della salute di Milano ha sviluppato una procedura amministrativa per la ricerca di sponsorizzazioni per la realizzazione di progetti rilevanti per la comunità scientifica, con ricadute rilevanti per la popolazione, ai sensi di quanto previsto dall'art. 43 della L.449/1997, dall'art. 28 comma 2 bis della Legge 448/98, dall'art. 19 D. Lgs. 50/2016 (Codice dei contratti pubblici) e dal proprio Regolamento in materia di sponsorizzazioni, approvato con deliberazione n. 1359 del 19.10.2017.

Questo documento restituisce informazioni dettagliate rispetto alla valutazione dei profili di trattamento a partire dai percorsi diagnostici nei tumori del polmone negli anni più recenti disponibili, sulla popolazione di circa 3 milioni e mezzo della ATS città metropolitana di Milano, ed è stato reso possibile grazie al finanziamento non condizionato ricevuto a seguito della pubblicazione da parte di ATS di un bando ad evidenza pubblica apparso su due quotidiani locali e due quotidiani nazionali.

Su questo specifico tema hanno partecipato Roche S.p.A. e M.S.D. Italia s.r.l, a cui vanno i nostri ringraziamenti per la partnership. L'ammontare del bando di euro 30.000+ IVA è stato interamente utilizzato per una borsa di studio assegnata attraverso bando pubblico, che ha coperto l'attività di sei mesi di lavoro di un giovane ricercatore italiano. A questo rapporto seguirà la pubblicazione su rivista dei risultati più importanti, arricchiti, da una analisi statistica più complessa, che consentirà di condividere con la comunità internazionale dei ricercatori i risultati di questo lavoro.

C OLOPHON/AUTHORSHIP

DIREZIONE SCIENTIFICA

Antonio Giampiero Russo

AUTORI

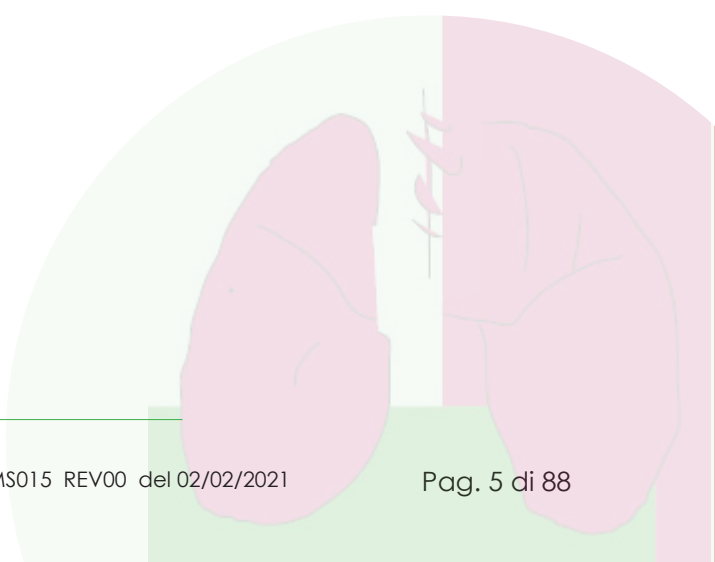
Anita Andreano, Antonio Giampiero Russo
e Walter Bergamaschi

ANALISI STATISTICA

Anita Andreano

PROGETTO E IMPAGINAZIONE GRAFICA

Laura Zettera



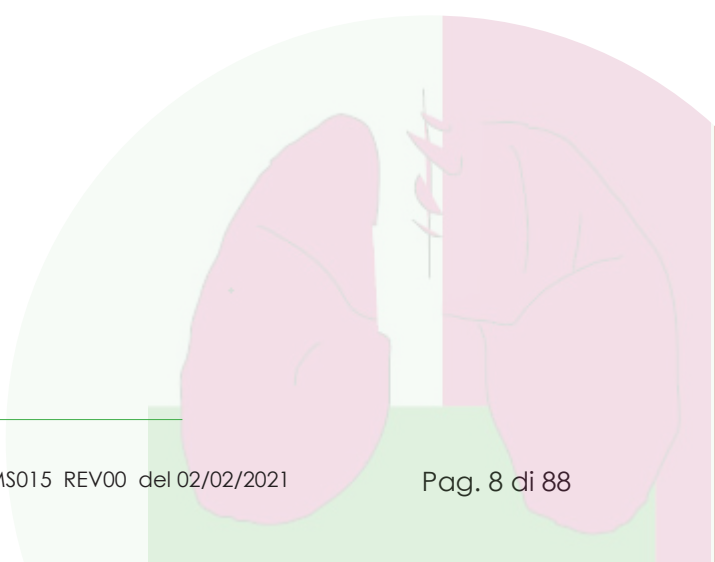
SOMMARIO

Presentazione	3
Colophon/Authorship	5
Epidemiologia e rationale	7
Obiettivi	9
Metodi	10
Disegno dello studio	10
Identificazione e descrizione delle popolazioni in studio	10
Revisione dei casi identificati e recupero informazioni aggiuntive	10
Fonti, definizioni e categorizzazioni delle variabili utilizzate nel report	12
Identificazione degli indicatori	18
Analisi dei dati	26
Risultati	27
Caratteristiche dei soggetti inclusi nella coorte	27
Caratteristiche dei tumori	36
Valutazione della presenza di mutazioni oncogeniche e dell'espressione del PD-L1	42
Descrizione del trattamento	47
Valore degli indicatori di percorso diagnostico-terapeutico calcolati	57
Analisi di sopravvivenza per triennio, stadio e modalità di trattamento	74
Bibliografia	79

EPIDEMIOLOGIA RAZIONALE

Il tumore polmonare è la terza patologia oncologica per frequenza in Italia. I casi incidenti attesi nel nostro Paese nel 2020 sono circa 40.000, il 15% di tutte le neoplasie negli uomini e il 6% tra le donne¹. L'incidenza, parallelamente all'abitudine al fumo, è in diminuzione tra gli uomini (circa 1,7% annuo) ed in aumento tra le donne (circa 3,4% annuo) nel periodo 2008-2016, secondo dati dell'Associazione italiana dei registri Tumori (AIRTUM)¹. Nonostante questa diminuzione d'incidenza, in Italia il tumore polmonare è al primo posto tra le cause di morte oncologica negli uomini, mentre nelle donne è la terza dopo mammella e colon-retto¹. In Italia, la sopravvivenza a 5 anni nel periodo 2005-2009 si è attestata attorno al 16%¹, risultato dovuto anche al fatto che più della metà delle neoplasie polmonari è diagnosticata in stadio avanzato (III-IV). Ci sono evidenze che i pazienti con neoplasia polmonare che ricevono trattamenti non concordanti rispetto alle linee guida abbiano esiti peggiori^{2,3}. Quindi è fondamentale definire ed implementare un set d'indicatori per verificare la concordanza tra le linee guida e le cure effettivamente erogate nella pratica clinica a livello di popolazione ed utilizzare tali indicatori per iniziative di miglioramento della qualità delle cure⁴. Questo è possibile in maniera rapida ed economicamente efficiente utilizzando i dati dei registri tumori di popolazione ed i flussi sanitari correnti⁵⁻⁷. Inoltre, negli ultimi anni sono emersi trattamenti che hanno dimostrato la loro efficacia negli stadi avanzati e metastatici in diversi trial clinici randomizzati⁸⁻¹⁴, e dai quali ci si aspetta un miglioramento della sopravvivenza a livello di popolazione. Da un lato, sono stati sviluppati trattamenti che hanno come bersagli terapeutici alcuni geni che risultano mutati nelle cellule tumorali¹⁵. Attualmente in Italia sono disponibili terapie mirate per mutazioni 'driver' del gene EGFR (Epidermal Growth Factor Receptor), ALK (Anaplastic Lymphoma Kinase) e ROS-1¹⁶. La probabilità di tali mutazioni è legata all'istotipo. Ad esempio nell'adenocarcinoma polmonare sono state identificate mutazioni attivanti di EGFR (circa 10-14% in pazienti caucasici), il riarrangiamento dell'oncogene ALK con l'oncogene EML-4 (circa nel 3-7%) e mutazioni del gene ROS1 (circa nell'1-2%). Pertanto, le attuali linee guida Italiane¹⁶ prevedono che la presenza di tali mutazioni venga testata in pazienti con carcinomi non a piccole cellule (NSCLC, Non-Small Cell Lung Cancer) in stadio avanzato ad istotipo adenocarcinoma, grandi cellule, NSCLC misto con adenocarcinoma e NSCLC n.a.s., i quali presentano la più alta probabilità di riscontro di tali mutazioni. Conseguentemente, negli ultimi anni, la precisa definizione istologica dei carcinomi del polmone non a piccole cellule mediante immunohistochimica è divenuta critica per definire il trattamento^{17,18}. Dall'altro lato si è avuto uno sviluppo dell'immunoterapia, in particolare degli anticorpi monoclonali anti PD-1 (receptor programmed cell death 1) e PD-L1 (programmed death ligand 1)¹⁹. Essi nei tumori in stadio avanzato possono essere utilizzati, a seconda del principio attivo ed eventualmente del livello di espressione del PD-L1, in prima linea in monoterapia o in combinazione con altri farmaci

chemioterapici, come consolidamento dopo chemio-radioterapia concomitante, nonché in seconda linea in caso di progressione dopo terapia^{16,20}. Più recentemente sono stati sviluppati anticorpi che hanno come target il CTLA-4 (cytotoxic T-cell lymphocyte antigen-4) e che potrebbero essere utilizzati in combinazione con i farmaci diretti contro il PD-1 o il suo ligando PD-L1²¹. Date l'incidenza e la persistente letalità del tumore polmonare, ma anche le prospettive di miglioramento della sopravvivenza legate all'emergere di nuovi trattamenti, è rilevante valutare il livello di aderenza alle linee guida nella diagnosi e nel trattamento del tumore polmonare a livello di popolazione, se tale livello di aderenza sia modificato negli anni recenti, quali caratteristiche del paziente e del tumore lo influenzino e quali conseguenze abbia la mancata aderenza in termini di sopravvivenza. Inoltre, è importante monitorare se l'introduzione dei nuovi trattamenti nel triennio 2016-2018 sia avvenuto concordemente alle linee guida più recenti e se si sia modificata la sopravvivenza, in particolare negli stadi avanzati, rispetto al triennio 2010-2012.



1

Identificare e descrivere le popolazioni di pazienti con neoplasia polmonare (codici topografici ICD-O-3 C33-C34) di origine epiteliale nel territorio dell'ATS Città Metropolitana di Milano nei periodi 2010-2012 e 2016-2018.

2

Rilevare l'effettivo utilizzo

- dei marcatori immunoistochimici necessari a classificare istologicamente i tumori del polmone non a piccole cellule (NSCLC) distinguendo in particolare i tumori squamocellulari dagli adenocarcinomi e dalle forme miste;
- dei test per rilevare specifiche mutazioni genetiche che rappresentano un target terapeutico (EGFR, ALK, ROS-1);
- dei test per la quantificazione del livello di espressione del PD-L1 nei tumori con conferma cito-istologica, ovvero operati, sottoposti a biopsia (endoscopica o transtoracica) o esame citologico, nel periodo 2016-2018.

3

Descrivere quindi l'istologia, la presenza di mutazioni attivanti e il livello di espressione del PD-L1 nella sotto-coorte con conferma cito-istologica incidenza 2016-2018, allo scopo di migliorare la classificazione prognostica utilizzando non più solo lo stadio ma anche l'informazione sullo stato mutazionale e sul livello di espressività del PD-L1.

4

Costruire, basandosi sulle linee guida nazionali ed internazionali, un set d'indicatori che misuri l'aderenza ai percorsi di cura nella popolazione descritta al punto 1 e che siano calcolabili con i dati presenti nel registro tumori e nei flussi informativi sanitari correntemente gestiti dall'ATS.

5

Implementare gli indicatori definiti al punto 4 nei pazienti con tumore polmonare residenti nel territorio dell'ATS per il periodo 2010-2012 e 2016-2018, confrontando i due trienni, e sviluppando una valutazione dei percorsi di cura effettivamente in essere sul periodo più recente, in particolare riguardo ad eventuali scostamenti rispetto alle linee guida internazionali.

6

Calcolare e confrontare la sopravvivenza totale e stadio-specifica a un anno e a tre anni dei pazienti con tumore polmonare incidente nel triennio 2010-2012 e 2016-2018. Confrontare la sopravvivenza a uno e tre anni dei pazienti in stadio IIIb-IV trattati con PD-L1 con quella dei pazienti non trattati con PD-L1, sia escludendo che non i pazienti con TPR <1, limitatamente ai casi diagnosticati nel triennio 2016-2018.

DISEGNO DELLO STUDIO

Studio di coorte retrospettivo basato sull'uso dei dati del registro tumori e dei flussi sanitari del l'ATS Città Metropolitana di Milano, integrati mediante procedure di record linkage deterministico (collegamento delle informazioni presenti nei diversi flussi relative alla medesima unità statistica mediante chiave identificativa univoca) dei flussi informativi sanitari correntemente gestiti dai sistemi di datawarehouse dell'ATS stessa.

IDENTIFICAZIONE DELLA POPOLAZIONE IN STUDIO

La popolazione in studio è stata identificata mediante il registro tumori e consiste in tutti i casi incidenti di neoplasia polmonare (codici topografici International Classification of Diseases for Oncology, 3rd Edition rev.1, ICD-O-3,²² C33-C34) maligna di origine epiteliale (codice di comportamento ICD-O-3 uguale a /3 e codici morfologici ICD-O-3 inferiori a 8680), nei due trienni 2010-2012 e 2016-2018, tra i pazienti assistiti e residenti nel territorio dell'ATS Città Metropolitana di Milano. Sono stati esclusi dalla corte i pazienti identificati mediante il solo certificato di decesso (DCO), ovvero aventi base di diagnosi secondo l'International Association of Cancer Registries (IACR) uguale a 0²³.

REVISIONE DEI CASI IDENTIFICATI E RECUPERO INFORMAZIONI AGGIUNTIVE

Sono stati rivalutati tutti i casi di tumore polmonare presenti nel database del registro tumori dell'ATS con incidenza nel periodo 2010-2012 e 2016-2018. Le informazioni che vengono normalmente raccolte nel registro tumori includono: data d'incidenza, base di diagnosi e lateralità del tumore secondo le regole di registrazione nazionale e internazionale (IARC)²³⁻²⁵, topografia (sede anatomica), morfologia (istologia) e comportamento (maligno /3, in situ /2, comportamento incerto /1, benigno /0,) del tumore secondo classificazione ICD-O-3.1²², grado di differenziazione istologica (ben differenziato, moderatamente differenziato, scarsamente differenziato, indifferenziato o anaplastico) e stadiazione del tumore alla diagnosi nei casi operati secondo la classificazione TNM v.8²⁷. Mediante revisione degli esami citologici ed istologici e delle cartelle cliniche relative al/ai ricovero/i relativi alla stadiazione di malattia e/o al trattamento chirurgico, già archiviate presso il Registro Tumori o reperite ad hoc sono state individuate, ove possibile, le informazioni aggiuntive necessarie ed è stata completata, se mancante, la stadiazione del tumore alla diagnosi su base anatomo-patologica e/o clinica. A tale scopo, è stata sviluppata un'apposita scheda raccolta dati, integrata nel software del registro, per raccogliere le informazioni relative all'abitudine al fumo e al performance status, se presenti nella documentazione clinica reperita dal Registro Tumori (Tabella 1). Per calcolare il performance status (PS) sono state raccolte le informazioni contenute in cartella secondo una delle due seguenti scale:

la Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) Performance Status e la Karnofsky Performance Status. La prima descrive il livello di funzionamento di un paziente in termini di capacità di prendersi cura di sé stesso, attività quotidiane e capacità fisica (camminare, lavorare, ecc.) con un valore da 0 a 5, la seconda con 10 classi da 100 a 0. Per i casi con conferma istologica o citologica del triennio 2016-18 sono state rilevate, dai referti di anatomia patologica disponibili per il soggetto, dalla documentazione clinica e dai flussi sanitari, l'effettuazione del test per l'identificazione delle mutazioni genetiche possibili target terapeutici e la valutazione dell'espressione del PD-L1, e i relativi risultati. La scheda di raccolta dei dati aggiuntivi è stata permanentemente integrata nel software del registro ed è, e continuerà ad essere utilizzata, per la registrazione dei casi incidenti di tumore del polmone.

Tab. 1 - Scheda raccolta dati per le variabili rilevate in aggiunta a quelle del registro tumori.

Fumo	<input type="checkbox"/> Fumatore	<input type="checkbox"/> Ex-fumatore (da almeno 6 mesi)
	<input type="checkbox"/> Non fumatore	<input type="checkbox"/> Non noto
Performance status	Scala ECOG	Scala KARNOFSKY
	<input type="checkbox"/> 0 Completamente attivo e in grado di eseguire tutte le attività precedenti alla malattia senza limitazioni	<input type="checkbox"/> 100 normale, nessuna evidenza di patologia, no sintomi
	<input type="checkbox"/> 1 Limitato nelle attività fisicamente ardue, ma in grado di eseguire lavori leggeri o sedentari	<input type="checkbox"/> 90 <input type="checkbox"/> 80
	<input type="checkbox"/> 2 Capace di provvedere completamente a sé stesso, ma incapace di eseguire attività lavorative di qualsiasi grado. In piedi per più del 50% delle ore di veglia	<input type="checkbox"/> 70
	<input type="checkbox"/> 3 Capace di provvedere a sé stesso solo limitatamente. Confinato a letto o in poltrona per più del 50% delle ore di veglia	<input type="checkbox"/> 60
	<input type="checkbox"/> 4 Completamente inabile. Non in grado di provvedere a sé stesso. Completamente confinato a letto o in poltrona	<input type="checkbox"/> 50
	<input type="checkbox"/> 5 Deceduto	<input type="checkbox"/> 40
		<input type="checkbox"/> 30
		<input type="checkbox"/> 20
		<input type="checkbox"/> 10 moribondo
		<input type="checkbox"/> 0 deceduto
NSCLC operato		
Margini di resezione	<input type="checkbox"/> Negativi	
	<input type="checkbox"/> Microscopicamente positivi	
	<input type="checkbox"/> Macroscopicamente positivi	
Numero di linfonodi mediastinici asportati		
Numero di linfonodi mediastinici asportati positivi		
NSCLC avanzato e SCLC		
Sedi metastatiche	<input type="checkbox"/> Fegato	<input type="checkbox"/> Osso
	<input type="checkbox"/> Encefalo	<input type="checkbox"/> Surrene
	<input type="checkbox"/> Altro	
Caratterizzazione molecolare		
EGFR / epidermal growth factor receptor	<input type="checkbox"/> Positivo	<input type="checkbox"/> Negativo
	<input type="checkbox"/> Non eseguito	
ALK anaplastic lymphoma kinase	<input type="checkbox"/> Positivo	<input type="checkbox"/> Negativo
	<input type="checkbox"/> Non eseguito	
ROS1 ROS Proto-Oncogene 1	<input type="checkbox"/> Positivo	<input type="checkbox"/> Negativo
	<input type="checkbox"/> Non eseguito	
BRAF Proto-Oncogene B-Raf	<input type="checkbox"/> Positivo	<input type="checkbox"/> Negativo
	<input type="checkbox"/> Non eseguito	
PD-L1 programmed death ligand 1	<input type="checkbox"/> Positivo	<input type="checkbox"/> Negativo
	<input type="checkbox"/> Non eseguito (se non altrimenti specificato nel referto)	
	<input type="checkbox"/> <1% <input type="checkbox"/> ≥1% <input type="checkbox"/> ≥5% <input type="checkbox"/> ≥10% <input type="checkbox"/> ≥50% (28-8 antibody)	
	<input type="checkbox"/> <1% <input type="checkbox"/> 1-49% <input type="checkbox"/> ≥50% (22C3 antibody)	

FONTI, DEFINIZIONI E CATEGORIZZAZIONI DELLE VARIABILI UTILIZZATE NEL REPORT

La data di nascita, il sesso, il comune di residenza nell'anno della diagnosi, poi aggregato in Aziende Socio Sanitarie Territoriali (ASST) di residenza, e lo stato in vita aggiornato al 31 Dicembre 2019 sono stati derivati dalla Nuova Anagrafe Regionale (NAR) dell'ATS che include tutti i pazienti assistiti. L'età è stata poi calcolata in anni all'incidenza. La sezione di censimento nell'anno della diagnosi è stata derivata per georeferenziazione dell'indirizzo di residenza presente nel NAR.

L'indice di Charlson²⁸ modificato (con esclusione del punteggio per neoplasia) è stato calcolato mediante algoritmo precedentemente validato a partire dai flussi amministrativi (SDO, flusso delle prestazioni ambulatoriali, farmaceutica territoriale, esenzioni) ed è stato utilizzato per quantificare la comorbidità, ovvero il carico totale di malattie non correlate alla diagnosi principale. Le patologie utilizzate nell'indice, raggruppate in 4 classi e a cui viene attribuito un punteggio di 1, 2, 3 o 6, a seconda della correlazione con la sopravvivenza a ciascuna condizione morbosa sono:

1 punto: Infarto del miocardio, scompenso cardiaco congestizio, vasculopatia periferica, malattia cerebrovascolare, demenza, broncopneumopatia cronica, connettivite, ulcera peptica, epatopatia cronica e diabete mellito non complicato

2 punti: Emiplegia, insufficienza renale moderata o grave, diabete con danno d'organo, tumori, leucemie e linfomi

3 punti: Epatopatie moderate o gravi

6 punti: Sindrome dell'immunodeficienza acquisita (AIDS).

Il performance status è stato espresso nell'analisi secondo la scala Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) Performance Status, con un valore da 0 (Completamente attivo) a 5 (Deceduto). È stato attribuito un punteggio di 5 se il soggetto è deceduto durante il ricovero in cui è avvenuta la diagnosi. Nel caso in cui nella documentazione clinica sia stata riportata la scala Karnofsky Performance Status, che assume valori da 100 a 0, essa è stata convertita in ECOG.

L'indice di deprivazione è stato ottenuto dai seguenti indicatori ISTAT, composti da frequenze assolute per sezione di censimento²⁹:

x1: % di popolazione con istruzione pari o inferiore alla licenza elementare (mancato raggiungimento obbligo scolastico)

x2: % di popolazione attiva disoccupata o in cerca di prima occupazione

x3: % di abitazioni occupate in affitto

x4: % di famiglie monogenitoriali con figli dipendenti conviventi

x5: densità abitativa (numero di occupanti per 100m²).

L'indice composito è una variabile continua e rappresenta lo scarto, rispetto alla media dell'ATS, degli indicatori di deprivazione. Esso è poi stato categorizzato in 5 classi, basandosi sui quintili della sua distribuzione nell'ATS. Ad ogni soggetto della coorte è stato quindi attribuito il quintile relativo alla sezione di censimento di residenza.

Tramite il flusso degli accessi in pronto soccorso sono stati individuati i soggetti con almeno un acceso nei 7 giorni precedenti la data d'incidenza del tumore, che sono quindi presumibilmente stati diagnosticati in urgenza.

Le caratteristiche del tumore sono state derivate dal database del registro, definite come descritto nel paragrafo precedente. Sono stati considerati come microscopicamente confermati i casi con base di diagnosi 5 (citologia), 6 (istologia su metastasi, incluso da esame autoptico) e 7 (istologia sul tumore primitivo, incluso da esame autoptico). Il codice morfologico ICD-O-3.1 è stato raggruppato nelle categorie descritte in Tabella 2. Da notare che la morfologia 8046/3, carcinoma polmonare non a piccole cellule NAS, è stata inserita nella categoria 'Altro, specificato'.

Dalla classificazione TNM si è passati alla stadiazione AJCC (American Joint Committee on Cancer)²⁷. I casi senza stadio e con codici di diagnosi, in qualunque posizione della SDO, ICD9-CM (International Classification of Diseases, Ninth Revision, Clinical Modification) 197.x-198.x, (escluso 197.0-197.3) entro 90 giorni dalla diagnosi sono stati considerati come da regole internazionali SEER come metastatici alla diagnosi.

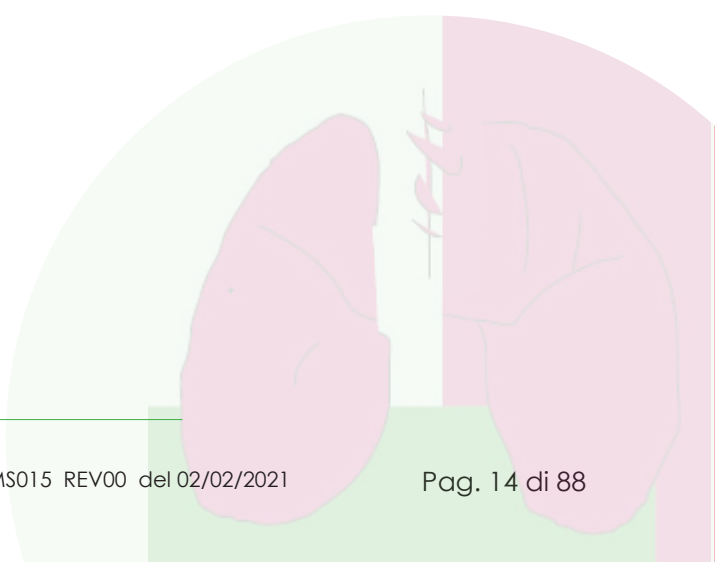
Tab. 2 - Definizione dei gruppi istologici mediante raggruppamento dei codici morfologici ICD-O-3.

Tipo istologico principale	Istologia	Codici morfologici ICD-O-3
A piccole cellule	Carcinoma a piccole cellule	8041 8042 8043 8044 8045
Non a piccole cellule	Adenocarcinoma	8140 8141 8143 8147 8200 8250 8251 8252 8253 8254 8255 8260 8310 8480 8481 8490 8551 8550 8570 8571 8572 8573 8574 8575 8256 8257
	Carcinoide	8020 8050 8051 8010 8011 8240 8246 8249
	Carcinoma a cellule squamose	8052 8070 8071 8072 8073 8074 8575 8076 8078 8084 8083 8123
	Carcinoma a grandi cellule	8012 8013 8014 8021 8023 8082 8030
	Altro, specificato	8560 8033 8022 8032 8031 8980 8972 8430 8200 8562 8002 8015 8075 8123 8201 8211 8280 8503 8552 8256 8046
	Morfologia non specifica	8001 8003 8004

Per quanto riguarda la definizione del trattamento, per ogni soggetto, si è individuata dai flussi informativi sanitari la data della prima chirurgia polmonare, prima radioterapia, primo trattamento con inibitore tirosin chinasi specifico per una mutazione driver (codici ATC L01XE02, L01XE03, L01XE13, L01XE35 L01XE16, L01XE28, L01XE36, L01XE43), il primo trattamento con anti PD-1/PD-L1 (codici ATC L01XC18, L01XC17, L01XC32, L01XC28) e il primo trattamento con Nintedanib (codice ATC L01XE31), la prima terapia oncologica medica escluse le 3 precedenti categorie (indicata come chemioterapia), e le relative date d'inizio, utilizzando i codici e i flussi descritti in Tabella 3 e Tabella 4. Si è quindi definito il trattamento come radio-chemioterapia concomitante se la prima radioterapia e la prima chemioterapia sono state

iniziate entro 45 giorni l'una dall'altra. Il vettore delle prime terapie così definite è stato temporalmente ordinato per individuare la successione dei trattamenti fino ad un massimo di 5.

Per il trattamento con anti PD-1/PD-L1 e il trattamento con inibitore tirosin chinasi sono state individuate le date d'inizio di tutti i trattamenti per ciascun principio attivo e sono stati temporalmente ordinati. Inoltre, per il primo trattamento con anti PD-1/PD-L1 e il primo trattamento con inibitore tirosin chinasi specifico per mutazione, driver, è stato definito se si trattava della prima (no trattamenti precedenti) o della seconda linea.



Tab.3 - Flussi e codici utilizzati per l'individuazione dei trattamenti.

	Descrizione	Sdo* (Campi Diagnosi)	Sdo* (Campi Intervento)	Ambu** (Campo Procedura)	File F***	Farma***
Chirurgia	Ablazione a cielo aperto di lesione o tessuto polmonare		32.23			
	Ablazione percutanea di lesione o tessuto polmonare		32.24			
	Ablazione per via toracoscopica di lesione o tessuto polmonare		32.25			
	Altra e non specificata ablazione di lesione o tessuto polmonare		32.26			
	Asportazione o demolizione endoscopica di lesione o tessuto del polmone		32.28			
	Altra asportazione o demolizione locale di lesione o tessuto del polmone (Stadio IA)		32.29			
	Resezione segmentale del polmone (Stadio IA)		32.3			
	Lobectomia del polmone		32.4			
	Pneumectomia completa		32.5			
	Dissezione radicale delle strutture toraciche		32.6			
	Resezione segmentale del polmone		32.3			
	Altra asportazione del polmone		32.9			
	Trapianto polmonare		33.5			
	Chemioterapia	Ricovero CT/Iniezione o infusione di sostanze chemioterapiche per tumore	V58.1	99.25 99.28	99.25 MAC01 MAC02 MAC03 MAC04 MAC05 MAC09 MAC10	
	Agenti antineoplastici					Tutti quelli che iniziano per L01 escluso L01XC e L01XE
Radioterapia	Radiazione superficiale	V58.0	92.21	92.21.1		
	Radiazione ad ortovoltaggio		92.22			
	Teleradioterapia radioisotopica		92.23			
	Telecobaltoterapia; con campo fisso o due campi contrapposti			92.23.1		
	Telecobaltoterapia; con campi multipli, di movimento			92.23.2		
	Telecobaltoterapia; con tecnica flash			92.23.3		
	Teleradioterapia mediante fotoni		92.24			
	Teleterapia con acceleratore lineare			92.24.1		
Teleterapia con acceleratore lineare; con tecnica flash			92.24.2 92.24.3			

Tab.3 - Flussi e codici utilizzati per l'individuazione dei trattamenti. (Continua da pag. 15).

