

Basi scientifiche
per la definizione di *linee-guida*
in ambito clinico
per i **Tumori del Polmone**

Marzo 2007

PREFAZIONE

Le “Basi Scientifiche per la definizione di linee-guida in ambito clinico per i Tumori del Polmone” rappresentano un ulteriore risultato dell’iniziativa sorta nell’ambito dei Progetti Strategici Oncologia del CNR-MIUR, ormai purtroppo giunti a conclusione e non più rinnovati nonostante gli importanti risultati raggiunti in termini di prodotti scientifici ed il ruolo svolto sia nel coordinamento tra i diversi gruppi nazionali che nell’interazione tra ricercatori di base e clinici che operano nel settore dell’oncologia.

Anche per quest’opera, l’obiettivo degli estensori è stato non quello di formulare vere e proprie linee-guida, bensì di raccogliere le più importanti ed aggiornate evidenze scientifiche, utilizzabili quale base per la loro formulazione.

Il carcinoma polmonare rappresenta un argomento di grande rilievo ed attualità in seno alla comunità scientifica e clinica, considerate l’incidenza e la mortalità nella popolazione italiana e mondiale. Per questo motivo, abbiamo ritenuto doveroso produrre questa monografia che rappresenta un aggiornamento della precedente edizione pubblicata nel 1996, e costituisce un arricchimento per le tematiche affrontate.

Il documento, che si articola in vari capitoli dall’epidemiologia e prevenzione, alla diagnostica molecolare e strumentale, classificazione anatomo-patologica, caratterizzazione bio-molecolare e agli approcci terapeutici chirurgici, medici e radioterapici fino alle terapie palliative è stato esteso da esperti interdisciplinari ed approvato da un Gruppo di Consenso composto da membri afferenti ai più importanti Enti nazionali, Università, Istituti di Ricovero e Cura a Carattere Scientifico e Ospedali.

Certi che anche questa opera potrà essere materiale di utile consultazione da parte non solo dei ricercatori e degli specialisti, ma anche dei medici di medicina generale e degli operatori sanitari e potrà riscuotere lo stesso successo di quello suscitato dalle opere precedenti sugli altri tumori solidi, sentiamo il dovere di esprimere la nostra gratitudine a tutti gli esperti coinvolti nei Gruppi di Studio e di Consenso per l'impegno e l'essenziale contributo prestato.



Dott. Ugo Pastorino
Coordinatore
dell'Iniziativa



Prof.ssa Rosella Silvestrini
Coordinatore
Progetti Strategici Oncologia
CNR-MIUR

Basi scientifiche per la definizione di *linee-guida*
in ambito clinico per i **Tumori del Polmone**

Coordinatori

Ugo PASTORINO, Milano
Rosella SILVESTRINI, Milano

Gruppo di Studio

Mattia BARBARESCHI, Trento
Massimo BELLOMI, Milano
Paolo BIDOLI, Milano
Piero BORASIO, Orbassano (TO)
Daniele CALISTRI, Forlì
Lucio CRINO', Perugia
Paolo CROSIGNANI, Milano
Franco DE CONNO, Milano
Filippo DE MARINIS, Roma
Cesare FAVA, Torino
Ferruccio FAZIO, Milano
Roberta FRANCESCHINI, Venezia
Massimo GION, Venezia
Vito LORUSSO, Bari
Antonio MARCHETTI, Chieti
Alfonso MARCHIANO', Milano
Roberto ORECCHIA, Milano
Giuseppe PELOSI, Milano
Umberto RICARDI, Torino
Rocco SACCO, Chieti
Wainer ZOLI, Forlì
Piergiorgio ZUCCARO, Roma

Gruppo di Consenso

Edoardo	ARCURI , Roma
Franco	BERRINO , Milano
Generoso	BEVILACQUA , Pisa
Antonino	CARBONE , Milano
Franco	CASAMASSIMA , Firenze
Cesare	GRIDELLI , Avellino
Maurizio	MARANGOLO , Ravenna
Massimo	MARTELLI , Roma
Giovacchino	PEDICELLI , Roma
Silvana	PILOTTI , Milano
Patrizia	RUSSO , Genova
Francesco	SARTORI , Padova
Vito	VITALE , Genova

Si ringraziano le dott.sse Paola **Persici** e Luna **Boschetti** per l'importante contributo scientifico, editoriale ed organizzativo.

Hanno inoltre collaborato all'elaborazione del documento i dottori:

E. Bria, G. Catalano, P. Contiero, C. Landoni, C. Mantovani, L. Mastrobattista, P. Nespoli, E. Pizzi, C. Rampinelli, S. Rossi, L. Saita, A. Sonzogni, R. Spoletini, G. Tagliabue, B. Tedesco e P. Ulivi

Questo testo sarà inserito nel sito www.progettooncologia.cnr.it, realizzato dai "Servizi Tecnologici" dell'Istituto di Informatica e Telematica del CNR (<http://www.iit.cnr.it/>), che già raccoglie i testi precedenti di questa collana

INDICE

1.0	Epidemiologia e prevenzione	11
1.1	Epidemiologia	11
1.2	Prevenzione	27
2.0	Diagnostica per immagini	47
2.1	Diagnosi precoce	47
2.2	Stadiazione radiologica	51
2.3	Tomografia ad emissione positronica (PET)	57
3.0	Anatomia patologica e laboratorio	69
3.1	Anatomia patologica	69
3.2	Laboratorio	92
4.0	Caratterizzazione biologica	106
	Biologia molecolare e cellulare	
4.1	Indicatori per la diagnosi precoce di neoplasia	108
4.2	Indicatori prognostici	109
4.3	Indicatori di risposta al trattamento farmacologico	116
5.0	Chirurgia	129
5.1	Diagnosi e stadiazione chirurgica	131
5.2	Terapia chirurgica stadio I-II	134
5.3	Terapia chirurgica stadio III-IV	144
6.0	Radioterapia	152
6.1	Radioterapia tradizionale	152
6.2	Ipfrazionamento e tecniche innovative	164
7.0	Terapia medica	181
7.1	Carcinoma Non a Piccole Cellule	181
7.2	Carcinoma a Piccole Cellule	205

8.0	<i>Follow-up</i>	221
8.1	Linee guida per il <i>follow-up</i> del carcinoma polmonare	222
8.2	<i>Follow-up</i> delle complicanze correlate con la terapia chirurgica	223
8.3	Recidiva del tumore polmonare primitivo e sviluppo di nuovi tumori polmonari primitivi	225
8.4	Terapia curativa per una recidiva e/o per un nuovo tumore primitivo	226
8.5	Intensità nel programma di <i>follow-up</i>	227
8.6	Tecniche di <i>follow-up</i> alternative	229
8.7	Conclusioni	230
9.0	Terapie palliative	237
9.1	Il controllo del dolore	238
9.2	La dispnea	241
9.3	Il rantolo terminale	243
9.4	Radioterapia palliativa nel carcinoma polmonare	243
10.0	Direzioni future	248
10.1	Aspetti anatomo-patologici: evoluzione di un paradigma	248
10.2	Caratterizzazione biomolecolare	253
10.3	Diagnostica per immagine	255
10.4	Nuove strategie terapeutiche	259

1.0 EPIDEMIOLOGIA E PREVENZIONE

1.1 Epidemiologia

Epidemiologia descrittiva

I carcinomi del polmone costituiscono la più importante causa di morte e di invalidità in tutto il mondo per patologia neoplastica, nel sesso maschile. Rari fino agli inizi del 20° secolo, sono andati rapidamente incrementando con un andamento esponenziale fino ad un tasso attuale d'incidenza di 80-100 nuovi casi per anno su 100.000 abitanti che rappresenta il 12-15% fra tutte le neoplasie diagnosticate annualmente nei paesi sviluppati (1-4). Recenti dati epidemiologici prevedono per il 2006 che i carcinomi del polmone colpiranno negli Stati Uniti 174.470 nuovi individui (13% degli uomini e 12% delle donne), con un numero stimato di morti di 162.460 (31% degli uomini e 26% delle donne) (2). In Italia, il numero di nuovi casi previsti per il 2006 è pari a 33.000 (5). Tali dati sottolineano l'estrema importanza sociale di questa malattia.

I più alti tassi d'incidenza dei carcinomi del polmone sono stati registrati nelle popolazioni afro-americane degli Stati Uniti e fra i Maori della Nuova Zelanda (oltre 100 casi/100.000 abitanti/anno), seguiti da alcuni paesi del Nord Europa, come Regno Unito, Olanda, Danimarca e Canada; i più bassi tassi di incidenza sono riportati in Africa e in India, con meno di 3 nuovi casi/100.000 abitanti/anno (6).

In Italia, i tumori polmonari rappresentano la patologia oncologica più frequente nella popolazione di sesso maschile; il numero di nuovi casi stimati per l'anno 2005 è di 25.791 nei maschi e di 6.939 nelle donne ed il numero di decessi, rispettivamente di 21.667 e 5.624. Ciò classifica questo tumore come di gran lunga il più importante tra tutti i tumori del sesso maschile:

“I tumori in Italia” www.tumori.net/it/stime.php?page=polmone_inc e www.tumori.net/it/stime.php?page=polmone_mort, accesso attivato il 28 marzo 2006.

La probabilità di ammalarsi di questo tumore nella classe d'età compresa tra 0 e 74 anni è dell'8.3% nei maschi e dell'1.3% nelle femmine (rischio cumulativo).

L'epidemiologia dei carcinomi polmonari è strettamente legata alla diffusione di quello che ne costituisce il principale fattore di rischio

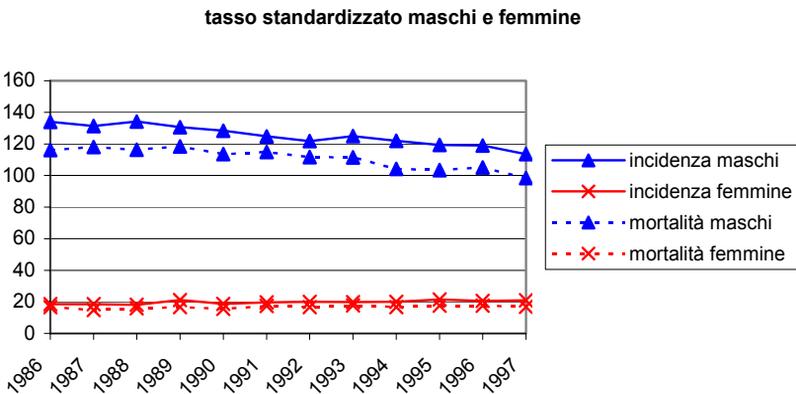
ovvero il fumo di tabacco: l'elevata incidenza registrata attualmente anche nelle donne in paesi come Stati Uniti, Canada, Danimarca e Regno Unito, dove modificazioni comportamentali hanno portato ad una drammatica diffusione del consumo di tabacco nelle ultime tre decadi, riflette questa stretta associazione causale (6,7).

L'abitudine al fumo è ritenuta una delle conseguenze del primo conflitto mondiale; infatti, tra il 1915 ed il 1918 un'intera generazione di giovani maschi iniziò a fumare. L'abitudine al fumo di tabacco si è diffusa rapidamente nella popolazione di sesso maschile sino ad arrivare, intorno agli anni '50, ad una proporzione di fumatori di circa il 70% (8). Solo all'inizio degli anni '80 la percentuale di fumatori ha fatto registrare una diminuzione, per stabilizzarsi intorno al 30-35% negli anni 2001-2002 (9,10). La diffusione del fumo di sigaretta determina, in Italia come in molti altri paesi occidentali, un brusco aumento dell'incidenza e della mortalità per tumore del polmone, che passa dal rappresentare una rarità anatomo-patologica, al tumore più frequente nel sesso maschile (11,12,13). Solo negli anni '60, sono pubblicati gli studi pionieristici di Doll, che mettono in relazione il tumore del polmone con il fumo di sigaretta (7,14,15). Fu un'evidenza difficile da accettare e suscitò molte polemiche all'interno della comunità scientifica. A poco a poco, i dati divennero via via più coerenti e numerosi ed il fumo di sigaretta fu concordemente riconosciuto come causa della neoplasia polmonare. Queste polemiche e l'enfasi strumentale data a piccole incoerenze dei dati da parte delle multinazionali del tabacco, fecero sì che solo agli inizi degli anni '80 iniziassero le prime vigorose campagne di informazione sui danni causati dal fumo. Lo scopo era quello di scoraggiare i giovani dall'iniziare e di spingere i fumatori a smettere. A seguito delle campagne di sensibilizzazione tendenti ad abbattere il consumo di tabacco, in paesi quali Regno Unito, Finlandia, Belgio, Olanda ed Australia prima e successivamente in Italia, Stati Uniti, Nuova Zelanda, Canada, Germania e Svezia si è constatata una significativa riduzione globale della mortalità per malattia nei soggetti maschi tra i 55 ed i 74 anni, in larga parte attribuibile ad una contrazione dell'incidenza (16-18).

In particolare, in Italia, come conseguenza, la percentuale di maschi fumatori si è ridotta al 30% nel 2000, con una percentuale di ex fumatori pari al 22% nella popolazione maschile. L'avvicinarsi di generazioni con una prevalenza di fumatori inferiore è ben leggibile nell'analisi delle tendenze temporali dei Registri Tumori (RT) italiani (19).

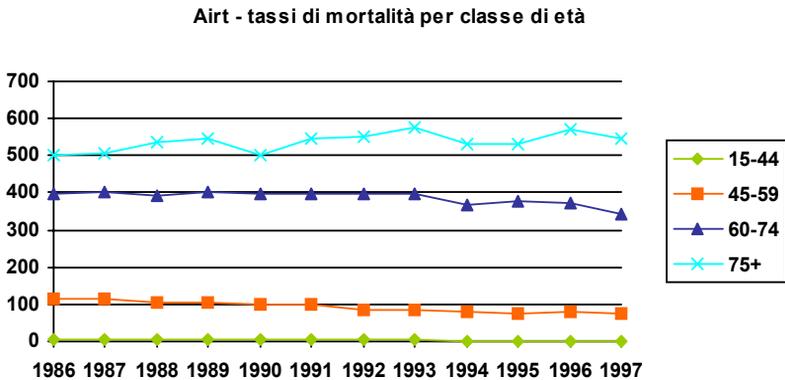
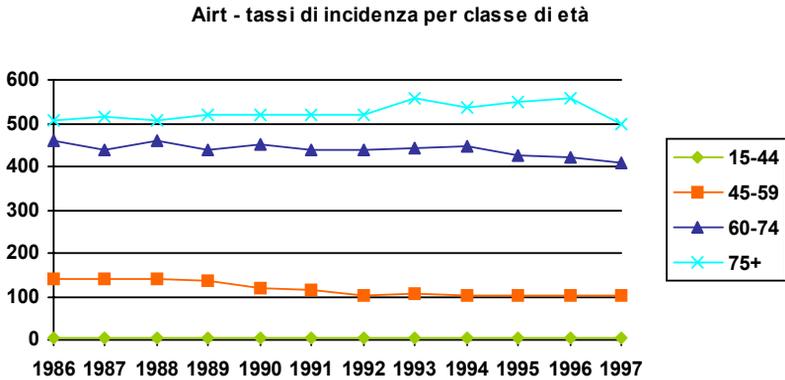
A partire dal 1989 si assiste, nel sesso maschile, ad una progressiva diminuzione dell'incidenza e della mortalità per tumore del polmone, con un decremento del 1.4% ogni anno (L.C. 95%, 1.7 - 1.1) (Fig. 1).

Figura 1 Tendenze temporali del tumore del polmone



Questa diminuzione è a carico delle fasce di età più giovani (Fig. 2), in cui maggiore è stata la cessazione dell'abitudine al fumo. Nella classe di età più avanzata invece, sembra permanere una tendenza all'aumento. Si ritiene che questa sia la conseguenza, specie per le generazioni più anziane, della dipendenza da nicotina, anche incentivata dai produttori di sigarette con l'aggiunta di opportune sostanze.

Figura 2 Tumore del polmone: tendenze nel sesso maschile per fasce di età

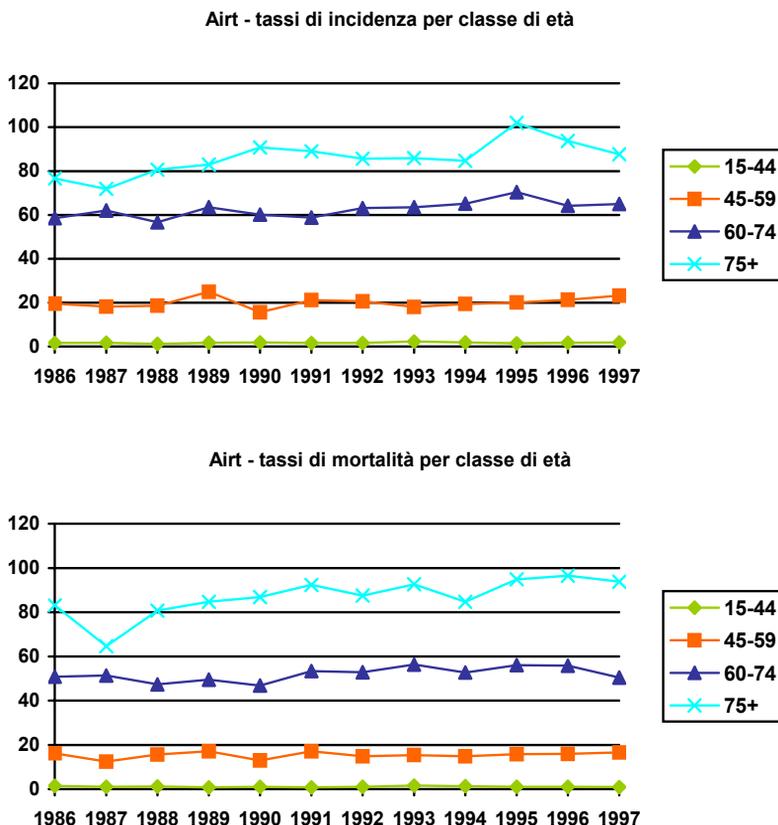


Cosa ci attendiamo per il futuro? Poiché la proporzione di fumatori non sembra più ridursi, anche la diminuzione di incidenza e mortalità si arresteranno nel corso dei prossimi 10 anni. A meno che non si riesca a diminuire in modo considerevole la proporzione dei giovani che iniziano a fumare, il polmone rimarrà una delle sedi più frequenti di tumore nella popolazione di sesso maschile.

Attorno agli anni '50, meno del 10% delle donne fumava (9). Questa percentuale è andata aumentando sino a raggiungere il 26% nel 1990 per poi calare di poco successivamente (24% nel 2001). L'aumento del

numero di donne fumatrici è riflesso nei dati dei RT Italiani (19), che riportano un aumento annuale del 1.2% (L.C. 95%, 0.4 – 1.9) (Figg. 1 e 3). Essendo l'abitudine al fumo nel sesso femminile un fenomeno relativamente recente, solo un 9% delle donne si dichiara ex fumatrice (10). Anche per il sesso femminile, le previsioni non sono rosee. Ci attendiamo infatti, che l'incidenza e la mortalità per questo tumore continuino ad aumentare nei prossimi anni.

Figura 3 Tumore del polmone: tendenze nel sesso femminile per fasce di età



Globalmente, la sopravvivenza per questo tumore non è elevata. Le casistiche di popolazione dei Registri Tumori italiani stimano una sopravvivenza, corretta per la mortalità generale, a 5 anni del 11% (20). Negli ultimi anni, non vi sono stati miglioramenti importanti della sopravvivenza. E' anche possibile che parte dei pazienti lungo-sopravvissuti siano in realtà portatori di neoplasie polmonari a lenta o senza evoluzione, riscontrate in seguito ad accertamenti per altri motivi e che non si sarebbero mai manifestate clinicamente.

Fattori etiologici

Fumo di tabacco

Fumo attivo

La proporzione dei fumatori nella popolazione è stimata attorno al 29%, di cui 34% nei maschi e 23% nelle femmine (9). Sulla base dei dati delle vendite di tabacco, questa percentuale appare però sottostimata del 25-35%. Mentre nelle generazioni più anziane (> 50 anni) la proporzione di maschi fumatori è in diminuzione (dal 65% attorno agli anni '60 all'attuale 29%, probabilmente sottostimato), tra i giovani la percentuale di fumatori non sembra più diminuire ed almeno un ragazzo su quattro, di età attorno a 20 anni, fuma. Nelle donne, la percentuale delle fumatrici, in crescita a partire dal 1960, si è oggi assestata attorno al 23%. In confronto con altri paesi europei, l'Italia è ancora un paese di fumatori.

Il rischio di tumore dipende sia dal numero di sigarette fumate al giorno, sia dall'età di inizio, sia dalla durata dell'abitudine al fumo. I tre fattori, anche se sono molto correlati tra di loro (chi inizia prima fumerà comunque più a lungo) sono indipendenti: a parità di sigarette fumate rischia di più chi inizia prima e a parità di consumo giornaliero rischia di più chi fuma più a lungo. Chi inizia prima ha inoltre, un'aumentata probabilità di contrarre dipendenza dalla nicotina e quindi, di riuscire con maggior difficoltà a smettere di fumare.

La Tabella 1 mostra le probabilità di ammalarsi per differenti categorie di fumatori. La differenza di rischio tra uomini e donne è interamente attribuibile alla maggiore età di inizio nel sesso femminile.

Tabella 1 Probabilità di ammalarsi per diverse categorie di fumatori: rischio cumulativo (%), tra 0 e 75 anni condizionato dal non essere deceduti prima per altra causa (16)

	Uomini	Donne (*)
Non fumatori	0.4	0.4
Ex-fumatori	5.5	2.6
Fumatori	15.9	9.5
5-14 sigarette/die	12.8	7.7
15-24 sigarette/die	16.7	10.4
Più di 25/die	24.4	18.5

(*) le donne presentano rischi inferiori perché hanno iniziato a fumare più tardi

Nella Tabella 2 è riportato il rischio in funzione della età di inizio (21) ed in Tabella 3 in funzione della durata. (22)

Tabella 2 Età di inizio e rischio di tumore polmonare (21)

Età di inizio	Rischio relativo di decesso per neoplasia polmonare
>25	3.21
20-24	9.72
15-19	12.81
<15	15.10
Non fumatori	1

Tabella 3 Durata del fumo e rischio di tumore polmonare (22)

Durata del fumo (anni)	Rischio relativo di decesso per neoplasia polmonare
1-9	1.13
10-19	6.45
> 20	8.66
Non fumatori	1

La cessazione del fumo è l'unico provvedimento efficace per modificare il rischio di tumore nei fumatori. Rispetto a chi continua a fumare, il rischio si riduce via via che aumenta il tempo dalla cessazione. La Tabella 4, tratta da Peto et al. (16), riporta l'andamento del rischio in funzione degli anni dalla cessazione. In chi smette di fumare, il rischio si "congela" rispetto a chi continua e non ritorna mai quello dei non fumatori ed è comunque inversamente proporzionale all'età in cui si è verificata tale cessazione (16). Questo dato ha trovato conferme sperimentali nella dimostrazione di alterazioni genetiche persistenti nell'epitelio bronchiale di ex-fumatori da molti anni, in assenza di alterazioni morfologiche a livello cellulare. Il maggior vantaggio in termini di salute dalla cessazione del fumo si ha invece per le malattie cardiovascolari, in cui esiste un sostanziale abbassamento del rischio in tempi brevi (entro 5 anni dalla cessazione).

Tabella 4 Rischio di tumore polmonare in chi smette di fumare rispetto ai fumatori (16)

Fumo di tabacco	Rischio relativo	
	Maschi	Femmine
Fumatori attuali	1.00	1.00
Anni dalla cessazione		
<10	0.66	0.69
10-19	0.44	0.21
20-29	0.20	0.05
>30	0.10	
Non fumatori	0.03	0.05

Il fumo contiene una pletora di oltre 2000 differenti sostanze tossiche, mutagene e promuoventi, capaci di indurre alterazioni geno-fenotipiche non casuali sulle cellule dell'epitelio bronchiale ed alveolare, sia sincrone che metacrone (cosiddetta cancerizzazione di campo) che si traducono in incontrollata crescita cellulare, alterata differenziazione ed acquisizione di proprietà invasive che possono portare allo sviluppo dei carcinomi del polmone (23,24). Non ha alcuna efficacia il passaggio alle sigarette leggere dopo aver fumato sigarette pesanti (25).

Una volta superate le prime fasi del processo di cancerogenesi, il passare a sigarette *leggere* continua comunque a fornire i necessari stimoli per la prosecuzione del processo. Inoltre, si deve tenere in considerazione che il fumatore che ha contratto dipendenza da nicotina con l'uso delle sigarette *pesanti*, tende a procurarsi la stessa dose di nicotina aumentando la profondità della inalazione, fumando più sigarette in breve tempo ed ostruendo con le dita i fori del filtro, fatti allo scopo di miscelare l'aria ambiente con il fumo proveniente dalla combustione del tabacco. In tal modo, però, viene a perdere il "vantaggio" di essere passato all'uso di sigarette forse meno pericolose. Infine, particolare attenzione deve essere rivolta alla scelta delle sigarette *leggere*, poiché le macchine "fumatrici" impiegate per classificare il fumo di sigaretta operano in modo completamente diverso rispetto alle modalità di fumo della popolazione (Osservatorio sul Tabacco, n 8, Settembre 2000 www.istitutotumori.mi.it/int/Osserv_tabacco/elenco.asp, accesso attivato il 28 marzo 2006).

Fumo passivo

Per esposizione a fumo passivo (FP) si intende l'esposizione secondaria al fumo di tabacco, derivante dall'inalazione del fumo *principale* espirato dal fumatore e dal fumo *laterale* rilasciato dalla sigaretta in combustione e diluito nell'aria ambiente.

Questa miscela contiene molti composti cancerogeni (26) e l'esposizione dei non fumatori avviene sia in ambito familiare se il coniuge fuma, che in ambito lavorativo per inalazione del fumo dei colleghi. All'esposizione a FP è stato associato un rischio di tumore polmonare tra il 20% ed il 30% per esposizione domestica, mentre all'esposizione in ambito lavorativo sono associati rischi tra il 16% ed il 19%. L'evidenza è sufficiente per classificare il FP come cancerogeno per l'uomo (26). Anche se i rischi sono modesti rispetto al fumo attivo, il FP rappresenta comunque un notevole problema per la salute della popolazione per il gran numero di persone esposte. E' per questo che il Ministro della Salute ha recentemente vietato il fumo in tutti i locali comunque accessibili al pubblico ed in tutti gli ambienti di lavoro.

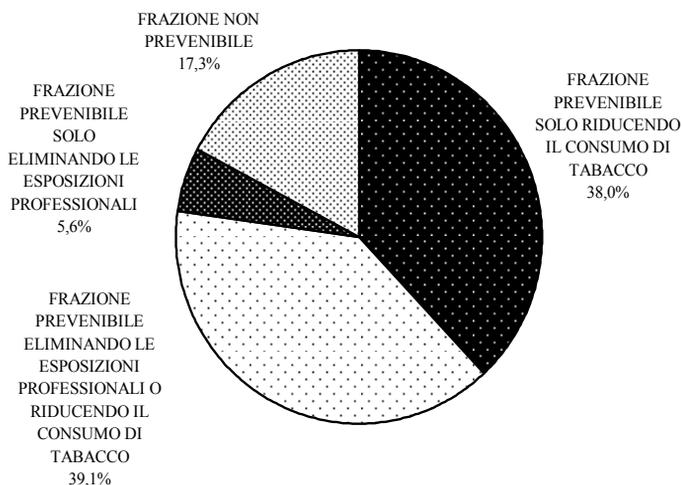
L'eliminazione del fumo passivo dagli ambienti di lavoro è anche importante perché, dopo alcuni anni, il rischio negli ex-esposti diviene molto più basso, mentre permane elevato, anche del 50%, se perdura l'esposizione (27). L'Agenzia Internazionale per la Ricerca sul Cancro (IARC) ha inoltre dedicato una monografia al fumo di tabacco (28).

Esposizioni professionali

Nelle aree industrializzate, la frazione di tumori polmonari attribuibile alle esposizioni professionali può essere elevata.

Uno studio di popolazione realizzato anni or sono nell'area di Saronno (VA) (29), ha stimato intorno al 40% la frazione di tumori polmonari attribuibile alle esposizioni professionali. Di questi, quasi la totalità sarebbe anche stata prevenibile eliminando il consumo di tabacco (Fig. 4).

Figura 4 Proporzioni di tumori polmonari attribuibili alle esposizioni professionali in un'area industrializzata del nord Italia



La Tabella 5 riporta i risultati della revisione della letteratura occupazionale realizzata nell'ambito del progetto OCCAM dall'Istituto Nazionale Tumori di Milano per conto dell'ISPESL.

I dettagli del progetto ed i riferimenti bibliografici in esteso sono reperibili in Internet (www.occam.it) dove sono riportati anche il disegno ed i risultati del progetto. Anche se i casi diagnosticati oggi sono attribuibili alle esposizioni di due decenni fa, il loro riconoscimento

è un obbligo morale oltre che di legge e la loro individuazione e la ricostruzione anamnestica dell'attività lavorativa possono costituire uno strumento per indagare se le esposizioni passate siano ancora attuali. E' stato più volte affermato che non esiste soglia per i cancerogeni ed il perdurare di esposizioni a sostanze certamente o probabilmente cancerogene, anche se quantitativamente inferiori, costituisce un rischio per la salute. In Tabella sono indicati i settori produttivi a rischio, anziché le esposizioni ritenute come certamente o probabilmente cancerogene da organismi scientifici (ad esempio, IARC), in quanto in anamnesi è certamente più semplice ricostruire il settore produttivo rispetto alle esposizioni che il soggetto ha subito. Questa tabella può venire utilmente usata per il riconoscimento da parte dei medici curanti e dei servizi territoriali dei casi di tumore polmonare di possibile origine professionale.

Tabella 5 Settori di attività economica per i quali esiste evidenza nella letteratura scientifica di rischio professionale per carcinoma polmonare

Siderurgia	Koskela 1976 SMR 2.70(M) (fonderie di ferro) Gibson 1977 RR 2.50(M) (fonderie di acciaio) Decoufle 1979b RR 1.3(M) (fonderie di ferro) Andjelkovich 1990-92-94 RR 1.3 Hansen 1991 RR 1.4 Rotimi 1993 RR 1.2 Sorahan 1994 SMR 1.46(M) (fonderie di acciaio) Blot 1983 OR 2.2(M) Grimsrud 1998 OR 2.9 Moulin 2000 OR 1.45//2.47 (IAP e silice)	
Prodotti per edilizia	Magnani 1998 AR 67.5(M), 51.3(F) (produzione di cemento-amianto) Berry 2000 RR 3.0 (amianto)	
Costruzioni Elettriche	Robinson 1999 PMR 1.17	
Metalmecaniche	Hansen 1996 SIR 1.38//1.61//1.69 Danielsen 1993 SIR 2.50(M) (saldatori) Firth 1993 SMR 2.18(M) (operatori di macchine utensili) Firth 1993 SMR 1.40(M) (saldatori) Acquavella 1993 SMR 1.8 (polveri metalliche, oli da taglio) Xu 1996 SPMR 1.37 Firth 1999 SMR 1.25//1.54//1.74(M) Delzell 1994 SMR 1.26(F) Lagorio 1995 Limonato 1991a SMR 1.34 Moulin 1993 SMR 1.24//1.59	Moulin 1997 RR 1.38 Jockel 1998 OR 2.01//2.37 Droste 1999 OR 1.6(M) (saldatori) Jahn 1999 OR 2.2(F) Seniori Costantini 2000 SMR 1.23 (materiale rotabile)

Alimentari	Johnson 1986 SMR 4.56//4.02//1.95 (F) Reif 1989 OR 1.30 Coggon 1993 SMR 1.82 (cuochi) Kjaerheim 1994 SIR 2.3 (camerieri) Kjaerheim 1993 SIR 2.0 (camerieri) Notani 1993 OR 4.48 (cuochi) Johnson 1994 SMR 1.6(F) Coggon 1995 SMR 1.01 (macellai)	Lagorio 1995 (preparatori di carni) Jahn 1999 OR 2.7(F) (proprietari di ristoranti) Jahn 1999 OR 2.6(F) (camerieri) Jahn 1999 OR 2.6(F) (camerieri) Boffetta 2000 RR 1.4 (macellai) Carpenter 1999 PRR 1.38(F) (personale dei bar) Matos 2000 OR 5.2 (prod. di bevande alcolicoche)
Tessili	Guralnick 1963 SMR 1.92 Williams 1977 OR 2.6(M) Buiatti 1979 RR 2.0(M), 4.8(F) Paci 1987 OR 1.52 Notani 1993 OR 1.99 Coggon 1986a Kuzmickiene 2002 SIR 1,26(M)	
Cuoio e calzature	Kennaway 1947 SMR 1.41 Menck 1976 SMR 2.33 (calzolai) Costantini AS 1989 SMR 1.31 Walker 1993 SMR 1.47 Iaia 2002 SMR 145,19	
Legno	Milham 1974 SMR 1.08 Esping 1980 RR 4.1 Kawachi 1989 OR 1.27(M) (carpentieri) Kawachi 1989 OR 1.76(M) (addetti alle segherie) Notani 1993 OR 2.88 Lagorio 1995 Robinson 1996 PCMR 1.07 Stellman 1998 RR 1.17(M) Jahn 1999 OR 1.9(F) Matos 2000 OR 4.8 Langseth 2000 SIR 1.5	
Carta	Siematycki 1986 OR 2.0 Jappinen 1987 SIR 1.97(M) (cartiere) Jappinen 1987 SIR 2.22//5.22(M) (macinazione) Jappinen 1991 SIR 3.0(M) (esposizione a composti organici clorurati) Menck 1976 SMR 1.71 Torén 1989 OR 1.6 Torén 1991 OR 2.1 (manutentori) Milham 1984 PMR 1.34 Solet 1989 PMR 1.51//1.97 Szadkowska-Stanczyk 1998 SMR 1.22 Jahn 1999 OR 1.9(F) Langseth 2000 SIR 1.5	
Stampe	Svensson 1990 RR 1.8 Jahn 1999 OR 1.9(F)	
Gomma	Gustavsson 1984 SMR 2.4 Wang HW 1984 SMR 2.73(M+F) (miscelazione) Sorahan 1989 SMR 1.31//1.64(M) Delzell 1985 SMR 1.5 Weiland 1996 SMR 1.30 Weiland 1998 SMR 1.31//1.62 Mundt 1999 SMR 1.40(F) Straif 2000a RR 1.3//2.0 (esposizione ad amianto)	

Edilizia	<p>Keller 1993 OR 1.18 Firth 1993 SMR 1.25(M) (muratori carpentieri) Robinson 1995 PMR 1.14 Robinson 1996 PMR 1.07(M) Sun 1997 PMR 1.55 Engholm 1995 SMR 1.42//1.70 Dong 1995 PMR 1.34 Carpenter 1999 PRR 2.69(F) Wang E 1999 PMR 1.13(M) Stern 1997 PMR 1.26//1.36//1.28(M) (manutentori) Stern 2000 PMR 1.39 (impermeabilizzatori)</p>	
Trasporti	<p>Balarajan 1988 SMR 1.47 (autisti) Balarajan 1988 SMR 1.42 (autisti di autobus) Hrubic 1992 RR 2.6 Menck 1976 SMR 3.44 (tassisti) Rafnsson 1991 SMR 1.39 (tassisti) Rafnsson 1991 SMR 2.14 (camionisti) Borgia 1994 SMR 1.23 Morton 1982 RR 1.8 Boffetta 1988 RR 1.18(M) Steenland 1990 OR 1.55//1.89 Hansen ES 1993 SMR 1.6 Guberan 1992 RR 1.6 Costa 1995 RR 1.4 Williams 1977 OR 1.52(M) (camionisti) Decoufle 1977 OR 1.8//1.1 Milne 1983 OR 3.5(M) (autisti di autobus) Milne 1983 OR 1.6(M) (camionisti) Milne 1983 OR 1.2(M) (tassisti) Milne 1983 OR 2.1(M)</p>	<p>Buiatti 1985 OR 1.8 (tassisti) Benhamou 1988 OR 1.42 (autisti) Morabia 1992 OR 1.5 Pfluger 1994 SMR 1.48 Lagorio 1995 Jakobsson 1997 RR 2.0 (camionisti) Hansen 1998 OR 1.6(M) (tassisti) Hansen 1998 OR 1.3(M) (camionisti/autisti di autobus) Hansen 1998 OR 1.4(M) (autisti) Droste 1999 OR 1.6(M) (meccanici) Bruske-Hohlfeld 1999 OR 1.44 (esposizione a scarichi diesel) Gustavsson 2000 RR 1.63//1.60//1.68 Boffetta 2001 RR 1.3 (M) (esposizione a scarichi diesel)</p>
Plastica	<p>Werner 1981 SMR 1.2 (acrilonitrile) Sorahan 1993 SMR 1.76 (F) (diisocianati) Wong 1994 SMR 1.40 (stirene) Ietri 1997 SMR 2.18 Jockel 1998 OR 3.49 Matos 2000 OR 1.9 O'Berg 1985 SMR 1.21 (fibre acriliche)</p>	
Vetro	<p>Bartoli 1998 SMR 1.23 Lynge 1986 SIR 1.8 Sankila 1990 SIR 1.30 Cordioli 1987 SMR 2.09//2.32 Milne 1983 OR 2.2(M) Wingren 1985 OR 2.0 Wingren 1987 OR 1.7 Levin 1988 OR 5.1(F) Wingren 1990 SMR 1.40 Jahn 1999 OR 2.5(F)</p>	

Trattamento metalli (galvaniche e altro)	<p>Enterline 1980 SMR 1.90 (fonderia di rame) Franchini 1983 RR 4.28 (cromatura) Beaumont 1987 SMR 1.64 (pulitura con acidi) Sorahan 1987 RR 1.49 (nichelatura e cromatura) Steenland 1989 SMR 1.36//1.50 (vapori acidi) Hayes 1989 SMR 1.39//2.01//3.21 (cromo esavalente) Blair 1980 PMR 1.06 Andersen 1996 SIR 3.0 (raffineria di nichel) Sorahan 1997 RR 2.30//2.83//3.88 (impianto di ricupero del cadmio) Rosenman 1996 PCMR 1.51(w.M); 1.34(b.M) (cromo esavalente)</p>	<p>Rosenman 1996 PCMR 1.94 w; 3.08 b (cromo esavalente, > 20 anni di esposizione) Alexander 1996 SIR 1.9 Sorahan 1998 SMR 1.57(M), 1.75(F) (cromo esavalente) Sorahan 1998 RR 2.83//1.61//4.25 (cromo esavalente) Jahn 1999 OR 2.5(F)</p>
Petrochimica	<p>Rushton 1993 SMR 1.15 Jahn 1999 OR 3.7(F)</p>	
Chimica	<p>Werner 1981 SMR 1.2 (acrilonitrile) O'Berg 1985 SMR 1.21 (acrilonitrile) Enterline 1982 SMR 2.48 (acido solforico) Englander 1988 SMR 2.0 (acido solforico, vapori) Forastiere 1987 SMR 1.69 (acido solforico) Smulevich 1988 SMR 1.39 (CVM) Wu 1989 SMR 1.15 (CVM) Hagmar 1990 SMR 1.86 (M) (CVM) Chen 1998 SMR 129,1 (verniciatori) Jahn 1999 OR 3.7 (F) Brown LM 2002 SIR 1.2 (M) (verniciatori) Brown LM 2002 SIR 1.3 (M)(laccatori) Brown LM 2002 SIR 1.5 (M) (produzione di vernici)</p>	
Ceramica	<p>Jahn 1999 OR 2.5(F)</p>	
Costruzioni Navali	<p>Puntoni 1977 (M) Kolonel 1985 RR 1.4//1.7 Sanden 1985 OR 2.3 Tola 1988 SIR 1.18 Rapiti 1992 SMR 1.71 Notani 1993 OR 2.87 Danielsen 1993 SIR 1.40(M) Moulin 1997 RR 1.30 (saldatori di cantieri navali) Kurumatani 1999 SMR 2.75//3.42 (esposti ad amianto) Puntoni 2001 SIR 108 (marinai) Rafnsson 2003 SIR 1.2//1.3//1.4 (manutenzione di navi)</p>	
Lavaggio a secco	<p>Blair 2003 SMR 1.4</p>	

Legenda:

AR: rischio assoluto; CVM: Cloruro di vinile monomero; IAP: Idrocarburi aromatici policiclici; OD: odd ratio; PMR: mortalità proporzionale; PRR: rischio proporzionale; RR: rischio relativo; SIR: rapporto standardizzato di incidenza; SMR: rapporto standardizzato di mortalità; SPMR: mortalità proporzionale standardizzata; PCMR: mortalità proporzionale per cancro

Inquinamento atmosferico

Tra gli effetti a lungo termine dell'inquinamento atmosferico vi è il tumore polmonare. I due grandi studi prospettici condotti negli USA, quello che coinvolge sei città americane (30) e quello condotto sulla coorte dell'*American Cancer Society* (31), mostrano un aumento di rischio, anche tenendo conto degli altri fattori etiologici (fumo di tabacco ed esposizioni professionali), nelle persone che hanno vissuto in città più inquinate rispetto a coloro che hanno vissuto in città meno inquinate. Recentemente, è stato proposto come principale indicatore dell'inquinamento atmosferico il PM10, la frazione del particolato totale di diametro aerodinamico inferiore ai 10 micron, capace per questo di penetrare nella parti più intime dell'albero respiratorio. Una notevole proporzione di questo inquinante è emessa dal traffico veicolare (ARPA Lombardia, comunicazione personale).

Si tratta di un inquinante che non ha avuto grandi variazioni negli ultimi anni in quanto, a fronte di una rilevante diminuzione degli inquinanti dal singolo veicolo, vi è stato un parallelo aumento dei veicoli circolanti. Nel lavoro di Dockery (30) viene riportato un rischio relativo di tumore polmonare pari a 1.37 tra città che differiscono per circa $25 \mu\text{g}/\text{m}^3$ di PM2,5. Supponendo la linearità dell'effetto, questo studio mostra che l'aumento di rischio relativo per ogni $10 \mu\text{g}/\text{m}^3$ di PM2,5 è di 1.15. Analoga stima, pari a 1.14, è fornita direttamente come rischio relativo per ogni $10 \mu\text{g}/\text{m}^3$ di PM2,5 dal lavoro di Pope (31). E' quindi possibile stimare la frazione di casi di tumore polmonare occorsi in una città attribuibile all'inquinamento atmosferico, partendo dalla media annuale di PM10. Il calcolo va eseguito rispetto ad un valore obiettivo di qualità dell'aria riferito al PM10. Ad esempio, se vogliamo stimare la frazione dei casi di tumore polmonare occorsi a causa dell'inquinamento nella città di Milano, un elemento del calcolo è il valore della media annuale di PM10, che per Milano è attorno ai $67 \mu\text{g}/\text{m}^3$. Come valore obiettivo potremmo considerare il valore di $30 \mu\text{g}/\text{m}^3$, intermedio tra il valore di 40 previsto dalla Comunità Europea per il 2005 ed il valore di 20 previsto per il 2010. Sappiamo anche che a Milano il PM2,5 è l'80% del PM10. Avremo allora che il rischio relativo è di $(67-30)/10 \times 0.8 \times (1.14-1) + 1 = 1.41$, cui corrisponde un rischio attribuibile di $(RR-1)/RR = 0.29$. Il 29% dei tumori nei residenti da lungo tempo a Milano sarebbe stato evitato se, da molto tempo, il valore di PM10 di questa città fosse stato di 30, già raggiunto nella maggioranza dell'Europa occidentale, anziché di 62. Le basi di questo calcolo sono descritte in letteratura (32).

I rischi relativi prodotti dai due studi americani sono standardizzati per fumo e sono dunque applicabili per il calcolo della frazione attribuibile. Lo studio di Dockery fornisce inoltre indicazione sull'interazione sinergica tra l'effetto dell'inquinamento e quello del fumo di sigaretta. Mentre per i non fumatori il rischio legato all'inquinamento è di 1.19, per i fumatori tale valore è di 1.32. Non fumare rappresenta quindi anche un modo di difendersi dagli effetti dell'inquinamento ed il luogo comune *io fumo perché comunque vivo in un'area inquinata*, non è giustificato, in quanto i danni delle due esposizioni si potenziano.

Radon

Il Radon (Rn) è un gas nobile radioattivo. E' incolore, inodore, chimicamente inerte e solubile in acqua. Il radon decade con una emivita di 3.82 giorni emettendo una particella α e dando origine ad una serie di prodotti di decadimento o "figli" ad emivita breve che sono i responsabili degli effetti sulla salute. Il Rn è distribuito ovunque, ma diviene di interesse sanitario solo all'interno degli ambienti confinati (*indoor*), dove può concentrarsi raggiungendo livelli che rappresentano un rischio per il carcinoma polmonare. Di solito, è il suolo a costituire la sorgente di maggior importanza, specie se fessurato in modo da consentire al gas di raggiungere gli ambienti di vita e di lavoro. Un'altra fonte importante può essere rappresentata dai materiali da costruzione, in special modo dalle rocce tufacee che, ricche in uranio, possono emettere gas radon all'interno degli edifici.

Nel 1988, lo IARC (33) ha classificato il Rn come sicuro cancerogeno per l'uomo, individuando come organo bersaglio il polmone. E' stata stimata una frazione di casi del 10% come attribuibili al Rn. Il rischio da Rn sembra essere sinergico con il fumo di sigaretta.

A fini di prevenzione è necessario valutare la concentrazione del gas negli ambienti di vita e di lavoro, specie se si tratta di locali interrati od al pianterreno. La nuova normativa (d.lgs. 241/2000) introduce la necessità di misurare, entro 24 mesi dall'inizio delle attività, il Rn (come radioattività α) in tutti i luoghi sotterranei dove si svolga attività lavorativa quali tunnel, metropolitane, grotte ed anche in tutti gli altri luoghi di lavoro in superficie che si trovino in un'area in cui vi sia una elevata probabilità di trovare elevate concentrazioni di Rn *indoor*. L'individuazione di queste aree, a norma dello stesso d.lgs., deve essere effettuata a cura delle Agenzie ambientali locali competenti per territorio (ARPA).

La concentrazione di Rn viene valutata misurando la radioattività α presente nell'aria ambiente. Le misure sono normalmente eseguite dagli operatori delle Agenzie ambientali. Una volta valutata la concentrazione del gas, se questa è superiore ai valori guida, è necessario operare la bonifica degli ambienti sia mediante l'interposizione di intercapedini con il terreno che aumentando la ventilazione.

1.2 Prevenzione

La lotta al tabagismo costituisce uno degli obiettivi principali per la tutela della salute e la prevenzione di numerose malattie.

Secondo l'OMS la mortalità e la morbilità correlate al fumo di tabacco hanno assunto dimensioni tali da poter considerare il tabagismo come una vera epidemia mondiale che può essere contrastata solo sviluppando strategie multisettoriali ed integrate. Il fenomeno del tabagismo è molto complesso sia per i risvolti economici, psicologici e sociali sia, soprattutto, per la pesante compromissione della salute e della qualità della vita dei cittadini, siano essi soggetti attivi (fumatori) o soggetti passivi (non fumatori).

L'Organizzazione Mondiale della Sanità stima che il numero delle vittime del fumo potrà raggiungere i dieci milioni nel 2030 (di cui il 70% nei paesi in via di sviluppo) se non saranno adottate efficaci misure di intervento (34).

I fumatori nel mondo sono più di un miliardo, in costante declino nelle società occidentali ed industrializzate, ma tendenzialmente in aumento nelle fasce di popolazione a basso reddito, specie nei paesi in via di sviluppo (35).

In tutto il mondo si fumano ogni giorno più di 15 mila miliardi di sigarette (36). Il paese con la proporzione maggiore di fumatori è la Repubblica Popolare Cinese; a livello mondiale ogni tre sigarette fumate una è fumata in Cina.

Negli ultimi 30 anni, in Italia si assiste ad una costante diminuzione del popolo dei fumatori, più evidente negli uomini fino al 1990, periodo in cui le donne invece hanno incrementato la loro abitudine a fumare, ma a partire da questo anno in poi i valori percentuali di prevalenza nei due sessi si sono avvicinati. Dal 1990, gli uomini fumano in media 4 sigarette in meno al giorno, da 16.3 a 13.6, mentre le donne rimangono stabili a 12 (37).

Un discorso a parte meritano i giovani. Il 28.6% dei ragazzi tra i 15 e i 24 anni hanno il vizio del fumo e nel 2006 hanno fatto registrare degli incrementi rispetto agli anni precedenti, anche se ancora le percentuali restano sotto i livelli del 2004.

L'andamento della prevalenza dei fumatori nei giovani è altalenante, fatta di incrementi e diminuzioni alternati, per cui non è ancora possibile definire in modo chiaro le dinamiche che caratterizzano questa fascia di popolazione rispetto all'abitudine al fumo.

E' quindi, su di loro che occorre agire poiché è l'investimento più significativo per prevenire prima di tutto le patologie fumo-correlate e poi i costi socio-sanitari che ne derivano (38).

Infatti, la consapevolezza degli effetti negativi del fumo in Italia è ancora sottovalutata sia nella popolazione generale che tra il personale sanitario. Resta quindi fondamentale intervenire con campagne di informazione sui danni sulla salute provocati dal fumo di tabacco e con strategie di prevenzione mirate per aiutare le persone a smettere di fumare e le nuove generazioni a non iniziare a fumare.

Il fumo è uno dei principali fattori di rischio nell'insorgenza di numerose patologie cronico-degenerative ed è causa di un aumento della mortalità per affezioni cardiovascolari, aneurisma dell'aorta e broncopneumopatie croniche ostruttive.

Rispetto alle patologie respiratorie il fumo di tabacco è il più importante fattore di rischio essendo causa di decessi per malattie polmonari quali tumore al polmone e patologie ostruttive croniche (BPCO). A livello mondiale, il carcinoma polmonare rappresenta il tumore maligno più diffuso e costituisce la prima causa di morte per cancro negli uomini.

Il fumo di tabacco comporta anche la liberazione a livello ambientale di un insieme di composti nocivi, tra cui sia cancerogeni noti sia agenti tossici ed è provato dalla letteratura scientifica internazionale il rischio considerevole per la salute dovuto all'esposizione passiva al fumo. Il fumo passivo o inalazione di fumo di tabacco ambientale (*ETS-Environmental Tobacco Smoking*) aumenta il rischio di tumore polmonare nei soggetti non fumatori (39). L'esposizione al fumo passivo è causa di un incremento del rischio anche per altre malattie respiratorie particolarmente tra i bambini.

Il fumo delle madri durante la gravidanza è causa di molteplici patologie, con gravi conseguenze per lo sviluppo neurocomportamentale del lattante; tra le conseguenze più evidenti vanno ricordate in particolare una significativa riduzione del peso alla nascita (40)

ed un eccesso di rischio di morti improvvise del lattante (41). Nei bambini, l'esposizione al fumo di tabacco ambientale aumenta la frequenza di patologie a carico dell'orecchio medio e di infezioni delle basse vie respiratorie, inoltre il fumo passivo è associato ad una piccola ma considerevole riduzione della funzionalità polmonare (42) ed al peggioramento della patologia asmatica (42-45).

Il fumo è dannoso ad ogni età, ma il rischio ad esso correlato di sviluppare una patologia (cardiovascolare, oncologica, pneumologica) è strettamente dipendente dall'età di inizio di tale abitudine e di cessazione. Infatti, per esempio, una persona che inizia a fumare a 15 anni ha una probabilità tre volte superiore di ammalarsi di tumore rispetto ad un individuo che inizi a fumare all'età di 20 anni (46, 47). Inoltre, un uomo che abbia smesso di fumare a 40 anni ha un rischio di ammalarsi di tumore al polmone solo di poco superiore a quello di un non fumatore (48).

Strategie e strumenti

La cessazione dell'abitudine al fumo rappresenta oggi la strategia più efficace per ridurre la mortalità associata al fumo di sigaretta a medio termine. Una riduzione del 50% nel numero di attuali fumatori potrebbe evitare da 20 a 30 milioni di morti premature nel primo quarto di secolo e circa 150 milioni nel secondo quarto in tutto il mondo.

Al fine di attivare in più ambiti azioni preventive rivolte ai fumatori, ai non fumatori e ai giovani è necessario lavorare in più contesti: quello sanitario, quello scolastico e anche quello lavorativo.

Sulla base di queste premesse l'Osservatorio Fumo, Alcol e Droga dell'Istituto Superiore di Sanità ha coordinato una serie di progetti multidisciplinari per sviluppare strumenti tali da facilitare il lavoro degli operatori impegnati nella lotta al tabagismo.

Contesto sanitario: Linee Guida e Carte del Rischio

I medici di base, gli specialisti, gli operatori sanitari hanno una straordinaria opportunità di ridurre il tasso di fumatori e la conseguente morbilità, mortalità, nonché i costi economici associati. Gli studi riportati in letteratura mostrano ampiamente come il consiglio del medico curante possa incrementare il numero di fumatori che compiono seri tentativi di smettere (49) anche se solo una percentuale di soggetti, intorno al 5%, riesce a mantenere stabilmente il risultato. Questo tipo di approccio ha il grande vantaggio

di poter facilmente raggiungere un grande numero di soggetti ottenendo risultati a livello di popolazione di grande rilevanza.

Dai dati dell'indagine Doxa - ISS 2006 (50) emerge che circa il 36.3% degli attuali fumatori, corrispondenti a 4.4 milioni di persone, vorrebbe abbandonare l'abitudine al fumo e dichiara di aver fatto in passato dei tentativi concreti per smettere, senza però ottenere risultati brillanti. Infatti, la maggior parte, circa il 33.5%, è riuscita a smettere solo per qualche mese, il 14.5% per qualche settimana, il 13.8% per qualche giorno. Solo il 22.5% è riuscito a smettere per qualche anno, mentre gli altri hanno semplicemente ridotto i consumi.

Pochissimi sono ricorsi ad aiuti di tipo psicologico e/o farmacologico, mentre quasi tutti, in una percentuale pari all'89.2% del campione, hanno provato ad abbandonare il vizio con la propria forza di volontà, senza alcun ausilio. Tra quelli che hanno utilizzato aiuti di tipo farmacologico, il 7.5% ha impiegato farmaci sostitutivi della nicotina.

E' proprio in quest'ottica che si colloca la funzione dei medici di base ossia suggerire ad un numero sempre maggiore di fumatori consigli utili su come poter smettere. Purtroppo, in questi ultimi tre anni, l'azione dei medici di base è stata poco incisiva benché abbiano avuto a disposizione strumenti validi per aiutare chi fosse intenzionato a smettere. Solo il 22% dei medici fornisce consigli, cioè solo un medico su cinque dedica parte del proprio tempo a spiegare i danni del fumo sulla salute, nonostante ogni anno ci siano più di 80 mila morti per malattie tabacco-correlate.

Se ogni medico, mediamente, convincesse almeno 10 individui a smettere di fumare, in un anno avremo circa 500 mila fumatori in meno.

Sensibilizzare e supportare con strumenti adeguati gli operatori socio-sanitari a fornire un aiuto alle persone per smettere di fumare rappresenta una strategia fondamentale per combattere l'epidemia del fumo e prevenire numerose malattie ad esso correlate.

Linee Guida cliniche per promuovere la cessazione dell'abitudine al fumo

Le Linee Guida sono rivolte a tutti gli operatori sanitari, che operano nell'assistenza di primo e di secondo livello. Obiettivo delle Linee Guida è quello di promuovere la cessazione dell'abitudine al fumo nella popolazione italiana. Tale obiettivo può essere raggiunto anche attraverso la realizzazione da parte dei medici, in particolare quelli

di famiglia, di interventi brevi rivolti ai propri assistiti nel corso della loro attività ambulatoriale.

Favorire la disassuefazione dal fumo, tramite il contributo dei MMG, i Centri Antifumo già operanti, l'attivazione presso le ASL o le Aziende Ospedaliere di funzioni dedicate è uno degli obiettivi prioritari indicati dal Ministero della Salute nel Piano Sanitario Nazionale 2006-2008.

Le Linee Guida cliniche per promuovere la cessazione dell'abitudine al fumo sono state pubblicate la prima volta nel 2002 ed attualmente è stata approntata la seconda edizione che costituisce un aggiornamento della precedente.

Le nuove Linee Guida sono state elaborate attraverso l'analisi di revisioni sistematiche della bibliografia sulle banche dati *Medline*, *Embase*, *Cochrane Library* dal 1990 al dicembre 2005.

Le revisioni individuate sono state sottoposte ad una valutazione della qualità metodologica e le revisioni sistematiche *Cochrane* sono risultate essere le più aggiornate, le più recenti, le più complete e metodologicamente le migliori.

Le Linee Guida sono state realizzate tenendo conto della forza delle prove di efficacia disponibili classificate secondo i livelli di evidenza, che ha portato alla formulazione del *grading* della forza delle raccomandazioni pratiche (51). Le Linee Guida cliniche sono consultabili integralmente sul sito dell'Osservatorio Fumo, Alcol e Droga all'indirizzo www.iss.it/ofad.

L'intervento clinico minimo di efficacia provata e raccomandato nelle principali Linee Guida prodotte da organismi nazionali di diversi paesi europei ed extraeuropei è quello noto con la sigla delle "5 A: *ASK, ADVISE, ASSESS, ASSIST, ARRANGE*". Tale intervento può essere realizzato spendendo anche pochi minuti nel corso di una qualunque visita medica. Si è ritenuto di proporre quest'intervento anche per i medici di famiglia italiani in quanto deputati ad organizzare gli interventi più efficaci descritti in letteratura. Interventi più intensi vanno realizzati da personale specializzato in strutture apposite (vedi *Servizi territoriali per la cessazione dal fumo di tabacco*, www.iss.it/ofad).

I punti principali delle varie fasi dell'intervento clinico minimo sono:

ASK chiedere se fuma

- 1 Domandare a tutti i soggetti che si presentano in ambulatorio se sono fumatori. L'argomento fumo deve essere affrontato con tutti, vecchi e giovani, indipendentemente dal motivo della visita.
Ai fumatori e a coloro che hanno smesso nell'ultimo anno, la domanda dovrebbe essere ripetuta ad ogni visita.
- 2 Registrare la condizione e la storia di fumatore (Si/No/Ex fumatore) attraverso questionari prestampati, cartelle computerizzate che includano questo dato oppure la condizione di fumatore può essere registrata in cartella insieme ai segni vitali (pressione arteriosa, frequenza cardiaca, peso, indici respiratori, ecc.).
Rinforzare la scelta di chi ha smesso di fumare, evidenziando i vantaggi derivanti dall'astensione dal fumo.
- 3 Chiedere quanto e da quanto tempo fumano. Utilizzare il Test di *Fageström* per valutare il grado di dipendenza dalla nicotina.

