

Serie Ordinaria n. 38 - Martedì 18 settembre 2012

## D.G. Sanità

D.d.g. 13 settembre 2012 - n. 7837

**Indicazioni della direzione generale Sanità in ambito onco-ematologico per un uso appropriato di alcuni farmaci e procedure**

IL DIRETTORE GENERALE

Premesso che:

- le reti di patologia rappresentano un'efficace soluzione organizzativa, in grado di garantire la continuità delle cure, l'individuazione e l'intercezione della domanda di salute con la presa in carico globale del paziente ed il governo dei percorsi sanitari, in una rigorosa linea di appropriatezza degli interventi e di sostenibilità economica. Regione Lombardia, attraverso le reti di patologia, assicura che ciascun paziente riceva un trattamento adeguato alle sue necessità in modo omogeneo su tutto il territorio regionale, facilitando l'integrazione tra le diverse organizzazioni, le strutture che erogano prestazioni limitando il ricorso ai centri di riferimento solo ove necessario.
- il decreto legge 6 luglio 2012 n. 95 «Disposizioni urgenti per la revisione della spesa pubblica con invarianza dei servizi ai cittadini (nonché misure di rafforzamento patrimoniale delle imprese del settore bancario)» - convertito dalla legge 7 agosto 2012 - ha emanato disposizioni per la razionalizzazione della spesa pubblica attraverso la riduzione delle spese per acquisti di beni e servizi, garantendo, al contempo, sia l'invarianza dei servizi ai cittadini sia il contenimento e la stabilizzazione della finanza pubblica, anche attraverso misure volte a sostenere la razionalizzazione, l'efficienza e l'economicità dell'organizzazione degli enti e degli apparati pubblici;

Richiamate le seguenti d.g.r. con cui sono state istituite ed implementate le reti di patologia «Rete Oncologica Lombarda» e «Rete Ematologica Lombarda»:

- la d.g.r. n. VII/18346 del 23 luglio 2004 che ha approvato il documento «Interventi in Campo Oncologico in attuazione del PSSR 2002-2004» (Piano Oncologico Regionale), con l'obiettivo di realizzare una «rete integrata di servizi sanitari e sociali per i malati oncologici» (ROL - Rete Oncologica Lombarda), con la finalità di facilitare lo scambio di informazioni tra tutti i soggetti che si occupano di patologia oncologica per dare maggior garanzia al malato neoplastico di ricevere cure appropriate;
- la d.g.r. n. VII/20889 del 16 febbraio 2005 «Interventi in campo oncologico: prima attuazione (.omissis..). Rete Oncologica Lombarda: prima fase progettuale (.omissis..)», che ha approvato un progetto pilota per la realizzazione della Rete Oncologica Lombarda (ROL), individuando, quale soggetto attuatore del progetto, l'IRCCS Istituto Nazionale per lo studio e la cura dei Tumori di Milano (ora trasformato in Fondazione IRCCS «Istituto Nazionale dei Tumori»);
- la d.c.r. n. VIII/257 del 26 ottobre 2006 «Piano Socio Sanitario Regionale 2007-2009» (PSSR), che ha confermato l'attuazione del Piano Oncologico e ha individuato gli obiettivi da realizzare finalizzati all'implementazione del modello organizzativo della Rete Oncologica;
- la d.g.r. n. VIII/5743 del 31 ottobre 2007 «Determinazioni in ordine alla gestione del servizio socio-sanitario regionale per l'esercizio 2008», che, all'allegato 6, nell'ambito delle reti di patologia, ha stabilito l'implementazione e la diffusione della ROL, confermando il coordinamento in capo alla Fondazione IRCCS Istituto dei Tumori di Milano e l'implementazione della Rete Ematologica Lombarda (REL), allo scopo di realizzare un network di presidi per diversi livelli di assistenza, in grado di soddisfare le necessità di prevenzione, diagnosi e cura delle malattie ematologiche;
- la d.g.r. n. VIII/8501 del 26 novembre 2008 «Determinazioni in ordine alla gestione del Servizio Socio Sanitario per l'anno 2009» che ha stabilito la diffusione della ROL nei Dipartimenti Interaziendali Provinciali Oncologici (DIPO) attraverso la progressiva estensione della rete a nuove unità d'offerta, secondo le procedure di adesione alla ROL approvate dalla Commissione Oncologica Regionale e la piena integrazione col SISS (Sistema Informativo Socio-Sanitario);
- la d.g.r. n. VIII/8728 del 22 dicembre 2008 che ha approvato il «Progetto ROL-2: implementazione della ROL» quale ampliamento ed estensione della Rete Oncologica Lombarda che persegue l'obiettivo di progredire dallo stadio prototipale a quello di una rete compiuta a supporto dell'attività di monitoraggio e di verifica delle prestazioni sanitarie;