Descrizione	Sdo* (Campi Diagnosi)	Sdo* (Campi Intervento)	Ambu** (Campo Procedura)	File F***	Farma***
Radioterapia					
Teleterapia con acceleratore lineare con campi multipli o di movimento, 3d			92.24.5		
Teleterapia con acceleratore lineare con campi multipli o di movimento (imrt)			92.24.6		
Radioterapia stereotassica			92.24.7		
Teleterapia con elettroni a uno o piu' campi fissi		92.25	92.24.8 92.25.1		
Teleradioterapia con altre radiazioni particolate		92.26			
Impianto o inserzione di elementi radioattivi		92.27	92.27.1		
Radioterapia con gating respiratorio			92.29.H		
Radioterapia guidata da immagini [igrt]			92.29.J		
Radioterapia con tecniche ad intensita' modulata ad archi multipli o di tipo elicale con controllo del posizionamento del paziente (IGRT)con tac integrata			92.29.K 92.29.L		
Radioterapia stereotassica senza casco con braccio robotico			92.29.M		

SDO flusso informativo delle schede di dimissione ospedaliera

AMBU flusso informativo delle prestazioni ambulatoriali (28/SAN)

FILE F flusso informativo dei farmaci a somministrazione diretta da parte delle strutture di ricovero a pazienti non ricoverati

FARMA flusso informativo delle prescrizioni farmaceutiche territoriali

* Codici ICD-9-CM (International Classification of Diseases, Ninth Revision, Clinical Modification)

** Codici del nomenclatore tariffario regionale

***Codici ATC derivati dal codice di Autorizzazione all'Immissione in Commercio (AIC)

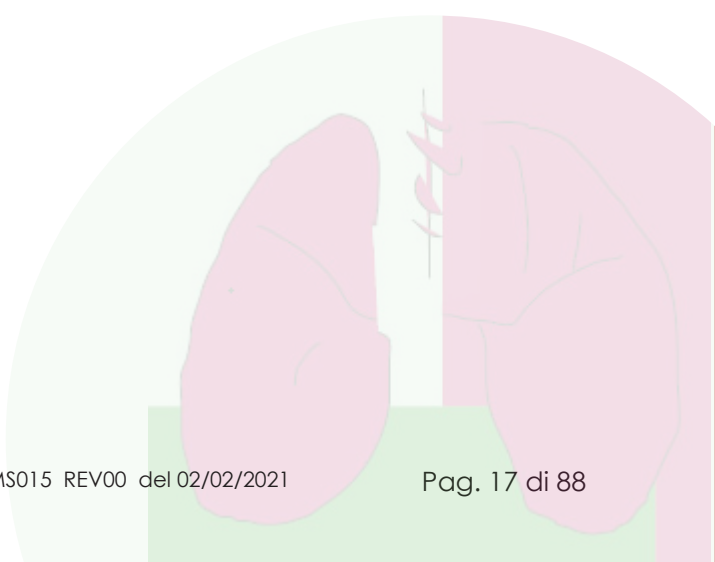
Tab.4 - Codici utilizzati per l'individuazione dei trattamenti mediante inibitori di PD-1/PD-L1 e inibitori tirosin-chinasici dai database farmaceutici, anno di approvazione e indicazione AIFA).

4a Immunoterapia

Inibitori PD-1/PD-L1	Codice ATC	Principio Attivo	Anno prima approvazione per NSCLC	Attuali indicazioni
Inibitori PD-1	L01XC17	Nivolumab	2015	NSCLC localmente avanzato o metastatico dopo una precedente chemioterapia
	L01XC18	Pembrolizumab	2016	In prima linea del NSCLC; metastatico, in assenza di tumore positivo per mutazione di EGFR o per ALK, il cui tumore esprime PD-L1 con TPS \geq 50 %; in seconda linea se tumore esprime PD-L1 con TPS \geq 1 %
Inibitori PD-L1	L01XC32	Atezolizumab	2017	NSCLC localmente avanzato o metastatico dopo una precedente chemioterapia
	L01XC28	Durvalumab	2019	NSCLC localmente avanzato, non resecabile, il cui tumore presenta un'espressione di PD-L1 con TPS \geq 1%

4b Inibitori delle tirosin-chinasi

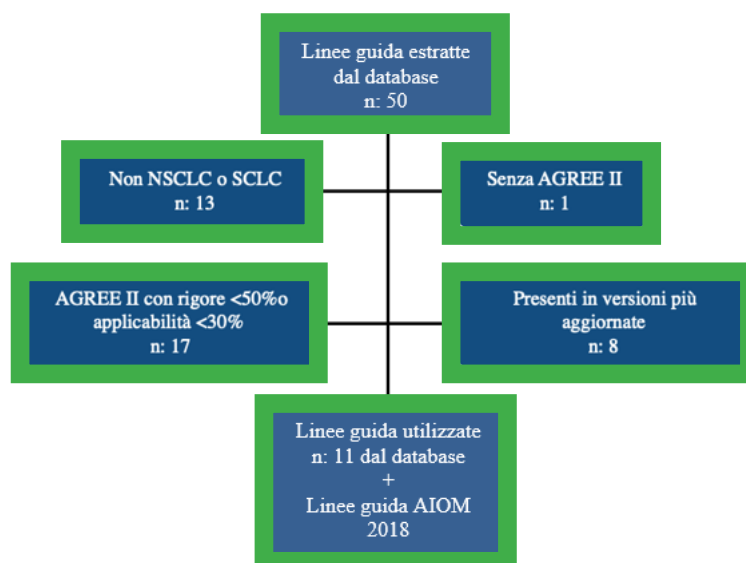
	Codice ATC	Principio Attivo	Attuali indicazioni
Inibitore tirosino-chinasico di EGFR	L01XE02	gefitinib	NSCLC in stadio localmente avanzato o metastatico con mutazione di EGFR classica opzione terapeutica di prima scelta
	L01XE03	erlotinib	
	L01XE13	afatinib	
	L01XE35	osimertinib	Se progressione
	Inibitore tirosino-chinasico di ALK e/o ROS1	L01XE16	crizotinib
L01XE28		certinib	
L01XE36		alectinib	
L01XE43		brigatinib	Se progressione



IDENTIFICAZIONE E MODALITÀ DI CALCOLO DEGLI INDICATORI DI PERCORSO DIAGNOSTICO-TERAPEUTICO

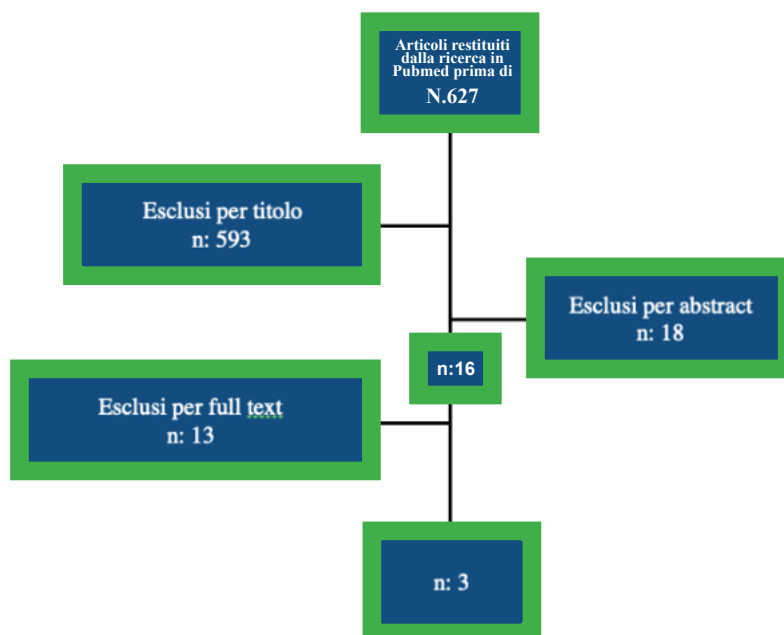
Il lavoro è consistito nell'aggiornamento di un precedente set d'indicatori di percorso diagnostico-terapeutico, sviluppato con la stessa metodologia utilizzata per il presente studio e descritta nei paragrafi successivi, validato mediante metodo Delphi da un panel di Chirurghi, Oncologi medici, Radioterapisti, Pneumologi e Radiologi indicati dai Dipartimenti Oncologici Provinciali (DIPO) della Regione Lombardia nel 2016-2017³⁰. Tale set d'indicatori era poi stato calcolato, e validato mediante revisione di cartelle cliniche in un campione casuale, nella corte dei casi incidenti 2007-12 di tumore polmonare nei residenti delle ex-ASL MI1 e MI2³⁰. Il periodo della precedente revisione della letteratura era arrivato sino al 07 Maggio15. Quindi, per il presente lavoro, si è limitata la ricerca bibliografica alle linee guida e alla letteratura pubblicate tra il 2015 e il 2020. Per l'identificazione degli indicatori di percorso diagnostico-terapeutico, inizialmente sono state individuate le linee guida relative alla diagnosi, al trattamento ed al follow-up del tumore polmonare al polmone: il 13 gennaio 2020 si è interrogato il database delle linee guida cliniche Canadian Partnership Against Cancer³¹, che raccoglie e valuta secondo lo schema Appraisal of Guidelines for Research & Evaluation (AGREE³²) Il tutte le linee guida pubblicate in lingua inglese. La strategia di ricerca applicata è stata: "type of cancer: lung; continuum of care: diagnosis, follow-up, palliative and end-of-life care, staging". Dall'elenco restituito dall'interrogazione sono state selezionate le linee guida con punteggi AGREE II³² relativi al rigore $\geq 50\%$ e all'applicabilità $\geq 30\%$. La valutazione del rigore secondo AGREE II implica un'analisi e un giudizio dei metodi e degli strumenti utilizzati per la ricerca bibliografica, la valutazione critica e la selezione delle evidenze scientifiche, la formulazione delle raccomandazioni cliniche e l'aggiornamento della linea guida, mentre quella sull'applicabilità analizza le possibili barriere e i fattori facilitanti l'implementazione della linea guida stessa. La ricerca nel database ha restituito 50 risultati (Figura 1): 13 linee guida sono state escluse per titolo o abstract non attinente all'argomento d'interesse, una non aveva una valutazione di AGREE II, 8 sono state escluse perché erano presenti successive versioni delle stesse e 17 linee guida avevano un'applicabilità $< 30\%$. Le 11 linee guida rimanenti³³⁻⁴² più le linee guida dell'Associazione Italiana di Oncologia Medica 2018⁶, non incluse nel database perché in lingua italiana, sono state consultate sistematicamente per estrarre le raccomandazioni indipendentemente da due operatori, di cui uno con analoghe precedenti esperienze, ed eventuali incongruenze sono state risolte mediante confronto.

Figura 1 - Identificazione delle linee guida internazionali per la diagnosi ed il trattamento del tumore polmonare.



Sono state incluse tutte le raccomandazioni il cui rispetto potesse essere valutato mediante indicatori, di processo o di esiti a breve termine, calcolabili con i dati disponibili nel Registro Tumori dell'ATS, incluse le variabili della scheda di registrazione aggiuntiva sviluppata per il presente lavoro, e gli attuali flussi informativi sanitari dell'ATS di Milano. Sono state escluse tutte le raccomandazioni per la cui verifica di applicazione sono richieste informazioni non disponibili negli attuali database sanitari, in particolare indicazioni che implicino di fornire consulenza/informazioni ai pazienti, o che riguardino ruoli professionali non presenti nel sistema sanitario della Regione Lombardia. Una volta estratte le linee guida, sono stati identificati, dalla letteratura medica mediante revisione sistematica, tutti gli indicatori proposti per la valutazione del percorso diagnostico-terapeutico del tumore polmonare. Il 22 luglio 2020 è stata fatta la ricerca nel database Pubmed (<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/>) di tutte le pubblicazioni, da gennaio 2015, senza restrizioni sulla base della lingua, mediante la stringa di ricerca contenuta nell'Appendice 2. Come indicato in Figura 2, da un numero iniziale di 627 articoli, sulla base del titolo ne sono stati esclusi 593; successivamente, dalla lettura dell'abstract dei rimanenti, ne sono stati accettati 16⁴³⁻⁵⁸. Di questi, sulla base dell'intero articolo, ne sono stati scartati 13. Per estrarre gli indicatori sono stati e quindi utilizzate 3 pubblicazioni^{44,46,52}. Uno degli operatori ha estratto tutti gli indicatori e li ha abbinati ad una delle raccomandazioni selezionate in aggiunta a quelli individuati nella precedente ricerca bibliografica (Appendice 1 per i dettagli). Il processo di abbinamento è stato rivisto dall'operatore più esperto. Se più di un indicatore corrispondeva alla valutazione di una singola raccomandazione, si è cercato di combinarli in un unico indicatore. In caso di differenze minori nelle finestre temporali o nella definizione del denominatore, si è mantenuto l'indicatore più adatto per i dati disponibili e il sistema sanitario sotto esame. Se una raccomandazione non aveva un indicatore pubblicato corrispondente, ne è stato proposto uno nuovo.

Figura 2 - Identificazione in letteratura degli articoli contenenti indicatori per la valutazione dell'aderenza alle linee guida internazionali del percorso diagnostico-terapeutico del polmone.



Il processo descritto è stato sintetizzato nell'Appendice 1, dove la prima colonna racchiude tutte le raccomandazioni derivate dalle linee guida revisionate, divise per aspetti di: "pre-diagnosi e organizzativi", "diagnosi, staging e tipizzazione istologica e molecolare", "terapia chirurgica", "terapia medica", "follow-up e terapia palliativa"; la seconda colonna, invece, presenta, divisi per raccomandazioni esplicitate nella prima colonna, gli indicatori estrapolati dagli articoli; la terza colonna, infine, rappresenta l'indicatore selezionato per provare ad essere sviluppato. La revisione attuale è stata innestata sul documento sviluppato durante la definizione del primo set d'indicatori di diagnosi e trattamento del tumore polmonare nel 2016-17. Per ciascuna fase del processo di revisione, è stata tenuta traccia delle modifiche rispetto al precedente set d'indicatori e della introduzione di nuove linee guida e/o indicatori riportando le modifiche e gli inserimenti in rosso. Per i nuovi indicatori e gli indicatori presenti nella precedente versione, ed eventualmente modificati, sono stati quindi definiti operativamente per il calcolo i criteri d'inclusione nel numeratore e denominatore, le fonti di dati e i codici utilizzati.

Gli indicatori del percorso diagnostico-terapeutico individuati come potenzialmente calcolabili sono riportati nella Tabella 5, suddivisi per fase del percorso diagnostico-terapeutico.

Tab.5 - Indicatori che misurano l'aderenza ad una linea guida, e loro costruzione, distinti per organizzativi (S), di diagnosi (D), chirurgici (C), di trattamento oncologico medico e radioterapico (M), di follow-up e terapia palliativa (F).

Indicatore organizzativo		Numeratore*	Denominatore
S1	Tempo tra il primo contatto e la prima terapia ≤60 giorni	Con un intervallo di tempo tra il primo contatto e la prima terapia ≤60 giorni	Tutti i pazienti con registrato un qualsiasi trattamento e un contatto ≤180 giorni
S2	Tempo tra la PET e la chirurgia ≤45 giorni	Con un intervallo tra la PET e la chirurgia ≤45 giorni	Tutti i pazienti che hanno subito chirurgia polmonare ed eseguito una PET nei 3 mesi precedenti
S3	Tempo tra la TC toracica e la chirurgia ≤45 giorni	Con un intervallo tra la TC toracica e la chirurgia ≤45 giorni	Tutti i pazienti che hanno subito chirurgia polmonare ed eseguito una TC toracica nei 3 mesi precedenti
S4	Valutazione multidisciplinare	Con valutazione multidisciplinare nei 30 precedenti il primo trattamento	Tutti i pazienti con registrato un qualsiasi trattamento
S5	Consulto psicologico/psicoterapeutico	Con consulto psicologico/psicoterapeutico nell'anno successivo la diagnosi	Tutti i pazienti
Indicatore di diagnosi		Numeratore*	Denominatore
D1	TC toracica alla diagnosi	CT toracica nei 2 mesi dalla diagnosi	Tutti i pazienti
D2	TC toracica prima della biopsia	Con CT toracica nei 30 giorni precedenti la broncoscopia o altre procedure biopsiche	Tutti i pazienti che hanno ricevuto una biopsia tra i 3 mesi prima o il mese dopo la diagnosi
D3	Treatmento con intento curativo preceduto dalla PET	Con PET documentata nei tre mesi precedenti la chirurgia o la chemio-radioterapia	Pazienti NSCLC con stadio I-IIIa che han ricevuto chirurgia o chemio-radioterapia concomitante/sequenziale
D4	Conferma cito-istologica	Con conferma cito-istologica all'interno del registro tumori	Tutti i pazienti
D5	Pazienti NSCLC in stadio II-III valutati per la presenza di metastasi prima del trattamento con intento curativo	Con una TC / RM del cranio o una PET o scansione ossea nel mese precedente la prima terapia	Pazienti NSCLC con stadio II-III che ricevono chirurgia o chemio-radioterapia concomitante/sequenziale
D6	Pazienti SCLC stadati completamente	Con TC del torace + TC / ecografia addominale+ TC / RM del capo e PET / scintigrafia ossea nei 3 mesi precedenti la diagnosi	Tutti i pazienti SCLC
D7	Conferma metastasi	Con biopsia epatica/ossea o RM encefalo	Tutti i pazienti con metastasi a distanza non M1a/M1c
D8	Tipizzazione istologica dei NSCLC	Con riportato nel referto AP utilizzo l'utilizzo dei marcatori TTF-1/NapsinaA e p40/ CK5o6	Tutti i pazienti NSCLC con base di diagnosi 6 o 7 e informazione sulla tipizzazione istologica
D9	Test per mutazioni 'driver'	Con determinazione di EGFR/ROS1/ALK/BRAF	Pazienti con istologia adenocarcinoma e carcinoma a grandi cellule in stadio IIIB-IV
D10	Test del PD-L1	Con test dell'espressione tumorale di PD-L1	Tutti i pazienti in stadio IIIB-IV

Tab.5 - Indicatori che misurano l'aderenza ad una linea guida, e loro costruzione, distinti per organizzativi (S), di diagnosi (D), chirurgici (C), di trattamento oncologico medico e radioterapico (M), di follow-up e terapia palliativa (F) - (continua da pag. 21).

Indicatore chirurgico		Numeratore*	Denominatore
C1	Sopravvivenza dopo la prima chirurgia	Con un intervallo di tempo tra il primo contatto e la prima terapia ≤60 giorni	Tutti i pazienti con registrato un qualsiasi trattamento e un contatto ≤180 giorni
C2	Pazienti con TC toracica nei 30 giorni prima della chirurgia	TC al torace nei 30 giorni precedenti la prima chirurgia	Tutti i pazienti sottoposti a chirurgia toracica
C3	Valutazione funzionale prima della chirurgia	Valutazione della funzionalità polmonare nel mese precedente la prima chirurgia	Tutti i pazienti con stadio I-IIIa sottoposti a chirurgia toracica
C4	Pazienti NSCLC con stadio I-IIIa sottoposti a chirurgia con intento curativo	Che son stati sottoposti a chirurgia con intento curativo -30/+180 giorni	Pazienti NSCLC con stadio I-IIIa
C5	Pazienti NSCLC in stadio I-IIA sottoposti a lobectomia	Che hanno ricevuto lobectomia come primo trattamento	Pazienti NSCLC in stadio sottoposti a chirurgia polmonare
C6	Pazienti con margini di resezione negativi alla chirurgia	Che hanno margini negativi	Pazienti operati per cui è noto lo stato dei margini chirurgici
C7	Pazienti con NSCL resecati con almeno 10 linfonodi rimossi	Che hanno almeno 10 linfonodi rimossi	Pazienti NSCL operati per cui è noto il numero di linfonodi rimossi
C8	Pazienti NSCLC PS0 in stadio IIIA-N2 che fanno chemioradioterapia e chirurgia	Che fanno chirurgia, chemioterapia (inclusi farmaci biologici) e RT	Pazienti NSCLC PS0 in stadio IIIA-N2
C9	Nessun re-intervento nel giro di 30 giorni	Nessun re-intervento nel giro di 30 giorni	Tutti i pazienti sottoposti a chirurgia polmonare
C10	Ricovero ospedaliero della durata minore di 14 giorni per la prima chirurgia	Con una degenza ospedaliera minore di 14 giorni e senza ulteriore ricovero nel giorno di 30 giorni dopo la dimissione	Tutti i pazienti sottoposti a segmentectomia, lobectomia o pneumonectomia o intervento chirurgico polmonare
Indicatore di trattamento oncologico medico e radioterapico		Numeratore*	Denominatore
M1	Pazienti NSCLC in stadio II-III NSCLC che ricevono chemio radioterapia	Che ricevono chemio-radioterapia concomitante o sequenziale	Pazienti NSCLC con stadio II-III non sottoposti a chirurgia PS 0-1
M2	Pazienti SCLC sottoposti a terapia medica o radioterapia oncologica	Che ricevono trattamenti medici oncologici e/o radioterapia	Pazienti SCLC non con IV stadio
M3	Pazienti in stadio I-II che non hanno fatto RT post chirurgica	Che non hanno effettuato RT nei 6 mesi successivi l'intervento	Pazienti NSCLC in stadio I-II non R1 operati
M4	Proporzione di pazienti NSCLC in stadio IV sottoposti a chemioterapia	Sottoposti a chemioterapia (tradizionale o con farmaci biologici)	Pazienti NSCLC in stadio IV con sopravvivenza di almeno 30 giorni
M5	Proporzione di pazienti NSCLC in stadio IIIB-IV senza mutazioni driver e espressione PD-L1 ≥ 50% trattati con Pembrolizumab in prima linea	Trattati con Pembrolizumab in prima linea	Proporzione di pazienti NSCLC in stadio IIIB-IV senza riarrangiamenti EGFR, ALK, ROS-1 e espressione PD-L1 ≥ 50% (triennio 2016-2018)
M6	Proporzione di pazienti NSCLC in stadio IIIB-IV che ha ricevuto una chemioterapia classica e, effettuando una seconda linea, è trattato con inibitore PD-L1	Trattato con inibitore PD-L1	Proporzione di pazienti NSCLC in stadio IIIB-IV che ha ricevuto una chemioterapia classica e effettua una seconda linea (triennio 2016-2018)
M7	Proporzione di pazienti NSCLC in stadio III-IV con mutazioni EGFR sottoposti a trattamento con gefitinib, erlotinib, afatinib o osimertinib in prima linea	Sottoposti a trattamento con gefitinib, erlotinib, afatinib o osimertinib in prima linea	Pazienti NSCLC in stadio III-IV con mutazioni EGFR
M8	Proporzione di pazienti NSCLC in stadio III-IV con mutazioni ALK, ROS1 sottoposti a trattamento con alectinib, crizotinib, alectinib in prima linea	Sottoposti a trattamento con alectinib, crizotinib, alectinib in prima linea	Proporzione di pazienti NSCLC in stadio III-IV con mutazioni ALK, ROS1 (triennio 2016-2018)

Tab.5 - Indicatori che misurano l'aderenza ad una linea guida, e loro costruzione, distinti per organizzativi (S), di diagnosi (D), chirurgici (C), di trattamento oncologico medico e radioterapico (M), di follow-up e terapia palliativa (F) - (continua da pag. 22).

	Indicatore follow-up e terapie palliative	Numeratore*	Denominatore
F1	Follow-up nei seguenti 2, 3, e 4 anni per i pazienti sopravvissuti	Con almeno una visita di follow-up o ricovero ospedaliero nell'anno (escluso ricovero urgente e ricovero per trattamento medico oncologico, radioterapia o chirurgia polmonare)	Pazienti vivi dopo 2, 3 o 4 anni
F2	Proporzione di pazienti con metastasi ossee che fanno RT e/o assumono bifosfonati	Che fanno RT e/o assumono bifosfonati	Pazienti con metastasi ossee alla diagnosi e vivi per 1 mese
F3	Proporzione di pazienti con metastasi cerebrali sottoposti a RT	Sottoposti a RT	Pazienti con metastasi cerebrali alla diagnosi e vivi per 1 mese
F4	Proporzione di pazienti con diagnosi di tumore polmonare che fa vaccinazione anti-influenzale annuale tutti gli anni	Fanno vaccinazione ogni anno, per gli anni successivi alla diagnosi in cui sono vivi tutto l'anno	Tutti i pazienti che sopravvivono almeno un anno Solo triennio 2016-2018
F5	Proporzione di pazienti con diagnosi di tumore polmonare coperto da vaccinazione anti-pneumococcica	Hanno vaccinazione antipneumococcica nei 10 anni precedenti - fino al 31/12/2019	Tutti i pazienti che sopravvivono almeno un anno Solo triennio 2016-2018
F6	Terapia del dolore prima del decesso	Con prescrizione di oppiacei nei 3 mesi precedenti il decesso	Tutti i pazienti deceduti al 31/12/2019
F7	Cure palliative prima del decesso	Con un accesso in assistenza domiciliare o una ospedalizzazione domiciliare o un ricovero per cure palliative	Tutti i pazienti deceduti nel 2017-2018

TC=tomografia computerizzata; PET= tomografia a emissione di positroni;
*per tutti gli indicatori, pazienti compresi nel denominatore e aventi la caratteristica descritta nella colonna "numeratore"

Gli indicatori sono stati calcolati sulla corte oggetto del presente report, mediante record linkage tra le corti selezionate dal registro tumori ed i flussi informativi sanitari correntemente gestiti dai sistemi di datawarehouse dell'ATS, in particolare quelli contenenti le prestazioni ambulatoriali (28 SAN), i ricoveri ospedalieri (SDO), gli accessi al pronto soccorso e la farmaceutica (territoriale e File F), i flussi informativi relativi alle cure palliative domiciliari e residenziali, e le vaccinazioni. I codici utilizzati per il calcolo degli indicatori sono riportati in Tabella 6. La data di primo contatto è stata derivata dal registro tumori ove presente, altrimenti calcolata dai flussi come data della prima prestazione tra le seguenti nei tre mesi dalla diagnosi: Tomografia computerizzata (TC) o tomografia ad emissione di positroni (PET), o TC/PET, prima visita pneumologica /oncologica/chirurgica, primo ricovero non per chirurgia polmonare /terapia oncologica medica/RT. Per ciascun soggetto e indicatore, è stato assegnato un erogatore (della prima biopsia per gli indicatori D2-D4, della prima chirurgia per gli indicatori S2, S3, C1-C10, M3, della prima chemioterapia per gli indicatori M1-M2, M4-M6 e del primo trattamento per i restanti indicatori). Sono state quindi valutate le seguenti proprietà degli indicatori, calcolati per erogatore. Il potenziale miglioramento è stato valutato analizzando il valore mediano. Abbiamo calcolato il numero di provider che hanno ottenuto un

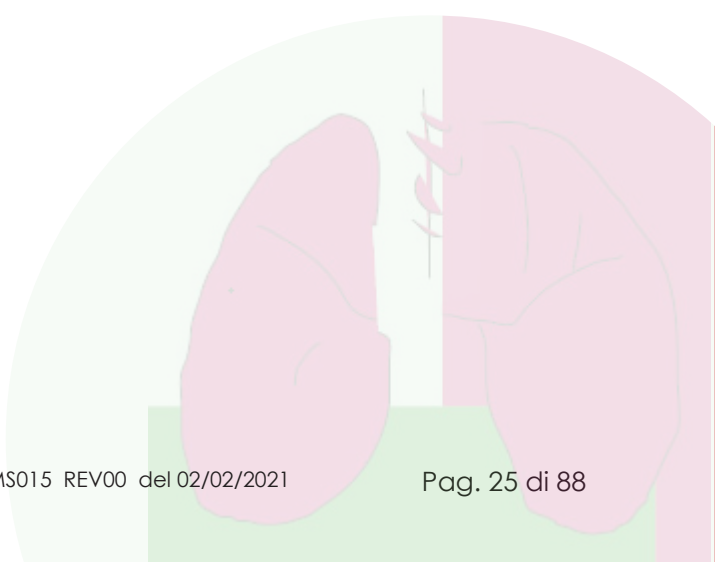
punteggio 0 (flooring effect) o 100% (ceiling effect). Infine, abbiamo valutato l'affidabilità ('Reliability') degli indicatori, ovvero una misura che può variare tra 0 e 1 e descrive quanto bene si possa distinguere con sicurezza la performance di un provider da un altro misurando il segnale (variabilità dell'indicatore che può essere attribuita a reale differenze nelle prestazioni) in rapporto al rumore (variabilità casuale del valore dell'indicatore)⁵⁹. Abbiamo calcolato la 'Reliability' di ogni indicatore per ciascun erogatore, trasformata in percentuale, che può essere interpretata come la percentuale di variabilità attribuibile alla differenza reale nelle prestazioni, e riportato il numero di erogatori con un'affidabilità uguale o superiore al 70%, che è un limite comunemente accettato di buona affidabilità^{60,61}.

Tab.6 - Fonti e codici utilizzati per il calcolo degli indicatori.