ADVISE raccomandare di smettere

- 1 Raccomandare a tutti i fumatori di smettere di fumare, fornendo un consiglio chiaro e inequivocabile a smettere. Questo intervento può essere qualificato come intervento minimo. Anche se il tempo richiesto può essere solo di 3 minuti, l'intervento è tanto più efficace, quanto maggiore è la sua durata.
- 2 Dedicare più tempo ai soggetti portatori di altri fattori di rischio oltre al fumo e con i fumatori portatori di malattia legata o aggravata dal fumo.
- 3 Fornire materiale scritto di supporto agli altri interventi (manuali, opuscoli, etc).
- 4 Valutare la presenza di malattie legate od aggravate dal fumo evidenziando gli effetti dannosi ai pazienti affetti da patologie dell'apparato respiratorio o cardiovascolare e personalizzare l'intervento sulla base di dati anamnestici e clinici.

ASSESS identificare i fumatori motivati a smettere

- 1 Accertarsi che il soggetto voglia smettere.
- 2 Se il soggetto non ha intenzione di smettere, dovrebbe esser realizzato un breve intervento volto a promuoverne la motivazione.
- 3 Se il soggetto vuole smettere, fornire subito consigli comportamentali dedicandovi il maggior tempo possibile

o compatibilmente con l'attività ambulatoriale, fissare un appuntamento entro due settimane.

ASSIST aiutare a smettere

1 Concordare con il soggetto una strategia per aiutarlo a smettere, stabilendo con lui una data per smettere che sia vicina nel tempo (possibilmente entro le due settimane).

-Insegnare a riconoscere i sintomi da astinenza nicotinic: desiderio impellente di fumare (*craving*), difficoltà a concentrarsi, sintomi di frustrazione e rabbia, insonnia, sensazione di deprivazione, aumento di peso e della stipsi.

-Spiegare che questi sintomi sono massimi nei primissimi giorni di astinenza e poi vanno attenuandosi nel tempo.

-Informare che può controllare questi sintomi con la terapia farmacologia e fornirgli alcuni pratici consigli per superare le situazioni difficili.

2 Proporre la terapia farmacologica a tutti i soggetti che fumano più di 10 sigarette al giorno o che risultino fortemente dipendenti al test di *Fageström* (punteggio di 5 o superiore).

3 Proporre a tutti i soggetti che vogliono smettere, per i quali è indicato un intervento più intenso, o che lo desiderino, la terapia cognitivo-comportamentale o il *counselling* professionale individuale.

Questi tipi di interventi vengono solitamente realizzati presso centri specializzati (ambulatori specializzati, centri anti-fumo).

I soggetti possono essere indirizzati presso centri specializzati del Servizio Sanitario Nazionale o presso altre Associazioni, purché erogino trattamenti basati sulle prove di efficacia e rispondano a requisiti minimi di organizzazione e formazione del personale come quelli organizzati dalla Lega Italiana per la Lotta contro i Tumori.

Un elenco dei centri è stato pubblicato dall'Osservatorio Fumo, Alcol e Droga dell'Istituto Superiore di Sanità e può essere richiesto al Telefono Verde contro il fumo dell'Osservatorio (800-554088) o si può consultare sul sito www.iss.it/ofad.

ARRANGE pianificare *follow-up*

1 Proporre al soggetto un incontro entro la prima settimana dalla data fissata per la cessazione, possibilmente il giorno stesso.

Un ulteriore contatto dovrebbe essere preso entro un mese e quindi, con cadenza regolare, entro l'anno successivo.

- *Durante questi contatti, molti dei quali possono essere soltanto telefonici, ci si informa della situazione e ci si complimenta per i risultati ottenuti.*
- *Verificare la compliance del paziente ai trattamenti prescritti (comportamentale e/o farmacologico).*
- *Controllare l'esistenza di situazioni che hanno posto il paziente a rischio di ricaduta e si analizzano con l'interessato.*

I soggetti che hanno ripreso a fumare andrebbero valutati per vedere se sono disponibili ad un altro tentativo.

Donne in gravidanza

- 1 Consigliare di smettere di fumare alle donne che hanno deciso di avere un figlio.
- 2 Nelle donne in gravidanza, effettuare l'intervento sia alla prima visita che nelle visite successive in fasi più avanzate della gravidanza.
- 3 Alle donne in gravidanza, offrire un intervento sociale e comportamentale più intenso degli interventi minimi di raccomandazione.
- 4 Per le donne in gravidanza la terapia farmacologia andrebbe presa in considerazione solo se la donna non riesce a smettere con gli interventi di tipo sociale e comportamentale.

Carte del Rischio per Broncopneumopatia Cronica Ostruttiva e Tumore al polmone

Un altro strumento, realizzato per supportare l'intervento degli operatori sono le Carte del Rischio per broncopneumopatia cronica ostruttiva (BPCO) e tumore al polmone utili a quantificare, sulla base delle sigarette fumate quotidianamente, il rischio di sviluppare una BPCO o un carcinoma polmonare nei successivi 10 anni di vita.

Per quanto riguarda il tumore al polmone, la carta di rischio è costituita da una serie di tabelle colorimetriche suddivise per sesso, classi d'età e abitudini al fumo (non fumatori, ex-fumatori, fumatori). Una volta scelta la classe di età, la casella colore si identifica incrociando i dati relativi alla categoria alla quale appartiene il soggetto: non-fumatore, ex-fumatore, fumatore.

La probabilità di ammalarsi di tumore polmonare è stata valutata calcolando sia il rischio assoluto, cioè la probabilità del soggetto di ammalarsi ad una data età, sia il rischio relativo, cioè quante volte

in più i fumatori e gli ex fumatori hanno la probabilità di ammalarsi rispetto ai non fumatori.

Il rischio assoluto (o cumulativo) è la probabilità di contrarre la malattia per classe d'età. Il rischio assoluto si quantifica confrontando il colore della casella corrispondente alle caratteristiche del soggetto con la legenda presente in ogni pagina. Per esempio, un soggetto di sesso maschile avrà una probabilità molto alta, $\geq 10\%$ di sviluppare un tumore polmonare entro il compimento del 75° anno se continuerà a fumare, mentre tale probabilità scenderà quanto prima egli smetterà (nella carta è riportato il rischio in funzione dell'età di cessazione).

Il rischio relativo è il rapporto tra il rischio di un soggetto esposto al fattore di rischio (in questo caso, il fumo) e quello di un soggetto dello stesso sesso e della stessa età non esposto. Nelle tabelle del rischio relativo, la condizione di fumatore ed ex-fumatore è stata incrociata rispettivamente con il numero di sigarette fumate e l'età del soggetto al momento della cessazione per individuare il rischio di contrarre il tumore al polmone.

Il rischio relativo è espresso in numero di volte. Un rischio uguale a 3 di un fumatore indica, ad esempio, che il soggetto ha un rischio triplo di ammalarsi rispetto ad un non fumatore dello stesso sesso ed età.

A livello di popolazione, ciò significa che tra la popolazione di esposti probabilmente il numero di casi sarà tre volte superiore rispetto a quelli che si verificheranno nella popolazione dei non esposti.

Le carte del rischio sono state elaborate sulla base dei risultati ottenuti da uno studio caso-controllo condotto in tre aree geografiche italiane (Torino, Veneto, Roma). La popolazione era composta complessivamente da 2.912 maschi (1.377 casi e 1.535 controlli) e da 658 femmine (256 casi e 402 controlli).

I risultati dello studio mostrano un aumento di rischio relativo nei fumatori maschi di 23.7 volte rispetto ai non fumatori, con un valore intermedio per gli ex fumatori di 11.2 volte. Il rischio aumenta all'aumentare del numero di sigarette fumate: è triplo per chi fuma meno di 5 sigarette al giorno ed è di 35.9 volte superiore per chi ne fuma più di 25 al giorno. Anche l'età di cessazione ha un ruolo determinante nel rischio, che diminuisce quanto prima si cessa di fumare (da 12.7 per chi smette a 60 anni a 5.6 per chi smette prima dei 30 anni).

Per le femmine, si osserva un aumento di rischio nelle fumatrici rispetto alle non fumatrici di 5.1 volte, con un valore intermedio per le ex fumatrici di 2.7 volte. Il rischio aumenta all'aumentare del numero di sigarette fumate: è quadruplicato per chi fuma

5-14 sigarette al giorno fino ad arrivare ad un rischio pari a 12.0 per chi ne fuma più di 25 al giorno. Le informazioni per età di cessazione in questo caso, sono molto instabili per la scarsa numerosità, ma mostrano comunque una diminuzione quanto prima si cessa di fumare: da 2.7 per chi smette a 60 anni a 2.1 per chi smette prima dei 30. Il rischio cumulativo o assoluto, cioè la probabilità di sviluppare un tumore al polmone entro i 75 anni nei maschi, è pari allo 0.6% nei non fumatori, al 6.5% negli ex fumatori e al 13.8% nei fumatori attuali. Il rischio aumenta all'aumentare del numero di sigarette fumate al giorno (da 1.8% per meno di 5 sigarette a 20.1% per più di 25 sigarette) ed è maggiore quanto maggiore è l'età in cui si è smesso di fumare (dal 3.4% per chi smette di fumare prima dei 30 anni al 10.2% per chi smette a 60).

Risultati simili si osservano per le femmine, anche se con valori assoluti di rischio minori. Infatti, il rischio di sviluppare un tumore al polmone è risultato pari allo 0.5% nelle non fumatrici, all'1.4% nelle ex fumatrici e al 2.6% nelle fumatrici attuali. Anche nel caso delle femmine si osserva un aumento del rischio assoluto all'aumentare del numero di sigarette fumate e dell'età di cessazione del fumo (dall'1.1% per chi smette prima dei 30 anni all'1.9% per chi smette a 60) (48).

Contesto scolastico

Uno degli ambiti per effettuare campagne di prevenzione ed attivare progetti a favore della salute è l'ambito scolastico.

La scuola italiana ha vissuto negli ultimi anni profonde trasformazioni giuridico-istituzionali ed organizzative e, nella prospettiva dell'autonomia, la formazione ha assunto sempre più un significato di "risorsa permanente" per la crescita ed il benessere di ogni individuo ed una delle principali condizioni dello sviluppo economico, sociale e culturale (52).

L'istruzione e la formazione possono rappresentare delle opportunità non solo di trasmissione di conoscenze, ma anche strumenti per permettere ad ogni individuo di accedere ad una cultura generale e sviluppare autonomia, capacità decisionale e creatività.

La scuola costituisce il luogo privilegiato per far sviluppare le potenzialità dei soggetti in età evolutiva, per orientarsi in modo competente ed efficace nel mondo in cui vivono. La scuola rappresenta un luogo ideale per promuovere progetti sulla salute sia per il ruolo importante che essa svolge nei processi di sviluppo che per i numerosi bambini e adolescenti che ad essa accedono.

Inoltre, utilizzando il contesto scuola è possibile avvalersi dell'esperienza degli insegnanti e delle infrastrutture già esistenti.

La didattica è vista come uno strumento di dialogo e sviluppo, ma anche un costruttore di significati, dove il soggetto riveste un ruolo attivo ed è portatore di una domanda di formazione.

Nel contesto scuola ogni insegnante si deve preoccupare di capire cosa pensa l'alunno e come arriva a convincersi di alcune cose, promuovendo la comprensione tramite la discussione e la collaborazione e preparando terreni dove potersi confrontare. Gli allievi vanno guidati non solo nell'acquisizione di nuove informazioni o conoscenze scientifiche, ma anche nella gestione di tali conoscenze e sulla riflessione delle proprie convinzioni.

Si inserisce in questa prospettiva il progetto "Gli stili di vita per la prevenzione delle tossicodipendenze" promosso dall'OssFAD in collaborazione con altre istituzioni.

Questo progetto si è posto l'obiettivo di svolgere un'attività preventiva per gli studenti delle scuole elementari, medie inferiori (ultime 2 classi) e superiori di età compresa tra i 14 ed i 19 anni utilizzando materiali didattici multimediali sull'alcol, fumo e la droga.

Il percorso didattico proposto vuol essere una guida per facilitare insegnanti e studenti a riflettere sulla tematica proposta, quale è il fumo, attraverso una ricerca "attiva" delle informazioni e di un utilizzo creativo delle conoscenze acquisite.

I materiali didattici possono essere inseriti all'interno di progetti che gli insegnanti realizzano nella propria scuola. Infatti, la possibilità di avere a disposizione materiale può facilitare l'insegnante a sviluppare la progettazione dell'intervento nelle sue diverse fasi (ideazione, attivazione, progettazione, etc.). Realizzare materiali didattici per sostenere il lavoro degli insegnanti vuol dire anche investire su di loro, quale capitale di conoscenza che rimane all'interno della scuola.

Ogni docente può decidere se adottare il materiale didattico integralmente, parzialmente o, semplicemente, utilizzarlo come strumento per elaborare un proprio programma formativo sui vari temi. Difatti, è importante trasmettere conoscenza ed informazione scientifica tenendo conto del reale contesto di vita nel quale i ragazzi sono inseriti.

Ogni scuola deve calibrare la formazione sulla reale domanda educativa dei suoi utenti e gli insegnanti devono essere messi nelle condizioni di fare questo attraverso strumenti idonei.

Per questo, dare agli insegnanti strumenti che possano gestire ed utilizzare in classe in modo autonomo rappresenta una strategia fondamentale per sviluppare interventi adeguati ai reali bisogni degli alunni.

I percorsi didattici tengono conto della *mission* della scuola ossia quella di promuovere lo sviluppo delle capacità di comprendere, criticare, dare significato alle esperienze personali affinché i soggetti possano avere una struttura culturale di base per saper prendere decisioni e progettare, in modo consapevole, la propria vita.

La scuola infatti, rappresenta un luogo di comunicazione, di ascolto, ma anche una palestra per esercitarsi a proporre e a discutere temi socio-culturali.

Questo materiale didattico si basa su un approccio educativo attivo e partecipativo dove la flessibilità dell'uso dei materiali didattici serve proprio per costruire itinerari calibrati a seconda della scuola ed essere integrati nell'attività didattica. Nei programmi didattici proposti si dà molto spazio al lavoro di gruppo quale strategia partecipativa di apprendimento.

I programmi didattici proposti sono “*Venditori di fumo*” e “*Fumotto*”. Ai ragazzi delle scuole secondarie inferiori e superiori è dedicato il *kit* “*Venditori di fumo*” che è un programma didattico multimediale, i cui materiali potranno essere utilizzati da ciascun docente come punto di partenza per elaborare un proprio programma formativo sul tema del tabagismo. Il contenuto del *kit* prevede un manuale per l'attuazione del lavoro di ricerca (Venditori di fumo - percorso multimediale interattivo); il film “*Insider*” che è la prima aperta denuncia all'industria del tabacco e alla connivenza del mondo dell'informazione e vuole essere l'elemento che stimola la discussione ed introduce gli alunni al complesso tema del tabagismo; una guida didattica alla visione del film che ne integra i contenuti e ne facilita la comprensione con una serie di documenti (*Insider* - dietro la verità); un cd-rom (“*Web in fumo*”) che contiene il manuale “*Venditori di fumo*”, la guida didattica “*Insider: dietro la verità*” ed il materiale per le ricerche riversato dai siti internet consigliati nel manuale.

Ai bambini delle scuole elementari è indirizzato il *kit* antifumo “*Fumotto*” che costituisce uno strumento, semplice e divertente, che ha lo scopo di informare e sensibilizzare i più piccoli sui danni che il tabacco provoca alla salute attraverso un linguaggio fatto prevalente di immagini.

Il *kit* è composto da un libretto con tutte le informazioni sul tabacco, una serie di adesivi colorati e un cd-rom che contiene il libretto in forma elettronica, giochi da risolvere e tante immagini da stampare. I disegni ricordano quelli, ben noti ai bambini, dei fumetti e dei cartoni animati ma lasciano trapelare chiaramente il messaggio chiave: il fumo fa male, danneggia il cuore e i polmoni e rende l'organismo vulnerabile. Particolarmente utili le proposte di lavori creativi che i bambini possono svolgere in gruppo, creando scenette o producendo locandine da affiggere nella scuola.

Al fine di facilitare la realizzazione dei progetti di prevenzione, il materiale è consultabile sul sito dell'OssFad (www.iss.it/ofad), dove è possibile scaricare il modulo di richiesta per ricevere l'intero *kit*.

Contesto lavorativo

Esistono diverse ragioni per le quali le aziende devono avviare il percorso verso il controllo del fumo nei propri luoghi di lavoro. La prima e più importante è quella di corrispondere alle leggi vigenti nel nostro Paese. Una seconda può essere quella di andare incontro alle richieste dei lavoratori non fumatori che sempre più spesso richiedono di non essere a contatto con il fumo passivo. Proteggere i non fumatori dal fumo passivo aumenta il livello generale di salute e, in definitiva, riduce le assenze per malattia.

Il fumo passivo è considerato dal punto di vista medico come un cancerogeno appartenente al Gruppo 1 della classificazione della IARC, come ad esempio l'amianto che, come noto, è stato eliminato da ogni ambiente di lavoro. Il fumo passivo è considerato in molti ambienti il più importante inquinante dell'aria interna ("*Indoor pollution*"). Il fumo (attivo o passivo) può interagire con altre sostanze tossiche cui il lavoratore è esposto nell'ambito lavorativo.

Gli effetti possono essere differenti e non tutti prevedibili, tuttavia essi sono sempre dannosi, in quanto, riducendo l'efficienza dei meccanismi di difesa delle vie respiratorie aggravano gli effetti di altre sostanze chimiche oppure interagiscono con esse a formarne di più tossiche.

Di seguito, si riportano alcuni interventi di lotta al tabagismo in ambiente lavorativo.

Tutti gli interventi proposti sono basati sulle prove di efficacia presenti nella letteratura scientifica più recente (secondo i principi della *Evidence-Based Medicine* ossia Medicina basata sulle prove di efficacia) ed individuati in base alle più recenti Linee Guida.

Ogni comunità nell'affrontare il problema del fumo, deve sviluppare azioni su tre fronti:

- favorire la cessazione del fumo da parte dei fumatori;
- prevenire l'acquisizione dell'abitudine al fumo da parte dei giovani;
- proteggere i non fumatori dall'esposizione al fumo passivo.

Pertanto, nell'affrontare il problema fumo in ambiente di lavoro si agir  per:

- promuovere il rispetto del divieto del fumo negli ambienti di lavoro per la salvaguardia della salute dei lavoratori non fumatori;
- favorire la disassuefazione dal fumo di tabacco nei lavoratori fumatori;
- cercare di ridurre il numero delle sigarette fumate al di in coloro che non vogliono o che non possono smettere, anche per mezzo di supporti farmacologici, in modo da facilitare il rispetto delle regole e, contestualmente, ridurre i danni alla salute del singolo lavoratore.

All'interno di un'Azienda che abbia deciso di dotarsi di una nuova politica sul fumo la prima cosa da fare   dotarsi di una Commissione o un gruppo di lavoro (o comunque di un responsabile) che abbia il compito specifico di definire un progetto di controllo del fumo globale e di realizzarlo, chiamando le varie figure professionali coinvolte, ad attivarsi in questo campo stimolandone l'attivit . Un gruppo di lavoro deve essere supportato sia dalla direzione sia dai lavoratori. Nel gruppo vanno inclusi fumatori, ex fumatori, persone che non hanno mai fumato. Il gruppo deve avere una missione e uno scopo molto chiari ed espliciti. L'attivit  del gruppo deve essere pubblicizzata. Il gruppo o la persona responsabile del gruppo ha un compito iniziale: redigere un progetto il pi  possibile completo (cio  che affronti tutte le problematiche) e semplice da realizzare.

Le fasi per un efficace piano d'azione sul posto di lavoro sono:

1. valutare la situazione presente;
2. stabilire una nuova politica contro il fumo passivo e sviluppare il relativo piano di attuazione;
3. comunicare la politica ai dipendenti e alla Direzione;
4. pubblicizzare e gestire il piano d'azione.

E' di fondamentale importanza la comunicazione, a tutti i dipendenti, della decisione aziendale di adottare una politica di controllo del fumo. Tale informazione   tanto pi  efficace, in termini di rispetto delle regole, quanto pi    capillare ossia deve raggiungere tutti i dipendenti, nessuno escluso, ripetuta attraverso vari canali tipo cartelli, lettera

della Direzione a tutti i dipendenti, affissioni alle bacheche aziendali, note sui bollettini aziendali ed interessante (le persone sono sempre curiose di informazioni sullo stato del proprio ambiente, per cui recepiscono meglio il messaggio se è accompagnato da informazioni sul fumo sia generali, tipo danni da fumo non frequentemente citati o benefici della cessazione dal fumo, sia locali, ad esempio riferire i risultati di indagini sull'abitudine al fumo in azienda, come suggerito nel precedente paragrafo, o in comunità vicine, o semplicemente raccontare tutte le iniziative che vengono decise in azienda a tal proposito). Ancora più incisivo è naturalmente un corso di formazione del personale a questo proposito, riguardante legislazione in materia di fumo, danni da fumo, benefici della cessazione dal fumo, possibilità ed aiuti in materia di disassuefazione dal fumo. Sarà poi l'Azienda a decidere se offrire direttamente terapie e trattamenti per la disassuefazione, appoggiandosi o ad associazioni di volontariato, oppure appoggiarsi ai servizi che le aziende sanitarie locali mettono a disposizione per smettere di fumare (centri antifumo).

Se si è scelto di creare una "Azienda senza fumo", la politica da introdurre dovrebbe comprendere anche l'assistenza ai dipendenti fumatori, offerta secondo le modalità ritenute. Tale assistenza andrà finalizzata alla disassuefazione dal fumo, ma non trascurerà anche altre modalità d'intervento quali, ad esempio, la fornitura di farmaci per evitare la sindrome da astinenza durante l'orario di lavoro (53).

Prevenzione mediante supplementi alla dieta

Vi è un generale accordo negli studi epidemiologici di tipo caso-controllo che, a parità di fumo, vi è un rischio inferiore, stimato intorno al 50% (RR=0.5), in chi consuma maggiori quantità di frutta e verdura (54). La ricerca di base ha anche possibili meccanismi, legati alle proprietà antiossidanti e di cattura dei radicali liberi. Questo ha indotto a cercare di prevenire questa neoplasia mediante somministrazione delle sostanze ritenute protettive: la vitamina A, il beta-carotene, precursore della vitamina A e la vitamina E, agli individui ad alto rischio (forti fumatori) al fine di ridurre l'incidenza e la mortalità per questo tumore. Sono state realizzate tre sperimentazioni randomizzate che hanno fornito risultati del tutto negativi (55,56,57): l'assunzione di vitamine non previene in alcun modo il cancro polmonare.

Bibliografia

1. Thun MJ, Henley SJ, Burns D, Jemal A, Shanks TG, Calle EE. Lung cancer death rates in lifelong nonsmokers. *J Natl Cancer Inst* 2006; 98:691-699
2. Jemal A, Siegel R, Ward E, Murray T, Xu J, Smigal C, Thun MJ. Cancer statistics, 2006. *CA Cancer J Clin* 2006; 56:106-130
3. Franceschi S, Bidoli E. The epidemiology of lung cancer. *Ann Oncol* 1999; 10 (Suppl 5):S3-6
4. Parker SL, Tong T, Bolden S, Wingo PA. Cancer statistics, 1997. *CA Cancer J Clin* 1997; 47:5-27
5. AIRT Working Group, Italian cancer figures-report 2006: 1. Incidence, mortality and estimates. *Epidemiol Prev* 2006; 30 (1 Suppl 2): 105-106. *English, Italian*
6. Stewart BW, Kleihues P. World cancer report. *IARC Press, Lyon* 2003; p.351
7. Doll R, Peto R, Boreham J, Sutherland I. Mortality from cancer in relation to smoking: 50 years observations on British doctors. *Br J Cancer* 2005; 92:426-429
8. Pagano R, La Vecchia C, Decarli A. Smoking in Italy, 1995. *Tumori* 1998; 84:456-459
9. Colombo P, Scarpino V, Zuccaro P, Apolone G, Gallus S, La Vecchia C. Smoking in Italian women and men, 2001. *Tumori* 2002; 88:10-12
10. Gallus S, Colombo P, Scarpino V, Zuccaro P, Apolone G, La Vecchia C. Smoking in Italy, 2002. *Tumori* 2002; 88:453-456
11. Zanetti R, Crosignani P. Il Cancro in Italia. I dati di incidenza dei Registri Tumori 1983-1987. *Lega Italiana per la Lotta contro i Tumori, Torino* 1992
12. Zanetti R, Crosignani P, Rosso S. Il Cancro in Italia. I dati di incidenza dei Registri Tumori 1988-1992, volume secondo. *Il Pensiero Scientifico Editore, Roma* 1997
13. Zanetti R, Gafà L, Pannelli F, Conti E, Rosso S. Il Cancro in Italia. I dati di incidenza dei Registri Tumori 1993-1998, volume terzo. *Il Pensiero Scientifico Editore, Roma* 2002
14. Doll R, Hill AB. Smoking and carcinoma of the lung. *BMJ* 1950; 2(4682):739-748
15. Wynder EL, Graham EA. Tobacco smoking as a possible etiologic factor in bronchogenic carcinoma. *JAMA* 1950; 143:329-336

16. Peto R, Darby S, Deo H, Silcocks P, Whitley E, Doll R. Smoking, smoking cessation, and lung cancer in the UK since 1950: combination of national statistics with two case-control studies. *BMJ* 2000; 321:323-329
17. Peto R. WHO Mortality statistics with UN population estimates, 1950-2000. <http://www.ctsu.ox.ac.uk>. 2004
18. Janssen-Heijnen MLG, Coeberg J-W. The changing epidemiology of lung cancer in Europe. *Lung Cancer-IASLC* 2003; 41:245-258
19. Crosignani P, Piffer S. Tumori del tratto respiratorio: polmone e mesotelioma. In: Crocetti et al (eds.) Gli andamenti temporali della patologia oncologica in Italia: i dati dei Registri Tumori (1986-1997). *Epidemiol Prev* 2004; 28(2):48-56
20. Rosso S, Casella C, Crocetti E, Ferretti S, Guzzinati S. Sopravvivenza dei casi di tumori in Italia negli anni 90: i dati dei Registri Tumori. *Zadig, Milano* 2001
21. Hammond EC. Smoking in relation to death rates of one million men and women. *NCI Monographs* 1966; 19:127-204
22. Weir JM, Dunn JE. Smoking and mortality: a prospective study. *Cancer* 1970; 25:105-112
23. Hirsch FR, Franklin WA, Gazdar AF, Bunn PA. Early detection of lung cancer: clinical perspectives of recent advances in biology and radiology. *Clin Cancer Res* 2001; 7:5-22
24. Kerr KM. Pulmonary preinvasive neoplasia. *J Clin Pathol* 2001; 54:257-271
25. Gottlieb N. "Light cigarettes offer no benefit to smokers, report says". *J Natl Cancer Inst* 2002; 94(3):162
26. International Agency for Research on Cancer. Iarc Monographs on the evaluation of the carcinogenic risk of chemicals to humans. Vol 83: Tobacco Smoking and Involuntary Smoking. *IARC, Lyon France* 2003
27. Boffetta P, Agudo A, Ahrens W et al. Multicenter case-control study of exposure to environmental tobacco smoke and lung cancer in Europe. *J Natl Cancer Inst* 1998; 90:1440-1450
28. International Agency for Research on Cancer. Iarc Monographs on the evaluation of the carcinogenic risk of chemicals to humans. Vol 38: Tobacco Smoking. *IARC, Lyon, France, 1986*
29. Pastorino U, Berrino F, Gervasio A, Pesenti V, Riboli E, Crosignani P. Proportion of lung cancers due to occupational exposure. *Int J Cancer* 1984; 33:231-237

30. Dockery DW, Pope AC III, Xu X, Spengler JD, Ware JH, Fay ME, Ferris BG, Speizer FE. An association between air pollution and mortality in six US cities. *N Engl J Med* 1993; 329:1753-1759
31. Pope A III, Burnett RT, Thun MJ et al. Lung Cancer, Cardiopulmonary Mortality and Long-term Exposure to Fine Particulate Air Pollution. *JAMA* 2002; 287:1132-1141
32. Crosignani P, Borgini A, Cadum E, Mirabelli D, Porro E. New Directions: air pollution-how many victims? *Atm Environ* 2002; 36:4705-4706
33. International Agency for Research on Cancer. Iarc Monographs on the evaluation of the carcinogenic risk of chemicals to humans. Vol 43: Man-made mineral fibers and Radon. *IARC, Lyon France* 1988
34. World Health Organization. An international treaty for tobacco control, www.who.int
35. Shafey O, Dolwick S, Guindon GE. Tobacco control country profiles second edition 2003. *World Health Organization, "Eds", www.who.int*
36. Rossi S, Pizzi E, Mastrobattista L, Spoletini R, Carosi G, Pacifici R. Consumo di tabacco: mondiale e nazionale. *Dipartimento del Farmaco, Istituto Superiore di Sanità, 31 maggio 2006, Pubblicazione on-line: <http://www.iss.it/binary/ofad/publ/Consumo%20di%20tabacco%20.1149580628.pdf>*
37. Rossi S, Mortali C, Mazzola M, Mattioli D, Spoletini R, Pacifici R. Il fumo in Italia. *Dipartimento del Farmaco, Istituto Superiore di Sanità, 31 Maggio 2006, Pubblicazione on-line: <http://progetti.iss.it/binary/ofad/publ/Il%20fumo%20in%20Italia.1149581058.pdf>*
38. Pacifici R, Rossi S, Spoletini R, Pizzi E, Mastrobattista L, Zuccaro P. Giornata Mondiale senza Tabacco. *VIII Convegno Nazionale Tabagismo e Servizio Sanitario Nazionale. Roma, Notiziario Istituto Superiore di Sanità (in press)*
39. Viegi G, Scognamiglio A, Baldacci S, Pistelli F, Carrozzi L. Epidemiology of chronic obstructive pulmonary disease (COPD). *Respiration* 2001; 68:4-19
40. Windham GC, Eaton A, Hopkins B. Evidence for association between environmental tobacco smoke exposure and birth weight: a metanalysis and new data. *Paediatr Perinat Epidemiol* 1999; 13(1):35-57

41. Anderson HR, Cook DG. Passive smoking and sudden infant death syndrome: review of the epidemiological evidence. *Thorax* 1997; 52(11):1003-1009
42. U.S. Environmental Protection Agency. Respiratory health effects of passive smoking: lung cancer and other disorders. Washington, DC: Environmental Protection Agency, Office of Health and Environmental Assessment, Office of Research and Development, 1992. (Publication n. EPA/600/6-90/006F)
43. Chilmonczyk BA, Salmun LM, Megathlin KN et al. Association between exposure to environmental tobacco smoke and exacerbations of asthma in children. *N Engl J Med* 1993; 328:1665-1669
44. Sherrill DL, Martinez FD, Lebowitz MD et al. Longitudinal effects of passive smoking on pulmonary function in New Zealand children. *Am Rev Respir Dis* 1992; 145:1136-1141
45. Scognamiglio A, Matteelli G, Baldacci S, Pistelli F, Carrozzi L, Viegi G. L'epidemiologia della broncopneumopatia cronica ostruttiva (BPCO). *Ann Ist Super Sanità* 2003; 39(4):467-484
46. Peto R, Darby S, Deo H, Silcocks P, Whitley E, Doll R. Smoking, smoking cessation, and lung cancer in the UK since 1950: combination of national statistics with two case-control studies. *BMJ* 2000; 321:323-329
47. Simonato L, Agudo A, Ahrens W et al. Lung cancer and cigarette smoking in Europe: an update of risk estimates and an assessment of inter-country heterogeneity. *Int J Cancer* 2001; 91:876-887
48. Zuccaro P et al. Fumo e patologie respiratorie. Le carte del rischio per Broncopneumopatia Cronica Ostruttiva e Tumore al Polmone. *Istituto Superiore di Sanità, maggio 2004*
49. Silagy C. Physician Advice for smoking cessation (Cochrane Review). In: *The Cochrane Library Issue 2 (2000) Oxford. Update Software, 2001*
50. Rossi S, Mazzola M, Mortali C, Mattioli D, Spoletini R, Pacifici R. Smettere di fumare. *Dipartimento del Farmaco, Istituto Superiore di Sanità, 31 Maggio 2006, Pubblicazione on-line: <http://progetti.iss.it/binary/ofad/publ/Tentativi%20.1150272544.pdf>*
51. Zuccaro P, Caraffa G, Corti FM, Davoli M, Enea D, Fogliani V, Galeone D, Malvezzi E, Minozzi S, Nardini S, Pacifici R, Vannuzzo D. Linee guida cliniche per promuovere la cessazione dell'abitudine al fumo. *Roma, Istituto Superiore di Sanità, maggio 2002*

52. Braibanti P. Pensare la salute. *Franco Angeli, Milano 2002*
53. Nardini S, Donner CF, Pacifici R, Patussi V, Sabato E, Sanguinetti CM, Zuccaro P et al. Come creare un ambiente di lavoro libero da fumo. *Aimar - Milano, Istituto Superiore di Sanità - Roma*
54. World Cancer Research Fund, Food, nutrition and the prevention of cancer: a global perspective. *Washington DC, American Institute for Cancer Research 1997*
55. Alpha-Tocopherol Beta Carotene cancer prevention study group. The effect of vitamin E and beta-carotene on the incidence of lung cancer and other cancers in male smokers. *N Engl J Med 1994; 330:1029-1035*
56. Hellekens CH, Burning JE, Manson JE et al. Lack of effect of long-term supplementation with beta-carotene on the incidence of malignant neoplasms and cardiovascular diseases. *N Engl J Med 1996; 334:1145-1149*
57. Omen GS, Goodman GE, Thornquist MD. Effects of a combination of beta carotene and vitamin A on lung cancer and cardiovascular disease. *N Engl J Med 1996; 334:1150-1155*

2.0 DIAGNOSTICA PER IMMAGINI

2.1 Diagnosi precoce

Premessa

Ad oggi, il tumore polmonare si colloca, per incidenza, mortalità, impatto sociale ed economico, come una delle priorità assolute in campo oncologico. La mancanza di manifestazioni cliniche nelle fasi iniziali della malattia e l'inefficienza terapeutica negli stadi avanzati conducono all'evidenza che la diagnosi precoce unitamente a provvedimenti di prevenzione primaria costituiscono i mezzi più validi di cui disponiamo per ridurre la mortalità da neoplasie polmonari.

Molti studi hanno dimostrato come la radiografia standard del torace e l'esame dell'espettorato nella popolazione ad alto rischio non soddisfino i requisiti primari di un test di *screening* (1,2).

Allo stato attuale, la Tomografia Computerizzata spirale multidetettore (TC), con l'applicazione di protocolli a basso dosaggio, si è imposta come la metodica d'elezione per la diagnosi precoce delle neoplasie polmonari, in attesa dello sviluppo di promettenti tecniche di biologia molecolare.

Diagnosi precoce con tomografia computerizzata

La TC è una metodica d'*imaging* che utilizza radiazioni ionizzanti per generare immagini assiali di una sezione corporea, superando la rappresentazione bidimensionale delle immagini propria della radiologia convenzionale e fornendo una raffigurazione assolutamente priva di sovrapposizioni.

Tra le caratteristiche fondamentali si annoverano:

- diffusione sul territorio;
- costi contenuti;
- semplicità d'esecuzione;
- brevi tempi d'acquisizione;
- possibilità di ricostruzioni multiplanari e 3D.

Nell'ottica di ridurre il rapporto costo-beneficio del test, lo *screening* dei tumori polmonari prevede l'applicazione di protocolli a basso dosaggio (*Low-dose CT*) per limitare l'esposizione del paziente.

La tecnica a basso dosaggio assicura comunque una buona risoluzione spaziale e una buona risoluzione ad alto contrasto, garantendo alta

sensibilità nel riscontro di noduli polmonari anche di pochi millimetri (3,4).

Popolazione a rischio

Nonostante i diversi studi attivi nel mondo ed alcune campagne di *screening*, ufficiali e non, adottino criteri di inclusione differenti, i dati epidemiologici identificano come popolazione ad alto rischio quella costituita da soggetti di entrambi i sessi, ultracinquantenni, fumatori di almeno 20 pacchetti all'anno da più di 20 anni, con anamnesi oncologica negativa.

I soggetti vengono sottoposti annualmente ad esame TC a basso dosaggio senza mezzo di contrasto, con scansioni condotte dagli apici alle basi polmonari durante un singolo respiro.

I protocolli d'acquisizione variano consensualmente alla TC utilizzata; ad esempio, i parametri adottabili con una *LightSpeed CT* a 16 strati sono: tempo rotazione: 0.8 sec, 140 kVp, 40 mA, 35mm/rot; spessore di strato: 2.5 mm; intervallo: 2.5 mm.

L'acquisizione permette una valutazione sia del parenchima polmonare che del mediastino (linfonodi, cuore e grossi vasi).

Approfondimento diagnostico

L'introduzione di TC multidetettore con possibilità di ricostruzione a strati sottili, ha comportato un incremento dei noduli rilevati (5,6), che impone necessariamente un algoritmo diagnostico per la loro gestione.

Il processo decisionale richiede la valutazione di tutti gli elementi in possesso. Tra questi, le dimensioni iniziali e la crescita del nodulo costituiscono i parametri decisionali più importanti (7,8). Nonostante non sia attualmente suffragato da evidenze cliniche, risulta largamente accettato che i noduli inferiori a 5 mm non siano meritevoli di controlli a breve distanza di tempo, ma vengano monitorati annualmente (7,9).

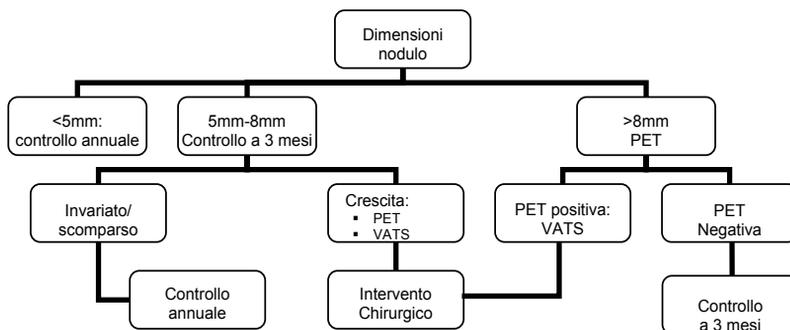
Fondamentale è la valutazione della morfologia del nodulo (solido, parzialmente solido, non solido), in relazione alla capacità di oscurare il parenchima polmonare (10).

Nessuna caratteristica morfologica considerata isolatamente può aiutarci a stabilire la natura benigna o maligna di una lesione; tuttavia, valutati nel loro insieme, i segni morfologici sono fondamentali nell'orientamento diagnostico. Tra questi, devono essere tenuti

in considerazione i contorni della lesione, presenza di cavitazioni, broncogramma aereo, calcificazioni e connessioni pleuriche (11-13).

Nel riscontro di un nodulo ritenuto sospetto, il completamento diagnostico esige controlli nel tempo e l'integrazione di tecniche di medicina nucleare (PET o TC/PET) (14), *enhancement* contrastografico TC (15,16), biopsie/agoaspirati percutanei (17) e/o chirurgici, rendendo pertanto indispensabile un approccio multidisciplinare.

Diversi Autori hanno suggerito altrettanti protocolli per la gestione dei noduli diagnosticati (18,20). Di seguito, è proposto un possibile algoritmo o diagnostico:



(PET: tomografia ad emissione positronica VATS: *video-assisted thoracoscopic surgery*)

Risultati

I risultati preliminari appaiono promettenti, nonostante attualmente si disponga esclusivamente di dati ottenuti da studi osservazionali.

L'elevata sensibilità della metodica determina un cospicuo numero di noduli rilevati. Nello studio ELCAP (*Early Lung Cancer Action Project*) su 1000 pazienti arruolati, 233 (23%) presentavano uno o più noduli non calcifici; nello studio condotto dall'Istituto Europeo di Oncologia a partire dal 2000 su 1035 pazienti arruolati, 199 (19%) avevano almeno un nodulo non calcifico, per un totale di 284 noduli rilevati. La maggior parte di questi noduli si sono rivelati benigni; infatti, la prevalenza di neoplasie polmonari è pari al 2.7% e 1.1%,

rispettivamente. Al secondo anno di *screening*, in queste due casistiche l'incidenza di tumori si attesta al 0.59% e 1.1% rispettivamente (9,21,22).

Di seguito vengono riportati i risultati di prevalenza e incidenza di alcuni studi internazionali:

	PREVALENZA			INCIDENZA		
	pazienti	tumori	stadio I	pazienti	tumori	stadio I
ELCAP	1000	2.7%	81%	1184	0.59%	85%
MAYO CLINIC	1520	1.4%	59%	1464	0.2%	0%
IEO	1035	1.1%	54%	996	1.1%	100%

Il dato incoraggiante è rappresentato dallo stadio di malattia al momento della diagnosi: fino all'81% dei tumori prevalenti diagnosticati sono in stadio I (21), che prospetta una buona sopravvivenza a 5 anni (63% in stadio IA e 46% in stadio IB) (23). Dati epidemiologici negli Stati Uniti, attestano la diagnosi in stadio I nella popolazione generale intorno al 20% (24).

Procedure diagnostiche invasive sono parte integrante dell'algoritmo diagnostico; la percentuale di procedure invasive in lesioni risultate benigne varia dal 21% al 55% (25).

Limiti e problematiche

Una delle maggiori critiche ai programmi di diagnosi precoce riguarda l'alta prevalenza dei noduli benigni rilevati in TC e riportati come risultati falsi positivi.

L'introduzione di un valore dimensionale di *cut-off*, porterebbe ad una diminuzione del numero dei falsi positivi con conseguente riduzione dell'esposizione ed ansia dei pazienti e consensuale limitazione dei costi del programma di *screening*.

Utilizzando protocolli selettivi (controlli annuali per noduli ≤ 5 mm) la percentuale dei richiami per controlli nel tempo o approfondimenti diagnostici può ridursi sensibilmente (22).

Diversi Autori suggeriscono che i risultati della diagnosi precoce con TC possano essere viziati da una "sovradiagnosi" (*overdiagnosis*) ossia la diagnosi di forme tumorali indolenti che non causerebbero la morte

del paziente per la lenta crescita e per altri fattori di rischio correlati all'età. Questo spiegherebbe l'incremento della sopravvivenza dei pazienti arruolati in campagne di *screening*, senza tuttavia determinarne una riduzione della mortalità.

La diagnosi precoce infatti, non comporta necessariamente una riduzione della mortalità: ad oggi non sono disponibili dati definitivi sull'*outcome* dei pazienti arruolati in campagne di *screening*.

Studi clinici randomizzati sono pertanto necessari per valutare l'efficacia della TC come test di *screening* e consentirne l'introduzione nella pratica clinica.

Swenson e coll. al termine del progetto di *screening* della Mayo Clinic (26), non hanno rilevato una significativa differenza di mortalità rispetto allo studio condotto negli anni '70 con la radiografia standard del torace.

L'analisi dei costi di un programma di *screening* è una problematica ancora aperta. Il rapporto costo-beneficio è estremamente variabile da studio a studio, attestandosi tra i 2.500 dollari per anno di vita salvata ad un massimo di 2.300.000 dollari (27-29). Appare evidente che ad oggi non siamo in possesso di dati sufficienti per calcolare i reali costi di *screening* su larga scala.

2.2 Stadiazione radiologica

Una stadiazione appropriata del tumore polmonare è essenziale, dal momento che le opzioni terapeutiche e la prognosi finale sono direttamente correlate allo stadio di presentazione della malattia.

Lo *staging* del tumore polmonare si avvale della classificazione TNM (*tumor-node-metastasis*) (vedi cap. 3.1), i cui diversi stadi sono legati ad una prognosi progressivamente sfavorevole.

La stadiazione più vicina possibile alla realtà anatomico-patologica fornisce precise indicazioni al chirurgo, permette di impostare terapie specifiche per il singolo paziente e suggerisce eventuali terapie combinate di chemio e radioterapia, eventualmente associate alla chirurgia.

La Tomografia Computerizzata (TC) ha totalmente sostituito il radiogramma tradizionale nello studio del parenchima polmonare, delle vie aeree e del mediastino, poiché offre la possibilità di valutare gli organi toracici mediante opportune sezioni, senza sovrapposizione di strutture (30,31,32,33). L'introduzione della tecnologia spirale a mono

e multi detettore ha consentito di ottenere indagini di elevata qualità diagnostica, anche in pazienti poco collaboranti e di acquisire l'intero volume polmonare con sezioni sottili (3-5 mm) per meglio caratterizzare lesioni di piccole dimensioni, con la potenzialità di integrare il piano di valutazione assiale con ricostruzioni multiplanari.

La TC consente una valutazione assai più accurata di reperti radiograficamente dubbi e può individuare lesioni occulte in soggetti con quadro clinico suggestivo, specie in quelle sedi di difficile valutazione per la radiografia toracica, quali le zone peri-ilari e iuxta-diaframmatiche.

In previsione di indagine fibrobroncoscopica o di altri accertamenti invasivi la TC è indispensabile per fornire una accurata mappatura dei rapporti della lesione con le vie aeree, utile per le ulteriori indagini (34).

Per la diagnosi delle lesioni periferiche superiori a 20 mm, si può ricorrere alla biopsia mediante ago sottile, TC guidata (FNA), procedura che si svolge in anestesia locale, con disagio minimo del paziente. Per una corretta esecuzione dell'esame, è fondamentale la presenza dell'anatomo-patologo durante la seduta stessa, allo scopo di definire l'idoneità del prelievo.

Tra le complicanze si annoverano: emoftoe reversibile e di lieve entità nel 10% dei casi, pneumotorace (per lo più minimo e a risoluzione spontanea), il cui rischio aumenta nel paziente anziano affetto da BPCO dal 10% al 46%. Le controindicazioni sono: l'enfisema grave, l'insufficienza respiratoria grave, problemi coagulativi (diatesi emorragica), polmone unico (35).

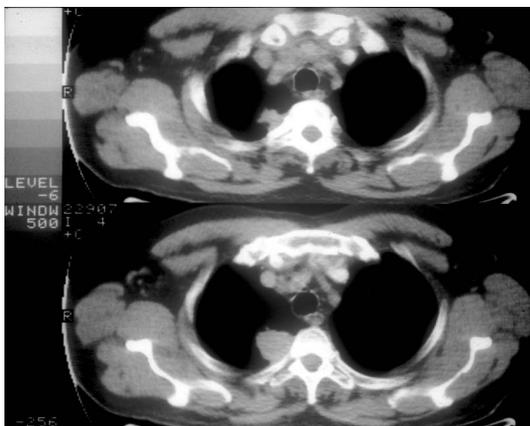
Per una completa stadiazione loco-regionale della malattia, è indispensabile ricorrere alla somministrazione di mezzo di contrasto (m.d.c.) iodato, per via endovenosa, per meglio differenziare le strutture parenchimatose da quelle vasali (36).

La TC ha il compito di valutare le dimensioni della lesione (T1 < 3 cm, T2 > 3 cm), l'eventuale infiltrazione dei foglietti pleurici (T2: invasione della pleura viscerale; T3: invasione della parete toracica) o del mediastino (T3: invasione del grasso mediastinico; T4: infiltrazione di cuore, grossi vasi, trachea, esofago o corpi vertebrali).

Se la valutazione morfologica e volumetrica della lesione primitiva (parametro T) di una lesione tumorale è estremamente accurata nel caso di neoplasie circondate da parenchima normoaerato, la TC è spesso imprecisa nel differenziare, in caso di lesione centrale, la neoplasia

primitiva nel contesto di una zona di parenchima atelettasico, che presenta comunque *enhancement* più intenso. L'infiltrazione delle strutture extraparenchimali prossime alla neoplasia (pleura viscerale e parietale, parete toracica, adipe e visceri mediastinici) è dimostrata con certezza solo nei casi conclamati di evidente distorsione morfologica delle strutture, mentre il semplice rapporto di contiguità con la neoplasia non consente di affermarne l'invasione; frequente è pertanto un quadro TC non dirimente ai fini della definizione corretta del parametro T per lesioni situate alla cornice polmonare (30,37) (Fig. 1).

Figura 1 Uno dei problemi di stadiazione mal risolti dalla TC (e dalla maggior parte delle altre tecniche di *imaging*) è quello dell'eventuale infiltrazione della parete (T2 vs T3). In assenza di lesioni importanti e, in particolare usure ossee, i criteri abitualmente seguiti (angoli di raccordo lesione-parete, larghezza della base di impianto) si dimostrano poco attendibili. Nell'illustrazione, la lesione visibile nell'immagine superiore, di minori dimensioni, era in realtà infiltrante (T3), mentre quella dell'inferiore si rivelava in semplice contatto (T2). E' probabile che in futuro informazioni più attendibili possano venire dall'ecotomografia



La TC è particolarmente affidabile nello studio delle localizzazioni secondarie linfonodali ilari e mediastiniche, particolarmente critiche per le scelte terapeutiche e la prognosi dei pazienti. Non è tuttavia possibile una diagnosi differenziale densitometrica fra linfonodi reattivi e linfonodi metastatici e l'unico criterio utilizzabile è quello

dimensionale (Fig. 2), definendo patologico un linfonodo con diametro dell'asse corto superiore a 10 mm.

Figura 2 Altro limite della TC è quello di non avere, per la valutazione del parametro N, altro criterio utilizzabile che quello dimensionale. In presenza di linfonodi aumentati di volume, pertanto, il criterio distintivo è costituito dalla valutazione del diametro (con soglie normale/patologico diverse a seconda dei vari Autori); sono possibili sia falsi positivi, sia falsi negativi. La PET-TC permette ora di superare tale limite



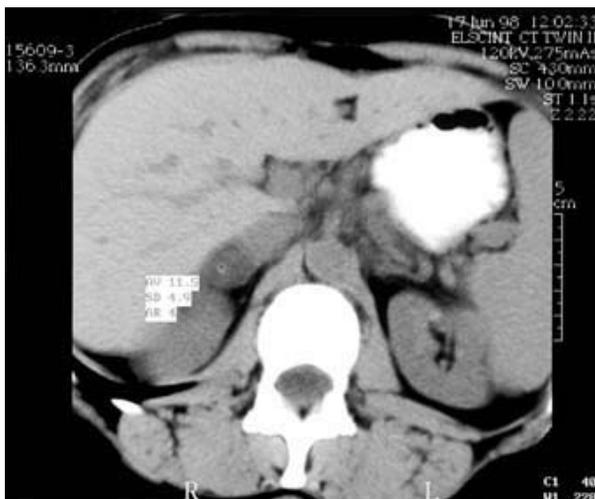
Sensibilità e specificità riportate in letteratura per la TC nella valutazione del parametro N oscillano rispettivamente intorno al 57% e al 75%, con accuratezza complessiva del 67%. Questi dati, ormai confermati da molteplici lavori, indicano con chiarezza come la TC risulti non completamente soddisfacente nella stadiazione del carcinoma polmonare, specie per individuare i pazienti potenzialmente candidati ad intervento chirurgico. Nonostante ciò, la TC rimane indagine cardine ed irrinunciabile nella diagnosi e stadiazione del tumore del polmone (38).

Con l'avvento della TC spirale, ai fini della stadiazione extratoracica, è diventata routinaria l'estensione dell'esame dal torace all'addome superiore per la ricerca di metastasi a livello epatico e surrenalico, riservando all'ecografia un ruolo di seconda istanza nella valutazione

epatica, per il chiarimento di reperti TC dubbi (ad esempio, piccole cisti meglio caratterizzabili con US).

Per quanto concerne i surreni, la TC individua con elevata accuratezza l'ingrandimento ghiandolare, ma non sempre è dirimente nella diagnosi differenziale fra lesioni secondarie ed adenomi non secernenti, che costituiscono la maggior parte delle neoformazioni di diametro inferiore a 20 mm (presenti nel 9-13% dei pazienti alla diagnosi); oltre al criterio morfologico e dimensionale, risulta assai utile quello densitometrico, presentando gli adenomi, nella maggior parte dei casi, bassi valori di densità per la prevalenza di cellule ricche di lipidi (Fig. 3). Per la miglior caratterizzazione della densità della lesione, può essere utile ripetere uno studio mirato dei surreni con scansioni sottili, senza somministrazione di m.d.c. per via endovenosa (39).

Figura 3 In corso di *staging* del carcinoma polmonare è frequente riscontrare un incremento del volume di un surrene. Frequentemente, tale aumento non è dovuto a metastatizzazione, bensì alla presenza di lesioni surrenaliche espansive benigne (adenomi non funzionanti); la caratteristica di questi adenomi è la bassa densità, dovuta ad una elevata componente lipidica, che permette una diagnosi TC sicura spesso già allo studio basale



La TC del cranio è un'indagine di *routine* nella pratica clinica per il completamento stadiativo di un paziente affetto da carcinoma polmonare, il decadimento psichico, specie se a rapida insorgenza e progressione, deve essere tenuto in considerazione perché può essere espressione di eventuali metastasi encefaliche.

La Risonanza Magnetica Nucleare (RMN) riveste attualmente un ruolo secondario nella diagnosi del carcinoma polmonare.

La metodica presenta alcuni vantaggi intrinseci rispetto alla TC nella fase di stadiazione, quali la multiplanarità e l'elevata risoluzione di contrasto, che permettono una migliore valutazione delle lesioni localizzate in sede paramediastinica, per valutare l'infiltrazione degli organi e dei vasi, ed apicale, per la possibilità di dimostrare con sezioni sagittali e coronali dirette lo sviluppo extra polmonare delle neoplasie ed in particolare il coinvolgimento del plesso brachiale. Tuttavia, le moderne apparecchiature TC multistrato permettono acquisizioni a strato sottile e ricostruzioni multiplanari di alta qualità, con risultati non inferiori alla RMN, anche in questi distretti (40).

Nella valutazione del parametro N, la RMN presenta limiti analoghi a quelli della TC in quanto, non essendo possibile differenziare linfonodi reattivi da linfonodi metastatici in base a caratteristiche di segnale, viene utilizzato il solo criterio dimensionale, gravato da notevoli rischi di errore sia di sovra che di sottostima (40).

La RMN è superiore alla TC nel differenziare la ripresa della malattia neoplastica dalla fibrosi post-attinica e può essere utile per pazienti con controindicazioni all'utilizzo di mezzi di contrasto iodati oltre che per la ricerca delle metastasi cerebrali, campo in cui vanta una sensibilità superiore a quella della TC (41).

La TC e la RMN presentano tuttora un grosso limite, costituito dalla difficoltà di distinguere l'interessamento neoplastico della parete toracica dalla presenza di aderenze fibrose. L'accuratezza diagnostica della TC nell'identificare tale invasione è del 39-87%, sostanzialmente sovrapponibile a quella della RMN, sebbene quest'ultima possieda una risoluzione di contrasto superiore per quanto riguarda i tessuti molli (40,42).

Per cercare di sopperire a tale lacuna, si può ricorrere all'Ecotomografia (ETG) che presenta elevati valori di sensibilità (100%) e specificità (66%). La valutazione ecografia, in *real time*, permette di individuare il coinvolgimento della pleura, l'estensione del tumore attraverso la parete toracica e la fissità della neoplasia durante gli atti respiratori. Anche questa metodica presenta tuttavia

dei limiti, particolarmente nella valutazione di alcune zone quali l'apice polmonare, per i ridotti movimenti respiratori e le aree adiacenti ai corpi vertebrali (43,44).

L'*imaging* metabolico della PET, recentemente integrato da quello anatomico della TC nelle apparecchiature TC-PET per consentire una precisa attribuzione anatomica delle sedi di ipercaptazione, ha dimostrato grandi potenzialità nello studio del carcinoma polmonare, in modo particolare nella valutazione del nodulo polmonare solitario e nella stadiazione (vedi cap. 2.3). E' stata ormai largamente confermata la superiorità della PET rispetto a TC e RMN soprattutto per quanto riguarda la valutazione delle localizzazioni secondarie linfonodali, essendo possibile con PET individuare focolai di accumulo del Fluro-Desossi-Glucosio in linfonodi di dimensioni normali e, all'opposto, dimostrare la negatività di linfonodi ingranditi per semplice iperplasia reattiva. Analoga superiorità è riscontrabile nella determinazione delle reali dimensioni del tumore, discriminandolo da eventuali lesioni satelliti.

2.3 Tomografia ad emissione positronica (PET)

Il tumore polmonare spesso si presenta come un nodulo solitario alla radiografia del torace. Le ormai numerose casistiche di studi PET con un analogo del glucosio, [¹⁸F]FDG, hanno dimostrato il valore diagnostico di questa metodica funzionale nella valutazione non invasiva del tumore polmonare. Nei pazienti con tumore polmonare è la stadiazione a condizionare il tipo di approccio terapeutico da intraprendere. Numerosi studi hanno valutato il ruolo della PET con [¹⁸F]FDG per la stadiazione del tumore polmonare: la sensibilità riportata per la stadiazione linfonodale nel tumore polmonare non a piccole cellule varia tra l'82% e il 100% e la specificità tra il 73% e il 100%.

Le principali indicazioni ad un esame PET con [¹⁸F]FDG in pazienti con sospetto o con diagnosi di tumore polmonare possono essere considerate allo stato attuale le seguenti:

1. *Caratterizzazione di lesioni polmonari (Nodulo Solitario del Polmone)*
2. *Stadiazione linfonodale ilare e mediastinica della malattia (valutazione dell'N) e ricerca metastasi a distanza (valutazione dell'M) nella neoplasia polmonare non a piccole cellule*

3. *Valutazione dell'effetto della terapia e ricerca di recidiva o residuo di malattia*
4. *Applicazioni in radioterapia*

1) *Caratterizzazione di lesioni polmonari (Nodulo Solitario del Polmone)*

Il nodulo solitario del polmone (NSP) è una evenienza abitualmente identificata in corso di esami radiografici del torace condotti in fase pre-operatoria o per *routine* nel sospetto di altre forme patologiche. Il riscontro di una opacità alla lastra del torace o di una formazione nodulare viene, di norma, approfondito mediante una TC del torace per caratterizzare la natura del nodulo con monitoraggio nel tempo, in caso di bassa probabilità di malignità (presenza di calcificazioni, velocità di crescita, margini del nodulo, storia di tabagismo, ecc.). A tutt'oggi, molti Autori hanno dimostrato l'utilità della PET con [¹⁸F]FDG nel dimostrare la malignità o la benignità di NSP. Diversi Autori hanno dimostrato che la PET con FDG da sola è l'indagine con il miglior potenziale predittivo di malignità rispetto alla combinazione dei criteri clinici e morfologici (45).