- la d.g.r. n. IX/1357 del 25 febbraio 2011 che ha approvato il «Progetto ROL 3: diffusione della Rete» il cui obiettivo è quello di ampliare, estendere e diffondere la Rete Oncologica Lombarda al fine di realizzare una reale e solida «community» scientifica, costituita da tutti i clinici e ricercatori coinvolti, orientata al miglioramento della qualità di cura;
- la d.g.r. VIII/6575 del 13 febbraio 2008 che ha approvato il progetto «Realizzazione della Rete Ematologica Lombarda (REL)» in capo all'AO Ospedale Niguarda Cà Granda di Milano;
- la d.g.r. n. IX/3976 del 6 agosto 2012, «Ulteriori determinazioni in ordine alla gestione del Servizio Sanitario Regionale per l'anno 2012 anche alla luce dei provvedimenti nazionali» che ha disposto, ai sensi del decreto legge 95/2012 relativamente al rispetto dell'equilibrio economico del sistema, l'emanazione, entro il **15 settembre 2012**, di raccomandazioni per l'utilizzo dei farmaci anche ad alto costo e delle procedure diagnostiche in ambito oncologico ed ematologico finalizzate ad una maggiore appropriatezza e sostenibilità;

Dato atto che la DG Sanità, in attuazione della d.g.r. n. IX/3976/2012 ha incaricato i professionisti dotati di expertise nell'ambito della Rete Oncologica Lombarda e della Rete Ematologica Lombarda, ad elaborare un documento contenente indicazioni operative per rendere omogenei e appropriati i criteri con cui alcuni farmaci antineoplastici anche ad alto costo ed alcune procedure vengono prescritti nei diversi centri in cui operano le due reti di patologia;

Dato atto che tali professionisti, in collaborazione con i competenti uffici della DG Sanità, hanno elaborato il documento «Indicazioni della Direzione Generale Sanità in ambito onco-ematologico per un uso appropriato di alcuni farmaci e procedure»;

Dato atto, inoltre, che dette raccomandazioni:

- sono state condivise con l'U.O. «Governo dei servizi sanitari territoriali e politiche di appropriatezza e controllo» della D.G. Sanità;
- sono state presentate in data 31 luglio 2012 alle Direzioni Generali degli Enti Sanitari pubblici/privati, alle strutture accreditate private e ai Responsabili dei Dipartimenti Interaziendali Provinciali Oncologici;

Ritenuto pertanto di approvare il documento «Indicazioni della Direzione Generale Sanità in ambito onco-ematologico per un uso appropriato di alcuni farmaci e procedure» - **allegato 1**) parte integrante del presente provvedimento;

Ritenuto di trasmettere il citato documento alle Direzioni Generali degli Enti Sanitari pubblici/privati, delle strutture accreditate private, ospedali classificati e ai Responsabili dei Dipartimenti Interaziendali Provinciali Oncologici al fine di divulgare adeguata informativa indirizzata (o finalizzata) all'uso appropriato di farmaci e procedure;

Ritenuto di pubblicare il presente atto sul Bollettino Ufficiale della Regione Lombardia e sul sito Internet della Direzione Generale Sanità all'indirizzo: [www.sanita.regione.lombardia.it](http://www.sanita.regione.lombardia.it);

Viste:

- la l.r. 20/2008 e s.m.i, nonché i provvedimenti organizzativi dell'IX legislatura;
- la l.r. 33/2009 e s.m.i;

DECRETA

1. Di approvare il documento «Indicazioni della Direzione Generale Sanità in ambito onco-ematologico per un uso appropriato di alcuni farmaci e procedure» - **allegato 1**) parte integrante del presente provvedimento - contenente indicazioni operative per rendere omogenei e appropriati i criteri con cui alcuni farmaci antineoplastici ed alcune procedure vengono prescritti nei centri in cui operano le reti di patologia «Rete Oncologica Lombarda» e «Rete Ematologica Lombarda».

2. Di trasmettere il citato documento alle Direzioni Generali degli Enti Sanitari pubblici/privati, delle strutture accreditate private ospedali classificati e ai Responsabili dei Dipartimenti Interaziendali Provinciali Oncologici al fine di divulgare adeguata informativa finalizzata all'uso appropriato di farmaci e procedure.

3. Di pubblicare il presente atto sul Bollettino Ufficiale della Regione Lombardia e sul sito Internet della Direzione Generale Sanità all'indirizzo: [www.sanita.regione.lombardia.it](http://www.sanita.regione.lombardia.it).

Il direttore generale  
Carlo Lucchina

### Indicazioni della Direzione Generale Sanità Regione Lombardia in ambito Onco-ematologico per un uso appropriato di farmaci e procedure.

La Direzione Generale Sanità di Regione Lombardia ha voluto stendere raccomandazioni grazie al contributo di professionisti per rendere omogenei e appropriati i criteri con cui alcuni farmaci antineoplastici ed alcune procedure vengono prescritti nei diversi centri di patologia.

Lo strumento utilizzato è l'interpretazione dei dati della letteratura da parte di professionisti con particolare esperienza nelle singole patologie.

Le raccomandazioni vogliono essere un supporto tecnico in situazioni cliniche in cui non esiste uno standard consolidato e l'esperienza del singolo potrebbe essere fallace; nell'osservanza delle disposizioni vigenti esse non sono limitative della libertà del medico, di individuare per il singolo paziente il percorso diagnostico-terapeutico più adeguato. Regione Lombardia, attraverso le reti di patologia, farà in modo che ciascun paziente potrà ricevere un trattamento adeguato alle sue necessità in modo omogeneo su tutto il territorio regionale, evitando faticosi spostamenti in centri di riferimento se non necessari.