Metodica/ Procedura	Descrizione	Sdo	Ambu
TC Torace	Tomografia assiale computerizzata (TC) del torace	87.41	87.41
	Tomografia assiale computerizzata (TC) del torace, senza e con contrasto		87.41.1
TC Addome	Tomografia assiale computerizzata (TC) dell'addome	88.01	
	Tomografia assiale computerizzata (TC) dell'addome superiore		88.01.1
	Tomografia assiale computerizzata (TC) dell'addome superiore, senza e con contrasto		88.01.2
	Tomografia assiale computerizzata (TC) dell'addome completo		88.01.5
	Tomografia assiale computerizzata (TC) dell'addome completo, senza e con contrasto		88.01.6
PET	Scintigrafia total body	92.18	
	Tomoscintigrafia globale corporea (PET)		92.18.6
Scintigrafia	Scintigrafia total body	92.18	
	Scintigrafia ossea o articolare		92.18.2
TC Encefalo	Tomografia computerizzata (TC) del capo	87.03	87.03
	Tomografia computerizzata (TC) del capo, senza e con contrasto		87.03.1
	Altra tomografia del capo	87.04	
RM Encefalo	Risonanza magnetica (RM) del cervello e del tronco encefalico	88.91	88.91.1
	Risonanza magnetica (RM) del cervello e del tronco encefalico, senza e con contrasto		88.91.2
Broncoscopia	Broncoscopia con fibre ottiche/altra broncoscopia	33.22/.23	33.22
Altre Biopsie	Biopsia bronchiale endoscopica	33.24	33.24
	Biopsia percutanea o agobiopsia del polmone	33.26	33.26.1
	Biopsia a cielo aperto dei bronchi	33.25	
	Biopsia endoscopica del polmone	33.27	
	Biopsia a cielo aperto del polmone	33.28	
	Altre procedure diagnostiche sul polmone	33.29	
	Biopsia della pleura	34.24	34.24
	Biopsia del diaframma	34.27	
	Biopsia della parete toracica	34.23	
	Altra procedura diagnostica sul torace, pleura e diaframma	34.28	
Biopsie Chirurgiche	Asportazione o demolizione locale di lesione o tessuto dei bronchi	32.0	
	Altra asportazione dei bronchi	32.1	
	Asportazione o demolizione locale di lesione o tessuto del polmone	32.2	
Citologico	Es. citologico da agoaspirazione nas		91.39.1
	Es. citologico di espettorato, broncoaspirato, lavaggio bronco-alveolare		91.39.2
	Es. citologico di versamenti		91.39.3

Tab.6 - Fonti e codici utilizzati per il calcolo degli indicatori - (continua da pag. 24).

	Descrizione	Sdo	Ambu
Mediastino scopia/ Tomia	Incisione del mediastino	34.1	
	Mediastinoscopia	34.22	
	Biopsia [percutanea] [agobiopsia] del mediastino	34.25	
	Biopsia mediastinica a cielo aperto	34.26	
	Altre procedure diagnostiche sul mediastino	34.29	
	Asportazione o demolizione di lesione o tessuto del mediastino	34.3	
Valutazione Funzionalità Polmonare	Determinazione della capacità vitale	89.37	
	Spirometria semplice		89.37.1
	Spirometria globale		89.37.2
	Spirometria separata dei due polmoni (metodica di amaud)		89.37.3
	Test di broncodilatazione farmacologica		89.37.4
	Prova broncodinamica con broncocostrittore specifico o aspecifico		89.37.5 89.37.6
	Altre misure respiratorie non invasive	89.38	
	Resistenze delle vie aeree; escluso: spirometria		89.38.1
	Spirometria globale con tecnica pletismografica		89.38.2
	Diffusione alveolo-capillare del CO		89.38.3
	Compliance polmonare statica e dinamica		89.38.4
	Determinazione del pattern respiratorio a riposo		89.38.5
	Valutazione della ventilazione e dei gas espirati e relativi parametri		89.38.6
	Determinazione delle massime pressioni inspiratorie ed espiratorie o transdiaframmatiche		89.38.7
	Test di distribuzione della ventilazione con gas non radioattivi		89.38.8
	Determinazione della p o.1		89.38.9
	Prova da sforzo cardio-respiratoria		89.44.1
	Scintigrafia polmonare perfusionale	92.15	92.15.1
	Scintigrafia polmonare ventilatoria		92.15.2
	Studio quantitativo differenziale della funzione polmonare		92.15.3
	Scintigrafia polmonare con indicatore positivo		92.15.4
	Tomoscintigrafia polmonare		92.15.5



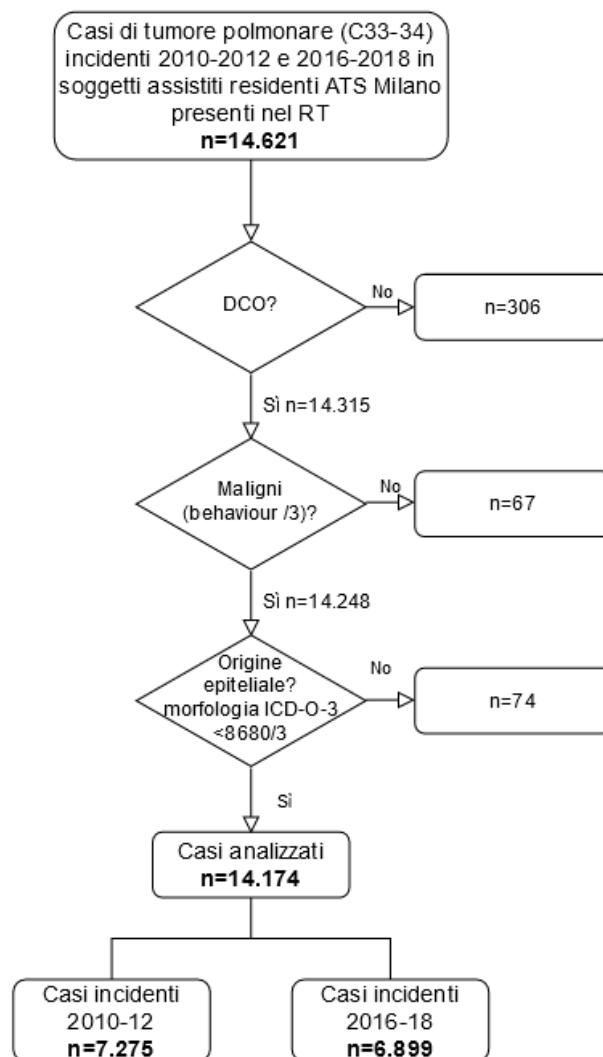
ANALISI DEI DATI

La popolazione è stata rappresentata, complessivamente e per triennio, mediante statistiche descrittive adeguate alla tipologia delle variabili, in relazione alle principali caratteristiche demografiche (età, genere, indice di deprivazione della sezione di censimento), stato di salute (ad es. performance status, presenza di comorbidità), abitudine al fumo, stadio del tumore alla diagnosi, se diagnosticate in urgenza, tipo istologico, e ai trattamenti ricevuti. Per il triennio 2016-2018, la popolazione è stata descritta anche relativamente alla ricerca e alla presenza di mutazioni genetiche tumorali rappresentanti un potenziale target terapeutico (EGFR, ALK, ROS1) ed alla valutazione dell'espressione del PD-L1. Per i confronti tra trienni, sono stati utilizzati il t-test per le variabili continue con distribuzione assunta normale, il test χ^2 per le variabili categoriche e il test di Kruskal-Wallis per le variabili ordinali, a due code. Per il test per il trend negli anni d'incidenza è stato utilizzato il Cochran-Armitage Trend Test a una coda. Ciascun indicatore è stato calcolato come la proporzione di pazienti, tra quelli definiti eleggibili, che hanno effettuato la procedura/trattamento nella finestra temporale definita. Gli indicatori sono stati stratificati per ASST di residenza, triennio di diagnosi, genere, classe d'età, stadio, presenza di comorbidità, e terapia di prima linea. Sono quindi stati rappresentati graficamente gli andamenti per anno di diagnosi del valore degli indicatori. Per valutare la 'Reliability', abbiamo misurato il rumore come la varianza di una proporzione e il segnale utilizzando la varianza dell'effetto casuale di un modello logistico gerarchico, con il valore dell'indicatore come variabile dipendente, età, sesso, stadio e indice di Charlson come predittori di primo livello e erogatore come unica variabile di secondo livello. Sono state quindi descritte la sopravvivenza complessiva e per stadio alla diagnosi nei due trienni. Nel triennio più recente, è stata confrontata la sopravvivenza dei pazienti in stadio III e IV sottoposti ad immunoterapia con quella dei pazienti che non l'hanno mai ricevuta, esclusi i non trattati. Inoltre è stata fatta un'analisi di sensibilità escludendo dai non trattati i soggetti con livello di espressione del PD-L1 inferiore all'1%. Le curve di sopravvivenza sono state stimate mediante il metodo di Kaplan-Meier⁶² e i confronti effettuati mediante Logrank test. Il p-value è stato aggiustato per la molteplicità dei confronti col metodo di Šidák⁶³. In tutte le analisi il livello di significatività statistica considerato è 0.05. Tuttavia è importante ricordare che, con una corte di questa numerosità, anche differenze piccole in termini assoluti, che possono essere epidemiologicamente o clinicamente non rilevanti, risultano statisticamente significative. Tutte le analisi sono state eseguite con i software SAS (v.9.4, SAS Institute, Cary NC) e R (v.3.6.3 R Foundation for Statistical Computing, Vienna, Austria).

CARATTERISTICHE DEI SOGGETTI INCLUSI NELLA CORTE E DISAGNOSI DI URGENZA

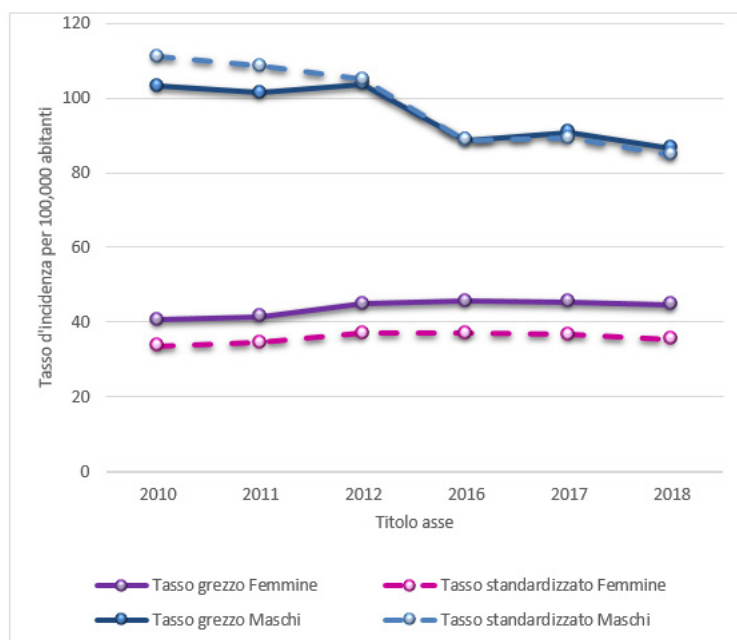
I casi incidenti di tumore maligno del polmone (C33-C34), nei due trienni 2010-2012 e 2016-2018, tra i pazienti assistiti nel territorio dell'ATS Città Metropolitana di Milano sono complessivamente 14.441. Esclusi i casi diagnosticati solo sulla base del certificato di decesso (DCO), i tumori benigni e a comportamento incerto (/0 e /1) e i tumori non epiteliali (Figura 3), la corte oggetto del presente report è costituita da 14.000 soggetti. I casi sono 7.139 (51%) nel triennio 2010-2012, mentre nel triennio 2016-2018 sono 6.861.

Figura 3 - Selezione della corte.



ATS Agenzia Territoriale della Salute Milano Città Metropolitana
DCO Death Certificate Only/Diagnosticati solo mediante scheda di decesso ISTAT
ICD-O-3 International Classification of Diseases for Oncology
RT Registro tumori

Figura 4 - Tassi d'incidenza grezzi e standardizzati dei tumori polmonari di origine epiteliale, esclusi i casi DCO, nell'ATS di Milano nel periodo in studio. L'incidenza 2018 è in fase di consolidamento.



L'incidenza standardizzata, rispetto alla popolazione Europea standard⁶⁴, considerando i soli tumori maligni epiteliali non DCO, nei maschi è di 108 per 100.000 abitanti del triennio 2010-2012 vs. 88 per 100.000 nel triennio 2016-2018 (Figura 4). Il trend in discesa nel genere maschile è coerente con quanto si osserva in altri Paesi Europei e Nord-americani e, complessivamente, in Italia (monografia 'I tumori in Italia trend 2013-2014', AIRTUM)⁶⁵⁻⁶⁷. Nelle donne l'incidenza standardizzata è 36 per 100.000 abitanti nel triennio più recente vs. 35 per 100.000 nel periodo 2010-2012. Conseguentemente, la maggioranza dei soggetti inclusi nella corte è di genere maschile anche se, data la diminuzione d'incidenza tra i maschi, la percentuale di donne per anno è in costante aumento dal 29% del 2010 al 35% del 2018 (Tabella 7, Tabella 8). Il 13% dei pazienti della corte aveva precedentemente avuto, o ha sviluppato nel corso del follow-up fino al 31 Dicembre 2019, un secondo o più tumori, in particolare l'11% dei soggetti un tumore e il restante 2% due o tre neoplasie.

Tab.7 - Descrizione della corte per anno d'incidenza e genere.

Anno	Genere						Totale
	Maschi		Femmine				
	N.	%	N.	%			
2010	1674	71%	700	29%		2374	
2011	1660	70%	724	30%		2384	
2012	1621	68%	760	32%		2381	
2016	1478	65%	808	35%		2286	
2017	1517	65%	808	35%		2325	
2018	1454	65%	796	35%		2250	
Totale	9404	67%	4596	33%		14000	

Per quanto riguarda il confronto delle restanti caratteristiche dei soggetti con tumore polmonare nei due trienni (Tabella 8), la percentuale di pazienti con più di 80 anni è lievemente aumentata nel triennio 2016-2018 (23% dei casi totali) rispetto al triennio 2010-2012 (20%), parallelamente all'invecchiamento della popolazione avvenuto nello stesso periodo (incremento degli ultraottantenni dal 5,5% della popolazione nel 2010 al 6,9 % nel 2018, dati ISTAT⁶⁸). Riguardo alle comorbidità, i pazienti con indice di Charlson uguale a 0 sono circa l'8% in meno nel triennio più recente, con un incremento relativo dei pazienti con un punteggio di 3 o superiore. Questo è solo minimamente attribuibile all'aumento dell'età alla diagnosi (mediana 72 nel 2010-2012 vs. 73 anni nel 2016-2018, I-III quartile 65-79 e 66-80 anni rispettivamente), mentre più verosimilmente è dovuto ad un miglioramento della completezza delle fonti informative amministrative utilizzate per la costruzione dell'indice, con conseguente incremento della sensibilità nell'individuazione delle patologie. Per quanto riguarda la mancanza dell'informazione relativa all'indice di deprivazione della sezione di censimento, questa è sovrapponibile nei due trienni (2%), così come la distribuzione dell'indice di deprivazione. Sia per quanto riguarda il performance status che l'informazione sull'abitudine al fumo, la percentuale d'informazioni mancanti è rilevante ed è dovuta al frequente mancato reperimento dell'informazione nella documentazione clinica disponibile. Inoltre essa è superiore nel triennio più recente (76% vs. 56% per il performance status e 56% vs. 40% per l'abitudine al fumo), per una minor disponibilità della documentazione clinica. Al netto dei dati mancanti, la distribuzione del performance status nei due trienni è sovrapponibile. Per l'abitudine al fumo, la percentuale dei non fumatori è costante attorno al 30% mentre la proporzione di attualmente fumatori è più alta nel triennio più recente 46% vs 39% (Tabella 9). Tale dato è però da valutare alla luce dell'alta percentuale di dati mancanti, specie nel triennio più recente.

Tab.8 - Caratteristiche dei soggetti inclusi nella coorte per triennio.

	Triennio				Totale	
	2010-2012		2016-2018		N.	%
	N.	%	N.	%		
Genere	<0.001					
Maschi	4955	69	4449	65	9404	67
Femmine	2184	31	2412	35	4596	33
Classe d'età						
≤ 50	240	3	199	3	439	3
51-65	1662	23	1380	20	3042	22
66-80	3815	53	3676	54	7491	54
>80 anni	1422	20	1606	23	3028	22
Indice di Charlson	<0.001					
0	2483	35	1842	27	9404	31
1	2373	33	2039	30	4412	32
2	1411	20	1425	21	2836	20
3	577	8	765	11	1342	10
≥ 4	295	4	790	12	1085	8
Performance status (ECOG)	<0.001					
Non noto	4018	56	5235	76	9253	66
0 Completamente attivo	733	10	346	5	1079	8
1 Restrizione nelle attività intense	1321	19	659	10	1980	14
2 Incapace di qualunque attività lavorativa	532	7	352	5	884	6
3 Capace di cura di sé limitata	268	4	187	3	455	3
4 Disabilità completa	114	2	66	1	180	1
5 Deceduto	153	2	16	0	169	1
Abitudine al fumo	<0.001					
Non noto	2884	40	3842	56	6726	48
Ex-fumatore	1285	18	739	11	2024	14
Fumatore	1642	23	1396	20	3038	22
Non-fumatore	1328	19	884	13	2212	16
Indice di deprivazione	0,87					
Non noto	119	2	168	2	287	2
I - meno deprivato	1248	17	1241	18	2489	18
II	1258	18	1231	18	2489	18
III	1322	19	1287	19	2609	19
IV	1371	19	1264	18	2635	19
V - più deprivato	1821	26	1670	24	3491	25
Totale	7139		6861		14000	

*t-test per le variabili continue, test χ^2 per le variabili categoriche e di Kruskal-Wallis per le variabili ordinali

I dati sull'abitudine al fumo, limitatamente ai soggetti per cui è presente l'informazione, evidenziano che il 42% dei soggetti al momento della diagnosi è fumatore e il 28% ex-fumatore, complessivamente il 70%, e che esiste una maggiore percentuale di non fumatrici tra le donne rispetto agli uomini (40% vs. 26%), dovuta ad una minore presenza di ex-fumatrici (20% vs. 31%), mentre la percentuale di fumatori al momento della diagnosi è simile nei due sessi (41% nelle donne vs. 42% negli uomini). Inoltre, la percentuale di fumatrici nel genere femminile è aumentata dal 36% al 46% nel triennio 2016-2018 rispetto al

2010-2012 (p-value <0.001), coerentemente con il trend nazionale di aumento dell'abitudine al fumo nelle donne, che è continuato fino a inizio anni '90⁶⁹, mentre resta stabile la percentuale di ex-fumatrici (Tabella 9). In entrambi i generi, la percentuale di fumatori al momento della diagnosi è più alta nella classe d'età 51-65 anni, mentre i non fumatori sono la percentuale più alta nei soggetti con almeno 80 anni, in particolare tra le donne dove rappresentano il 60% (Tabella 10).

Tab.9 - Abitudine al fumo per genere e triennio nei 7274 pazienti (52% del totale) per cui è disponibile l'informazione.

Genere	Triennio	Abitudine al fumo						Totale
		Ex-fumatore		Fumatore		Non-fumatore		
		N.	%	N.	%	N.	%	
Maschi	2010-2012	1034	35	1185	40	778	26	2997
	2016-2018	542	27	931	46	536	27	2009
Femmine	2010-2012	251	20	457	36	550	44	1258
	2016-2018	197	20	465	46	348	34	1010
Totale	2010-2012	1285	30	1642	39	1328	31	4255
	2016-2018	739	24	1396	46	884	29	3019
Totale		2024	28	3038	42	2212	30	7274

La percentuale di fumatori tra i pazienti con tumore al polmone aumenta all'aumentare dell'indice di deprivazione della sezione di censimento, ovvero è più alta nei soggetti che risiedono in sezioni più deprivate, parallelamente al decrescere della percentuale di ex-fumatori che è più alta nei pazienti che risiedono in sezioni di censimento meno deprivate (Tabella 11). Anche tale dato è in linea con le rilevazioni nazionali, che rilevano come le classi socioeconomiche più deprivate abbiano maggiori probabilità di iniziare a fumare e meno probabilità di smettere⁷⁰.

Tab.10 - Abitudine al fumo per genere e classe d'età.

Genere	Triennio	Abitudine al fumo						Totale
		Ex-fumatore		Fumatore		Non-fumatore		
		N.	%	N.	%	N.	%	
Maschi	≤ 50	19	21	47	52	24	27	90
	51-65	243	25	538	54	209	21	990
	66-80	952	33	1239	43	703	24	2894
	>80 anni	362	35	292	28	378	37	1032
Femmine	≤ 50	19	22	28	32	41	47	88
	51-65	123	21	279	47	187	32	589
	66-80	238	22	479	44	370	34	1087
	>80 anni	68	13	136	27	300	60	504
Totale		2024	28	3038	42	2212	30	7274

Tab.11 - Abitudine al fumo per indice di deprivazione.

	Abitudine al fumo						Totale	
	Ex-fumatore		Fumatore		Non-fumatore		N.	%
	N.	%	N.	%	N.	%	N.	%
Indice di deprivazione								
I - meno deprivato	360	30	454	38	389	32	1203	17
II	385	29	541	41	400	30	1326	19
III	412	30	550	40	414	30	1376	19
IV	375	27	586	42	425	31	1386	19
V - più deprivato	448	24	857	47	536	29	1841	26
Totale	1980	28	2988	42	2164	30	7132	100

Tab.12 - Performance status (ECOG) classe d'età nei 4747 soggetti (34% del totale) per cui è disponibile l'informazione.

	Classe d'età								Totale	
	≤ 50		51-65		66-80		>80 anni		N.	%
	N.	%	N.	%	N.	%	N.	%	N.	%
Performance status										
0 Completamente attivo	73	56	387	38	537	21	82	7	1079	23
1 Restrizione nelle attività intense	38	29	441	44	1186	47	315	29	1980	42
2 Incapace di qualunque attività lavorativa	7	5	99	10	443	18	335	31	884	19
3 Capace di cura di sé limitata	6	5	46	5	192	8	211	19	455	10
4 Disabilità completa	2	2	15	1	81	3	82	7	180	4
5 Deceduto	4	3	25	2	70	3	70	6	169	4
Totale	130	100	1013	100	2509	100	1095	100	4747	100

Per quanto riguarda il performance status, il dato è noto per il 34% dei pazienti dal momento che nella maggior parte dei casi, come già sottolineato, il dato non era esplicitamente riportato nella documentazione clinica disponibile. Alla diagnosi, solo il 23% dei soggetti è completamente attivo, mentre il 42% presenta già restrizione delle attività intense (Tabella 12). Tale dato è spiegabile, in parte, tenendo conto che alla diagnosi il 76% dei pazienti ha almeno 66 anni e che la percentuale di soggetti completamente attivi (PS=0) diminuisce con l'età, anche tra i soggetti con tumore del polmone così come nella popolazione generale, passando dal 56% nei pazienti con 50 anni o meno al 7% in quelli con più di 80 anni (Tabella 12). Inoltre è giustificato con l'alta percentuale di fumatori e ex-fumatori tra i soggetti diagnosticati e dalla diagnosi spesso in fase già avanzata della neoplasia polmonare. Da notare che la percentuale di soggetti che decede nel ricovero in cui viene effettuata la diagnosi è scesa dal 5% del triennio 2010-2012 all'1% del triennio 2016-2018.

I pazienti con un indice di Charlson pari a 0, ovvero nessuna comorbidità, sono complessivamente il 31%, il 35% nel triennio 2010-2012 e il 27% nel triennio 2016-2018. In particolare, sono il 66% nei pazienti con 50 anni o meno e solo il 19% nei soggetti con più di 80 anni (Tabella 13). Come nella popolazione generale, le donne presentano un indice di Charlson più basso, con un indice pari a 0 nel 39% vs. 27% tra gli uomini.

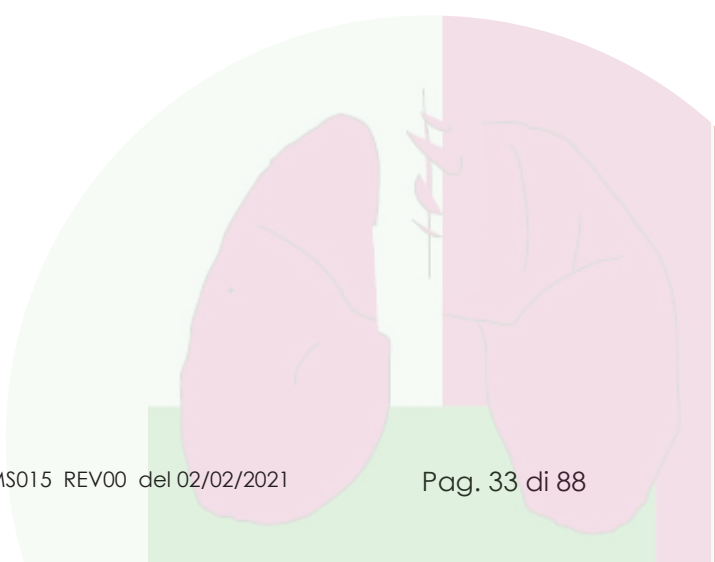
Tab.13 - Comorbidità per classe d'età.

	Classe d'età								Totale	
	≤ 50		51-65		66-80		>80 anni		N.	%
	N.	%	N.	%	N.	%	N.	%		
Indice di Charlson										
0	290	66	1437	47	2034	27	564	19	4325	31
1	111	25	965	32	2421	32	915	30	4412	32
2	26	6	396	13	1643	22	771	25	2836	20
3	4	1	130	4	816	11	392	13	1342	10
≥ 4	8	2	114	4	577	8	386	13	1085	8
Totale	439	100	3042	100	7491	100	3028	100	14000	100

Tra i non fumatori è più alta la percentuale di soggetti che non hanno comorbidità (31% vs 25% negli ex-fumatori e 26% nei fumatori, Tabella 14). Le comorbidità più frequenti sono la vasculopatia periferica (n=1948), la BPCO (n=1363), e la loro combinazione (n=1066, Tabella 15). Circa l'8% dei pazienti aveva un indice di Charlson uguale o superiore a 4, prevalentemente legato a patologie cardiovascolari e, nei soggetti sotto i 65 anni, all'AIDS.

Tab.14 - Comorbidità per abitudine al fumo.

	Abitudine al fumo								Totale	
	Non noto		Ex-fumatore		Fumatore		Non-fumatore		N.	%
	N.	%	N.	%	N.	%	N.	%		
Indice di Charlson										
0	2320	34	510	25	805	26	690	31	4325	31
1	2149	32	648	32	938	31	677	31	4412	32
2	1231	18	456	23	686	23	463	21	2836	20
3	568	8	228	11	339	11	207	9	1342	10
≥ 4	458	7	182	9	270	9	175	8	1085	8
Totale	6726	100	2024	100	3038	100	2212	100	14000	100



Tab.15 - Patologie croniche più frequenti tra quelle che compongono l'indice di Charlson nei soggetti con indice ≥ 1 (n=9675, 69% del totale della coorte).
Le combinazioni riportate in tabella sono presenti in n=6612 pazienti (69% dei 9675 soggetti con indice ≥ 1).

IMA	SCC	VP	VC	Demenza	BPCO	Cometivite	Ulcera peptica	EC lieve	DM NC	DM DO	Emplegia	IRC	EC moderata e vera	AIDS	N	%
	X														1948	20
				X											1363	14
		X		X											1066	11
									X						674	7
		X							X						540	6
	X				X				X						304	3
					X				X						237	2
		X	X												178	2
X		X			X										156	2
		X					X								146	2
	X	X	X												178	2
		X			X										156	2
		X					X								146	2

IMA=infarto miocardico acuto
 SCC=scempenso cardiaco congestizio
 VP=vasculopatia periferica
 VC=vasculopatia cerebrale
 BPCO=broncopneumopatia cronica
 EC=epatopatia cronica
 DMNC=diabete mellito non complicato
 DMDO=diabete mellito con danno d'organo
 IRC=insufficienza renale cronica moderata o grave

Nel triennio 2016-2018, circa il 37% dei pazienti ha avuto un accesso in pronto soccorso nei 7 giorni precedenti la data d'incidenza. Tale percentuale è maggiore nei soggetti con più di 80 anni (52% nei maschi e il 54% nelle femmine (Tabella 16). Inoltre la percentuale di pazienti con un accesso in pronto soccorso alla diagnosi è più alta nei pazienti con alto indice di Charlson e nei soggetti residenti in sezioni di censimento maggiormente deprivate (Tabella 17 e Tabella 18). Il dato non è calcolabile per il triennio precedente per la mancata disponibilità del relativo flusso.

Tab.16 - Accesso in Pronto Soccorso nei 7 giorni precedenti la diagnosi per genere e età, triennio 2016-2018.

		Diagnosi in Pronto Soccorso						Totale	
		NO		SI		N.	%		
Genere	Classe d'età	N.	%	N.	%			N.	%
Maschi	≤ 50	64	60	43	40	107	2		
	51-65	504	65	273	35	777	11		
	66-80	1710	68	819	32	2529	37		
	>80 anni	496	48	540	52	1036	15		
Femmine	≤ 50	62	67	30	33	92	1		
	51-65	431	71	172	29	603	9		
	66-80	813	71	334	29	1147	17		
	>80 anni	263	46	307	54	570	8		
Totale		4343	63	2518	37	6861	100		

Tab.17 - Accesso in Pronto Soccorso nei 7 giorni precedenti la diagnosi per genere e indice di Charlson, triennio 2016-2018.