Uno studio prospettico volto a determinare se il valore di captazione del tracciante nei noduli possa differenziare i noduli benigni da quelli maligni ha dimostrato una sensibilità, specificità ed accuratezza diagnostica pari al 97%, 82% e 92% quando si usa un valore di SUV (*Standardized Uptake Value*) superiore a 2.5 per identificare i noduli maligni (46). Studi ulteriori hanno dimostrato valori di sensibilità del 90-100% e specificità del 69-95% della PET (47,48) nella caratterizzazione dei noduli polmonari con l'impiego del SUV, valori ottenuti anche con una analisi visiva della captazione del tracciante nel nodulo eseguita da medici nucleari esperti (49).

E' necessario tuttavia sottolineare che la sensibilità e la specificità della PET variano sensibilmente in base alla presenza di diversi fattori che sono responsabili di risultati falsi positivi e falsi negativi. Infatti, la sensibilità si riduce proporzionalmente alle dimensioni del nodulo diminuendo per noduli inferiori al cm; in uno studio recente è risultata pari al 95% per noduli di dimensioni superiori a 10 mm, mentre si riduceva al 69% per noduli di dimensioni comprese tra 5 e 10 mm (50). Gli stessi Autori hanno osservato che l'apparente captazione del nodulo si riduce quando il diametro dello stesso è minore di due volte la risoluzione spaziale della PET (attualmente di circa 6-7 mm), di conseguenza possono essere necessari criteri differenti

per determinare la malignità in noduli polmonari di diametro inferiore al cm. Una minor sensibilità della PET è stata anche dimostrata per tumori con ridotta attività metabolica glucidica, come il carcinoide polmonare ed il carcinoma bronchioloalveolare; in particolare, le forme bronchioloalveolari pure o quelle che si presentano come forme focali periferiche od aree localizzate con aspetto a vetro smerigliato sono spesso falsamente negative e la sensibilità della PET non supera il 50% (51,52). La specificità, infine, varia sensibilmente da un Paese all'altro in funzione della diversa prevalenza di malattie granulomatosi come tubercolosi che, in forma attiva, è responsabile di una falsa positività della PET. Anche sarcoidosi, aspergillosi ed altre infezioni fungine, nonché processi infiammatori come noduli reumatoidi, possono risultare falsamente positivi allo studio PET con [¹⁸F]FDG (53).

2) *Stadiazione linfonodale ilare e mediastinica della malattia (valutazione dell'N) e ricerca metastasi a distanza (valutazione dell'M) nella neoplasia polmonare non a piccole cellule*

I criteri di operabilità di pazienti affetti da tumore polmonare dipendono da una corretta stadiazione TNM. Se il parametro T viene adeguatamente valutato mediante la TC, la valutazione del parametro N, cioè l'interessamento linfonodale ilare e/o mediastinico, presenta dei limiti quando si utilizza la metodica radiologica ed in genere, viene eseguito un campionamento linfonodale durante mediastinoscopia con verifica istologica dei linfonodi prelevati per una adeguata stadiazione N. Il criterio radiologico TC per definire come metastatico un linfonodo ilare o mediastinico si basa sulla dimensione di tale formazione o meglio sul superamento di un valore dimensionale stabilito, che è in genere pari a 10-15 mm. Tale criterio tuttavia, si è dimostrato non sufficientemente adeguato, in quanto altre affezioni patologiche non neoplastiche possono causare un ingrandimento linfonodale così come linfonodi di diametro inferiore a 10-15 mm possono essere già sede di impianto metastatico; pertanto, la valutazione dei linfonodi mediastinici con TC presenta sensibilità e specificità estremamente variabili con risultati falsamente negativi nel 7-39% e falsamente positivi nel 20-45% dei casi (54).

La PET nella stadiazione del tumore polmonare consente una valutazione funzionale dei linfonodi. Le caratteristiche metaboliche dei linfonodi metastatici sono equiparabili a quelle del tumore primitivo e di conseguenza la PET consente di stadiazione correttamente anche linfonodi più piccoli di 1.5 cm, ma non inferiori al limite di risoluzione PET (circa 6 mm), differenziando i linfonodi interessati da malattia

da quelli non neoplastici. In uno studio su oltre 100 pazienti, la sensibilità e specificità della PET per i linfonodi mediastinici è risultata rispettivamente del 91% e del 86%, valori superiori a quanto ottenibile con TC (55). Tale dato è stato confermato anche da numerosi altri studi, dove la PET nella stadiazione mediastinica presentava valore predittivo negativo superiore al 95% (55-57), con la possibilità di escludere ulteriori accertamenti in caso di negatività mediastinica, prima di procedere al trattamento chirurgico. Anche in questo caso, tuttavia, occorre ricordare i fattori limitanti enunciati precedentemente, responsabili di risultati falsamente negativi (dimensione dei linfonodi, tipo istologico della neoplasia primitiva) o positivi (processi granulomatosi ed infiammatori o infettivi). Diversi studi hanno documentato un valore predittivo positivo della PET variabile dal 74% al 93% nella stadiazione del mediastino (55,58). In uno studio condotto su oltre 200 pazienti con lo scopo di comparare la PET e la mediastinoscopia, il valore predittivo positivo della PET era solo del 45% (59) dimostrando la necessità della conferma istologica dei linfonodi risultati positivi alla PET prima di escludere un eventuale trattamento chirurgico (60). In questo caso tuttavia, il beneficio fornito dalla PET nella stadiazione mediastinica consiste nell'individuare quali linfonodi sottoporre a biopsia durante mediastinoscopia e di contribuire a scegliere metodi invasivi addizionali per linfonodi inaccessibili alla mediastinoscopia.

La possibilità di eseguire studi PET *total body*, consente inoltre una valutazione anche di altri distretti corporei, oltre al torace, per la ricerca di localizzazioni a distanza della malattia (stadiazione M). In particolare, le metastasi compaiono più frequentemente nelle ghiandole surrenaliche, nel fegato, scheletro ed encefalo. Diversi studi hanno dimostrato la capacità della PET di identificare metastasi a distanza con elevata specificità, superiore a quanto ottenibile con *imaging* convenzionale, inclusa la TC (61). Per le metastasi surrenaliche, la sensibilità, specificità ed accuratezza della PET è risultata del 100%, 94% e 92% (62). Nella stadiazione scheletrica, la PET dimostra una sensibilità sovrapponibile alla scintigrafia ossea *total body*, ma una specificità migliore (98% vs 61%) (63), mentre la sensibilità nella identificazione di metastasi cerebrali è risultata inadeguata rispetto a TC e RMN per escludere interessamento encefalico di malattia (64).

3) *Valutazione dell'effetto della terapia e ricerca di recidiva o residuo di malattia*

L'utilizzo della PET nella valutazione dell'effetto della terapia è uno degli aspetti più interessanti in oncologia, anche se le casistiche degli studi pubblicati non sono ancora sufficientemente numerose. In generale, una risposta morfologica TC alla terapia instaurata compare dopo mesi dal trattamento. Di conseguenza, pazienti con neoplasie non responsive alla terapia vengono trattati senza un reale beneficio e con perdita di tempo e risorse. Inoltre, la rivalutazione morfologica non può essere accurata a seguito di persistenza, al termine del trattamento, di tessuto fibrotico o necrosi ed edema che può mascherare una reale regressione del tumore (65). Nella ristadiatione dopo terapia neoadiuvante è stato indagato l'eventuale beneficio della PET nella valutazione del *down-staging* mediastinico con risultati ancora non conclusivi in termini di accuratezza diagnostica (66). Un'elevata accuratezza della PET invece, è stata osservata nella valutazione precoce della risposta alla terapia, dimostrando una stretta correlazione tra riduzione dell'attività metabolica della neoplasia misurata dopo un ciclo di terapia e il decorso clinico del paziente al termine dei cicli previsti. La risposta metabolica precoce, con riduzione significativa della captazione del tracciante rispetto allo studio basale prima della terapia, risulta essere predittiva di prognosi favorevole mentre una risposta scarsa od assente è predittiva di una progressione della malattia (67). La ristadiatione con PET al termine del trattamento consente inoltre, di differenziare con buona accuratezza la persistenza di malattia dalla presenza di tessuto fibrotico in pazienti che presentano residui tissutali dubbi e non caratterizzabili all'*imaging* morfologico TC (61). Infine, l'identificazione di persistenza di malattia o la comparsa di recidiva o il riscontro di un aumento dei marcatori tumorali a fronte di una negatività degli accertamenti strumentali di *routine* è un ulteriore aspetto molto importante nella gestione del paziente con storia di neoplasia polmonare; anche in questo caso la PET può efficacemente risolvere dubbi interpretativi in caso di riscontro di tessuto non altrimenti caratterizzabile con le sole indagini morfologiche in sede di pregresso intervento chirurgico.

4) Applicazioni in Radioterapia

La PET presenta applicazioni anche in radioterapia, offrendo la possibilità di:

- selezionare i pazienti candidati a radioterapia curativa;
- contribuire alla definizione del piano di trattamento;
- valutare le modificazioni funzionali della neoplasia a seguito del trattamento.

In base alla miglior accuratezza nell'identificare localizzazioni metastatiche a distanza, non documentate con l'*imaging* convenzionale, la PET contribuisce ad una accurata selezione dei pazienti candidati a trattamento radiante radicale (68), modificando l'atteggiamento terapeutico in caso di riscontro di ulteriori lesioni metastatiche a distanza. Nella definizione del piano di trattamento radioterapico, la TC rappresenta l'esame di prima scelta per una delimitazione del volume da sottoporre a trattamento RT; a livello toracico tuttavia, la stretta adiacenza di strutture vitali alle porte di accesso radioterapico rende particolarmente critica la definizione del piano di trattamento; inoltre, non sempre è possibile discriminare con accuratezza il tessuto tumorale dai tessuti sani circostanti in particolare in presenza di atelettasia oppure individuare o escludere metastasi linfonodali quando i linfonodi non siano ingranditi. La PET, valutando l'aspetto funzionale della neoplasia, cioè la presenza di tessuto neoplastico vitale, si presta a contribuire in modo significativo alla ridefinizione del volume radioterapico per delineare in modo più fine e preciso il bersaglio da irradiare, con lo scopo di limitare la dose ai tessuti sani e consentire un aumento di dose al volume bersaglio (69,70). Inoltre, esistono esperienze per l'impiego di traccianti specifici, non ancora entrati nella pratica clinica, ma che consentiranno prossimamente di caratterizzare la massa neoplastica candidata a trattamento radiante anche per la presenza di aree di tessuto ipossico, note per la loro radioresistenza, sulle quali applicare una dose maggiore durante il trattamento. Infine, studi condotti in pazienti affetti da neoplasia polmonare e indirizzati ad un trattamento radioterapico hanno dimostrato una correlazione diretta tra il dato metabolico PET e la remissione della malattia.

Se oggi, i campi di applicazione clinica della PET nel tumore polmonare sono quelli precedentemente descritti, in un futuro prossimo, i risultati ottenuti consentiranno una riduzione delle procedure diagnostiche necessarie all'accurata stadiazione del paziente con tumore polmonare, riservando le procedure invasive ai casi selezionati con PET.

Bibliografia

1. Fontana RS, Sanderson DR, Taylor WF et al. Early lung cancer detection: results of the initial (prevalence) radiologic and cytologic screening in the Mayo Clinic Study. *Am Rev Respir Dis* 1984; 130:561-565
2. Boucot KR, Weiss W. Is curable lung cancer detected by semiannual screening? *JAMA* 1973; 224:1361-1365
3. Gartenschlager M, Schweden F, Gast K, Westermeier T, Kauczor H, von Zitzewitz H, Thelen M. Pulmonary nodules: detection with low-dose vs conventional-dose spiral CT. *Eur Radiol* 1998; 8(4):609-614
4. Rusinek H, Naidich DP, McGuinness G, Leitman BS, McCauley DI, Krinsky GA, Clayton K, Cohen H. Pulmonary nodule detection: low-dose versus conventional CT. *Radiology* 1998; 209(1):243-249
5. Fischbach F, Knollmann F, Griesshaber V et al. Detection of pulmonary nodules by multislice computed tomography: improved detection rate with reduce slice thickness. *Eur Radiol* 2003; 13:2378-2383
6. Diederich S, Lentschig MG, Winter F, Roos N, Bongartz G. Detection of pulmonary nodules with overlapping vs non-overlapping image reconstruction at spiral CT. *Eur Radiol* 1999; 9(2):281-286
7. Henschke CI, Yankelevitz DF, Naidich DP et al. CT screening for lung cancer: suspiciouness of nodule according to size on baseline scans. *Radiology* 2004; 231:164-168
8. Yankelevitz DF, Reeves A, Kostis W et al. Determination of malignancy in small pulmonary nodules based on volumetrically determined growth rates: preliminary results. *Radiology* 2000; 217:251-256
9. Henschke CI, Naidich DP, Yankelevitz DF et al. Early Lung Cancer Action Project: initial findings on repeat screenings. *Cancer* 2001; 92:153-159
10. Henschke CI, Yankelevitz DF, Mirtcheva R, McGuinness G, McCauley DI, Miettinen OS. CT screening for lung cancer: Frequency and significance of part-solid and nonsolid nodules. *AJR* 2002; 178:1053-1057
11. Diederich S, Hansen J, Wormanns D. Resolving small pulmonary nodules: CT features. *Eur Radiol* 2005; 15:2046-2049

12. Li F, Sone S, Abe H, Macmahon H, Doi K. Malignant versus benign nodules at CT screening for lung cancer: comparison of thin-section CT findings. *Radiology* 2004; 233:793-798
13. Seemann MD, Seeman O, Luboldt W et al. Differentiation of malignant from benign solitary pulmonary lesions using chest radiography, spiral CT and HRCT. *Lung Cancer* 2000; 29:105-124
14. Gould MK, Maclean CC, Kuschner WG, Rydzak CE, Owens DK. Accuracy of positron emission tomography for diagnosis of pulmonary nodules and mass lesions: a meta-analysis. *JAMA* 2001; 285:914-924
15. Swensen SJ, Viggiano RW, Midthun DE et al. Lung nodule enhancement at CT: multicentric study. *Radiology* 200; 214:73-80
16. Jeong YJ, Lee KS, Jeong SY, Chung MJ, Shim SS, Kim H, Kwon OJ, Kim S. Solitary pulmonary nodule: characterization with combined wash-in and washout features at dynamic multi-detector row CT. *Radiology* 2005; 237(2):675-683
17. Michael JW et al. CT-guided percutaneous Fine-Needle Aspiration Biopsy of small (≤ 1 cm) pulmonary lesions. *Radiology* 2002; 225:823-828
18. Libby DM, Smith JP, Altorki NK, Pasmantier MW, Yankelevitz D, Henschke CI. Managing the Small Pulmonary Nodule Discovered by CT. *Chest* 2004; 125:1522-1529
19. Winer-Muram HT. The solitary pulmonary nodule. *Radiology* 2006; 239(1):34-49
20. MacMahon H, Austin JH, Gamsu G, Herold CJ, Jett JR, Naidich DP, Patz EF Jr, Swensen SJ; Fleischner Society. Guidelines for management of small pulmonary nodules detected on CT scans: a statement from the Fleischner Society. *Radiology* 2005; 237(2):395-400
21. Henschke CI. Early lung cancer action project: overall design and findings from baseline screening. *Cancer* 2000; 89(Suppl 11):2474-2482
22. Pastorino U, Bellomi M, Landoni C et al. Early lung-cancer detection with spiral CT and positron emission tomography in heavy smokers: 2-years results. *Lancet* 2003; 362:593-597
23. Van Rens MT, de la Riviere AB, Elbers HR, van Den Bosch JM. Prognostic assessment of 2,361 patients who underwent pulmonary resection for non-small cell lung cancer, stage I, II, and IIIA. *Chest* 2000; 117(2):374-379

24. Feinstein MB, Bach PB. Epidemiology of lung cancer. *Chest Surg Clin N Am* 2000; 10:653-661
25. Diederich S, Wormanns D. Impact of low-dose CT on lung cancer screening. *Lung Cancer* 2004; 45:S13-9
26. Swensen SJ, Jett JR, Hartman TE et al. CT screening for lung cancer: five-year prospective experience. *Radiology* 2005; 235:259-265
27. Wisnivesky JP, Mushlin AI, Sicherman N, Henschke C. The cost-effectiveness of low-dose ct screening for lung cancer. *Chest* 2003; 124:614-621
28. Marshall D, Simpson KN, Earle CC, Chu CW. Economic decision analysis model of screening for lung cancer. *Eur J Cancer* 2001; 37:1759-1767
29. Mahaderia P, Fleisher LA, Frick KD et al. Lung cancer screening with helical computed tomography in older adult smokers: a decision and cost-effectiveness analysis. *JAMA* 2003; 289:313-322
30. Yang ZG, Sone S, Li F et al. Visibility of small peripheral lung cancers on chest radiographs: influence of densitometric parameters, CT values and tumour type. *Br J Radiol* 2000; 74:32-41
31. Romney BM e Austin JHM: Plain film evaluation of carcinoma of the lung. *Semin Roentgenol* 1990; 25:45-63
32. Mohammed TLH, White CS, Pugatch RD. The imaging manifestations of lung cancer. *Semin Roentgenol* 2005; 40:98-108
33. Moses D, Ko JP. Multidetector CT of the solitari pulmonary nodule. *Semin Roentgenol* 2005; 40(2):109-125
34. Feragalli B, Guido F, Larici AR et al. Il nodulo polmonare. *Radiol Med* 2005; 110:294-316
35. Toloza EM, Harpole L, Detterbeck F, McCrory DC. Invasive staging of non small cell lung cancer: a review of current evidence *Chest* 2003; 123:157S-166S
36. Patz EF Jr, Erasmus JJ, McAdams HP, Connolly JE, Marom EM, Goodman PC, Leder RA, Keogan MT, Herndon JE. Lung cancer staging and management: comparison of contrast-enhanced and nonenhanced helical CT of the thorax. *Radiology* 1999; 212(1):56-60
37. Toloza EM, Harpole L, McCrory DC. Non invasive staging of non small cell lung cancer: a review of current evidence. *Chest* 2003; 123:137S-146S

38. McLoud TC, Bourgouin Pm, Greenberg RW et al. Bronchogenic carcinoma: analysis of staging in the mediastinum with CT by correlative lymph node mapping and sampling. *Radiology* 1992; 182:319-323
39. Ravenel JG. Lung cancer staging. *Semin Roentgenol* 2004; 39(3):373-385
40. Laurent F, Montaudon M, Corneloup O. CT and MRI of lung cancer. *Respiration* 2006; 73:133-142
41. Webb WR, Gatsouris S, Zerhouni Ea et al. CT and MR imaging in staging non-small cell bronchogenic carcinoma. Report of the Radiology Diagnostic Oncology Group. *Radiology* 1991; 178:705-713
42. Erasmus JJ, Truong MT, Munden RF. CT, MR, and PET imaging in staging of non-small-cell lung cancer. *Semin Roentgenol* 2005; 40(2):126-142
43. Sugama Y, Tamaki S, Kitamura S, Kira S. Ultrasonographic evaluation of pleural and chest wall invasion of lung cancer. *Chest* 1988; 93(2):275-279
44. Suzuki N, Saitoh T, Kitamura S. Tumor invasion of chest wall in lung cancer: diagnosis with US. *Radiology* 1993; 187:39-42
45. Gupta NC, Maloof J, Gunel E. Probability of malignancy in solitary pulmonary nodules using fluorine-18-FDG and PET. *J Nucl Med* 1996; 37:943-948
46. Duhalongsod FG, Lowe VJ, Patz EF Jr, Vaughn AL, Coleman RE, Wolfe WG. Detection of primary and recurrent lung cancer by means of F-18 fluoro-deoxyglucose positron emission tomography (FDG PET). *J Thorac Cardiovasc Surg* 1995; 110:130-139
47. Nomori H, Watanabe K, Ohtsuka T, Naruke T, Suemasu K, Uno K. Evaluation of F-18 fluorodeoxyglucose (FDG) PET scanning for pulmonary nodules less than 3 cm in diameter, with special reference to the CT images. *Lung Cancer* 2004; 45:19-27
48. Herder GJ, Golding RP, Gobar L et al. The performance of 18-F-fluorodeoxyglucose positron emission tomography in small solitary pulmonary nodules. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2004; 31:1231-1236
49. Nomori H, Watanabe K, Ohtsuka T, Naruke T, Suemasu K, Uno K. Visual and semiquantitative analyses for F-18-fluorodeoxyglucose PET scanning in pulmonary nodules 1 cm to 3 cm in size. *Ann Thorac Surg* 2005; 79:984-988

50. Bastarrika G, Garcia-Velloso MJ, Lozano MD et al. Early lung cancer detection using spiral computed tomography and positron emission tomography. *Am J Respir Crit Care Med* 2005; 171:1378-1383
51. Heyneman LE, Patz EF. PET imaging in patients with bronchioloalveolar cell carcinoma. *Lung Cancer* 2002; 38:261-266
52. Erasmus JJ, McAdams HP, Patz EF Jr, Coleman RE, Ahuja V, Goodman PC. Evaluation of primary pulmonary carcinoid tumors using positron emission tomography with 18-F-fluorodeoxyglucose. *AJR* 1998; 170:1369-1373
53. Shin L, Katz D, Yung E. Hypermetabolism on F-18 FDG PET of multiple pulmonary nodules resulting from bronchiolitis obliterans organizing pneumonia. *Clin Nucl Med* 2004; 29:654-656
54. Lee JKT, Sagel SS, Stanley RJ, Heiken JP. Computed Body Tomography with MRI Correlation. 3rd ed. Philadelphia, PA: Lippincott Williams & Wilkins; 1998
55. Pieterman RM, van Putten JWG, Meuzelaar JJ et al. Preoperative staging of non-small cell lung cancer with positron emission tomography. *N Engl J Med* 2000; 343:254-261
56. Halpern BS, Schiepers C, Weber WA et al. Presurgical staging of non-small cell lung cancer: positron emission tomography, integrated positron emission tomography/CT, and software image fusion. *Chest* 2005; 128:2289-2297
57. Antoch G, Stattaus J, Nemat AT et al. Non-small cell lung cancer: dualmodality PET/CT in preoperative staging. *Radiology* 2003; 229:526-533
58. Vansteenkiste JF, Stroobants SG, De Leyn PR et al. Lymph node staging in non-small-cell lung cancer with FDG-PET scan: a prospective study on 690 lymph node stations from 68 patients. *J Clin Oncol* 1998; 16:2142-2149
59. Gonzalez-Stawinski GV, Lemaire A, Merchant F et al. A comparative analysis of positron emission tomography and mediastinoscopy in staging non-small cell lung cancer. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2003; 126:1900-1905
60. Takamochi K, Yoshida J, Murakami K et al. Pitfalls in lymph node staging with positron emission tomography in non-small cell lung cancer patients. *Lung Cancer* 2005; 47:235-242
61. Baum RP, Hellwig D, Mezzetti M. Position of nuclear medicine modalities in the diagnostic workup of cancer patients: lung cancer. *Q J Nucl Med Mol Imaging* 2004; 48:119-142

62. Yun M, Kim W, Alnafisi N, Lacorte L, Jang S, Alavi A. 18F-FDG PET in characterizing adrenal lesions detected on CT or MRI. *J Nucl Med* 2001; 42:1795-1799
63. Fogelman I, Cook G, Israel O, Van der Wall H. Positron emission tomography and bone metastases. *Semin Nucl Med* 2005; 35:135-142
64. Ludwig V, Komori T, Kolb D, Martin WH, Sandler MP, Delbeke D. Cerebral lesions incidentally detected on 2-deoxy-2-[18F]fluoro-D-glucose positron emission tomography images of patients evaluated for body malignancies. *Mol Imaging Biol* 2002; 4:359-362
65. Weber WA. Use of PET for monitoring cancer therapy and for predicting outcome. *J Nucl Med* 2005; 46:983-995
66. Dettmerbeck FC, Vansteenkiste JF, Morris DE, Doooms CA, Khandani AH, Socinski MA. Seeking a home for a PET, part 3: emerging applications of positron emission tomography imaging in the management of patients with lung cancer. *Chest* 2004; 126:1656-1666
67. Weber WA, Petersen V, Schmidt B et al. Positron emission tomography in nonsmall-cell lung cancer: prediction of response to chemotherapy by quantitative assessment of glucose use. *J Clin Oncol* 2003; 21:2651-2657
68. Schmucking M, Baum RP, Griesinger F et al. Molecular whole-body cancer staging using positron emission tomography: consequences for therapeutic management and metabolic radiation treatment planning. *Recent Results Cancer Res* 2003; 162:195-202
69. Nestle U, Walter K, Schmidt S et al. 18F-Deoxyglucose positron emission tomography (FDG-PET) for the planning of radiotherapy in lung cancer: high impact in patients with atelectasis. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1999; 44:593-597
70. Vanuytsel LJ, Vansteenkiste JF, Stroobants SG et al. The impact of (18)F-fluoro-2-deoxy-D-glucose positron emission tomography (FDG-PET) lymphnode staging on the radiation treatment volumes in patients with non-small cell lung cancer. *Radiother Oncol* 2000; 55:317-324

3.0 ANATOMIA PATOLOGICA E LABORATORIO

3.1 Anatomia patologica

I tumori del polmone possono essere schematicamente suddivisi in due grandi categorie: da un lato i tumori derivati dagli epitelii bronchiale ed alveolare che rappresentano oltre il 95% di tutte le neoplasie di questo organo e sono costituiti in massima parte da carcinomi, dall'altro i tumori non epiteliali di derivazione mesenchimale, sia benigni che maligni, ed i tumori originati dal tessuto linfatico normalmente rappresentato nel polmone (malattie linfoproliferative).

A differenza di quanto accade in altri organi, i tumori del polmone sono maligni nella stragrande maggioranza dei casi, cioè capaci di dare recidive locali dopo resezione chirurgica o metastasi a distanza e sono generalmente scoperti in fase avanzata quando le possibilità di cura sono drammaticamente ridotte. Infatti, meno di un quinto dei carcinomi del polmone sono diagnosticati in fase iniziale, quando il tumore è ancora confinato al polmone e senza metastasi ai linfonodi regionali. Tuttavia, anche questi casi con aspettativa di vita potenzialmente migliore, manifestano un tasso di sopravvivenza a 5 anni inaspettatamente basso (1). L'evenienza di sintomi clinici (presenti nell'80% dei pazienti alla diagnosi) è un fattore prognosticamente sfavorevole e comunque tradisce, nella maggior parte dei casi, l'esistenza di una neoplasia avanzata per lo più non suscettibile di intervento resettivo radicale, l'unico che possa dare concreta speranza di sopravvivenza (2).

Sebbene l'impatto clinico dei tumori maligni del polmone possa essere notevolmente diverso da isotipo ad isotipo e quindi un'eccessiva generalizzazione portare ad erronee conclusioni, essi sono comunque da considerare nel loro insieme una delle malattie oncologiche più aggressive e, come tali, richiedono protocolli multimodali di terapia che prevedono, nell'ambito di una accurata selezione dei pazienti, la chirurgia resettiva, la chemio-radioterapia e le terapie innovative per ottenere il massimo dei risultati in termini della qualità ed aspettativa di vita.

Generalità

Vi è una consolidata evidenza basata su innumerevoli risultanze epidemiologiche, genetiche, patologiche e cliniche che i carcinomi polmonari possano essere suddivisi in due grandi categorie: i carcinomi non a piccole cellule che rappresentano il 75-80% dei casi e lo spettro dei tumori neuroendocrini che assommano al rimanente 20-25% ed in cui fa spicco il carcinoma a piccole cellule (2). A loro volta, queste due categorie vengono suddivise su base meramente morfologica in diversi istotipi. La classificazione più recente dell'Organizzazione Mondiale della Sanità (WHO) 2004, ha identificato almeno 47 differenti tipi di carcinoma del polmone, per ciascuno dei quali si è cercato di stabilire correlazioni anatomo-cliniche identificando fattori prognostici o predittivi su base istopatologica, clinica o genetica (3). Sebbene un approccio esclusivamente morfologico sia ben lungi dall'essere conclusivo e soddisfacente a svelare la complessità biologica dei carcinomi del polmone, è tuttavia l'unico che possa essere applicato su larga scala anche nei laboratori periferici di anatomia patologica, soprattutto nelle realtà dei paesi emergenti, che sono generalmente privi di particolari attrezzature di laboratorio o che comunque non rappresentano centri di riferimento diagnostico per la patologia oncologica polmonare. Una classificazione dei tumori del polmone, perché sia efficace, deve essere semplice, completa, aggiornata, riproducibile, oggettiva, scientificamente accurata e clinicamente rilevante e rappresenta la base ideale per studi epidemiologici, clinici, patologici e genetici. Il modello proposto dalla Organizzazione Mondiale della Sanità nel 2004 rappresenta senza dubbio un valido contributo ad una conoscenza più approfondita dei tumori del polmone e verrà utilizzato nella presente trattazione.

A differenza dei carcinomi a piccole cellule, che appaiono relativamente omogenei dal punto di vista morfobiologico, i carcinomi non a piccole cellule sono molto più eterogenei e vengono classificati in tre principali sottotipi istologici: adenocarcinomi, carcinomi squamosi e carcinomi a grandi cellule (3). Tale suddivisione, tuttavia, è solo un'estrema semplificazione di una realtà assai articolata e complessa, rappresentata da una lunga lista di tumori polmonari, con diverse sottodistinzioni nell'ambito delle tre categorie neoplastiche sopra citate, alcune delle quali prognosticamente rilevanti e come tali meritevoli di essere considerate separatamente dal novero generale dei carcinomi del polmone.

Lesioni premaligne/preinvasive

Molteplici evidenze indicano che i carcinomi non a piccole cellule non si sviluppano *ex abrupto* da un improvviso evento trasformante dell'epitelio bronchiale o polmonare, ma traggono origine da un processo a stadi multipli guidato dal progressivo accumulo di successive anomalie genetiche ed epigenetiche, che risultano in uno spettro di lesioni premaligne o preinvasive spesso multifocali (iperplasia a cellule basali, metaplasia squamosa, iperplasia adenomatosa atipica, displasia squamosa e carcinoma *in situ*) che si susseguono nel tempo, sia precedendo che accompagnando lo sviluppo dei tumori infiltranti secondo la teoria sequenziale dei cambiamenti progressivi morfologici e molecolari (4-7). Queste lesioni sono spesso concomitanti, ma non necessariamente della stessa età ed hanno probabilmente differenti dinamiche di progressione neoplastica (8). Non è ancora chiaro se l'iperplasia a cellule basali, la metaplasia squamosa e la displasia lieve debbano essere considerate solo delle modificazioni di tipo reattivo od invece veri precursori neoplastici (il numero di alterazioni genetiche accumulate in tali lesioni non è ancora sufficiente ad innescare quella autonomia di crescita tipica delle cellule neoplastiche), mentre la displasia media e severa ed i carcinomi *in situ* sono lesioni preinvasive ad alto grado a tutti gli effetti, con il 40% o più di individui destinati a sviluppare carcinomi infiltranti negli anni a seguire (9).

L'iperplasia a cellule basali fa riferimento ad un incremento numerico delle cellule presenti nella parte basale dell'epitelio bronchiale, normalmente destinate a differenziarsi in tutti i tipi di cellule che compongono l'epitelio bronchiale e che sono ben evidenti con colorazioni immunoistochimiche per antigeni specifici per il compartimento cellulare di riserva o staminale, come la proteina p63 (10). La metaplasia squamosa indica la sostituzione dell'epitelio ciliato e muciparo bronchiale con cellule pavimentose ricche in citocheratine e quindi capaci di resistere meglio agli insulti ambientali (fumo, polveri, infiammazione). E' un tipico e molto comune cambiamento adattativo dell'epitelio respiratorio, che tuttavia in alcuni casi progredisce (probabilmente per l'accumularsi di eventi genetici ed epigenetici trasformativi critici) a displasia squamosa caratterizzata da alterazioni sostanziali dello spessore dell'epitelio, delle dimensioni e della forma delle cellule, del rapporto dimensionale tra nucleo e citoplasma, del grado di maturazione e dell'orientamento delle cellule nel contesto dell'epitelio, della comparsa di attività mitotica e della posizione delle figure mitotiche. La displasia squamosa viene

distinta in lieve, media e grave a seconda dell'entità del coinvolgimento dello spessore dell'epitelio da parte di queste alterazioni morfologiche, riservando il termine di carcinoma squamoso *in situ* a quelle lesioni bronchiali in cui l'intero epitelio è sostituito da cellule marcatamente atipiche dalla base alla superficie, indipendentemente dal suo spessore complessivo (3,7,11). Alcune lesioni displastiche, mostrandoti estroflessioni fibrovascolari che aggettano nell'epitelio con un aspetto micropapillare, sono definite displasia squamosa angiogenica. In uno studio recente, essa è stata trovata con broncoscopia a fluorescenza nel 34% di fumatori ad alto rischio senza evidenza clinica di carcinoma e nel 60% di pazienti con concomitante carcinoma squamoso; a distanza di un anno, la lesione persisteva nel 45% dei soggetti a rischio sottoposti a controllo, mentre era del tutto assente nei non fumatori, indicando che un'aberrante microvascolarizzazione può verificarsi nelle fasi iniziali della cancerogenesi bronchiale (12).

L'iperplasia adenomatosa atipica è una proliferazione localizzata (usualmente non superiore a 5 mm) di cellule da lievemente a moderatamente atipiche, riconducibili a pneumociti di II ordine e/o a cellule di Clara localizzate a livello alveolare e talvolta dei bronchioli respiratori, che viene considerata un putativo precursore degli adenocarcinomi polmonari periferici, incluso il carcinoma bronchioloalveolare non mucinoso (2,3,5,7). E' solitamente un reperto istologico incidentale in pazienti operati per carcinoma del polmone (19% di donne e 9.3% di uomini), frequentemente ma non necessariamente rappresentati da adenocarcinomi o carcinomi bronchioloalveolari (30% di donne e 19% di uomini) (13,14). La suddivisione dell'iperplasia adenomatosa atipica in forme a basso e ad alto grado non è attualmente raccomandata dalla classificazione WHO 2004 per problemi di riproducibilità, di utilità clinica e di differenziazione dai carcinomi bronchioloalveolari nelle forme di alto grado (3). Infatti, iperplasia adenomatosa atipica e carcinomi bronchioloalveolari non-mucinosi rappresentano probabilmente un *continuum* di progressione di una medesima neoplasia polmonare intraepiteliale alveolare (similmente a quanto succede in altri distretti dell'organismo come la cervice uterina con il concetto di CIN), in cui l'acquisizione sequenziale di alterazioni critiche a carico di oncogeni e geni oncosoppressori, di monoclonalità e di aneuploidia si traduce nell'evoluzione progressiva verso forme morfologicamente maligne come i carcinomi bronchioloalveolari e/o gli adenocarcinomi invasivi (3,7,13).

La derivazione dei carcinomi a piccole cellule è alquanto più incerta, sebbene vi siano evidenze che essi possano trarre origine direttamente dall'epitelio bronchiale normale o lievemente atipico, senza passare attraverso tappe intermedie di lesioni preneoplastiche (cosiddetta teoria parallela) (5,15).

Principali istotipi tumorali e correlazioni anatomo-cliniche

1. Carcinoma squamoso. Circa il 70% dei carcinomi squamosi si sviluppano come lesioni ilari o parailari dall'epitelio dei grossi bronchi prossimali, mentre solo il 30% si presenta come lesione più periferica a partire dai bronchi segmentari, subsegmentari e terminali. Un recente studio, tuttavia, riporta una prevalenza del 53% dei carcinomi squamosi periferici suggerendo una modificazione dell'epidemiologia di questo istotipo (16), che verosimilmente si sviluppa dalle cellule staminali presenti nello strato basale dell'epitelio bronchiale (10). Il carcinoma squamoso è strettamente associato al fumo di tabacco in oltre il 90% dei casi, ma fattori occupazionali (intossicazione da arsenico, radiazioni) possono render conto di casi legati a particolari esposizioni ambientali (3). I tumori centrali originano come lesioni *in situ* che sostituiscono estesamente l'epitelio di superficie e delle ghiandole sieromucose bronchiali, infiltrano la parete bronchiale con variabile sviluppo laterale (*creeping type*) o crescono come lesioni polipoidi endoluminali con precoce invasione profonda della parete bronchiale (*penetrating type*). I tumori periferici formano una massa solida con crescita nodulare endobronchiale, estensione intraepiteliale, ma precoce coinvolgimento del parenchima polmonare e, nei casi più avanzati, della pleura viscerale, della parete toracica e del diaframma. Una parte di essi (circa il 20% delle lesioni in stadio iniziale) rimane comunque limitata alla parete bronchiale (*early hilar squamous cell carcinoma*, dalla Società Giapponese del Cancro del Polmone, JSLC) e mostra un andamento clinico particolarmente favorevole con lunga aspettativa di vita quando paragonata ai tumori iniziali con estensione parenchimale (17). La storia naturale dei carcinomi squamosi del polmone vede un progressivo sviluppo locale con inglobamento sequenziale delle strutture anatomiche adiacenti, una maggiore probabilità di recidive loco-regionali e metastasi a distanza meno frequenti rispetto agli altri carcinomi del polmone. Tuttavia, tumori scarsamente differenziati possono metastatizzare precocemente ai linfonodi mediastinici, ai surreni, al sistema nervoso centrale ed al tratto gastrointestinale. Istologicamente, i carcinomi del polmone

sono costituiti da grandi cellule poligonali con abbondante citoplasma contenente filamenti di citocheratine e sono caratterizzate da ponti intercellulari (dovuti alla presenza di desmosomi) e da strutture a vortice costituite da ammassi di cellule cheratinizzanti (perle cornee). Varianti morfologiche ed architetturali sono i carcinomi squamosi papillari, i carcinomi squamosi a cellule chiare, così chiamate per la chiarificazione del citoplasma dovuto all'abbondante accumulo di glicogene, i carcinomi squamosi basaloidi con prominente disposizione a palizzata periferica delle cellule neoplastiche ed i carcinomi squamosi a piccole cellule (da non confondere con la variante combinata o mista di carcinoma a piccole cellule con carcinoma squamoso). Dal punto di vista prognostico, i pazienti con carcinomi squamosi del polmone hanno complessivamente una sopravvivenza migliore, a parità di stadio, rispetto agli adenocarcinomi, ai carcinomi a grandi cellule ed ai carcinomi a piccole cellule, anche se questo dato non è confermato in tutti gli studi. Fermo restando che stadio e *performance status* alla diagnosi sono i principali fattori prognostici, estesa necrosi intratumorale, scarsa differenziazione cellulare, posizione centrale con esteso coinvolgimento del parenchima polmonare incidono comunque negativamente sulla sopravvivenza dei pazienti. Sono stati recentemente identificati quali fattori genetici predittivi di comportamento clinico o di risposta alla terapia nei carcinomi squamosi del polmone, alterazioni di geni regolatori del ciclo cellulare, di recettori di fattori di crescita e di geni oncosoppressori, ma ulteriori studi sono necessari per trasferire queste acquisizioni nella realtà clinica (6,18).

2. Adenocarcinoma. Gli adenocarcinomi rappresentano oggi l'istotipo prevalente, anche nel sesso femminile e tra coloro che non hanno mai fumato. Sono caratterizzati da ghiandole neoplastiche con variabile produzione di muco disposte a formare acini o tubuli, papille, ammassi solidi o a crescere lungo le pareti alveolari a realizzare i carcinomi bronchioloalveolari (BAC). Spesso una stessa neoplasia presenta più organizzazioni di crescita e viene pertanto definita adenocarcinoma misto. Il più comune modo di presentazione dell'adenocarcinoma è come nodulo periferico grigiastro in stretta adiacenza della pleura viscerale che appare dapprima ispessita e biancastra, poi retratta, quasi risucchiata all'interno del nodulo con una caratteristica configurazione a "V" ben visibile anche all'esame radiologico. I margini del nodulo sono tondeggianti, ma più frequentemente spiculati ed irregolari a sfumare nel parenchima polmonare adiacente (espressione

macroscopica della presenza di componente BAC). Un secondo modo di presentazione, molto meno frequente, è come lesione centrale associata ai grossi bronchi o con crescita endobronchiale con polmonite ostruttiva nel parenchima polmonare a valle. Una terza modalità di crescita è la forma simil-polmonitica caratterizzata da un consolidamento diffuso del parenchima lobare o di un intero polmone con preservazione della sottostante architettura alveolare che è tipica del BAC mucinoso. Una quarta modalità di crescita è in forma di malattia bilaterale, con noduli multipli o diffuso rinforzo dell'interstizio da disseminazione linfangitica. Una quinta possibilità è la crescita lungo le sierose pleuriche simulante un mesotelioma (variante pseudomesoteliomatosa). Infine, un adenocarcinoma può svilupparsi su una preesistente fibrosi polmonare, sia in forma di cicatrice localizzata (carcinoma *ex* cicatrice) che di fibrosi polmonare idiopatica. Questa è l'evenienza di gran lunga più rara, dal momento che la fibrosi, così frequente negli adenocarcinomi polmonari, è piuttosto la conseguenza dell'azione desmoplastica promossa dalle cellule neoplastiche che non la causa del tumore. A prescindere dalle modalità di crescita, gli adenocarcinomi polmonari sono neoplasie che metastatizzano frequentemente per via linfatica (almeno nel 50% dei casi) ai linfonodi loco-regionali od ematica (20% alla diagnosi) a fegato, osso, sistema nervoso centrale e surreni, oppure si diffondono per via aerogena con gettoni neoplastici veicolati dal flusso dell'aria respirata nello stesso polmone o in quello controlaterale (tipico dei BAC).

Il più frequente sottotipo istologico è l'adenocarcinoma misto che rappresenta almeno il 75-80% di tutti gli adenocarcinomi polmonari resecati, in cui le cellule neoplastiche si dispongono in strutture acinari, papillari, in ammassi solidi o con crescita BAC, mentre alquanto più rare sono le rispettive forme pure (19). Il tumore viene distinto come ben differenziato (G1), moderatamente differenziato (G2) o scarsamente differenziato (G3) a seconda dell'entità della formazione delle ghiandole, delle atipie citologiche e della presenza di mitosi o di necrosi. Il BAC, per definizione un carcinoma G1 o G2, è una neoplasia in cui le cellule tumorali crescono lungo le preesistenti pareti alveolari (crescita lepidica) morfologicamente inalterate e senza infiltrazione stromale, vascolare o pleurica (BAC di tipo A); successivamente la crescita pagetoide lungo le pareti alveolari ne determina il collasso che esita in ispessimento elastico dell'interstizio (BAC di tipo B, un tempo conosciuto come BAC sclerosante), ma senza

ancora la reazione stromale fibroblastica che caratterizza le forme invasive (attuale adenocarcinoma misto corrispondente alla precedente definizione di BAC di tipo C) usualmente mostrandoti un'architettura acinare ed una minore differenziazione istologica (3,19,20). Questa distinzione è prognosticamente importante perché i BAC, essendo neoplasie *in situ* nella loro forma pura hanno un'eccellente prognosi, gli adenocarcinomi esclusivamente invasivi (acinari/tubulari e papillari da G1 a G3 o solidi per definizione G3) una prognosi alquanto più scadente e gli adenocarcinomi misti (BAC + componente invasiva da G1 a G3) una prognosi intermedia a seconda della percentuale della componente BAC *vis à vis* con quella infiltrante (20). I tentativi che si stanno attualmente facendo vanno nella direzione di definire una categoria di adenocarcinoma precoci e di quantificare il grado d'infiltrazione degli adenocarcinomi misti (in analogia, ad esempio, con quanto accade per i melanomi cutanei con l'indice di *Breslow*) per meglio definire il rischio individuale di progressione delle neoplasie appartenenti alla categoria un po' eterogenea degli adenocarcinomi misti (21,22). Sulla base di criteri citologici, i BAC vengono distinti in varianti non mucinose (di gran lunga più frequenti), formate da pneumociti di II tipo e/o da cellule di Clara, in varianti mucinose formate da cellule mucosecerneti con scarse atipie citologiche ed in forme combinate (molto rare) in cui le due componenti sono coesistenti. La multifocalità (stesso lobo) e multicentricità (differenti lobi o polmone controlaterale) sono caratteristiche di tutte le forme di BAC (espressione della cancerizzazione di campo), mentre la diffusione aerogena è più frequente nelle forme mucinose di BAC e si può sostanziare nella variante "polmonitica" a cui s'è precedentemente accennato. Le rare forme miste di BAC possono presentarsi come lesioni solitarie, multifocali/centriche o consolidative, mentre i BAC non mucinosi sono tipicamente lesioni nodulari, solitarie o multifocali/centriche (3,19). Alcuni tumori multifocali/centrici sono espressione di precoce metastatizzazione intrapolmonare, altri di effettiva crescita di differenti foci geneticamente indipendenti l'uno dall'altro. Questa distinzione non ha comunque implicazioni nella stadiazione TNM, che considera lesioni multiple appartenenti alla stessa istologia come T4 quando presenti nello stesso lobo ed M1 quando appartenenti a lobi differenti dello stesso polmone o al polmone controlaterale.

Accanto a queste forme di adenocarcinoma polmonare che possono variamente associarsi tra loro, ve ne sono altre con caratteristiche istopatologiche specifiche ed esclusive e che come tali vengono classificate. Esse verranno per semplicità e brevità solo citate secondo la terminologia ufficiale WHO 2004: adenocarcinoma fetale, adenocarcinoma mucinoso (gelatinoso, colloide), cistoadenocarcinoma mucinoso, adenocarcinoma a cellule ad anello con castone ed adenocarcinoma a cellule chiare.

L'istogenesi degli adenocarcinomi polmonari è complessa e solo in parte conosciuta. I tumori centrali (circa il 10% delle lesioni) sono tumori invasivi ritenuti derivati dall'epitelio bronchiale o delle ghiandole bronchiali e caratteristicamente mancano di mutazioni del gene K-ras, sebbene non siano attualmente conosciute lesioni premaligne. I tumori periferici, composti da cellule di Clara e da pneumociti di II tipo, sono tumori *in situ* (BAC) od invasivi (adenocarcinoma misto) ritenuti derivare dall'iperplasia adenomatosa atipica e mostrano mutazioni di K-ras ad una frequenza nettamente minore rispetto ai BAC mucinosi, l'origine dei quali è ancora misteriosa. Parimenti misteriosa l'origine di tutti gli altri istotipi di adenocarcinoma.

Fattori prognostici e predittivi per gli adenocarcinomi polmonari sono lo stadio alla diagnosi, il *grading* istopatologico (ma solo nei tumori di diametro superiore a 3 cm e/o infiltranti la pleura), le modalità di crescita (ad esempio papillare o solido), l'invasione vascolare, l'estesa necrosi tumorale, il diametro della reazione fibrosa centrale (> 5 mm), l'entità dell'infiltrazione e la percentuale di componente BAC (3,19). Differenziazione BAC, sesso femminile e storia clinica di assenza di fumo predice la presenza di mutazioni di EGFR e che sono state descritte come predittori dell'attività di specifici inibitori dell'attività tirosin-chinasica (gefitinib o erlotinib).

3. Carcinoma a grandi cellule. I carcinomi a grandi cellule sono una categoria eterogenea di carcinomi del polmone, per definizione scarsamente differenziati, di cui si conoscono diverse varianti accomunate dalla mancanza di attributi differenziativi riconducibili agli adenocarcinomi o ai carcinomi squamosi (3).

Essi rappresentano circa il 10% di tutti i carcinomi del polmone, colpiscono maschi con un'età media di 60 anni e sono in larga parte associati al fumo. Si differenzia da questa distribuzione la variante linfoepiteliomatosa molto rara nel mondo occidentale, più frequente in Estremo Oriente, che colpisce soprattutto donne non fumatrici (23). I carcinomi a grandi cellule sono generalmente lesioni periferiche

in variabile rapporto con le strutture bronchiali, con l'eccezione della variante basaloide che tipicamente è una lesione centrale con crescita endobronchiale esofitica. Non sono conosciute lesioni precorritrici dei carcinomi a grandi cellule.

La variante classica è la forma più frequente di carcinoma a grandi cellule, è formata da larghe cellule poligonali con nucleo vescicoloso, prominente nucleolo e moderato ammontare di citoplasma: è sostanzialmente una diagnosi di esclusione dopo aver eliminato con un adeguato campionamento la possibilità che esista una componente di adenocarcinoma, di carcinoma squamoso o di carcinoma a piccole cellule. In realtà, quando esaminati al microscopio elettronico, la maggior parte dei carcinomi a grandi cellule è riconducibile agli istotipi più usuali di carcinoma non a piccole cellule del polmone. La prognosi dei carcinomi a grandi cellule di tipo classico è generalmente peggiore rispetto ai comuni carcinomi non a piccole cellule anche stratificata per stadio (24), ma migliore rispetto ai carcinomi basaloidei, al carcinoma neuroendocrino a grandi cellule puro o combinato ed al carcinoma a grandi cellule con fenotipo rabdoide (3,25).

Il carcinoma neuroendocrino a grandi cellule rappresenta il 3% dei carcinomi del polmone ed è formato da cellule poligonali con nucleo vescicoloso, evidente nucleolo ed abbondante citoplasma eosinofilo finemente granulare, disposte in aggregati organoidi, trabecole e cordoni con palizzamento periferico e rosette. Le mitosi sono numerose (>11 mitosi/2mm²), la necrosi frequente ed abbondante.

La diagnosi di carcinoma neuroendocrino richiede la conferma immunohistochemica della presenza di almeno uno degli antigeni di differenziazione neuroendocrina come cromogranina, sinaptofisina e CD56, per escludere altre diagnosi alternative come i carcinomi a grandi cellule a morfologia neuroendocrina (25).

Altre componenti neoplastiche coespresse nella medesima lesione configurano la variante combinata del carcinoma neuroendocrino a grandi cellule (vedi più avanti il paragrafo dei tumori neuroendocrini del polmone). Sebbene la prognosi dei carcinomi neuroendocrini a grandi cellule sia strettamente influenzata dallo stadio di malattia, tuttavia anche nelle neoplasie in stadio iniziale la sopravvivenza dei pazienti è peggiore rispetto ai comuni adenocarcinomi e carcinomi squamosi (26) e persino rispetto alla variante classica dei carcinomi a grandi cellule (25).

Il carcinoma basaloide costituisce circa il 6-7% di tutti i carcinomi non a piccole cellule del polmone ed è formato da aggregati nodulari solidi o trabecolari con palizzamento periferico di cellule cuboidali e fusiformi, con scarso citoplasma, nucleo ipercromatico, cromatina granulare e nucleolo piccolo od assente. Manca il modellamento reciproco dei nuclei a differenza dei carcinomi a piccole cellule, ma le mitosi possono essere numerose, come pure focolai di necrosi di tipo comedonico e rosette in almeno il 30% dei casi. La differenziazione neuroendocrina è assente, ma focale positività per marcatori neuroendocrini può essere osservata in una minoranza di elementi cellulari (27,28). Questi tumori si comportano in modo più aggressivo, a parità di stadio, sia quando sono paragonati ai carcinomi squamosi scarsamente differenziati che ai carcinomi non a piccole cellule nel loro complesso.

La variante linfoepiteliomatosa è formata da grandi cellule anaplastiche con grosso nucleo vescicoloso e prominente nucleolo centrale, disposte in aggregati sinciziali ed associate ad un pesante infiltrato linfoplasmacellulare, realizzando aspetti morfologici simili al carcinoma non cheratinizzante indifferenziato del rinofaringe. Caratteristicamente, le cellule neoplastiche sono infettate dal virus Epstein-Barr che può essere messo in evidenza con metodica di ibridazione *in situ*. Questa variante ha una prognosi migliore rispetto ai comuni carcinomi non a piccole cellule, anche stratificando per stadio di malattia (23), con maggiore risposta al trattamento chemio-radioterapico (29).

La variante a cellule chiare è costituita da grandi cellule poligonali in aggregati solidi con prominente nucleolo e citoplasma otticamente vuoto contenente o meno glicogene. Almeno oltre la metà delle cellule neoplastiche devono avere citoplasma chiaro per poter configurare questa variante, dal momento che una certa chiarificazione citoplasmatica è comunque riconoscibile anche negli adenocarcinomi e nei carcinomi squamosi. La principale diagnosi differenziale è con una metastasi di un carcinoma a cellule chiare del rene o con rari tumori primitivi del polmone a cellule chiare con differenziazione miomelanocitaria (tumore a cellule epitelioidi perivascolari o *sugar tumor*) (3). La presentazione clinica di questa variante è sovrapponibile a quella del carcinoma a grandi cellule di tipo classico, come pure la prognosi.

Il carcinoma a grandi cellule con fenotipo rabdoide presenta, in almeno il 10% delle cellule neoplastiche, un'inclusione citoplasmatica eosinofila paranucleare costituita da filamenti intermedi (citocheratine e vimentina)

che disloca perifericamente il nucleo e lo impronta. Forme pure di questa variante rabdoide sono estremamente infrequenti, ma focali aspetti rabdoidi possono essere notati nelle forme scarsamente differenziate degli usuali carcinomi non a piccole cellule del polmone, inclusi i carcinomi sarcomatoidi (30). La malattia è molto aggressiva e la prognosi dei pazienti assai scadente.

4. Carcinoma sarcomatoide. I carcinomi sarcomatoidi sono un gruppo di carcinomi scarsamente differenziati non a piccole cellule che contengono una componente sarcomatoide (a cellule fusate e/o giganti) o di sarcoma a realizzare una famiglia di carcinomi caratterizzati dalla presenza di transizione epitelio-mesenchimale. Essi comprendono i carcinomi pleomorfi, i carcinomi a cellule fusate, i carcinomi a cellule giganti, i carcinosarcomi ed i blastomi polmonari (3). Rappresentano meno del 5% dei carcinomi polmonari con una preferenza per il sesso maschile, un picco nella fascia d'età compresa tra la VI e la VII decade ed una forte associazione con il fumo, con l'eccezione dei blastomi, che incidono egualmente nei due sessi ed hanno un picco nella IV decade. Non vi sono particolari aspetti nella presentazione clinica di questa famiglia di neoplasie, che possono manifestarsi come lesioni centrali o periferiche, con sintomi legati alla crescita endoluminale (tosse, emottisi, polmoniti ricorrenti), di lesione infiltrante la pleura, il diaframma, il mediastino o la parete toracica (dolore, dispnea, sindromi vascolari mediastiniche) o di grossa massa neoplastica (perdita di peso, astenia, ippocratismo digitale). Sono tumori molto aggressivi che metastatizzano per via linfatica ed ematica, poco sensibili alla chemioterapia e con un'aspettativa di vita peggiore rispetto ai comuni carcinomi polmonari anche in stadio iniziale di malattia (31).

Nel carcinoma pleomorfo la componente sarcomatoide (assommante ad almeno il 10% della massa tumorale) è formata da cellule fusate e/o giganti (queste ultime non infrequentemente con emperipolesi leucocitaria), mentre la componente convenzionale è rappresentata da adenocarcinoma, carcinoma squamoso o carcinoma a grandi cellule. Parimenti, viene definito carcinoma pleomorfo un tumore costituito contestualmente da cellule fusate e giganti, mentre la presenza esclusiva dell'una o dell'altra componente sarcomatoide configura rispettivamente il carcinoma a cellule fusate ed il carcinoma a cellule giganti. La presenza di carcinoma neuroendocrino a grandi cellule, invece, definisce una variante combinata di quest'ultimo istotipo e come tale va

classificata, espungendola dal novero dei carcinomi sarcomatoidi pleomorfi.

Il carcinosarcoma è formato da una commistione di convenzionale carcinoma non a piccole cellule (carcinoma squamoso nel 45-70%, adenocarcinoma nel 20-31% anche con aspetti di tipo fetale ad alto grado e carcinoma a grandi cellule nel 10%) e di vero sarcoma con aspetti differenziativi di rhabdomyosarcoma, osteosarcoma, condrosarcoma, angiosarcoma o di tumore maligno delle guaine nervose periferiche.

Il blastoma polmonare è un tumore bifasico con una componente epiteliale primitiva simile all'adenocarcinoma fetale ed una componente mesenchimale primitiva di tipo blastematoso con occasionali foci di differenziazione sarcomatosa (rhabdomyosarcoma od oste-condrosarcoma). La componente epiteliale forma tubuli con cellule a citoplasma chiaro ricche in glicogene, simili ad un endometrio secretivo o ad un polmone fetale tra la 10° e la 16° settimana di gestazione. La componente blastematosa è formata da cellule piccole ovale-fusate immerse in uno stroma mixoide ed addensate attorno alle ghiandole a riprodurre aspetti morfologici che si incontrano in altri tumori primitivi come il nefroblastoma o il teratoma immaturo (32,33).

Recenti dati molecolari sottolineano che i carcinomi sarcomatoidi del polmone sono neoplasie monoclonali, in cui entrambe le componenti derivano dalla stessa cellula ancestrale (ipotesi divergente) piuttosto che tumori di collisione (ipotesi convergente), che vanno incontro a trans-differenziazione epitelio-mesenchimale (teoria metaplastica o della conversione) piuttosto che a precoce separazione differenziativa indipendente epiteliale e mesenchimale (teoria della combinazione) (34,35).