E' in via di progressiva diffusione e strutturazione la Rete di Cure Palliative con il compito di affiancare le altre reti e farsi carico della cura dei pazienti che non possono più avere benefici significativi da accertamenti e terapie mirate alla cura della malattia di base. Per questo si invitano i professionisti a considerare questa opportunità tutte le volte che, dopo attenta valutazione della situazione sanitaria e psico-sociale del paziente, si giudichi che un ulteriore percorso di cure attive abbia scarse probabilità di successo e possa danneggiare la qualità di vita complessiva della persona.

Il documento si articola con il seguente sommario:

- Raccomandazioni per i tumori solidi
  - Tumore del polmone
  - Tumore della mammella
  - Tumore del colon-retto
  - Tumore del rene
- Raccomandazioni per i tumori ematologici
  - Leucemia mieloide cronica
  - Linfoma non hodgkin a cellule B
  - Leucemia linfatica cronica
  - Mieloma multiplo
- Nota conclusiva

#### RACCOMANDAZIONI PER I TUMORI SOLIDI

##### ▪ TUMORE DEL POLMONE

Algoritmi per la diagnosi ed il trattamento multidisciplinare dei tumori del polmone non-a-piccole cellule (NSCLC, Non Small Cell Lung Cancer) e dei tumori del polmone a piccole cellule o microcitoma (SCLC, Small Cell Lung Cancer) sono dettagliati nelle linee guida ROL 2012 per:

- Diagnosi
- Terapia
- Follow Up

Segue una sintesi di specifiche raccomandazioni ritenute più significative

**Cure Palliative:** nei pazienti affetti da carcinoma del polmone con PS (ECOG)  $\geq 3$ , oppure che abbiano effettuato pregresse terapie oncologiche con più di 2 (per i pazienti con SCLC) oppure 3 (per i pazienti con NSCLC) linee di trattamento medico standard oppure fragili e con scale IADL e ADL non permissive per terapia oncologica specifica, è indicata la terapia di supporto con cure palliative, con l'obiettivo di evitare ricoveri inappropriati per la persona e per il SSN.

**Terapie ad alte dosi con trapianto allogenico o reinfusione di cellule staminali ematopoietiche:** non si tratta di terapie standard né indicate per SCLC o per NSCLC.

**PET-TC:** il suo utilizzo nei pazienti con carcinoma del polmone non a piccole cellule deve essere limitato agli stadi candidabili a chirurgia (stadi I-IIIa) o a terapia locale (stadio IIIb); non vi è indicazione a PET nello stadio IV se non con metastasi singola trattabile con terapia locale (encefalo, surrene). Nel follow up dei pazienti senza evidenza di malattia l'esecuzione della PET è da riservarsi nei casi con dubbio diagnostico alla TC.

**Non vi è indicazione alla determinazione dei marcatori tumorali** nel sangue in nessuna fase della malattia; non vi è indicazione all'utilizzo routinario della scintigrafia ossea e della IC cranio nel follow up di pazienti operati senza evidenza di malattia se non in presenza di indicazione clinica.

**La determinazione molecolare delle mutazioni di sensibilità a EGFR TKIs** va effettuata, nel tumore del polmone non a piccole cellule, negli stadi IIIb e IV e nei pazienti per i quali si pensa clinicamente utile e fattibile tale terapia.

#### Gefitinib

Gefitinib è indicato nel trattamento di pazienti adulti con NSCLC localmente avanzato o metastatico con mutazione attivante l'EGFR-TK (scheda AIFA agg.2012).

Raccomandazione: Gefitinib è raccomandato nel NSCLC localmente avanzato o metastatico (prima linea e successive) in pazienti portatori di mutazione predittive di risposta del gene EGFR (esoni 18, 19, 21).

Serie Ordinaria n. 38 - Martedì 18 settembre 2012

**Erlotinib**

Erlotinib è indicato nel trattamento di prima linea dei pazienti con NSCLC localmente avanzato o metastatico con mutazioni attivanti dell'EGFR.

Erlotinib è anche indicato in monoterapia come trattamento di mantenimento in pazienti con NSCLC localmente avanzato o metastatico con malattia stabile dopo 4 cicli di una prima linea di chemioterapia standard a base di platino.

Erlotinib è indicato anche nel trattamento di pazienti affetti NSCLC localmente avanzato o metastatico, dopo fallimento di almeno un precedente regime chemioterapico. (scheda AIFA agg.2012).

Raccomandazione: Erlotinib è raccomandato a progressione dopo almeno un precedente trattamento chemioterapico, in pazienti con NSCLC avanzato o metastatico con nota mutazione del gene EGFR (esoni 18, 19, 21). Nella impossibilità di accertare la presenza di mutazioni di sensibilità di EGFR considerare il trattamento con Erlotinib se paziente non-fumatore o istologia BAC o adenocarcinoma. La terapia di mantenimento con Erlotinib non rappresenta terapia standard dopo chemioterapia di prima linea e non è rimborsabile dal SSN. Ad oggi anche la prima linea del NSCLC localmente avanzato o metastatico con mutazioni EGFR non è rimborsabile dal SSN.