		Diagnosi in Pronto Soccorso						Totale	
		NO		SI		N.	%		
Genere	Indice di Charlson	N.	%	N.	%			N.	%
Maschi	0	674	66	346	34	1020	15		
	1	827	66	431	34	1258	18		
	2	601	61	392	39	993	14		
	3	342	59	234	41	576	8		
	≥ 4	330	55	272	45	602	9		
Femmine	0	584	71	238	29	822	12		
	1	505	65	276	35	781	11		
	2	257	59	175	41	432	6		
	3	116	61	73	39	189	3		
	≥ 4	107	57	81	43	188	3		
Totale		4343	63	2518	37	6861	100		

Tab.18 - Accesso in Pronto Soccorso nei 7 giorni precedenti la diagnosi per genere e indice di deprivazione, triennio 2016-2018.

Genere	Indice di deprivazione	Diagnosi in Pronto Soccorso				Totale	
		NO		SI		N.	%
		N.	%	N.	%		
Maschi	I - meno deprivato	543	71	218	29	761	11
	II	495	64	283	36	778	12
	III	499	60	334	40	833	12
	IV	522	61	329	39	851	13
	V - più deprivato	650	58	472	42	1122	17
Femmine	I - meno deprivato	321	67	159	33	480	7
	II	315	70	138	30	453	7
	III	290	64	164	36	454	7
	IV	274	66	139	34	413	6
	V - più deprivato	326	59	222	41	548	8
Totale		4235	63	2458	37	6693	100

CARATTERISTICHE DEI TUMORI

L'82% dei pazienti (n=11451) ha avuto una conferma citologica o istologica del tumore polmonare. I restanti pazienti sono stati registrati sulla base di una diagnosi clinica (6%) o sulla base della visualizzazione da parte dell'operatore anche del referto di indagini clinico strumentali (12%). È stato possibile determinare lo stadio alla diagnosi per l'80% (n=11.233) dei pazienti. Le altre informazioni raccolte relativamente alle caratteristiche dei tumori sono riassunte nella (Tabella 19). Non vi sono differenze di rilievo nella distribuzione delle caratteristiche del tumore nei due trienni. La percentuale di soggetti con stadio non determinabile è di poco superiore nel triennio 2016-2018 (23 vs. 18% nel 2010-2012).

Tab.19 - Caratteristiche del tumore nei due trienni analizzati.

	Triennio				p-value*	Totale	
	2010-2012		2016-2018			N.	%
	N.	%	N.	%			
Base di diagnosi					<0.001		
Clinica	462	6	386	6		848	6
Indagini clinico-strumentali	871	12	830	12		1701	12
Citologia	491	7	309	5		800	6
Istologia su metastasi	1217	17	1703	25		2920	21
Istologia su tumore primitivo	4098	57	3633	53		7731	55
Tipo istologico principale					<0.001**		
A piccole cellule	568	8	393	6		961	7
Non a piccole cellule	5238	73	5252	77		10490	75
Non microscopicamente confermato	1333	19	1216	18		2549	18
Grado istologico					<0.001**		
Ben differenziato	180	3	102	1		282	2
Moderatamente differenziato	822	12	613	9		1435	10
Scarsamente differenziato	1543	22	938	14		2481	18
Indifferenziato o anaplastico	56	1	10	0		66	0
Non riportato/non microscopicamente confermato	4538	64	5198	76		9736	70
Lateraltà					0.26**		
Non noto	2656	37	3722	54		6378	46
Destra	2593	36	1856	27		4449	32
Sinistra	1890	26	1283	19		3173	23
Topografia					<0.001**		
Trachea	6	0	7	0		13	0
Bronco principale	418	6	156	2		574	4
Lobo polmonare superiore	3013	42	2344	34		5357	38
Lobo polmonare medio	337	5	257	4		594	4
Lobo polmonare inferiore	1565	22	1269	18		2834	20
Lesione sconfinante del polmone	29	0	43	1		72	1
Polmone n.a.s.	1771	25	2785	41		4556	33
Stadio					<0.001**		
Non determinabile	1222	17	1545	23		2767	20
IA	548	8	605	9		1153	8
IB	194	3	223	3		417	3
IIA	269	4	188	3		457	3
IIB	258	4	209	3		467	3
IIIA	748	10	554	8		1302	9
IIIB	274	4	143	2		417	3
IV	3626	51	3394	49		7020	50
Totale	7139		6861			14000	

*t-test per le variabili continue, test χ^2 per le variabili categoriche e di Kruskal-Wallis per le variabili ordinali
** Esclusi non confermati o ignoti

Dei casi confermati cito-istologicamente, l'8% sono carcinomi a piccole cellule (Tabella 20). Gli adenocarcinomi sono circa il 48% dei tumori confermati, più frequenti tra le donne rispetto agli uomini (54% vs. 44%), mentre i carcinomi a cellule squamose sono il 18% (12% nelle donne e 22% negli uomini).

Dal triennio 2010-2012 a quello 2016-2018 si è ridotta la percentuale di tumori squamosi (dal 21 al 6%), in favore degli adenocarcinomi (dal 46% al 49%). Si è inoltre ridotta dal 5 al 3% la percentuale di NSCLC (codice ICD-O-3 8046/3), ovvero di tumori non a piccole cellule per cui non è stato possibile determinare l'istologia specifica, e che sono stati inclusi nella categoria altro specificato. La percentuale dei casi con una diagnosi in urgenza è superiore nei casi senza conferma microscopica (66%) e nei casi di tumore a piccole cellule (45%) rispetto ai NSCLC (29%) (Tabella 21). La percentuale di non fumatori è del 30% nei soggetti con adenocarcinoma, del 25% nei soggetti con SCLC e del 23-24% nei casi di carcinoma a cellule squamose e carcinoma a grandi cellule (Tabella 22).

Tab.20 - Istologia nei casi con conferma cito-istologica (n=11451, 82% del totale).

Tipo istologico	Istologia	Triennio				Genere				Totale	
		2010-2012		2016-2018		Maschi		Femmine		N.	%
		N.	%	N.	%	N.	%	N.	%	N.	%
A piccole cellule	Carcinoma a piccole cellule	568	10	393	7	671	9	290	8	961	8
Non a piccole cellule	Adenocarcinoma	2692	46	2755	49	3416	44	2031	54	5447	48
	Carcinoide	392	7	329	6	438	6	283	8	721	6
	Carcinoma a cellule squamose	1238	21	877	16	1673	22	442	12	2115	18
	Carcinoma a grandi cellule	87	1	78	1	126	2	39	1	165	1
	Altro, specificato (incluso NSCLC)	474	8	334	6	551	7	257	7	808	7
	Morfologia non specifica	355	6	879	16	837	11	397	11	1234	11

Tab.21 - Accesso in Pronto Soccorso nei 7 giorni precedenti la diagnosi NSCLC vs. SCLC, nei 6861 soggetti con tumore incidente nel triennio 2016-2018.

Tipo istologico principale	Diagnosi in Pronto Soccorso						Totale	
	N.	NO	%	N.	SI	%	N.	%
A piccole cellule	217	55	25	176	45	25	393	6
Non a piccole cellule	3716	71	2	1536	29	2	5252	77
Non microscopicamente confermato	410	34	8	806	66	8	1216	18

Tab.22 - Tipo istologico per abitudine al fumo nei casi con conferma istologica e abitudine al fumo nota (n=6243, 45% del totale).

Tipo istologico	Tipo istologico	Ex-fumatore		Fumatore		Non-fumatore		Totale N.
		N.	%	N.	%	N.	%	
A piccole cellule	Carcinoma a piccole cellule	113	23	254	52	123	25	490
Non a piccole cellule	Adenocarcinoma	866	30	1173	40	876	30	2915
	Carcinoide	99	27	150	41	120	33	369
	Carcinoma a cellule squamose	428	32	606	45	302	23	1336
	Carcinoma a grandi cellule	29	35	34	41	20	24	83
	Altro, specificato	126	29	176	40	140	32	442
	Morfologia non specifica	128	21	227	37	253	42	608

Per quanto riguarda lo stadio, la maggior parte dei soggetti è stata diagnosticata in stadio IV (62% escludendo i soggetti con stadio ignoto, n=7.020). Questa percentuale è maggiore nei soggetti fino ai 50 anni e al di sopra degli 80 anni (68% e 72%, rispettivamente vs. 59-61% nelle classi intermedie, Tabella 23). Inoltre è del 36% più alta nei pazienti che hanno avuto un accesso in pronto soccorso nei 7 giorni precedenti la diagnosi, e quindi verosimilmente diagnosticati in urgenza, rispetto a quelli che non l'hanno avuta (Tabella 24).

Tab.23 - Stadio per classe d'età nei soggetti con stadio alla diagnosi noto.

Stadio	Classe d'età									
	≤ 50		51-65		66-80		>80 anni		Totale	
	N.	%	N.	%	N.	%	N.	%	N.	%
IA	29	8	300	12	713	12	111	5	1153	10
IB	9	3	92	4	261	4	55	2	417	4
IIA	10	3	113	4	257	4	77	3	457	4
IIB	14	4	92	4	284	5	77	3	467	4
IIIA	40	11	301	12	716	12	245	11	1302	12
IIIB	9	3	107	4	215	4	86	4	417	4
IV	239	68	1577	61	3553	59	1651	72	7020	62
Totale	350	100	2582	100	5999	100	2302	100	11233	100

Tab.24 - Stadio per modalità di diagnosi, triennio 2016-2018.

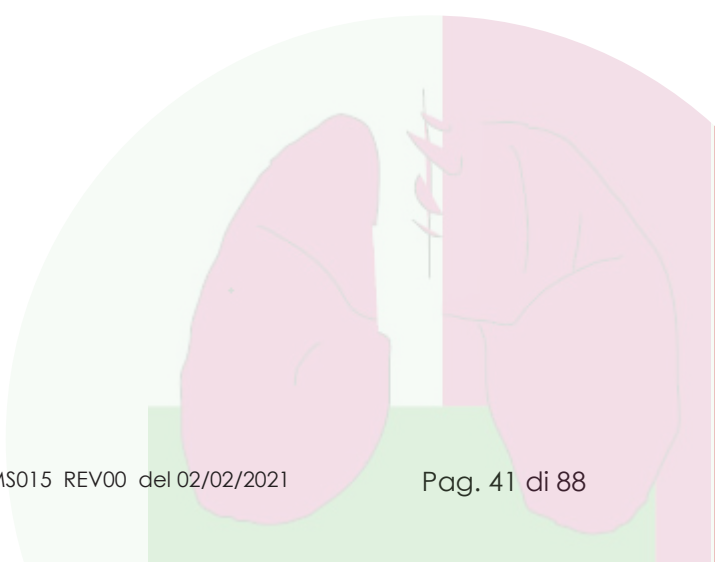
	IA		IB		IIA		IIB		IIIA		IIIB		IV		Totale	
	N.	%	N.	%	N.	%	N.	%	N.	%	N.	%	N.	%	N.	%
No	544	20	186	7	150	6	137	5	364	13	75	3	1241	46	2697	51
Sì	61	2	37	1	38	1	72	3	190	7	68	3	2153	82	2619	49
Totale	605	11	223	4	188	4	209	4	554	10	143	3	3394	64	5316	100

Diagnosi in urgenza

Per 2.397 pazienti (34% dei soggetti con metastasi alla diagnosi) la sede delle metastasi è nota e le combinazioni più frequenti sono riportate nella Tabella 25. Inoltre la percentuale di soggetti in stadio IV è maggiore nei soggetti senza mancata conferma cito-istologica (83%) e in quelli con SCLC (75%), che sono anche le categorie di soggetti che hanno una maggiore proporzione di diagnosi in urgenza (66% e 45%, Tabella 21).

Tab.25 - Combinazioni più frequenti delle sedi metastatiche nei 2.397 pazienti con sede metastatica alla diagnosi specificata.

OSSEO ENCEFALO FEGATO SURRENE				N	%
Sì				648	27,0
	Sì			439	18,3
		Sì		369	15,4
Sì		Sì		195	8,1
			Sì	159	6,6
Sì	Sì			116	4,8
Sì			Sì	87	3,6
	Sì		Sì	80	3,3
		Sì	Sì	80	3,3
	Sì	Sì		60	2,5
Sì	Sì	Sì		56	2,3
Sì		Sì	Sì	49	2,0
Sì	Sì		Sì	28	1,2
	Sì	Sì	Sì	20	0,8
Sì	Sì	Sì	Sì	11	0,5
				2.397	100



Tab.26 - Stadio per tipo istologico principale nei soggetti con stadio noto alla diagnosi (11.233).

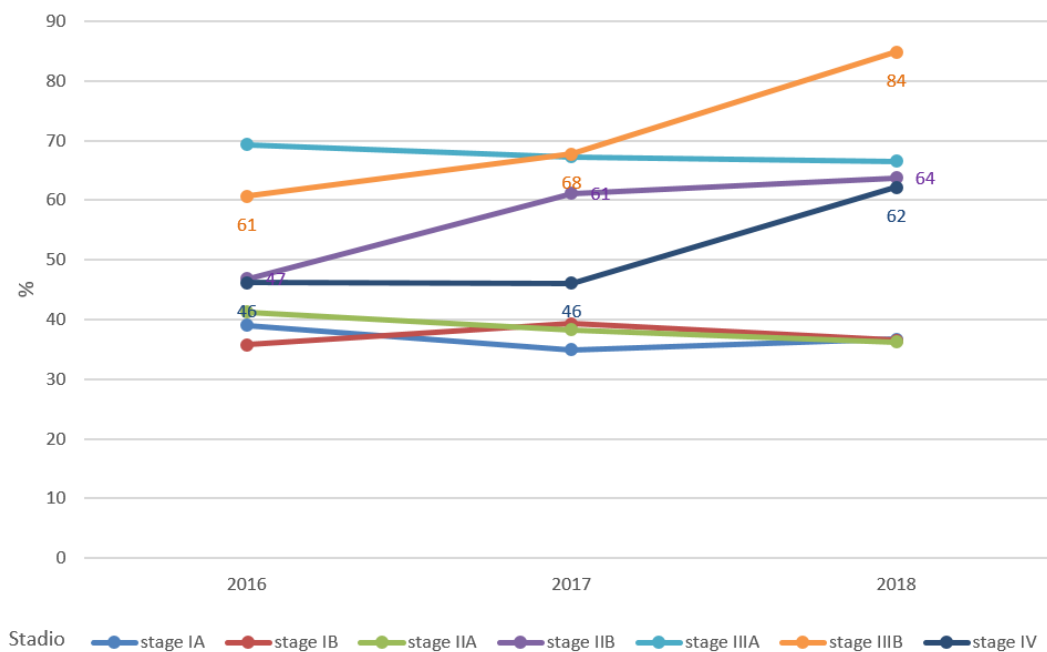
Stadio	Classe d'età							
	A piccole cellule		Non a piccole cellule		Non microscopicamente confermato		Totale	
	N.	%	N.	%	N.	%	N.	%
IA	13	2	1103	13	37	2	1153	10
IB	9	1	388	5	20	1	417	4
IIA	12	1	410	5	35	2	457	4
IIB	15	2	415	5	37	2	467	4
IIIA	106	13	1033	12	163	8	1302	12
IIIB	52	6	312	4	53	3	417	4
IV	609	75	4764	57	1647	83	7020	62
Totale	816	100	8425	100	1992	100	11233	100

VALUTAZIONE DELLA PRESENZA DI MUTAZIONI ONCOGENETICHE E DELL'ESPRESSIONE DEL PD-L1 NEI CASI CON CONFERMA MICROSCOPICA DEL TRIENNIO 2016-2018

La Tabella 27 riassume per anno i casi per cui è stata testata in un qualunque momento del follow-up ciascuna mutazione genetica che rappresenta un potenziale target terapeutico, nei casi con conferma cito-istologica e incidenza nel triennio 2016-2018 (n=5.645). La presenza di mutazioni di EGFR è stata testata in poco più della metà dei casi (54%), del gene ALK nel 37% dei casi mentre le altre mutazioni sono state ricercate in circa il 30% dei casi, con percentuali in crescita nel triennio : +8% per EGFR (test for trend, p-value=0,008), +12% per ALK (test for trend, p-value =0,1), +20% per ROS1 (test for trend, p-value=0,3) e +18% per BRAF (test for trend p-value=0,4). In particolare, stratificando per stadio, per l'EGFR dal 2016 al 2018 si è passati dal 46% al 62% in stadio IV, dal 61% all'84% in stadio IIIB e dal 47% al 64% in stadio IIB (Figura 5).

Tab.27 - Test per presenza di mutazioni oncogeniche.

	Anno							
	2016		2017		2018		Totale	
	N.	%	N.	%	N.	%	N.	%
EGFR								
No	924	49	953	49	733	41	2610	46
Si	960	51	1011	51	1067	59	3038	54
ALK								
No	1242	66	1324	67	967	54	3533	63
Si	642	34	640	33	830	46	2112	37
ROS1								
No	1428	76	1460	74	1014	56	3902	69
Si	456	24	504	26	783	44	1743	31
BRAF								
No	1442	77	1498	76	1059	59	3999	71
Si	442	23	466	24	738	41	1646	29

Figura 5 - Andamento nel triennio della percentuale di pazienti in cui è stata valutata la presenza di mutazione del gene EGFR.

Sono state trovate mutazioni di EFGR nel 10% degli adenocarcinomi testati e di cui il risultato è noto, nel 13% dei carcinoidi e nell'11% della categoria 'Altro, specificato' che comprende i NSCLC non altrimenti specificati ed istologie miste. Tali percentuali sono comparabili a quanto pubblicato in letteratura per le popolazioni caucasiche, dato che in Italia e in Europa la percentuale di positività negli adenocarcinomi, carcinoidi inclusi, è attorno al 10-15%⁷¹. La fusione del gene EML4-ALK è stata riscontrata nel 6% delle categorie Carcinoidi, carcinoma a grandi cellule, altro, specificato e nel 4% degli adenocarcinomi in linea con la letteratura (3-7% degli adenocarcinomi) e mutazioni a carico di ROS1 sono state individuate nel 6% dei carcinoidi e nell'3% degli adenocarcinomi testati (1-2% in letteratura, Tabella 28).

Tab.28 - Presenza di ciascuna mutazione per tipo istologico. Per l'EGFR, le percentuali di riga Assente/presente sono al netto degli ignoti.

	EGFR						Totale N.
	Ignoto		Assente		Presente		
	N.	%	N.	%	N.	%	
Istologia							
Adenocarcinoma	654	37	1024	90	112	10	1790
Carcinoide	70	61	39	87	6	13	115
Carcinoma a cellule squamose	254	78	70	97	2	3	326
Carcinoma a grandi cellule	20	74	7	100	.	.	27
Carcinoma a piccole cellule	100	93	7	100	.	.	107
Altro, specificato	77	42	93	89	12	11	182
Morfologia non specifica	349	71	133	94	9	6	491
Totale	1524	50	1373	91	141	9	3038

	ALK				Totale N.		
	Assente		Presente				
	N.	%	N.	%			
Istologia							
Adenocarcinoma			766	96	35	4	801
Carcinoide, carcinoma a grandi cellule, altro, specificato			108	94	7	6	115
Carcinoma a cellule squamose			41	93	1	2	42
Carcinoma a piccole cellule			6	100	0	0	6
Morfologia non specifica			68	96	3	4	71
Totale			989	96	46	4	1035

	ROS1				Totale N.		
	Assente		Presente				
	N.	%	N.	%			
Istologia							
Adenocarcinoma			385	97	12	3	392
Carcinoide			15	94	1	6	16
Carcinoma a cellule squamose			28	97	1	3	29
Carcinoma a grandi cellule			5	100	.	.	5
Carcinoma a piccole cellule			4	100	.	.	4
Altro, specificato			34	94	2	6	36
Morfologia non specifica			38	100	.	.	38
Totale			509	97	16	3	525

	BRAF				Totale N.		
	Assente		Presente				
	N.	%	N.	%			
Istologia							
Adenocarcinoma			258	95	13	5	271
Carcinoide			9	100	.	.	9
Carcinoma a cellule squamose			16	94	1	6	17
Carcinoma a grandi cellule			3	100	.	.	3
Carcinoma a piccole cellule			2	100	.	.	2
Altro, specificato			23	92	2	8	25
Morfologia non specifica			20	95	1	5	21
Totale			331	95	17	5	348

L'espressione del PD-L1 è stata valutata, in un qualunque momento del loro follow-up, nel 20% dei pazienti (n=1.135) diagnosticati nel triennio 2016-2018 e con conferma microscopica (n=5.645), passando dal 7% nel 2016 al 32% nel 2018 (test for trend, p-value <0.001, Tabella 29). Nel 2018, sono stati testati il 41% dei soggetti in stadio IV e il 36% degli stadi IIIB (Figura 6). Il dato non contiene i test eseguiti in regime di privato non accreditato. Il 60% dei soggetti testati è risultato positivo (escludendo i casi con test indeterminato), in particolare aveva un 'Tumor Proportion Score' (TPS) compreso tra 1 e 49% nel 32% dei casi, uguale o superiore a 50% nel 27% dei casi mentre in 9 pazienti positivi (1%) il livello di TPS non è noto. Questi dati sono compatibili con quanto riportato in letteratura e in particolare simili a uno studio di prevalenza dell'espressione del PD-L1 in una popolazione non selezionata danese di NSCLC⁷².

Tab.29 - Analisi valutazione espressione PD-L1 nei casi con conferma cito-istologica, triennio 2016-2018.

Valutazione espressione PD-L1	ANNO								
	2016		2017		2018		Totale		
	N.	%	N.	%	N.	%	N.	%	
Non effettuata	1756	93	1531	78	1223	68	4510	80	
Effettuata	128	7	433	22	574	32	1135	20	
Risultato valutazione espressione PD-L1								N.	%
Complessivo	TPS								
Negativo	<1							392	40
Positivo	1-49							319	32
	≥50							263	27
	Livello non noto							9	1
	Totale							983	100
Ignoto								152	13

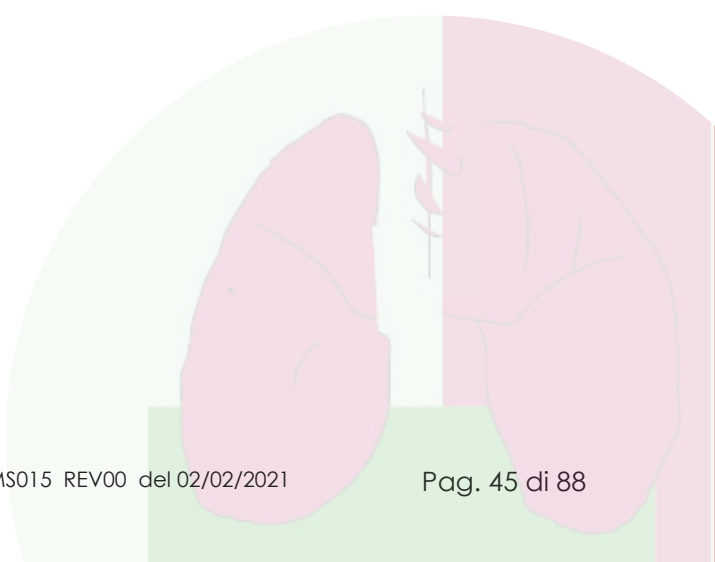
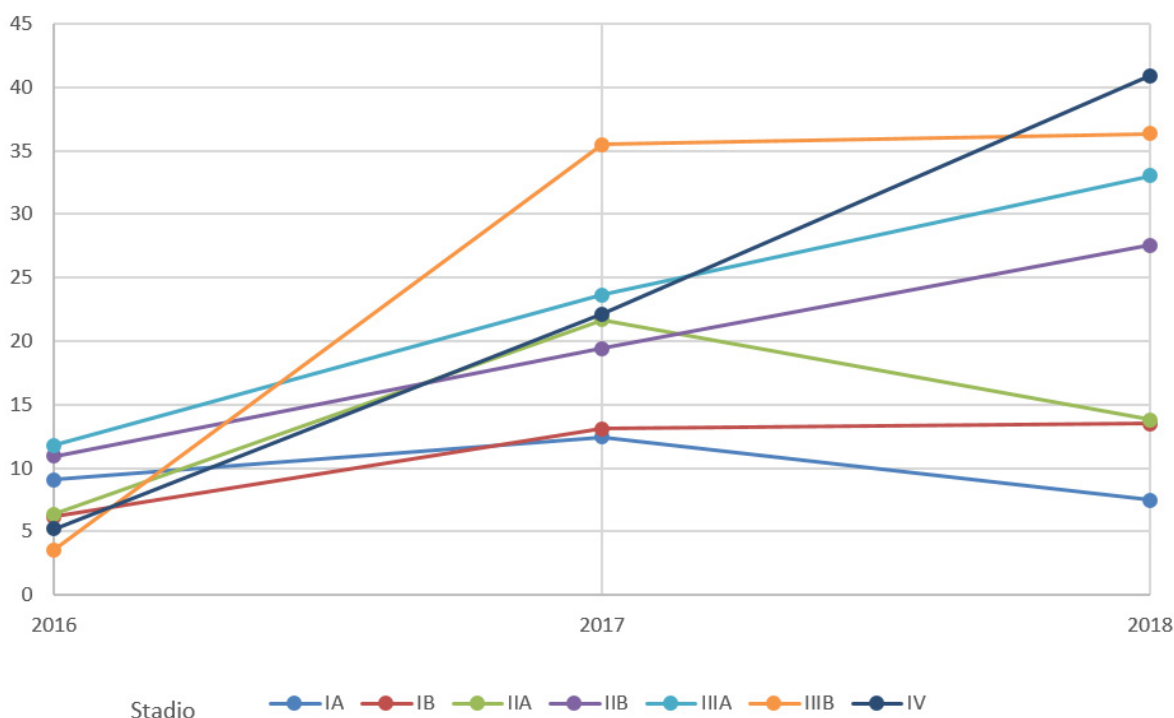
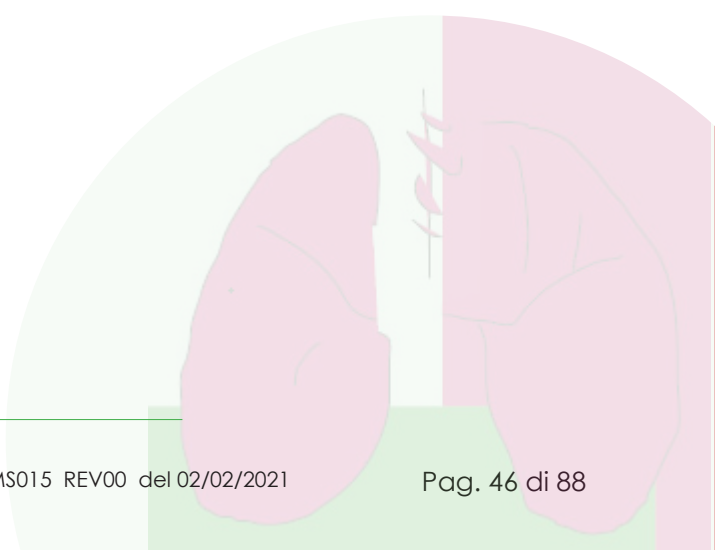


Figura 6 - Andamento nel triennio della percentuale di pazienti in cui è stata valutata l'espressione del PD-L1 per stadio.



La maggiore percentuale di positivi, al netto degli ignoti, è nelle forme miste e NSCLC non altrimenti specificato (72%), seguono i carcinoidi col 67% e gli adenocarcinomi col 59% (Tabella 30). Complessivamente per i NSCLC la percentuale di positività è del 59%, mentre per i carcinomi a piccole cellule la percentuale di positivi è del 50%, tutti con TPS 1-49%, anche se si tratta di una percentuale calcolata su solo 6 casi testati. In letteratura le percentuali di positività alla valutazione dell'espressione del PD-L1 per gli SCLC variano dal 15 al 52%⁷³⁻⁷⁵.



Tab.30 -Analisi presenza di mutazioni genetiche tumorali e PD-L1 nei casi con conferma cito-istologica, triennio 2016-2018. Le percentuali di riga Negativo/Positivo per istologia sono al netto degli ignoti.

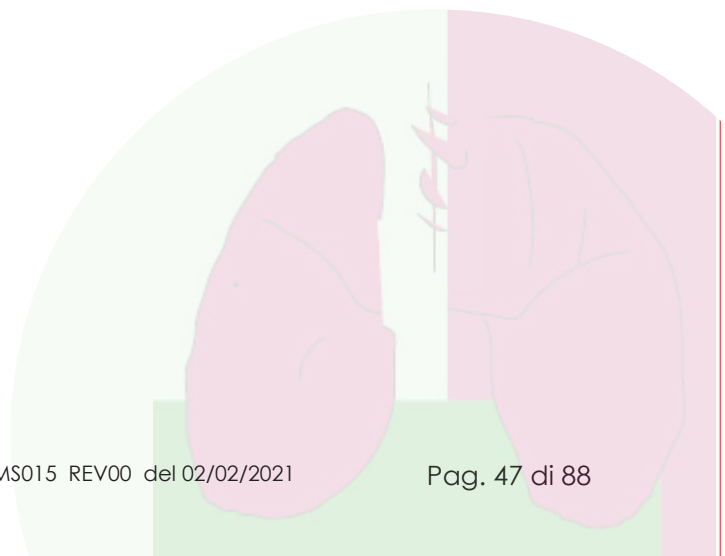
Istologia	PD-L1								Totale N.
	Negativo		Livello non noto		Positivo				
	<1 N.	%	N.	%	1-49 N.	%	≥50 N.	%	
Adenocarcinoma	252	41	7	1	192	31	162	26	613
Carcinoide	9	33	.	.	11	41	7	26	27
Carcinoma a cellule squamose	78	44	1	1	59	33	40	22	178
Carcinoma a grandi cellule	4	50	.	.	1	13	3	38	8
Carcinoma a piccole cellule	3	50	.	.	3	50	0	0	6
Altro, specificato	17	28	.	.	17	28	26	43	60
Morfologia non specifica	29	32	1	1	36	40	25	27	91
Totale	392	40	9	1	319	32	263	27	983

DESCRIZIONE DEL TRATTAMENTO

La percentuale di pazienti per cui non è stato registrato alcun trattamento è rimasta stabile al 32% nei due trienni, ed è particolarmente alta nei soggetti sopra gli 80 anni (70%) e cresce all'aumentare del performance status e dell'indice di comorbidità (Tabella 35).