5. Carcinomi neuroendocrini. Differenziazione neuroendocrina, vale a dire l'acquisizione di caratteristiche immunoistochimiche ed ultrastrutturali simili a quelle presenti nelle cellule del sistema neuroendocrino diffuso e che si sostanziano nella comparsa di marcatori panendocrini (cromogranine, sinaptofisina, CD56), cellule specifici (ormoni peptidici ed ammine biogene) e di organelli citoplasmatici neuroendocrini (granuli di secrezione, piccole vescicole chiare), può essere riscontrata in una vasta gamma di neoplasie polmonari, tra cui spiccano i tumori a morfologia neuroendocrina che esprimono costantemente questi tratti con un aspetto istologico che richiama immediatamente il fenotipo neuroendocrino, i carcinomi non a piccole

cellule con differenziazione neuroendocrina (comuni adenocarcinomi, carcinomi squamosi o carcinomi a grandi cellule che inaspettatamente esprimono marcatori neuroendocrini nel 10-20% dei casi) ed i tumori polmonari con proprietà neuroendocrine (blastoma, tumore neuroectodermico primitivo, tumore desmoplastico a piccole cellule rotonde, carcinoma con fenotipo rabdoide), nei quali il carattere neuroendocrino è solo una parte di un fenotipo tumorale più complesso (3).

Lo spettro dei tumori a morfologia neuroendocrina del polmone, che rappresentano almeno l'80% di tutti i tumori neuroendocrini del polmone ed il 25% di tutte le neoplasie polmonari, comprende entità collettivamente considerate carcinomi con differente potenziale di aggressività biologica. Sulla base di dati epidemiologici, clinici, patologici e genetici, essi vengono attualmente unificati in uno schema costituito da quattro entità clinico-patologiche che vanno da carcinomi rari, relativamente indolenti e meglio differenziati con maggiore aspettativa di vita (carcinoide tipico ed atipico, < 5% dei carcinomi polmonari) a neoplasie scarsamente differenziate assai più frequenti (20% dei carcinomi del polmone), molto aggressive ed a prognosi severa (carcinoma neuroendocrino a grandi cellule e carcinoma a piccole cellule) (3,36). La prevalenza delle metastasi differisce grandemente sulla base di questo diverso potenziale di aggressività biologica, con coinvolgimento dei linfonodi regionali nel 5-15% dei carcinoidi tipici, fino al 40-48% dei carcinoidi atipici e nel 60-80% o più dei carcinomi neuroendocrini scarsamente differenziati. Le metastasi a distanza sono molto rare nei carcinoidi tipici, si verificano nel 20-30% dei carcinoidi atipici ed in oltre il 50% dei carcinomi a piccole cellule e dei carcinomi neuroendocrini a grandi cellule. Ne deriva che la sopravvivenza a 5 e 10 anni è del 100-87% per i carcinoidi tipici, del 69-52% per quelli atipici, del 13-3% per i carcinomi a piccole cellule e del 33-10% per i carcinomi neuroendocrini a grandi cellule (3,36,37). I criteri diagnostici sono stati codificati nella classificazione WHO 2004 e comprendono una serie di parametri eminentemente istopatologici, *in primis* la quantificazione del numero delle figure mitotiche e della presenza e tipo di necrosi (3).

Dal punto di vista della presentazione clinica, i carcinoidi sono lesioni ilari centrate sui bronchi maggiori oppure lesioni periferiche generalmente uniche ma talora multiple, insorgenti sia nello stesso lobo che in lobi diversi, mono- o bilateralmente. Sebbene il picco di età sia tra i 50-55 anni, i carcinoidi sono le neoplasie polmonari più frequenti

nei giovani al di sotto dei 30 anni ed hanno solo una modesta associazione con il sesso maschile (rapporto M/F:1/0,8), le sindromi paraneoplastiche (morbo di Cushing da iperincrezione di ACTH, sindrome atipica da carcinoide) ed il fumo (più forte nel caso dei carcinoidi atipici). Per contro, i carcinomi neuroendocrini di alto grado prevalgono nei maschi, il picco d'età è posticipato di almeno 10 anni, la relazione con il fumo è molto forte come pure significativa l'associazione con le sindromi paraneoplastiche (morbo di Cushing da iperincrezione di ACTH, sindrome da ipersecrezione di ormone natriuretico ed altre ancora) (38). Le neoplasie endocrine multiple (soprattutto MEN di tipo I) incidono solo nell'ambito dei carcinoidi.

Mentre i carcinomi neuroendocrini a grandi cellule si presentano come lesioni periferiche in variabile, ma non frequente, associazione con i bronchi, macroscopicamente indistinguibili dai comuni carcinomi squamosi od adenocarcinomi, i carcinomi a piccole cellule sono per il 90% dei casi lesioni centrali ilari-parailari in stretta associazione con i grossi bronchi di cui sottominano la mucosa, imbottendo la parete bronchiale fino a determinarne stenosi del lume senza crescita endobronchiale. L'interessamento dei linfonodi, sia ilari che mediastinici, è precoce e massivo nei carcinomi a piccole cellule, ma questo succede meno frequentemente nelle lesioni periferiche che rappresentano il 10% circa. Alla diagnosi, almeno il 70% dei carcinomi a piccole cellule del polmone si presentano con metastasi extrapolmonari, massivo interessamento dei linfonodi mediastinici o metastasi al polmone controlaterale (cosiddetta malattia estesa, vedi paragrafo Stadiazione). Anche la maggior parte dei carcinomi neuroendocrini a grandi cellule, comunque, si presenta alla diagnosi con malattia metastatica o localmente avanzata da interessamento dei linfonodi mediastinici.

Dal punto di vista istopatologico, i carcinoidi sono caratterizzati da un'architettura organoide costituita da aggregati di cellule piccole ed uniformi disposti in trabecole, nidi e lobuli o ammassi solidi con scarso stroma e prominente vascolarizzazione; le cellule sono cuboidali o fusate, queste ultime più frequenti nei tumori a sede periferica. Aumentata attività mitotica e focale necrosi si evidenzia nella categoria dei carcinoidi atipici. I carcinomi neuroendocrini a piccole cellule sono costituiti da elementi di piccole dimensioni con scarso citoplasma, fittamente stipate le une contro le altre al punto da improntare vicendevolmente il nucleo, che mostra cromatina finemente granulare ed uniformemente dispersa e nucleolo assente

o poco evidente. Necrosi estensiva e confluyente, numerosissime figure mitotiche e diffusione della cromatina sulla parete dei vasi (fenomeno di Azzopardi) a causa dell'estrema, intrinseca fragilità delle cellule neoplastiche completano le principali caratteristiche istopatologiche di questo tumore. I carcinomi neuroendocrini a grandi cellule sono formati, come implica il nome, da grandi cellule poligonali a margini ben definiti, con nucleo tondeggiante, cromatina grossolanamente granulare e prominente nucleolo, disposte in aggregati trabecolari o nodulari con evidente palizzamento periferico; le mitosi sono alquanto numerose e la necrosi può essere estensiva e confluyente.

Accanto alle forme pure, esistono tra i tumori neuroendocrini del polmone varianti combinate o miste, rarissime tra i carcinoidi, molto più frequenti tra i carcinomi neuroendocrini di alto grado, sia a piccole che a grandi cellule, in cui accanto alla componente neuroendocrina si associa, in quantità variabile, una componente non a piccole cellule di tipo squamoso, adenocarcinomatosa o sarcomatoide.

Commistione di carcinomi neuroendocrini a piccole e grandi cellule può essere poi riscontrata nella medesima lesione fino al 30% dei casi, anche quest'ultima situazione venendo ad essere classificata nell'ambito delle varianti combinate di carcinoma a piccole cellule (39).

Studi recenti hanno ormai tracciato un solco definitivo tra carcinoidi tipici ed atipici da un lato e carcinomi neuroendocrini ad alto grado dall'altro, poiché nessuna relazione patogenetica esiste tra queste neoplasie, che condividono solo un comune fenotipo neuroendocrino. Tale assunto è dimostrato dalla consistente mancanza di forme di transizione e quindi di sequenza patogenetica nel medesimo tumore tra carcinomi neuroendocrini di grado basso (carcinoide tipico) ed intermedio (carcinoide atipico) e le forme scarsamente differenziate a piccole e grandi cellule (3), mentre una relazione certamente esiste fra carcinoidi (40-42) e all'interno dei carcinomi scarsamente differenziati. Questi ultimi presentano anzi un profilo genetico comune (43), per cui è stata proposta la loro unificazione nella categoria dei carcinomi neuroendocrini ad alto grado (G3) anche per certe difficoltà di separazione diagnostica (44,45).

6. Tumori di tipo salivare. I tumori di tipo salivare del polmone sono nel complesso neoplasie rare che ammontano a meno del 5% di tutti i carcinomi polmonari. Si presentano come masse polipoidi endobronchiali, ma noduli periferici non connessi ai bronchi o lesioni associate alla pleura sono pure descritte (46). Gli istotipi salivari più frequenti sono nell'ordine il carcinoma mucoepidermoide,

il carcinoma adenoido-cistico, il carcinoma epiteliale-mioepiteliale e l'adenoma pleomorfo/tumore misto, mentre molto più raramente troviamo il carcinoma a cellule aciniche (tumore di Fechner), l'oncocitoma ed il tumore mixoide maligno endobronchiale (3). Le caratteristiche istologiche sono simili alla controparte salivare per quanto riguarda il carcinoma mucoepidermoide ed il carcinoma adenoido-cistico, mentre si differenziano un po' per il carcinoma epiteliale-mioepiteliale e l'adenoma pleomorfo/tumore misto. Non vi è una significativa predilezione di sesso se non, forse, per il carcinoma mucoepidermoide che è leggermente più frequente nei maschi, come pure non vi è un'associazione con il fumo od altri riconosciuti fattori di rischio. Questi tumori colpiscono soggetti appartenenti ad un'ampia fascia di età, ma sono collettivamente più frequenti tra la III e la VI decade; la sintomatologia clinica è frequentemente correlata all'ostruzione bronchiale, ma dolore toracico o sintomi respiratori sono descritti nelle lesioni più periferiche (3).

I carcinomi mucoepidermoidi sono distinti in varianti a basso grado spesso limitate alla parete del bronco e formate da cellule squamoidi non cheratinizzanti, cellule mucosecernenti e cellule intermedie disposte in cisti ed aree solide con scarsa necrosi ed infrequenti mitosi, ed in varianti ad alto grado con scarsità delle cellule mucosecernenti e presenza di marcato pleomorfismo, aumentata attività mitotica, necrosi e crescita più francamente infiltrativa con coinvolgimento del parenchima polmonare e dei linfonodi regionali. La prognosi è molto buona per le forme a basso grado, soprattutto nei bambini, con meno del 5% di riportate metastasi linfonodali, mentre le forme ad alto grado possono metastatizzare ai linfonodi, fegato, osso e sistema nervoso centrale con una prognosi che è simile ai rimanenti carcinomi non a piccole cellule del polmone (47).

I carcinomi adenoido-cistici presentano aspetti morfologici molto simili a quelli dei corrispondenti tumori delle ghiandole salivari con cellule neoplastiche disposte in aggregati cribriformi, tubuli e nidi solidi, caratterizzate da crescita locale francamente invasiva responsabile di frequenti recidive locali dopo escissione chirurgica. Le metastasi ai linfonodi regionali si rilevano nel 20% dei casi, mentre le metastasi a distanza, in genere tardive, incidono per il 40% (48). La prognosi è influenzata dallo stadio clinico alla presentazione, dalla incompletezza della resezione chirurgica e dalle modalità di crescita solida che si traduce in sopravvivenze di 10-15 anni, con recidive multiple e metastasi viscerali tardive (3).

I carcinomi epiteliali-mioepiteliali e gli adenomi pleomorfi/tumori misti sono caratterizzati da una prevalenza di cellule mioepiteliali immerse in uno stroma mixoide con rarità di strutture epiteliali conformate in dotti e ghiandole; la componente mesenchimale mixocondroide nei tumori misti è presente in non più del 20% dei casi (49). I carcinomi epiteliali-mioepiteliali sono caratterizzati da buona prognosi dopo resezione chirurgica completa, sebbene siano descritti casi con metastasi tardive a distanza di anni (50). La prognosi degli adenomi pleomorfi è buona per lesioni di piccole dimensioni ben circoscritte ed a basso indice proliferativo (66% dei casi), mentre si caratterizza per la presenza di recidive locali e di metastasi tardive in lesioni mitoticamente più attive, di maggiori dimensioni ed a margini infiltrativi (12% dei casi) fino ad arrivare a veri e propri tumori morfologicamente maligni (definiti anche carcinoma ex adenoma pleomorfo o tumore misto maligno) che sono caratterizzati da numerose mitosi, necrosi, atipie citologiche, emorragie, crescita locale infiltrativa ed invasione vascolare (21% dei casi) (3,49,51).

7. Tumori rari del polmone. Vi sono numerosi istotipi nel polmone che possono essere definiti rari, sia benigni che maligni o a basso grado di malignità, di origine epiteliale o mesenchimale. Per brevità, alcuni di essi verranno solo menzionati, a sottolineare ancor di più la grande varietà di neoplasie che possono trarre origine da quest'organo. Tra i tumori benigni di origine epiteliale annoveriamo i papillomi squamosi e ghiandolari ad insorgenza bronchiale, l'adenoma alveolare e l'adenoma papillare ad insorgenza parenchimale periferica, l'adenoma delle ghiandole mucose e l'emangioma sclerosante ad insorgenza sia centrale che periferica; tra quelli maligni o a comportamento biologico incerto, i tumori a cellule germinali ed i timomi intrapolmonari. Tra i tumori mesenchimali benigni ricordiamo l'amartoma polmonare, la più frequente neoplasia benigna del polmone ad estrinsecazione tipicamente periferica; tra quelli maligni, l'emagioendotelioma epitelioide, i sarcomi dei vasi polmonari ed il sarcoma sinoviale. Tra le malattie linfoproliferative, vi sono i linfomi a cellule B della zona marginale del tessuto linfoide associato alle mucose (linfoma tipo-MALT), i linfomi diffusi a grandi cellule B e la granulomatosi linfomatoide. Vi sono poi, diversi altri istotipi che non possono essere qui nemmeno citati per motivi di brevità e di semplicità.

Stadiazione patologica

Per la stadiazione dei carcinomi del polmone, è raccomandato il sistema TNM, in cui T sta per tumore, N per linfonodi ed M per localizzazioni a distanza. Combinando fra di loro i vari fattori “T” (T1-4) “N” (N1-3) ed “M” (M0,1) si ottengono categorie di pazienti a comportamento clinico omogeneo corrispondenti ai diversi stadi di malattia (da I a IV) (Tab. 1). Lo stadio della malattia così ottenuto è importante per il pianificare il trattamento e definire l’aspettativa di vita e quindi, la prognosi dei paziente. Possiamo distinguere una stadiazione clinica ed una stadiazione patologica (indicate rispettivamente con le notazioni cTNM e pTNM). La stadiazione clinica si avvale di esami clinici (visita ed esami di laboratorio) e soprattutto strumentali (esami radiografici, endoscopici, citologici e biotici invasivi), mentre la stadiazione patologica si basa sull’esame del pezzo operatorio da resezione chirurgica una volta che il paziente sia stato giudicato operabile.

La stadiazione patologica è sicuramente il *gold standard* per ottenere il massimo delle informazioni diagnostiche e prognostiche utili al paziente, con un’efficienza ben superiore alla stadiazione clinica preoperatoria (52). Dall’esame del pezzo operatorio ottenuto da intervento chirurgico radicale, il patologo fornisce almeno tre fondamentali informazioni: 1) la radicalità di escissione attraverso l’esame dei vari margini di resezione (parenchimali, bronchiali, vascolari); 2) la stadiazione patologica attraverso la valutazione, dapprima macroscopica e poi microscopica, del grado di estensione della malattia all’interno dell’organo e del coinvolgimento dei linfonodi locoregionali (reperiti sia nel pezzo operatorio che inviati separatamente dal chirurgo); ed infine, 3) la definitiva tipizzazione della neoplasia secondo i criteri canonici della diagnostica istopatologica (talvolta le metastasi al polmone si presentano in forma di piccola lesione isolata periferica o di crescita centrale esclusivamente endobronchiale che simulano strettamente i tumori primitivi).

Perché la stadiazione sia accurata, è necessario che l’intervento sia di tipo anatomico (lobectomia o pneumonectomia) e che vi sia una linfadenectomia mediastinica completa in relazione all’intervento effettuato, separando accuratamente i linfonodi del I livello (N1) corrispondenti ai linfonodi ilari e peribronchiali (stazioni 10-14) da quelli del II livello (N2) corrispondenti ai linfonodi mediastinici omolaterali alla lesione (stazioni 1-4: linfonodi mediastinici superiori; stazioni 5-6: linfonodi aortici; stazioni 7-9: linfonodi mediastinici inferiori).

Mentre il sistema TNM viene utilizzato nella stadiazione dei carcinomi del polmone con la significativa eccezione dei carcinoidi, esso viene meno applicato (ma non è concettualmente sbagliato!) alla stadiazione dei carcinomi a piccole cellule perché essi frequentemente si presentano in stadio o localmente avanzato (III) o metastatico (IV). Soprattutto da parte dei clinici, all'atto dell'assunzione di decisioni operative si categorizza il paziente con carcinoma a piccole cellule come affetto da:

- malattia limitata: ristretta ad un emitorace con interessamento dei linfonodi ilomediastinici omo- (N1 ed N2) e controlaterali (N3) e/o sovraclavicolari omo- e controlaterali (N3) e/o versamento pleurico ipsilaterale (indipendentemente dall'esito dell'esame citologico) e quindi, corrispondente agli stadi I-III del sistema TNM;
- malattia estesa, con coinvolgimento locale superiore a quello consentito dalla malattia limitata o con metastasi a distanza (sistema nervoso centrale, fegato, polmone controlaterale, osso) e quindi corrispondente allo stadio IV del sistema TNM.

Tabella 1 Stadiazione del carcinoma polmonare (TNM, 6^a ed., 2002)

Tumore Primitivo (T)

T0 Nessuna evidenza di tumore primitivo.

Tx L'esistenza del tumore primitivo è comprovata dalla presenza di cellule maligne nell'escreato o nel broncoaspirato, ma non è visualizzabile con le tecniche di diagnostica per immagini o con la broncoscopia.

Tis Carcinoma *in situ*.

T1 Tumore di 3 cm o meno nella sua dimensione massima, circondato dal parenchima polmonare o dalla pleura viscerale, senza evidenza broncoscopica d'invasione prossimale del bronco lobare, quindi non presente nel bronco principale (a).

T2 Tumore di dimensione massima superiore a 3 cm; tumore di qualsiasi dimensione invadente la pleura viscerale od associato ad atelettasia o a polmonite ostruttiva che si estende sino alla regione ilare, ma senza interessare l'intero polmone. Il tumore può coinvolgere il bronco principale, ma dista almeno 2 cm dalla carena.

T3 Tumore di qualsiasi dimensione, che invade una o più delle seguenti strutture: parete toracica (compresi i tumori dell'apice polmonare), diaframma, pleura mediastinica, pericardio parietale oppure un tumore

del bronco principale a meno di 2 cm dalla carena, ma senza interessamento della medesima, oppure associato con atelettasia o polmonite ostruttiva dell'intero polmone.

T4 Tumore di qualsiasi dimensione, che invade una o più delle seguenti strutture: mediastino, cuore, grossi vasi, trachea, esofago, corpi vertebrali, la carena; oppure nodulo(i) separato(i) di tumore nello stesso lobo; oppure tumore con versamento pleurico mitologicamente positivo (b).

(a) Il raro tumore superficiale di qualsiasi dimensione con la sua componente invasiva limitata alla parete bronchiale, che può estendersi prossimalmente al bronco principale è pure classificato come T1

(b) La maggioranza dei versamenti pleurici associati al carcinoma polmonare sono di natura tumorale. Tuttavia, in alcuni casi, la citologia pleurica risulta essere ripetutamente negativa per la presenza di cellule neoplastiche ed il versamento non è ematico, ma di tipo trasudatizio. In questi casi, particolarmente se il giudizio clinico indica che il versamento non è correlabile al tumore, la presenza del versamento pleurico non dovrebbe essere considerata come elemento di stadiazione ed il paziente dovrebbe essere classificato come T1, T2 o T3

Linfonodi loco-regionali (N)

NX Lo stato dei linfonodi regionali non può essere definito.

N0 Assenza di metastasi ai linfonodi locoregionali.

N1 Metastasi ai linfonodi peribronchiali e/o ilari omolaterali, o ad entrambi, compresa l'estensione diretta.

N2 Metastasi ai linfonodi mediastinici omolaterali ed ai linfonodi sottocarenali.

N3 Metastasi ai linfonodi mediastinici controlaterali, agli ilari controlaterali, ai linfonodi scalenici e sovraclaveari omo- e controlaterali.

Metastasi a distanza (M)

M0 Assenza di metastasi a distanza.

M1 Presenza di metastasi a distanza, inclusi nodulo(i) tumorale(i) in un differente lobo omolaterale(i) o controlaterale (i).

La combinazione differente degli elementi che compongono il sistema TNM consente il raggruppamento in stadi giustificati essenzialmente da una diversa prognosi e da un differente approccio terapeutico.

Raggruppamento dei parametri TNM in stadi

Carcinoma occulto

TXN0M0

Stadio 0 Tis, N0, M0	Stadio IA T1, N0, M0	Stadio IB T2, N0, M0	Stadio IIA T1, N1, M0	Stadio IIB T2, N1, M0 T3, N0, M0
-------------------------	-------------------------	-------------------------	--------------------------	--

Stadio IIIA T1-2, N2, M0 T3, N1-2, M0	Stadio IIIB ogni T, N3, M0 T4, ogni N, M0	Stadio IV ogni T, ogni N, M1
---	---	---------------------------------

Nella stadiazione patologica dovrebbero essere esaminati almeno 6 linfonodi; se i linfonodi sono negativi, ma in numero inferiore a 6, il caso dovrebbe comunque essere classificato pN0.

Il prefisso “y” indica che la stadiazione clinica o patologica è stata effettuata durante o successivamente una terapia multimodale, categorizzando così l’estensione della malattia al tempo esatto in cui viene eseguito l’esame. Tale prefisso, quindi, non indica una stima dell’estensione della malattia prima della terapia multimodale.

Il prefisso “r” indica tumore recidivo classificato dopo un intervallo libero di malattia.

Il prefisso “a” indica che la classificazione è stata determinata all’autopsia.

Stadiazione aggiuntiva del Carcinoma a Piccole Cellule

Malattia limitata

Tumore esteso ad un solo emitorace compreso il coinvolgimento dei linfonodi ilari, mediastinici e sovraclaveari omo- e controlaterali. Pazienti con versamento pleurico, indipendentemente dalla positività o meno della citologia pleurica, dovrebbero essere inclusi in questo sottogruppo.

Malattia estesa

Qualsiasi altro tumore non compreso nella definizione di malattia limitata.

Diagnosi citologica, preoperatoria ed intraoperatoria

Per concludere la trattazione sull'anatomia patologica dei carcinomi del polmone, giova brevemente ricordare che per arrivare ad una corretta classificazione è necessario avere materiale diagnostico adeguato, ben fissato e con minimi artefatti tecnici.

L'esame citologico, sia esfoliativo (espettorato, broncolavaggio, broncospazzolato, versamento sieroso) che agoaspirativo, è un esame di primo livello con un'accuratezza diagnostica elevata anche se variabile in funzione del tipo del campione biologico esaminato. La citologia esfoliativa è utile soprattutto per identificare i tumori centrali che hanno adito alle secrezioni bronchiali (carcinoma squamoso e carcinoma a piccole cellule) o qualunque tumore che si diffonda al cavo pleurico (anche se l'incidenza di falsi negativi può essere alta), mentre la citologia agoaspirativa identifica con grande accuratezza (superiore al 90%) le lesioni periferiche o qualunque sito metastatico che possa essere raggiunto dall'ago sottile. La tipizzazione delle lesioni in ambito citologico può essere eseguita nel 70-90% dei casi, soprattutto per quanto riguarda l'esame agoaspirativo, ciò vale per i tumori meglio differenziati o per il carcinoma a piccole cellule, mentre per altri istotipi (adenocarcinomi e carcinomi squamosi scarsamente differenziati, carcinomi a grandi cellule, carcinomi sarcomatoidi) la diagnosi differenziale è più difficile.

L'avvento della broncoscopia a fibre ottiche ha drammaticamente espanso le possibilità diagnostiche della biopsia broncoscopica preoperatoria che è diventata una prassi diagnostica di *routine* nel paziente con sospetta neoplasia polmonare aggettante nel lume bronchiale. La possibilità di effettuare biopsie anche attraverso la parete dei piccoli bronchi (biopsie transbronchiali) o esami citologici in corso di broncoscopia ha dischiuso possibilità diagnostiche anche per lesioni situate più perifericamente od altrimenti inaccessibili alla diagnostica broncoscopica. Uno dei problemi più seri per il patologo, tuttavia, è costituito dalla presenza di artefatti da schiacciamento che possono portare ad errori interpretativi sostanziali nella gestione del trattamento del paziente con carcinoma polmonare (ad esempio, confondendo un carcinoide, malattia a trattamento prettamente chirurgico, con un carcinoma a piccole cellule, malattia frequentemente trattata con chemio-radioterapia esclusiva) (53). Un altro esame diagnostico preoperatorio è la biopsia dei linfonodi mediastinici, nei pazienti con sospetta malattia localmente avanzata (stadio III) da trattare con chemioterapia neoadiuvante o dei linfonodi sovraclaveari,

nei pazienti inoperabili da trattare con chemioterapia esclusiva avendo una diagnosi istologica di certezza. Nei pazienti con malattia bilaterale, in cui le biopsie broncoscopiche, dei linfonodi mediastinici e sovraclaveari o la citologia agoaspirativa non abbiano dato esito positivo, è indicato l'approccio minitoracotomico con resezione cuneiforme di un lembo di parenchima polmonare contenente il nodulo. L'esame intraoperatorio al microtomo congelatore (esame estemporaneo, che richiede in mani esperte non più di 10-15 minuti) è indicato tutte le volte in cui, soprattutto in presenza di un nodulo periferico sospetto, non sia stato possibile raggiungere una diagnosi preoperatoria definitiva. Non infrequentemente, la lesione si dimostra essere un processo benigno, ma in caso di carcinoma può essere così pianificato il successivo intervento chirurgico nella medesima seduta. Un'altra indicazione dell'esame intraoperatorio è rappresentata dal controllo dei margini di resezione (bronchiali, parenchimali, vascolari...) per evitare escissioni incomplete della neoplasia che esporrebbero al rischio di recidive locali. E' bene sottolineare che l'esame estemporaneo non dovrebbe essere mai utilizzato per anticipare la diagnosi, dal momento che il rischio di errore è maggiore rispetto all'esame definitivo su preparato incluso, soprattutto in presenza di marcato infiltrato infiammatorio.

3.2 Laboratorio

Nei tumori del polmone, il laboratorio concorre, insieme ad altri fattori clinici, a fornire un bilancio di base della malattia già diagnosticata, in base al quale fare previsioni sul decorso clinico della neoplasia e selezionare l'approccio terapeutico ottimale.

Infatti, mentre la diagnosi di questi tumori è effettuata prevalentemente mediante indagini radiologiche e tecniche endoscopiche invasive, la valutazione della prognosi è generalmente affidata sia a parametri clinico-radiologici quali l'estensione della malattia (stadiazione TNM) ed il *performance status* del paziente, che a test ematochimici, quali il livello di emoglobina, calcio, sodio, albumina, fosfatasi alcalina, transaminasi, bilirubina e creatinina (54).

Le linee guida prodotte dalle maggiori società scientifiche pneumologiche / oncologiche / chirurgiche identificate da PNEUMO.CARE (catalogo delle risorse essenziali in pneumologia disponibili su Internet) e dalle principali banche dati nazionali

e internazionali (quali ad esempio, *National Guideline Clearinghouse*, Programma Nazionale Linee Guida) sono concordi nel non raccomandare l'utilizzo di questi parametri di laboratorio per lo *screening* nella popolazione generale e/o in soggetti ad alto rischio.

Più controverse appaiono le posizioni delle società scientifiche circa il ruolo di queste variabili nella stadiazione e monitoraggio a lungo termine della malattia dopo terapia (55).

Nel 1997, l'*American Thoracic Society* e l'*European Respiratory Society* (56) hanno raccomandato il dosaggio dell'albumina e, in misura minore, del calcio per la stadiazione prima della terapia, particolarmente nei pazienti con NSCLC in fase avanzata. Nessun altro parametro di laboratorio tra quelli sopra elencati viene però, indicato per l'utilizzo routinario.

Nel 2003, l'*American College of Chest Physicians*, non ha raccomandato l'utilizzo dei test ematochimici *standard* in generale nel monitoraggio della malattia a lungo termine dopo terapia radicale nei pazienti con NSCLC trattato chirurgicamente (57). Nello stesso anno, la stessa società scientifica ha raccomandato invece, l'utilizzo di parametri chimico-clinici in particolare ematocrito, fosfatasi alcalina e transaminasi in combinazione con l'esame obiettivo per la stadiazione della malattia (58).

Nel 2005, le raccomandazioni cliniche prodotte dall'*European Society for Medical Oncology* per la diagnosi, il trattamento ed il *follow-up* di pazienti affetti da tumori polmonari, suggeriscono il dosaggio del calcio e della fosfatasi alcalina nel caso di NSCLC, della lattato deidrogenasi (LDH) e del sodio nel caso di SCLC per la stadiazione della malattia ed in particolare nei casi avanzati (59,60).

Data l'eterogeneità delle conclusioni raggiunte dalle diverse società scientifiche soprattutto sui parametri di laboratorio da utilizzare per avere indicazioni sulla prognosi, recentemente è stata effettuata una revisione sistematica della letteratura pubblicata negli ultimi 25 anni, con l'obiettivo di definire quale parametro ematochimico possa essere affiancato alle indagini cliniche/radiologiche per ottenere un quadro clinico completo della malattia (61).

La ricerca degli studi è stata effettuata in diversi *database* bibliografici (MEDLINE, EMBASE, BIOSIS, CURRENT CONTENTS, PASCAL) mediante *parole chiave*. Sono stati analizzati gli studi che avevano indagato il significato prognostico di diversi parametri ematochimici determinati prima del trattamento. Sono stati invece esclusi tutti gli studi

che analizzavano questi parametri solo come fattori predittivi di risposta alla terapia, che utilizzavano solo analisi statistiche univariate ed includevano popolazioni miste di SCLC e NSCLC, i cui dati non potevano essere valutati separatamente.

In ciascuno degli studi inclusi, gli Autori hanno considerato un parametro come fattore prognostico indipendente quando il suo valore, mostrato in univariata si manteneva inalterato anche in analisi multivariata in presenza di almeno uno dei parametri prognostici tradizionalmente accettati quali perdita di peso, età, sesso, *performance status*, estensione della malattia.

Nel caso del SCLC sono stati identificati 493 studi rilevanti, dei quali 45 sono stati inclusi e 448 esclusi. Molti degli studi considerati osservavano, in presenza di SCLC, un incremento della LDH, fosfatasi alcalina, gamma-glutamyl transpeptidasi (GGT), transaminasi, leucociti, neutrofili e una diminuzione dei livelli di sodio, bicarbonato, acido urico, albumina, emoglobina, linfociti. Molti di questi parametri non sono risultati significativi già in precedenti studi effettuati dallo stesso gruppo e sono stati quindi esclusi. Gli Autori hanno così focalizzato l'attenzione su LDH, albumina e sodio, parametri più frequentemente utilizzati in SCLC. Dalla revisione emerge che, nonostante la maggior parte degli studi abbia dimostrato il significato prognostico di questi parametri in analisi univariata, lo stesso risultato non viene poi confermato in multivariata dove per ciascuno di questi parametri il numero di studi con risultati statisticamente significativi è equivalente a quello degli studi non significativi o con risultato incerto. Quando l'analisi viene ristretta ai soli sette studi che hanno utilizzato una metodologia statistica appropriata, solo LDH e albumina si confermano come fattori prognostici indipendenti.

Utilizzando gli stessi criteri, nell'ambito del NSCLC, sono stati identificati 944 studi rilevanti, dei quali 42 sono stati inclusi e 902 esclusi. Considerando la totalità degli studi identificati dalla ricerca, 49 variabili diverse sono state studiate come fattori prognostici per il NSCLC, 10 delle quali sono state prese in esame nei 42 studi inclusi (62). Come nel caso del SCLC, in analisi univariata molti studi hanno associato alle variazioni quantitative di questi marcatori un significato prognostico, che è stato però confermato poi in analisi multivariata solo per il calcio, il quale risulta in tre studi su quattro essere un fattore prognostico indipendente in pazienti non trattati chirurgicamente.

Gli Autori di queste due revisioni concludono che nonostante questi parametri ematochimici siano parte della batteria di test routinari per i pazienti affetti da tumori polmonari prima della terapia, il loro significato prognostico è ancora piuttosto controverso e richiede una conferma in ulteriori studi prima di poter essere applicati routinariamente (55).

Tra i principali motivi alla base della discrepanza tra i risultati dei diversi studi troviamo: (i) la variabilità esistente nella fase pre-analitica (quali ad esempio, momento della giornata in cui viene fatto il prelievo, le condizioni di stoccaggio, conservazione e trasporto del materiale biologico), che può essere responsabile di variazioni fino al 50% per lo stesso parametro misurato in laboratori diversi; (ii) l'eterogeneità delle popolazioni in studio, che differiscono spesso per il numero, i trattamenti terapeutici ed i fattori prognostici considerati. Accanto a questi parametri di laboratorio, viene generalmente effettuata la determinazione di marcatori biologici per ottenere indicazioni prognostiche aggiuntive; infatti, dal momento che i livelli ematici di queste molecole sono direttamente proporzionali alla quantità di tumore presente, il livello dei biomarcatori viene spesso associato ai dati clinici per avere indicazioni più precise sull'estensione della malattia. I biomarcatori più comunemente utilizzati appartengono a diverse categorie molecolari quali, molecole di adesione (ad esempio, CEA), marcatori di differenziazione cellulare (citocheratine: quali TPA, CYFRA 21.1), enzimi (ad esempio, NSE) ed altri ancora (63).

Poiché nessuno di questi biomarcatori è tumore organo-specifico, ma viene prodotto e rilasciato da altri organi ed in presenza di affezioni diverse, nessuna linee guida identificata, sia generale sulle patologie polmonari che specifica sui biomarcatori, ne raccomanda l'utilizzo per lo *screening* nella popolazione generale e/o in soggetti a più alto rischio. Come per gli altri parametri ematochimici, piuttosto controverso appare invece in letteratura il ruolo dei biomarcatori nella stadiazione, prognosi e monitoraggio della terapia (55).

L'*American College of Chest Physicians* (57) non raccomanda l'utilizzo routinario dei biomarcatori per il monitoraggio a lungo termine della malattia dopo chirurgia radicale. Sulla stessa posizione si trovano l'*American Thoracic Society* e l'*European Respiratory Society* (56) che non includono i biomarcatori in generale, nella batteria di esami ematochimici da eseguire prima della terapia per avere un bilancio di base della malattia nel caso di NSCLC.

La *Société de Pneumologie de Langue Française* (64), considera invece il livello delle evidenze disponibili non sufficienti a raccomandare l'utilizzo del CEA per la stadiazione, prognosi e monitoraggio, mentre suggerisce il CYFRA 21.1, determinato prima della terapia, come fattore prognostico.

L'*European Group On Tumour Markers* (EGTM) (65) raccomanda il dosaggio del CYFRA 21.1 in NSCLC, del CEA nel caso di adenocarcinoma e carcinoma a larghe cellule e del NSE in SCLC, prima della terapia e nel monitoraggio post-terapeutico.

Il dosaggio di tutti e tre i biomarcatori contemporaneamente permetterebbe inoltre, di orientare circa l'istotipo prevalente sulla base del quale, nei casi non sia possibile trattare chirurgicamente il paziente, disegnare il protocollo terapeutico e monitorarne la risposta.

CYFRA 21.1 e CEA nel NSCLC e NSE in SCLC vengono inoltre, suggeriti come indicatori di monitoraggio della risposta alla terapia.

Nel 2005, la *National Academy of Clinical Biochemistry* (NACB) (66), ha aggiornato con le ultime evidenze, lo stato delle conoscenze sull'utilizzo clinico dei biomarcatori nei tumori del polmone. Il NACB ribadisce sostanzialmente le raccomandazioni prodotte dall'EGTM nel 1999, con alcune differenze in particolare nell'ambito del SCLC, per il quale viene suggerito accanto alla NSE, l'utilizzo della ProGRP (*progastrin-releasing peptide*) prima della terapia e nel monitoraggio post-terapeutico.

L'uso clinico dei biomarcatori appare quindi piuttosto controverso. La causa principale di questa incertezza è da ricercarsi nel basso livello di qualità della maggior parte degli studi finora condotti che ha portato a livelli di evidenza insufficienti sia a raccomandare che a proscrivere l'utilizzo routinario di queste molecole.

Parte però delle discrepanze esistenti tra le diverse linee guida potrebbero essere evitate utilizzando un approccio sistematico di revisione della letteratura nel produrre le raccomandazioni. Molte delle linee guida fin qui citate infatti, non forniscono alcun dettaglio sulla metodologia per raccogliere e valutare la letteratura o dichiaratamente basano le loro raccomandazioni solo sull'opinione di esperti del settore.

A tale riguardo, alcune revisioni sistematiche recenti hanno cercato di fare il punto sul ruolo prognostico dei biomarcatori che vengono raccomandati, confrontandoli con i parametri ematochimici routinari (61,62,67). Le bibliografie degli articoli recuperate attraverso una ricerca in MEDLINE fino al dicembre del 2002, mediante l'utilizzo

di parole chiave, sono state utilizzate come fonti di ulteriori studi. Escludendo quelli che includevano casistiche miste di NSCLC e SCLC, senza un'analisi separata dei risultati, le pubblicazioni multiple di uno stesso studio e gli studi che non avevano utilizzato analisi multivariate, sono stati selezionati 25 lavori. L'analisi combinata di questi lavori, che ha permesso di valutare fino a 1600 pazienti per singolo marcatore considerato, rivela come per molti biomarcatori comunemente utilizzati nella pratica clinica, quali ad esempio il CEA e NSE, TPA e TPS, le evidenze ad oggi disponibili non siano sufficienti per dimostrare in modo convincente il loro ruolo prognostico. L'unico biomarcatore per il quale è possibile raccomandare l'utilizzo routinario per la valutazione prognostica dei pazienti con NSCLC è il CYFRA 21.1. Infatti, dei 10 studi disponibili che coinvolgono oltre 1600 pazienti, otto mostravano un'associazione statisticamente significativa tra alti livelli del marcatore e ridotta sopravvivenza in analisi multivariata. Gli unici due studi negativi includevano meno di 100 pazienti, eterogenei per stadio e trattamento. Lo stesso risultato è stato confermato da una recente meta-analisi effettuata sui dati individuali relativi a 2063 pazienti affetti da NSCLC a diversi stadi, ottenuti dai *database* di 9 Istituzioni dei principali studi nel settore (63). In particolare, è stato dimostrato che i pazienti che presentano alti livelli di CYFRA 21.1 prima del trattamento hanno un rischio di morire, ad 1 anno, circa doppio (HR:1.88; 95% CI: 1.64-2.15). Tale rischio si mantiene pressoché costante nei pazienti sottoposti a terapie (HR:1.78; 95% CI: 1.54-2.07) e rimane ancora alto nei pazienti trattati chirurgicamente (HR:1.41; 95% CI: 0.99-2.03).

Da una analisi comparativa emerge che i biomarcatori non presentano una netta superiorità sui test routinari come fattori prognostici, ma il numero di studi che mostrano risultati statisticamente significativi per i biomarcatori è inferiore a quello degli studi che sono a favore dei parametri ematochimici (61,62). Un superamento di questa situazione controversa richiede un miglioramento nella pianificazione ed una standardizzazione delle fasi preanalitica e analitica (per il prelievo, conservazione, stoccaggio e trasporto dei campioni; metodiche di dosaggio standardizzate e comparabili; controlli di qualità dei dosaggi), e sui criteri di reclutamento dei pazienti (67); dall'altro, mediante lo studio di nuove molecole chiave nel processo di sviluppo e progressione della malattia. A tale proposito, accanto ai biomarcatori fin qui descritti, negli ultimi anni una nuova categoria di molecole genericamente indicata con il termine di marcatori di meccanismo

è in rapida espansione. Si tratta di molecole legate a numerosi processi biologici, come proteine codificate da oncogeni e geni oncosoppressori (quale p53), marcatori associati al processo angiogenetico (quali VEGF, FGF) o apoptotico (Bcl2), proteine associate alla proliferazione cellulare (HER1-HER2), proteasi associate all'invasione e alla metastasi tumorali e loro inibitori (uPA/PAI, MMPs/TIMPs) (68).

Queste sostanze, studiate ampiamente a livello tissutale e, negli ultimi anni, anche nel sangue ed in altri liquidi biologici, fornirebbero un'indicazione piuttosto precisa del genotipo e/o del fenotipo neoplastico e potrebbero quindi avere importanti risvolti applicativi nella prognosi, nella predizione di risposta e nel monitoraggio della terapia e in particolare nel campo delle terapie mirate a bersagli biologici.

In conclusione, non sembra oggi possibile identificare un consenso sull'uso dei test di laboratorio nei pazienti con neoplasie del polmone.

Un comitato ristretto di ricercatori afferenti al *Working Group on Cancer Diagnostics*, attivato congiuntamente da NCI e EORTC, ha recentemente definito linee guida per presentare e condurre in modo appropriato ricerche sui biomarcatori prognostici (69).

Le raccomandazioni sono state disegnate con l'obiettivo di promuovere una modalità standardizzata per presentare i dati relativi a studi prognostici, in modo da permettere al lettore di comprendere il livello di validità dello studio e la generalizzabilità dei risultati e di consentire un più agevole confronto fra studi simili.

E' quindi auspicabile che le raccomandazioni proposte da tale iniziativa, assieme a quelle di altre linee guida già intraprese (70) nel campo dei test diagnostici di laboratorio, vengano diffusamente considerate ed urgentemente adottate nelle ricerche che si propongono di studiare parametri di laboratorio nelle neoplasie del polmone.

Bibliografia

1. Mountain CF. The international system for staging lung cancer. *Semin Surg Oncol* 2000; 18:106-115
2. Corrin B. Pathology of the lungs, 1st edition. London: *Churchill Livingstone*, 2000

3. Travis WD, Brambilla E, Muller-Hermelink HK, Harris CC. Tumors of the lung, pleura, thymus and heart. *IARC Press, Lyon 2004; p.344*
4. Wistuba II, Berry J, Behrens C, Maitra A, Shivapurkar N, Milchgrub S, Mackay B, Minna JD, Gazdar AF. Molecular changes in the bronchial epithelium of patients with small cell lung cancer. *Clin Cancer Res 2000; 6:2604-2610*
5. Colby TV, Wistuba II, Gazdar AF. Precursors to pulmonary neoplasia. *Adv Anat Pathol 1998; 5:205-215*
6. Hirsch FR, Franklin WA, Gazdar AF, Bunn PA. Early detection of lung cancer: clinical perspective of recent advances in biology and radiology. *Clin Cancer Res 2001; 7:5-22*
7. Kerr KM. Pulmonary preinvasive neoplasia. *J Clin Pathol 2001; 54:257-271*
8. Lantuejoul S, Soria JC, Morat L, Lorimier P, Moro-Sibilot D, Sabatier L, Brambilla C, Brambilla E. Telomere shortening and telomerase reverse transcriptase expression in preinvasive bronchial lesions. *Clin Cancer Res 2005; 11:2074-2082*
9. Frost JK, Ball WC Jr, Levin ML, Tockman MS, Erozan YS, Gupta PK, Eggleston JC, Pressman NJ, Donithan MP, Kimball AW Jr. Sputum cytopathology: use and potential in monitoring the workplace environment by screening for biological effects of exposure. *J Occup Med 1986; 28:692-703*
10. Pelosi G, Pasini F, Olsen Stenholm C, Pastorino U, Maisonneuve P, Sonzogni A, Maffini F, Pruneri G, Fraggetta F, Cavallon A, Roz E, Iannucci A, Bresaola E, Viale G. p63 immunoreactivity in lung cancer: yet another player in the development of squamous cell carcinomas? *J Pathol 2002; 198:100-109*
11. Nicholson AG, Perry LJ, Cury PM, Jackson P, McCormick CM, Corrin B, Wells AU. Reproducibility of the WHO/IASLC grading system for pre-invasive squamous lesions of the bronchus: a study of inter-observer and intra-observer variation. *Histopathology 2001; 38:202-208*
12. Keith RL, Miller YE, Gemmill RM, Drabkin HA, Dempsey EC, Kennedy TC, Prindiville S, Franklin WA. Angiogenic squamous dysplasia in bronchi of individuals at high risk for lung cancer. *Clin Cancer Res 2000; 6:1616-1625*

13. Kerr KM, MacKenzie SJ, Ramasani S, Murray GI, Fyfe N, Chapman AD, Nicolson MC, King G. Expression of Fhit, cell adhesion molecules and matrix metalloproteinases in atypical adenomatous hyperplasia and pulmonary adenocarcinoma. *J Pathol* 2004; 203:638-644
14. Chapman AD, Kerr KM. The association between atypical adenomatous hyperplasia and primary lung cancer. *Br J Cancer* 2000; 83:632-636
15. Wistuba II, Gazdar AF, Minna JD. Molecular genetics of small cell lung carcinoma. *Semin Oncol* 2001; 28(Suppl 4):3-13
16. Funai K, Yokose T, Ishii G, Araki K, Yoshida J, Nishimura M, Nagai K, Nishiwaki Y, Ochiai A. Clinicopathologic characteristics of peripheral squamous cell carcinoma of the lung. *Am J Surg Pathol* 2003; 27:978-984
17. Terzi A, Pelosi G, Falezza G, Lonardon A, Pasini F, Calabro F. Early hilar lung cancer-clinical aspects and long term survival. Identification of a subgroups of stage IA patients with more favorable prognosis. *Lung Cancer* 2000; 27:119-124
18. Wistuba II, Gazdar AF. Lung cancer preneoplasia. *Annual Review of Pathology: Mechanisms of Disease* 2006; 1:331-348
19. Travis WD, Garg K, Franklin WA, Wistuba II, Sabloff B, Noguchi M, Kakinuma R, Zakowski M, Ginsberg M, Padera R, Jacobson F, Johnson BE, Hirsch F, Brambilla E, Flieder DB, Geisinger KR, Thunnisen F, Kerr K, Yankelevitz D, Franks TJ, Galvin JR, Henderson DW, Nicholson AG, Hasleton PS, Roggli V, Tsao MS, Capuzzo F, Vazquez M. Evolving concepts in the pathology and computed tomography imaging of lung adenocarcinoma and bronchioloalveolar carcinoma. *J Clin Oncol* 2005; 23:3279-3287
20. Noguchi M, Morikawa A, Kawasaki M, Matsuno Y, Yamada T, Hirohashi S, Kondo H, Shimosato Y. Small adenocarcinoma of the lung. Histologic characteristics and prognosis. *Cancer* 1995; 75:2844-2852
21. Sakurai H, Maeshima A, Watanabe S, Suzuki K, Tsuchiya R, Maeshima AM, Matsuno Y, Asamura H. Grade of stromal invasion in small adenocarcinoma of the lung: histopathological minimal invasion and prognosis. *Am J Surg Pathol* 2004; 28:198-206

22. Terasaki H, Niki T, Matsuno Y, Yamada T, Maeshima A, Asamura H, Hayabuchi N, Hirohashi S. Lung adenocarcinoma with mixed bronchioloalveolar and invasive components: clinicopathological features, subclassification by extent of invasive foci, and immunohistochemical characterization. *Am J Surg Pathol* 2003; 27:937-951
23. Han AJ, Xiong M, Gu YY, Lin SX. Lymphoepithelioma-like carcinoma of the lung with a better prognosis. A clinicopathologic study of 32 cases. *Am J Pathol* 2001; 115:841-850
24. Pasini F, Pelosi G, Valduga F, Durante E, De Manzoni G, Zaninelli M, Terzi A. Late events and clinical prognostic factors in stage I non small lung cancer: *Lung Cancer* 2002; 37:171-177
25. Oyoda A, Hiroshima K, Toyozaki T, Haga Y, Fujisawa T, Ohwada H. Clinical characterization of pulmonary large cell neuroendocrine carcinoma and large cell carcinoma with neuroendocrine morphology. *Cancer* 2001; 91:1992-2000
26. Pelosi G, Pasini F, Sonzogni A, Maffini F, Maisonneuve P, Iannucci A, Terzi A, De Manzoni G, Bresaola E, Viale G. Prognostic implication of neuroendocrine differentiation and hormone production in patients with stage I nonsmall cell lung carcinoma. *Cancer* 2003; 97:2487-2497
27. Brambilla E, Moro D, Veale D, Brichon PY, Stoeber P, Paramelle B, Brambilla C. Basal cell (basaloid) carcinoma of the lung: a new morphologic and phenotypic entity with separate prognostic significance. *Hum Pathol* 1992; 23:993-1003
28. Moro D, Brichon PY, Brambilla E, Veale D, Labat F, Brambilla C. Basaloid bronchial carcinoma. A histologic group with a poor prognosis. *Cancer* 1994; 73:2734-2739
29. Chan AT, Teo PM, Lam KC, Chan WY, Chow JH, Yim AP, Mok TS, Kwan WH, Leung TW, Johnson PJ. Multimodality treatment of primary lymphoepithelioma-like carcinoma of the lung. *Cancer* 1998; 83:925-929
30. Tamboli P, Toprani TH, Amin MB, Ro JS, Ordonez NG, Ayala AG, Ro JY. Carcinoma of lung with rhabdoid features. *Hum Pathol* 2004; 35:8-13
31. Rossi G, Cavazza A, Sturm N, Migaldi M, Facciolongo N, Longo L, Maiorana A, Brambilla E. Pulmonary carcinomas with pleomorphic, sarcomatoid, or sarcomatous elements: a clinicopathologic and immunohistochemical study of 75 cases. *Am J Surg Pathol* 2003; 27:311-324

32. Nakatani Y, Miyagi Y, Takemura T, Oka T, Yokoi T, Takagi M, Yokoyama S, Kashima K, Hara K, Yamada T, Nozawa A, Inayama Y, Sakamoto K, Ogawa N, Kitamura H, Resl M, Cho SH, Koss MN, Mark EJ. Aberrant nuclear/cytoplasmic localization and gene mutation of beta-catenin in classic pulmonary blastoma: beta-catenin immunostaining is useful for distinguishing between classic pulmonary blastoma and blastomatoid variant of carcinosarcoma. *Am J Surg Pathol* 2004; 28:921-927
33. Koss MH, Hochholzer L, O'Leary T. Pulmonary blastomas. *Cancer* 1991; 67:2368-2381
34. Dacic S, Finkelstein SD, Sasatomi E, Swalsky PA, Yousem SA. Molecular pathogenesis of pulmonary carcinosarcoma as determined by microdissection-based allelotyping. *Am J Surg Pathol* 2002; 26:510-516
35. Pelosi G, Scarpa A, Manzotti M, Veronesi G, Spaggiari L, Frassetto F, Nappi O, Benini E, Pasini F, Antonello D, Iannucci A, Maisonneuve P, Viale G. K-ras gene mutational analysis supports a monoclonal origin of biphasic pleomorphic carcinoma of the lung. *Mod Pathol* 2004; 17:538-546
36. Travis WD, Rush W, Flieder DB, Falk R, Fleming MV, Gal AA, Koss MN. Survival analysis of 200 pulmonary neuroendocrine tumors with clarification of criteria for atypical carcinoid and its separation from typical carcinoid. *Am J Surg Pathol* 1998; 22:934-944
37. Axiotis CA. The neuroendocrine lung. In: *Li Volsi VA, Asa SL (eds.), Endocrine pathology, 1st edition, p. 261-296. Churchill Livingstone New York, 2002*
38. Godwin JD 2nd, Brown CC. Comparative epidemiology of carcinoid and oat-cell tumors of the lung. *Cancer* 1977; 40:1671-1673
39. Nocholson SA, Beasley MB, Brambilla E, Hasleton PS, Colby TV, Sheppard MN, Falk R, Travis WD. Small cell lung carcinoma (SCLC): a clinicopathologic study of 100 cases with surgical specimens. *Am J Surg Pathol* 2002; 26:1184-1197
40. D'Adda T, Bottarelli L, Azzoni C, Pizzi S, Bongiovanni M, Capotti M, Pelosi G, Maisonneuve P, Antonetti T, Rindi G, Bordi C. Malignancy-associated X chromosome allelic losses in foregut endocrine neoplasms: further evidence from lung tumors. *Mod Pathol* 2005; 18:795-805

41. Haruki N, Yatabe Y, Travis WD, Nomoto S, Osada H, Nakamura S, Nakao A, Fujii Y, Takahashi T. Characterization of high-grade neuroendocrine tumors of the lung in relation to menin mutations. *Jpn J Cancer Res* 2000; 91:317-323
42. Debelenko LV, Brambilla E, Agarwal SK, Swalwell JI, Kester MB, Lubensky IA, Zhuang Z, Guru SC, Manickam P, Olufemi SE, Chandrasekharappa SC, Crabtree JS, Kim YS, Heppner C, Burns AL, Spiegel AM, Marx SJ, Liotta LA, Collins FS, Travis WD, Emmert-Buck MR. Identification of MEN1 Gene mutations in sporadic carcinoid tumors of the lung. *Hum Mol Genet* 1997; 6:2285-2290
43. Jones Mh, Virtanen C, Honjoh D, Miyoshi T, Satoh Y, Okumura S, Nakagawa K, Nomura H, Ishikawa Y. Two prognostically significant subtypes of high-grade lung neuroendocrine tumors independent of small-cell and large-cell neuroendocrine carcinomas identified by gene expression profiles. *Lancet* 2004; 363:775-781
44. Marchevsky Am, Gal AA, Shah S, Koss MN. Morphometry confirms the presence of considerable nuclear size overlap between "small cell" and "large cell" in high-grade pulmonary neuroendocrine neoplasms. *Am J Clin Pathol* 2001; 116:466-472
45. Cerilli LA, Ritter JH, Mills SE, Wick MR. Neuroendocrine neoplasms of the lung. *Am J Clin Pathol* 2001; 116(Suppl):S65-S96
46. Moran CA, Suster S. Primary mucoepidermoid carcinoma of the pleura. A clinicopathologic study of two cases. *Am J Clin Pathol* 2003; 120:381-385
47. Yousem SA, Hochholzer L. Mucoepidermoid tumors of the lung. *Cancer* 1987; 60:1346-1352
48. Moran CA, Suster S, Koss MN. Primary adenoid cystic carcinomas of the lung: a clinicopathologic study on 16 cases. *Cancer* 1994; 73:1390-1397
49. Moran CA, Suster S, Askin FB, Koss MN. Benign and malignant salivary gland-type mixed tumors of the lung. Clinicopathologic and immunohistochemical study of eight cases. *Cancer* 1994; 73:2481-2490
50. Fulford LG, Kamata Y, Okudera K, Dawson A, Corrin B, Sheppard MN, Ibrahim NB, Nicholson AG. Epithelial-myoepithelial carcinomas of the bronchus. *Am J Surg Pathol* 2001; 25:1508-1514

51. Matsumoto M, Sonobe H, Furihata M, Nonami Y, Ohmori Y, Ohtsuki Y. A case of salivary gland-type mixed tumor of lung differentiating toward type II alveolar epithelial cells in glandular components with a literature review. *Virchows Arch* 2002; 441:618-621
52. D'Cunha J, Herndon JE 2nd, Herzan DL, Patterson GA, Kohman LJ, Harpole DH, Kernstine KH, Kern JA, Green MR, Maddaus MA, Kratzke RA. Poor correspondence between clinical and pathologic staging in stage I non-small cell lung cancer: results from CALGB 9761, a prospective trial. *Lung Cancer* 2005; 48:241-246
53. Pelosi G, Rodriguez J, Viale G, Rosai J. Typical and atypical pulmonary carcinoid tumor overdiagnosed as small-cell carcinoma on biopsy specimens: a major pitfall in the management of lung cancer patients. *Am J Surg Pathol* 2005; 29:179-187
54. Brundage MD, Davies D, Mackillop WJ. Prognostic factors in non-small cell lung cancer: a decade of progress. *Chest* 2002; 122:1037-1057
55. Watine J. Are laboratory investigations recommended in current medical practice guidelines supported by available evidence? *Clin Chem Lab Med* 2002; 40(3):252-255
56. American Thoracic Society and European Respiratory Society. Pretreatment evaluation of non-small-cell lung cancer. *Am J Respir Crit Care Med* 1997; 156:320-332
57. Colice GL, Rubins J, Unger M. Follow-up and Surveillance of the Lung Cancer Patient Following Curative-Intent Therapy. *Chest* 2003; 123:272-283
58. Beckles MA, Spiro SG, Colice GL, Rudd RM. Initial Evaluation of the Patient With Lung Cancer: Symptoms, Signs, Laboratory Tests, and Paraneoplastic Syndromes. *Chest* 2003; 123:97-104
59. ESMO Minimum Clinical Recommendations for diagnosis, treatment and follow-up of non-small-cell lung cancer (NSCLC). *Ann Oncol* 2005; 16(1 Suppl):i28-i29
60. ESMO Minimum Clinical Recommendations for diagnosis, treatment and follow-up of small-cell lung cancer (SCLC). *Ann Oncol* 2005; 16(1 Suppl):i30-i31
61. Watine J. Laboratory variables as additional staging parameters in patients with small-cell lung carcinoma. A systematic review. *Clin Chem Lab Med* 1999; 37(10):931-938

62. Watine J. Prognostic evaluation of primary non-small cell lung carcinoma patients using biological fluid variables. A systematic review. *Scand J Clin Lab Invest* 2000; 60:259-274
63. Pujol LJ, Molinier O, Ebert W, Daurés JP, Barlesi F, Buccheri G, Paesmans M, Quoix E, Moro-Sibilot D, Szturmowicz M, Bréchet JM, Muley T, Grenier J. CYFRA 21-1 is a prognostic determinant in non-small-cell lung cancer: results of a meta-analysis in 2063 patients. *Br J Cancer* 2004; 90(11):2097-2105
64. Société de Pneumologie de Langue Française. Recommendations concernant l'utilisation des marqueurs tumoraux sériques dans la prise en charge des cancers bronchiques primitifs. *Rev Mal Respir* 1997; 14(Suppl 3):5-39
65. European Group on Tumour Markers. Tumour markers in lung cancer: EGTM recommendations. *Anticancer Res* 1999; 19:2817-2819
66. Stieber P, Hatz R, Holdenrieder S, Molina R, Nap M, von Pawel J, Schalhorn A, Schneider J, Yamaguchi K. *National Academy of Clinical Biochemistry Guidelines for the use of tumor markers in lung cancer, 2005*
67. Nieder C, Andratschke N, Jeremic B, Molls M. Comparison of serum growth factors and tumor markers as prognostic factors for survival in non-small cell lung cancer. *Anticancer Res* 2003; 5117-5124
68. Iyengar P, Tsao MS. Clinical relevance of molecular markers in lung cancer. *Surg Oncol* 2002; 167-169
69. McShane LM, Altman DG, Sauerbrei W, Taube SE, Gion M, Clark GM. Statistics Subcommittee of the NCI-EORTC Working Group on Cancer Diagnostics. Reporting recommendations for tumor marker prognostic studies (REMARK). *J Natl Cancer Inst* 2005; 97(16):1180-1184
70. Bossuyt PM, Reitsma JB, Bruns DE, Gatsonis CA, Glasziou PP, Irwig LM, Moher D, Rennie D, de Vet HC, Lijmer JG. Standards for Reporting of Diagnostic Accuracy. The STARD statement for reporting studies of diagnostic accuracy: explanation and elaboration. *Ann Intern Med* 2003; 138(1):W1-W12

4.0 CARATTERIZZAZIONE BIOLOGICA

Biologia molecolare e cellulare

Premessa

Il carcinoma polmonare è un processo multifasico caratterizzato dall'accumulo di numerose alterazioni genetiche, quali mutazioni di sequenza, perdita dell'eterozigosi (delezioni), amplificazioni geniche. Recenti evidenze suggeriscono che anche fenomeni epigenetici (alterazioni della metilazione del DNA) o variazioni dell'espressione, in assenza di lesioni genomiche possano contribuire al processo di cancerogenesi polmonare. Studi sulla funzione dei geni coinvolti, indicano il ruolo chiave di molecole implicate nel controllo del ciclo cellulare e nella trasduzione del segnale. Un punto di controllo estremamente importante ai fini del processo oncogenetico, è quello che si realizza in fase G1 avanzata, il cosiddetto punto di restrizione. Alterazioni di proteine deputate alla regolazione del punto di restrizione, in particolare la perdita di funzione delle vie p53-p21^{WAF1} e Rb-ciclina D/E-p16 sembrano rappresentare punti cruciali della cancerogenesi polmonare. Sempre in relazione al processo di divisione cellulare, recentemente è emersa l'importanza dell'alterazione dell'espressione e della funzione dell'enzima telomerasi, nella genesi e nella progressione del cancro polmonare. Tale enzima, una DNA polimerasi dipendente da RNA, sintetizza tratti ripetuti alle estremità cromosomiche (telomeri) che vengono persi durante le divisioni cellulari, ricostituendo così l'integrità telomerica essenziale per una corretta divisione. Analogamente, notevole importanza nella patogenesi del cancro polmonare sembrano avere proteine interessate alla trasmissione intracellulare dei segnali, sia proteine transmembrana (EGFR, HER2), sia molecole intracitoplasmatiche che funzionano da interruttori del segnale, in particolare K-ras. La maggior parte delle informazioni disponibili riguarda i carcinomi non a piccole cellule (NSCLC) in quanto per questi è più facile disporre di materiale biologico da analizzare.