**Pemetrexed**

Pemetrexed in associazione con cisplatino è indicato come prima linea di trattamento di pazienti con NSCLC localmente avanzato o metastatico, ad eccezione dell'istologia a predominanza di cellule squamose. Pemetrexed è indicato come monoterapia per il trattamento di mantenimento del NSCLC localmente avanzato o metastatico, ad eccezione dell'istologia a predominanza di cellule squamose, in pazienti la cui malattia non ha progredito immediatamente dopo la chemioterapia basata sulla somministrazione di platino. Il trattamento di prima linea deve essere un medicinale a base di platino associato a Gemcitabina, Paclitaxel o Docetaxel. Pemetrexed è indicato in monoterapia nel trattamento di seconda linea di pazienti con NSCLC localmente avanzato o metastatico, ad eccezione dell'istologia a predominanza di cellule squamose. (scheda AIFA agg.2012)

Raccomandazione: Pemetrexed in associazione con cisplatino è opzione terapeutica come prima linea di trattamento di pazienti con NSCLC localmente avanzato o metastatico, ad eccezione dell'istologia a predominanza di cellule squamose. E' inoltre opzione terapeutica in monoterapia nel trattamento di seconda linea, dopo una prima linea a base di platino, di pazienti con NSCLC localmente avanzato o metastatico ad eccezione dell'istologia a predominanza di cellule squamose. La terapia di mantenimento con pemetrexed non è standard dopo chemioterapia di prima linea e non è rimborsabile dal SSN

**Bevacizumab**

Bevacizumab, in aggiunta a chemioterapia a base di platino, è indicato per il trattamento in prima linea di pazienti con carcinoma polmonare non a piccole cellule, non resecabile, avanzato, metastatico o in ricaduta, con istologia a predominanza non squamocellulare (scheda AIFA agg.2012).

Raccomandazione: Bevacizumab, in aggiunta a chemioterapia a base di platino, è opzione terapeutica per il trattamento in prima linea di pazienti con carcinoma polmonare non a piccole cellule, non resecabile, avanzato, metastatico o in ricaduta, con istologia a predominanza non squamocellulare, in pazienti considerati eleggibili a tale terapia in condivisione con criteri clinici definiti da ASCO 2011 (assenza di: fattori di rischio di complicanze vascolari, metastasi del sistema nervoso centrale, emottisi, insufficienza d'organo, PS>1, terapia anticoagulante, malattia cardiovascolare clinicamente significativa, ipertensione non controllata).

**▪ TUMORE DELLA MAMMELLA****Bevacizumab**

Bevacizumab in combinazione con paclitaxel va riservato a pazienti con malattia metastatica sintomatica, nei quali l'aggiunta del bevacizumab potrebbe garantire un maggiore beneficio in termini di risposta.

**Trastuzumab**

Trastuzumab deve essere utilizzato soltanto in pazienti con carcinoma mammario in fase iniziale o metastatico i cui tumori presentano iperespressione di HER2 o amplificazione del gene HER2 come determinato mediante un test accurato e convalidato (in accordo alle Raccomandazioni sui requisiti minimi e gli standard di refertazione e sull'utilizzo di metodiche per la determinazione dello stato di HER2 nel carcinoma mammario definite da AIOM/SIAPEC/IAP).

Trastuzumab è raccomandato nel trattamento di pazienti con carcinoma mammario in fase non metastatica HER-2 positivo dopo chirurgia, chemioterapia (neoadiuvante o adiuvante) e radioterapia (se applicabile) per tumori di diametro maggiore di 1 cm. Questa raccomandazione va estesa a pazienti con carcinoma mammario HER2 positivo in stadio I di malattia con tumori di diametro maggiore di 0.5 cm (T1b). La durata del trattamento adiuvante è di almeno 1 anno.

Il trastuzumab non è raccomandato in setting adiuvante in pazienti con tumore mammario HER2 positivo con diametro inferiore a 0.5 cm.

In setting adiuvante è raccomandato:

- dopo chemioterapia adiuvante con doxorubicina e ciclofosfamide; in associazione a, o dopo terapia con, o includente taxani.

L'età anagrafica non dovrebbe costituire una controindicazione assoluta all'utilizzo di trastuzumab nel setting adiuvante. Una accurata valutazione delle comorbidità, del rischio cardiovascolare ed un "comprehensive geriatric assessment" sono mandatori per identificare il paziente eleggibile al trattamento.

In setting neoadiuvante è raccomandato:

- in associazione a chemioterapia neoadiuvante, seguito da terapia con Herceptin adiuvante, nella malattia localmente avanzata (inclusa la forma infiammatoria) o in tumori di diametro > 2 cm.

In setting metastatico è raccomandato:

- per il trattamento di pazienti con carcinoma mammario metastatico HER2 positivo;
- in associazione al paclitaxel per il trattamento di pazienti che non sono stati sottoposti a chemioterapia per la malattia metastatica e per i quali non è indicato il trattamento con antracicline.
- in associazione al docetaxel per il trattamento di pazienti che non sono stati sottoposti a chemioterapia per la malattia metastatica.
- in associazione alla vinorelbina per il trattamento di pazienti che non sono stati sottoposti a chemioterapia per la malattia metastatica, in pazienti precedentemente trattate con taxani in adiuvante o non candidate al trattamento con taxani.