Anche la percentuale di pazienti operati (20-21%) è rimasta stabile nel tempo. Un approccio radio-chemioterapico concomitante o sequenziale è stato utilizzato nel 7% dei casi in entrambi i trienni e la radioterapia è stata utilizzata nell'8-9% dei casi. La terapia oncologica medica (chemio-terapia tradizionale, immunoterapia, farmaci diretti contro target molecolari specifici) è stata utilizzata come primo approccio nel 40% dei casi nel 2010-2012 e nel 38% nel triennio più recente (Tabella 31).

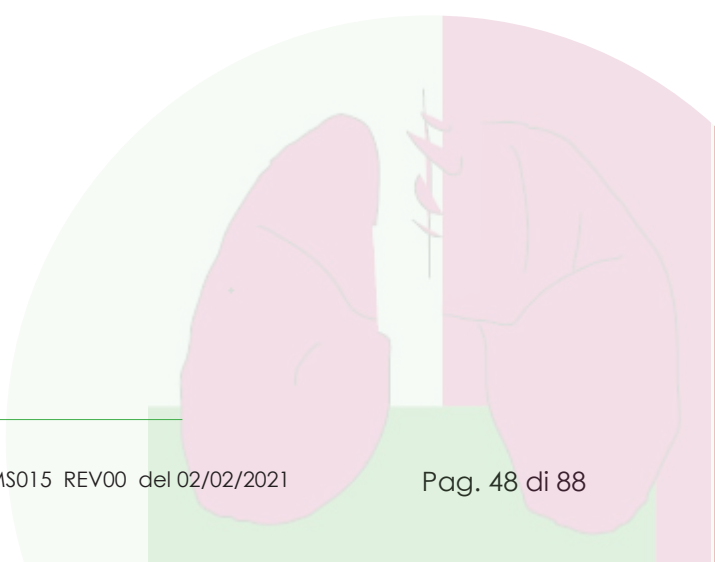
Escludendo i pazienti non trattati e quelli per cui non è stata possibile una stadiazione (Tabella 33), l'utilizzo della chirurgia è passato dal 29% al 36% nel triennio più recente, aumentando in tutti gli stadi tranne che nel IV, mentre la chemioterapia senza farmaci biologici (s.f.b.) si è ridotta dal 46% al 37%, diminuendo in tutti gli stadi tranne che nel IIB e passando dal 76% al 61% nello stadio IIIB. Come atteso, la chirurgia è stata impiegata soprattutto negli stadi più precoci, essendo stata utilizzata complessivamente nell'87% degli stadi IA e nell'84% degli IB.



Tab.31 - Tipo di prima terapia ricevuta, per triennio.

Primo trattamento ricevuto		Triennio					
		2010-2012		2016-2018		Totale	
		N.	%	N.	%	N.	%
Non registrati trattamenti		2266	32	2221	32	4487	32
Chirurgia sul tumore primitivo		1411	20	1466	21	2877	21
Chemioterapia s.f.b. e radioterapia concomitanti/sequenziali		489	7	476	7	965	7
Radioterapia		615	9	553	8	1168	8
Terapia oncologica medica							
	anti PD-1/PD-L1	.	.	117	2	117	1
	Inibitori mutazioni EGFR/ALK/ROS-1	55	1	145	2	200	1
	Nintetadib e docetaxel	.	.	4	0	4	0
	Chemioterapia s.f.b.	2303	32	1879	27	4182	30
Totale		7139	100	6861	100	14000	100

La radio-chemioterapia concomitante o sequenziale è incrementata negli stadi IIB e IV rispettivamente di 1 e 2 punti percentuali. Da notare che, dai database amministrativi, non è possibile distinguere quando la radio-chemioterapia viene utilizzata con intento curativo da quando è necessario utilizzare la radioterapia a scopo palliativo su sede metastatica, se non assumendo che sia correlato allo stadio alla diagnosi. Nel triennio 2016-2018 fa la comparsa l'utilizzo dell'immunoterapia in prima linea negli stadi avanzati (5% dei IIB e 3% negli stadi IV) e occasionalmente negli stadi IIB e IIIA. L'utilizzo degli inibitori delle mutazioni attivanti cresce dall'1% in stadio IIB e IV del 2010-2012 al 5% e 4% rispettivamente nel 2016-2018.



Tab.32 - Tipo di prima terapia ricevuta, per anno.

	2010		2011		2012		2016		2017		2018		Totale	
	N.	%	N.	%	N.	%	N.	%	N.	%	N.	%	N.	%
Nessuno	791	33	758	32	717	30	731	32	702	30	788	35	4487	32
Chirurgia sul tumore primitivo	455	19	488	20	468	20	478	21	460	20	528	23	2877	21
Chemioterapia s.f.b. e radioterapia concomitanti/ sequenziali	169	7	152	6	168	7	180	8	158	7	138	6	965	7
Radioterapia	200	8	215	9	200	8	174	8	206	9	173	8	1168	8
anti PD-1/PDL-1	1	0	47	2	69	3	117	1
Inibitori mutazioni EGFR/ALK/ROS-1	11	0	22	1	22	1	43	2	64	3	38	2	200	1
Nintetadib e docetaxel	2	0	1	0	1	0	4	0
Chemioterapia s.f.b.	748	32	749	31	806	34	677	30	687	30	515	23	4182	30
Totale	2374	100	2384	100	2381	100	2286	100	2325	100	2250	100	14000	100

Tab.33 - Tipo di prima terapia ricevuta per stadio e triennio nei pazienti trattati e con stadio noto (n=7633).

Triennio	Stadio	Primo trattamento											Totale	
		Chirurgia sul tumore primitivo %	Chemioterapia s.f.b. e radioterapia concomitanti/sequenziali %	Radioterapia %	anti PD-1/ PD-L1 %	Inibitori mutazioni EGFR/ALK/ROS-1 %	Nintedanib e docetaxel %	Chemioterapia s.f.b. %	N.	%				
2010-2012	IA	82	1	6	.	0	.	11	503	7				
	IB	80	2	5	.	1	.	13	171	2				
	IIA	74	2	4	.	.	.	20	224	3				
	IIB	65	1	6	.	0	.	27	216	3				
	IIIA	34	6	6	.	2	.	52	549	7				
	IIIB	8	9	6	.	1	.	7	195	3				
	IV	6	17	18	.	1	.	57	2211	29				
Totale	29	11	13	.	1	.	46	4069	53					
2016-2018	IA	91	1	3	0	.	6	579	8					
	IB	87	1	3	.	.	9	206	3					
	IIA	86	1	4	.	.	9	168	2					
	IIB	58	4	8	1	1	27	179	2					
	IIIA	44	5	4	2	2	43	429	6					
	IIIB	15	8	5	5	5	61	97	1					
	IV	6	19	17	3	4	0	51	1906	25				
Totale	36	11	11	2	3	0	37	3564	47					

Tab.34 - Tipo di prima terapia ricevuta per stadio e anno, nei pazienti trattati e con stadio noto, triennio 2016-2018.

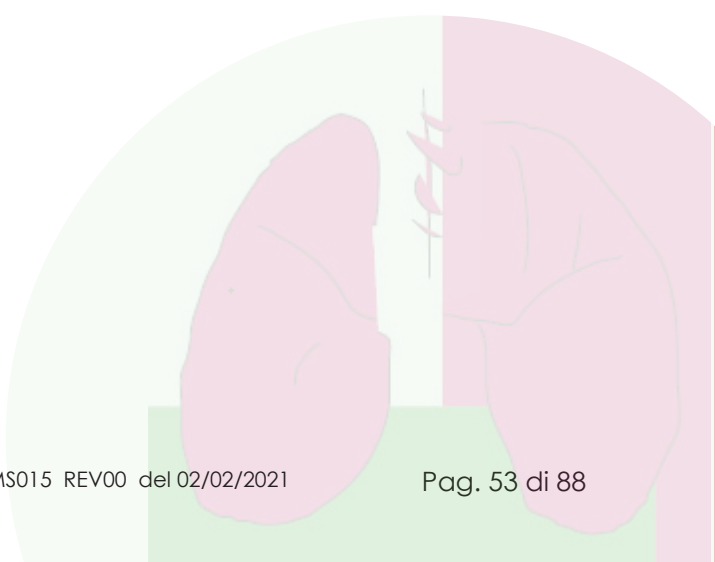
Anno	Stadio	Primo trattamento											Totale
		Chirurgia sul tumore primitivo	Chemioterapia s.f.b. e radioterapia concomitanti/sequenziali	Radioterapia	amf PD-1/ PD-L1	Inibitori mutazioni EGFR/ALK/ROS-1	Nintedab e docetaxel	7 Chemioterapia s.f.b.	N.	%			
2016	IA	92	1	2	5	181	5
	IB	92	.	1	6	78	2
	IIA	81	2	7	10	58	2
	IIB	60	7	2	.	2	.	.	.	29	58	2	
	IIIA	40	7	2	.	2	.	.	.	49	112	3	
	IIIB	5	20	5	.	15	.	.	.	55	20	1	
	IV	7	20	15	.	4	0	0	54	650	18		
	Totale	36	13	9	.	3	0	39	1157	32	5		
	2017	IA	88	.	4	8	165	5
		IB	84	4	4	9	56	2
IIA		86	.	3	10	58	2	
IIB		55	4	9	32	56	2		
IIIA		46	4	5	1	1	.	.	42	139	4		
IIIB		9	4	9	4	.	.	.	74	23	1		
IV		7	17	18	4	5	0	50	701	20			
Totale		32	11	12	3	3	0	39	1198	34	7		
2018		IA	91	1	3	0	4	233	7
		IB	83	1	4	11	72	2	
	IIA	92	.	2	6	52	1		
	IIB	58	3	14	3	.	.	22	65	2			
	IIIA	45	3	5	3	3	.	40	178	5			
	IIIB	22	6	4	7	4	.	57	54	2			
	IV	5	19	19	6	4	.	48	555	16			
	Totale	39	10	11	4	2	.	33	1209	34	7		

Tab.35 - Primo trattamento ricevuto per caratteristiche del paziente.

Caratteristica	Primo trattamento										Totale	
	Nessuno %	Chirurgia sul tumore primario %	Chemioterapia s.f.b. e radioterapia concomitanti/ sequenziali %	Radioterapia %	anti PD-1/ PD-L1 %	Inibitori mutazioni EGFR/ALK/ROS-1 %	Nintedanib e docetaxel %	Chemioterapia s.f.b. %	N.	%	N.	%
Classe d'età												
≤ 50	13	22	20	8	1	5	.	32	439	3	3	
51-65	14	25	12	7	1	2	0	38	3042	22	22	
66-80	25	25	6	8	1	1	0	33	7491	54	54	
>80 anni	70	6	2	9	0	1	0	12	3028	22	22	
Genere												
Femmine	32	22	7	7	1	3	0	28	4596	33	33	
Maschi	32	20	7	9	1	1	0	31	9404	67	67	
Performance status												
Non noto	31	21	7	8	1	2	0	29	9253	66	66	
0 Completamente attivo	12	34	8	7	0	2	.	38	1079	8	8	
1 Restrizione nelle attività intense	21	24	7	9	1	1	.	37	1980	14	14	
2 Incapace di qualunque attività lavorativa	51	8	3	10	0	1	.	26	884	6	6	
3 Capace di cura di sé limitata	71	2	4	9	.	1	.	13	455	3	3	
4 Disabilità completa	76	3	3	4	.	.	.	13	180	1	1	
5 Deceduto	81	3	2	6	.	.	.	8	169	1	1	
Indice di Charson												
0	24	23	10	8	1	2	0	31	4325	31	31	
1	28	22	7	8	1	2	.	32	4412	32	32	
2	37	19	5	8	1	1	0	29	2836	20	20	
3	41	17	4	10	1	1	.	26	1342	10	10	
≥ 4	53	12	2	9	1	1	0	22	1085	8	8	
Totale	32	21	7	8	1	1	0	30	14000	100	100	

Tab.36 - Tipo di trattamento ricevuto per tipo istologico principale.

	Tipo istologico principale						Totale	
	A piccole cellule		Non a piccole cellule		Non microscopicamente confermato		N.	%
	N.	%	N.	%	N.	%	N.	%
Primo trattamento ricevuto								
Non trattati	241	25	2216	21	2030	80	4487	32
1 Chirurgia sul tumore primitivo	21	2	2856	27	.	.	2877	21
2 Chemioterapia s.f.b. e radioterapia concomitanti/sequenziali	124	13	778	7	63	2	965	7
3 Radioterapia	37	4	952	9	179	7	1168	8
4 anti PD-1/PDL-1	.	.	117	1	.	.	117	1
5 Inibitori mutazioni EGFR/ALK/ROS-1	.	.	200	2	.	.	200	1
6 Nintetadib e docetaxel	.	.	4	0	.	.	4	0
7 Chemioterapia s.f.b.	538	56	3367	32	277	11	4182	30
Totale	961	100	10490	100	2549	100	14000	100



Tab.37 - Secondo trattamento ricevuto per primo trattamento.

	Nessuno		Chirurgia sul tumore primitivo		Chemioterapia s.f.b. e radioterapia concomitanti/sequenziali		Radioterapia		anti PD-1/PDL-1		Inibitori mutazioni EGFR/ALK/ROS-1		Nintetadib e docetaxel		Chemioterapia s.f.b.		Totale		
	N.	%	N.	%	N.	%	N.	%	N.	%	N.	%	N.	%	N.	%	N.	%	
Chirurgia sul tumore primitivo	1423	49	.	.	100	3	348	12	19	1	30	1	.	957	33	2877			
Chemioterapia s.f.b. e radioterapia concomitanti/sequenziali	797	83	13	1	74	8	79	8	2	0	.	965			
Radioterapia	842	72	14	1	21	2	57	5	.	234	20	1168			
anti PD-1/PDL-1	67	57	1	1	3	3	29	25	.	.	1	1	.	16	14	117			
Inibitori mutazioni EGFR/ALK/ROS-1	73	37	4	2	14	7	40	20	3	2	1	1	.	65	33	200			
Nintetadib e docetaxel	3	75	1	25	4			
Chemioterapia s.f.b.	2228	53	235	6	.	.	1232	29	238	6	242	6	7	0	.	4182			
Totale	5433	57	267	3	117	1	1649	17	355	4	410	4	9	0	1273	13	9513		

Tab.38 -Linee di terapia ricostruite: 50 combinazioni più frequenti (n=9.379 pazienti, 98,6% dei 9513 trattati).

I Terapia	II Terapia	III Terapia	IV Terapia	N.	%
CT				2228	23,42
Chirurgia				1423	14,96
CT	RT			1034	10,87
RT				842	8,85
CT+RT				797	8,38
Chirurgia	CT			479	5,04
Chirurgia	CT	RT		292	3,07
Chirurgia	RT			234	2,46
RT	CT			202	2,12
CT	anti PD-L1			172	1,81
CT	anti TK			171	1,8
CT	RT	anti PD-L1		125	1,31
CT	Chirurgia			102	1,07
CT	Chirurgia	RT		88	0,93
CT+RT	anti TK			78	0,82
Chirurgia	CT+RT			78	0,82
Chirurgia	RT	CT		75	0,79
CT+RT	anti PD-L1			73	0,77
anti TK				73	0,77
anti PD-1/				67	0,7
CT	RT	anti TK		66	0,69
CT	anti TK	RT		64	0,67
CT	anti PD-L1	RT		62	0,65
anti TK	CT			51	0,54
Chirurgia	CT	anti PD-L1		45	0,47
Chirurgia	CT	RT	anti PD-L1	41	0,43
RT	anti TK			39	0,41
Chirurgia	CT	anti TK		34	0,36
Chirurgia	CT	RT	anti TK	29	0,3
anti PD-1/	RT			29	0,3
anti TK	RT			25	0,26
RT	CT	anti TK		23	0,24
CT	Chirurgia	RT	anti TK	21	0,22
RT	anti PD-L1			21	0,22
Chirurgia	CT	anti TK	RT	18	0,19
RT	anti TK	CT		17	0,18
anti PD-1/	CT			16	0,17
CT	Chirurgia	RT	anti PD-L1	14	0,15
Chirurgia	anti TK			14	0,15
anti TK	CT+RT			14	0,15
Chirurgia	CT+RT	anti PD-L1		13	0,14
Chirurgia	CT	anti PD-L1	RT	12	0,13
Chirurgia	anti PD-L1			12	0,13
anti TK	CT	RT		12	0,13
anti TK	RT	CT		12	0,13
CT+RT	Chirurgia			11	0,12
Chirurgia	RT	CT	anti PD-L1	11	0,12
Chirurgia	RT	anti PD-L1		10	0,11
RT	Chirurgia			10	0,11

Tab.39 - Frequenza di utilizzo degli inibitori del PD-1/PD-L in relazione al tipo di prima terapia, e ad eventuale inibitore delle tirosin chinasi, utilizzato come seconda terapia, prima dell'immunoterapia.

Prima terapia	Prima terapia biologica	Seconda terapia biologica	N
CT	nivolumab		227
	nivolumab	erlotinib	5
	pembrolizumab		73
	durvalumab		10
	atezolizumab		54
	gefitinib	nivolumab	1
	gefitinib	atezolizumab	1
	gefitinib	osimertinib	1
	erlotinib	nivolumab	1
	crizotinib	nivolumab	2
	ruxolitinib	atezolizumab	1
	nintedanib	nivolumab	4
	nintedanib	pembrolizumab	1
CT+RT	nivolumab		41
	nivolumab	erlotinib	1
	pembrolizumab		20
	atezolizumab		12
	crizotinib	nivolumab	1
	nintedanib	atezolizumab	1
Chirurgia	cetuximab	nivolumab	1
	nivolumab		47
	nivolumab	erlotinib	2
	pembrolizumab		48
	durvalumab		1
	atezolizumab		25
	sunitinib	nivolumab	1
	nintedanib	nivolumab	1
	nintedanib	ribociclib	1
RT	nivolumab		7
	pembrolizumab		21
	durvalumab		1
anti TK	gefitinib	nivolumab	1
	gefitinib	pembrolizumab	1
	gefitinib	atezolizumab	1
	gefitinib	osimertinib	1
	afatinib	nivolumab	3
	crizotinib	nivolumab	1

Nel triennio 2016-2018 sono stati sottoposti ad immunoterapia con inibitori del PD-1/PD-L1 738 pazienti, a fronte di 664 testati e risultai positivi (espressione superiore all'1%) e di 117 testati di cui non conosciamo il risultato (attesi positivi n=32). Sono inoltre stati sottoposti ad immunoterapia 240 soggetti con espressione inferiore all'1%, nell'63% dei casi con nivolumab, nel 19% con atezolizumab, nel 16% con pembrolizumab e nel 2% con durvalumab. Nei 117 casi in cui sono stati utilizzati in prima linea la molecola utilizzata è stata, come da linee guida per il periodo analizzato, il pembrolizumab nel 92% dei casi. Il Nonnivolumab è stato utilizzato in 8 pazienti (7%) e l'atezolizumab in 1 paziente (1%). Nei casi in cui sia stato utilizzato in seconda linea, la Tabella 32 descrive la frequenza di utilizzo delle varie molecole in relazione al tipo di prima terapia e ad eventuale inibitore delle tirosin chinasi, utilizzato come seconda terapia, prima dell'immunoterapia.

VALORE DEGLI INDICATORI DI PERCORSO DIAGNOSTICO TERAPEUTICO CALCOLATI

I valori degli indicatori discussi nei paragrafi seguenti sono riportati in Tabella 40 (Totale, per triennio e per ASST), Tabella 41 (per caratteristiche del paziente, età, genere, comorbidità e performance status PS) e Tabella 42 (per stadio e primo trattamento).

Indicatori organizzativi (Figura 7)

La proporzione di pazienti che ha avuto un tempo tra il primo contatto con il sistema sanitario regionale e la prima terapia inferiore o uguale a 60 giorni (S1) è stata del 54%, con un andamento nel tempo in aumento nel 2012 seguito da una discesa nel 2016-2018, con differenze massime tra ASST rispetto alla media dell'ATS del 7% in meno e del 3% in più, con valori più alti nelle classi d'età più giovani, tra le donne e nei soggetti senza comorbidità, negli stadi più avanzati e nei soggetti che hanno fatto chemio-radioterapia combinata come primo trattamento. Per quanto concerne gli indicatori S2 (Tempo tra la PET e la chirurgia ≤ 45 giorni) e S3 (Tempo tra la TC toracica e la chirurgia ≤ 45 giorni) i valori complessivi sono del 66% e 56% rispettivamente, entrambi in diminuzione nel triennio più recente e con differenze tra ASST sino al 10% in meno rispetto alla media. Da segnalare che gli esami eseguiti in regime privato non convenzionato non sono conteggiabili. Gli indicatori S4 (Valutazione multidisciplinare) e S5 (Consulto psicologico/psicoterapeutico) non sono validi (mancanza di Face validity)⁷⁶ perché, pur essendo teoricamente calcolabili, i relativi codici ICD-9-CM non vengono utilizzati nelle SDO, così come quelli per la valutazione funzionale respiratoria pre-trattamento (indicatore C3), come verificato direttamente su un campione di cartelle cliniche in un precedente lavoro per il triennio 2010-2012³⁰ e sostanzialmente confermato dalle percentuali rilevate nel triennio più recente in questo lavoro.

Indicatori di diagnosi (Figura 8)

Gli indicatori D1 (TC toracica alla diagnosi), D2 (TC toracica prima della biopsia) e D3 (Trattamento con intento curativo preceduto dalla PET) sono da leggersi come relativi alle sole prestazioni diagnostiche effettuate nel SSR o in convenzione con esso. Tale considerazione è fondamentale per interpretarne il valore tra il 60 e il 65% dei tre indicatori, che appare inferiore all'atteso. In particolare, un precedente lavoro di verifica sulla corte 2010-2012 aveva stimato percentuali soggetti con TC o PET eseguita in regime privato tra il 10% e il 25% per i 3 indicatori³⁰. Inoltre, per quanto riguarda D1 e D2 il valore è nettamente inferiore negli stadi IV (52% vs 72% in stadio I). L'indicatore D5 (Pazienti NSCLC in stadio II-III valutati per la presenza di metastasi prima del trattamento con intento curativo) ha un valore complessivo del 29%, senza differenze temporali né legate alle caratteristiche del paziente. L'analogo indicatore per i pazienti SCLC (D6, Pazienti SCLC completamente stadiati) ha un valore dell'11%, passato da 9% a 16% nel triennio più recente, senza particolari differenze legate alle caratteristiche del paziente o allo stadio. Le considerazioni sulla mancanza nei flussi degli esami eseguiti in regime privato non accreditato valgono anche per D5 e D6.

Tab.40 - Valore complessivo, per triennio e per ASST di residenza degli indicatori calcolati. Per la corrispondenza tra sigla e definizione dell'indicatore si veda la Tabella 5.

Indic.	Comlessivo			Triennio			ASST				p-value*		
	Num	Den	%	2010-2012	2016-2018	p-value*	Milano	Rhodense	Ovest Milanese	Nord Milano		Melegnano	Lodi
S1	4944	9206	53,7	54,0	53,4	0,573	55,8	53,6	47,3	50,5	56,8	47,7	<0,001
S2	1620	2446	66,2	71,7	61,1	<0,001	68,4	65,3	62,0	65,0	68,0	56,1	0,041
S3	1035	1954	53,0	56,1	49,8	0,005	55,9	53,3	43,6	51,4	55,8	40,7	0,003
S4	482	9513	5,1	3,4	6,8	<0,001	6,2	3,6	3,4	5,3	5,0	3,7	<0,001
S5	246	14000	1,8	1,4	2,2	<0,001	1,6	2,0	1,1	2,9	2,1	1,3	0,003
D1	8367	14000	59,8	57,8	61,8	<0,001	60,1	60,5	56,7	55,4	61,9	62,1	<0,001
D2	4328	6793	63,7	65,8	61,4	<0,001	64,3	64,3	60,8	58,4	64,1	67,7	0,018
D3	1692	2586	65,4	61,8	68,8	<0,001	70,0	61,4	61,7	56,7	64,4	65,1	<0,001
D4	11451	14000	81,8	81,3	82,3	0,146	80,9	84,9	81,3	79,3	85,6	75,9	<0,001
D5	100	340	29,4	30,6	28,1	0,623	33,1	21,6	23,1	47,1	25,8	30,0	0,280
D6	116	972	11,9	9,4	15,7	0,003	12,2	10,5	10,6	19,0	12,0	7,8	0,375
D7	471	4646	10,1	9,4	10,7	0,146	11,6	9,9	7,1	9,3	11,1	6,4	0,005
D8	2174	3929	55,3	47,3	64,7	<0,001	59,1	52,9	39,4	64,4	56,2	70,8	<0,001
D9	1523	3311	46,0	32,0	62,3	<0,001	46,1	48,6	46,4	37,8	48,9	36,8	0,010
D10	644	7437	8,7	1,1	17,0	<0,001	8,2	7,7	11,8	9,0	9,2	5,1	<0,001
C1	2849	2877	99,0	98,8	99,2	0,214	98,8	99,5	99,4	98,9	99,0	99,4	0,821
C2	605	2877	21,0	21,7	20,4	0,396	22,8	21,4	16,2	18,9	22,5	14,3	0,028
C3	433	2405	18,0	19,5	16,7	0,076	19,7	15,1	13,3	20,7	17,0	25,4	0,035
C4	2333	4004	58,3	51,3	66,4	<0,001	59,7	53,3	55,0	64,9	59,4	58,8	0,015
C5	1754	2616	67,0	66,6	67,5	0,645	67,5	63,0	71,2	68,7	64,6	70,5	0,201
C6	1276	1312	97,3	96,3	98,8	0,009	97,2	97,4	95,8	100,0	97,6	97,6	0,746
C7	706	1301	54,3	53,1	56,2	0,277	53,2	47,7	50,6	38,6	63,6	78,6	<0,001
C8	2	142	1,4	1,1	1,9	0,692	0,0	4,3	0,0	0,0	3,8	0,0	0,568
C9	2858	2877	99,3	99,4	99,3	0,883	99,8	98,5	99,0	99,3	98,7	100,0	0,022
C10	1736	2303	75,4	71,6	79,0	<0,001	77,1	69,0	74,4	75,2	77,2	73,5	0,097

Tab.40 - Valore complessivo, per triennio e per ASST di residenza degli indicatori calcolati. Per la corrispondenza tra sigla e definizione dell'indicatore si veda la Tabella 5 -(continua da pag.60).

Indic.	Comlessivo			Triennio			ASST				p-value*		
	Num	Den	%	2010-2012	2016-2018	p-value*	Milano	Rhodense	Ovest Milanese	Nord Milano		Melegnano	Lodi
M1	57	1136	5,0	5,0	5,0	0,983	4,5	4,2	4,6	2,2	7,7	6,7	0,432
M2	296	355	83,4	82,3	84,9	0,515	83,5	88,5	79,6	87,1	83,8	73,9	0,650
M3	1716	1786	96,1	95,8	96,3	0,605	96,3	96,8	96,1	95,1	95,1	96,1	0,892
M4	2742	5489	50,0	50,9	48,9	0,139	51,1	50,0	49,5	42,6	52,5	44,0	0,006
M5	67	135	49,6		49,6		49,1	44,4	57,1	81,8	41,4	0,0	0,110
M6	237	497	47,7		47,7		48,4	45,5	55,3	44,2	46,4	36,0	0,616
M7	36	47	76,6		76,6		63,2	71,4	90,9	100,0	87,5		0,353
M8	10	28	35,7		35,7		30,8	0,0	100,0	20,0	50,0	50,0	0,314
F1 IIa	2733	3452	79,2	80,4	77,5	0,043	76,8	85,0	81,0	82,8	79,4	75,1	0,001
F1 IIIa	1646	2215	74,3	75,5	71,4	0,045	70,9	79,4	77,0	79,0	77,6	69,2	0,004
F1 IVa	951	1246	76,3	76,3			72,3	79,8	81,1	84,3	79,3	71,4	0,016
F1 Va	724	1141	63,5	63,5			58,9	66,7	65,5	67,3	72,0	61,0	0,038
F2	353	1006	35,1	34,8	35,9	0,750	33,8	29,7	29,3	27,3	48,8	33,3	<0,001
F3	291	697	41,8	41,0	43,8	0,509	39,7	37,2	28,2	40,7	58,3	50,0	<0,001
F4	858	2991	28,7		28,7	n.a.	26,6	31,6	30,1	32,6	25,4	37,8	0,005
F5	252	2991	8,4		8,4	n.a.	7,7	11,2	9,5	5,5	9,5	6,4	0,076
F6	10370	11190	92,7	93,1	92,1	0,035	90,4	93,2	94,2	95,2	95,3	92,6	<0,001
F7	1856	3421	54,3	46,4	54,7	0,030	52,7	55,0	52,7	60,0	52,2	62,3	0,021

*p-value test X2

Figura 7 - Andamento del valore degli Indicatori organizzativi per anno d'incidenza del tumore.