Recentemente, l'introduzione di tecnologie ad elevata processività per l'analisi dei geni e dei loro prodotti di espressione ha comportato una sostanziale modifica nell'approccio metodologico allo studio dei marcatori molecolari, per cui dalla valutazione di singoli marcatori o di gruppi ristretti di marcatori, si è passati ad analisi molto più

complesse su notevoli quantità di dati (approcci omici). Per esempio, le tecniche basate su *microarrays*, che permettono l'analisi dello stato e dell'espressione di numerosi geni su uno stesso supporto, hanno fornito rapidamente una enorme quantità di dati biologici, la cui interpretazione è tuttavia ancora in una fase iniziale. Analogamente, nuove metodologie di indagine di spettrometria di massa (MALDI-TOF, MS/MS) permettono di studiare in modo più accurato il proteoma. Più recentemente, lo studio di espressione dei microRNA ha aperto nuove frontiere di indagine. Nell'insieme tutte queste acquisizioni, oltre a far luce sulla complessità degli eventi coinvolti nella cancerogenesi polmonare e a confermare o meno in termini biologici l'esistenza di specifiche entità morfologiche, potranno verosimilmente fornire utili elementi per una diagnosi più precoce, un più accurato giudizio prognostico e per orientare il trattamento farmacologico.

Tuttavia, la pleora di marcatori molecolari di possibile significato diagnostico, prognostico e predittivo emersa, alla data attuale, richiede che essi vengano studiati e presentati alla comunità scientifica rispettando alcuni criteri fondamentali, in modo da renderne più agevole ed oggettiva la valutazione. Inoltre, per quanto attiene alla valutazione del loro significato clinico, è opportuno che essa venga effettuata seguendo alcuni criteri quali, ad esempio, quelli del *College of American Pathologists*, secondo i quali i marcatori possono essere raggruppati in 4 categorie:

1. **Categoria I:** fattori definitivamente comprovati sulla base di studi clinici, robusti dal punto di vista statistico e generalmente utilizzati nella pratica clinica.
2. **Categoria II A:** fattori estesamente studiati biologicamente e/o clinicamente e di dimostrato significato prognostico/predittivo, in modo tale da essere sufficientemente importanti da essere inclusi nella valutazione diagnostica patologica, ma il cui valore resta da definirsi in studi clinici statisticamente robusti.
3. **Categoria II B:** fattori per i quali esistono studi multipli, promettenti, ma che mancano di dati sufficienti per essere inclusi nella Categoria II A.
4. **Categoria III:** fattori non ancora sufficientemente studiati.
5. **Categoria IV:** fattori ben studiati, che non hanno significato prognostico/predittivo.

Va sottolineato che per poter effettuare una valutazione reale ed efficace sul significato dei vari marcatori, è necessario che gli studi a riguardo vengano progettati, eseguiti e riportati seguendo alcuni criteri condivisi, in modo tale da poter più facilmente confrontare i dati proposti dai vari Autori (1). Lo scopo del presente lavoro è quindi quello da un lato di identificare alcuni dei più promettenti marcatori diagnostici/prognostici/predittivi, dall'altro di sottolineare alcuni importanti criteri di valutazione.

4.1 Indicatori per la diagnosi precoce di neoplasia

I primi programmi di *screening* tramite radiografia del torace, con o senza esame dell'espessorato, su popolazioni a rischio (forti fumatori, lavoratori esposti, etc.), eseguiti per valutare l'efficacia della diagnosi precoce per la riduzione della mortalità del tumore polmonare, non hanno purtroppo portato ad alcun risultato concreto. Una tecnica recentemente sviluppata è la tomografia computerizzata a basso dosaggio, che è stata recentemente utilizzata in programmi di *screening* con buoni risultati, anche se presenta alcuni problemi, quali il costo elevato ed alcune limitazioni per quanto riguarda la specificità (2).

Un importante campo di ricerca per l'individuazione di nuovi approcci per la diagnosi precoce si sta rivelando lo studio delle alterazioni molecolari presenti nelle cellule neoplastiche. Queste alterazioni possono infatti risultare validi bersagli per lo sviluppo di test diagnostici, basati su tecniche molecolari, in grado di individuare cellule maligne in fluidi biologici quali espessorati, lavaggi bronchiali, sangue, condensato respiratorio, etc.

I primi marcatori molecolari studiati per la diagnosi dei tumori del polmone sono state le mutazioni a livello di alcuni oncogeni o geni oncosoppressori, quali K-ras, p53 o FHIT o la presenza di alterazioni a livello di particolari sequenze genetiche, denominate microsatelliti (3,4). Questi studi hanno fornito interessanti risultati soprattutto in termini di specificità e capacità di individuare lesioni precoci, ma al tempo stesso hanno mostrato alcuni limiti soprattutto in termini di sensibilità. Infatti, se vengono prese in considerazione le alterazioni genetiche a carico di un singolo oncogene o gene oncosoppressore, essendo questi alterati solo in sottogruppi di tumori ed in percentuali quasi mai superiori al 50%, l'efficacia dei test diagnostici risulta scarsa. Da qui la necessità di individuare sistemi di analisi che prevedano

lo studio di più marcatori molecolari mutuamente esclusivi tra loro, in modo da coprire il più alto numero di casi.

Un'alternativa allo studio delle mutazioni è quella di valutare alcune delle alterazioni epigenetiche che si verificano con elevata frequenza nelle lesioni tumorali. In particolare, la ricerca ha concentrato la sua attenzione sullo studio dello stato di metilazione del DNA a livello di alcuni geni che sappiamo essere importanti nel processo di cancerogenesi polmonare. Tra i geni principalmente analizzati vi sono p16, MGMT, RASSF1A, DAPK e RAR- β i cui promotori risultano avere alterazioni dello stato di metilazione individuabili, oltre che nei tumori, anche a livello del siero, del plasma, dell'espettorato o dei lavaggi bronchiali (5,6). Purtroppo, come per gli studi mutazionali, i singoli marcatori sono risultati spesso alterati in percentuali troppo basse per poter essere considerati validi per lo sviluppo di un robusto test diagnostico. Anche in questo caso, i migliori risultati sono stati ottenuti ricorrendo ad indagini multiple in grado di ampliare lo spettro delle neoplasie su cui il test risulta efficace.

Un ulteriore marcatore, molto promettente, per la diagnosi precoce dei tumori del polmone è il DNA libero circolante nel plasma o nel siero (7). E' stato infatti dimostrato che esistono differenti livelli di DNA libero circolante nel sangue di pazienti con tumore del polmone rispetto a soggetti sani. Attraverso l'utilizzo di opportuni *cut-off*, è possibile individuare il 70-80% dei pazienti con tumore, mentre la specificità è superiore al 90-95%.

4.2 Indicatori prognostici

Solo circa il 30% dei pazienti con carcinoma del polmone viene sottoposto a chirurgia radicale e di questi, una buona parte recidiva entro due anni. Una delle motivazioni per la ricerca di fattori prognostici risiede nella speranza di poter individuare pazienti ad alto rischio per i quali è necessario programmare strategie terapeutiche integrative alla chirurgia. Gli sviluppi delle biotecnologie nell'ultimo decennio hanno permesso di realizzare studi traslazionali orientati alla ricerca di nuovi marcatori prognostici molecolari. Il numero di geni e di loro prodotti di possibile significato prognostico nel carcinoma polmonare è decisamente molto elevato. Tale abbondante messe di risultati non ha tuttavia portato ancora all'identificazione di marcatori prognostici di sicuro ed indipendente significato prognostico.

Una delle difficoltà nella valutazione dei marcatori prognostici molecolari risiede spesso nel disegno degli studi, che frequentemente analizzano casistiche piuttosto piccole e spesso eterogenee, includendo tumori con istotipi e stadi diversi, in cui spesso alcuni parametri istopatologici convenzionali non sono stati sufficientemente valutati e validati. Un ulteriore fattore molto importante riguarda le metodologie di indagine e valutazione dei risultati, che spesso non sono standardizzate. Inoltre, non sempre si sono adottati i metodi statistici più adeguati per identificare i marcatori con significato clinico indipendente. Infine, la durata del *follow-up* dei vari studi è molto variabile e talora i pazienti sono stati sottoposti a regimi terapeutici diversi, cosicché è difficile distinguere se un fattore abbia un significato prognostico ovvero abbia anche significato predittivo della risposta a determinati regimi terapeutici.

Per alcuni marcatori sono stati riportati dati di significatività prognostica sufficientemente omogenei, mentre per altri, i risultati sono controversi od addirittura contraddittori.

Inoltre, si è reso evidente che è necessario utilizzare nuovi e più elaborati approcci di studio per valutare non già i singoli marcatori, ma in modo integrato una molteplicità di marcatori prognostici contemporaneamente, eventualmente selezionando quelli con ruoli chiave in varie vie metaboliche (8,9).

Per capire meglio il reale significato dei marcatori, può essere utile fare riferimento a meta-analisi dei dati pubblicati in letteratura (10-15). Tali studi sono tuttavia insufficienti e hanno prodotto risultati non del tutto concordanti. Inoltre, le meta-analisi, pur essendo strumenti molto utili, sono anche gravati di alcuni problemi, che tendono a sovrastimare alcuni dati. In primo luogo, essi si basano quasi esclusivamente sull'analisi di studi retrospettivi, spesso eterogenei sotto vari profili. Inoltre, i dati di letteratura tendono ad essere viziati, in quanto è più frequente la pubblicazione di studi che hanno prodotto risultati positivi, mentre quelli con risultati negativi tendono a non essere pubblicati. È quindi auspicabile che per i marcatori di maggior interesse e più promettenti possano essere avviati studi prospettici ben controllati, per verificarne l'effettivo significato clinico.

Tra le alterazioni biomolecolari risultate più interessanti a fini prognostici e che meritano un accurato approfondimento, vanno annoverate le alterazioni dei meccanismi di controllo del ciclo cellulare e dell'apoptosi, dei meccanismi di trasduzione del segnale, della angiogenesi e di controllo della senescenza.

Alterazioni dei meccanismi di controllo del ciclo cellulare ed apoptosi

Numerosi sono i geni e le molecole implicati nel controllo del ciclo cellulare e dell'apoptosi. Tali geni e molecole sono spesso stati studiati singolarmente e le loro alterazioni sono state in vario modo messe in relazione con la prognosi dei tumori polmonari. Recentemente, molti Autori hanno tentato di affrontare il problema in maniera più organica, cercando di valutare contemporaneamente numerose molecole, nell'ipotesi che sia più importante studiare i meccanismi biologici nella loro complessità. L'elenco dei geni e delle molecole oggetto di studio è piuttosto esteso e comprende, fra le altre, p53, RB, cicline, chinasi ciclino dipendenti (cdk) ed i loro inibitori, e Bcl2. Fra tali molecole può essere annoverato anche Ki67 che rappresenta un marcatore generale di attivazione del ciclo cellulare e di proliferazione.

p53

Fra i marcatori molecolari di questo gruppo, il più studiato è stato p53. I risultati emersi dai numerosi studi hanno permesso di condurre varie meta-analisi. Alterazioni di p53 nei NSCLC sono state osservate nel 48% dei tumori con analisi immunohistochimica e nel 40% con analisi molecolare. Nella maggior parte degli studi molecolari, l'analisi è stata limitata agli esoni 5-8 che ospitano il 75-80% di tutte le mutazioni del gene. Vi è generale concordanza sulla maggiore frequenza delle alterazioni, rilevabili sia con metodiche immunohistochimiche che molecolari, nei carcinomi squamosi (54% e 49%) rispetto agli adenocarcinomi (36% e 29%). La quasi totalità dei microcitomi (80-90%) presenta alterazioni di p53. Da recenti meta-analisi è emersa una correlazione significativa fra alterazioni di p53 e prognosi sfavorevole nei pazienti con adenocarcinoma polmonare, mentre tale relazione non è stata osservata nei pazienti con carcinoma a cellule squamose ed in quelli con microcitoma. Inoltre, la maggior parte degli studi condotti su ampie casistiche di pazienti con NSCLC in stadio I-II ha evidenziato una correlazione tra positività immunohistochimica per p53 e prognosi sfavorevole. È stato anche osservato che l'associazione di alterazioni di p53 con altre modificazioni di molecole coinvolte nel controllo del ciclo cellulare quale ad esempio, sovraespressione di ciclina D1, può avere significato prognostico sfavorevole. Tuttavia, la mancanza di metodi e di criteri di valutazione standardizzati, non consente una valutazione definitiva relativamente al possibile significato clinico di p53.

Il gene del retinoblastoma (RB)

Il gene del retinoblastoma svolge una funzione fondamentale nel controllo del ciclo cellulare, in quanto la sua fosforilazione durante la fase G1 ad opera del complesso ciclina D1-Cdk4/cdk6, determina una sua modifica strutturale con liberazione di fattori trascrizionali (E2F) e permette la progressione del ciclo cellulare. Tale fosforilazione viene inoltre controllata dall'azione inibente di p16(INK4) sulle cdk. Nei NSCLC il gene RB è raramente alterato, mentre molto frequente è la sua mutazione o la perdita di espressione del suo prodotto di trascrizione nei SCLC e nei carcinomi neuroendocrini a grandi cellule. Nei NSCLC la perdita di espressione di RB, soprattutto se associata a sovraespressione di ciclina D1, sembra avere significato prognostico sfavorevole.

Inibitori delle chinasi ciclino-dipendenti: p21(WAF1), p27, p16(INK4)

Si tratta di una famiglia di molecole che, in risposta a vari stimoli (quali ad esempio, danno al DNA, ipossia), si legano alle cdk, inibendone l'attività chinasi.

p21(WAF1) è un inibitore delle cdk, in grado di inibire il complesso ciclina D/cdk4 e ciclinaE/cdk2 nella fase G1 precoce ed il complesso ciclinaA/cdk2 in fase G2. p21WAF1 è regolata da p53 e rappresenta uno degli effettori del blocco del ciclo cellulare. In almeno due studi, l'elevata espressione di p21 si associa a sopravvivenza migliore. Analogamente, l'elevata espressione di p27 pare avere lo stesso significato di marcatore di migliore sopravvivenza.

p16(INK4) è uno dei più potenti inibitori del processo di fosforilazione di RB. p16(INK4) è sotto diretto controllo trascrizionale da parte di RB: in caso di fosforilazione di RB si osserva una aumentata espressione di p16(INK4), che a sua volta porta, con un meccanismo di *feed-back* negativo, ad inibire l'attività di cdk4 e, quindi, a contrastare il processo di fosforilazione di RB. La perdita di espressione di p16(INK4), comporta la perdita quindi di un importante meccanismo di inibizione dell'attività di RB, che può portare a proliferazione incontrollata. Numerosi studi hanno osservato che nei tessuti tumorali polmonari, l'espressione di RB e di p16(INK4) sono reciprocamente regolate: quando si ha perdita di espressione di RB, si osserva generalmente una aumentata espressione di p16(INK4). I dati clinici suggeriscono che la perdita di espressione di p16(INK4) sia associata a una prognosi peggiore, soprattutto se concomitante ad alterazioni dell'espressione di RB e di ciclina D1.

Ciclina

Le cicline sono molecole di fondamentale importanza per la regolazione della progressione del ciclo cellulare, la cui funzione è quella di attivare specifiche chinasi dalle quali, fra l'altro, dipende la attivazione di RB. Varie cicline di fase G1 (ciclina D1, ciclina E) e di fase G2 (ciclina B1) sono state correlate con l'aggressività dei NSCLC del polmone. In particolare, la loro sovraespressione è stata generalmente associata a prognosi sfavorevole. Tale dato appare relativamente consistente per quanto attiene a ciclina E ed in parte contraddittorio per ciclina D1. L'associazione di sovraespressione di ciclina D1 con altri marcatori prognostici, quali RB e p16(INK4), ne potenzia il significato prognostico.

Regolatori del processo apoptotico

Il processo apoptotico è regolato da un complesso meccanismo di effettori favorenti ed inibenti il processo di innesco della cascata di eventi che porta irreversibilmente alla morte cellulare programmata. Tale complesso meccanismo può essere distinto in una via metabolica, connessa all'attività di alcuni recettori di membrana (TNF- α , FAS), che comporta l'attivazione delle caspasi ed è inibita da survivina ed un'altra connessa all'attività mitocondriale, regolata da PI3K, AKT e p53. Fra i regolatori della via mitocondriale vi è Bcl2, un'importante molecola con funzione antiapoptotica, sulla quale sono stati effettuati numerosi studi. Una recente meta-analisi ha dimostrato che nei carcinomi polmonari non a piccole cellule l'elevata espressione di Bcl2 è un fattore prognosticamente favorevole. Tale dato, peraltro in sintonia anche con studi più recenti, suggerisce che si tratti di un marcatore sufficientemente promettente e robusto da essere valutato mediante studi prospettici. È da considerare comunque che il controllo del processo apoptotico legato all'attività di Bcl2 viene anche modulato da altre molecole ad attività anti-apoptotica (quali Bcl-X e Bfl-1) e pro-apoptotica (quali Bax, Bak, bad), la cui espressione può anch'essa influire sulla prognosi. Fra gli ulteriori marcatori, che possono presentare una rilevanza prognostica in queste vie metaboliche, va annoverata la survivina, un ulteriore inibitore del processo apoptotico, la cui elevata espressione pare essere associata a prognosi peggiore.

Ki67/MIB

Ki67 è una molecola nucleare non-istonica, che si lega al DNA, coinvolta nella regolazione della proliferazione cellulare, che viene espressa durante tutte le fasi del ciclo cellulare, mentre non è espressa dalle cellule quiescenti (G0). La quantificazione immunohistochimica dell'espressione di Ki67 è ritenuta un indice della attività proliferativa dei tumori. Nei NSCLC una recente meta-analisi suggerisce che un elevato livello di marcatura con Ki67 rappresenta un fattore prognostico sfavorevole. Restano tuttavia numerosi aspetti metodologici da valutare, in quanto nei diversi studi si sono utilizzati anticorpi diversi con diversa sensibilità e anche i metodi di valutazione risultano spesso eterogenei.

Alterazione dei meccanismi di trasduzione del segnale

Possono essere raggruppate in quelle relative all'interazione tra ambiente esterno e recettori cellulari di membrana come per esempio, alterazioni di recettori di membrana quali EGFR ed HER2-neu ed in quelle relative ai meccanismi intra-citoplasmatici di trasmissione del segnale (quali le alterazioni di ras).

EGFR/HER2

Fra i recettori tirosino-chinasici (RTKs) di membrana, quelli più frequentemente oggetto di studio sono il recettore per il fattore di crescita epidermico (EGFR) e l'HER2/cErbB-2/Neu.

Un'elevata espressione immunohistochimica di EGFR è stata osservata in circa il 90% dei carcinomi squamosi e nel 50% degli adenocarcinomi ed il suo valore prognostico è tuttora controverso.

Analogamente controverso è il significato prognostico dell'iperespressione del gene HER2, osservata nel 4-38% dei casi, anche se una recente meta-analisi, che comprende 2.579 pazienti, suggerisce che l'espressione di HER2 sia un fattore prognostico sfavorevole nel NSCLC e soprattutto negli adenocarcinomi. Inoltre, rimane da definire il significato prognostico delle mutazioni geniche somatiche di EGFR, osservate nel 10-30% degli adenocarcinomi polmonari nei diversi paesi e delle amplificazioni e mutazioni di HER2 osservate rispettivamente nel 5-10% e nel 2-3% degli adenocarcinomi.

K-ras

L'attivazione dei RTK comporta fisiologicamente l'attivazione della cascata di eventi di cui un elemento fondamentale è l'attivazione di ras. Mutazioni del gene K-ras, prevalentemente puntiformi a carico del codone 12, che ne comportano uno stato di attivazione costitutivo, sono state riportate in circa il 30% degli adenocarcinomi e nel 20% dei carcinomi anaplastici a grandi cellule, mentre sono estremamente rare nei carcinomi squamosi e nei microcitomi. A seguito di un primo studio che dimostrava un'associazione tra presenza di mutazioni e ridotta sopravvivenza libera da malattia e globale, questo gene è stato considerato uno dei più promettenti marcatori molecolari di prognosi. Successivi studi non hanno concordemente confermato il risultato e i dati necessitano ancora una validazione mediante analisi multivariate su ampie casistiche.

Alterazione dei meccanismi di controllo della angiogenesi

Il processo angiogenico, indispensabile per la crescita e la metastatizzazione dei tumori, può essere studiato sia come quantificazione dei microvasi intra-tumorali, con metodiche immunoistochimiche, sia dal punto di vista dei meccanismi molecolari che la regolano, come l'espressione di fattori di crescita endoteliale e i loro recettori. La quantificazione della densità dei microvasi intra-tumorali è stata riportata essere un fattore prognostico sfavorevole da vari Autori, anche se il dato non è sempre stato confermato. Alcuni Autori hanno peraltro sottolineato la necessità di valutare la densità non dei microvasi nel loro insieme, ma solo di quelli attivamente proliferanti, ad esempio usando marcatori immunoistochimici quali il CD105. Un ulteriore approccio metodologico per la valutazione del processo angiogenico consiste nello studio dell'espressione di fattori angiogenici e anti-angiogenici, quali il fattore di crescita dell'endotelio vascolare (VEGF) ed i suoi recettori (VEGFR), il fattore di crescita fibroblastico basico (bFGF) ed il fattore di crescita derivato dalle piastrine (PDGF). Vari studi suggeriscono che elevati livelli di espressione di VEGF e di bFGF sono associati a prognosi sfavorevole, anche se non tutti gli Autori sono concordi. Recentemente, è stato dimostrato che la coespressione di elevati livelli di VEGF-C da parte delle cellule tumorali e del suo recettore di tipo 3 (VEGFR-3), da parte degli endoteli, è un fattore prognosticamente sfavorevole negli adenocarcinomi T1. Alcuni Autori hanno suggerito che anche il dosaggio di VEGF e di bFGF nel sangue possa essere di importanza

prognostica. Per quanto concerne gli inibitori del processo angiogenico (angiostatina e collagene XVIII), non è ancora possibile valutarne il significato prognostico, in quanto gli studi a riguardo sono ancora in una fase preliminare.

Alterazione dei meccanismi di controllo della senescenza

Uno dei meccanismi più importanti per la capacità proliferativa illimitata delle cellule tumorali consiste nella riattivazione di un enzima DNA polimerasi RNA dipendente (telomerasi) in grado di sintetizzare tratti ripetuti alle estremità cromosomiche (telomeri), che vengono persi durante le divisioni cellulari. L'attività di tale enzima può essere indagata con diversi approcci, quali la valutazione dell'attività enzimatica (tramite TRAP, *telomeric repeat amplification protocol* e più recentemente mediante metodiche ELISA), lo studio dell'espressione *in situ* e con metodiche di *real time* PCR dell'mRNA della subunità catalitica (hTERT - *human telomerase reverse transcriptase catalytic subunit*) e l'analisi dell'espressione proteica di hTERT. Elevati livelli di attività telomerasica sono presenti in circa l'85% dei NSCLC e vi è un generale accordo fra i vari Autori che essa si associ a prognosi sfavorevole, spesso in modo indipendente da altri fattori.

Inoltre, alcuni risultati suggeriscono che il significato prognostico della attività telomerasica possa essere fortemente potenziato da concomitanti alterazioni nei meccanismi di controllo della proliferazione.

4.3 Indicatori di risposta al trattamento farmacologico

Numerosi studi sono stati condotti sui meccanismi molecolari coinvolti nella risposta a specifici farmaci al fine di ottimizzare, per ciascun paziente, un protocollo farmacologico in grado di garantire la massima efficacia ed il minimo rischio d'insorgenza di gravi effetti collaterali. Sono stati identificati alla data attuale vari indicatori di risposta al trattamento. Alcuni di questi sono relativi al trattamento con chemioterapici classici, quali i composti a base di platino e la gemcitabina, due fra gli antitumorali più comunemente impiegati per il trattamento di prima linea delle neoplasie polmonari, altri riguardano terapie innovative "a bersaglio molecolare", mirate a colpire alterazioni presenti esclusivamente nelle cellule neoplastiche.

Indicatori di risposta a chemioterapici classici

Nell'ambito di questo gruppo emergono fattori implicati nei meccanismi di riparazione del DNA, enzimi coinvolti nel meccanismo d'azione di specifici chemioterapici e molecole deputate al trasporto dei farmaci. In questi casi, la variabilità osservata nella risposta al trattamento sembra dipendere da gradi diversi di funzionalità dei fattori molecolari sopra indicati, che può essere conseguente all'esistenza di differenti varianti alleliche nella popolazione, dovute a polimorfismi di sequenza (SNPs, *single nucleotide polymorphisms*) (16,17).

Fattori implicati nei meccanismi di riparazione del DNA

Vari studi retrospettivi e qualche studio prospettico dimostrano che l'espressione di particolari molecole come ERCC1 (*Excision-repair cross complementing 1*), BRCA1 (*Breast Cancer 1*), XPD (*Xeroderma Pigmentosum Group D*), che fanno parte di un equilibrato e complesso meccanismo che interviene nella riparazione del DNA, si correla con una migliore sopravvivenza dei pazienti sottoposti a terapia con cisplatino e gemcitabina (18). L'effetto citotossico causato dal cisplatino e dai suoi derivati è attribuibile ai danni al DNA causati dalla formazione di addotti platino-DNA. La riparazione del DNA prevede la rimozione di tali addotti da parte di molecole del sistema NER (*Nucleotide Excision Repair*): ERCC1 (*Excision Repair Cross-Complementing 1*) è il fattore critico di questo meccanismo. Lo studio IALT Bio (*International Adjuvant Lung Cancer Trial*) ha dimostrato che pazienti affetti da NSCLC, in cui l'espressione di ERCC1 non era apprezzabile, avevano un periodo di sopravvivenza libero da malattia più lungo dopo trattamento con un regime chemioterapico contenente platino rispetto ai pazienti che esprimevano ERCC1 (19). Recentemente Rosell et al. (20,21) hanno osservato una sopravvivenza più lunga in pazienti NSCLC con bassi livelli di espressione di ERCC1 o RRM1 (ribonucleotide reductasi, subunità M1) trattati con gemcitabina/cisplatino.

I livelli di espressione di ERCC1 e XPD si associano a polimorfismi di sequenza (SNPs, *single nucleotide polymorphisms*) a carico dei rispettivi geni. Particolari alleli polimorfici del gene XPD, quali il genotipo Lys751Gln, sono stati correlati ad una minore capacità di riparazione del DNA e a tempi da progressione più lunghi liberi nei pazienti trattati con cisplatino-gemcitabina (22). Al contrario, polimorfismi del gene XRCC1, come il genotipo Arg399Gln, si associano a ridotta sopravvivenza nei pazienti trattati

con chemioterapici a base di platino. Inoltre, è stato osservato che l'ipermetilazione di geni che intervengono nei processi di controllo e riparazione del DNA rappresenta un buon indice di chemiosensibilità. Alcuni polimorfismi in geni coinvolgenti la via metabolica della S-adenosilmetionina sono stati correlati con l'ipometilazione del DNA e con un minor numero di isole CpG ipometilate in geni oncosoppressori. Sempre in questo ambito, polimorfismi del gene metilene-tetraidrofolato reduttasi (MTHFR) C677T, correlati allo stato di metilazione del DNA, si associano al tempo di progressione in pazienti trattati con cisplatino-gemcitabina (23). E' di particolare interesse la recente osservazione che mutazioni *hot spot* nel gene p53, frequentemente mutato nei carcinomi polmonari non a piccole cellule, sono coinvolte con la resistenza alla chemioterapia. In particolare, in presenza di mutazioni a carico dei codoni 273 e 282 non si assiste all'effetto additivo, in termini di efficacia, della combinazione cisplatino+gemcitabina.

Enzimi coinvolti nel meccanismo d'azione di specifici chemioterapici

La gemcitabina riconosce come bersaglio specifico l'enzima ribonucleotide reduttasi (RR). E' stato dimostrato che l'espressione della subunità M1 di questo enzima (RRM1) è un importante indicatore prognostico nel NSCLC (21). RRM1 è implicato nei processi di sintesi e riparazione del DNA, controlla i meccanismi di proliferazione cellulare e regola la propensione alla diffusione metastatica attraverso l'espressione di PTEN. Recenti studi *in vitro*, confermati da studi clinici, hanno evidenziato una correlazione fra livelli di espressione di RRM1 e la risposta alla gemcitabina. Infatti, un incremento dell'espressione genica si associa a chemioresistenza e, al contrario, una riduzione nei livelli di espressione si accompagna ad una marcata sensibilità al farmaco. Tale relazione risulta essere specifica per la gemcitabina. Infatti, sulla base di studi condotti su linee cellulari, non esiste alcuna associazione fra i livelli di espressione di RRM1 e la risposta al cisplatino.

Molecole deputate al trasporto dei farmaci

Negli ultimi anni, un grande interesse è stato suscitato da geni codificanti proteine di membrana coinvolte nel trasporto di vari farmaci. Tali geni, appartenenti alla famiglia MDR, condizionano lo sviluppo di una farmaco-resistenza complessa (MDR, *multidrug resistance*), rivolta contemporaneamente a più composti farmacologici.

Nell'ambito della famiglia MDR, un gran numero di studi sono stati incentrati sulla caratterizzazione del gene ABCB1 (MDR1) che codifica la P-glicoproteina (Pgp). Numerosi studi biologici dimostrano che elevati livelli di espressione della proteina Pgp possono essere documentati in alcune forme neoplastiche incluso il cancro polmonare, in concomitanza con l'insorgenza di chemioresistenza. Alla data attuale, si conoscono circa 50 varianti alleliche del gene ABCB1. Nonostante per molte varianti non sia stato ancora definito il significato funzionale e l'impatto sulla pratica clinica, tuttavia sulla base di recenti dati, alcuni polimorfismi di ABCB1, quali 2677G>T e 3435C>T potrebbero rappresentare utili marcatori di risposta. Infatti, è stata osservata una correlazione fra presenza della variante polimorfica 3435C>T e ridotti livelli di espressione della proteina Pgp, particolarmente evidenti nei soggetti omozigoti con genotipo TT, mentre altre varianti si assocerebbero a incrementati livelli di espressione, responsabili di una farmacoresistenza intrinseca del tumore e non indotta dal trattamento farmacologico (25). I tentativi di ridurre l'espressione genica mediante inibitori specifici ha trovato un ostacolo nella grave tossicità conseguente all'utilizzo di tali farmaci. Sono attualmente allo studio nuove strategie farmacologiche basate sull'utilizzo di piccole molecole di RNA (siRNAs, *small interfering RNAs*), atte a ridurre in modo specifico, l'espressione genica di ABCB1.

Indicatori di risposta a terapie "a bersaglio molecolare"

Negli ultimi anni, l'interesse di numerosi gruppi di ricerca clinico-farmacologica si è spostato su particolari molecole che, alterate qualitativamente o quantitativamente nelle cellule neoplastiche, possono rappresentare bersagli per terapie innovative. Tra queste alterazioni molecolari, di particolare importanza a fini predittivi, sono quelle a carico di molecole implicate nei meccanismi di trasduzione del segnale e di fattori coinvolti nel processo neoangiogenetico e apoptotico.

Fattori deputati al meccanismo di trasduzione del segnale

EGFR

La via di trasmissione del segnale, innescata dal recettore per il fattore di crescita epidermico (EGFR), gioca un ruolo importante nello sviluppo di varie forme di neoplasia umana, incluso il cancro polmonare. In considerazione di ciò, negli ultimi anni sono stati sviluppati dall'industria farmaceutica inibitori selettivi dell'EGFR. Alla data attuale, le strategie più promettenti consistono nello sviluppo

di composti a basso peso molecolare, con funzione inibitoria del dominio tirosino-chinasico del recettore e di anticorpi in grado di bloccare la porzione extracellulare del recettore e competere, quindi, con il ligando. I risultati finora ottenuti in studi preclinici e clinici hanno dimostrato come tali inibitori possano, in determinate situazioni biologiche, essere molto efficaci. In studi di fase II e III è stato dimostrato che circa il 10% dei pazienti caucasici e il 30% dei pazienti orientali vanno incontro ad una risposta clinica se trattati con inibitori del dominio tirosino-chinasico di EGFR (gefitinib o erlotinib). Numerose indagini retrospective, volte a chiarire i meccanismi che stanno alla base della sensibilità agli inibitori di EGFR, hanno dimostrato, nella maggior parte dei tumori responsivi, mutazioni di EGFR nel dominio tirosino-chinasico. Nella maggior parte degli studi, la presenza di tali mutazioni è risultata associata anche alla sopravvivenza dei pazienti dopo il trattamento (26). Le mutazioni di EGFR consistono in piccole delezioni “*in frame*” di 9-18 basi nell’esone 19 o mutazioni puntiformi prevalentemente localizzate nell’esone 21 del gene. Recenti studi suggeriscono che le delezioni nell’esone 19 siano più importanti per la previsione del decorso clinico dopo terapia con inibitori delle tirosino-chinasi (27).

Le mutazioni di EGFR sono state osservate quasi esclusivamente negli adenocarcinomi, particolarmente in quelli con impronta bronchioloalveolare, più frequentemente nei tumori di pazienti non fumatori, di sesso femminile e di etnia asiatica (28,29).

Sono oggi disponibili metodiche molecolari rapide e sensibili per l’individuazione di queste mutazioni (28,30). Anche il numero delle copie geniche di EGFR, valutato mediante FISH, potrebbe risultare un utile marcatore di predittività di risposta al trattamento. Infatti, la presenza di alta polisomia o amplificazione genica nel tumore primitivo sembra associarsi ad una maggiore possibilità di risposta farmacologica (31). Al momento, risultati contrastanti sono stati invece riportati relativamente al significato predittivo dell’espressione proteica di EGFR valutata mediante analisi immunohistochimica. E’ stato riportato che frequentemente, nei pazienti trattati con gefitinib o erlotinib si sviluppa nel tempo una resistenza al farmaco, in molti casi attribuibile all’acquisizione, da parte dei tumori, di particolari mutazioni di EGFR che ostacolano l’azione farmacologica. Sono in fase di sviluppo e di validazione nuovi inibitori in grado di agire anche sui tumori che hanno sviluppato resistenza.

HER2

E' noto da tempo che il gene HER2 risulta amplificato in una bassa percentuale (5-10%) di carcinomi del polmone, prevalentemente adenocarcinomi. Più recentemente, sono state individuate mutazioni puntiformi o duplicazioni/inserzioni di basi nel dominio tirosino-chinasico di questo gene (32). Analogamente a quanto è stato osservato per EGFR, anche nel caso del gene HER2, le mutazioni si osservano più frequentemente negli adenocarcinomi, nei soggetti non fumatori, di sesso femminile e di etnia asiatica (33). Inoltre, la sede di queste mutazioni nel dominio tirosino-chinasico corrisponde a quella osservata per il gene EGFR. Sebbene presenti solo nel 2-3% degli adenocarcinomi polmonari, tali alterazioni sono interessanti perché i pazienti con mutazioni di HER2 potrebbero rispondere ad inibitori delle tirosino chinasi. Al momento, ciò è stato dimostrato nel carcinoma del tratto testa-collo. La presenza di amplificazioni nel gene HER2 potrebbe indirizzare ad un approccio terapeutico con anticorpi anti HER2 (Trastuzumab) (34).

K-ras

Le mutazioni del gene K-ras, sembrano essere associate alla resistenza primaria a Gefitinib e Erlotinib e ad una prognosi sfavorevole dopo trattamento (35). Ciò risulta facilmente comprensibile se si considera che K-ras è coinvolto nella cascata di trasmissione del segnale a valle rispetto all'attivazione del recettore EGFR. Se K-ras risulta attivato per mutazione, a nulla vale l'inibizione di EGFR. Pertanto, le mutazioni di K-ras, presenti in circa il 30% degli adenocarcinomi polmonari, dovrebbero essere determinate ai fini del trattamento con inibitori delle tirosino chinasi. Anche l'utilizzo di terapie mirate sperimentali con inibitori dell'enzima farnesil trasferasi, coinvolto in un processo critico di modificazione di K-ras o mediante *RNA interference*, richiede una accurata valutazione dello stato mutazionale del gene.

Fattori coinvolti nel processo di neoangiogenesi

VEGF

Vari studi hanno dimostrato una correlazione diretta tra l'espressione del VEGF (*Vascular Endothelial Growth Factor*) ed il numero dei microvasi intratumorali e l'aggressività delle neoplasie polmonari. La neovascolarizzazione, infatti, non solo permette la crescita della massa neoplastica, ma favorisce anche la diffusione delle cellule tumorali nel circolo ematico e quindi il processo di metastatizzazione.

Nel corso degli ultimi anni sono state sviluppate terapie mirate con inibitori dell'angiogenesi. In particolare, sono stati prodotti anticorpi monoclonali rivolti contro il VEGF come il bevacizumab e piccole molecole in grado di inibire il recettore di VEGF (36).

La determinazione immunoistochimica o mediante *real-time* RT-PCR dell'espressione del VEGF è indispensabile ai fini del trattamento con inibitori dell'angiogenesi. Un recente studio randomizzato di fase III nei NSCLC ha dimostrato che la terapia combinata (carboplatino-paclitaxel e bevacizumab) produce una risposta più efficace rispetto alla sola chemioterapia.

Fattori anti-apoptotici

BCL2

La famiglia delle proteine BCL2 è costituita da un insieme di molecole omologhe in grado di regolare il processo di morte cellulare programmata. Esperimenti *in vitro* indicano che una anomala espressione dei membri di questa famiglia si associa ad una alterata proliferazione cellulare e alla crescita neoplastica. In particolare, BCL2 è considerata una proteina con attività antiapoptotica che risulta iperespressa in varie forme neoplastiche umane, incluso il cancro polmonare.

Sono stati sviluppate strategie terapeutiche per bloccare l'iperattività di BCL2 nei carcinomi polmonari, quali il trattamento con Oblimersen, un oligonucleotide fosforosolfato antisense complementare all'mRNA di Bcl-2, che in studi preclinici si è dimostrato essere un potente inibitore dell'espressione di questo gene. Recenti studi clinici, effettuati per valutare l'efficacia di Oblimersen in combinazione con la chemioterapia o la radioterapia in varie forme neoplastiche, hanno dimostrato una buona tollerabilità del farmaco e promettenti risultati (37). Ulteriori studi clinici randomizzati saranno necessari per definire l'efficacia del nuovo approccio terapeutico. La determinazione mediante analisi immunoistochimica dei livelli di espressione di BCL2 è fondamentale per iniziare il trattamento con il farmaco.

NF-KB

La maggior parte dei NSCLC presentano alterazioni nei *pathways* molecolari di regolazione dell'apoptosi coinvolgenti la proteina NF-KB. Inoltre, nei pazienti con NSCLC sia la chemioterapia che la radioterapia inducono un'iperattività apoptotica attraverso meccanismi di trasduzione del segnale dipendenti da NF-KB. Studi preclinici e clinici suggeriscono

che l'inibizione di NF-KB con inibitori specifici (Bortezomib o BAY-11-7085) possa attenuare la resistenza dei tumori polmonari ad andare incontro al processo apoptotico e sensibilizzare così le cellule alla chemioterapia (38). La modulazione della cascata antiapoptotica mediata da NF-KB, associata alla terapia tradizionale o all'uso di nuovi agenti chemioterapici, potrebbe rappresentare una interessante strategia per i pazienti con NSCLC. La valutazione immunohistochemica dei livelli di espressione di NF-KB è necessaria per la selezione dei pazienti da sottoporre a questi trattamenti.

Bibliografia

1. McShane LM, Altman DG, Sauerbrei W, Taube SE, Gion M, Clark GM; Statistics Subcommittee of the NCI-EORTC Working Group on Cancer Diagnostics. Reporting recommendations for tumour MARKer prognostic studies (REMARK). *Eur J Cancer* 2005; 41, 1690-1696
2. Jett JR. Limitations of screening for lung cancer with low-dose spiral computed tomography. *Clin Cancer Res* 2005; 11(13Pt 2): 4988s-4992s
3. Andriani F, Conte D, Mastrangelo T, Leon M, Ratcliffe C, Roz L, Pelosi G, Goldstraw P, Sozzi G, Pastorino U. Detecting lung cancer in plasma with the use of multiple genetic markers. *Int J Cancer* 2004; 108(1):91-96
4. Destro A, Bianchi P, Alloisio M, Laghi L, Di Gioia S, Malesci A, Cariboni U, Gribaudo G, Bulfamante G, Marchetti A, Bosari S, Infante M, Ravasi G, Roncalli M. K-ras and p16 (INK4A) alterations in sputum of NSCLC patients and in heavy asymptomatic chronic smokers. *Lung Cancer* 2004; 44(1):23-32
5. Belinsky SA, Klinge DM, Dekker JD, Smith MW, Bocklage TJ, Gilliland FD, Crowell RE, Karp DD, Stidley CA, Picchi MA. Gene promoter methylation in plasma and sputum increases with lung cancer risk. *Clin Cancer Res* 2005; 11(18):6505-6511
6. Ahrendt SA, Chow JT, Xu LH, Yang SC, Eisenberger CF, Esteller M, Herman JG, Wu L, Decker PA, Jen J, Sidransky D. Molecular detection of tumor cells in bronchoalveolar lavage fluid from patients with early stage lung cancer. *J Natl Cancer Inst* 1999; 91(4):299-301

7. Sozzi G, Conte D, Leon M, Ciricione R, Roz L, Ratcliffe C, Roz E, Cirenei N, Bellomi M, Pelosi G, Pierotti MA, Pastorino U. Quantification of free circulating DNA as a diagnostic marker in lung cancer. *J Clin Oncol* 2003; 21(21):3902-3908. *Epub* 2003 Sep 24
8. Burke L, Flieder DB, Guinee DG, Brambilla E, Freedman AN, Bennett WP, Jones RT, Borkowski A, Caporaso NA, Fleming M, Trastek V, Pairolero P, Tazelaar H, Midthun D, Jett JR, Liotta LA, Travis WD, Harris CC. Prognostic implications of molecular and immunohistochemical profiles of the Rb and p53 cell cycle regulatory pathways in primary non-small cell lung carcinoma. *Clin Cancer Res* 2005; 11:232-241
9. Esposito V, Baldi A, De Luca A, Tonini G, Vincenzi B, Santini D, Persichetti P, Mancini A, Citro G, Baldi F, Groeger AM, Caputi M. Cell cycle related proteins as prognostic parameters in radically resected non-small cell lung cancer. *J Clin Pathol* 2005; 58:734-739
10. Brundage MD, Davies D, Mackillop WJ. Prognostic factors in non-small cell lung cancer: a decade of progress. *Chest* 2002; 122(3):1037-1057
11. Martin B, Paesmans M, Berghmans T, Branle F, Ghisdal L, Mascaux C, Meert AP, Steels E, Vallot F, Verdebout JM, Lafitte JJ, Sculier JP. Role of Bcl-2 as a prognostic factor for survival in lung cancer: a systematic review of the literature with meta-analysis. *Br J Cancer* 2003; 89:55-64
12. Martin B, Paesmans M, Mascaux C, Berghman T, Lothaire P, Meert A-P, Lafitte J-J and Sculier J-P. Ki-67 expression and patients survival in lung cancer: systematic review of the literature with meta-analysis. *Br J Cancer* 2004; 91:2018-2025
13. Meert AP, Paesmans M, Martin B et al. The role of microvessels density on the survival of patients with lung cancer: a systematic review of the literature with meta-analysis. *Br J Cancer* 2002; 87:694-701
14. Nakamura H, Kawasaki N, Taguchi M, Kabasawa K. Association of her-2 overexpression with prognosis in nonsmall cell lung carcinoma: a metaanalysis. *Cancer* 2005; 103:1865-73
15. Singhal S, Vachani A, Antin-Ozerkis D, Kaiser LR, Albelda SM. Prognostic implications of cell cycle, apoptosis, and angiogenesis biomarkers in non-small cell lung cancer: a review. *Clin Cancer Res* 2005; 11:3974-3986

16. Rosell R, Cecere F, Santarpia M, Reguart N, Taron M. Predicting the outcome of chemotherapy for lung cancer. *Curr Opin Pharmacol* 2006; [Epub ahead of print]
17. Isla D, Sarries C, Rosell R, Alonso G, Domine M, Taron M, Lopez-Vivanco G, Camps C, Botia M, Nunez L, Sanchez-Ronco M, Sanchez JJ, Lopez-Brea M, Barneto I, Paredes A, Medina B, Artal A, Lianes P. Single nucleotide polymorphisms and outcome in docetaxel-cisplatin-treated advanced non-small-cell lung cancer. *Ann Oncol* 2004; 15(8):1194-1203
18. de las Penas R, Sanchez-Ronco M, Alberola V, Taron M, Camps C, Garcia-Carbonero R, Massuti B, Queralt C, Botia M, Garcia-Gomez R, Isla D, Cobo M, Santarpia M, Cecere F, Mendez P, Sanchez JJ, Rosell R, Spanish Lung Cancer Group. Polymorphisms in DNA repair genes modulate survival in cisplatin/gemcitabine-treated non-small-cell lung cancer patients. *Ann Oncol* 2006; 17(4):668-675. Epub 2006 Jan 11
19. Rosell R, Danenberg KD, Alberola V, Bepler G, Sanchez JJ, Camps C, Provencio M, Isla D, Taron M, Diz P, Artal A, Spanish Lung Cancer Group. Ribonucleotide reductase messenger RNA expression and survival in gemcitabine/cisplatin-treated advanced non-small cell lung cancer patients. *Clin Cancer Res* 2004; 10(4):1318-1325
20. Rosell R, Cecere F, Santarpia M, Reguart N, Taron M. Predicting the outcome of chemotherapy for lung cancer. *Curr Opin Pharmacol* 2006; (Epub ahead of print)
21. Rosell R, Cobo M, Isla D, Camps C, Massuti B. Pharmacogenomics and gemcitabine. *Ann Oncol* 2006;17 Suppl 5:v13-v16
22. Booton R, Ward T, Heighway J, Taylor P, Power F, Ashcroft L, Morris J, Thatcher N. Xeroderma pigmentosum group D haplotype predicts for response, survival, and toxicity after platinum-based chemotherapy in advanced non small cell lung cancer. *Cancer* 2006; 106(11):2421-2427
23. Alberola V, Sarries C, Rosell R, Taron M, de las Penas R, Camps C, Massuti B, Insa A, Garcia-Gomez R, Isla D, Artal A, Munoz MA, Cobo M, Bover I, Gonzalez-Larria JL, Terrasa J, Almenar D, Barcelo R, Diz P, Sanchez-Ronco M, Sanchez JJ. Effect of the methylenetetrahydrofolate reductase C677T polymorphism on patients with cisplatin/gemcitabine-treated stage IV non-small-cell lung cancer. *Clin Lung Cancer* 2004; 5(6):360-365

24. Rosell R, Danenberg KD, Alberola V, Bepler G, Sanchez JJ, Camps C, Provencio M, Isla D, Taron M, Diz P, Artal A, Spanish Lung Cancer Group. Ribonucleotide reductase messenger RNA expression and survival in gemcitabine/cisplatin-treated advanced non-small cell lung cancer patients. *Clin Cancer Res* 2004; 10(4):1318-1325
25. Mutoh K, Mitsuhashi J, Kimura Y, Tsukahara S, Ishikawa E, Sai K, Ozawa S, Sawada J, Ueda K, Katayama K, Sugimoto Y. A T3587G germ-line mutation of the MDR1 gene encodes a nonfunctional P-glycoprotein. *Mol Cancer Ther* 2006; 5(4):877-884
26. Paez JG, Janne PA, Lee JC, Tracy S, Greulich H, Gabriel S, Herman P, Kaye FJ, Lindeman N, Boggon TJ, Naoki K, Sasaki H, Fujii Y, Eck MJ, Sellers WR, Johnson BE, Meyerson M. EGFR mutations in lung cancer: correlation with clinical response to gefitinib therapy. *Science* 2004; 304(5676):1458-1461
27. Riely GJ, Pao W, Pham D, Li AR, Rizvi N, Venkatraman ES, Zakowski MF, Kris MG, Ladanyi M, Miller VA. Clinical course of patients with non-small cell lung cancer and epidermal growth factor receptor exon 19 and exon 21 mutations treated with gefitinib or erlotinib. *Clin Cancer Res* 2006; 12(3 Pt 1):839-844
28. Marchetti A, Martella C, Felicioni L, Barassi F, Salvatore S, Chella A, Campese PP, Iarussi T, Mucilli F, Mezzetti A, Cuccurullo F, Sacco R, Buttitta F. EGFR mutations in non-small-cell lung cancer: analysis of a large series of cases and development of a rapid and sensitive method for diagnostic screening with potential implications on pharmacologic treatment. *J Clin Oncol* 2005; 23(4):857-865
29. Shigematsu H, Lin L, Takahashi T, Nomura M, Suzuki M, Wistuba II, Fong KM, Lee H, Toyooka S, Shimizu N, Fujisawa T, Feng Z, Roth JA, Herz J, Minna JD, Gazdar AF. Clinical and biological features associated with epidermal growth factor receptor gene mutations in lung cancers. *J Natl Cancer Inst* 2005; 97(5):339-346
30. Marchetti A, Felicioni L, Buttitta F. Assessing EGFR mutations. *N Engl J Med* 2006; 354(5):526-528

31. Cappuzzo F, Hirsch FR, Rossi E, Bartolini S, Ceresoli GL, Bemis L, Haney J, Witta S, Danenberg K, Domenichini I, Ludovini V, Magrini E, Gregorc V, Doglioni C, Sidoni A, Tonato M, Franklin WA, Crinò L, Bunn PA Jr, Varella-Garcia M. Epidermal growth factor receptor gene and protein and gefitinib sensitivity in non-small-cell lung cancer. *J Natl Cancer Inst* 2005; 97(9):643-655
32. Stephens P, Hunter C, Bignell G, Edkins S, Davies H, Teague J, Stevens C, O'Meara S, Smith R, Parker A, Barthorpe A, Blow M, Brackenbury L, Butler A, Clarke O, Cole J, Dicks E, Dike A, Drozd A, Edwards K, Forbes S, Foster R, Gray K, Greenman C, Halliday K, Hills K, Kosmidou V, Lugg R, Menzies A, Perry J, Petty R, Raine K, Ratford L, Shepherd R, Small A, Stephens Y, Tofts C, Varian J, West S, Widaa S, Yates A, Brasseur F, Cooper CS, Flanagan AM, Knowles M, Leung SY, Louis DN, Looijenga LH, Malkowicz B, Pierotti MA, Teh B, Chenevix-Trench G, Weber BL, Yuen ST, Harris G, Goldstraw P, Nicholson AG, Futreal PA, Wooster R, Stratton MR. Lung cancer: intragenic ERBB2 kinase mutations in tumours. *Nature* 2004; 431(7008):525-526
33. Buttitta F, Barassi F, Fresu G, Felicioni L, Chella A, Paolizzi D, Lattanzio G, Salvatore S, Campese P, Rosini S, Iarussi T, Mucilli F, Sacco R, Mezzetti A, Marchetti A. Mutational analysis of the HER2 gene in lung tumors from Caucasian patients: mutations are mainly present in adenocarcinomas with bronchioloalveolar features. *Int J Cancer; in press*
34. Cappuzzo F, Bemis L, Varella-Garcia M. HER2 mutation and response to trastuzumab therapy in non-small-cell lung cancer. *N Engl J Med* 2006; 354(24):2619-2621
35. Pao W, Wang TY, Riely GJ, Miller VA, Pan Q, Ladanyi M, Zakowski MF, Heelan RT, Kris MG, Varmus HE. KRAS mutations and primary resistance of lung adenocarcinomas to gefitinib or erlotinib. *PLoS Med* 2005; 2(1):e17. Epub 2005 Jan 25
36. Dy GK, Adjei AA. Angiogenesis inhibitors in lung cancer: a promise fulfilled. *Clin Lung Cancer* 2006; 7(Suppl 4):S145-S149
37. Hu Y, Bebb G, Tan S, Ng R, Yan H, Sartor JR, Mayer LD, Bally MB. Antitumor efficacy of oblimersen Bcl-2 antisense oligonucleotide alone and in combination with vinorelbine in xenograft models of human non-small cell lung cancer. *Clin Cancer Res* 2004; 10(22):7662-7670

38. Montagut C, Rovira A, Mellado B, Gascon P, Ross JS, Albanell J. Preclinical and clinical development of the proteasome inhibitor bortezomib in cancer treatment. *Drugs Today (Barc)* 2005; 41(5):299-315

5.0 CHIRURGIA

La chirurgia ha rappresentato per molto tempo l'unica forma di trattamento capace di ottenere una guarigione definitiva dei pazienti affetti da tumore polmonare, ma le conoscenze acquisite negli ultimi vent'anni ne hanno profondamente modificato le modalità di applicazione, la tollerabilità clinica e l'efficacia terapeutica globale.

Le scoperte nel campo dell'epidemiologia, storia naturale e biologia cellulare dei diversi istotipi e l'esigenza di combinare in modo ottimale la chirurgia con le nuove terapie sistemiche e loco-regionali hanno accentuato la complessità ed il livello altamente specialistico della chirurgia oncologica toracica.

L'evoluzione degli strumenti di diagnostica per immagini, prime fra tutti la tomografia assiale computerizzata (TAC) e la tomografia corporea globale ad emissione di positroni (PET), che consentono una stadiazione molto più accurata ed una scelta ottimale del trattamento, l'applicazione su larga scala di programmi di prevenzione e anticipazione diagnostica, la disponibilità di farmaci citotossici e fonti di radioterapia tollerabili ed efficaci, con funzione complementare e talvolta alternativa all'asportazione chirurgica. D'altra parte, l'anticipazione diagnostica e l'opportunità di trattamento conservativo, hanno ridotto la morbilità e mortalità associate alla chirurgia rendendola in questo modo accessibile ad una fascia più ampia di pazienti, anche se anziani o affetti da patologie concomitanti.

L'asportazione totale dell'organo in blocco con i linfonodi loco-regionali, da effettuarsi comunque in tutti i casi, è stata progressivamente sostituita da un trattamento individualizzato dove la resezione completa, ma il più possibile conservativa, si inserisce in un programma multidisciplinare, la cui sequenza può variare non solo in relazione alle caratteristiche cliniche e biologiche della malattia ma anche alle esigenze sociali, culturali ed allo stato di benessere del paziente.

La competizione con altre terapie locali sempre più efficaci, come la radioterapia a modulazione di intensità o stereotassica, ed una crescente attenzione alla qualità di vita del paziente, hanno rappresentato uno stimolo costante per la messa a punto di tecniche innovative nel campo della chirurgia mini-invasiva, ma soprattutto

della preservazione funzionale mediante ricostruzione autologa o sostituzione con protesi artificiali.

Nell'ambito della propria patologia di competenza, il chirurgo toracico deve svolgere oggi una funzione fondamentale di integrazione tra prevenzione primaria, diagnosi, stadiazione, trattamento curativo, riabilitazione e palliazione, coordinando le molteplici figure specialistiche che contribuiscono al trattamento multidisciplinare del singolo paziente, nel rispetto della sua individualità, qualità di vita e priorità esistenziali. Non è dunque in discussione oggi il ruolo del chirurgo nella cura dei tumori polmonari, ma la sua capacità di integrare le tecniche moderne, che sono sempre più complesse e costose, con l'ampio spettro dei trattamenti medici di provata efficacia, nel rispetto delle esigenze individuali del paziente e delle risorse economiche disponibili, esercizio questo che richiede molto studio ed esperienza.