- in monoterapia per il trattamento di pazienti che hanno ricevuto almeno due regimi chemioterapici per la malattia metastatica. La chemioterapia precedentemente somministrata deve aver contenuto almeno una antraciclina e un taxano, tranne nel caso in cui il paziente non sia idoneo a tali trattamenti. I pazienti positivi al recettore ormonale devono inoltre non aver risposto alla terapia ormonale, tranne nel caso in cui il paziente non sia idoneo a tali trattamenti.
  - in associazione ad un inibitore dell'aromatasi nel trattamento di pazienti in postmenopausa affetti da carcinoma mammario metastatico positivo per i recettori ormonali, non precedentemente trattati con trastuzumab.
  - in associazione alla capecitabina nella neoplasia mammaria metastatica HER2 positiva o in progressione
- I pazienti con carcinoma mammario metastatico devono essere trattati con trastuzumab fino alla progressione della malattia.

### Lapatinib

Il lapatinib è raccomandato nel trattamento di pazienti affetti da carcinoma mammario metastatico, il cui tumore sovraesprime l'HER2:

- in associazione con capecitabina nei pazienti con malattia avanzata o metastatica in progressione dopo che i pazienti abbiano ricevuto un trattamento che deve aver incluso antracicline e taxani ed una terapia con trastuzumab per malattia metastatica.
- in associazione con un inibitore dell'aromatasi, nelle donne in post-menopausa con malattia metastatica positiva per il recettore ormonale, per le quali al momento non è indicata la chemioterapia. Le pazienti nello studio registrativo non erano state trattate in precedenza con trastuzumab o con un inibitore dell'aromatasi.

### Eribulina

Eribulina in monoterapia è indicato per il trattamento di pazienti con cancro della mammella localmente avanzato o metastatico, che hanno mostrato una progressione dopo almeno due regimi chemioterapici per malattia avanzata. La terapia precedente deve avere previsto l'impiego di un'antraciclina e di un taxano, a meno che i pazienti non siano idonei a ricevere questi trattamenti.

E' esperienza comune che alcune pazienti con tumore mammario metastatico possano rispondere a più linee di trattamento. Tuttavia l'impatto reale della chemioterapia di terza o successiva linea sulla aspettativa e sulla qualità della vita non è ben definito (Cardoso et al. Ann.Oncol. 2002;13:197-207) e dipende da numerosi fattori tra cui il performance status, la presenza di copatologie, le caratteristiche biologiche della neoplasia e la sua risposta ai precedenti trattamenti chemioterapici, la sede ed il numero di metastasi. Al fine di salvaguardare la qualità della vita è opportuno che l'oncologo ponderi con attenzione queste variabili e, se appropriato, discuta con la paziente un percorso di cure palliative come alternativa ad un ulteriore trattamento chemioterapico con scarse probabilità di successo.

### Trapianto autologo ed allogenico.

Procedure di trapianto autologo o allogenico nel tumore mammario sono da considerarsi solo nell'ambito di sperimentazioni cliniche controllate e non sono rimborsabili dal servizio sanitario regionale.

#### ▪ TUMORE DEL COLON-RETTO

1. **Non effettuare PET nella stadiazione e ristadiazione routinaria.** La metodica va riservata ai casi dubbi, nei quali potrebbe modificare la decisione terapeutica (ad es.: elevazione del CEA in assenza di alterazioni rilevate dalle indagini per immagini tradizionali, pianificazione di resezione di metastasi qualora la radiologia convenzionale lasci dubbi sulla presenza di localizzazioni in altri organi).
2. **Non utilizzare marcatori tumorali differenti dal CEA.** Altre indagini (soprattutto il CA 19.9 o GICA) non sono sufficientemente validate dalla letteratura e possono trovare indicazione solo in casi selezionati.
3. **Effettuare la chirurgia solo in Centri ad elevato volume di attività e con valutazione dell'outcome.** Ciò vale soprattutto per il carcinoma del retto e per la resezione delle metastasi (epatiche e polmonari). La definizione di "elevato volume" e la metodologia di valutazione degli esiti del trattamento sono oggetto di definizione a parte.
4. **Mantenere la chemioipertermia peritoneale (HIPEC) in pazienti con carcinosi peritoneale nell'ambito di studi clinici e riservarla a Centri selezionati.** La lista dei Centri e il repertorio dei protocolli di ricerca vengono definiti a parte.
5. **Non utilizzare metodiche di follow-up troppo intensivo.** Si rinvia alle indicazioni di letteratura per la definizione di corretto follow-up e al lavoro in tal senso del WP 5 della ROL.
6. **Non utilizzare oxaliplatino all'interno degli schemi di chemioradioterapia preoperatoria per il carcinoma del retto.** Se ne potrebbe considerare l'utilizzo (ad es. nell'ambito del regime FOLFOX o XELOX) in fase di induzione pre-chemioradioterapia in presenza di malattia particolarmente estesa localmente.
7. **Utilizzare anti-EGFR:**
  - a. Cetuximab in prima linea di trattamento esclusivamente a scopo di riduzione di volume di metastasi epatiche potenzialmente reseccabili o di malattia sintomatica;
  - b. seconda linea: da non utilizzare;
  - c. terza linea sia cetuximab o panitumumab come da indicazione in AIC.