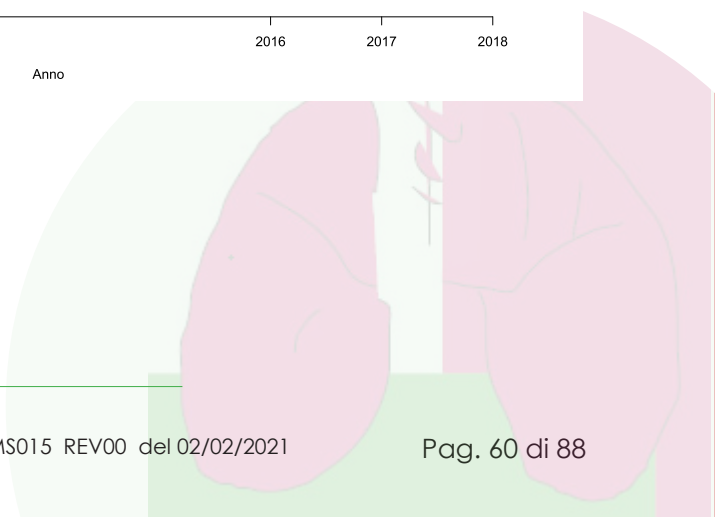
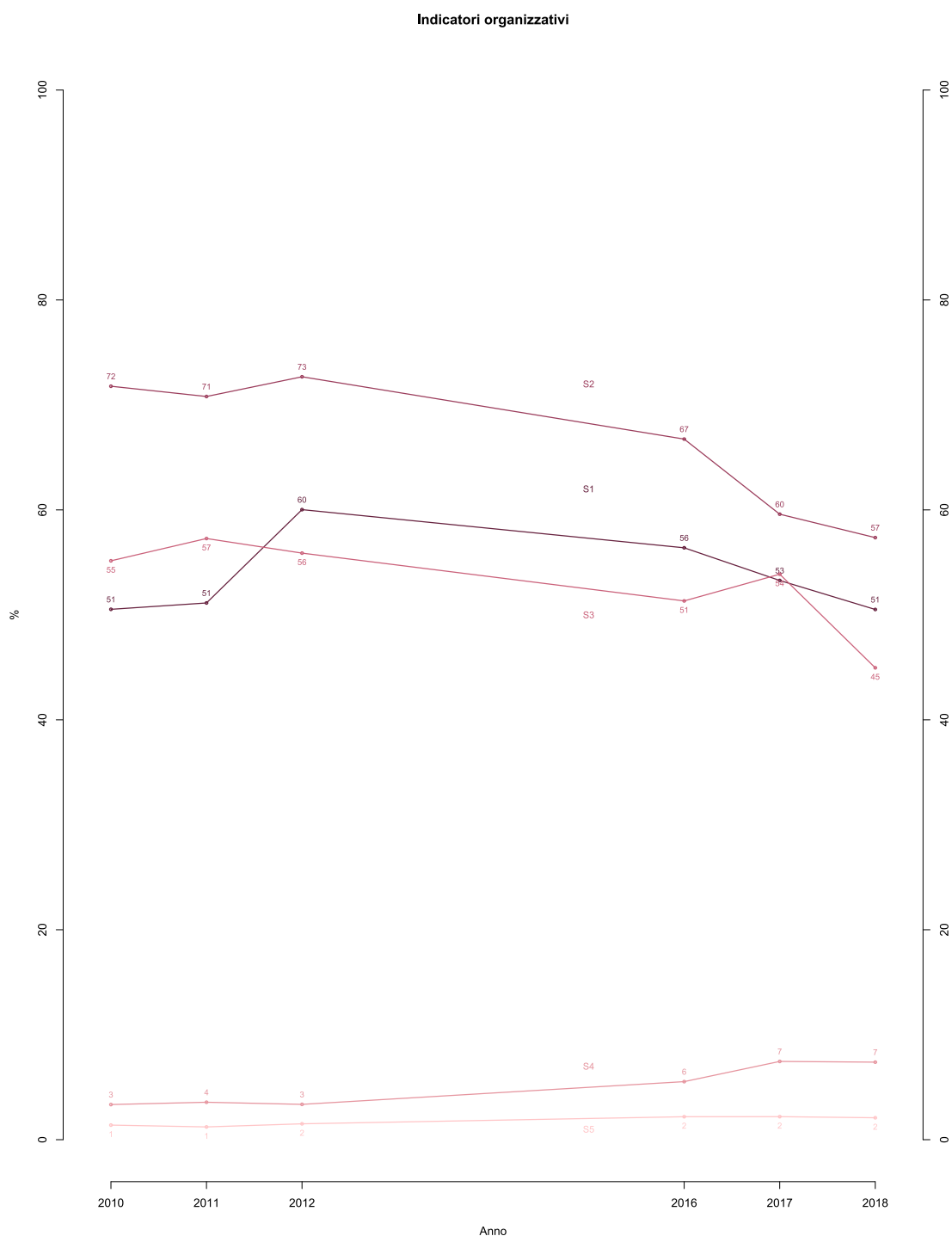
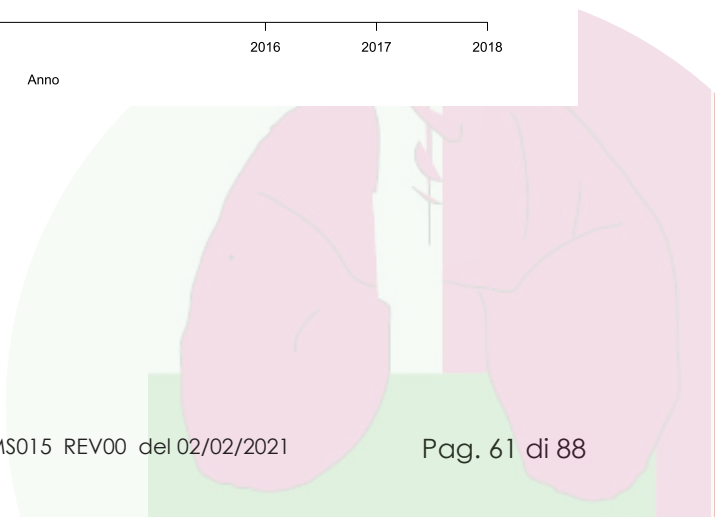
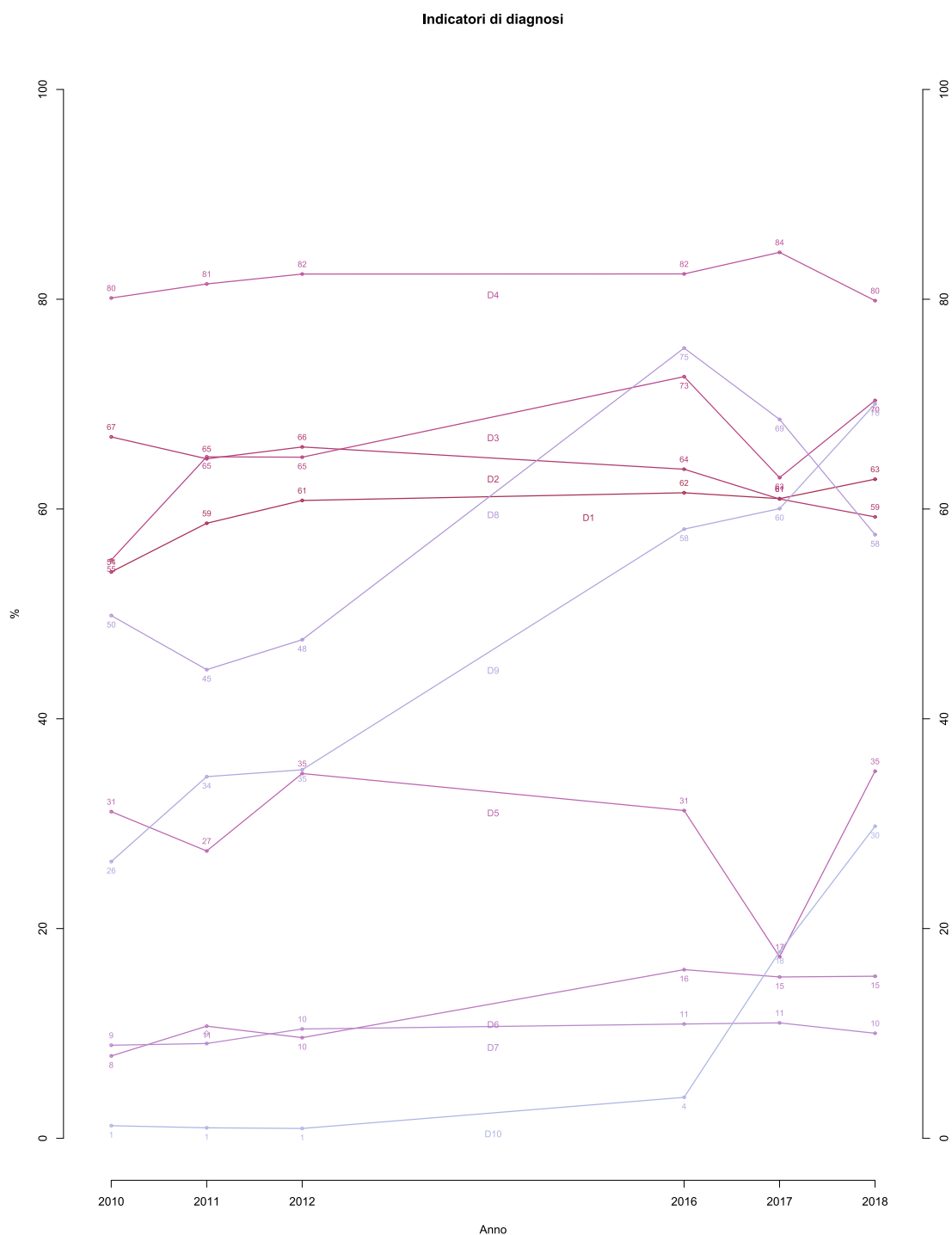


Figura 8 - Andamento del valore degli Indicatori di diagnosi per anno d'incidenza del tumore.



D4 (Conferma cito-istologica) ha un valore complessivo dell'82%, ma scende considerevolmente all'aumentare dell'età, all'aumentare delle comorbidità e per PS più elevati, nonché in stadio avanzato. D7 (Conferma metastasi), diminuisce all'aumentare dell'età, dell'indice di Charlson e del valore del PS, senza grandi variazioni temporali. L'indicatore D8 (Tipizzazione istologica dei NSCLC) presenta un incremento nel secondo triennio dovuto alla maggiore importanza assunta con le recenti innovazioni terapeutiche dalla caratterizzazione istologica e in concordanza al già segnalato riscontro nel triennio più recente di una minor percentuale di NSCLC non altrimenti specificati (3% vs. 5%). Anche D9 (Test per mutazioni 'driver') e D10 (Test del PD-L1) presentano valori più alti nel triennio più recente, come, atteso per la diffusione o introduzione di trattamenti basati sul risultato dei test per le mutazioni oncogeniche e sull'espressione del PD-L1. Per entrambi questi indicatori si notano importanti differenze tra ASST e una diminuzione del valore dell'indicatore al crescere dell'età del paziente.

Indicatori di trattamento chirurgico (Figura 9)

L'indicatore C1 (Sopravvivenza dopo la prima chirurgia) ha un valore del 99% mentre C6 (Pazienti con margini di resezione negativi alla chirurgia) del 97%, C1 è stabile nel tempo e C6 in miglioramento, entrambi senza significative differenze territoriali o di genere. Come atteso, C1 ha un valore minore nei pazienti con maggiori comorbidità e valori di PS più alti. L'indicatore C9 (Nessun re-intervento nel giro di 30 giorni), ha un valore del 99%, con minime differenze tra ASST e nessuna tra trienni. A C2 (Pazienti con TC toracica nei 30 giorni prima della chirurgia) si applicano le stesse considerazioni degli indicatori di diagnosi. La percentuale di Pazienti NSCLC con stadio I-IIIa sottoposti a chirurgia con intento curativo (C4) è in incremento temporale, +14% tra trienni, e diminuisce con l'età dei pazienti, nel genere maschile, per comorbidità e alto PS. Stabile nel tempo l'indicatore C5 (Pazienti NSCLC in stadio I-IIa sottoposti a lobectomia).

I Pazienti NSCLC PS0 in stadio IIIa-N2 che fanno chemioradioterapia e chirurgia (C8) sono l'1,4%. I soggetti con NSCLC resecati con almeno 10 linfonodi rimossi (C7) sono circa la metà, con ampie differenze territoriali. Per quanto riguarda la percentuale di Ricoveri ospedalieri della durata minore di 14 giorni per la prima chirurgia (C10), essa è del 75% con un minimo del 69% e un massimo del 77% nelle diverse ASST.

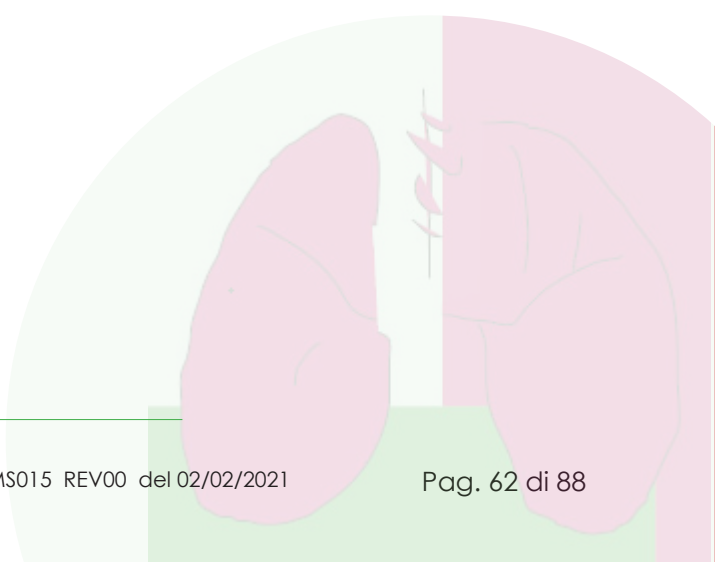
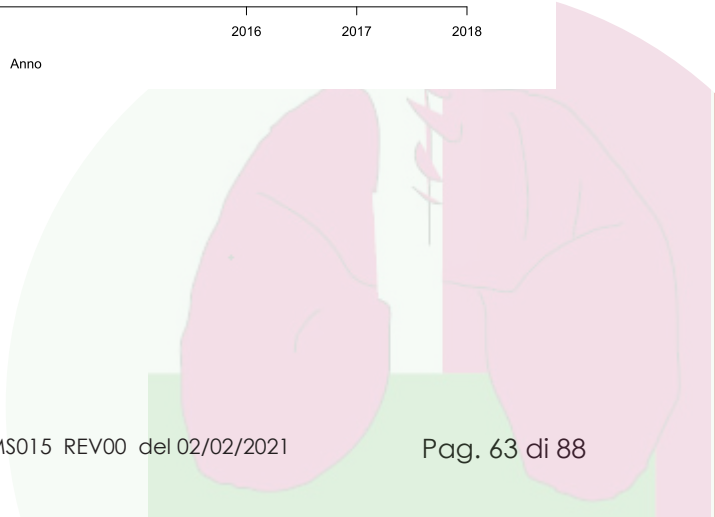


Figura 9- Andamento del valore degli Indicatori chirurgici per anno d'incidenza del tumore.



Indicatori di trattamento medico (Figura 10)

Gli indicatori M1-M4 non presentano sostanziali variazioni temporali. I Pazienti NSCLC in stadio II-III che ricevono chemio-radioterapia concomitante (M1) sono il 5%, il 22% nella classe d'età più giovane e l'1% sopra gli 80 anni. L'indicatore ha un valore più alto in assenza di comorbidità e per un buon PS. Tali caratteristiche sono comuni ai successivi indicatori di terapia medica M2 (Pazienti SCLC sottoposti a terapia medica oncologica o radioterapia) che ha un valore dell'83% e M4 (Proporzione di pazienti NSCLC in stadio IV sottoposti a chemioterapia), che ha un valore del 50%. M3 (Pazienti in stadio I-II che non hanno fatto RT post chirurgica) ha un valore complessivo del 96% senza variazioni associate alle caratteristiche dei pazienti.

Gli indicatori M5-M8 valutano l'introduzione nella pratica clinica dei nuovi trattamenti con farmaci anti tirosin-chinasi e immunoterapia e sono stati calcolati solo per il triennio 2016-2018. Si caratterizzano per un progressivo incremento nel tempo e non significatività della variabilità tra ASST. Inoltre, il loro valore non varia significativamente con l'età, il genere, le comorbidità e il PS del paziente. La Proporzione di pazienti NSCLC in stadio IIIB-IV senza mutazioni, driver, e espressione PD-L1 \geq 50% trattati con Pembrolizumab in prima linea (M5) è passata dal 43% al 54% nel triennio. Analogo incremento è stato registrato per M6 (Proporzione di pazienti NSCLC in stadio IIIB-IV che ha ricevuto una chemioterapia classica e, effettuando una seconda linea, è trattato con inibitore PD-L1), passato dal 43% al 56%.

Analogamente la Proporzione di pazienti NSCLC in stadio III-IV con mutazioni EGFR sottoposti a trattamento con gefitinib, erlotinib, afatinib o osimertinib in prima linea (M7) è passata dal 75% all'82%, mentre quella di pazienti NSCLC in stadio III-IV con mutazioni ALK, ROS1 sottoposti a trattamento con alectinib, crizotinib, alectinib in prima linea (M8) è passata dal 38% nel 2016 al 50% nel 2018. Il valore registrato nel 2017 per questo indicatore andrebbe correlato con eventuali trial clinici, nel cui caso i farmaci forniti dallo sponsor del trial non sono contabilizzati nel File F.

Indicatori di follow-up e palliazione (Figura 11)

La percentuale di pazienti con Follow-up nei 2, 3, e 4 anni successivi alla diagnosi (F1), calcolato per ciascun anno per i pazienti sopravvissuti l'intero anno, passa dal 79% del II anno al 63% del V anno, ed ha un valore minore nelle classi d'età più anziane e con un PS peggiore. La Proporzione di pazienti con metastasi ossee che fanno RT e/o assumono bifosfonati (F2) è del 35%, maggiore per le donne e nei pazienti più giovani e più performanti. La Proporzione di pazienti con metastasi cerebrali sottoposti a RT (F3) è del 42%, con caratteristiche analoghe a F2.

La Proporzione di pazienti con diagnosi di tumore polmonare che fa vaccinazione anti-influenzale annuale tutti gli anni (F4) è del 29% mentre quella di soggetti coperti da vaccinazione anti-pneumococcica (F5) è dell'8%. Per questi due indicatori la face validity va verificata, dal momento che esiste la possibilità che le vaccinazioni vengano effettuate privatamente e non registrate nel relativo flusso informativo. F4 ed F5 sono stati calcolati solo nel secondo triennio per

Figura 10 - Andamento del valore degli Indicatori di terapia medica per anno d'incidenza del tumore

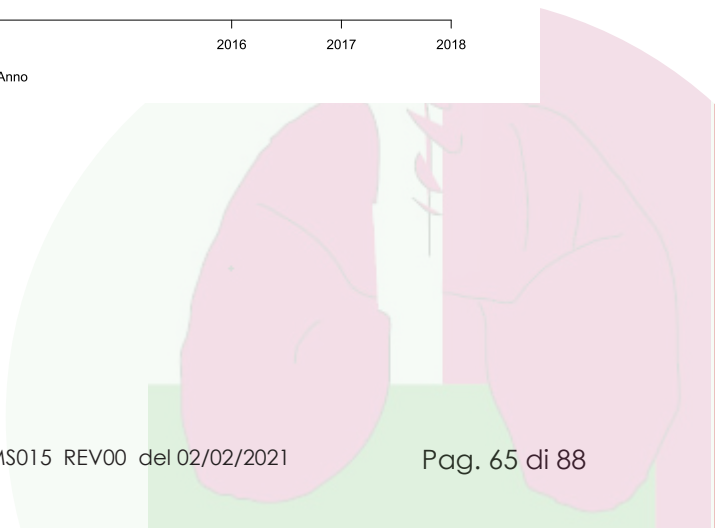
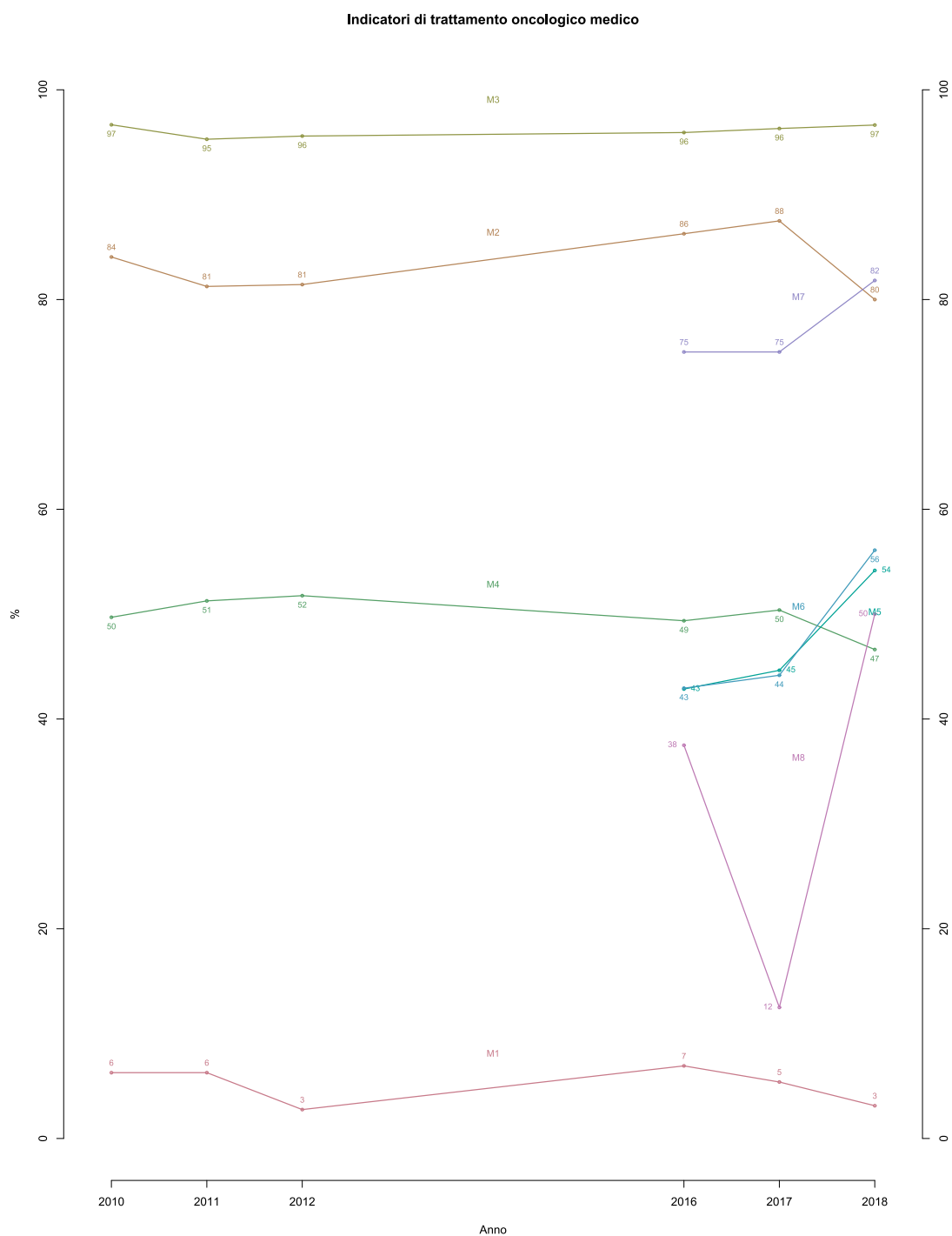
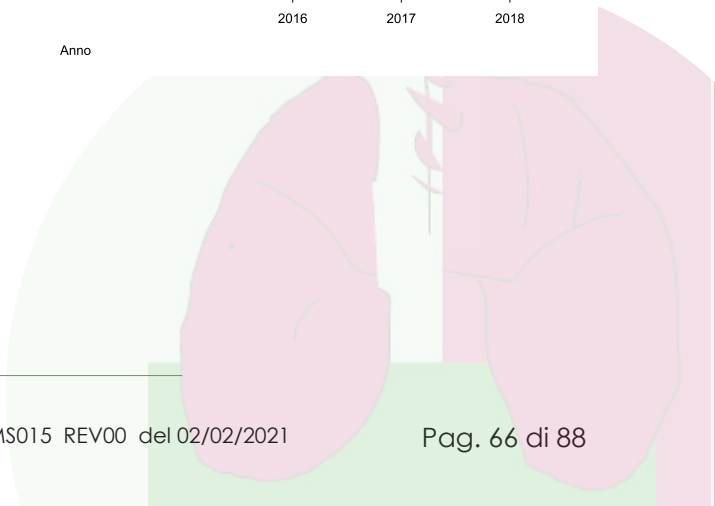
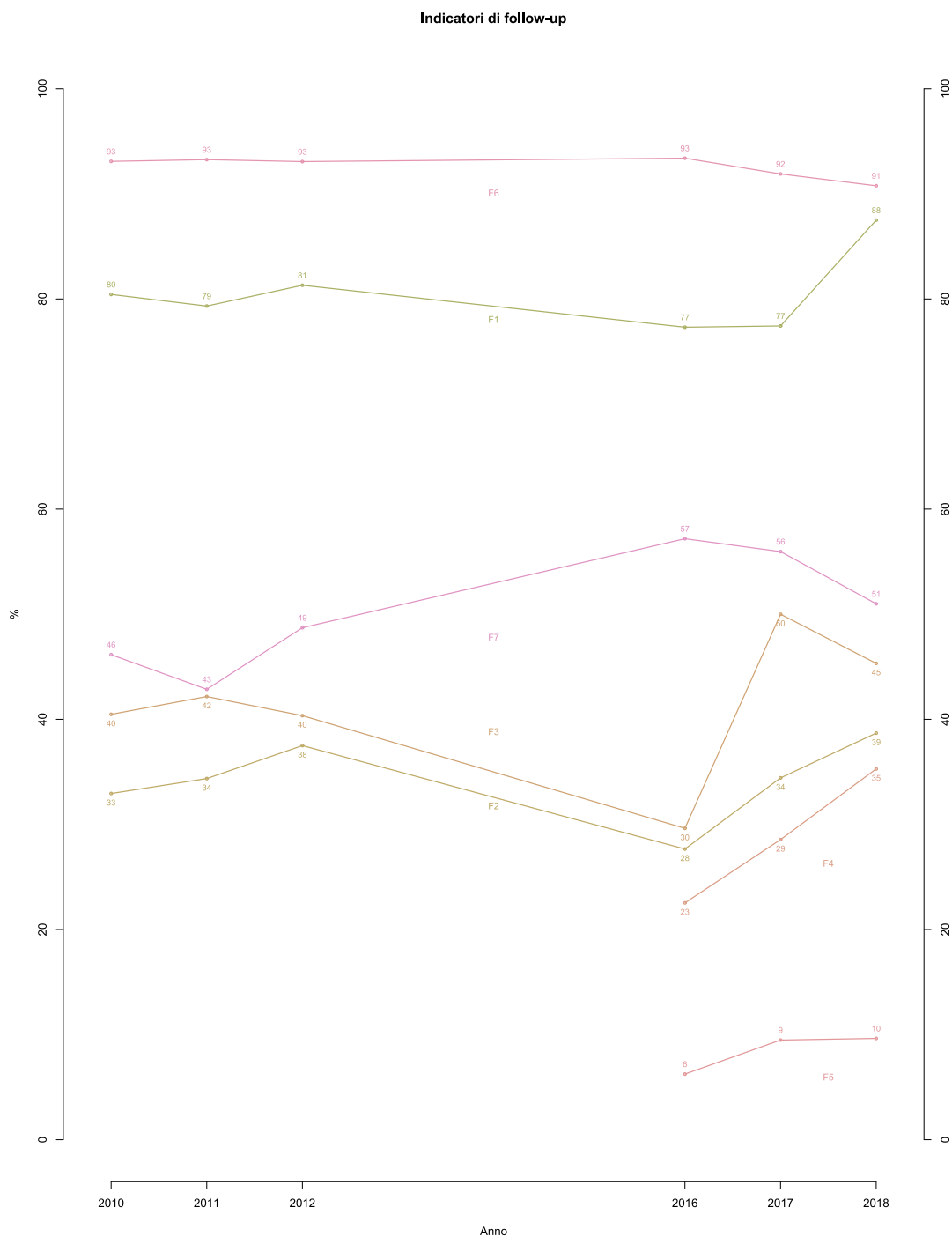
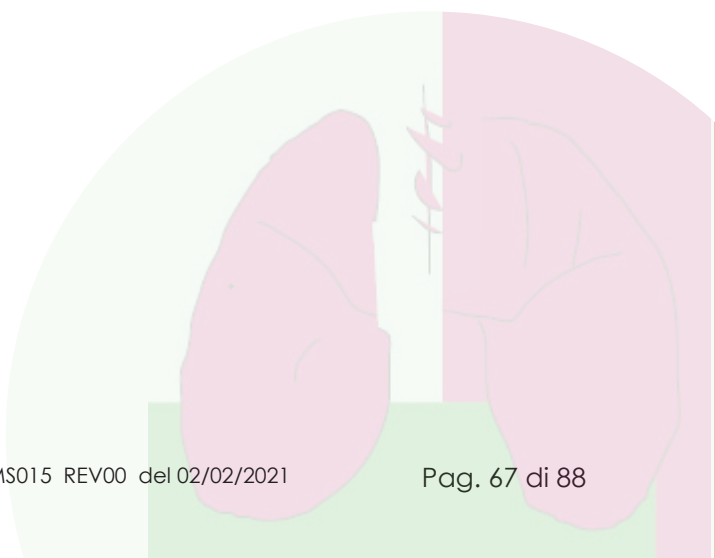


Figura 11 - Andamento del valore degli Indicatori di follow-up e palliazione per anno d'incidenza del tumore



mancata disponibilità dei flussi informativi precedenti e sono temporalmente in crescita.