Nei prossimi vent'anni, in conseguenza dell'invecchiamento della popolazione, si prevede un incremento della domanda di trattamenti oncologici compreso tra il 20 ed il 30%, ed è opportuno predisporre un adeguamento delle risorse e competenze in questo campo (1). Una formazione moderna ed efficace del chirurgo oncologo richiede programmi dedicati sia durante il corso di laurea che nelle scuole di specializzazione, e periodi di soggiorno di sufficiente durata (6-12 mesi) in centri specializzati nella ricerca e nella cura dei tumori, in Italia ed all'estero. Tale programma di formazione deve garantire un adeguato livello di conoscenza delle tecniche diagnostiche e di stadiazione, della tecnica chirurgia nelle diverse patologie d'organo, della medicina oncologica, della radioterapia, delle basi biologiche e della metodologia di ricerca clinica in campo oncologico.

In futuro, la scelta del centro di riferimento oncologico da parte del paziente e del curante sarà sempre più basata su criteri oggettivi di valutazione dei risultati del trattamento (*surgical outcomes*), quali mortalità, morbilità, durata della degenza, e sopravvivenza a medio e lungo termine (1,3,5 anni). Molti studi indicano chiaramente che il livello di *performance* nella chirurgia complessa è direttamente correlato al numero di procedure maggiori eseguite ogni anno dal singolo chirurgo (2). I risultati di un'analisi condotta negli Stati Uniti su quasi mezzo milione di pazienti hanno confermato che la mortalità operatoria dopo chirurgia maggiore oncologica è inversamente proporzionale alla casistica operatoria individuale per la resezione

polmonare ($P=.003$), l'esofagectomia, la pancreasectomia e la cistectomia ($P <.001$) (2,3).

Questi dati devono incoraggiare i giovani chirurghi ad iniziare precocemente il loro percorso di crescita professionale in strutture di alta specializzazione, con un elevato volume di pazienti, ma anche con un'ampia varietà e complessità di procedure chirurgiche, tale da garantire in un tempo ragionevole sia la formazione tecnica globale che la scelta meditata del proprio campo di interesse.

5.1 Diagnosi e stadiazione chirurgica

La definizione patologica della diagnosi e la stadiazione corretta della malattia sono requisiti essenziali per una pianificazione ottimale del trattamento.

Con lo sviluppo delle moderne tecniche di radiologia ed endoscopia operativa, è possibile nella grande maggioranza dei casi ottenere una diagnosi cito-istologica adeguata mediante prelievo endoscopico o agobiopsia eco/TAC-guidata senza ricorrere alla chirurgia. Il chirurgo svolge quindi un ruolo di secondo livello, quando le tecniche non-invasive si rivelano inapplicabili per la sede della lesione, inefficaci per la prevalenza di materiale necrotico, o insufficienti a garantire la quantità di materiale necessaria per l'analisi immunoistochimica.

Nei noduli polmonari di piccole dimensioni, la biopsia escissionale, cioè l'asportazione completa della lesione con margini in tessuto sano, rappresenta la modalità bioptica ottimale, purché non interferisca con la procedura chirurgica definitiva.

Ad esempio, nel monitoraggio di soggetti ad alto rischio di tumore polmonare con TAC spirale del torace, la diagnosi patologica di opacità sub-centimetriche, PET positive o in crescita dimensionale, ma situate in sedi polmonari critiche per l'agobiopsia percutanea, richiede spesso un'escissione completa della lesione mediante toracosopia video-assistita (VATS) con esame estemporaneo, eventualmente seguita da resezione anatomica curativa (4).

Con lo sviluppo sempre maggiore di trattamenti sistemici mirati sul profilo biologico del tumore e dell'ospite, è importante che il chirurgo sappia valutare a priori in ogni paziente le esigenze di analisi patologica (immunoistochimica, microscopia elettronica, citogenetica, molecolare, cultura cellulare, allestimento di vaccini),

e scegliere di conseguenza la modalità ottimale di prelievo, preservazione, fissazione o congelamento del campione.

A maggior ragione quando il campione sia parte di una banca biologica, il tempo intercorso dal momento del prelievo al congelamento può avere un impatto decisivo sull'esito dell'analisi molecolare, e sulla comparabilità dei risultati ai fini di ricerca.

Nella stadiazione pre-operatoria, la combinazione di TAC spirale multi-strato e PET fornisce oggi un quadro morfologico e funzionale della malattia molto più sensibile ed accurato, particolarmente per quanto riguarda le metastasi a distanza, riducendo significativamente il rischio di trattamenti inadeguati. In particolare, la PET ha migliorato la selezione dei pazienti da candidare all'intervento chirurgico, non solo dimostrando la presenza di metastasi a distanza non identificate con altre metodiche, ma soprattutto riuscendo a dimezzare (dal 41 al 21% di tutti i pazienti) il rischio di toracotomie inutili, vale a dire per patologia benigna, neoplasia avanzata o destinate al fallimento (recidiva/morte) entro 12 mesi dalla chirurgia (5).

Inoltre, la PET ha consentito di recuperare al trattamento curativo pazienti con metastasi sospette alla TAC, che poi si rivelano di altra natura (lesione benigna o neoplasia multifocale).

Tuttavia, il livello di incertezza nella valutazione dell'estensione linfonodale della malattia, dovuto a falsi negativi e falsi positivi di queste metodiche diagnostiche, richiede ancora un intervento selettivo del chirurgo nella stadiazione loco-regionale.

Mentre nei tumori solidi a diffusione linfatica superficiale come il melanoma ed il carcinoma della mammella, l'identificazione ed asportazione chirurgica della prima stazione di drenaggio linfatico (linfonodo sentinella) con esame immunoistochimico seriato, ha consentito di semplificare il piano di cura (6), nel tumore polmonare, dove la via di accesso al tumore primario ed ai linfonodi loco-regionali coincidono, la valutazione chirurgica dei linfonodi deve rappresentare il primo tempo dell'atto operatorio, facendo ricorso all'esame patologico estemporaneo per tutte le sedi anatomiche il cui coinvolgimento può modificare l'estensione dell'intervento.

Laddove l'estensione ai linfonodi regionali (N2-3) determina l'indicazione a terapie non chirurgiche, definitive o di induzione, il sospetto clinico di adenopatie sovraclavari o mediastiniche richiede sempre una conferma patologica, che per le sedi superficiali è ottenibile con un semplice agoaspirato, ma per la sede mediastinica richiede un prelievo endoscopico trans-bronchiale o chirurgico, con

mediastinoscopia o toracoscopia. L'introduzione sistematica della PET nella stadiazione dei tumori polmonari ha però ridotto la necessità della mediastinoscopia. Infatti, anche se la PET ha un'accuratezza diagnostica lievemente inferiore rispetto alla mediastinoscopia, in pazienti con malattia apparentemente resecabile ed una PET negativa a livello linfonodale non è da ritenersi indicata una mediastinoscopia in presenza di linfonodi di diametro superiore ad 1 cm alla TAC del torace. Ulteriori approfondimenti diagnostici invasivi sono da ritenere sfavorevoli sia da un punto di vista di costo-beneficio che di utilità per il paziente.

Allo stato attuale, l'utilizzo della PET in fase di stadiazione pre-operatoria deve essere visto anche in chiave di valutazione prospettica del valore prognostico del SUV (*Standardised Uptake Value*), della sua capacità di modificare il piano terapeutico individuale e del rapporto costo/beneficio globale. Si deve tuttavia tenere in considerazione la reale disponibilità di apparati TC/PET sul territorio nazionale, che può costituire, in alcune aree geografiche, un limite oggettivo alla sua utilizzazione routinaria.

Nuova classificazione TNM

Lo stadio I del carcinoma polmonare comprende attualmente gli stadi IA (T1N0M0) e IB (T2N0M0). La suddivisione differenzia i tumori T1 (dimensione massima ≤ 3 cm, circondato da parenchima polmonare o dalla pleura viscerale, senza evidenza d'invasione prossimale del bronco lobare alla broncoscopia), dai T2 (dimensione massima > 3 cm; tumore di qualsiasi dimensione invadente la pleura viscerale o associato ad atelettasia o a polmonite ostruttiva, che si estende sino alla regione ilare senza interessare il polmone *in toto*; tumore distante almeno 2 cm dalla carena), in assenza di metastasi linfonodali e a distanza.

Attualmente è in corso una revisione del sistema TNM, che vedrà la sua approvazione definitiva nel 2009. Una delle possibili modifiche potrebbe riguardare proprio la definizione del fattore T, con l'obiettivo di suddividere ulteriormente i tumori T1 in categorie prognostiche più precise rispetto al valore soglia di 3 cm. Dalla revisione di grandi casistiche chirurgiche sembra emergere un comportamento biologico diverso dei tumori con diametro massimo crescente a partire da 1 cm rispetto a tumori di 2 o 3 cm. La sopravvivenza a 5 anni dei pazienti con neoplasia in stadio I varia dal 60 all'80%, ma è chiaramente superiore all'80% nel T1N0 ≤ 2 cm.

Parametri biologici

Per contrastare in modo efficace il rischio di ripresa a distanza della malattia ed il conseguente fallimento della terapia chirurgica locale è indispensabile identificare parametri prognostici e predittivi che siano in grado di selezionare i pazienti che possono giovare di un trattamento sistemico, ricorrendo agli strumenti più moderni della biologia molecolare. Nell'ambito di linee guida chirurgiche "scientifiche", deve essere assolutamente consigliata la raccolta e l'archiviazione di tutto il materiale ottenibile durante l'intervento chirurgico per poterlo utilizzare anche in futuri studi retrospettivi. La linfadenectomia non deve limitarsi al *sampling*, ma essere sistematica dove possibile. Tutto il materiale così ottenuto, tumore e linfonodi, deve essere completamente analizzabile in sezioni seriate per giungere ad una stadiazione patologica tale da validare definitivamente lo stadio reale. Inoltre, il materiale fresco deve essere prelevato e conservato mediante congelamento in banche di tessuti progettate per studi di biologia molecolare, analisi genomica e proteomica, con lo scopo di migliorare l'efficacia prospettica degli studi clinici controllati.

Un progetto di presumibile valore potrebbe consistere nella rivalutazione patologica seriatata di tutto il materiale prelevato in corso di intervento chirurgico nei pazienti in stadio I deceduti precocemente per recidiva di malattia rispetto alla sopravvivenza attesa. Naturalmente tale studio dovrebbe essere applicato alle casistiche chirurgiche che hanno adottato sistematicamente e da tempo la linfadenectomia con prelievo di non meno di 20 linfonodi ilari e mediastinici.

5.2 Terapia chirurgica stadio I-II

L'asportazione completa della neoplasia, con margini di tessuto sano che siano adeguati alla sede ed estensione loco-regionale della malattia, rimane l'elemento fondamentale per ottenere un controllo locale duraturo, e quindi una guarigione definitiva, nella maggior parte dei tumori polmonari.

Spetta quasi sempre al chirurgo oncologo la responsabilità di decidere quali pazienti possono essere guariti con la sola chirurgia, scegliere il tipo ed estensione dell'intervento e l'eventuale combinazione con altre terapie che insieme garantiscano la massima probabilità di controllo locale ed il minimo rischio di morbilità o peggioramento della qualità

di vita, e consigliare al paziente un trattamento sistemico pre-operatorio o adiuvante che riduca il rischio di ripresa a distanza della malattia.

Solo una conoscenza approfondita della storia naturale e delle vie di diffusione locali e regionali tipiche di ogni istotipo consentono di stabilire nel singolo paziente la zona a rischio e quanto sia necessario asportare per un adeguato controllo locale. Tuttavia, il tentativo di individuare nella fase diagnostico-stadiativa il sottogruppo di pazienti che non possono giovare dell'intervento chirurgico non ha ottenuto i risultati sperati, anche utilizzando su larga scala metodiche invasive come la mediastinoscopia o l'analisi sistematica di marcatori biologici con metodiche immuno-istochimiche.

Nel tumore polmonare non a piccole cellule, la resezione ottimale è la lobectomia con dissezione linfonodale ilare e mediastinica omolaterale, ma nei tumori in primo stadio situati in sedi critiche o in pazienti con importanti limitazioni funzionali la resezione anatomica di uno o più segmenti polmonari e dei linfonodi ilo-mediastinici ottiene risultati analoghi, con un rischio di recidiva locale inferiore al 5%.

La comunità scientifica ha ormai da tempo definito come *gold standard* del trattamento del carcinoma polmonare in stadio I la lobectomia - o comunque una resezione segmentaria rigorosamente anatomica - accompagnata da linfadenectomia radicale.

Sono state precisate anche le caratteristiche (numero di linfonodi e sedi di prelievo) necessarie e sufficienti perché l'intervento possa essere a buon diritto compreso in tale standard. Al di là del suo inequivocabile valore nella stadiazione e nel controllo locale della malattia, il contributo terapeutico della linfadenectomia in termini di miglioramento della sopravvivenza a distanza è attualmente oggetto di uno studio randomizzato promosso dall'*American College of Surgeons*, i cui risultati saranno disponibili nell'arco di 2-3 anni.

La modalità di esecuzione dell'intervento (chirurgia tradizionale a torace aperto, mista, toracoscopica o robotica) non sembra invece avere implicazioni di rilievo in termini di sopravvivenza, anche se le nuove tecniche hanno da tempo superato la fase di messa a punto sperimentale.

Pertanto, programmi di ricerca che comprendano per il primo stadio modalità di trattamento locale alternative alla chirurgia, quali radioterapia ipofrazionata (stereotassi, tomoterapia) o radiofrequenze, trovano un ragionevole ambito di applicazione solo in pazienti con grave compromissione funzionale cardio-polmonare o comorbilità sistemica.

Un discorso a parte è rappresentato dalle rare forme di neoplasia a basso grado, quali il carcinoma bronchiolo-alveolare puro o l'iperplasia adenomatosa atipica, emerse grazie all'uso sistematico della TAC spirale in soggetti forti fumatori, per le quali è auspicabile in futuro la sperimentazione controllata di metodiche di trattamento più conservativo.

Laddove il chirurgo sia in grado di prevedere l'esigenza di un trattamento radiante post-operatorio, mirato sulla sede di minore radicalità, è opportuno che identifichi dei precisi punti di repere radiologico, apponendo *clip* metalliche nelle sedi adeguate.

Valutazione del rischio operatorio

Nella valutazione pre-operatoria del paziente oncologico, il potenziale beneficio dell'intervento chirurgico, vale a dire la probabilità di guarigione e sopravvivenza a lungo termine, deve sempre essere commisurato al rischio connesso all'atto chirurgico, sia in termini di mortalità peri-operatoria (entro 30 giorni dalla chirurgia) che di morbilità e frequenza di lesioni permanenti.

Il rischio operatorio è la risultante di una serie di fattori che interagiscono tra loro in maniera complessa: le condizioni generali del paziente, la gravità della neoplasia, la complessità della procedura chirurgica, il danno funzionale causato dall'intervento e dalle sue complicanze, il tipo di anestesia, l'esperienza globale dell'*equipe* chirurgica (7,8). Nei centri di chirurgia toracica ad alta specializzazione, la mortalità peri-operatoria dopo lobectomia per carcinoma primitivo è oggi scesa al di sotto del 2%, mentre è più del doppio (3-4%) dopo pneumonectomia (9-11).

Tra i principali fattori di rischio di complicanze cardiovascolari si riconoscono: la coronaropatia ed infarto miocardico, lo scompenso congestizio, l'ictus, il diabete insulino-dipendente ed una creatininemia > 2.0 mg/ml (12). In particolare, l'infarto miocardico recente (meno di 6 mesi) si associa ad un rischio molto elevato di re-infarto se la malattia ischemica non è stata corretta. L'intervento chirurgico di resezione è proponibile generalmente a distanza di 3-4 mesi dall'insorgere clinico di un infarto miocardico acuto, mentre nel caso di un pregresso ictus cerebrale ogni caso va valutato singolarmente, anche sulla base dei postumi.

Le complicanze respiratorie (polmonite, embolia polmonare, ARDS) rappresentano l'altra causa principale di mortalità operatoria,

e riconoscono alcuni fattori di rischio ben noti ed in parte prevenibili: fumo, COPD, obesità.

Il rischio operatorio globale può essere oggi essere stimato con sufficiente precisione combinando la mortalità attesa per una determinata procedura chirurgica (pneumectomia, lobectomia, segmentectomia) con lo stato generale di salute del paziente e la severità della patologia cronica associata.

Con i progressi delle tecniche anestesiolgiche e del monitoraggio intra-operatorio, la mortalità attribuibile alla sola induzione dell'anestesia è oggi estremamente rara e stimabile al di sotto dello 0,01% (13).

Una valutazione accurata della funzione cardiaca (ECG, ecocardiogramma, test da sforzo) e respiratoria (spirometria, emogasanalisi e DLCO) è quindi essenziale in caso di resezione polmonare, ed il calcolo della funzione polmonare post-operatoria predetta può richiedere ulteriori approfondimenti (scintigrafia polmonare perfusionale, consumo di O₂) (14).

Al di là di una quantificazione statica del rischio individuale, è compito fondamentale del chirurgo fare sì che ogni fattore di rischio reversibile sia modificato prima di un intervento di chirurgia maggiore. Ciò vale per la correzione dello stile di vita (astensione dal fumo, calo ponderale, fisioterapia respiratoria), per il trattamento della patologia cronica associata (ipertensione, diabete, coronaropatia, TVP), ma anche per la profilassi peri-operatoria (antibiotici, eparina a basso peso molecolare).

Anestesia e controllo del dolore

Come le altre discipline mediche, anche l'anestesiologia è evoluta velocemente nell'ultimo decennio, sia dal punto di vista delle conoscenze di fisiopatologia e dei meccanismi del dolore, sia nello sviluppo tecnologico di apparecchiature e materiali che permettono di migliorare l'assistenza ed il monitoraggio peri-operatorio.

Farmaci molto potenti, ma con emivita sempre più breve, permettono piani profondi di anestesia senza il rischio di avere "code" dell'anestesia. Alla più classica anestesia inalatoria si è via, via affiancata anche l'anestesia totalmente endovenosa che può essere ulteriormente personalizzata ricorrendo a calcoli farmacodinamici.

Il monitoraggio intra- e post-operatorio standard comprende oggi ciò che 20 anni fa sarebbe stato un sogno anche per un paziente ad alto

rischio: elettrocardiogramma, pressione arteriosa, venosa centrale e polmonare, saturazione dell'emoglobina misurata attraverso la pulsossimetria. Inoltre, i nuovi ventilatori forniscono molte informazioni sulla funzione polmonare oltre che sulla adeguatezza della ventilazione e la concentrazione di gas anestetici in- ed espirati, consentendo una notevole precisione nel dosaggio. Anche la profondità dell'anestesia può essere monitorizzata per evitare piani inutilmente profondi o stati di "risveglio durante l'intervento".

Le tecniche di anestesia loco-regionale sono state molto raffinate e rese più facili e sicure. Dove è possibile, si tende a non interferire con la coscienza e anche l'applicazione combinata di anestesia loco-regionale e anestesia generale sta trovando i suoi spazi sia per mantenere piani di anestesia più leggeri, sia per ottimizzare l'analgesia post-operatoria.

Una sempre maggiore importanza viene attribuita all'organizzazione del percorso del paziente con una attenta e precoce valutazione pre-operatoria che permetta, eventualmente, di instaurare trattamenti utili per ridurre i rischi legati a patologie coesistenti o complicanze prevedibili, di scegliere la migliore modalità di anestesia in rapporto al tipo di intervento nel paziente specifico e di programmare forme particolari di assistenza post-operatoria (in unità di terapia intensiva o sub-intensiva).

Gli obiettivi principali che oggi sono richiesti ad un Servizio di Anestesia sono la capacità di affrontare pazienti complessi per le frequenti comorbidità e da sottoporre a procedure chirurgiche che possono essere lunghe e complesse, senza perdere di vista la salvaguardia della loro sicurezza e del "benessere" nella fase post-operatoria. L'obbligatorietà di una adeguata terapia antalgica post-operatoria, trascurata per anni e anni, è ormai entrata nelle priorità di tutti gli ospedali. L'obiettivo globale di un ospedale senza dolore si estende nei pazienti operati ben oltre la fase peri-operatoria, per garantire una adeguata e duratura analgesia domiciliare durante il periodo di guarigione definitiva dal trauma chirurgico.

Progressi strumentali

Se la chirurgia oncologica è cambiata in maniera così significativa negli ultimi 20 anni, lo si deve anche al progresso tecnologico ed al miglioramento dei materiali di sutura. Il controllo dell'emostasi nella fase di incisione e dissezione tissutale è oggi possibile con una precisione prima impensabile, grazie ai nuovi strumenti

di elettrocoagulazione bipolare o ad ultrasuoni. Inoltre, una serie di sostanze o supporti adesivi a base di collagene o fibrina, applicabili sotto forma di *spray*, tessuto o materiale spugnoso, rendono possibile l'emostasi, l'aerostasi e la copertura temporanea di ogni superficie a rischio. I fili di sutura riassorbibili di nuova generazione uniscono un'ottima resistenza meccanica alla scorrevolezza ed assenza di capillarità del monofilamento, ottenendo al contempo una riduzione delle infezioni (cutanee e viscerali) ed un migliore risultato estetico. Le suturatrici meccaniche lineari e circolari con apposizione di punti in titanio, proposte dai chirurghi russi negli anni '70, sono oggi disponibili in un'estrema varietà di forme e misure, disegnate per la chirurgia aperta ed endoscopica, che hanno permesso di standardizzare e rendere più rapida la tecnica di sutura bronchiale e parenchimale. In condizioni particolari, l'impiego della tecnologia *laser* di ultima generazione consente resezioni conservative di lesioni situate al confine tra due lobi con estensione trans-scissurale, con un ottimo controllo dell'emostasi e delle perdite aeree (15).

Approccio mini-invasivo

La chirurgia endoscopica video-assistita ha indubbiamente rivoluzionato la tecnica chirurgica toracica moderna, ma i risultati a lungo termine non mostrano un vantaggio significativo nella cura dei tumori maligni. In ambito oncologico, l'approccio toracoscopico si è rivelato invece essenziale per ridurre la morbilità e gli effetti collaterali della chirurgia nelle fasi di diagnosi e stadiazione, e nel trattamento palliativo. Un esempio tipico è il versamento pleurico, quale esordio clinico di un adenocarcinoma polmonare, dove la toracosopia consente di ottenere in un modo rapido e semplice diagnosi istologica, stadiazione e palliazione del sintomo attraverso la pleurodesi. Anche le resezioni con intento curativo possono essere eseguite per via endoscopica, se le caratteristiche anatomiche del tumore e del paziente sono favorevoli, ma le limitazioni che l'approccio endoscopico impone al chirurgo, soprattutto in fase ricostruttiva, superano quasi sempre i benefici estetici e funzionali.

L'obiettivo di ridurre il danno funzionale e le complicanze a lungo termine della chirurgia aperta trova altre modalità di sviluppo nelle tecniche di conservazione muscolare. Ad esempio, la classica toracotomia posterolaterale con sezione completa del muscolo gran dorsale, e spesso anche del dentato e pettorale, che ancora rappresenta l'approccio più utilizzato in chirurgia toracica, è inutile nella gran parte

dei casi e può quasi sempre essere sostituita da una toracotomia laterale minima con preservazione totale della muscolatura toracica, ad eccezione del solo muscolo intercostale.

Resezione conservativa

L'evoluzione della chirurgia conservativa dei tumori polmonari trova oggi una concreta possibilità di sviluppo nei programmi di anticipazione diagnostica e *screening* radiografico su larga scala, mediante TAC spirale multistrato a basse dosi e senza contrasto.

A differenza di altri tumori come il carcinoma mammario, nel cancro del polmone la resezione limitata (cuneo, tumorectomia) anche nello stadio Ia intra-operatorio non si è dimostrata efficace quanto la lobectomia, per il rischio di recidiva locale molto elevato e la minore sopravvivenza a 5 anni (16). Al contrario, nei tumori di dimensioni limitate, ma infiltranti l'origine del bronco principale o dell'arteria polmonare, il re-impianto della porzione distale del polmone sulla trachea (lobectomia *sleeve*), associato o meno a ricostruzione dell'arteria polmonare, può evitare la pneumonectomia senza compromettere il controllo locale.

In futuro, è soprattutto sulla base della caratterizzazione biologica che ci si aspetta di poter modulare l'entità della resezione richiesta e l'integrazione ottimale con altre modalità terapeutiche.

Ricostruzione protesica

Le tecniche ricostruttive sono essenziali nella chirurgia oncologica moderna, non solo per limitare il danno estetico e funzionale, ma anche per rendere possibile l'intervento demolitivo quando questo coinvolga organi o funzioni vitali dei quali il paziente non possa fare a meno. Quasi sempre, la fase ricostruttiva richiede l'intervento di diverse figure specialistiche: il primo luogo del chirurgo plastico e/o microchirurgo per la parte superficiale o mio-cutanea, dell'ortopedico o neurochirurgo per la parte scheletrica, oltre al chirurgo toracico.

Un'ampia gamma di lembi mio-cutanei, di rotazione o liberi, fascio-cutanei, osteo-muscolari con micro-anastomosi vascolare, consente di ricostruire con materiale autologo porzioni anche molto ampie di superficie corporea, se coinvolte dall'estensione parietale del carcinoma polmonare.

L'uso combinato di placche in titanio, reti di polipropilene, e resine acriliche bi-componenti, permette di ricostruire la parete toracica e la colonna vertebrale, plasmando la protesi direttamente in sala

operatoria sulla forma del pezzo asportato, ed adattandola alle specifiche esigenze anatomiche e funzionali del paziente. Vasi arteriosi e venosi, sia sistemici che polmonari, possono essere parzialmente o totalmente sostituiti con materiale autologo come il pericardio, con un *omograft* umano proveniente da banca di tessuti congelati, o con protesi sintetiche in PTFE (Goretex). Ad esempio, è oggi possibile sostituire completamente la vena cava superiore con una protesi in PTFE, senza necessità di *by-pass* cardio-polmonare o venovenoso, durante un normale intervento di lobectomia polmonare, con un prolungamento del tempo chirurgico totale inferiore ad un'ora (17).

Nuovi tumori primitivi

Nel cancro polmonare, il primo tumore rappresenta solo la manifestazione clinica iniziale di un processo di cancerogenesi multifocale, che può dare origine a molteplici eventi clinici, sincroni o metacroni, nel corso della vita del paziente, qualora si sia potuto curare in maniera efficace il primo evento. Questo fenomeno di cancerogenesi di campo si manifesta tipicamente nei forti fumatori, dove può colpire tutti gli organi esposti all'azione cancerogena del fumo (cavo orale, laringe, esofago, polmone, rene, vescica), ed è importante non interpretare questa multifocalità come un segno di diffusione metastatica del tumore pregresso. L'incidenza di nuovi tumori primitivi si mantiene relativamente costante nel tempo, con un tasso del 1-2% per anno nei forti fumatori. I tentativi di prevenire l'insorgenza di questi tumori mediante la somministrazione di farmaci o sostanze naturali (chemioprevenzione) si sono dimostrati inefficaci o addirittura controproducenti, negli studi randomizzati condotti negli anni '80 e '90 su grandi coorti di soggetti a rischio. Tuttavia, la possibilità di offrire un trattamento chirurgico efficace, nel caso questi nuovi tumori siano diagnosticati in uno stadio precoce, giustifica programmi di monitoraggio periodico a lungo termine, ad esempio con TAC spirale del torace o mammografia annuale, in tutti i pazienti ad alto rischio e resi liberi dalla neoplasia iniziale.

Chirurgia dell'anziano

Nei paesi occidentali, la durata media della vita è in costante aumento, ed un uomo di età superiore ai 75 anni ha una aspettativa media di vita di altri 10 anni; questo dato è superiore di circa un terzo nelle donne, e ancora maggiore in assenza di patologia cronica severa (18). Parallelamente, la domanda di chirurgia oncologica in pazienti

al di sopra dei 75 anni, è in continuo aumento, e la valutazione del rapporto costo/beneficio, ma anche del bilancio tra durata e qualità della vita, sarà sempre più importante nel futuro (19).

Anche se i dati globali relativi alla chirurgia generale riportano un aumento statisticamente significativo della mortalità e morbilità post-operatoria con l'avanzare dell'età, quando l'analisi multifattoriale è in grado di tenere conto del *performance status* e della patologia cronica associata, il rischio operatorio al di sopra dei 75 anni è simile a quello osservato nella decade inferiore, e l'età del paziente non deve essere considerata un fattore prognostico indipendente (20).

Tuttavia, nell'anziano la presenza di fattori multipli di comorbilità è molto frequente, ed aumenta di circa 3-4 volte il rischio di complicanze cardiovascolari e polmonari e la mortalità post-operatoria globale (21).

Un aspetto particolarmente critico nella valutazione pre-operatoria dell'anziano è lo stato cognitivo ed il grado di demenza senile, perché il rischio di uno stato confusionale o delirio post-operatorio è elevato nell'anziano e comporta una maggiore mortalità ed un netto peggioramento delle capacità cognitive e dell'autonomia individuale a lungo termine (22).

Terapia adiuvante

Un numero relativamente limitato di pazienti è stato arruolato in studi di terapia (neo) adiuvante con l'intento di ridurre quel 30-40% di riprese di malattia che si osserva nello stadio patologico I.

L'ipotesi di una sotto-stadiazione di tali pazienti era e rimane un interrogativo da sciogliere, ma nel loro insieme gli studi randomizzati non hanno dimostrato un reale vantaggio della chemioterapia.

Un giudizio definitivo è difficile, perché l'età avanzata e la comorbilità tipiche di questa patologia si traducono in una bassa *compliance* ed una percentuale di pazienti che hanno tollerato il trattamento a dosi adeguate del tutto insoddisfacente; molti studi sono stati precocemente interrotti per difficoltà di arruolamento. Negli anni '80 era particolarmente diffuso l'impiego della radioterapia adiuvante, pur in assenza di dati comprovati derivati da studi randomizzati e, in tempi successivi, la meta-analisi PORT (*Post-Operative Radiotherapy*) ha dimostrato un effetto negativo sulla sopravvivenza, particolarmente evidente nei pazienti in stadio I-II (23). Sempre negli anni '80 sono stati condotti numerosi studi di chemioterapia adiuvante basate su differenti combinazioni di farmaci

ed una successiva meta-analisi pubblicata nel 1995 condotta su 8 studi randomizzati mostrava un beneficio del 5% sulla sopravvivenza a 5 anni, statisticamente significativo, per la terapia adiuvante contenente cisplatino (24). Numerosi studi di chemioterapia adiuvante sono stati recentemente pubblicati, sia limitati a stadi precoci come il BR10, CALGB, che in tutti gli stadi resecabili, dallo stadio I al IIIA: ALPI (25), IALT (26), e ANITA (27). Nella maggioranza di questi studi, le difficoltà di arruolamento hanno portato alla loro interruzione prima del raggiungimento del campione statistico. Nello studio IALT, l'utilizzo di cisplatino/etoposide o alcaloidi della vinca ha evidenziato un miglioramento della sopravvivenza a 5 anni del 4.1% (44.5% vs 40.4%), pur essendo la maggior parte del vantaggio osservato nei pazienti di età inferiore a 65 anni ed in stadio III. Lo studio NCIC-BR10 (482 pazienti in stadio IB e II) ha evidenziato, solo per i pazienti in stadio II, un significativo prolungamento della sopravvivenza per il gruppo trattato con cisplatino/vinorelbina rispetto al gruppo di controllo (sopravvivenza a 5 anni: 69% vs 54%, $p=0.03$) (28). Nello studio del CALGB (*Cancer Leukemia Group B*), che ha considerato unicamente pazienti in stadio IB, la combinazione carboplatino/paclitaxel non ha evidenziato un vantaggio di sopravvivenza rispetto al gruppo sottoposto a sola osservazione (29). Per questi motivi appare più utile esplorare nuove modalità di trattamento sistemico mirate al profilo clinico e biologico individuale, piuttosto che proseguire con variazioni irrilevanti e, assai presumibilmente, con gli stessi risultati. Anche i risultati preliminari della recente metanalisi LACE (ASCO 2006) sembrerebbero indicare un vantaggio della chemioterapia adiuvante in pazienti selezionati con buone condizioni generali e senza comorbidità importanti e con stadio IIA-IIB-IIIA.

Follow-up

Il programma di *follow-up* deve necessariamente tener conto della storia naturale della neoplasia (istotipo, sede e modalità di ripresa, rischio di ripresa, tossicità tardive, beneficio della diagnosi precoce) e va ridotto al minimo in rapporto al vantaggio ottenibile dal paziente. Per il carcinoma polmonare, non esistono prove cliniche a supporto della necessità di un controllo particolarmente intenso, soprattutto alla luce delle scarse possibilità terapeutiche in caso di recidiva.

Tuttavia, i pazienti con carcinoma polmonare resecato hanno un rischio dell'1-2% di sviluppare un secondo tumore per anno e questo

si mantiene costante per un lungo periodo di tempo. Per questo motivo, i pazienti sottoposti a resezione chirurgica radicale andrebbero sottoposti a controllo ogni 4 mesi per i primi due anni, durante i quali si verifica la maggior parte delle recidive e successivamente, ogni anno, a TAC spirale del torace a basse dosi e senza contrasto, per diagnosticare precocemente nuovi tumori polmonari potenzialmente curabili. Nei primi 2 anni, il controllo clinico deve prevedere un'anamnesi accurata relativa all'intervallo di tempo dall'ultima visita, l'esame obiettivo, l'accertamento del *performance status* e del peso corporeo ed eventuali controlli ematologici, mentre la radiografia standard può essere sostituita dalla TAC torace, una volta superata la fase di controllo dei postumi chirurgici (4-6 settimane). Ulteriori accertamenti quali TAC addome ed encefalo o PET devono essere inseriti all'interno di valutazioni prospettiche di costo/beneficio e di impatto sulla mortalità. Il loro impiego routinario deve essere quindi limitato a situazioni particolari, a discrezione del chirurgo o dell'oncologo.

5.3 Terapia chirurgica stadio III-IV

Il tumore del polmone negli stadi avanzati comprende un gruppo estremamente eterogeneo di neoplasie in particolare, dal punto di vista prognostico, aspetto che condiziona la scelta tra i possibili trattamenti chirurgici attuabili, nell'ambito di strategie terapeutiche multimodali. In questo capitolo, si farà ovviamente riferimento al carcinoma polmonare non a piccole cellule (NSCLC) non essendo i carcinomi a piccole cellule (SCLC), negli stadi avanzati in particolare, candidati ad un trattamento chirurgico. Le metodiche chirurgiche prevedono resezioni tradizionali, conservative ed allargate, finalizzate ad una radicalità oncologica, comunque sempre associate a linfadenectomia ilo-mediastinica radicale con vie d'accesso di scelta toracotomica.

Stadio IIIA (T3 N1)

Rappresenta lo stadio in cui la chirurgia ha un ruolo ben definito. L'indicazione prevede un'exeresi lobare o polmonare associata a toracectomia in caso di tumori che interessano la parete toracica, a resezione del diaframma, della pleura mediastinica o del pericardio, quando coinvolti. In caso di tumori che interessano il bronco principale a meno di due centimetri dalla carena è prevista, quando possibile,

una lobectomia superiore con resezione-anastomosi bronchiale (*sleeve lobectomy*) ed eventualmente vascolare (doppia *sleeve*), in luogo di una pneumonectomia. In quest'ultimo caso, si ha la preservazione del parenchima polmonare con conseguenti benefici in termini di morbilità e mortalità post-operatorie (30,31). In ogni caso va effettuata la linfadenectomia ilo-mediastinica radicale. Se è ancora dibattuto il ruolo di un possibile trattamento neoadiuvante, è invece evidenza scientificamente comprovata l'utilità di una chemioterapia adiuvante.

Stadio IIIA (T1-3 N2)

L'evidenza di un coinvolgimento linfonodale mediastinico omolaterale al tumore (N2), clinico o intra-operatorio, rappresenta un fattore prognostico e determinante nella scelta dell'*iter* terapeutico ed in particolare del *timing* chirurgico assieme ad altri fattori di rilievo come è il *performance status* del paziente. Un coinvolgimento linfonodale istologicamente accertato (agobiopsia transbronchiale, mediastinoscopia) condiziona la scelta verso un trattamento neoadiuvante chemio e/o radioterapico (32,33), al quale fa seguito un trattamento chirurgico, in caso di risposta o comunque mancata progressione di malattia. Va riportato che alcuni chirurghi sono del parere che i tumori del polmone destro offrono una maggiore possibilità, dal punto di vista tecnico, di effettuare una linfadenectomia radicale rispetto a quelli del polmone sinistro, in cui qualche difficoltà tecnica potrebbe scaturire dalla presenza dell'arco aortico e del nervo ricorrente. In caso di cancro ascesso o in presenza di patologia polmonare cronica associata importante (fibrosi, enfisema marcato) può essere indicata l'exeresi chirurgica primaria, anche in presenza di N2. Un *performance status* non permissivo o la presenza di linfonodi di diametro oltre i 3 cm (*bulky*) dovrebbero orientare verso una chemio/radioterapia definitiva. Per lo stadio IIIAN2 dopo resezione completa vi è indicazione ad una chemioterapia adiuvante, se le condizioni generali e respiratorie del paziente lo consentono, mentre non vi sono dati a favore in termini di sopravvivenza per una radioterapia metachirurgica, anche se questa riduce la percentuale di recidive loco-regionali.

Stadio IIIB (T4 N0-1)

I pazienti inquadrabili in questo gruppo sono candidati ad un trattamento chirurgico primario seguito o meno da chemio/radioterapia adiuvante.

La possibilità e la scelta di un trattamento chirurgico sono vincolate dalle strutture anatomiche coinvolte. Quindi, in caso di tumori interessanti la carena verrà effettuata una pneumonectomia con resezione di carena e reimpianto del bronco principale controlaterale alla trachea (*tracheal sleeve pneumonectomy*), anche se l'elevata mortalità post-operatoria (10% circa) ed una sopravvivenza a 5 anni del 51% (N0) e del 32% (N1) (34,35) impongono un'accurata selezione dei pazienti, che devono avere un buon *performance status* e possibilmente essere sottoposti a mediastinoscopia per escludere un coinvolgimento linfonodale mediastinico (33,36).

Sono altresì candidabili ad intervento chirurgico resettivo, da realizzare in Centri di comprovata esperienza (37), pazienti con più noduli dello stesso lobo, con coinvolgimento dei corpi vertebrali, dell'atrio sinistro, dei grandi vasi (solitamente vena cava superiore, raramente aorta toracica ed arco aortico in circolazione extracorporea), della muscolare esofagea e del grasso mediastinico. Il trattamento di questi pazienti necessita di una *équipe* operatoria pluridisciplinare. In ogni caso, va eseguita la linfadenectomia ilo-mediastinica. La presenza di versamento pleurico neoplastico rappresenta, in linea di massima, una controindicazione all'intervento chirurgico di exeresi.

Stadio IIIB (T4 N2)

Di tutti i pazienti che presentano un coinvolgimento linfonodale mediastinico (N2), quelli con tumore T4 hanno una sopravvivenza peggiore (33). Pertanto, un trattamento induttivo seguito da quello chirurgico è indicato solo in casi molto selezionati e preferibilmente in quelli in cui vi è il coinvolgimento di un singolo linfonodo mediastinico e comunque con un buon *performace status*.

Stadio IIIB (T1-4 N3)

La sopravvivenza in pazienti appartenenti a questo gruppo, sottoposti a chemio/radioterapia seguita da chirurgia, è scarsa e non molto dissimile dal solo trattamento medico, e pertanto associare la terapia chirurgica alla chemioterapia non appare giustificato.

Stadio IV

In questo stadio, caratterizzato dalla presenza di metastasi a distanza o polmonari omo e/o controlaterali, è ipotizzabile un trattamento chirurgico in pazienti con metastasi cerebrale solitaria asportabile, metastasi surrenalica isolata o con un secondo nodulo in un altro lobo

polmonare (33,38). In questi casi, è possibile infatti asportare chirurgicamente sia il tumore primitivo che la metastasi.

Infine, va considerato che spesso le metodiche chirurgiche in questi stadi sono gravate da elevate morbilità e mortalità connesse non solo allo stadio della malattia, ma anche al *performance status* del paziente ed ad un eventuale trattamento neoadiuvante. Tali motivi inducono ad una selezione rigorosa dei pazienti candidabili ad un trattamento chirurgico e rendono ragione delle possibili difficoltà tecniche che si incontrano, nonché della necessità di adoperare accorgimenti finalizzati a prevenire possibili complicanze, come ad esempio l'utilizzo di materiale autologo (muscolo dentato anteriore, intercostale, pericardio, etc.) a protezione della sutura bronchiale.

Palliazione

La resezione incompleta di tumori localmente non resecabili, o l'asportazione del tumore primario in presenza di metastasi in altri organi, con intento citoriduttivo, trova molto raramente una valida indicazione clinica. Con rarissime eccezioni, la chirurgia citoriduttiva non è in grado di migliorare né la durata né la qualità di vita di questi pazienti. Anche in termini di pura palliazione, la resezione chirurgica ottiene generalmente meno della radioterapia, endoscopia o radiologia interventistica, e si accompagna spesso a complicanze e sequele peggiori dei sintomi ai quali intendeva porre rimedio.

Tuttavia, esistono condizioni di emergenza in cui la resezione chirurgica è necessaria, a prescindere dal risultato a lungo termine: ad esempio, le complicanze acute emorragiche o ascessuali, primitive o secondarie alla terapia medica, le occlusioni o perforazioni del tratto digerente, le sindromi compressive del midollo, o le fratture patologiche di metastasi osteolitiche.

Bibliografia

1. Etzioni DA, Liu JH, Maggard MA et al. Workload projections for surgical oncology: will we need more surgeons? *Ann Surg Oncol* 2003; 10(9):1112-7
2. Birkmeyer JD, Stukel TA, Siewers AE et al. Surgeon volume and operative mortality in the United States. *N Engl J Med* 2003; 349:2117-27

3. Bach PB, Cramer LD, Schrag D, Downey RJ, Gelfand SE, Begg CB. The influence of hospital volume on survival after resection for lung cancer. *N Engl J Med* 2001; 345(3):181-188
4. Pastorino U, Bellomi M, Landoni C, De Fiori E, Arnaldi P, Picchio M, Pelosi G, Boyle P, Fazio F. Early lung-cancer detection with spiral CT and positron emission tomography in heavy smokers: 2-year results. *Lancet* 2003; 362(9384):593-597
5. Van Tinteren H, Hoekstra OS, Smit EF et al. Effectiveness of positron emission tomography in the preoperative assessment of patients with suspected non-small-cell lung cancer: the PLUS multicentre randomised trial. *Lancet* 2002; 359(9315):1388-1393
6. Morton DL, Thompson JF, Cochran AJ et al.; MSLT Group. Sentinel-node biopsy or nodal observation in melanoma. *N Engl J Med* 2006; 355(13):1307-1317
7. Goldman L, Caldera DL, Nussbaum SR et al. Multifactorial index of cardiac risk in noncardiac surgical procedures. *N Engl J Med* 1977; 297:845-50
8. Lee TH, Marcantonio ER, Mangione CM, Thomas EJ, Polanczyk CA, Cook EF, Sugarbaker DJ, Donaldson MC, Poss R, Ho KK, Ludwig LE, Pedan A, Goldman L. Derivation and prospective validation of a simple index for prediction of cardiac risk of major noncardiac surgery. *Circulation*. 1999; 100(10):1043-1049
9. Wada H, Nakamura T, Nakamoto K, Maeda M, Watanabe Y. Thirty-day operative mortality for thoracotomy in lung cancer. *J Thorac Cardiovasc Surg*;1998 115(1):70-73
10. Allen M, Darling G, Pechet T et al. Morbidity and mortality of major pulmonary resections in patients with early-stage lung cancer: initial results of the randomized, prospective ACOSOG Z0030 Trial. *The Annals of Thoracic Surgery* 2006; 81:1013-1020
11. Pastorino U, Borasio P, Solli P, Bellomi M, Fava C, Leo F, Novello S, Scagliotti G. Impact of early lung cancer detection on surgical mortality. *Proceedings of ASCO 2004*, # 7047
12. Eagle KA, Brundage BH, Chaitman BR et. al. Guidelines for perioperative cardiovascular evaluation for noncardiac surgery. Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *J Am Coll Cardiol* 1996; 27(4):910-914
13. Cohen MM, Duncan PG, Tate RB. Does anaesthesia contribute to operative mortality? *JAMA* 1988; 260:2859-63

14. Smetana GW. Preoperative pulmonary evaluation. *N Engl J Med* 1999; 340(12):937-944
15. Rolle A, Pereszlenyi A, Koch R, Bis B, Baier B. Laser resection technique and results of multiple lung metastasectomies using a new 1,318 nm Nd:YAG laser system. *Lasers Surg Med* 2006; 38:26-32
16. Ginsberg RJ, Rubinstein L. The comparison of limited resection to lobectomy for T1N0 non-small cell lung cancer. LCSG 821. *Chest* 1994; 106(Suppl 6):318S-319S
17. Dartevelle PG, Chapelier AR, Pastorino U et al. Long-term follow-up after prosthetic replacement of the superior vena cava combined with resection of mediastinal pulmonary malignant tumors. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1991; 102:259-265
18. Manton KC, Vaupel JW. Survival after the age of 80 in the United States, Sweden, France, England, and Japan. *N Engl J Med* 1995; 333:1232
19. Farrow DC, Hunt WC, Samet JM. Temporal and regional variability in the surgical treatment of cancer among older people. *J Am Geriatr Soc* 1996; 44(5):559-564
20. Hosking MP, Warner MA, Lobdell EM et al. Outcomes of surgery in patients 90 years of age and older. *JAMA* 1989; 261:1909-15
21. Palmberg S, Hirsjarvi E. Mortality in geriatric surgery. *Gerontology* 1979; 25:103
22. Marcantonio ER, Goldman L, Mangione CM, Ludwig LE, Muraca B, Haslauer CM, Donaldson MC, Whittemore AD, Sugarbaker DJ, Poss R et al. A clinical prediction rule for delirium after elective noncardiac surgery. *JAMA* 1994; 271(2):134-139
23. PORT Meta-analysis Trialists Group. Postoperative radiotherapy in non-small-cell lung cancer: systematic review and meta-analysis of individual patient data from nine randomized controlled trials. *Lancet* 1998; 352:257-263
24. Non-small Cell Lung Cancer Collaborative Group. Chemotherapy in non-small cell lung cancer: a meta-analysis using updated data on individual patients from 52 randomised trials. *Br Med J* 1995; 311:899-909
25. The ALPI Trial: The Italian/European Experience with Adjuvant Chemotherapy in Resectable NSCLC. *Clin Cancer Res* 2005; 11(13pt2):5011-5016

26. The International Adjuvant Lung Cancer Collaborative Group. Cisplatin-based adjuvant chemotherapy in patients with completely resected Non small cell Lung Cancer. *N Engl J Med* 2004; 4:351-360
27. Rosell R, de Lena M, Carpagnano F et al. ANITA: phase III adjuvant vinorelbine (N) and cisplatin (P) versus observation in completely resected (stage I-III) non small cell lung cancer (NSCLC) patients (pts). *Lung Cancer* 2005; 49(Suppl 2), S3
28. Winton T, Livingston R, Johnson D et al. Vinorelbina plus Cisplatin vs observation in resected non-small cell lung cancer. *N Engl J Med* 2005; 352(25):2589-2597
29. Strauss GM et al. Randomized clinical trial of adjuvant chemotherapy with paclitaxel and carboplatin following resection in stage IB non-small cell lung cancer: report of cancer and Leucemia Group B. *Proc Am Soc Clin Oncol* 2004; 23:Abstr 701
30. Deslauriers J, Gregoire J, Jacques LF, Piraux M, Guojin L, Lacasse Y. Sleeve lobectomy versus pneumonectomy for lung cancer: a comparative analysis of survival and sites of recurrences. *Ann Thorac Surg* 2004; 77(4):1152-1156
31. Bagan P, Berna P, Pereire JC, Le Pimpec Barthes F, Foucault C, Dujon A, Riquet M. Sleeve lobectomy versus pneumonectomy: tumor characteristics and comparative analysis of feasibility and results. *Ann Thorac Surg* 2005; 80(6):2046-2050
32. Migliorino MR, De Petris L, De Santis S, Cipri A, Belli R, Condò S, Ariganello O, Di Molfetta M, Saponiero A, De Marinis F. Locally advanced non-small cell lung cancer: role of induction chemotherapy in resectable N2 disease. *Ann Oncol* 2006; 17(Suppl 2):28-31
33. Patel V, Shrager JB. Which patients with stage III non-small cell lung cancer should undergo surgical resection? *Oncologist* 2005; 10(5):335-344
34. Mitchell JD, Mathisen DJ, Wright CD, Wain JC, Donahue DM, Allan JS, Moncure AC, Grillo HC. Resection for bronchogenic carcinoma involving the carina: long-term results and effect of nodal status on outcome. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2001; 121(3):465-471
35. Roviario G, Vergani C, Maciocco M, Varoli F, Francese M, Despini L. Tracheal sleeve pneumonectomy: long-term outcome. *Lung Cancer* 2006; 52(1):105-110
36. Camplese P, Sacco R. Pneumonectomy for lung cancer: technical and general aspects. *Rays* 2004; 29(4):413-417

37. Grunenwald DH. The role of surgery in non-small-cell lung cancers. *Ann Oncol* 2005; 16(Suppl 2):220-222
38. Battafarano RJ, Force SD, Meyers BF, Bell J, Guthrie TJ, Cooper JD, Patterson GA. Benefits of resection for metachronous lung cancer. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2004; 127(3):836-842

6.0 RADIOTERAPIA

6.1 Radioterapia tradizionale

Per radioterapia toracica tradizionale si intende oggi, un trattamento condotto con frazionamento convenzionale in grado di somministrare dosi con intento curativo su neoplasie spesso estese localmente e prossime a numerosi organi critici. La complessità tecnica della radioterapia toracica richiede una completezza tecnologica in tutte le varie fasi dell'*iter* radioterapico (presidi di immobilizzazione e posizionamento del paziente, *imaging* per piano di cura, definizione dei volumi di interesse, sistemi per il calcolo della dose, somministrazione e verifica del trattamento), tale da far definire come livello minimo di radioterapia tradizionale, la cosiddetta radioterapia 3D-conformazionale.

Nella selezione dei pazienti da avviare ad un programma non palliativo di radioterapia toracica assume particolare importanza la valutazione clinica globale del paziente, per la quale si ritiene adeguato un *Performance Score* compreso tra 0 e 1 (Scala ECOG), la valutazione della funzionalità respiratoria ($FEV1 \geq 40\%$; $DLCO > 45\%$; $PaO_2 \geq 49$ mmHg) e la presenza di una malattia confinata al torace, includibile in campi radioterapici di dimensioni ragionevolmente accettabili, escludendo i pazienti con versamento pleurico e/o pericardico maligno.

L'età di per sè non costituisce un parametro in grado di influenzare in maniera assoluta la conduzione di un programma radioterapico, fatte salve le sue ovvie correlazioni con la funzionalità respiratoria.

In questo capitolo, si prenderanno in esame le seguenti situazioni oncologiche:

- a) Carcinoma del polmone non a piccole cellule (NSCLC) localmente avanzato (Stadio III)
- b) Carcinoma del polmone non a piccole cellule in stadio iniziale, operato
- c) Carcinoma del polmone a piccole cellule in stadio di malattia limitata

Non verranno presi in esame gli stadi iniziali di NSCLC, non chirurgici per motivi medici, in quanto tali pazienti dovrebbero oggi giovare, ai fini del miglior indice terapeutico, di un trattamento stereotassico ipofrazionato.

a) La radioterapia nel carcinoma non a piccole cellule del polmone in Stadio localmente avanzato (Stadio III)

I pazienti affetti da carcinoma non a piccole cellule del polmone in stadio III presentano quadri di malattia estremamente eterogenei, in relazione alla diversa estensione della lesione neoplastica come tumore primitivo ed al diverso *tumor burden* della componente adenopatica. Pertanto, sono individuabili diversi sottogruppi, a cui corrispondono strategie terapeutiche diverse ed un differente decorso clinico.

Nel caso di carcinoma agli stadi IIIA-IIIB non resecabili, la strategia terapeutica ottimale è rappresentata da un trattamento combinato chemio-radioterapico. L'integrazione di chemioterapia e radioterapia trova la sua giustificazione nella necessità di migliorare i risultati, storicamente insoddisfacenti, della sola radioterapia, attraverso una teorica maggior efficacia terapeutica sia localmente che a distanza.

I risultati dei principali studi randomizzati (Tab. 1), confermati anche dalla meta-analisi condotta nel 1995 dal NSCLC *Collaborative Group* (4), hanno definitivamente dimostrato un vantaggio dei trattamenti chemio-radioterapici rispetto alla sola radioterapia, in termini di sopravvivenza, con riduzione del rischio di morte del 10% e con un aumento della sopravvivenza a 5 anni del 2%.

Tabella 1 Principali studi randomizzati di chemioterapia seguita da radioterapia vs radioterapia esclusiva nel carcinoma non a piccole cellule del polmone in stadio III

Autore	N.° pazienti	RT (Gy)	CT	OS mediana (mesi)	Sopravvivenza (%)		P
					2anni	5anni	
Dillman (1) (CALGB)	77 78	60 60	-- P-VBL*	9.6 13.7	13 26	6 17	P<0.05
Sause (2) (RTOG, ECOG)	163 164 163	60 60 69.6 (BID)	----- P-VBL* -----	11.4 13.7 12.2	21 33 20	5 8 6	P=0.04
Le Chevalier (3)	177 176	65 65	----- VCPC**	10 12	44 21	3 6	P<0.02

* P-VBL cisplatino, vinblastina ** VCPC vindesina, ciclofosfamide, cisplatino, lomustina

Il trattamento combinato chemio-radioterapico prevede diverse modalità di associazione: chemioterapia-radioterapia sequenziale, chemioterapia-radioterapia concomitante, chemioterapia di induzione seguita da un trattamento combinato chemio-radioterapico, chemioterapia-radioterapia concomitante seguita da un trattamento chemioterapico di mantenimento.

Inoltre, in termini di sinergismo terapeutico, la chemioterapia può essere impiegata a piccole dosi per sfruttare il presunto effetto radiosensibilizzante o a dosi terapeutiche, sfruttando, oltre l'effetto radiosensibilizzante, l'effetto citoriduttivo.

Nel primo caso, lo studio EORTC (5) ha dimostrato come l'impiego di basse dosi quotidiane di cisplatino comporti un miglioramento significativo della sopravvivenza a cinque anni, esclusivamente attraverso un incremento del controllo locale.

Altre esperienze hanno invece valutato l'efficacia di schemi di poli-chemioterapia, comprendenti cisplatino a dosi terapeutiche, associati al trattamento radioterapico. Una serie di studi clinici randomizzati (Tab. 2) ha dimostrato come il trattamento chemio-radioterapico concomitante sia da preferire al trattamento sequenziale in termini di intervallo libero di malattia.

Tabella 2 Studi clinici randomizzati di chemio-radioterapia sequenziale vs chemio-radioterapia concomitante

Studio	Decorso clinico	Pazienti	Follow-up (anni)	Risultati (concomitante)	Risultati (sequenziale)	P
Furuse (6)	Positivo	320	5	16%	9%	0.04
RTOG 9410 (7)	Positivo	597	3	26%	18%	0.038
GLOT (8)	Negativo	212	2	35%	24%	0.55
Czech (9)	Positivo	207	2	42%	15%	0.02

A questo riguardo, però, solo lo studio multicentrico giapponese ha dimostrato che la chemioterapia (mitomicina, cisplatino, vindesina) associata alla radioterapia è superiore alla somministrazione sequenziale dei due trattamenti in termini di sopravvivenza mediana (16.5 vs 13.3 mesi), e sopravvivenza a 5 anni (15.8% vs 8.9%). Per contro, il trattamento concomitante ha causato una maggiore incidenza e severità della tossicità acuta, caratterizzata prevalentemente da esofagite e mielodepressione.

Lo studio americano condotto dall'RTOG su 600 pazienti, di cui sono noti solo i dati preliminari, ha confermato il vantaggio in termini di intervallo libero per i pazienti trattati con chemio-radioterapia concomitante, pur evidenziando solo un modesto beneficio in termini di sopravvivenza a lungo termine.

Sono ad oggi disponibili solo dati di studi di fase II relativamente all'efficacia di una chemioterapia di induzione o di mantenimento ad un trattamento chemio-radioterapico con modalità concomitante.

Lo studio clinico di fase II 9.431 condotto dal *Cancer and Leukemia Group B* (CALGB) (10) ha posto a confronto tre diversi regimi di chemioterapia (cisplatino-gemcitabina, cisplatino-paclitaxel, cisplatino-vinorelbina), somministrati in induzione e poi in concomitanza al trattamento radioterapico, evidenziandone l'analoga efficacia, con una mediana di sopravvivenza pari a 14-18 mesi ed un tasso di sopravvivenza a 3 anni compreso tra il 19-28%.

Il *Southwest Oncology Group* (SWOG) ha saggiato, in tre studi clinici di fase II (S9019, S9504, S0023) (11,12,13) la strategia inversa ovvero un trattamento chemio-radioterapico concomitante comprendente cisplatino ed etoposide, seguito da una chemioterapia di consolidamento. In particolare, lo studio clinico S9504, che prevedeva l'impiego del docetaxel come farmaco di mantenimento, ha registrato una sopravvivenza mediana pari a 26 mesi, con un tasso di sopravvivenza del 37% a 3 anni e del 29% a 5 anni.

E' attualmente in corso uno studio di fase III dell'*Hoosier Oncology Group*, LUN 01-24, che randomizza i pazienti in stadio III ad un trattamento chemio-radioterapico concomitante seguito o meno da una chemioterapia di consolidamento con docetaxel.

Nei pazienti con malattia in stadio IIIA potenzialmente resecabile, numerosi studi clinici hanno valutato l'impatto della chirurgia nell'ambito di strategie terapeutiche integrate.