Tali indicazioni valgono per i pazienti KRAS wild-type, mentre non è ancora da considerare standard il dato di BRAF o di altri determinanti molecolari come elemento di guida per la scelta di terapia.

#### 8. Terapia di mantenimento:

- a. chemioterapia da sola: le evidenze maggiori sono per prosecuzione con riduzione di intensità della chemioterapia stessa o per strategie di "stop and go";
  - b. cetuximab in combinazione alla chemioterapia fino a progressione.
9. Non effettuare alcun tipo di chemioterapia in pazienti terminali e/o con PS >2.
  10. Procedure di trapianto autologo o allogenico nel tumore del colon-retto sono da considerarsi solo nell'ambito di sperimentazioni cliniche controllate e non sono rimborsabili dal servizio sanitario regionale.

Serie Ordinaria n. 38 - Martedì 18 settembre 2012

 ▪ **TUMORE DEL RENE**
**Trattamento neo-adiuvante ed adiuvante del carcinoma renale localizzato**

Nessun trattamento medico è attualmente indicato per ridurre la massa tumorale renale ai fini dell'operabilità o per prevenire il rischio di recidiva dopo resezione radicale. E' raccomandabile, ove possibile, l'inserimento dei pazienti in studi clinici sperimentali.

**Trattamento della malattia localmente avanzata o metastatica**

Anche nel caso della malattia localmente avanzata e metastatica, considerata la bassa incidenza di questa patologia neoplastica, la limitata efficacia della terapia farmacologica ed i potenziali eventi avversi ad essa connessa, è sempre raccomandabile considerare e discutere con i pazienti la partecipazione ad uno studio clinico in centri di riferimento della rete (Escudier B, et al. Cancer Treat Rev 2012;38:127-32).

L'intervento di **nefrectomia citoriduttiva** deve essere ancora considerato come parte integrante di una strategia terapeutica multimodale nei pazienti affetti da carcinoma renale localmente avanzato o metastatico e dovrebbe essere offerta ogniqualvolta tecnicamente possibile.

Dal punto di vista della **terapia farmacologica**, i farmaci utilizzabili a norma di registrazione AIFA sono i seguenti:

1. **Interferone- $\alpha$**  - generalmente soppiantato dai nuovi farmaci, rimane una opzione accettabile in pazienti giovani, con caratteristiche prognostiche favorevoli (Motzer RJ, et al., J Clin Oncol 1999;17:2530-40). In questo gruppo di pazienti può essere offerto come prima linea di trattamento avendo cura di discutere con il paziente tutte le opzioni terapeutiche alternative e di monitorare ad intervalli non superiori a 3 mesi l'andamento di malattia. Per questi medesimi pazienti, una strategia di sorveglianza attiva potrebbe essere egualmente discussa e proposta. L'utilizzo dell'Interferone- $\alpha$  in una linea successiva alla prima non è giustificato.
2. **Interleuchina-2** - somministrata ad alte dosi e per via endovenosa può essere offerta a pazienti con caratteristiche prognostiche favorevoli ('good risk' secondo la classificazione di Motzer) dopo adeguata discussione (Klapper JA et al. Cancer 2008;113:293-301). Il trattamento, da riservare esclusivamente ad una prima linea, va effettuato in Centri di riferimento, con esperienza in questo tipo di terapie, alla luce della sua complessità e morbilità. Vie e modalità di somministrazione alternative, come quella sottocutanea o inalatoria, non sono giustificabili.
3. **Sunitinib** - è il trattamento di prima linea supportato dall'evidenza di maggiore livello, condizionante il più alto grado di raccomandazione (Motzer RJ, et al. N Engl J Med 2007;356:115-24) nonché il più comunemente utilizzato per i pazienti affetti da carcinoma renale avanzato. Può essere proposto a pazienti provenienti da ogni classe di rischio secondo la classificazione di Motzer. In caso di indisponibilità di studi clinici dedicati (opzione da preferirsi) deve considerarsi anche come l'opzione terapeutica raccomandata nei rari istotipi di carcinoma renale non a cellule chiare.
4. **Bevacizumab + Interferone- $\alpha$**  - è un trattamento alternativo al Sunitinib per la prima linea in pazienti 'good risk' o 'intermediate risk' secondo la classificazione di Motzer, mentre non deve essere proposto a pazienti 'poor risk' (Escudier B, et al. Lancet 2007;370:2103-11). Il mancato raggiungimento dell'end-point primario nello studio registrativo (ancorchè giustificabile) ne riduce il livello di evidenza e, conseguentemente, il grado di raccomandazione. Può essere preferito in quei pazienti che è più opportuno monitorare strettamente (data la necessità di recarsi in Ospedale ogni 15 giorni per la sua somministrazione) o in quelli in cui ci si può attendere una bassa compliance ad un trattamento orale domiciliare. Il Bevacizumab non va somministrato senza l'Interferone- $\alpha$ .
5. **Pazopanib** - è un trattamento alternativo al Sunitinib per la prima linea in pazienti di ogni classe di rischio secondo la classificazione di Motzer, anche se alcuni limiti nel disegno e nella conduzione dello studio registrativo ne comportano un minimo declassamento, in termini di livello di evidenza e di grado di raccomandazione, rispetto al Sunitinib. Può essere anche considerato, come seconda linea, in pazienti eventualmente trattati solo con citochine (Interferone- $\alpha$  o Interleuchina-2) (Sternberg CN, et al. J Clin Oncol 2010;28:1061-8). Il profilo di tollerabilità più favorevole ne suggerisce l'utilizzo in pazienti particolarmente fragili o con importanti co-morbilità.
6. **Temsirolimus** - è l'opzione terapeutica di prima linea di scelta per i pazienti caratterizzabili come 'poor risk' secondo i classici criteri di Motzer modificati per lo studio registrativo (Hudes G, et al. N Engl J Med 2007;356:2271-81). Può essere considerata un'opzione ragionevole per i pazienti con istotipi rari non a cellule chiare. Non deve essere considerata un'opzione per linee successive alla prima e per pazienti a rischio intermedio-basso.
7. **Sorafenib** - la registrazione del Sorafenib ne consente l'utilizzo nei pazienti refrattari alle citochine o non candidabili alle citochine. E' pertanto un'opzione standard di seconda linea dopo citochine (al pari del Pazopanib e del Sunitinib), ma può essere utilizzato anche in prima linea, nonostante abbia un livello di evidenza ed un grado di raccomandazione più basso rispetto alle altre opzioni discusse (Escudier B, et al. Nat Rev Clin Oncol 2012;9:327-37). Il profilo di tollerabilità ed i dati di safety cardiaca lo rendono potenzialmente preferibile nei pazienti anziani ed in quelli con cardiopatia non severa. In seconda linea è un'alternativa sostanzialmente paritetica all'Everolimus.
8. **Everolimus** - deve essere considerato un'opzione terapeutica in qualsiasi linea successiva alla prima (a meno che si usino in prima linea le citochine), nonché l'unica terapia di terza linea supportata dai massimi livelli di evidenza (e quindi meritevole del più alto grado di raccomandazione) (Motzer RJ, et al. Lancet 2008;372:449-56).