La Terapia del dolore prima del decesso (F6, valutata mediante database farmaceutico) ha un valore del 92%, di poco ma in maniera statisticamente significativa inferiore nei pazienti più anziani, nelle donne e nei soggetti più fragili. Cure palliative prima del decesso (F7), valutato solo per i soggetti deceduti nel 2017-2018 per limitata disponibilità dei flussi informativi, ha un valore del 54%. Sono escluse le prestazioni ambulatoriali.



Tab.41- Valore complessivo, per classe d'età, genere, comorbidità e performance status di residenza degli indicatori calcolati. Per la corrispondenza tra sigla e definizione dell'indicatore si veda la Tabella 5.

Indicatore	Comlessivo		Classe d'età				Genere		Charlson's index				Performance status (ECOG)						
	Num	Den	%	≤50	51-65	66-80	80	p-value*	Maschi	Femmine	p-value	0	1-2	3	p-value*	Non noto	0-1	2-5	P-value*
S1	4944	9206	53,7	65,7	58,0	52,9	41,5	<0,001	52,6	55,9	0,003	57,7	53,2	45,4	<0,001	54,2	52,7	52,9	0,444
S2	1620	2446	66,2	80,5	67,5	65,7	59,1	0,011	66,6	65,7	0,653	69,4	65,5	60,2	0,011	66,1	66,7	64,9	0,936
S3	1035	1954	53,0	67,2	53,3	52,4	49,6	0,105	52,6	53,6	0,676	54,5	52,9	48,7	0,303	53,2	52,7	50,0	0,888
S4	482	9513	5,1	6,8	4,8	4,9	6,2	0,136	5,1	5,1	0,983	4,3	5,3	5,9	0,038	5,4	4,1	6,1	0,024
S5	246	14000	1,8	3,9	2,8	1,7	0,5	<0,001	1,4	2,4	<0,001	2,0	1,7	1,6	0,455	1,9	1,8	1,1	0,070
D1	8367	14000	59,8	59,5	62,4	62,5	50,5	<0,001	60,1	59,1	0,291	60,6	60,2	56,8	0,005	60,0	66,1	46,8	<0,001
D2	4328	6793	63,7	64,9	64,7	63,1	64,2	0,684	64,2	62,7	0,229	63,7	65,0	59,3	0,003	63,0	64,5	66,5	0,178
D3	1692	2586	65,4	67,0	65,0	64,8	72,8	0,239	64,7	66,6	0,330	65,4	67,2	57,9	0,007	66,5	62,9	64,9	0,224
D4	11451	14000	81,8	94,3	92,3	87,1	56,2	<0,001	82,0	81,4	0,346	87,4	81,8	71,9	<0,001	80,7	94,1	65,6	<0,001
D5	100	340	29,4	-	33,0	28,6	32,0	0,256	30,6	27,1	0,499	29,9	27,5	34,8	0,626	30,9	25,6	40,0	0,394
D6	116	972	11,9	6,9	13,8	12,1	7,8	0,324	11,5	13,0	0,496	10,6	13,2	10,1	0,427	11,9	14,3	6,5	0,104
D7	471	4646	10,1	17,6	17,0	10,0	3,0	<0,001	9,7	11,1	0,153	13,6	9,8	4,7	<0,001	10,6	10,1	6,4	0,025
D8	2174	3929	55,3	40,1	49,1	55,4	68,1	<0,001	56,3	53,4	0,082	50,3	55,3	65,5	<0,001	54,8	57,2	51,1	0,042
D9	1523	3311	46,0	50,0	47,7	46,8	37,3	0,001	44,0	49,8	0,002	46,8	44,7	48,9	0,239	40,5	58,1	50,5	<0,001
D10	644	7437	8,7	11,7	11,6	9,2	4,3	<0,001	8,2	9,6	0,061	8,4	9,4	7,0	0,029	8,6	10,9	6,2	<0,001
C1	2849	2877	99,0	100,0	99,5	98,8	98,8	0,305	98,9	99,2	0,414	99,5	99,1	97,2	0,001	99,1	99,5	93,6	<0,001
C2	605	2877	21,0	16,8	21,2	21,2	20,9	0,791	20,9	21,2	0,882	22,6	20,1	20,5	0,309	20,8	21,9	17,0	0,503
C3	433	2405	18,0	22,7	19,6	17,6	12,4	0,136	18,0	18,1	0,949	17,9	18,4	16,6	0,750	18,8	16,7	15,9	0,377
C4	2333	4004	58,3	68,6	68,4	63,8	21,2	<0,001	55,9	62,7	<0,001	67,6	57,3	44,3	<0,001	73,2	52,9	15,1	<0,001
C5	1754	2616	67,0	65,2	69,4	67,3	55,6	0,010	65,9	69,0	0,113	70,7	67,0	57,1	<0,001	67,5	66,0	67,1	0,767
C6	1276	1312	97,3	97,6	95,9	97,9	97,1	0,255	96,8	98,0	0,236	96,9	97,7	96,5	0,592	97,2	97,9	90,9	0,010
C7	706	1301	54,3	61,4	53,6	54,3	52,5	0,789	53,3	55,9	0,358	55,1	54,8	49,3	0,442	53,0	56,1	49,1	0,394
C8	2	142	1,4	8,3	0,0	1,6	0,0	0,165	1,1	2,0	0,676	3,8	0,0	0,0	0,182	1,4	1,4	1,4	0,869
C9	2858	2877	99,3	97,9	99,1	99,5	100,0	0,154	99,3	99,4	0,691	99,4	99,2	99,7	0,528	99,3	99,4	98,9	0,869
C10	1736	2303	75,4	81,1	75,9	75,8	62,8	0,011	73,8	78,2	0,017	79,4	74,9	64,3	<0,001	75,9	75,5	63,5	0,054

Tab.41- Valore complessivo, per classe d'età, genere, comorbidità e performance status di residenza degli indicatori calcolati. Per la corrispondenza tra sigla e definizione dell'indicatore si veda la Tabella 5 -(continua da pag.71).

Indicatore	Comlessivo		Classe d'età				Genere		Charlson's index				Performance status (ECOG)						
	Num	Den	%	≤50	51-65	66-80	80	p-value*	Maschl	Femmine	p-value	0	1-2	3	p-value*	Non noio	0-1	2-5	p-value*
M1	57	1136	5,0	21,9	8,5	3,9	0,9	<0,001	5,2	4,6	0,635	7,6	4,2	3,2	0,035	5,4	4,7		0,632
M2	296	355	83,4	100,0	96,0	81,2	56,8	<0,001	82,4	85,6	0,452	84,8	83,9	78,0	0,534	85,8	83,2	64,0	0,022
M3	1716	1786	96,1	98,0	95,5	96,0	98,3	0,469	95,2	97,5	0,019	96,2	96,6	93,3	0,063	95,9	96,5	95,9	0,794
M4	2742	5489	50,0	61,4	63,3	53,3	20,1	<0,001	49,5	50,9	0,333	52,9	51,1	38,6	<0,001	49,3	63,2	32,7	<0,001
M5	67	135	49,6	25,0	57,8	50,0	25,0	0,166	53,0	44,2	0,321	45,0	51,3	53,3	0,775	50,5	55,6	22,2	0,211
M6	237	497	47,7	34,3	52,1	48,7	31,3	0,060	51,5	41,6	0,032	46,7	46,1	57,9	0,259	45,7	56,8	34,8	0,056
M7	36	47	76,6	75,0	93,8	65,0	71,4	0,237	65,0	85,2	0,106	77,8	80,8	33,3	0,183	77,1	71,4	80,0	0,931
M8	10	28	35,7	50,0	33,3	27,3	50,0	0,783	42,9	28,6	0,430	37,5	27,8	100,0	0,128	36,4	25,0	50,0	0,826
F1 Ila	2733	3452	79,2	72,1	79,2	81,7	66,5	<0,001	80,5	77,0	0,015	75,2	81,4	83,3	<0,001	78,4	82,9	66,2	<0,001
F1 Ilaa	1646	2215	74,3	62,6	74,5	77,3	57,6	<0,001	75,4	72,6	0,144	70,1	77,4	77,1	0,001	73,9	76,7	63,2	0,020
F1 IVa	951	1246	76,3	58,1	76,1	80,0	56,9	<0,001	77,8	73,9	0,122	70,2	81,4	84,6	<0,001	76,9	77,5	57,1	0,005
F1 Va	724	1141	63,5	46,8	64,8	67,0	33,3	<0,001	64,9	61,1	0,187	57,0	68,9	73,7	<0,001	65,5	62,3	38,5	0,002
F2	353	1006	35,1	51,3	43,4	32,6	23,3	<0,001	32,9	40,4	0,022	43,1	30,4	27,5	<0,001	39,4	32,9	30,7	0,046
F3	291	697	41,8	62,3	52,0	38,1	16,3	<0,001	41,0	43,1	0,579	46,9	38,9	34,2	0,049	43,2	46,1	32,5	0,024
F4	858	2991	28,7	11,1	15,2	34,2	35,7	<0,001	30,2	26,4	0,022	19,8	32,2	34,8	<0,001	27,9	30,2	35,1	0,133
F5	252	2991	8,4	4,3	6,0	10,0	7,1	0,002	8,5	8,4	0,927	5,7	9,3	11,0	0,001	8,4	8,7	8,2	0,951
F6	10370	11190	92,7	93,3	93,3	93,7	90,0	<0,001	93,4	91,1	<0,001	90,0	93,8	93,7	<0,001	92,6	94,1	90,9	0,001
F7	1856	3421	54,3	36,1	53,9	52,7	58,8	<0,001	54,3	54,2	0,946	54,7	53,2	55,9	0,406	54,7	49,4	56,3	0,088

*p-value test X2

Tab.42 - Valore complessivo, per stadio e tipo di prima terapia ricevuta degli indicatori calcolati. Per la corrispondenza tra sigla e definizione dell'indicatore si veda la Tabella 5.

Indicatore	Complessivo			Stadio					Prima terapia				p-value*	
	Num	Den	%	I	II	III	IV	p-value*	Chirurgia	CT e RT	RT	CT		Farmaci biologici
S1	4944	9206	53,7	53,1	50,5	51,2	60,1	<0,001	55,4	63,7	47,6	52,4	47,9	<0,001
S2	1620	2446	66,2	62,0	70,2	72,6	70,9	<0,001	66,2					
S3	1035	1954	53,0	50,7	54,8	55,4	57,9	0,223	53,0					
S4	482	9513	5,1	3,3	3,7	5,8	5,5	0,001	3,5	9,1	7,5	4,4	5,6	<0,001
S5	246	14000	1,8	1,3	2,3	2,4	1,6	0,033	2,0	3,3	0,9	2,8	2,8	<0,001
D1	8367	14000	59,8	71,7	71,1	65,4	52,2	<0,001	74,0	65,1	57,4	65,7	71,7	<0,001
D2	4328	6793	63,7	52,2	63,1	67,4	66,1	<0,001	54,8	70,1	63,7	66,9	70,2	<0,001
D3	1692	2586	65,4	66,6	69,0	66,4		0,562	65,4					
D4	11451	14000	81,8	96,4	92,2	87,4	76,5	<0,001	100,0	93,5	84,7	93,4	100,0	<0,001
D5	100	340	29,4		29,7	26,7		0,730	29,4					
D6	116	972	11,9	9,1	14,8	14,4	9,4	0,270	23,8	16,8	16,2	13,4		0,456
D7	471	4646	10,1			10,1			12,4	23,7	16,6	12,6	29,0	<0,001
D8	2174	3929	55,3	51,5	52,6	58,1	48,2	<0,001	50,9	50,9	56,1	53,7	53,7	0,426
D9	1523	3311	46,0			58,5	45,2	<0,001	50,0	50,1	50,6	47,1	82,6	<0,001
D10	644	7437	8,7			9,4	8,6	0,604	10,1	13,2	14,2	40,0	10,2	<0,001
C1	2849	2877	99,0	99,6	98,9	98,3	97,6	0,007	99,0					
C2	605	2877	21,0	20,3	22,2	23,0	18,4	0,407	21,0					
C3	433	2405	18,0	16,0	20,2	20,7		0,020	17,3	16,7	33,3	25,6	100,0	0,001
C4	2333	4004	58,3	83,6	65,1	29,2		<0,001	97,6	7,9	5,2	19,7	4,3	<0,001
C5	1754	2616	67,0	65,9	75,9	62,4		<0,001	67,0					
C6	1276	1312	97,3	98,8	97,0	97,3	88,3	<0,001	97,6	100,0	100,0	94,0	100,0	0,220
C7	706	1301	54,3	47,9	58,5	65,1	52,3	<0,001	53,1	100,0	83,3	63,6	100,0	0,024
C8	2	142	1,4			1,4			0,0	0,0	14,3	1,5	0,0	0,101
C9	2858	2877	99,3	99,2	100,0	99,3	100,0	0,097	99,3					
C10	1736	2303	75,4	79,5	73,9	69,9	66,0	<0,001	75,4					

Tab.42 - Valore complessivo, per stadio e tipo di prima terapia ricevuta degli indicatori calcolati. Per la corrispondenza tra sigla e definizione dell'indicatore si veda la Tabella 5 - (Continua da pag. 73).

Indicatore	Complessivo			Stadio					Prima terapia				Farmaci biologici	p-value*
	Num	Den	%	I	II	III	IV	p-value*	Chirurgia	CT e RT	RT	CT		
M1	57	1136	5,0		3,5	5,4		0,216	93,3	0,0	0,0	0,0	2,4	<0,001
M2	296	355	83,4	77,3	88,9	80,6		0,520	100,0	100,0	100,0	98,3		<0,001
M3	1716	1786	96,1	97,4	93,0			<0,001	96,1					
M4	2742	5489	50,0			50,0			16,8	30,6	100,0	100,0	100,0	<0,001
M5	67	135	49,6			57,1	49,2	0,683	57,1	44,4	38,1	94,9	94,9	<0,001
M6	237	497	47,7			51,3	47,4	0,640	79,2	47,2	47,2	9,3	9,3	<0,001
M7	36	47	76,6			83,3	75,6	0,676	100,0	0,0	87,5	83,3	100,0	<0,001
M8	10	28	35,7			0,0	37,0	0,448	0,0	66,7	25,0	28,6	50,0	0,390
F1 Ila	2733	3452	79,2	80,1	85,9	87,4	70,3	<0,001	83,2	80,3	83,3	85,5	77,0	0,186
F1 IIla	1646	2215	74,3	77,7	81,8	81,2	56,7	<0,001	80,5	74,1	76,4	75,7	79,2	0,171
F1 IVa	951	1246	76,3	82,2	86,4	75,0	42,4	<0,001	85,0	59,0	74,0	72,5	75,0	<0,001
F1 Va	724	1141	63,5	69,8	73,6	62,5	30,5	<0,001	72,4	52,6	51,2	58,2	33,3	<0,001
F2	353	1006	35,1			35,1			29,6	89,9	80,5	6,6	24,1	<0,001
F3	291	697	41,8			41,8			38,9	91,6	86,5	4,2	31,6	<0,001
F4	858	2991	28,7	37,1	33,7	30,8	17,4	<0,001	35,9	10,8	36,8	22,5	24,4	<0,001
F5	252	2991	8,4	10,8	11,0	10,9	6,0	0,004	10,4	10,2	8,2	5,6	7,4	0,002
F6	10370	11190	92,7	88,9	91,7	93,8	93,3	<0,001	91,0	95,5	92,8	96,3	94,2	<0,001
F7	1856	3421	54,3	42,2	60,7	49,5	55,0	0,005	46,5	53,4	55,7	56,7	53,9	0,046

*p-value test X2

Tab.43 - Proprietà clinimetriche degli indicatori: valutazione della Reliability, del flooring and ceiling effect, del potenziale di miglioramento e della distribuzione degli indicatori calcolati.

Indicatore	Numero totale di pazienti	Numero di ospedali con		Ospedali con reliability $\geq 70\%$		Media	Deviazione standard	Mediana	Distribuzione			
		almeno 1 paziente	valore pari a 0 %	valore pari a 100%	N				%	I quartile	III quartile	I decile
S1	9206	40	1	4	20	50,0	21,4	58,3	49,5	70,0	33,0	88,9
S2	2446	29	0	5	14	48,3	17,7	73,6	60,0	84,6	48,5	100,0
S3	1954	29	1	5	14	48,3	24,1	55,6	48,8	71,6	32,0	100,0
S4	9513	40	13	0	17	42,5	7,0	1,5	0,0	4,0	0,0	13,8
S5	9513	40	20	0	20	50,0	4,3	0,2	0,0	2,2	0,0	4,9
D1	9513	40	3	1	13	32,5	22,1	62,5	55,0	69,5	25,0	77,9
D2	6793	41	2	2	24	58,5	21,5	61,7	50,0	71,7	37,0	78,9
D3	2586	29	2	3	16	55,2	24,0	60,0	53,7	73,8	29,4	100,0
D4	9182	43	0	8	26	60,5	6,5	94,5	89,7	98,6	83,3	100,0
D5	340	20	3	3	6	30,0	32,1	25,1	16,9	50,9	0,0	100,0
D6	727	30	14	0	16	53,3	12,7	5,9	0,0	15,8	0,0	21,6
D7	2682	38	10	1	13	34,2	17,4	8,7	0,0	17,0	0,0	30,3
D8	3053	38	2	5	15	39,5	24,4	53,1	43,2	61,6	27,7	100,0
D9	2459	37	5	2	11	29,7	23,8	36,4	25,0	51,7	0,0	62,5
D10	4409	39	16	1	22	56,4	16,5	2,8	0,0	8,6	0,0	19,0
C1	2877	31	0	19	19	61,3	2,0	100,0	98,8	100,0	97,2	100,0
C2	2877	31	4	1	9	29,0	19,6	22,4	13,9	33,3	0,0	40,3
C3	2405	30	6	1	12	40,0	21,0	14,7	6,1	30,4	0,0	40,6
C4	3340	35	5	3	27	77,1	37,3	75,0	16,4	90,7	0,0	94,4
C5	2616	29	0	1	12	41,4	19,3	60,3	50,0	74,4	30,8	80,0
C6	1294	29	1	15	20	69,0	20,5	100,0	97,3	100,0	76,9	100,0
C7	1301	28	6	1	18	64,3	28,9	44,1	10,4	59,6	0,0	73,9
C8	122	20	18	1	0	0,0	22,3	0,0	0,0	0,0	0,0	1,0
C9	2877	31	0	19	0	0,0	1,2	100,0	99,4	100,0	98,5	100,0
C10	2303	29	0	4	4	13,8	18,3	77,0	64,7	83,3	47,2	100,0

Tab.43 - Proprietà clinimetriche degli indicatori: valutazione della Reliability, del flooring and ceiling effect, del potenziale di miglioramento e della distribuzione degli indicatori calcolati - (continua da pag.75).

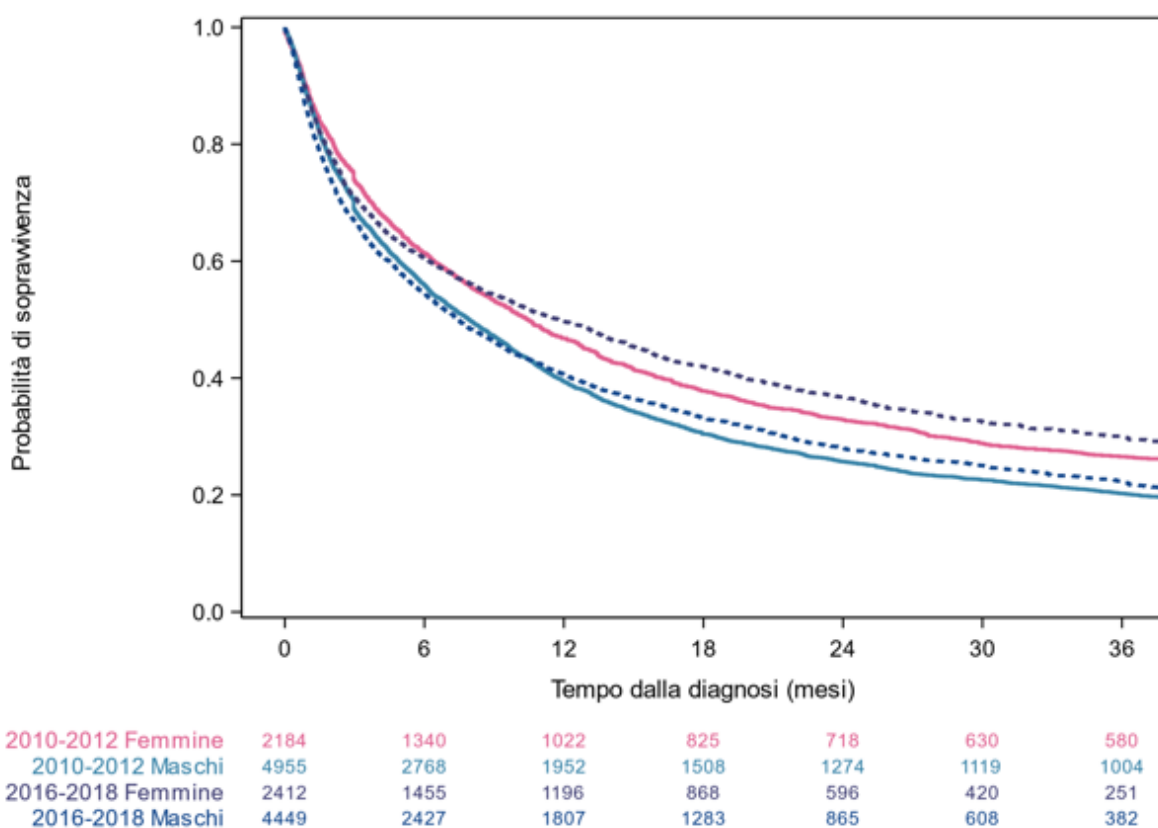
Indicatore	Numero totale di pazienti	Numero di ospedali con		Ospedali con reliability $\geq 70\%$		Distribuzione								
		almeno 1 paziente	Valore pari a %	Valore pari a 100%	N	%	Media	Deviazione standard	Mediana	I quartile	III quartile	I decile	IX decile	
M1	851	29	14	0	14	48,3	5,9	6,9	3,2	0,0	12,5	0,0	85,7	18,2
M2	305	27	0	20	0	0,0	95,7	10,5	100,0	98,5	100,0	85,7	100,0	100,0
M3	1786	28	0	12	0	0,0	96,3	4,8	97,5	94,0	100,0	90,0	100,0	100,0
M4	3900	38	3	2	12	31,6	64,3	24,6	71,6	50,0	78,1	33,3	85,2	85,2
M5	110	12	4	1	6	50,0	36,3	33,7	41,7	0,0	58,3	0,0	71,3	71,3
M6	497	24	6	4	11	45,8	46,4	36,5	44,0	10,0	78,1	0,0	100,0	100,0
M7	40	6	0	4	0	0,0	92,9	13,4	100,0	90,9	100,0	66,7	100,0	100,0
M8	25	7	3	2	0	0,0	42,0	44,9	43,8	0,0	100,0	0,0	100,0	100,0
F1 IIa	3150	32	0	5	15	46,9	84,2	11,9	84,7	79,0	91,8	67,9	100,0	100,0
F1 IIIa	2006	31	0	6	13	41,9	79,1	18,2	82,1	67,6	88,9	55,6	100,0	100,0
F1 IVa	1111	28	0	4	5	17,9	80,3	17,4	83,0	76,8	90,9	44,4	100,0	100,0
F1 Va	1015	28	3	0	3	10,7	61,6	27,1	72,4	52,5	80,0	0,0	85,7	85,7
F2	743	32	4	6	11	34,4	46,9	31,3	40,0	26,1	57,1	0,0	100,0	100,0
F3	530	31	3	5	8	25,8	56,9	27,6	58,3	44,4	66,7	22,2	100,0	100,0
F4	2745	33	6	0	0	0,0	26,3	17,3	28,6	15,4	33,3	0,0	40,9	40,9
F5	2745	33	17	0	17	51,5	4,2	4,7	0,0	0,0	7,7	0,0	10,0	10,0
F6	6981	40	1	7	9	22,5	89,0	19,7	94,7	91,6	97,6	74,2	100,0	100,0
F7	2008	33	1	3	5	15,2	53,4	21,1	50,0	42,5	57,3	36,4	88,9	88,9

ANALISI DI SOPRAVVIVENZA PER TRIENNIO, STADIO E MODALITÀ DI TRATTAMENTO

Il tempo mediano di follow-up è di 48 mesi (IC95%, 46-85 mesi). La sopravvivenza ad un anno dell'intera corte è del 43% (IC95%, 42-44%), quella a 3 anni del 23% (IC95%, 23-24%).

La Figura 12 e la Tabella 44 descrivono l'andamento della sopravvivenza per triennio, complessivamente e per genere, a tre anni. Complessivamente non vi è una differenza significativa di sopravvivenza tra i due trienni ($p=0.18$). Considerando invece i due sessi separatamente, esiste una differenza statisticamente significativa (log rank test per la differenza, $p<0,001$ sia nei maschi che nelle femmine) tra i due trienni. Confrontando la sopravvivenza entro stadio tra i due trienni, non si osservano differenze statisticamente significative, anche se le stime a 3 anni sono lievemente superiori per il triennio 2016-2018 in tutti gli stadi (Figura 13 e Tabella 45).

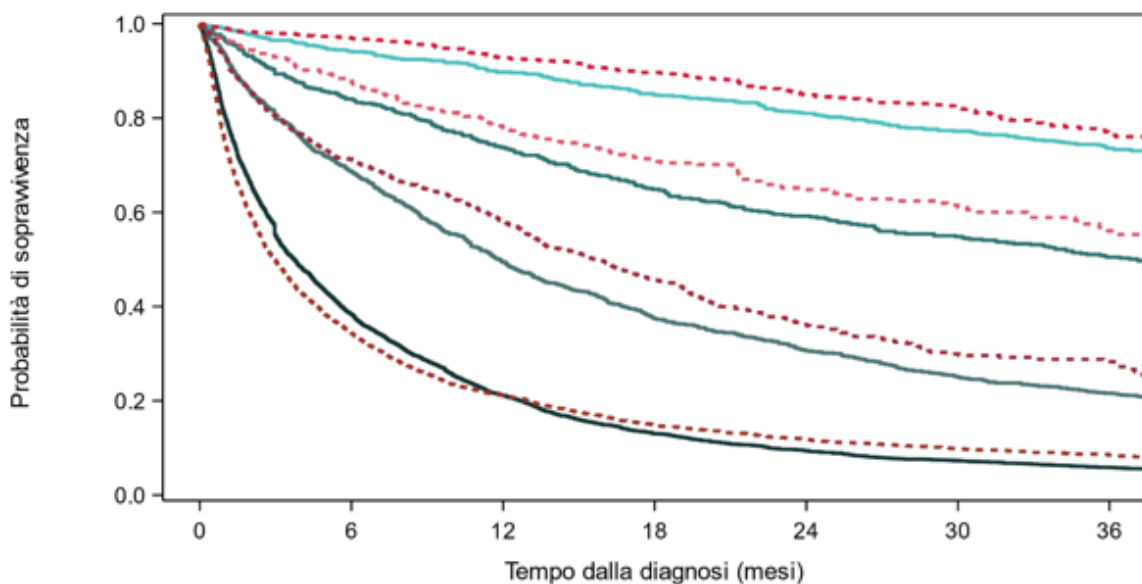
Figura 12 - Probabilità di sopravvivenza per genere e triennio di diagnosi.



Tab.44 - Probabilità di sopravvivenza a 12, 24 e 36 mesi per genere e triennio di diagnosi.

Triennio	Tempo in mesi	Genere	Probabilità di sopravvivenza	IC95%
2010-2012	12	Tutti	42%	41% 43%
		Femmine	47%	45% 49%
		Maschi	39%	38% 41%
	24	Tutti	28%	27% 29%
		Femmine	33%	31% 35%
		Maschi	26%	25% 27%
	36	Tutti	22%	21% 23%
		Femmine	27%	25% 28%
		Maschi	20%	19% 21%
2016-2018	12	Tutti	44%	43% 45%
		Femmine	50%	48% 52%
		Maschi	41%	39% 42%
	24	Tutti	31%	30% 32%
		Femmine	37%	35% 39%
		Maschi	28%	27% 29%
	36	Tutti	25%	24% 26%
		Femmine	30%	28% 32%
		Maschi	22%	21% 24%

Figura 13 - Probabilità di sopravvivenza per stadio e triennio di diagnosi.