Studi clinici di fase II condotti all'inizio degli anni '80 avevano già dimostrato come una chemioterapia neoadiuvante alla chirurgia, fosse ben tollerata, con tassi di mortalità e morbilità peri-operatoria accettabili ed un miglioramento dei tassi di sopravvivenza a 3 e 5 anni del 25% e del 40% (14,15,16,17).

Due studi di fase III hanno dimostrato un significativo vantaggio nei pazienti sottoposti a chemioterapia neoadiuvante alla chirurgia, con un incremento della sopravvivenza globale da 8 a 26 mesi (18) e da 11 a 60 mesi (19).

Uno studio prospettico (20) di confronto tra una chirurgia esclusiva ed una chirurgia preceduta da un trattamento chemioterapico in pazienti in stadio IB-IIIa(N2) non ha dimostrato alcuna differenza nella sopravvivenza.

Recentemente, due importanti studi clinici di fase III, uno condotto dal gruppo nordamericano (*Intergroup* 0139) (21), l'altro dal gruppo europeo (EORTC 8941) (22) hanno cercato di chiarire il ruolo della chirurgia nel sottogruppo di pazienti con malattia in stadio IIIa-N2.

Nello studio *Intergroup* 0139, 429 pazienti venivano randomizzati, al termine di un trattamento chemio-radioterapico neoadiuvante, all'intervento chirurgico o al completamento del trattamento radioterapico fino ad una dose totale di 61 Gy. Entrambi i gruppi ricevevano una chemioterapia di consolidamento (2 cicli di cisplatino ed etoposide).

I risultati dello studio dimostrano, nel braccio chirurgico, una risposta patologica completa nel 18% dei pazienti ed assenza di malattia linfonodale (pN0) nel 46% dei pazienti. Tuttavia, la mortalità correlata al trattamento è risultata superiore nel gruppo chirurgico (7.9%) rispetto al gruppo sottoposto al trattamento chemio-radioterapico (2.1%).

La sopravvivenza libera da malattia è maggiore nel braccio chirurgico (12.8 vs 10.5 mesi; $p = 0.017$), ma la sopravvivenza globale non differisce in maniera significativa nei due gruppi (23.6 vs 22.2 mesi), ad eccezione dei pazienti che presentavano assenza di malattia linfonodale mediastinica (pN0), in cui la sopravvivenza a 5 anni passa dall'8% nel gruppo di controllo al 41% nel gruppo chirurgico.

Inoltre, emerge come la chirurgia determini un miglioramento significativo della sopravvivenza nei pazienti sottoposti a lobectomia, mentre ha effetto negativo nel gruppo di pazienti sottoposti a pneumonectomia.

Il *trial* EORTC 08941 prevedeva la randomizzazione dei pazienti con malattia in stadio IIIa (pN2) considerati inoperabili ab inizio ad un braccio di chemioterapia di induzione seguita da chirurgia o ad un braccio di controllo con la radioterapia toracica sequenziale ad una dose totale di 60 Gy. I risultati non mostrano una differenza significativa nella sopravvivenza globale e libera da malattia. L'analisi del sottogruppo sottoposto a chirurgia evidenzia come la sopravvivenza a 5 anni sia superiore nei pazienti pN0 e nei pazienti sottoposti a lobectomia.

Rimane da chiarire se la terapia d'induzione ottimale alla chirurgia debba prevedere la sola chemioterapia o un trattamento combinato chemio-radioterapico. La teorica superiorità del trattamento combinato è l'ipotesi saggiata nello studio dell'RTOG 0412/SWOG 0332, attualmente in corso.

Recentemente, sono state introdotte nella pratica clinica nuove tecniche di irradiazione, quale la radioterapia ad intensità modulata (IMRT), che consentono di irradiare volumi limitati ad alte dosi con minima esposizione dei tessuti sani circostanti la lesione e conseguente ottimizzazione dell'indice terapeutico.

Recenti studi clinici (23,24) di *dose-escalation* riportano risultati promettenti, in termini di miglioramento del controllo locale e di riduzione della tossicità postattinica, delle nuove metodiche.

Nella pratica clinica, il trattamento radioterapico radicale prevede una dose totale non inferiore a 60 Gy in frazionamento convenzionale, con il rispetto di specifici vincoli di dose nei confronti dei diversi organi critici; in particolare, relativamente alla tossicità polmonare acuta e subacuta, sono ampiamente validati dalla letteratura parametri dosimetrici, quali ad esempio la V20 (volume di polmone sano che riceve una dose maggiore di 20 Gy), routinariamente utilizzati per la scelta del miglior piano di cura.

Con l'introduzione delle tecniche radioterapiche conformazionali, dell'associazione chemio-radioterapica e con la migliore comprensione dei parametri dosimetrici che influenzano la tossicità polmonare, è risultato evidente che l'irradiazione della malattia tumorale ad alte dosi non è attuabile laddove i linfonodi a rischio di malattia microscopica vengano sottoposti ad un trattamento radioterapico a scopo profilattico.

I dati recenti della letteratura (25) suggeriscono come l'omissione dell'irradiazione linfonodale profilattica non influenzi il controllo loco-regionale della malattia, laddove il mancato controllo della malattia tumorale macroscopica rappresenta la causa principale del fallimento nel trattamento dei pazienti affetti da carcinoma del polmone. Pertanto, se in passato il trattamento radioterapico prevedeva l'irradiazione di tutte le stazioni linfonodali mediastiniche e della regione sovraclaveare, omolateralmente e controlateralmente alla lesione neoplastica, attualmente la dose di prescrizione viene focalizzata sulla sola malattia macroscopica.

Nella pianificazione del trattamento radioterapico conformazionale, la diagnostica per immagini ha un ruolo determinante nella definizione dei volumi di interesse radioterapico. La tecnica di *imaging*

convenzionalmente utilizzata nella pianificazione radioterapica 3D-CRT è rappresentata dalla Tomografia Computerizzata (TC). La TC presenta tuttavia, una bassa sensibilità e specificità nella valutazione dell'eventuale diffusione linfonodale locoregionale di malattia (parametro N), nonché una significativa variabilità inter-osservatore. Quest'ultimo rilievo risulta particolarmente frequente in presenza di atelettasia o polmonite ostruttiva (vedi cap. 2).

Interessanti prospettive nella stadiazione del parametro T ed N giungono dalla crescente diffusione della *Positron Emission Tomography* (PET), che consente di valutare le opacità polmonari con valori di sensibilità e specificità intorno al 91% e 89% rispettivamente, con un valore predittivo negativo del 95% e positivo del 74%.

Relativamente al parametro N, la PET consente di identificare linfonodi metastatici di dimensioni attorno al centimetro, con una sensibilità e specificità superiori a quella della TC (92% e 100% rispettivamente) fornendo un'indicazione presuntiva, ma non definitiva, della condizione linfonodale.

L'introduzione delle apparecchiature TC-PET ha consentito ulteriori interessanti sviluppi; in particolare, le informazioni addizionali e complementari fornite dallo studio PET possono essere integrate nei sistemi di pianificazione del trattamento radioterapico basato sullo studio TC. Tale integrazione consentirebbe di ridurre il rischio di *geographic misses* nella definizione del volume tumorale, unitamente alla possibilità di minimizzare la dose agli organi critici circostanti la lesione tumorale.

Studi clinici preliminari hanno evidenziato una significativa variazione dei volumi di trattamento radioterapico basati su TC con l'impiego della PET. Munley et al. (26) mostrano come l'esecuzione della PET pre-radioterapia modifichi la localizzazione del volume bersaglio nel 15% dei pazienti. In uno studio retrospettivo, Kiffer et al. (27) sottolineano come la PET influenzi la delimitazione del PTV in 4 su 15 casi di carcinoma del polmone.

Dal momento che la metà dei pazienti con carcinoma del polmone ha un'età superiore ai 70 anni, è imperativo valutare quale sia la strategia terapeutica ottimale. I principali studi clinici randomizzati (28,29) di valutazione delle modalità di integrazione di chemio e radioterapia hanno dimostrato come i pazienti anziani manifestino una maggiore tossicità dai trattamenti integrati chemio-radioterapici, ma presentino tassi di controllo locale e di sopravvivenza del tutto sovrapponibili alla popolazione più giovane.

Nello studio RTOG 9410 (28), valutando esclusivamente la popolazione anziana, si evidenzia come il trattamento chemio-radioterapico concomitante determini un miglioramento della sopravvivenza rispetto al trattamento chemio-radioterapico iperfrazionato e al trattamento sequenziale, a scapito tuttavia di una maggiore tossicità esofagea e midollare.

Schild et al. (30) hanno analizzato i risultati del studio del NCCTG 94 24-52, dimostrando come l'età non influenzi il decorso clinico, con tassi di sopravvivenza del 39% e del 18% a 2 e a 5 anni rispettivamente nei pazienti di età inferiore ai 70 anni, del 36% e del 13% rispettivamente nei pazienti anziani.

Tali dati supportano pertanto l'impiego di strategie terapeutiche integrate negli anziani in buone condizioni cliniche generali (PS 0-1 ECOG), pur con un attento monitoraggio degli effetti collaterali e delle eventuali complicanze correlate alle terapie impiegate.

b) La radioterapia adiuvante nel carcinoma non a piccole cellule del polmone

La chirurgia rappresenta il trattamento d'elezione nel carcinoma non a piccole cellule del polmone in stadio I-IIIa.

Sfortunatamente, poco più di un quarto dei pazienti si presentano con malattia resecabile; inoltre, anche nei pazienti trattati con chirurgia, il tasso di sopravvivenza globale è del 30-50% a 5 anni (31).

Nei pazienti operati radicalmente, l'impiego delle terapie adiuvanti potrebbe aumentare la sopravvivenza eliminando foci di malattia subclinica, sia a livello locale che sistemico.

La radioterapia post-operatoria è stata in particolare impiegata nel tentativo di migliorare la sopravvivenza globale riducendo il rischio di recidive loco-regionali, in pazienti selezionati per fattori prognostici negativi.

Studi clinici randomizzati, condotti su più di 2.000 pazienti e volti a convalidare tale ipotesi, hanno ottenuto risultati confusi e poco conclusivi; pertanto, il ruolo della radioterapia post-operatoria nel carcinoma non a piccole cellule del polmone rimane tuttora controverso.

Recentemente, una meta-analisi (32) di 11 studi clinici randomizzati (sette pubblicati, quattro inediti) ha cercato di chiarire il ruolo della radioterapia post-operatoria nel trattamento del carcinoma broncogeno non a piccole cellule. I risultati sono relativi ai dati di nove studi, comprendenti un totale di 2.128 pazienti. Tutti gli studi clinici

esaminati includevano pazienti sottoposti ad exeresi chirurgica radicale, con dati relativi allo stadio di malattia, alle date di recidiva e di sopravvivenza; i dati relativi al *performance score* erano disponibili solo in tre studi clinici, mentre i dati relativi alle cause di morte in 8.

La radioterapia post-operatoria prevedeva dosi comprese tra i 30 ed i 60 Gy, somministrate in frazioni di numero variabile (*range* 10-30), utilizzando tecniche radioterapiche diverse.

I risultati di questa meta-analisi mostrano un significativo effetto avverso della radioterapia post-operatoria sulla sopravvivenza, con un aumento relativo del rischio di morte del 21%, equivalente ad un danno assoluto del 7% a 2 anni, con una riduzione della sopravvivenza globale dal 55% al 48%. L'analisi per sottogruppi di pazienti sottolinea come questo effetto avverso sia particolarmente importante nei pazienti con interessamento linfonodale pN0-pN1, mentre non risulti significativo nei pazienti pN2.

La comunità dei radioterapisti ha aspramente criticato i risultati di questa meta-analisi, osservando come la maggior parte degli studi considerati utilizzasse tecniche ed apparecchiature radioterapiche obsolete, campi di irradiazione non convenzionali e dosi inadeguate. Inoltre, vi erano poche informazioni relative al tipo di chirurgia, all'estensione della linfadenectomia ilo-mediastinica ed alle cause di morte non imputabili alla malattia tumorale. Infatti, esistono studi randomizzati che dimostrano come una moderna radioterapia post-operatoria non sia gravata da morbilità iatrogena, anche nei pazienti in stadio iniziale (pN0-pN1).

Infine, il modesto impatto della radioterapia post-operatoria sulla sopravvivenza globale, a fronte di un significativo miglioramento nel controllo locale, può essere spiegato dall'alto tasso di fallimenti sistemici nei pazienti con carcinoma polmonare.

D'altra parte, gli studi di fase III del *Lung Cancer Study Group* (33) e del *Medical Research Council Lung Cancer Working Party* (34) hanno dimostrato una significativa riduzione nel tasso di recidiva loco-regionale nel gruppo di pazienti sottoposto a radioterapia post-operatoria, con un miglioramento benché minimo sulla sopravvivenza globale nel sottogruppo di pazienti pN2.

Nella pratica clinica corrente, nei pazienti sottoposti ad exeresi chirurgica radicale in assenza di metastasi linfonodali (pN0) non vi è indicazione ad un trattamento radioterapico post-operatorio.

Nei pazienti sottoposti ad exeresi radicale del tumore primitivo con interessamento ilare (pN1), indipendentemente dall'istotipo,

non sembrerebbe esistere un chiaro beneficio ad un trattamento radioterapico adiuvante. Nei pazienti operati radicalmente con coinvolgimento dei linfonodi mediastinici (pN2), pur in assenza di dati che evidenzino un vantaggio significativo in termini di sopravvivenza, può essere considerato un trattamento radioterapico post-operatorio, almeno nei casi con esteso interessamento N2 e/o diffusione extracapsulare della malattia tumorale.

Nei casi con invasione della pleura o della parete toracica senza interessamento linfonodale (pT3pN0), l'indicazione ad un trattamento radioterapico post-operatorio rimane argomento controverso. L'indicazione alla radioterapia dipende da diversi fattori prognostici, quali il grado d'invasione della parete e lo stato dei margini chirurgici. La sopravvivenza a 5 anni è del 35% nei casi con infiltrazione massiva della parete toracica e del 62% in quelli con interessamento della sola pleura parietale.

Anche nei pazienti con interessamento del bronco principale (pT3), il ruolo della radioterapia non è ben definito; allo stato attuale un trattamento radioterapico post-operatorio è indicato nei pazienti sottoposti ad exeresi minima del tumore primitivo o in caso di exeresi incompleta con margini di resezione interessati macro o microscopicamente (R1 o R2).

Il trattamento radioterapico prevede la somministrazione di una dose totale compresa tra i 50-60 Gy in frazionamento convenzionale, in funzione dello stadio di malattia e della radicalità dell'atto chirurgico (stato dei margini chirurgici, presenza di residuo tumorale), mediante tecnica conformazionale, ad un volume bersaglio rappresentato dalle stazioni linfonodali ilo-mediastiniche coinvolte dalla malattia e da quelle più prossime per contiguità.

L'impiego di tecniche radioterapiche conformazionali consente di minimizzare il rischio di complicanze e sequele tardive, soprattutto in pazienti con una funzionalità respiratoria spesso già compromessa da un intervento chirurgico maggiore e da una lunga storia di abuso di tabacco.

Rimane da valutare il *timing* ottimale dell'integrazione chemioradioterapica nel *setting* adiuvante, l'impatto delle nuove tecniche radioterapiche conformazionali quali la radioterapia ad intensità modulata, l'integrazione del trattamento radioterapico con i nuovi farmaci (*targeted therapies*).

c) Carcinoma a piccole cellule del polmone

La radioterapia toracica trova indicazione nel carcinoma a piccole cellule in stadio di Malattia Limitata e cioè confinata ad un emitorace, escludendo i pazienti che presentino adenopatia sovraclaveare controlaterale e/o diffusione pleurica maligna.

Due meta-analisi hanno chiarito il ruolo della radioterapia toracica nel carcinoma a piccole cellule del polmone in stadio di malattia limitata.

Warde e Payne (35) hanno analizzato i risultati di 11 studi randomizzati, evidenziando un incremento della sopravvivenza del 5.4% a 2 anni, ed un incremento del controllo loco-regionale di malattia pari al 25%, ottenibile con l'aggiunta della radioterapia toracica rispetto ad un programma di sola chemioterapia.

La meta-analisi di Pignon (36) ha analizzato i risultati di 13 studi randomizzati di chemioterapia associata o meno a radioterapia comprendenti 2.140 pazienti, dimostrando come la radioterapia sia in grado di ridurre le probabilità di recidiva loco-regionale del 25-30% rispetto alla sola chemioterapia, con un vantaggio in termini di sopravvivenza a tre anni di poco superiore al 5%. L'efficacia della radioterapia è correlata al fattore età, con migliori risultati nei pazienti di età inferiore a 55 anni.

Numerosi studi hanno cercato di definire il *timing* ottimale del trattamento integrato chemio-radioterapico ovvero la superiorità della strategia sequenziale o concomitante.

Takada et al. (37) hanno randomizzato 231 pazienti con malattia limitata ad un trattamento chemio-radioterapico concomitante o sequenziale, evidenziando come la modalità concomitante comporti un incremento della sopravvivenza globale.

La meta-analisi di Fried et al. (38) ha analizzato i risultati di sette studi clinici randomizzati comprendenti 1.524 pazienti, dimostrando un vantaggio significativo del trattamento radioterapico precoce. Tale vantaggio compare peraltro esclusivamente nei pazienti sottoposti ad un trattamento radioterapico iperfrazionato e/o ad una chemioterapia contenente cisplatino.

Gli stessi risultati vengono riportati nella meta-analisi di Deruyssher et al (39), così come nel recente lavoro dello stesso Autore, in cui l'intervallo temporale tra inizio della chemioterapia e fine della radioterapia rappresenta il principale fattore prognostico per la sopravvivenza.

E' dunque auspicabile l'impiego precoce della radioterapia in regime concomitante alla chemioterapia, pur con un prevedibile incremento della tossicità acuta ematologica ed esofagea.

I dati presenti in letteratura suggeriscono una diretta correlazione tra la dose somministrata e il controllo tumorale; un trattamento radioterapico a dosi più elevate sembra migliorare i risultati in termini di sopravvivenza; tuttavia, ad oggi la dose focoloio totale e lo schema di frazionamento ottimale rimangono da definire.

Lo studio clinico di Turrisi et al. (40) ha confrontato, in 417 pazienti sottoposti ad un trattamento chemio-radioterapico concomitante, uno schema di iperfrazionamento accelerato che prevedeva la somministrazione di due frazioni giornaliere di 1.5 Gy per una dose totale di 45 Gy, rispetto ad un frazionamento convenzionale (DFT 45 Gy/25 frazioni). I risultati dimostrano come l'iperfrazionamento determini un miglioramento della sopravvivenza globale a 5 anni, che passa dal 16% al 26% ed una riduzione del tasso di recidive locali, dal 52% nel braccio di controllo al 36% nel braccio dell'iperfrazionamento ($p = 0.06$). Si verifica tuttavia un incremento della tossicità esofagea, con l'insorgenza di esofagiti di grado 3 nel 27% dei casi rispetto all'11% nel gruppo di controllo.

Non vi sono attualmente in letteratura studi clinici randomizzati di confronto tra un trattamento radioterapico ad alte dosi in frazionamento convenzionale ed un trattamento iperfrazionato accelerato con dosi standard.

Nella pratica clinica, il trattamento radioterapico prevede una dose totale di 50-60 Gy in frazionamento convenzionale, mediante tecnica radioterapica conformazionale.

L'estensione dei campi di irradiazione è ancora oggetto di controversie tra chi sostiene di comprendere con generosità le stazioni linfonodali contigue e chi si limita ad irradiare il volume tumorale iniziale. Recenti dati di letteratura evidenziano come i tassi di recidiva loco-regionale siano estremamente bassi nelle stazioni linfonodali non primitivamente coinvolte dalla neoplasia.

Di conseguenza, il volume bersaglio generalmente comprende la malattia tumorale (tumore primitivo e linfadenopatie) macroscopicamente dimostrabile; nelle situazioni di buona risposta alla chemioterapia, la radioterapia sequenziale viene condotta sul volume neoplastico visualizzabile alla ristadiatione post-chemioterapica.

Irradiazione profilattica dell'encefalo (PCI, Prophylactic Cranial Irradiation)

Nei pazienti con microcitoma, la necessità di impiegare una terapia radiante preventiva sull'encefalo deriva dalla constatazione che questo istotipo, più frequentemente degli altri, tende a manifestare metastasi cerebrali. Si stima che un evento metastatico encefalico compaia nel 50-60% dei pazienti entro due anni dalla diagnosi, rappresentando nel 20-30% dei casi l'unica sede di ripresa di malattia (41).

Durante gli anni '70-'80 sono stati realizzati numerosi studi randomizzati per chiarire il ruolo della radioterapia precauzionale encefalica sulla sopravvivenza. Questi studi hanno dimostrato come la radioterapia precauzionale encefalica riduca il tasso di eventi a livello encefalico, in assenza di un vantaggio sulla sopravvivenza (42,43,44).

Recentemente, una meta-analisi (45) condotta dal *Prophylactic Cranial Irradiation Overview Collaborative Group* sui dati individuali di 987 pazienti ha dimostrato come, nei pazienti in remissione completa della malattia toracica, la radioterapia encefalica preventiva sia in grado di migliorare la sopravvivenza del 5.4% a 3 anni. La radioterapia precauzionale encefalica riduce l'incidenza di metastasi cerebrali a due anni dal 67% al 40%, aumentando in modo statisticamente significativo la percentuale di sopravvivenza libera da malattia.

Rimangono ancora da definire lo schema di frazionamento e la dose totale ottimale, anche in relazione alle possibili sequele post-attiniche, in termini di tossicità neurocognitiva. La definizione di queste tematiche rappresenta l'obiettivo di due studi clinici (RTOG 0212 ed EORTC PCI99), attualmente in corso.

In ogni caso, nei pazienti in malattia limitata che raggiungono una risposta completa o una buona risposta parziale al termine del trattamento chemio-radioterapico di induzione, l'irradiazione profilattica dell'encefalo con dosi di 25-30 Gy in frazioni di 1.8-2 Gy deve essere considerata parte dell'intero programma terapeutico.

6.2 Ipofrazionamento e tecniche innovative

Il termine ipofrazionamento si riferisce ad una modalità di irradiazione per la quale la dose giornaliera è aumentata rispetto al frazionamento cosiddetto "convenzionale" (1.8-2 Gy); analogamente la dose totale ed il numero delle frazioni del trattamento sono ridotte, determinando un accorciamento del tempo totale della irradiazione (46).

Il ricorso a questi schemi di frazionamento non rappresenta una novità in ambito radioterapico in quanto, per il numero ridotto di sedute di trattamento, essi risultano estremamente convenienti da un punto di vista logistico, con un minore impegno da parte del paziente e, verosimilmente, con minori costi. Questo tipo di vantaggio è generalmente sfruttato, per ovvie ragioni, nei trattamenti eseguiti con finalità palliativa; per contro, in ottica curativa, limitazioni di ordine radiobiologico limitano la diffusione di questi schemi di irradiazione, se eseguiti con tecniche convenzionali, per il maggiore rischio di tossicità radioindotta.

Radiobiologicamente, l'incremento della dose per frazione, nel contesto di un trattamento radiante, ha, infatti, un impatto rilevante sulla probabilità di indurre manifestazioni di tossicità da trattamento, in quanto i tessuti sani a risposta tardiva, prevalentemente responsabili della tossicità clinicamente evidente, sono più sensibili alle variazioni del frazionamento rispetto alle cellule tumorali. In tale contesto, per garantire un rischio accettabile di tossicità, è spesso necessario diminuire, in un trattamento ipofrazionato, la dose totale assorbita, con il rischio di ridurre l'efficacia del trattamento; questo effetto negativo viene però compensato dalla riduzione del tempo totale di trattamento e, conseguentemente, dalla riduzione del ripopolamento tumorale nel corso delle diverse frazioni.

Gli sviluppi tecnologici e la possibilità di ottenere tecniche di irradiazione estremamente selettive, hanno recentemente rinnovato l'interesse clinico per queste modalità di trattamento, non solo nell'ambito della sola palliazione, ma anche nel contesto di strategie terapeutiche mirate all'incremento del controllo locale della malattia e, conseguentemente, del risultato finale del trattamento.

Nel trattamento delle neoplasie polmonari e, specificatamente, del tumore polmonare non-microcitoma (NSCLC), l'utilizzo degli schemi di irradiazione ipofrazionati costituisce una strategia universalmente condivisa, prevalentemente in ottica palliativa, per l'indubbia efficacia nella riduzione della sintomatologia tumore-correlata, per la breve durata dei trattamenti, e in casi selezionati, anche in un modesto ma significativo incremento della sopravvivenza.

Le esperienze cliniche in tale ambito appaiono numerose, per l'alta incidenza della patologia e per la gravità delle manifestazioni ad essa associate. Genericamente, le strategie di trattamento possono essere riassunte in due approcci: un ipofrazionamento "spinto", comune in Europa e caratterizzato da frazionamenti estremamente compatti

e dosi totali relativamente basse, o, alternativamente, l'utilizzo, comune nelle esperienze statunitensi, di schemi "moderati" a dosi totali più elevate e diluite in tempi più lunghi.

In entrambi i casi, i risultati della letteratura appaiono soddisfacenti in termini di palliazione, durata della stessa e, relativamente ad alcune esperienze, di sopravvivenza.

In successivi studi randomizzati, eseguiti a partire dal 1985, il *Medical Research Council* (MRC) ha studiato i risultati di differenti schemi di ipofrazionamento, eseguito con tecniche di irradiazione convenzionali per NSCLC localmente avanzato (47-49). Nei primi due studi su 604 pazienti, nessuna differenza in termini di palliazione o di sopravvivenza è stata dimostrata dal confronto tra il più classico schema di ipofrazionamento (30 Gy in 10 frazioni giornaliere) rispetto a schemi più compatti (17 in 2 frazioni settimanali; 10 Gy in seduta singola); la palliazione è stata ottenuta con frequenza variabile tra il 48% e il 86%, in relazione all'*end-point* considerato, mentre la sopravvivenza mediana ha oscillato tra i 4 e i 6 mesi (per entrambi gli studi il 30% dei pazienti presentava metastasi a distanza) (47,48). Il riscontro di un vantaggio di sopravvivenza per lo schema più protratto, osservato in un sottogruppo di pazienti a migliore prognosi (pazienti in buone condizioni generali, in assenza di localizzazioni a distanza), ha spinto il MRC a proporre un ulteriore studio clinico in 509 pazienti, confrontando 17 Gy/2 frazioni vs 39 Gy in 13 frazioni.

A fronte di un risultato palliativo meno rapido ed una maggiore tossicità (esofagite acuta), lo schema con la dose più elevata è risultato più efficace in termini di decorso clinico, con una sopravvivenza a breve termine (2 anni) e mediana significativamente maggiori rispetto allo schema più compatto (rispettivamente 12% e 9 mesi vs 9% e 7 mesi, $p = 0-03$) (49).

Informazioni ulteriori possono essere ottenute dai risultati di uno "storico" studio RTOG pubblicato nel 1987, che confrontava uno schema moderatamente ipofrazionato con frazionamenti convenzionali a dosi progressivamente incrementate (50). Il confronto riguardava l'impiego, in 365 pazienti affetti da NSCLC stadio II-IIIa, di un ipofrazionamento *split-course* di 40 Gy divisi in due cicli di una settimana ciascuno (4 Gy/5 frazioni) con un intervallo di due settimane, rispetto a un trattamento con frazionamento convenzionale (2 Gy giornalieri) per una dose totale di 40 Gy, 50 Gy e 60 Gy. I risultati clinici hanno favorito gli schemi con dose maggiore (60 Gy) in termini di controllo locale della malattia

e di sopravvivenza a medio termine (a 3 anni), mentre la sopravvivenza mediana e a lungo termine (a 5 anni) sono risultate sovrapponibili.

Sulla base di tali esperienze, il ricorso a schemi di ipofrazionamento nel NSCLC localmente avanzato conferma la propria validità clinica. La palliazione risulta generalmente ottenuta in tutti i casi, indipendentemente dallo schema utilizzato, con una lieve preferenza per gli schemi più concentrati, per un più rapido sollievo dai sintomi e minore tossicità, particolarmente importanti per i pazienti in precarie condizioni generali. In questo sottogruppo, non sembrano esserci significativi vantaggi nell'incrementare le dosi di trattamento oltre i 30 Gy, pena l'aumento di tossicità. Relativamente ai pazienti in buone condizioni generali, l'obiettivo del trattamento, sia pure con le limitazioni legate alla estensione della malattia, può non limitarsi alla palliazione e, in casi selezionati, perseguire un vantaggio in termini di sopravvivenza. In tale contesto, l'utilizzo di frazionamenti che raggiungano dosi di trattamento più elevate, è una alternativa da non trascurare, sia pure considerando che l'incremento del controllo locale e della sopravvivenza possono essere modesti e controbilanciati da un eccesso di tossicità del trattamento (51-55). In uno studio condotto su 120 pazienti con NSCLC stadio III, dal confronto tra uno schema convenzionale (60 Gy/totali) verso la stessa dose somministrata in 5 frazioni (12 Gy 1 volta la settimana), non sono state osservate significative differenze nella sopravvivenza (23% vs 29% a 2 anni) e di tossicità tardiva, confermando la fattibilità e la validità di tale strategia (56). Inoltre, studi più recenti hanno esplorato la fattibilità di schemi di moderato ipofrazionamento, contestualmente ad una modesta *dose-escalation* per pazienti con analoghe caratteristiche; è già stata valutata la fattibilità di una irradiazione con tecnica convenzionale sino a 75 Gy con frazioni di 2.68 Gy (57) e recenti studi RTOG di fase I/II sono in corso per indagare la fattibilità e l'efficacia di un trattamento con tecnica conformazionale 3D, concomitante alla chemioterapia, per una dose totale di 75 Gy in frazioni di 3 Gy.

Infatti, sono proprio i costanti sviluppi delle tecniche di trattamento ad estendere le indicazioni cliniche degli schemi di radioterapia ipofrazionata oltre la sola palliazione della malattia localmente avanzata, indagando le opportunità offerte da tecniche ad elevata selettività nei confronti di pazienti con malattia limitata ma non operabile, nell'ottica di una strategia curativa. I pazienti con prognosi migliore sono, quindi, i candidati ideali per sviluppare protocolli di irradiazione ad alte dosi con tecniche conformazionali, mirati a migliorare la

curabilità della malattia attraverso un aumentato controllo locale. Studi retrospettivi e prospettici suggeriscono, infatti, la possibilità di un beneficio clinico evidente per alte dosi di radiazioni, così come l'esistenza di un rapporto di proporzionalità tra dose assorbita e risposta clinica (58-60). Le esperienze in tal senso sono numerose; gli schemi di frazionamento impiegati sono diversi, più o meno contratti, intermittenti (*split-course*) o continui. Tra le casistiche più numerose vi è quella del *Queensland Radium Institute*, con 347 NSCLC T1-2 N0, trattati sino a 50 Gy in 20 frazioni in 4 settimane (61); i risultati in termini di sopravvivenza (27% a 5 anni) risultano simili ad altre esperienze su pazienti con analoghe caratteristiche, trattati con schemi differenti (60 Gy in 20 frazioni, *split-course*) (62,63).

Tutte queste esperienze nel trattamento con intento radicale del tumore polmonare NSCLC con radioterapia, utilizzando tecniche sempre più sofisticate di *imaging* (TC spirale, RM, PET-TC) di distribuzione della dose (3 DCRT, IMRT) e di esecuzione del trattamento stesso (immagini portali ed adeguati programmi di QA) hanno fallito in gran parte nel produrre un miglioramento del controllo locale e della sopravvivenza globale. In molti casi, infatti, il mancato controllo locale è risultato maggiormente conseguente ad un'insufficiente efficacia biologica sui cloni neoplastici piuttosto che ad un'insufficiente accuratezza nella distribuzione della dose al volume neoplastico.

Nel trattamento radioterapico tradizionale del tumore polmonare, il limite alla somministrazione di dosi biologicamente più efficaci è rappresentato dalla tolleranza dei tessuti sani, che vengono inclusi con ampi margini di sicurezza nel volume da trattare, tolleranza che richiede basse dosi per frazione (1,8-2 Gy) per consentire il parziale recupero del danno radioindotto. Ciò rende ragione dell'impiego, quasi esclusivamente palliativo, dei trattamenti in ipofrazionamento che compensano la maggior dose per frazione con una più bassa (e meno efficace) dose totale.

La radioterapia stereotassica rappresenta una sfida in questo conflitto efficacia-tolleranza. Essa si propone infatti, la somministrazione di dosi elevate in una o poche (3-5) frazioni ad un ben identificabile *target*, con una elevata conformazione della dose si da realizzare un ripido gradiente alla periferia del *target*, cui vengono aggiunti margini di sicurezza estremamente ridotti.

In tale maniera, tessuti sani a breve distanza dal *target* (5-10 mm) ricevono dosi totali e per frazione che sono \leq al 50% della dose elevata e con capacità biologica ablativa prescritta al volume tumorale.

Tale caratteristica nella distribuzione della dose rende sicuro e praticamente privo di effetti collaterali il trattamento di lesioni parenchimali periferiche, essendo il polmone un organo “parallelo”, e perciò con l’unico limite del volume di tessuto compreso nelle isodosi di valore > 20 Gy per evitare la comparsa di tossicità polmonare sintomatica.

Per le lesioni centrali, il problema della tossicità radioindotta è diverso: i bronchi, l’esofago, i grossi vasi mediastinici devono essere considerati organi seriali per quanto riguarda il danno tardivo e perciò per essi è necessario il rispetto di precisi valori di dose limite per evitare la comparsa di tossicità di grado elevato.

La realizzazione, nella pratica, di trattamenti stereotassici si basa su ben precisi requisiti:

- perfetta identificazione dei contorni della lesione nelle immagini di pianificazione;
- adeguata immobilizzazione del paziente;
- collocazione nei tre assi dello spazio del volume da trattare (*fiducials*, *body-frame*, riflettori optoelettronici, etc.);
- adeguato controllo della *organ motion* respiratoria per la massima riduzione dei margini interni.

Per il controllo della *organ motion* respiratoria sono utilizzate varie tecniche ognuna con vantaggi e svantaggi: compressione addominale, tecniche di *breath hold* o di *gating* respiratorio, fino alle più sofisticate di *tracking* respiratorio (ad esempio, *software Synchrony* del *Cyberknife*) (64).

Le attualissime tecniche IGRT (*Helical Tomotherapy*, *Cone-beam TC*, *Novalis*, *Cyberknife*, etc.) trasformano il *target* in *fiducial* esso stesso, rendendo inutile il ricorso a riferimenti esterni come, ad esempio, il *Body-Frame*.

I risultati pubblicati sono incoraggianti in termini di controllo locale e di tossicità acuta e tardiva, con importanti dati anche sulla sopravvivenza.

Dopo le prime esperienze del *Karolinska Hospital* di Stoccolma, dove la tecnica è stata implementata su casistiche eterogenee (65), in numerose Istituzioni, i trattamenti stereotassici sono stati impiegati in oncologia toracica con risultati incoraggianti.

Le dosi ed i frazionamenti utilizzati sono, in genere molto contratti e variano da dosi singole di 26-30 Gy (66,67), a trattamenti di 60 Gy in 8-10 frazioni (68,69). Wulf e coll. hanno riportato come il trattamento stereotassico, eseguito su 92 localizzazioni polmonari, rappresenti

una valida alternativa alla chirurgia, in condizioni di non operabilità, con un accettabile rischio di tossicità (66,70). I pazienti sono stati trattati con differenti schemi di ipofrazionamento (10-12.5 Gy x 3 frazioni; 26 Gy in frazione singola) in relazione alle caratteristiche della malattia (sede e dimensioni); il controllo locale a 1 anno è risultato superiore al 90% per le neoplasie primitive, con una sopravvivenza a 2 anni del 32%. Gli Autori riportano, inoltre, una sensibile correlazione tra la dose di radiazioni e il risultato clinico (70). Questa conclusione è comune anche ad altre casistiche. Nell'esperienza di Hara e coll., 59 localizzazioni toraciche (11 primitivi, 48 metastasi) aventi diametro inferiore a 4 cm, sono state trattate con tecnica stereotassica, con frazione unica; gli Autori hanno evidenziato una significativa correlazione tra la sopravvivenza libera da progressione locale e la dose di radiazioni, con un *cut-off* di 30 Gy (67). Un'evidente correlazione con il decorso clinico è riferita anche relativamente al volume tumorale ed allo stadio della malattia, come riportato da Nagata e coll. (71). Il trattamento, eseguito su 45 NSCLC in stadio I (32 stadio IA; 13 stadio IB) con diametro inferiore a 4 cm, ha previsto la somministrazione di 48 Gy in 4 frazioni. Durante il *follow-up* gli Autori hanno riportato un controllo locale del 98%; per contro si è osservata una differenza di sopravvivenza a 3 anni in relazione allo stadio clinico: 83% e 72%, rispettivamente per gli stadi IA e IB. In generale, i risultati riportati sono sovrapponibili nelle varie casistiche, con percentuali di controllo locale a 3 anni oscillanti tra 70% ed il 96% (69,71). Per quanto riguarda la sopravvivenza globale, essa risulta più difficile da valutare, a causa della maggiore eterogeneità delle esperienze cliniche nei criteri di selezione dei pazienti, e oscilla tra il 45% e il 86% a 3 anni, e si aggira intorno al 30% a 5 anni (68,71,72).

Autori giapponesi (73) hanno valutato i risultati della radioterapia stereotassica nel NSCLC al I stadio a e b rispetto alla chirurgia. La sopravvivenza globale a 5 anni risulta rispettivamente del 77% e 68% con radioterapia stereotassica rispetto al 67% e 57% osservato nella casistica chirurgica di Mountain.

Gli stessi Autori evidenziano una stretta correlazione fra controllo locale, sopravvivenza e valore di BED (*Biological Equivalent Dose*), grandezza che consente di comparare trattamenti con diversi valori di dose totale e dose per frazione.

Nelle loro casistiche i risultati di controllo locale superiori al 90% e di sopravvivenza comparabile con la chirurgia vengono ottenuti con valori di BED \geq 100 Gy.

Relativamente al ruolo dell'ipofrazionamento nella strategia terapeutica delle neoplasie polmonari, un aspetto particolare spetta alla radioterapia intraoperatoria (IORT) che, in caso di resezioni marginali o incomplete, prevede l'irradiazione del letto tumorale somministrando tutta o parte della dose necessaria al trattamento, durante la procedura chirurgica.

I vantaggi di tale approccio terapeutico sono, evidentemente, legati alla diretta possibilità di visualizzare le aree bersaglio dell'irradiazione sotto il diretto controllo del chirurgo e, conseguentemente, di limitare l'eventuale omissione geografica della irradiazione di aree a rischio di recidiva. L'ulteriore vantaggio "balistico" che tale metodica consente risiede nella possibilità di limitare l'irradiazione delle strutture limitrofe, semplicemente dislocandole dalla sede irradiata. Radiobiologicamente è poi riconosciuto che la dose unica, erogata durante l'intervento chirurgico, è approssimativamente equivalente a 2-3 volte la stessa dose, somministrata con un frazionamento convenzionale; l'impatto clinico di tale equivalenza è ancora discusso, ma è ragionevole che esso si traduca in un incremento del controllo locale della malattia (74).

Il razionale alla base dell'intensificazione del controllo locale nella strategia terapeutica del NSCLC si basa sull'osservazione che fino al 40% dei pazienti deceduti per causa neoplastica presenta una malattia loco-regionale attiva. Il controllo locale è altamente dose-dipendente ma, come noto, è spesso difficile incrementare la dose assorbita, per il rischio di aumentare la tossicità del trattamento. La tolleranza delle strutture mediastiniche alla IORT è stata oggetto di numerosi studi sperimentali. Alterazioni patologiche si sono verificate a seguito di dosi superiori ai 30 Gy a carico della mucosa tracheale ed esofagea; la normale cicatrizzazione dei monconi bronchiali è stata osservata dopo dosi sino a 20 Gy, che può essere considerata la dose massima somministrabile (75). Sebbene manchino sufficienti dati di tolleranza di IORT associata a radioterapia a fasci esterni (EBRT, *external beam radiation therapy*), dosi di 10-15 Gy sembrano indurre fenomeni di tossicità acuta e tardiva ad un livello clinicamente accettabile.

L'esperienza clinica più ampia d'integrazione della IORT associata a EBRT è quella relativa all'Università di Navarra (77), dove dal 1984 sono stati trattati 104 pazienti con NSCLC in stadio avanzato (stadi III e neoplasie di Pancoast), per i quali la IORT è stata parte integrante di una strategia multidisciplinare, costituita da chemioterapia, chirurgia ed EBRT. In particolare, 82 pazienti sono stati trattati con chemioterapia di induzione a base di Platino seguita, in caso di risposta, da chirurgia, IORT ed EBRT post-operatoria. I pazienti non responsivi al trattamento

di induzione, così come i pazienti con tumori di Pancoast, sono stati invece avviati ad un programma di radio-chemioterapia concomitante, eventuale chirurgia e IORT come sovradosaggio. La dose di IORT è variata tra 10 e 15 Gy, in caso di residuo microscopico post-chirurgico e 18-20 Gy, in caso di non resecabilità. La successiva EBRT sul mediastino, moncone bronchiale, ilo omolaterale è stata eseguita per una dose di 46 Gy in frazionamento convenzionale. Il controllo locale nei pazienti con malattia residua microscopica è risultato essere rispettivamente del 75%, 29% e 92% per i pazienti in stadio IIIA, IIIB e per quelli con tumore di Pancoast. La sopravvivenza a 5 anni è stata rispettivamente del 40% per i pazienti in stadio IIIA e 18% per i quelli in IIIB. Si sono osservati quattro decessi nel post-operatorio per complicanze: 2 fistole bronchiali e 2 episodi di emorragia massiva, senza una evidente correlazione con il trattamento intra-operatorio (76,77). Sebbene la esiguità delle esperienze non consenta conclusioni definitive, la IORT sembra rappresentare un trattamento efficace, nell'ambito di strategie integrate e in pazienti selezionati, con un incremento del controllo locale e con accettabile tossicità.

Bibliografia

1. Dillman RO, Seagren SL, Propert KJ, Guerra J, Eaton WL, Perry MC et al. A randomized trial of induction chemotherapy plus high-dose radiation versus radiation alone in stage III non small cell lung cancer. *N Engl J Med* 1990; 323(14):940-945
2. Sause WT, Scott C, Taylor S, Johnson D, Livingston R, Komaki R et al. Radiation Therapy Oncology Group (RTOG) 88-08 and Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) 4588: preliminary results of a phase III trial in regionally advanced, unresectable non small cell lung cancer. *J Natl Cancer Inst* 1995; 87(3):198-205
3. Arriagada R, Le Chevalier T, Quoix E, Ruffie P, de Cremoux H, Douillard JY et al. ASTRO plenary: Effect of chemotherapy on locally advanced non small cell lung carcinoma: a randomized study of 353 patients. GETCB (Groupe d'Etude et Traitement des Cancers Bronchiques), FNCLCC (Federation Nationale des Centres de Lutte contre le Cancer) and the CEBI trialists. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1991; 20(6):1183-1190

4. NON SMALL CELL LUNG CANCER COLLABORATIVE GROUP: Chemotherapy in non small cell lung cancer: a meta-analysis using updated on individual patients from 52 randomized clinical trials. *Br Med J* 1995; 311:899-909
5. Shaake-Koning A, Bartelink H, Van Der Bogaert W, Dolasio O, Van Houtte P, Kirkpatrick A, Maat B. Radiotherapy combined with low dose cis-diammin dichloroplatinum in inoperable non metastasized non small cell lung cancer. A randomized three arm phase II study. *Int J Rad Oncol Biol Phys* 1990; 19:967-972
6. Kubota K, Furuse K, Kawahara M, Kodama N, Yamamoto M, Ogawara M et al. Role of radiotherapy in combined modality treatment of locally advanced non small cell lung cancer. *J Clin Oncol* 1994; 12(8):1547-1552
7. Curran W, Scott CB, Langer CJ, Komaki R, Lee JS, Hauser S et al. Long-term benefit is observed in a phase III comparison of sequential vs.concurrent chemo-radiation for patients with unresected stage III NSCLC: RTOG 9410. *Proc Am Soc Clin Oncol* 2003; 22:621
8. Pierre F, Maurice P, Gilles R, Pascal T, Pierre-Jean S, Herve L et al. A randomized phase III trial of sequential chemo-radiotherapy versus concurrent chemo-radiotherapy in locally advanced non small cell lung cancer (GLOT-GFPC NPC 95-01 Study). *Proc Am Soc Clin Oncol* 2001; 20:312a
9. Zatloukal PV, Petruzelka L, Zemanova M, Havel L, Pecen L, Krepela E et al. Concurrent versus sequential chemo-radiotherapy with vinorelbine plus cisplatin in locally advanced non small cell lung cancer. A randomized phase II study. *Proc Am Soc Clin Oncol* 2002; 21:290a
10. Vokes EE, Herndon JE II, Crawford J et al. Randomized phase II study of cisplatin with gemcitabine or paclitaxel or vinorelbine as induction chemotherapy followed by concomitant chemoradiotherapy for stage IIIB NSCLC: Cancer and Leukemia Group B Study 9431. *J Clin Oncol* 2002; 20:4191-4198
11. Albain KS, Crowley JJ, Turrisi III AT et al. Concurrent cisplatin and etoposide chest radiotherapy in pathologic stage IIIB non small cell lung cancer: A Southwest Oncology Group phase II study. *J Clin Oncol* 2002; 20:3454-3460
12. Gandara DR, Chansky K, Albain KS et al. Consolidation docetaxel after concurrent chemoradiotherapy in stage IIIB non small cell lung

- cancer: A phase II Southwest Oncology Group study (S9504). *J Clin Oncol* 2003; 21:2004-2010
13. Gandara DR, Chansky K, Gaspar LE et al. Long term survival in stage IIIB non small cell lung cancer treated with consolidation docetaxel following concurrent chemoradiotherapy (SWOG S9504). *J Clin Oncol* 2005; 23(Suppl 16):635s
 14. Farray D, Mirkovic N, Albain KS. Multimodality therapy for stage III non small cell lung cancer. *J Clin Oncol* 2005; 23:3257-3269
 15. Martini N, Kris MG, Flehinger BJ et al. Preoperative chemotherapy for stage IIIA (N2) lung cancer: The Sloan-Kettering experience with 136 patients. *Ann Thorac Surg* 1993; 55:1365-1374
 16. Darwish S, Minotti V, Crino L et al. A phase II trial of combined chemotherapy and surgery in phase IIIA non small cell lung cancer. *Lung Cancer* 1995; 12:S71-S78
 17. Eberhardt WE, Albain KS, Pass H et al. Induction treatment before surgery for non small cell lung cancer. *Lung Cancer* 2003; 42(Suppl 1):S9-S14
 18. Rosell R, Gomez-Codina J, Camps C et al. A randomized trial comparing preoperative chemotherapy plus surgery with surgery alone in patients with non small cell lung cancer. *N Engl J Med* 1994; 330:153-158
 19. Roth JA, Fossella F, Komaki R et al. A randomized trial comparing perioperative chemotherapy and surgery with surgery alone in resectable stage IIIA non small cell lung cancer. *J Natl Cancer Inst* 1994; 86:673-680
 20. Depierre A, Milleron B, Moro-Sibilot D et al. Preoperative chemotherapy followed by surgery compared with primary surgery in resectable stage I (except T1N0), II and IIIA non small cell lung cancer. *J Clin Oncol* 2002; 20:247-253
 21. Rusch V, Albain K, Turrisi A et al. Phase III trial of concurrent chemotherapy and radiotherapy (CT/RT) vs CT/RT followed by surgical resection for stage IIIA(pN2) non small cell lung cancer: outcomes and implications for surgical management in North American Intergroup 0139 (RTOG 9309). *Lung Cancer* 2005; 49(Suppl 2):S15
 22. Van Meerbeeck J, Kramer G, Van Schil P et al. A randomized trial of radical surgery (S) versus thoracic radiotherapy (TRT) in patients with stage IIIA-N2 non small cell lung cancer (NSCLC) after response to induction chemotherapy (ICT) (EORTC 08941). *J Clin Oncol* 2005; 23(Suppl 16):624s

23. Hayman JA, Martel MK, Ten Haken RK, Todd RF, Turrisi AT, Lichter AS. Dose escalation in non small cell lung cancer (NSCLC) using conformal 3-dimensional radiation therapy (3DCRT):update of a phase I trial. *Proc Am Soc Clin Oncol* 1999; 18:459a
24. Graham MV, Winter K, Purdy JA, Bradley J, Komaki R, Roa WH et al. Preliminary results of a RTOG trial (RTOG 9311), a dose escalation study using 3d conformal radiation therapy in patients with inoperable non small cell lung cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2003; 57:S140-S141
25. Rosenzweig KE, Sim S, Mychalczak B, Schindelheim R, Fuks Z, Leibel SA. Elective nodal irradiation in the treatment of non small cell lung cancer with three dimensional conformal radiation therapy (3D-CRT). *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2001; 49(5):1229-1234
26. Munley MT, Marks LB, Scarfone C et al. Multimodality nuclear medicine imaging in three-dimensional radiation treatment planning for lung cancer. Challenges and prospects. *Lung Cancer* 1999; 23:105-114
27. Kiffer JD, Berlangieri SU, Scott AM et al. The contribution of 18F-fluoro-2-deoxy-glucose positron emission tomographic imaging to radiotherapy planning in lung cancer. *Lung Cancer* 1998; 19:167-177
28. Langer CJ, Hsu J, Curran WJ et al. Elderly patients with locally advanced non small cell lung cancer (LA NSCLC) benefit from combined modality therapy, secondary analysis of radiation therapy oncology group (RTOG) 94-10. *Proc Am Soc Clin Oncol* 2002; 21:299a
29. Atagi S, Kawahara M, Tamura T et al. Standard thoracic radiotherapy with or without concurrent daily low-dose carboplatin in elderly patients with locally advanced non small cell lung cancer: a phase III trial of the Japan Clinical Oncology Group (JCOG9812). *Jpn J Clin Oncol* 2005; 35:195-201
30. Schild SE, Stella PJ, Geyer SM et al. The outcome of combined modality therapy for stage III non small cell lung cancer in the elderly. *J Clin Oncol* 2003; 21:3201-3206
31. Inoue K, Sato M, Fujimura S et al. Prognostic assessment of 1310 patients with non small cell lung cancer who underwent complete resection from 1980-1993. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1998; 116:407-411
32. PORT meta-analysis Trialists Group:Postoperative radiotherapy in non small cell lung cancer:systematic review and meta-analysis

- of individual patient data from nine randomised controlled trials. *Lancet* 1998; 352:257-263
33. The Lung Cancer Study Group: Effects of postoperative mediastinal radiation on completely resected stage II and stage III epidermoid cancer of the lung. *N Engl J Med* 1986; 315:1377-1381
 34. Stephens RJ, Girling DJ, Bleehen NM, Moghissi K, Yosef HMA, Machin D. Medical Research Council Lung Cancer Working Party. The role of postoperative radiotherapy in non small cell lung cancer: a multicentre randomised trial in patients with pathologically staged T1-2, N1-2 M0 disease. *Br J Cancer* 1996; 74:632-639
 35. Warde P, Payne D. Does thoracic irradiation improve survival and local control in limited-stage small cell carcinoma of the lung? A meta-analysis. *J Clin Oncol* 1992; 10:890-895
 36. Pignon JP, Arriagada R, Ihde DC. A meta-analysis of thoracic radiotherapy for small cell lung cancer. *N Engl J Med* 1992; 327:1618-1624
 37. Takada M, Fukuoka M, Kawahara M et al. Phase III study of concurrent versus sequential thoracic radiotherapy in combination with cisplatin and etoposide for limited stage small cell lung cancer: results of the Japan Clinical Oncology Group Study 9104. *J Clin Oncol* 2002; 20:3054-3060
 38. Fried DB, Morris DE, Poole C et al. Systemic review evaluating the timing of thoracic radiation therapy in combined modality therapy for limited stage small cell lung cancer. *J Clin Oncol* 2004; 22:4785-4793
 39. De Ruyscher D, Pijls-Johannesma M, Bentzen SM et al. Time between the first day of chemotherapy and the last day of chest irradiation is the most important predictor of survival in limited-disease small cell lung cancer. *J Clin Oncol* 2006; 24:1057-1063
 40. Turrisi AT III, Kim K, Blum R et al. Twice-daily compared with once-daily thoracic radiotherapy in limited small cell lung cancer treated concurrently with cisplatin and etoposide. *N Engl J Med* 1999; 340:265-271
 41. Arriagada R, Le Chevalier T et al. Randomized trial of prophylactic cranial irradiation (PCI) for patients with small cell lung cancer in complete remission. *J Natl Cancer Inst* 1995; 87(3):183-190
 42. Gregor A, Cull A, Stephens RJ et al. Prophylactic cranial irradiation is indicated following complete response to induction therapy in small cell lung cancer: results of a multicentre randomised trial.

- United Kingdom Coordinating Committee for Cancer Research (UKCCCR) and the European Organization for Research and Treatment of Cancer (EORTC). *Eur J Cancer* 1997; 33:1717-1719
43. Seydel HG, Creech R, Pagano M et al. Prophylactic versus no brain irradiation in regional small cell lung carcinoma. *Am J Clin Oncol* 1985; 8:218-223
 44. Laplanche A, Monnet I, Santos-Miranda JA et al. Controlled clinical trial of prophylactic cranial irradiation for patients with small cell lung cancer in complete remission. *Lung Cancer* 1998; 21:193-201
 45. Auperin A, Arriagada R, Pignon JP et al. Prophylactic cranial irradiation for patients with small cell lung cancer in complete remission. Prophylactic Cranial Irradiation Overview Collaborative Group. *N Engl J Med* 1999; 341(7):476-484
 46. Abratt RP, Bogart JA, Hunter A. Hypofractionated irradiation for non-small cell lung cancer. *Lung Cancer* 2002; 36:225-233
 47. Medical Research Council Lung Cancer Working Party. A Medical Research Council (MRC) randomised trial of palliative radiotherapy with two fractions or a single fraction in patients with inoperable non-small cell lung cancer (NSCLC) and poor performance status. *Br J Cancer* 1992; 65:934-941
 48. Medical Research Council Lung Cancer Working Party. Inoperable non-small cell lung cancer (NSCLC): a Medical Research Council randomised trial of palliative radiotherapy with two fractions or ten fractions. *Br J Cancer* 1991; 63:265-270
 49. Medical Research Council Lung Cancer Working Party. Randomised trial of palliative two-fraction versus more intensive 13-fraction radiotherapy for patients with inoperable non-small cell lung cancer (NSCLC) and good performance status. *Clin Oncol* 1996; 8:167-175
 50. Perez CA, Pajak TF, Rubin P, Simpson JR, Mohiuddin M, Brady LW, Perez-Tamayo R, Rotman M. Long-term observation of the patterns of failure in patients with unresectable non-oat cell carcinoma of the lung treated with definitive radiotherapy. *Cancer* 1987; 59:1874-1881
 51. Singer JM, Price P, Dale RG. Radiobiological prediction of normal tissue toxicities and tumor response in the radiotherapy of advanced non-small cell lung cancer. *Br J Cancer* 1998; 78(12):1629-1633
 52. Baumann M, Appold S, Petersen C, Zips D, Herrmann T. Dose and fractionation concepts in the primary radiotherapy

- of non-small cell lung cancer. *Lung Cancer* 2001; 33(Suppl 1):S35-S45
53. Bogart JA. Hypofractionated radiotherapy for advanced non-small cell lung cancer: is the LINAC half full? *J Clin Oncol* 2004; 22(5):265-268
 54. Simpson JR, Francis ME, Perez-Tamayo R. Palliative radiotherapy for inoperable carcinoma of the lung: final report of a RTOG multi-institutional trial. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1985; 11:751-758
 55. Abratt RP, Salton DGM, Shepherd LJ. Palliative irradiation for stage 3 non-small cell lung cancer. A prospective study of 2 moderately high dose regimens. *Lung Cancer* 1995; 13:137-143
 56. Slawson R, Salazer O, Poussin-Rosilloh H, Amin PP, Strohl R, Sewchand W. Once-a-week vs conventional daily radiation treatment for lung cancer: final report. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1998; 15(1):61-68
 57. Graham MV, Pajak TE, Herskovic AM, Emami B, Perez CA. Phase I/II study of treatment of locally advanced (T3/T4) non-small cell lung cancer with concomitant boost radiotherapy by the Radiation Therapy Oncology Group (RTOG 83-12): long-term results. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1995; 31(4):819-825
 58. Sibley GS. Radiotherapy for patients with medically inoperable Stage I non-small cell lung carcinoma. *Cancer* 1998; 82:433-438
 59. Martel MK, Strawderman M, Hazuka MB, Turrisi AT, Fraass BA, Lichter AS. Volume and dose parameters for survival of non-small cell cancer patients. *Radiother Oncol* 1997; 44(1):23-29
 60. Graham MV, Purdy JA, Harms W, Bosh W, Wasserman TH, Perez CA. Survival and prognostic factors of non-small cell lung cancer (NSCLC) patients treated with definitive three-dimensional (3D) radiation therapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1998; 42(Suppl 1):166
 61. Gauden S, Ramsay J, Tripcony L. The curative treatment by radiotherapy alone of stage I non-small cell lung cancer. *Chest* 1995; 108:1278-1282
 62. Noordijk EM, Clement E, Hermans J, Wever AMJ, Leer JWH. Radiotherapy as an alternative to surgery in elderly patients with respectable lung cancer. *Radiother Oncol* 1988; 13:83-89
 63. Slotman BJ, Antonisse IE, Njo KH. Limited field irradiation in early stage (T1-2 N0) non-small cell lung patients. *Radiother Oncol* 1996; 41:41-44

64. Casamassima F, Cavedon C, Francescon P, Stancanello J, Avanzo M, Cora S, Scalchi P. Use of motion tracking in stereotactic body radiotherapy: evaluation of uncertainty in off-target dose distribution and optimization strategies. *Acta Oncologica* 2006; 45:943-947
65. Blomgren H, Lax I, Nslund I, Svanstrom R. Stereotactic high dose fraction radiation therapy of extracranial tumors using an accelerator. *Acta Oncologica* 1995; 34(6):861-870
66. Wulf J, Haedinger U, Oppitz U, Thiele W, Mueller G, Flentje M. Stereotactic radiotherapy for primary lung cancer and pulmonary metastases: a non-invasive treatment approach in medically inoperable patients. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2004; 60(1):186-196
67. Hara R, Itami J, Kondo T, Aruga T, Uno T, Sasano N, Onishi K, Kiyozuka M, Fuse M, Ito M, Naoi K, Kohno Y. Clinical outcomes of single-fraction stereotactic radiation therapy of lung tumors. *Cancer* 2006; 106(6):1347-1352
68. Uematsu M, Shioda A, Suda A. Computed tomography-guided frameless stereotactic radiotherapy for stage I non-small cell lung cancer: a 5-year experience. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2001; 51:666-670
69. Onimaru R, Shirato H, Shimizu S, Kitamura K, Xu B. Tolerance of organs at risk in small-volume, hypofractionated, image-guided radiotherapy for primary and metastatic lung cancers. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2003; 56(1):126-135
70. Wulf J, Baier K, Mueller G, Flentje MP. Dose-response in stereotactic irradiation of lung tumors. *Radiother Oncol* 2005; 77(1):83-87
71. Nagata Y, Takayama K, Matsuo Y. Clinical outcome of a phase I/II study of 48 Gy of stereotactic body radiotherapy in 4 fractions for primary lung cancer using a stereotactic body frame. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2005; 63(5):1427-1431
72. Nyman J, Johansson KA, Hlten U. Stereotactic hypofractionated radiotherapy for stage I non-small cell lung cancer. Mature results for medically inoperable patients. *Lung Cancer* 2006; 51(1):97-103
73. Onishi H, Araki T, Shirato H. Stereotactic hypofractionated high-dose irradiation for stage I NSCLC. Clinical outcomes in 245 subjects in a Japanese multiinstitutional study *Cancer* 2004; 101:1623-1631
74. Gunderson LL. Rationale for and results of Intraoperative Radiation Therapy. *Cancer* 1994; 74(2):537-541

75. Hoekstra HJ, Heijmans HJ, Cromheeke M, Szabo BG. *Eur J Surg Oncol* 2000; 26(Suppl A):S5-S9
76. Calvo FA, Santos M, Ortiz de Urbina D. Intraoperative radiotherapy in thoracic tumors. *Radiat Ther Oncol* 1991; 25:307-316
77. Calvo FA, Ortiz de Urbina D, Abuchaibe O. Intraoperative radiotherapy during lung surgery: technical description and early clinical results. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1990; 1: 103-109

7.0 TERAPIA MEDICA

Il ruolo che le cure mediche ricoprono nella strategia terapeutica complessiva dei tumori del polmone si è progressivamente modificato nel corso di questi ultimi anni. Infatti, principalmente per il NSCLC, si è passati dal convinto astensionismo, secondo cui la cura dei tumori polmonari era unicamente affidata alla chirurgia e, in seconda istanza, alla radioterapia, alla fase attuale in cui l'utilizzo della chemioterapia ha assunto un ruolo ben preciso in tutti gli stadi della malattia. La svolta decisiva per la rivalutazione della chemioterapia è identificabile nelle ormai "storiche meta-analisi" (1,2) dalle quali si evinse che una chemioterapia contenente cis-platino era superiore alla migliore terapia di supporto non solo in termini di tasso di risposta, ma anche di durata della sopravvivenza e libertà da sintomi. Un discorso sensibilmente diverso deve essere fatto per il Carcinoma a Piccole Cellule (SCLC), inizialmente etichettato, e certamente con eccessivo ottimismo, come malattia potenzialmente guaribile, le cui caratteristiche biologiche e di storia naturale lo connotano in maniera diversa dalle altre neoplasie polmonari e, proprio per questo, merita una trattazione a parte.