Per quanto riguarda la terza linea di terapia, solo per pazienti con ECOG PS  $\leq 2$ , un'aspettativa di vita superiore ai 4 mesi, ed una forte motivazione a proseguire trattamenti attivi (popolazione stimabile in circa il 25% di tutti i pazienti con carcinoma renale) sono da avviare ad un trattamento attivo; per tutti gli altri è indicata solo ed esclusivamente la miglior terapia di supporto possibile.

**RACCOMANDAZIONI PER I TUMORI EMATOLOGICI**

 ▪ **LEUCEMIA MIELOIDE CRONICA**
**Imatinib e Inibitori delle Tiro-sino-chinasi di seconda generazione (nilotinib, dasatinib)**

L'incidenza della Leucemia Mieloide Cronica (LMC) nella Regione Lombardia è di circa **150 nuovi casi per anno**. Il trattamento con Imatinib, disponibile da circa 12 anni, ha permesso di ottenere dei risultati rivoluzionari in termini di risposta ematologica, citogenetica e molecolare, modificando in modo sostanziale la storia clinica e la prognosi di questi pazienti.

La disponibilità di Inibitori delle Tiro-sino-chinasi (TKI) di seconda generazione (Dasatinib, Nilotinib), oggi approvati anche per l'uso in prima linea, rappresenta pur con un minor follow-up una nuova opzione terapeutica (più costosa di Imatinib) capace di indurre risposte più precoci e maggiori percentuali di risposte ottimali rispetto al trattamento con Imatinib.

La REL suggerisce:



**Pazienti di età  $\geq$  75 anni, che perdano la risposta molecolare:** possono proseguire con Imatinib verificando l'aderenza al trattamento, prima di valutare il passaggio a TKI di II generazione, a meno che non abbiano perso anche la risposta citogenetica completa.

**Pazienti trattati con Imatinib in remissione molecolare completa stabile per almeno due anni:** possono essere arruolati in protocolli nazionali ed internazionali che prevedono la sospensione della terapia con TKI, mantenendo un monitoraggio clinico/laboratoristico mensile nei primi 6 mesi di sospensione, quindi ogni due mesi fino al compimento del primo anno, successivamente ogni 3 mesi (Mahon et al, Lancet Oncol 2010; Lee et al, ASCO 2012); si pensa che il 10% dei pazienti con LMC possa essere inserito in questo programma;

**TKI di II generazione in I linea:** si sottolinea che una parte dei pazienti affetti da LMC ottiene una risposta profonda ad Imatinib già nei primi mesi di trattamento. Per tale motivo, al fine di non perdere i vantaggi che un farmaco già inserito da anni nella pratica clinica può offrire, si raccomanda di valutare le possibilità di un primo trattamento con Imatinib, mantenendo uno stretto monitoraggio molecolare, come da linee guida (Baccarani et al, JCO 2009). Ciò permetterebbe di mantenere in Imatinib i pazienti con risposta "precoce e profonda" (Hughes et al, Blood 2010; Hanfstein et al, Leukemia 2012) e di avviare precocemente a TKI di II generazione tutti i pazienti per i quali non è prevedibile la massima risposta a Imatinib.