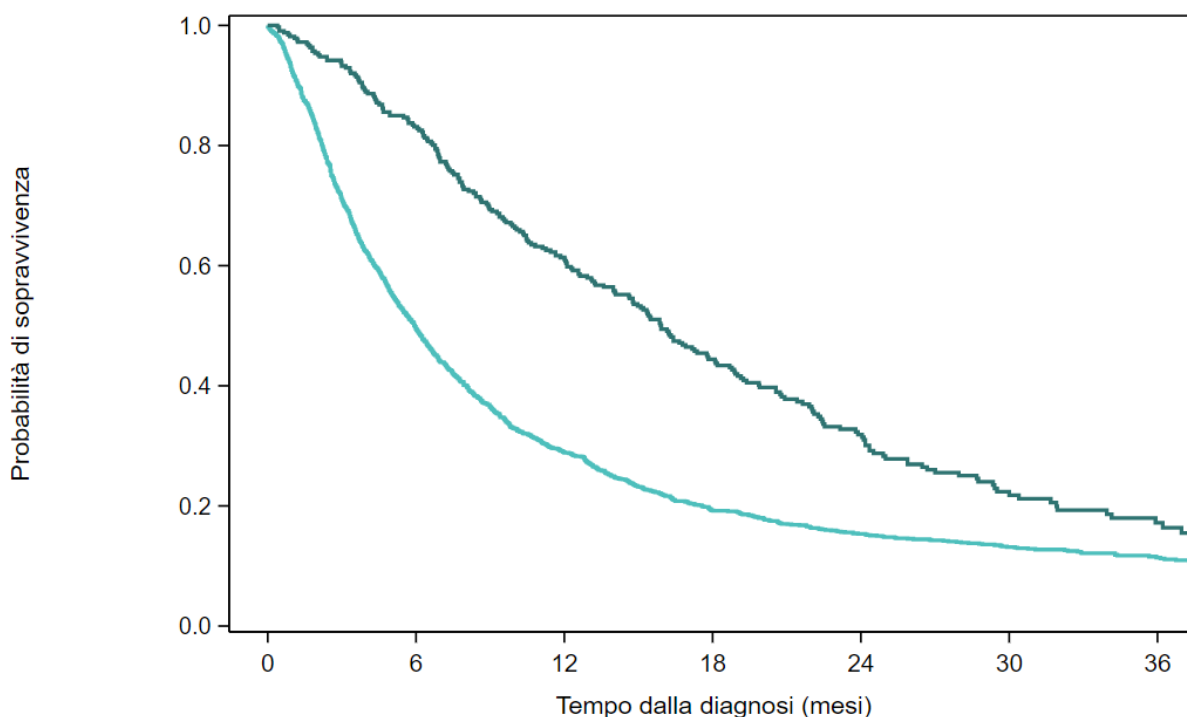


2010-2012 I	742	698	666	630	601	573	546
2010-2012 II	527	443	389	342	312	289	266
2010-2012 III	1022	701	505	383	313	257	221
2010-2012 IV	3626	1389	766	472	341	265	213
2016-2018 I	828	803	768	613	433	342	221
2016-2018 II	397	348	310	242	171	129	74
2016-2018 III	697	497	404	265	150	89	55
2016-2018 IV	3394	1165	717	449	296	199	117

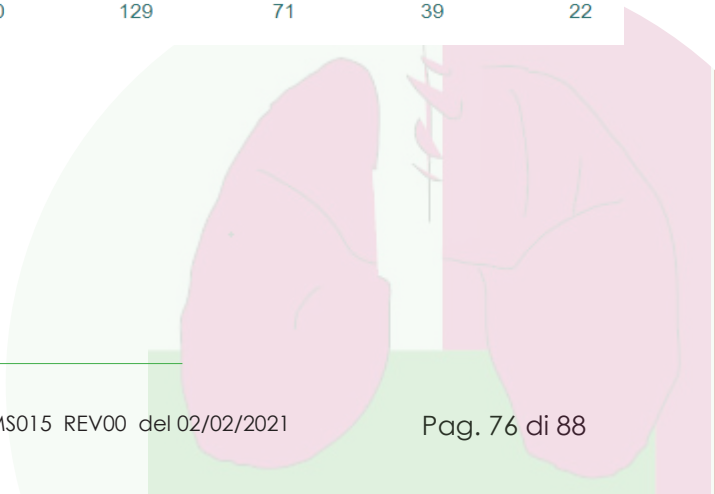
Tab.45 - Probabilità di sopravvivenza a 12 e 36 mesi per stadio e triennio di diagnosi.

Stadio	Tempo in mesi	Triennio 2010-2012			Triennio 2016-2018		
		Probabilità di sopravvivenza	IC	95%	Probabilità di sopravvivenza	IC95%	
I	12	90%	87%	92%	93%	91%	94%
I	36	74%	70%	77%	77%	73%	80%
II	12	74%	70%	77%	78%	74%	82%
II	36	50%	46%	55%	56%	50%	62%
III	12	49%	46%	52%	58%	54%	62%
III	36	22%	19%	24%	28%	24%	32%
IV	12	21%	20%	22%	21%	20%	23%
IV	36	6%	5%	7%	8%	7%	10%

Figura 14 - Probabilità di sopravvivenza nei pazienti con incidenza nel 2016-2018 in stadio IIIB-IV alla diagnosi trattati con farmaci anti PD-1/PD-L1 vs. non trattati (esclusi i soggetti non trattati con espressione di PD-L1 < 1%)



Non trattati con anti PD-1/PDL	1530	757	442	270	181	126	73
Trattati con anti PD-1/PDL-1	326	271	200	129	71	39	22

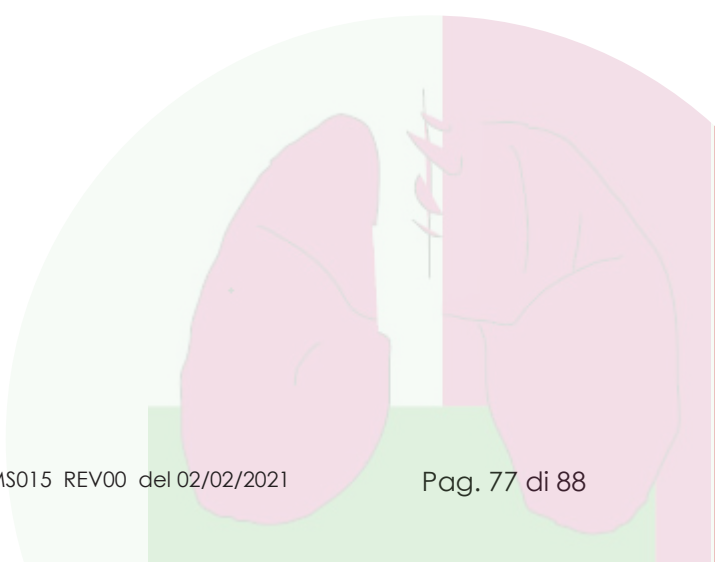


Tab.46 - Probabilità di sopravvivenza a 12, 24 e 36 mesi nei pazienti con incidenza nel 2016-2018 in stadio IIIB-IV alla diagnosi trattati con farmaci anti PD-1/PD-L1 vs. non trattati (esclusi i soggetti non trattati con espressione di PD-L1 < 1%)*.

Tempo in mesi	Non trattati con anti PD-1/PDL			Trattati con anti PD-1/PD-L1		
	Probabilità di sopravvivenza	IC	95%	Probabilità di sopravvivenza	IC95%	
12	29%	27%	31%	61%	56%	66%
24	15%	14%	17%	32%	27%	37%
36	11%	10%	13%	17%	12%	23%

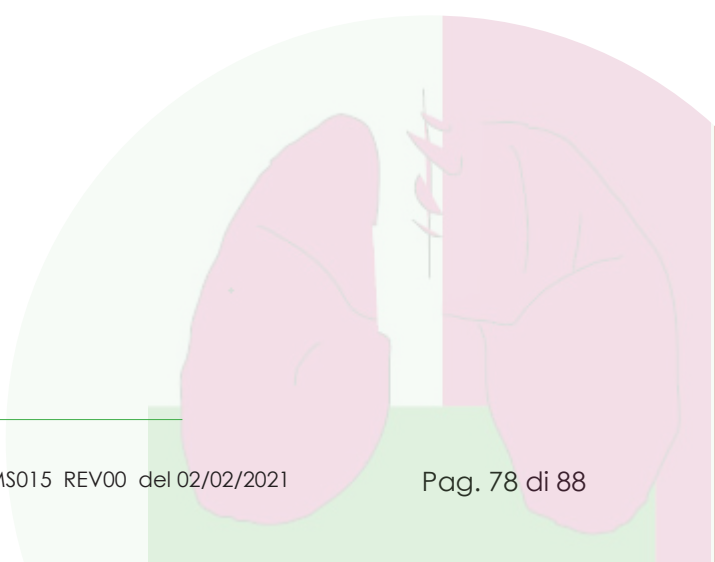
*all'analisi di sensibilità includendo i 291 soggetti non trattati con espressione di PD-L1 < 1% le stime per i pazienti non trattati si modificano solo al primo decimale, pertanto non sono qui riportate

La curva di sopravvivenza a partire dalla data di diagnosi nei pazienti con incidenza nel 2016-2018 in stadio IIIB-IV alla diagnosi trattati con farmaci anti PD-1/PD-L1 è superiore a quella dei soggetti non trattati con una sopravvivenza a 12 mesi del 63% vs 17% e a 36 mesi del 18% vs. 8% (log rank test per la differenza $p < 0,0001$, Tabella 46, Figura 11). La Tabella 47 confronta le caratteristiche dei soggetti e del tumore nei due gruppi. Considerando solo il trattamento di prima linea (pazienti trattati $n=63$), la sopravvivenza a 12 mesi è 46% (IC95% 33-58%) vs. 17% (IC95% 16-18%) e a 24 mesi 22 vs 10%, log rank test per la differenza $p < 0,0001$).



Tab.47 - Caratteristiche dei soggetti e dei tumori nei due gruppi di trattamento, triennio 2016-2018.

	Non trattati con anti PD-1/PDL		Trattati con anti PD-1/PDL-1		Totale	
	N.	%	N.	%	N.	%
Genere						
Maschi	996	65	210	64	1206	65
Femmine	534	35	116	36	650	35
Classe d'età						
≤ 50	66	4	15	5	81	4
51-65	413	27	117	36	530	29
66-80	864	56	182	56	1046	56
>80 anni	187	12	12	4	199	11
Indice di Charlson						
0	493	32	112	34	605	33
1	497	32	112	34	609	33
2	287	19	58	18	345	19
3	135	9	25	8	160	9
≥ 4	118	8	19	6	137	7
Performance status (ECOG)						
Non noto	1214	79	233	71	1447	78
0	71	5	31	10	102	5
1	144	9	50	15	194	10
2	73	5	10	3	83	4
3	22	1	2	1	24	1
4	4	0	.	.	4	0
5	2	0	.	.	2	0
Abitudine al fumo						
Non noto	1022	67	188	58	1210	65
Ex-fumatore	131	9	44	13	175	9
Fumatore	281	18	60	18	341	18
Non-fumatore	96	6	34	10	130	7
Tipo istologico principale						
A piccole cellule	169	11	.	.	169	9
Non a piccole cellule	1205	79	324	99	1529	82
Non microscopicamente confermato	156	10	2	1	158	9
Stadio						
IIIB	61	4	27	8	88	5
IV	1469	96	299	92	1768	95
Totale	1530	100	326	100	1856	100



Bibliografia

1. AIOM, AIRTUM. I numeri del cancro in Italia 2020. Accessed November 4, 2020. <https://www.aiom.it/i-numeri-del-cancro-in-italia/>
2. Powell HA, Tata LJ, Baldwin DR, et al. Treatment decisions and survival for people with small-cell lung cancer. *Br J Cancer*. 2014;110(4):908-915. doi:10.1038/bjc.2013.812
3. Nadpara PA, Madhavan SS, Tworek C, Sambamoorthi U, Hendryx M, Almubarak M. Guideline-concordant lung cancer care and associated health outcomes among elderly patients in the United States. *J Geriatr Oncol*. 2015;6(2):101-110. doi:10.1016/j.jgo.2015.01.001
4. Wollersheim H, Hermens R, Hulscher M, et al. Clinical indicators: development and applications. *Neth J Med*. 2007;65(1):15-22.
5. Jouhet V, Defossez G, CRISAP, CoRIM, Ingrand P. Automated selection of relevant information for notification of incident cancer cases within a multisource cancer registry. *Methods Inf Med*. 2013;52(5):411-421. doi:10.3414/ME12-01-0101
6. Tognazzo S, Andolfo A, Bovo E, et al. Quality control of automatically defined cancer cases by the automated registration system of the Venetian Tumour Registry. Quality control of cancer cases automatically registered. *Eur J Public Health*. 2005;15(6):657-664. doi:10.1093/eurpub/cki035
7. Andreano A, Anghinoni E, Autelitano M, et al. Indicators based on registers and administrative data for breast cancer: routine evaluation of oncologic care pathway can be implemented. *J Eval Clin Pract*. 2016;22(1):62-70. doi:10.1111/jep.12436
8. 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
9. Zhou C, Wu Y-L, 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

- 10.** Yang JC-H, Wu Y-L, 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
- 11.** Herbst RS, Baas P, Kim D-W, et al. Pembrolizumab versus docetaxel for previously treated, PD-L1-positive, advanced non-small-cell lung cancer (KEYNOTE-010): a randomised controlled trial. *Lancet Lond Engl.* 2016;387(10027):1540-1550. doi:10.1016/S0140-6736(15)01281-7
- 12.** 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
- 13.** 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 Lond Engl.* 2017;389(10066):255-265. doi:10.1016/S0140-6736(16)32517-X
- 14.** Alectinib versus crizotinib in patients with ALK-positive non-small-cell lung cancer (J-ALEX): an open-label, randomised phase 3 trial - The Lancet. Accessed December 15, 2020. [https://www.thelancet.com/journals/lancet/article/PIIS0140-6736\(17\)30565-2/fulltext](https://www.thelancet.com/journals/lancet/article/PIIS0140-6736(17)30565-2/fulltext)
- 15.** Sluga R, Van den Borne Beem, Roepman P, Peters BJM, Kastelijm EA, Schramel FMNH. Utilization of Molecular Testing and Survival Outcomes of Treatment with First- or Second-line Tyrosine Kinase Inhibitors in Advanced Non-small Cell Lung Cancer in a Dutch Population. *Anticancer Res.* 2018;38(1):393-400. doi:10.21873/anticancer.12235
- 16.** Linee guida neoplasie del polmone. AIOM. Published October 25, 2019. Accessed November 4, 2020. <https://www.aiom.it/linee-guida-aiom-neoplasie-del-polmone-2019/>
- 17.** Oberndorfer F, Müllauer L. Molecular pathology of lung cancer: current status and perspectives. *Curr Opin Oncol.* Published online December 2017:1. doi:10.1097/CCO.0000000000000429
- 18.** Osmani L, Askin F, Gabrielson E, Li QK. Current WHO guidelines and the critical role of immunohistochemical markers in the subclassification of non-small cell lung carcinoma (NSCLC): Moving from targeted therapy to immunotherapy. *Semin Cancer Biol.* 2018;52:103-109. doi:10.1016/j.semcancer.2017.11.019

19. Boussiotis VA. Molecular and Biochemical Aspects of the PD-1 Checkpoint Pathway. *N Engl J Med*. 2016;375(18):1767-1778. doi:10.1056/NEJMra1514296
20. Vaddepally RK, Kharel P, Pandey R, Garje R, Chandra AB. Review of Indications of FDA-Approved Immune Checkpoint Inhibitors per NCCN Guidelines with the Level of Evidence. *Cancers*. 2020;12(3):738. doi:10.3390/cancers12030738
21. Rotte A. Combination of CTLA-4 and PD-1 blockers for treatment of cancer. *J Exp Clin Cancer Res CR*. 2019;38(1):255. doi:10.1186/s13046-019-1259-z
22. International Classification of Diseases for Oncology. Third Edition, First Revision. World Health Organization; 2013.
23. IACR - Standards. Accessed December 16, 2020. http://www.iacr.com.fr/index.php?option=com_content&view=article&id=105&Itemid=472
24. Tyczynski JE, Démaret E, Parkin DM. Standards and Guidelines for Cancer Registration in Europe. Accessed November 4, 2020. <https://publications.iarc.fr/Book-And-Report-Series/Iarc-Technical-Publications/Standards-And-Guidelines-For-Cancer-Registration-In-Europe-2003>
25. AIRTUM. Manuale di Tecniche di registrazione dei Tumori 2008. Accessed November 4, 2020. <https://www.registri-tumori.it/cms/pubblicazioni/manuale-di-tecniche-di-registrazione-dei-tumori-2008>
26. Van Schil PE, Rami-Porta R, Asamura H. The 8th TNM edition for lung cancer: a critical analysis. *Ann Transl Med*. 2018;6(5):87. doi:10.21037/atm.2017.06.45
27. Amin MB, Edge S, Greene F, et al., eds. *AJCC Cancer Staging Manual*. 8th ed. Springer International Publishing; 2017. Accessed January 27, 2021. <https://www.springer.com/gp/book/9783319406176>
28. D'Hoore W, Bouckaert A, Tilquin C. Practical considerations on the use of the Charlson comorbidity index with administrative data bases. *J Clin Epidemiol*. 1996;49(12):1429-1433. doi:10.1016/s0895-4356(96)00271-5
29. Caranci N, Biggeri A, Grisotto L, Pacelli B, Spadea T, Costa G. L'indice di deprivazione italiano a livello di sezione di censimento: definizione, descrizione e associazione con la mortalità. *Epidemiol Prev*. 2010;34(4):167.
30. Indicators of Guideline-Concordant Care in Lung Cancer Defined with a Modified Delphi Method and Piloted in a Cohort of Over 5,800 Cases.

- 31.** Cancer Guidelines Database. Canadian Partnership Against Cancer. Accessed December 16, 2020. <https://www.partnershipagainstcancer.ca/tools/cancer-guidelines-database/>
- 32.** Brouwers MC, Kho ME, Browman GP, et al. AGREE II: advancing guideline development, reporting and evaluation in health care. *CMAJ Can Med Assoc J.* 2010;182(18):E839-E842. doi:10.1503/cmaj.090449
- 33.** Kris MG, Gaspar LE, Chafft JE, et al. Adjuvant Systemic Therapy and Adjuvant Radiation Therapy for Stage I to IIIA Completely Resected Non–Small-Cell Lung Cancers: American Society of Clinical Oncology/Cancer Care Ontario Clinical Practice Guideline Update. *J Clin Oncol.* 2017;35(25):2960-2974. doi:10.1200/JCO.2017.72.4401
- 34.** Cancer Council Australia Lung Cancer Guidelines Working Party. Clinical practice guidelines for the treatment of lung cancer. Published online August 18, 2017:8.
- 35.** Batchelor TJP, Rasburn NJ, Abdelnour-Berchtold E, et al. Guidelines for enhanced recovery after lung surgery: recommendations of the Enhanced Recovery After Surgery (ERAS®) Society and the European Society of Thoracic Surgeons (ESTS). *Eur J Cardiothorac Surg.* 2019;55(1):91-115. doi:10.1093/ejcts/ezy301
- 36.** Schneider BJ, Daly ME, Kennedy EB, et al. Stereotactic Body Radiotherapy for Early-Stage Non–Small-Cell Lung Cancer: American Society of Clinical Oncology Endorsement of the American Society for Radiation Oncology Evidence-Based Guideline. *J Clin Oncol.* 2018;36(7):710-719. doi:10.1200/JCO.2017.74.9671
- 37.** Hanna N, Johnson D, Temin S, et al. Systemic Therapy for Stage IV Non–Small-Cell Lung Cancer: American Society of Clinical Oncology Clinical Practice Guideline Update. *BOTTOM LINE.* Published online October 20, 2017:34.
- 38.** Ellis PM, Vella ET, Ung YC. Systemic Treatment for Patients with Advanced Non-Small Cell Lung Cancer. *Clin Lung Cancer.* 2016;18(5):444-459.e1. doi:10.1016/j.clc.2017.02.001
- 39.** Brahmer JR, Govindan R, Anders RA, et al. The Society for Immunotherapy of Cancer consensus statement on immunotherapy for the treatment of non-small cell lung cancer (NSCLC). *J Immunother Cancer.* 2018;6(1):75. doi:10.1186/s40425-018-0382-2

- 40.** Hanna NH, Schneider BJ, Temin S, et al. Therapy for Stage IV Non–Small-Cell Lung Cancer Without Driver Alterations: ASCO and OH (CCO) Joint Guideline Update. *J Clin Oncol*. Published online January 28, 2020:JCO.19.03022. doi:10.1200/JCO.19.03022
- 41.** Lindeman NI, Cagle PT, Aisner DL, et al. Updated Molecular Testing Guideline for the Selection of Lung Cancer Patients for Treatment With Targeted Tyrosine Kinase Inhibitors: Guideline From the College of American Pathologists, the International Association for the Study of Lung Cancer, and the Association for Molecular Pathology. *Arch Pathol Lab Med*. 2018;142(3):321-346. doi:10.5858/arpa.2017-0388-CP
- 42.** NICE. Lung cancer: diagnosis and management. Guidance NG122. Accessed January 26, 2021. <https://www.nice.org.uk/guidance/ng122>
- 43.** Heins MJ, de Jong JD, Spronk I, Ho VKY, Brink M, Korevaar JC. Adherence to cancer treatment guidelines: influence of general and cancer-specific guideline characteristics. *Eur J Public Health*. Published online December 24, 2016:ckw234. doi:10.1093/eurpub/ckw234
- 44.** Wang X, Su S, Li S, et al. Development of quality indicators for non-small cell lung cancer care: a first step toward assessing and improving quality of cancer care in China. *BMC Cancer*. 2017;17(1):603. doi:10.1186/s12885-017-3602-0
- 45.** Chen MJ, Novaes PE, Gadia R, Motta R. Guidelines for the treatment of lung cancer using radiotherapy. *Rev Assoc Médica Bras*. 2017;63(9):729-732. doi:10.1590/1806-9282.63.09.729
- 46.** Khare SR, Batist G, Bartlett G. Identification of performance indicators across a network of clinical cancer programs. *Curr Oncol*. 2016;23(2):81. doi:10.3747/co.23.2789
- 47.** Hudson J, Semenkovich T, Puri V. Oncologic Quality Indicators in Thoracic Surgery. *Thorac Surg Clin*. 2017;27(3):227-244. doi:10.1016/j.thorsurg.2017.04.001
- 48.** Numan RC, Berge MT, Burgers JA, et al. Peri- and postoperative management of stage I-III Non Small Cell Lung Cancer: Which quality of care indicators are evidence-based? *Lung Cancer Amst Neth*. 2016;101:129-136. doi:10.1016/j.lungcan.2016.06.007
- 49.** Numan RC, Berge MT, Burgers JA, et al. Pre- and postoperative care for stage I-III NSCLC: Which quality of care indicators are evidence-based? *Lung Cancer*. 2016;101:120-128. doi:10.1016/j.lungcan.2016.05.022

- 50.** Camps C, Albanell J, Antón A, et al. Quality Indicators to Assure and Improve Cancer Care in Spain Using the Delphi Technique. *J Natl Compr Canc Netw.* 2016;14(5):553-558. doi:10.6004/jnccn.2016.0063
- 51.** Casebeer A, Antol DD, DeClue RW, et al. The Relationship Between Guideline-Recommended Initiation of Therapy, Outcomes, and Cost for Patients with Metastatic Non-Small Cell Lung Cancer. *J Manag Care Spec Pharm.* 2018;24(6):554-564. doi:10.18553/jmcp.2018.24.6.554
- 52.** Kim ML, Matheson L, Garrard B, et al. Use of clinical quality indicators to improve lung cancer care in a regional/rural network of health services. *Aust J Rural Health.* 2019;27(2):183-187. doi:10.1111/ajr.12493
- 53.** Brønserud MM, Iachina M, Green A, Groenvold M, Jakobsen E. Patient reported outcome data as performance indicators in surgically treated lung cancer patients. *Lung Cancer.* 2019;130:143-148. doi:10.1016/j.lungcan.2019.02.010
- 54.** Hekmat K, Bruns CJ. [Guideline-conform treatment of non-small cell lung cancer]. *Chir Z Alle Geb Oper Medizen.* 2019;90(8):676. doi:10.1007/s00104-019-0991-4
- 55.** Saleh K, Khalife-Saleh N, Kourie HR. Finally, after decades, immune checkpoint inhibitors dethroned the standard of care of small-cell lung cancer. *Immunotherapy.* 2019;11(6):457-460. doi:10.2217/imt-2019-0010
- 56.** Burt BM. Thoracoscopic lobectomy for clinical N2 and N1 lung cancer: Innovation outpacing standard of care. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 2017;153(4):977-978. doi:10.1016/j.jtcvs.2016.12.022
- 57.** De Ruysscher D, Lambrecht M, van Baardwijk A, et al. Standard of care in high-dose radiotherapy for localized non-small cell lung cancer. *Acta Oncol Stockh Swed.* 2017;56(11):1610-1613. doi:10.1080/0284186X.2017.1349337
- 58.** Barni S, Maiello E, Di Maio M, et al. Adherence to AIOM (Italian Association of Medical Oncology) lung cancer guidelines in Italian clinical practice: Results from the RIGHT-3 (research for the identification of the most effective and highly accepted clinical guidelines for cancer treatment) study. *Lung Cancer Amst Neth.* 2015;90(2):234-242. doi:10.1016/j.lungcan.2015.08.005
- 59.** Adams JL, Mehrotra A, Thomas JW, McGlynn EA. Physician Cost Profiling — . Reliability and Risk of Misclassification. *N Engl J Med.* 2010;362(11):1014-1021. doi:10.1056/NEJMsa0906323

- 60.** Scholle SH, Roski J, Adams JL, et al. Benchmarking physician performance: reliability of individual and composite measures. *Am J Manag Care.* 2008;14(12):833.
- 61.** Adams JL. The Reliability of Provider Profiling: A Tutorial. Published 2009. Accessed March 5, 2020. https://www.rand.org/pubs/technical_reports/TR653.html
- 62.** Kaplan EL, Meier P. Nonparametric Estimation from Incomplete Observations. *J Am Stat Assoc.* 1958;53(282):457. doi:10.2307/2281868
- 63.** Logan BR, Wang H, Zhang M-J. Pairwise multiple comparison adjustment in survival analysis. *Stat Med.* 2005;24(16):2509-2523. doi:<https://doi.org/10.1002/sim.2125>
- 64.** Eurostat's task force. Revision of the European Standard Population. Published 2013. Accessed January 7, 2019. <https://ec.europa.eu/eurostat/web/products-manuals-and-guidelines/-/KS-RA-13-028>
- 65.** AIRTUM. I Tumori in Italia - Trend 2003-2014. AIRTUM; 2019.
- 66.** Alberg AJ, Brock MV, Ford JG, Samet JM, Spivack SD. Epidemiology of Lung Cancer. *Chest.* 2013;143(5 Suppl):e1S-e29S. doi:10.1378/chest.12-2345
- 67.** Janssen-Heijnen MLG, Coebergh J-WW. Trends in incidence and prognosis of the histological subtypes of lung cancer in North America, Australia, New Zealand and Europe. *Lung Cancer.* 2001;31(2):123-137. doi:10.1016/S0169-5002(00)00197-5
- 68.** Istituto Nazionale di Statistica. Demo-Geodemo. Mappe, Popolazione, Statistiche Demografiche dell'ISTAT. Published 2013. <http://demo.istat.it/archivio.html>
- 69.** Sardu C, Mereu A, Pitzalis G, Minerba L, Contu P. Smoking trends in Italy from 1950 to 2000. *J Epidemiol Community Health.* 2006;60(9):799-803. doi:10.1136/jech.2005.043703
- 70.** Verlato G, Melotti R, Corsico AG, et al. Time trends in smoking habits among Italian young adults. *Respir Med.* 2006;100(12):2197-2206. doi:10.1016/j.rmed.2006.03.010
- 71.** Midha A, Dearden S, McCormack R. EGFR mutation incidence in non-small-cell lung cancer of adenocarcinoma histology: a systematic review and global map by ethnicity (mutMapII). *Am J Cancer Res.* 2015;5(9):2892-2911.

- 72.** Skov BG, Rørvig SB, Jensen THL, Skov T. The prevalence of programmed death ligand-1 (PD-L1) expression in non-small cell lung cancer in an unselected, consecutive population. *Mod Pathol Off J US Can Acad Pathol Inc.* 2020;33(1):109-117. doi:10.1038/s41379-019-0339-0
- 73.** Yu H, Batenchuk C, Badzio A, et al. PD-L1 Expression by Two Complementary Diagnostic Assays and mRNA In Situ Hybridization in Small Cell Lung Cancer. *J Thorac Oncol.* 2017;12(1):110-120. doi:10.1016/j.jtho.2016.09.002
- 74.** Miao L, Lu Y, Xu Y, et al. PD-L1 and c-MET expression and survival in patients with small cell lung cancer. *Oncotarget.* 2017;8(33):53978-53988. doi:10.18632/oncotarget.9765
- 75.** Takada K, Toyokawa G, Okamoto T, et al. An Immunohistochemical Analysis of PD-L1 Protein Expression in Surgically Resected Small Cell Lung Cancer Using Different Antibodies and Criteria. *Anticancer Res.* 2016;36(7):3409-3412.
- 76.** Rubin HR, Pronovost P, Diette GB. Methodology Matters. From a process of care to a measure: the development and testing of a quality indicator. *Int J Qual Health Care.* 2001;13(6):489-496. doi:10.1093/intqhc/13.6.489