Si deve tener presente che un corretto monitoraggio della malattia per orientare le scelte terapeutiche richiede una valutazione molecolare quantitativa (Q-PCR) standardizzata ed espressa in **International Scale (I.S.)**, in accordo con i criteri internazionali **LABNET** (Cross et al, Best Pract Res Clin Haematol, 2009).

#### ▪ LINFOMA NON HODGKIN A CELLULE B

##### Rituximab

##### Indicazioni terapeutiche secondo AIC:

###### Prima linea:

- LNH di tipo follicolare in III-IV stadio precedentemente non trattato, in associazione a chemioterapia.
- LNH B diffuso a grandi cellule, in associazione a chemioterapia CHOP

###### Mantenimento:

- In pazienti con LNH follicolare che rispondono alla terapia di induzione.

###### Seconda linea:

**Rituximab** in monoterapia è indicato per il trattamento di pazienti con LNH follicolare in III-IV stadio che sono chemioresistenti o sono in seconda o successiva ricaduta dopo chemioterapia.

###### Indicazioni terapeutiche secondo Legge 648/96:

- LNH a cellule B(CD20+), di qualunque istologia, in associazione con regimi vari di polichemioterapia (includenti farmaci quali antracicline, fludarabina, cisplatino, citarabina, etoposide, methotrexate) impiegati per il trattamento di *prima linea o di salvataggio*, inclusi i regimi di condizionamento pre-trapianto di cellule staminali emopoietiche.
- in monoterapia nel LNH follicolare non candidabile a chemioterapia

##### **Raccomandazione per un uso appropriato di Rituximab nei LNH-B:**

- nei pazienti con **LNH a cellule B con ripresa di malattia entro 6 mesi dopo 2 linee di terapia contenenti Rituximab: non giustificato il suo riutilizzo**
- terapia di **mantenimento nel LNH follicolare:**

Nei pazienti responsivi alla terapia di prima linea il mantenimento con Rituximab aumenta la sopravvivenza libera da progressione, non la sopravvivenza globale. La scelta è dipendente dalla decisione del curante.

Nei pazienti in remissione di malattia dopo la seconda linea di terapia è consigliato il mantenimento con Rituximab, se il paziente non è candidato a chemioterapia ad alte dosi con autotrapianto di cellule staminali emopoietiche.

- Rituximab come terapia di **mantenimento nei LNH non-follicolari:** utilizzo non rimborsabile SSN.

#### ▪ LEUCEMIA LINFATICA CRONICA

##### Rituximab

##### Indicazioni operative Commissione REL- Leucemia Linfatica Cronica (LLC)

- Sempre in prima linea in associazione a chemioterapia (tranne pazienti con del17 e/o mutazioni p53)
- Sempre in seconda linea, se non già pretrattati (tranne nei casi che abbiano avuto una risposta superiore a 24 mesi)
- Non come mantenimento

#### ▪ MIELOMA MULTIPLO

Il Mieloma Multiplo è una neoplasia ematologica che, malgrado la terapia ad alte dosi con l'autotrapianto, i nuovi farmaci biologici appartenenti alla classe degli immunomodulatori (IMiDs: Talidomide e Lenalidomide), e gli inibitori del proteasoma (Bortezomib), rimane tuttora inguaribile.

Tutti i pazienti sono quindi destinati a recidivare, entrando prima o poi in una fase di refrattarietà nella quale le possibilità di cura sono estremamente limitate e l'aspettativa di vita ridotta. La strategia terapeutica deve utilizzare al meglio tutti i farmaci che nel corso degli ultimi 10 anni si sono dimostrati efficaci in questa patologia.

##### Trattamento del mieloma multiplo in prima linea

###### ➤ pazienti < 65 anni e candidabili a trapianto autologo:

- Bortezomid, Talidomide, Desametasone (VTD)

###### ➤ pazienti $\geq$ 65 anni o non candidabili a trapianto:

- Bortezomib + Melphalan +Prednisone (VMP)

Serie Ordinaria n. 38 - Martedì 18 settembre 2012

- Melphalan + Prednisone + Talidomide (MPT)
- Bendamustina + Prednisone

Trattamento del mieloma multiplo in seconda linea

- 1) Bortezomib +Desametasone oppure Lenalidomide +Desametasone
- 2) Talidomide + Desametasone (in pazienti ricaduti dopo precedente trattamento con Velcade o Lenalidomide )

**NOTA CONCLUSIVA**

*L'utilizzo di farmaci non in accordo con quanto previsto dalle indicazioni riportate dalla scheda tecnica (utilizzo "off label"), non sono a carico dei SSN e SSR e, quindi, non rendicontabili in File F, e come tali da utilizzarsi sotto la diretta responsabilità del prescrittore ai sensi della normativa nazionale vigente (articolo 1 comma 796 lettera z, e s.m.i). Si consiglia che tali regimi vengano utilizzati all'interno di studi clinici controllati, nel rispetto della vigente normativa che regola la sperimentazione clinica.*