7.1 Carcinoma Non a Piccole Cellule

I-II stadio

Il carcinoma del polmone non a piccole cellule (NSCLC) rappresenta circa l'80% di tutte le neoplasie polmonari (3,4) le quali costituiscono la prima causa di morte fra tutte le neoplasie con oltre 150.000 decessi annui negli USA e 30.000 in Italia (5,6) (vedi cap. 1.1). Nonostante i progressi nelle procedure diagnostiche, il NSCLC si presenta generalmente come avanzato, localmente o più frequentemente disseminato e solo il 25% circa può essere considerato stadio precoce o iniziale (*early stage*) al momento della diagnosi (3). Con l'obiettivo di aumentare la curabilità di questa malattia sociale, sono stati recentemente registrati progressi nelle tecniche diagnostiche e di *screening* (7-9) e nei trattamenti terapeutici.

Nei pazienti con tumore agli stadi I e II, la chirurgia è il trattamento di scelta. Tuttavia, alcuni pazienti con malattia chirurgicamente

resecabile hanno controindicazioni di tipo funzionale o rifiutano il trattamento. In questi casi, la radioterapia può offrire un approccio alternativo e potenzialmente valido. Analisi retrospettive hanno riportato percentuali di sopravvivenza tra 0% e 30%. Più recentemente l'attenzione è stata posta sulle problematiche relative alla dose e *dose-escalation* in relazione al diametro tumorale, al controllo locale e alla sopravvivenza nei pazienti con tumore nello stadio I e II. La più lunga sopravvivenza riportata si riferisce ad una casistica che ha utilizzato la dose mediana più elevata, di 70.2 Gy (10). Questa evidenza suggerisce che la radioterapia radicale è un trattamento efficace per tumori minori di dimensioni inferiori a 3 cm (ad esempio T1), quando trattati con dosi di 65 Gy o superiori (11). Il raggiungimento di una risposta completa ed il controllo locale sembrano meno probabili con schemi e frazioni standard, nonostante le tecnologie più moderne e le pianificazioni TC-guidate.

Analizzando i risultati riportati in letteratura (11), non è stata trovata alcuna correlazione tra la dose cumulativa di radioterapia e la sopravvivenza mediana, mentre è stata trovata una correlazione con il controllo locale.

Sebbene i pazienti non eleggibili per la chirurgia debbano essere considerati una popolazione a prognosi sfavorevole, la radioterapia esclusiva può rappresentare un valida alternativa in pazienti selezionati.

Nei pazienti con tumore agli stadi precoci del NSCLC, la chirurgia, pur rappresentando il trattamento di scelta in grado di offrire la migliore possibilità di guarigione, costituisce una terapia *imperfetta*, in quanto la maggioranza dei pazienti va comunque incontro a recidiva o progressione metastatica dopo resezione polmonare radicale. Ecco perché negli ultimi anni, numerosi sono stati gli studi che hanno voluto verificare il ruolo della chemioterapia utilizzata sia come adiuvante che come neoadiuvante alla chirurgia negli stadi precoci del NSCLC.

Chemioterapia adiuvante

Con l'obiettivo di migliorare la sopravvivenza di pazienti affetti da NSCLC in stadi precoci, numerosi studi sono stati condotti per verificare se la radioterapia e/o la chemioterapia adiuvante aggiungessero un vantaggio alla sola chirurgia. Una metanalisi su più di 2.000 pazienti ha dimostrato che la radioterapia, mentre è in grado di ridurre l'incidenza di ripresa locale di malattia, non aggiunge alcun beneficio alla chirurgia in termini di sopravvivenza globale e pertanto

non dovrebbe essere considerata un trattamento standard (12). La ripresa extra-toracica di malattia può spiegare questo effetto e suggerire quindi, l'aggiunta della chemioterapia adiuvante alla chirurgia. Al giorno d'oggi, sebbene il beneficio della chemioterapia (CT) rispetto alla terapia di supporto nella malattia avanzata sia stato universalmente accettato (1,13) e l'associazione con la radioterapia costituisca lo standard terapeutico per la malattia localmente avanzata (14), il suo ruolo come adiuvante non appare ancora del tutto definito.

Già la *storica* metanalisi condotta dal *NSCLC Collaborative Group* nel 1995 analizzando i risultati di studi condotti fra il 1965 ed il 1991, aveva dimostrato come la chemioterapia adiuvante con regimi contenenti cisplatino ($p=0.8$), fosse in grado, con una riduzione del 13% del rischio di morte, di offrire un beneficio significativo in sopravvivenza del 5% a 5 anni rispetto alla sola chirurgia (1). Questi risultati, pur non avendo avuto la forza di tradursi nella pratica clinica, avevano comunque rinnovato l'interesse per la materia ed avviato studi randomizzati di chemioterapia adiuvante con regimi di nuova generazione. La maggior parte di questi studi disegnati per verificare l'andamento della sopravvivenza indicato dalla metanalisi del 1995 (1) sono stati recentemente completati e pubblicati con risultati conflittuali.

Dopo 25 anni di risultati contrastanti sul ruolo della chemioterapia adiuvante nel NSCLC *early stage* due più recenti studi hanno riportato risultati negativi (15,16). Quello italiano ALPI (*Adjuvant Lung Project Italy*) che impiegando un regime a tre farmaci di 2^a generazione contenente cisplatino, ha evidenziato la scarsa tollerabilità con più del 30% dei pazienti che non ha completato i tre cicli di CT (15). Lo studio IALT (*International Adjuvant Lung Cancer Trial*) che ha dimostrato un vantaggio significativo del 4% in sopravvivenza totale a 5 anni e in sopravvivenza libera da progressione ($<.003$) su circa 1.867 pazienti agli stadi I-II-IIIa randomizzati (17). Questa tendenza in favore della chemioterapia è stata successivamente confermata in due successivi *trials* randomizzati (18,19) (Tab. 1). Lo studio JBR.10 del *National Cancer Institute of Canada* (18) ha dimostrato un beneficio assoluto della chemioterapia del 15% sulla sopravvivenza globale a 5 anni per pazienti agli stadi IB-II. Lo studio ANITA (*Adjuvant Navelbine International Trialist Association*) che includeva anche pazienti allo stadio IIIA (19) ha evidenziato un vantaggio attorno al 9% sulla sopravvivenza a 5 anni. Due ulteriori studi hanno avuto risultati negativi per ragioni diverse. Il *North American Intergroup Trial* INT 0115 (20) iniziato prima dell'evidenza che la radioterapia

non aggiungeva beneficio alla sola chirurgia, era stato designato per verificare se l'aggiunta della chemioterapia aggiungesse un beneficio rispetto alla chirurgia seguita da radioterapia. I risultati del braccio di combinazione sono risultati negativi e gravati da maggiore tossicità. L'altro studio, il CALGB (*Cancer and Leukemia Group B*) 9633, l'unico realizzato esclusivamente su pazienti allo stadio IB, ha inizialmente dimostrato un aumento in sopravvivenza del 12% a 4 anni a favore della CT (p=.028) (21), un tale beneficio non si è dimostrato significativo, ad una osservazione più prolungata, a 5 anni (59% vs 57%, p=.375) (22).

Tabella 1 Risultati degli studi di chemioterapia adiuvante

Studi clinici	Stadi	N pz	CT	OS a 5 anni	HR [95% CI]	P
ALPI Scagliotti <i>JNCI 2003</i> (15)	I-II-III	1209	CIS+MMC+IFO+/- RT	+3.0%	0.96 [0.81-1.13]	.589
IALTA Arriagada <i>NEJM 2004</i> (17)	I-II-III	1867	CIS+VP16 (56%)+VNB (27%)+VBL/VDS (17%)+/- RT	+4.1%	0.86 [0.76-0.98]	<.03
JBR.10 Winton <i>NEJM 2005</i> (18)	IB-II	482	CIS+VNB No RT	+15%	0.70 [0.53-0.92]	.022
CALGB 9633 Strauss <i>ASCO 2004</i> (21)	IB	344	CB+PAC No RT	+12% (4 anni)	0.62 [0.41-0.95]	.028
ANITA Douillard <i>ASCO 2005</i> (19)	IB-II-IIIa	840	CIS+VNB+/- RT	+8.6%	0.79 [0.66-0.95]	.013

CIS=cisplatino; CB=carboplatino; CRT=radioterapia; IFO=ifosfamide;
MMC=mitomicina; PAC=paclitaxel; VBL=vinblastina; VDS=vindequina;
VNB=vinorelbina; VP16=etoposide

Nello scenario dei trattamenti adiuvanti, il beneficio assoluto del 4-8% a 5 anni prodotto dalla chemioterapia adiuvante nel carcinoma

della mammella e del colon è stato considerato sufficiente per adottare questa strategia come pratica corrente. In una patologia come quella degli *early stage* del NSCLC, un beneficio assoluto del 2-4% a 5 anni dovrebbe essere considerato il risultato più realistico, come in realtà già suggerito dalla metanalisi di oltre 10 anni fa (1) e difficilmente trasferibile nella pratica clinica.

In accordo con i livelli suggeriti dal NCI (*National Cancer Institute*) US per la definizione delle linee-guida, le metanalisi, quando accurate e controllate per la qualità e la metodologia, offrono forti evidenze assieme agli studi randomizzati su ampie popolazioni di pazienti. Nonostante le metanalisi per dati individuali (IPD) siano considerate la procedura migliore per raccogliere e sintetizzare i risultati degli studi randomizzati, recentemente sono state effettuate almeno quattro metanalisi sui dati pubblicati, le quali hanno prodotto risultati positivi in favore della chemioterapia adiuvante (23-27), è stato riscontrato inoltre, un effetto omogeneo costante ed un beneficio assoluto compreso tra il 2% e il 4.5%, in qualunque casistica analizzata (26) (Tab. 2).

Tabella 2 Analisi di sensibilità degli studi di CT adiuvante (26)

Sopravvivenza	RCTs	Pz	RR (95% CI)	p	Beneficio assoluto a 5 anni	NNT
Generale	13	7334	0.93 (0.88-0.97)	0.001	2.2	45
No ECOG	12	6846	0.91 (0.87-0.96)	0.0003	2.7	36
No BMJ	11	5452	0.91 (0.86-0.96)	0.001	2.7	36
No Carbo	11	6502	0.92 (0.87-0.96)	0.001	2.5	39
No abstract	9	5567	0.92 (0.88-0.97)	0.005	2.9	35
Grandi RCTs	7	6396	0.91 (0.86-0.95)	0.0003	2.8	35
Grandi RCTs senza BMJ	6	5002	0.91 (0.86-0.96)	0.001	2.8	35
Stadio I-II	9	3676	0.88 (0.81-0.95)	0.001	4.2	24
Stadio III	6	1666	0.91 (0.85-0.97)	0.005	2.6	38

RCTs: numero studi randomizzati fase III; NNT: numero pazienti da trattare perché 1 pz tragga beneficio; No ECOG: escluso studio ECOG; No BMJ: esclusa metanalisi '95; No Carbo: escluso studio carboplatino; No Abstract: esclusi trials non pubblicati; Grandi RCTs: esclusi trials con < 100 pazienti per braccio.

Nel giugno 2006 è stata presentata alla riunione annuale dell'ASCO (*American Society of Clinical Oncology*) la meta-analisi LACE (*Lung Adjuvant Cisplatin Evaluation*) una meta-analisi IPD su 4.584 pazienti randomizzati in 5 studi clinici con regimi basati sul cisplatino (27). I risultati indicano un rischio relativo di 0.89 (95% *confidence interval* [CI]: 0.82-0.96; $p < 0.005$)

che corrisponde ad un beneficio assoluto a 5 anni da CT del 4.2%.

Relativamente alla domanda in quale stadio si abbia il beneficio maggiore della chemioterapia adiuvante e quale farmaco sia più efficace in combinazione con il cisplatino, anche grazie alla meta-analisi LACE (27) è possibile affermare che gli stadi II e IIIA risultano essere quelli per i quali si realizza il vantaggio mentre relativamente al secondo punto la questione è ancora aperta anche se la vinorelbina appare come il farmaco più promettente (per la vinorelbina HR =0.80 [0.70-0.91], per etoposide/alcaloidi della vinca HR=0.93 [0.80-1.07] e per gli altri farmaci HR=0.98 [0.84-1.14]).

Relativamente alla trasferibilità degli studi randomizzati nella pratica clinica, sfortunatamente lo studio ANITA (19), che insieme allo IALT (17) più si avvicina alla pratica clinica, ha dimostrato un beneficio della combinazione cisplatino-vinorelbina negli stadi II e IIIA, ma presenta un rilevante *bias* dovuto al lento arruolamento (19) ed altre problematiche di ordine statistico, sulla *compliance* e tollerabilità alla chemioterapia che necessitano di essere valutate (28).

A tutt'oggi è possibile però affermare che la chemioterapia adiuvante impatta sulla storia naturale del NSCLC anche se, in realtà, non siamo in grado di sapere quanto il beneficio specifico degli stadi I-II abbia contribuito a influenzare il risultato generale. Studi clinici ed analisi specifiche generano l'ipotesi che la chemioterapia funzioni meglio in specifici sottogruppi di pazienti, ad esempio, allo stadio II, PS 0-1 (18,19,21,26) e che una attenta selezione dei fattori prognostici clinici, quali età, PS, tipologia dell'intervento chirurgico e presenza di co-patologie, sia assolutamente necessaria prima di avviare al trattamento i pazienti secondo fattori biologici realmente prognostici.

Chemioterapia neoadiuvante

Negli ultimi anni, uno tra i tentativi per migliorare l'*outcome* chirurgico nei pazienti con tumore in stadio IIIA è rappresentato dalla somministrazione neoadiuvante della chemioterapia prima della chirurgia (29-34). Con l'obiettivo di migliorare il controllo locale

e di eradicare le micrometastasi, è stato sviluppato il trattamento multimodale con radioterapia e chemioterapia, principalmente nello stadio IIIA, là dove il coinvolgimento dei linfonodi mediastinici (N2) è un fattore di potenziale diffusione della malattia a distanza. L'interesse sul ruolo della chemioterapia nel NSCLC *early stage* è confermato dalle recenti pubblicazioni e presentazioni di molti studi clinici e metanalisi (1,24,29,30).

La somministrazione della chemioterapia di induzione prima del controllo locale offre in vero molti vantaggi teorici nel NSCLC *early stage*:

- trattamento precoce della malattia micro-metastatica,
- *down-staging* della neoplasia con possibile aumento della radicalità chirurgica,
- valutazione diretta ed immediata della responsività alla chemioterapia,
- migliore *compliance* alla chemioterapia (35-39).

Infatti, circa il 90% dei pazienti trattati con chemioterapia neoadiuvante hanno ricevuto tutta o quasi la terapia pianificata (33,38,39). Dal 1990, sono stati pubblicati sei studi clinici randomizzati di chemioterapia neoadiuvante, a base di platino, in pazienti con tumore allo stadio III (29-34,40). I risultati di questi studi sono stati positivi, anche se gravati da *bias* metodologici e biologici, che ne limitano una totale veridicità. Lo studio sulla casistica più numerosa è quello francese (30), nel quale 373 pazienti con tumori agli stadi da IB a IIIA N2 sono stati randomizzati a ricevere 2 cicli di mitomicina, ifosfamide e cisplatino (n=187) prima della chirurgia oppure sola chirurgia (n=186). I pazienti responsivi alla chemioterapia hanno ricevuto 2 ulteriori cicli post-operatori. In entrambi i bracci, i pazienti pT3 o pN2 hanno ricevuto radioterapia toracica. Nel braccio di chemioterapia neoadiuvante si è registrata una significativa riduzione delle metastasi a distanza (p=.009), un miglioramento non significativo nella mediana di sopravvivenza (37 vs 26 mesi, p=.15) ed un significativo prolungamento dell'intervallo libero da malattia (p=.033). Sebbene importanti, le differenze nella sopravvivenza mediana a 3 e 4 anni non erano statisticamente significative, ad eccezione del sottogruppo con tumori agli stadi IB e II. Un'interazione quantitativa è stata dimostrata tra lo stato linfonodale ed il trattamento, con un beneficio limitato alla malattia N0-N1 (RR 0.68, p=0.027). La chemioterapia pre-operatoria ha comunque prodotto un maggior

numero, anche se non significativo, di morti tossiche durante il trattamento.

Sulla scorta di questi risultati negli ultimi sei anni, cinque sono stati gli studi avviati dai principali gruppi cooperativi internazionali, per valutare l'impatto della CT neoadiuvante negli *early-stage*. Al congresso ASCO del 2005, sono stati presentati i risultati preliminari dello studio di fase III 9900 condotto dall'ECOG (*Eastern Cooperative Oncology Group*) che confrontava la sola chirurgia verso 3 cicli di chemioterapia neoadiuvante con carboplatino e paclitaxel seguita da chirurgia nei pazienti con NSCLC *early stage* (40). I pazienti erano stati stratificati in base allo stadio di malattia (IB-IIA vs IIB-III A), e l'*end-point* era rappresentato dall'incremento del 33% della sopravvivenza attesa.

Lo studio prospettico randomizzato prevedeva il reclutamento di 600 pazienti, ma lo studio è stato chiuso precocemente nel luglio 2004, dopo l'arruolamento di 354 pazienti (174 nel braccio di sola chirurgia, 180 in quello con chemioterapia pre-operatoria) in considerazione dei risultati positivi emersi dagli studi clinici di CT adiuvante. Il 41% dei pazienti ha ottenuto una risposta obiettiva ed il 77% ha ricevuto la dose piena.

La sopravvivenza mediana libera da progressioni è stata di 20 mesi nel braccio controllo e di 31 nel braccio con chemioterapia (HR 0.80 [95% CI 0.59-1.07], $p=.14$), e la sopravvivenza mediana è stata di 40 e 47 mesi, rispettivamente (HR 0.84 [95% CI 0.60-1.18], $p=.32$). Sebbene chiuso precocemente, lo studio ECOG rappresenta, insieme allo studio italiano ChEST che ha subito la stessa sorte e del quale ancora non si conoscono i risultati (41), uno tra i maggiori studi prospettici randomizzati di chemioterapia neoadiuvante nel NSCLC *early-stage*, in attesa dei risultati degli altri studi simili avviati. Dagli studi ancora in corso, nessun risultato è attualmente disponibile nel confronto tra la strategia neoadiuvante e quella adiuvante. Lo studio spagnolo NATCH, attualmente in corso, anche se sottostimato come potenza statistica, potrà fornire ulteriori indicazioni.

In conclusione, a fronte dei risultati parziali della chirurgia negli stadi II e IIIA del NSCLC, due diverse strategie complementari sono state adottate in studi clinici sperimentali. La prima, quella della CT adiuvante, ha dimostrato di potere offrire un vantaggio in sopravvivenza, impiegando regimi di CT a due farmaci di 3^a generazione: cisplatino e per lo più vinorelbina in pazienti allo stadio II e IIIA, con buon PS. La seconda strategia, quella della CT neoadiuvante, necessita ancora

di studi prospettici dedicati, per potere esprimere un giudizio definitivo. Altra ipotesi aperta nei trattamenti adiuvanti degli *early-stage* dei NSCLC è rappresentata dallo sviluppo futuro delle terapie biologiche (anti-EGFR, anti-VEGR) e dei vaccini che potrebbero, in futuro, costituire una nuova realtà terapeutica.

III-IV stadio

Alla diagnosi, la malattia si presenta in forma localmente avanzata (III stadio) in circa il 30% dei casi ed in forma metastatica (IV stadio) in circa il 40%. I pazienti con malattia allo stadio III e IV rappresentano un gruppo molto eterogeneo con una diversa prognosi in rapporto all'estensione linfonodale ed al numero delle metastasi a distanza (Tab. 3).

Per ciascun sottogruppo è prevista una diversa strategia terapeutica ed ognuno presenta una sopravvivenza a 5 anni molto variabile: nei pazienti con malattia allo stadio III, dal 23-29% per i casi con “diffusione minima” N2 e tra il 3-7% per quelli “tecnicamente non resecabili” (42).

Da un punto di vista prognostico, le neoplasie stadio IIIB per presenza di versamento pleurico o pericardico neoplastico e/o secondarismi ai linfonodi sovraclaveari sono a tutti gli effetti “assimilabili” alla malattia metastatica.

In questi pazienti e in quelli con malattia stadio IV, in assenza di trattamento, la sopravvivenza mediana è di 4-5 mesi con meno del 10-15% sopravvissuti ad un anno.

Con un'adeguata terapia medica, la sopravvivenza mediana raddoppia (8-9 mesi), la sopravvivenza globale a 1 e 2 anni è rispettivamente del 30-40 % e del 10-15% (3). A 5 anni non sopravvive più del 1% dei casi; si tratta, generalmente, di quelle situazioni “oligometastatiche”, in cui coesistono metastasi solitarie ed una lesione polmonare primitiva tecnicamente resecabile (43).

Tabella 3 Carcinoma polmonare non-microcitoma stadio III-IV: approccio terapeutico e sopravvivenza a lungo termine nei vari sottogruppi prognostici

Stadio	TNM	Estensione	Terapia	Sopravvivenza a 5 anni (%)
IIIA “diffusione minima”	T3 N1	<ul style="list-style-type: none"> • Interessamento di una sola stazione mediastinica alla mediastinoscopia • Interessamento microscopico di 1-2 linfonodi • Non infiltrazione extracapsulare 	Chirurgia + chemioterapia adiuvante	23-35
IIIA “non a diffusione minima”	T1-3 N2	<ul style="list-style-type: none"> • Interessamento N2 multistazionale alla mediastinoscopia (e/o alla PET) • Interessamento N2 extracapsulare 	Chemioterapia ± radioterapia e/o chirurgia	7*-25
IIIB “tecnicamente resecabile”	T4 N0/1	<ul style="list-style-type: none"> • Lesioni satellite nello stesso lobo • Interessamento trachea, carena, corpi vertebrali, atrio destro (casi selezionati) 	Chemioterapia + radioterapia ± chirurgia	7-20**
IIIB “tecnicamente non resecabile”	T4 N0/1	<ul style="list-style-type: none"> • Interessamento arteria polmonare, aorta, esofago 	Chemioterapia + radioterapia	3-7
	T4 N2	<ul style="list-style-type: none"> • Interessamento N2 <i>bulky</i> 		
	T1-4 N3	<ul style="list-style-type: none"> • Interessamento linfonodi mediastinici controlaterali alla mediastinoscopia (e/o PET) 		
IIIB “assimilabile al IV stadio”	T4 N3	<ul style="list-style-type: none"> • Presenza versamento pleurico o pericardico neoplastico e/o linfonodi cervicali o sovraclaveari 	Chemioterapia	1-3
IV “malattia intratoracica limitata, oligometastatica”	T1-2 N0/1M1	<ul style="list-style-type: none"> • Presenza metastasi solitaria (encefalica o surrenalica) con lesione polmonare resecabile 	Chemioterapia ± radioterapia conformazionale/±chirurgia su primitivo	10-20**
IV “malattia pluridisseminata”	Tx Nx M1	<ul style="list-style-type: none"> • Presenza metastasi multiple 	Chemioterapia (± bevacizumab**)	1

modificata da Spira A, Ettinger DS (3)

* pazienti ypN2; ** casi selezionati

Principi di terapia medica

La chemioterapia può essere considerata ancora oggi il trattamento di elezione nei pazienti con malattia avanzata (stadio IV e stadio IIIB “assimilabile allo stadio IV”), in cui l’obiettivo è quello di ottenere un miglioramento della sintomatologia ed un prolungamento della sopravvivenza.

Nei pazienti con malattia loco-regionale (stadio IIIA), la chemioterapia è parte integrante dei programmi terapeutici multimodali comprendenti radioterapia e chirurgia con l’obiettivo di migliorare la sopravvivenza mediana e di ottenere un aumento della percentuale dei casi lungo-sopravvivenenti.

Vari farmaci antitumorali sono stati utilizzati fin dagli anni ottanta per il trattamento del carcinoma non a piccole cellule, ma solo pochi di questi agenti hanno dimostrato un’attività superiore al 15%: il cisplatino e il suo analogo carboplatino, la mitomicina, l’ifosfamide, l’etoposide e gli alcaloidi della vinca (vinblastina, vindesina). Dal 1990, una serie di farmaci di nuova generazione introdotti nella pratica clinica, hanno dimostrato una attività in questa neoplasia. Queste nuove molecole sono rappresentate dai taxani (paclitaxel, docetaxel), dai nuovi antimetaboliti (gemcitabina), dagli analoghi degli alcaloidi della vinca (vinorelbina) e dagli inibitori della topoisomerasi-I (irinotecan).

Globalmente questi nuovi farmaci sono in grado di ottenere risposte obiettive in circa il 20% dei casi con un vantaggio significativo in termini di sopravvivenza mediana e ad un anno rispetto alla sola terapia di supporto (44).

Negli ultimi anni, solo pochi farmaci hanno dimostrato un’ apprezzabile attività nel carcinoma non a piccole cellule. In particolare, meritano di essere segnalati il pemetrexed (MTA, *multitarget* antifolato) che ha dimostrato di essere attivo e ben tollerato in pazienti pretrattati (45) prospettando un suo utilizzo in prima linea in associazione agli analoghi del platino (46) e l’oxaliplatino, un derivato di 3^a generazione del platino, che in associazione a gemcitabina, ad un taxano o allo stesso pemetrexed ha evidenziato una discreta efficacia ed un buon profilo di tollerabilità (46,47).

Nel 1995, una meta-analisi condotta dal *NSCLC Collaborative Group* ha dimostrato che una polichemioterapia contenente platino, rispetto alla sola terapia di supporto, prolunga la sopravvivenza, migliora il controllo dei sintomi e la qualità di vita dei pazienti affetti

da carcinoma polmonare non a piccole cellule (1). La metanalisi, tuttavia, non includeva i dati ottenuti con le nuove molecole e soprattutto non dava indicazioni sul regime chemioterapico da adottare nella pratica clinica.

Tutti gli studi sino ad oggi effettuati, disegnati con l'obiettivo di dimostrare l'equivalenza della monochemioterapia rispetto alla polichemioterapia, hanno dimostrato che le associazioni di due farmaci, le cosiddette "doppiette", sono più efficaci rispetto all'azione di un singolo agente chemioterapico (48).

Varie esperienze randomizzate hanno mostrato che le nuove associazioni basate sul platino associato a un chemioterapico di nuova generazione sono migliori rispetto alle vecchie combinazioni in termini di risposta e di tossicità, pur senza evidenziare un beneficio per quanto concerne la sopravvivenza (Tab. 4).

Tabella 4 Principali studi randomizzati tra combinazioni contenenti cisplatino e farmaci di II e III generazione nel carcinoma polmonare non a piccole cellule stadio IIIB-IV

Autore	N pz	Schema	RC+RP (%)	Sopravvivenza mediana (mesi)	Sopravvivenza a 1 anno (%)
Cardenal, 1999 (91)	135	CDDP/GEM	41	8,7	32
		CDDP/VP-16	22	7,2	26
Crinò, 1999 (92)	307	CDDP/GEM	38	8,6	33
		MMC/IFO/CDDP	26	9,1	34
Bonomi, 2000 (93)	599	CDDP/PAC (135 mg/m ²)	25	9,5	37
		CDDP/PAC (250 mg/m ²)	28	10,0	40
		CDDP/VP-16	12	7,6	32

CDDP=cisplatino;VP-16=etoposide; MMC=mitomicinaC;GEM=gemcitabina; IFO=ifosfamide;PAC= paclitaxel

Alla fine degli anni '90, studi di confronto tra le nuove "doppiette", attivati allo scopo di identificare un nuovo regime di riferimento, hanno dimostrato una sostanziale equivalenza delle varie associazioni, con differenze solo in termini di costi e di profilo di tossicità (Tab. 5).

Tabella 5 Principali studi randomizzati tra combinazioni chemioterapiche contenenti cisplatino e nuovi farmaci di III generazione nel carcinoma polmonare non a piccole cellule stadio IIIB-IV

Autore	N pz	Schema	RC+RP (%)	Sopravvivenza mediana (mesi)	Sopravvivenza a 1 anno (%)
Georgoulas, 2001 (94)	317	CDDP/DOC	32	10,0	42
		DOC/GEM	34	9,5	38
Van Meerbeeck, 2001 (95)	480	CDDP/PAC	31	8,1	35,5
		CDDP/GEM	36	8,8	32,5
		GEM/PAC	27	6,9	26,5
Kelly, 2001 (96)	408	CBDCA/PAC	25	8,0	36
		CDDP/VNB	28	8,0	38
Scagliotti, 2002 (97)	612	CDDP/GEM	30	9,8	37
		CDDP/PAC	32	9,9	43
		CDDP/VNB	30	9,5	37
Schiller, 2002 (98)	120 7	CDDP/PAC	21	7,8	31
		CDDP/GEM	22	8,1	36
		CDDP/DOC	17	7,4	31
		CBDCA/PAC	17	8,1	34
Fossella, 2003 (99)	121 8	CDDP/VNB	25	10,1	41
		CDDP/DOC	32	11,3	46
		CBDCA/DOC	24	9,4	38
Gebbia, 2003 (100)	400	CDDP/VNB	42	9,0	20
		CDDP/GEM	30	8,2	24

CDDP= cisplatino; CBDCA= carboplatino; DOC= docetaxel; GEM= gemcitabina; PAC= paclitaxel; VNB= vinorelbina

In Europa, l'associazione più comunemente utilizzata è cisplatino-gemcitabina seguita da cisplatino-vinorelbina e cisplatino-docetaxel, mentre negli Stati Uniti lo schema più utilizzato è carboplatino-paclitaxel. Con questi regimi terapeutici il tasso di risposte obiettive in pazienti con malattia avanzata è intorno al 25-35%, la percentuale di sopravvivenza ad un anno del 30-40% e la mediana di sopravvivenza di circa 8-9 mesi.

Il trattamento chemioterapico con due farmaci è indicato per tutti i pazienti in buone condizioni generali (ECOG *performance status* 0-1), di età non superiore a 70 anni che non presentano comorbidità importanti. La durata ottimale è di 3-4 cicli, ma è prassi comune, in presenza di apprezzabile risposta o di un beneficio soggettivo, proseguire fino ad un massimo di 6 cicli.

Nei pazienti che presentano controindicazioni al cisplatino può essere utilizzato in alternativa il carboplatino, correlato ad una minor nefrotossicità ed una miglior maneggevolezza.

Recenti metanalisi (49,50), pur confermando una superiorità del cisplatino rispetto al carboplatino in termini di percentuale di risposta, non hanno riscontrato tra i due farmaci differenze significative per quanto concerne la sopravvivenza globale.

La migliore attività dimostrata dai nuovi chemioterapici ed il buon profilo di tossicità ha suggerito anche la possibilità di utilizzare schemi a due farmaci senza platino. Numerosi studi randomizzati hanno confrontato un trattamento standard con una “doppietta” senza platino ed hanno dimostrato che, benché il tasso di risposte obiettive sia decisamente più elevato con una “doppietta” standard, la tossicità è nettamente minore per le “doppiette” senza platino, a fronte di una percentuale di sopravvivenza ad un anno sovrapponibile (51), lasciando intravedere un loro possibile impiego in pazienti in cui non è indicato un trattamento aggressivo.

Recenti studi di farmacogenomica hanno aperto la strada alla possibilità di utilizzare schemi senza platino anche in pazienti giovani e con buon *performance status*, disegnando la strategia terapeutica sulla base dell'analisi di marcatori genetici e molecolari che consentano d'individualizzare la terapia in base alle caratteristiche biologiche di ogni paziente. L'analisi dell'espressione di alcuni marcatori genetici quali l'ERCC1, il RRM1 e il BRCA1 sembra in grado, da studi preliminari, di predire la risposta individuale a terapie contenenti cisplatino, gemcitabina e taxani prospettando per il futuro dei trattamenti più razionali, efficaci e potenzialmente associati a minori effetti collaterali (52). Allo stato attuale nella pratica clinica, in considerazione del fatto che il primo obiettivo della cura è quello di migliorare la qualità di vita, in presenza di uno stato di salute parzialmente compromesso (ECOG *performance status* 2), dovrebbe essere operata una scelta ragionevole, tra una “doppietta” contenente carboplatino, uno schema non contenente platino-derivati o una monochemioterapia con gemcitabina, vinorelbina o taxani. In soggetti con *performance status*

ulteriormente scaduto (PS ECOG >2) un trattamento chemioterapico è sconsigliabile e l'intervento medico dovrebbe essere orientato alla sola terapia di supporto.

L'introduzione dei farmaci di nuova generazione con la loro attività e il buon profilo di tollerabilità ha riaperto un interesse scientifico sul ruolo delle combinazioni a tre farmaci ("triplette"). Nei primi anni novanta risultati particolarmente significativi in termini di risposta sono stati ottenuti, in casistiche selezionate di pazienti stadio IIIA N2, con l'associazione MVP (mitomicina C, vinblastina o vindesina e cisplatino) per 2-3 cicli. Questi schemi hanno consentito un recupero chirurgico in oltre il 50% dei casi con una sopravvivenza a 3 anni del 30-40% dei pazienti resecati.

Più recentemente altre esperienze randomizzate condotte in Europa e negli Stati Uniti con "triplette" di nuova generazione, con associazioni quali cisplatino, gemcitabina, vinorelbina o cisplatino (o carboplatino), gemcitabina e taxani, hanno evidenziato una percentuale di risposta maggiore rispetto alle "doppiette" corrispondenti senza ottenere, nella maggioranza dei casi, reali benefici in termini di sopravvivenza mediana ed a 1 anno (48). Inoltre, la tossicità delle "triplette", si è dimostrata sicuramente maggiore, in forte contrasto con i principali obiettivi della cura della malattia avanzata che devono tenere necessariamente conto della qualità di vita e della tossicità iatrogena.

Allo stato attuale, nella malattia metastatica, gli schemi a tre farmaci non possono in alcun modo essere considerati lo standard terapeutico. Tuttavia, l'aumento delle risposte obiettive e della sopravvivenza ottenuto in singole esperienze (53), se convalidato in studi futuri, potrebbe creare uno spazio di utilizzo per le "triplette" nei programmi di cura con intento neoadiuvante in pazienti con malattia localmente avanzata non operabile.

Un altro problema è la diversificazione della terapia in base all'età dei pazienti. Si è stimato che oltre il 50% dei pazienti con età superiore a 65 anni riceve un trattamento antitumorale sub-ottimale.

Il campo dell'oncologia geriatrica è in costante evoluzione anche se è un dato di fatto che, a fronte di una elevata incidenza di pazienti anziani affetti da neoplasia polmonare in stadio avanzato, pochi sono gli studi prospettici effettivamente disegnati per questo sottogruppo.

Nel 1999 un importante studio multicentrico italiano (ELVIS) ha dimostrato che una monochemioterapia con vinorelbina è in grado di prolungare la sopravvivenza e di migliorare la qualità di vita di pazienti anziani affetti da carcinoma non a piccole cellule avanzato

rispetto alla terapia di supporto, mettendo fine ad un pregiudizio che sconsigliava di attivare un trattamento in questi pazienti (54).

Lo stesso gruppo di ricercatori ha successivamente condotto un altro studio (MILES) in cui è stata confrontata, in una popolazione di pazienti con carcinoma non a piccole cellule avanzato ed un'età mediana di 74 anni, l'efficacia della vinorelbina e della gemcitabina singolarmente o in associazione. A fronte di una buona tolleranza dei tre schemi terapeutici a confronto, nessuna differenza significativa è stata evidenziata in termini di risposta, intervallo libero da malattia, sopravvivenza e qualità della vita (55).

Alla luce di questi dati, una terapia con agente singolo può essere considerata lo standard nei pazienti con malattia avanzata con età ≥ 70 anni. Il trattamento di questo sottogruppo di pazienti è comunque lungi dall'essere standardizzato per la mancanza di studi clinici ben disegnati basati su una valutazione geriatrica multidimensionale. E' pertanto possibile che pazienti anziani in buone condizioni generali possano beneficiare di programmi terapeutici analoghi a quelli utilizzati in soggetti più giovani.

Terapie biologiche

Nel corso degli ultimi anni si è registrato lo sviluppo di nuove molecole dotate di particolari meccanismi d'azione, in grado d'interferire in maniera selettiva con la cellula tumorale, bloccandone la proliferazione. Questi nuovi farmaci, definiti "biologici" in quanto indirizzati verso *target* molecolari specifici diversi da quelli tradizionali della chemioterapia, hanno dimostrato, in esperienze precliniche, interazioni favorevoli con le associazioni chemioterapiche classiche. Benché tali farmaci agiscano prevalentemente con un meccanismo citostatico e non citotossico, la capacità di interferire con i processi di proliferazione cellulare ed antiapoptotici fa sì che, nei pazienti sensibili, la regressione della malattia risulti più rapida di quanto comunemente osservato con la chemioterapia tradizionale. Sono stati studiati numerosi agenti biologici nel carcinoma polmonare non a piccole cellule (vedi cap. 10.4, Nuove strategie terapeutiche), ma al momento attuale, la classe di farmaci che ha trovato un ruolo nella terapia della malattia in fase avanzata è rappresentata dalle molecole che interferiscono con l'attività dei recettori di membrana (recettori della famiglia dell'EGFR, *Epidermal Growth Factor*) e dai fattori implicati nel processo di angiogenesi (VEGF, *Vascular Endothelial Growth Factor*).

Le strategie terapeutiche utilizzate per impedire il funzionamento del EGFR includono agenti in grado di bloccare il dominio extracellulare recettoriale o piccole molecole che interferiscono con il processo di attivazione intracellulare del recettore, denominate inibitori delle tirosino-chinasi.

Tra i farmaci inibitori dell'EGFR, quelli già utilizzati nella pratica clinica sono gefitinib ed erlotinib in grado di bloccare l'attività tirosino-chinasica del dominio intracellulare dell'EGFR.

In pazienti pretrattati con chemioterapia, tradizionalmente refrattari a qualsiasi ulteriore trattamento medico, tali farmaci hanno prodotto una percentuale di risposte obiettive vicina al 10%, con un miglioramento clinico ed un arresto nella progressione di malattia nel 30-40% dei casi. L'erlotinib in un recente studio randomizzato è stato in grado di ottenere un miglioramento della sopravvivenza statisticamente significativo, quando confrontato con placebo (56). Questi risultati hanno favorito in Italia la sua registrazione per il trattamento di seconda e terza linea del carcinoma polmonare non a piccole cellule. In prima linea, erlotinib e gefitinib sono stati utilizzati in studi randomizzati, in associazione alla chemioterapia senza però dimostrare un beneficio in termini di sopravvivenza, probabilmente per l'assenza di un'adeguata selezione dei pazienti (57). Infatti, alla data di attivazione di questi studi non erano ancora conosciuti i fattori clinici e biologici predittivi di sensibilità a questa classe di farmaci. Oggi è noto che un trattamento biologico di prima linea può aver senso solo in presenza di un adeguato profilo clinico e di precisi bersagli molecolari. In questa prospettiva sarà possibile a breve attivare già in prima linea terapie biologiche in gruppi ben selezionati di pazienti (vedi cap. 10.4, Inibitori tirosin-chinasici).

L'inibizione dell'angiogenesi tumorale, bloccando gli effetti di VEGF, rappresenta una strategia terapeutica razionale poiché VEGF ha un ruolo centrale nella crescita, nella proliferazione e nella resistenza al trattamento. Nel corso degli ultimi anni, numerosi farmaci anti-VEGF sono stati testati in pazienti con carcinoma polmonare non a piccole cellule e i risultati più incoraggianti sono stati ottenuti con il bevacizumab, un anticorpo monoclonale. Un recente studio randomizzato di fase III condotto negli Stati Uniti, che ha confrontato in pazienti non pretrattati un trattamento chemioterapico standard (carboplatino + taxolo) verso la stessa chemioterapia associata al bevacizumab, ha mostrato un significativo incremento della mediana di sopravvivenza e dell'intervallo libero da malattia a 3 anni

per i pazienti che ricevevano il bevacizumab (58). Questo risultato, se confermato da successive analisi di *follow-up*, potrebbe far diventare questo regime a tre farmaci il nuovo standard di prima linea in pazienti affetti da adenocarcinoma del polmone in stadio avanzato (vedi cap. 10.4, Antiangiogenesi).

Strategie terapeutiche

Stadio III

La scelta terapeutica per i pazienti con malattia allo stadio IIIA e IIIB è strettamente correlata con l'estensione di malattia valutata con il sistema TNM (Tab. 3). Negli stadi IIIA "a diffusione minima" (circa il 25% dei casi) la stadiazione preoperatoria risulta negativa ed il riscontro di una positività linfonodale mediastinica è un evento incidentale nel corso dell'intervento chirurgico. La prognosi di questi pazienti è migliore di quella degli altri gruppi N2 con una sopravvivenza a 5 anni fino al 35%. In questo sottogruppo, un recente studio clinico di fase III ha evidenziato un incremento della sopravvivenza mediana a 5 anni con un trattamento chemioterapico adiuvante contenente cisplatino e vinorelbina per 4 cicli rispetto alla sola osservazione (38.6 mesi vs 24.1 mesi) (19).

Per i sottogruppi di pazienti con malattia allo Stadio T3-4 N0-1, la scelta terapeutica è correlata alla sede anatomica della neoplasia. Nei pazienti con malattia a livello del solco superiore (tumori di Pancoast) un trattamento chemio-radioterapico seguito da una resezione chirurgica, se tecnicamente possibile, rappresenta tutt'oggi la migliore opzione terapeutica. In casi selezionati sottoposti a chirurgia è possibile ottenere con questo programma di cura una sopravvivenza a 2 anni nell'ordine del 50-70% dei casi (59).

La resezione chirurgica seguita da radioterapia o chemioterapia è invece l'opzione terapeutica di prima scelta nei casi T3 N1 con interessamento della parete toracica e coinvolgimento delle vie aeree prossimali.

Nei pazienti con un buon *performance status* ed assenza di importante calo ponderale, in cui la PET e/o la mediastinoscopia hanno consentito di identificare uno stadio "non a diffusione minima" con malattia N2 potenzialmente resecabile, il trattamento più indicato è una terapia d'induzione seguita da chirurgia. In Europa il trattamento preoperatorio prevede chemioterapia da sola con schemi di 3^a generazione comprendenti cisplatino ed un secondo farmaco, scelto tra le nuove molecole oggi disponibili (gemcitabina, vinorelbina, taxani) o l'associazione carboplatino e paclitaxel per 2-4 cicli.

Questi programmi di cura, che prevedono generalmente anche una radioterapia post-operatoria, sono in grado di ottenere una resezione radicale in oltre la metà dei pazienti con una remissione patologica completa nel 10% ed una sopravvivenza a 5 anni nel 15-25% dei casi. Negli Stati Uniti, in queste situazioni, vengono utilizzati anche trattamenti combinati concomitanti con regimi polichemioterapici contenenti cisplatino e radioterapia (40-45 Gy). La chirurgia dopo un trattamento induttivo di chemioradioterapia, in pazienti ritenuti tecnicamente resecabili all'esordio, ottiene un vantaggio in termini di sopravvivenza nei casi sottoposti a lobectomia, mentre è responsabile di un'alta percentuale di decessi nei pazienti sottoposti a pneumectomia, con curve di sopravvivenza, sostanzialmente sovrapponibili a quelle ottenute con un trattamento combinato chemio-radioterapico esclusivo (60).

I risultati preliminari di un recente studio randomizzato dell'EORTC in pazienti considerati non resecabili all'esordio, trattati con una chemioterapia d'induzione con regimi contenenti cisplatino, hanno evidenziato curve di sopravvivenza sovrapponibili tra i pazienti trattati con sola radioterapia di consolidamento e quelli sottoposti ad un intervento chirurgico. Questi dati confermano che nei pazienti con malattia localmente avanzata l'indicazione chirurgica va attentamente valutata ed eventualmente sostituita con un trattamento chemioterapico esclusivo (61).

I pazienti con malattia allo stadio IIIB "tecnicamente resecabile" sono tumori T4 senza o con minimo interessamento linfonodale (N0-N1). Nei pazienti T4 per la presenza di noduli satelliti nello stesso lobo è possibile prendere in considerazione una resezione chirurgica preceduta o seguita da chemioterapia. Per alcuni tumori allo stadio T4, come ad esempio quelli con limitata infiltrazione della carena, dell'atrio sinistro e dell'arteria polmonare, in assenza di esteso interessamento linfonodale, esiste una prospettiva chirurgica, anche se la resezione deve essere proposta solo in casi selezionati. La chirurgia nelle invasioni carenali, se ben condotta, è in grado di ottenere una sopravvivenza a cinque anni nel 20% dei casi. Una terapia neoadiuvante medica è in grado, in caso di risposta, di ridurre la massa tumorale, aumentando la percentuale di remissioni complete, determinando una riduzione delle recidive locali e a distanza, permettendo, grazie alla resezione meno estesa, la conservazione del tessuto polmonare sano (62).

Nei pazienti con malattia allo stadio IIIB "tecnicamente non resecabile" l'approccio preferibile, almeno nei casi con un adeguato *performance*

status, è un trattamento chemio-radioterapico concomitante (63). Secondo le linee guida dell'*American Society for Clinical Oncology* lo schema terapeutico dovrebbe contenere cisplatino ed essere instaurato fin dalla diagnosi per una durata non superiore a sei mesi. Il trattamento radiante dovrebbe avere un intento curativo ed essere somministrato alla dose di non meno di 60 Gy in frazioni di 1.8-2 Gy/die. In questo sottogruppo di pazienti, in cui la sopravvivenza a cinque anni è intorno al 3-7%, l'integrazione di chemioterapia e radioterapia trova la sua giustificazione nella necessità del controllo, sia loco-regionale, che a distanza. Recentemente, le nuove tecniche di irradiazione iperfrazionata (due-tre applicazioni giornaliere per sette giorni la settimana) e d'irradiazione conformazionale hanno consentito un miglioramento della sopravvivenza a lungo termine, in particolare nei pazienti con malattia T3-4, proponendosi come modalità da valutare, in associazione alla polichemioterapia, in studi clinici controllati. Negli ultimi anni studi randomizzati hanno ipotizzato un vantaggio in termini di sopravvivenza facendo seguire al trattamento chemioterapico un'ulteriore monochemioterapia di consolidamento con farmaci ad attività potenzialmente "non-cross resistente" con i farmaci utilizzati nella fase di induzione. Questi promettenti risultati dovranno essere confermati in più ampie casistiche prima di considerare questo approccio il nuovo "standard" terapeutico per questo sottogruppo di pazienti (64).

Le neoplasie allo stadio IIIB per presenza di versamento pleurico o pericardico neoplastico sono "assimilabili al IV stadio" e pertanto candidate ad un trattamento chemioterapico esclusivo senza una radioterapia loco-regionale. I casi con interessamento ai linfonodi cervicali o sovraclaveari, pur beneficiando di un possibile trattamento radiante sulle sedi di malattia, sono assimilabili anch'essi dal punto di vista prognostico e terapeutico ai pazienti con malattia allo stadio IV.

Stadio IV

Pazienti selezionati con malattia allo stadio IV per interessamento oligometastatico (in particolare a livello encefalico) in assenza di diffusione linfonodale mediastinica, possono essere candidati ad un trattamento integrato chirurgico, radioterapico e chemioterapico con intento curativo. In questi casi è di primaria importanza un'attenta stadiazione di base comprensiva di PET e RMN encefalica.

Nei soggetti con unica lesione cerebrale è possibile intervenire con chirurgia oppure con radioterapia stereotassica valutando l'opportunità di far seguire in entrambi i casi un trattamento radiante panencefalico. Sono riportate sopravvivenza a 5 anni del 10-20% (43). Il fattore prognostico più importante per ottenere una lunga sopravvivenza è comunque legato alla possibilità di effettuare una chirurgia radicale sul primitivo, evento possibile solo nei casi con limitata estensione intratoracica di malattia (65).

Anche i pazienti con una metastasi solitaria surrenalica possono ottenere episodiche lunghe sopravvivenze dopo l'asportazione della lesione secondaria e del primitivo. E' comunque sempre indispensabile, in questi casi, associare anche un trattamento chemioterapico. Altra situazione particolare è il riscontro di noduli polmonari solitari omo o controlaterali al primitivo. La diagnosi differenziale è tra la presenza di una lesione metastatica o di un secondo tumore primitivo sincrono. In linea di massima, in questi casi l'approccio più conveniente è quello di considerare le due lesioni come entità distinte (43).

In tutti i pazienti con un buon *performance status* (ECOG 0-1 e 2 in casi selezionati) con malattia allo stadio IV per multiple lesioni secondarie, la chemioterapia da sola resta tutt'oggi il trattamento di elezione. La scelta terapeutica deve necessariamente tenere conto che spesso i mesi vissuti in più corrispondono, grosso modo, al periodo del trattamento. È quindi indispensabile, prima d'instaurare una terapia medica, in particolare in pazienti con un precario stato soggettivo, fare un bilancio tra i possibili effetti collaterali e l'eventuale vantaggio atteso. In assenza di un trattamento standard sicuramente superiore agli altri, l'associazione tra cisplatino (o carboplatino) con una molecola di ultima generazione quale gemcitabina, vinorelbina, paclitaxel o docetaxel resta lo schema di riferimento. Rispetto ai regimi del passato queste associazioni, oltre ad una maggiore efficacia, hanno dimostrato un miglior profilo di tossicità. Al momento attuale, anche se i dati disponibili sono ancora controversi e non definitivi, non è stato evidenziato alcun vantaggio con schemi a tre farmaci. Dove indicata, la chemioterapia ottiene generalmente la massima risposta dopo tre cicli e va somministrata in relazione all'efficacia per un massimo di 4-6 cicli. Il buon profilo tossicologico dei nuovi farmaci ha favorito l'identificazione di programmi terapeutici per pazienti oltre 70-75 anni o per pazienti con malattie concomitanti (cardiache, renali, metaboliche) che sconsigliano l'utilizzo di schemi comprendenti cisplatino. La gemcitabina e la vinorelbina in monochemioterapia hanno dimostrato

un' apprezzabile attività (risposte rispettivamente nel 20% e nel 30% dei casi) rappresentando una buona alternativa terapeutica nelle categorie a rischio o nei pazienti anziani.

Benché la chemioterapia sia la base dei programmi di cura nel carcinoma polmonare non a piccole cellule in fase avanzata, i suoi risultati sono da considerarsi insufficienti se si tiene presente che nelle ultime 3 decadi, la sopravvivenza mediana in questi pazienti è migliorata di soli due mesi. Inoltre, è opinione comune che questo approccio terapeutico abbia raggiunto un *plateau* in termini di efficacia. La ricerca clinica è quindi orientata ad identificare programmi di cura "personalizzati" utilizzando le conoscenze di farmacogenomica e di biologia molecolare della cellula neoplastica. Nella pratica clinica, allo stato attuale, solo un unico studio randomizzato statunitense, di cui sono noti solo i dati preliminari, ha riportato un vantaggio in sopravvivenza con un trattamento chemioterapico associato ad un agente biologico rispetto allo standard rappresentato dalla sola chemioterapia. In questo studio, nei carcinomi non squamosi e senza storia di emottisi, l'aggiunta dell'antiangiogenico bevacizumab, pur comportando un incremento di tossicità, ha aumentato la risposta terapeutica, la sopravvivenza e l'intervallo libero da malattia (58). Nell'immediato futuro, sarà molto importante proseguire su questa strada attraverso valutazioni prospettiche dei problemi clinico-biologici dei vari sottogruppi di pazienti al fine d'identificare nuove procedure terapeutiche personalizzate dotate di maggior efficacia e minori effetti collaterali.

Chemioterapia di seconda linea

Il solo fatto che in un'opera come questa si scriva un capitolo sui trattamenti della malattia ricaduta sta a significare del mutato ruolo che la chemioterapia ha conquistato nella strategia terapeutica del tumore polmonare non a piccole cellule.

Da una attenta analisi della letteratura degli ultimi 6 anni appare evidente che il Docetaxel, appartenente alla famiglia dei taxani, è di sicuro il farmaco più e meglio studiato in questo *setting* terapeutico, immediatamente seguito dal Pemetrexed, un nuovo antimetabolita *multitarget*, e più di recente dall'Erlotinib, un inibitore della tirosinasi correlata al recettore per l' EGF.

Lo studio capostipite è quello di Shepherd (66) in cui Docetaxel (DCT), alla dose di 100 mg/m² poi ridotta a 75 mg/m² ogni 3 settimane, veniva raffrontato alla miglior terapia di supporto (BSC, *Best Supportive Care*)

in 204 pazienti con NSCLC ricaduti dopo precedente terapia contenente platino. L'obiettivo primario era la sopravvivenza globale, quelli secondari la risposta obiettiva, la sopravvivenza libera da progressione la tossicità e la qualità di vita, quest'ultima analizzata in un successivo lavoro.

I risultati sono riportati nella seguente tabella (tab. 6).

Tabella 6 Docetaxel verso BSC – Analisi dei risultati dello studio di Shepherd

Terapia	n.pz	OS	PFS	RO	Tossicità gradi 3-4			
					PMN	N F	Anemia	MT
DCT 100	49	5.9 m	10.6 sett	RC:0 RP:5.8%	86%	22.4%	16%	5/49
DCT 75	55	7.5 m		Durata: 26 sett	67%	1,8%	5.5%	1/55
BSC	100	4.6 m	6.7 sett	----	----	-----	-----	-----

OS: sopravvivenza globale, PFS: sopravvivenza libera da progressione, RO: risposta obiettiva, NF: neutropenia febbrile, MT: morti tossiche.

NOTA: Tutte le differenze sono statisticamente significative

La conclusione dello studio è stata sicuramente a favore del DCT, che è diventato lo standard terapeutico per la seconda linea nel NSCLC; tale decisione è anche stata successivamente corroborata dallo studio sulla qualità di vita (67) che ha mostrato un vantaggio nei pazienti trattati rispetto a quelli sottoposti alla sola BSC.

Docetaxel è stato confrontato, nell'ambito di studi prospettici e randomizzati di fase 3 a Vinorelbina (68), a Pemetrexed (45) in uno studio di "non inferiorità", e a Topotecan (69). I risultati sono riportati nella tabella 7.

Tabella 7 Docetaxel a confronto con altri farmaci nel trattamento di seconda linea del NSCLC

Terapia (mg/m ²)	N pz	OS	PFS	RO	Tossicità gradi 3-4			
					PMN	N F	Anemia	MT
DCT 100	125	5.5 mesi	8.4 sett	RC: 0 RP: 10.8% Durata: 7.5 sett	77%	12%	ND	2%
DCT 75	125	5.7 mesi	8.5 sett	RC: 0 RP: 6.7% Durata: 9.1 sett	54%	8%	ND	0
VNB	89	5.6 mesi	7.9 sett	RC: 0 RP: 0.8% Durata: 5.9 sett	31%	1%	ND	2%

MTA 500	283	8.3 mesi	2.9 mesi	RC+RP: 9.1% SD: 45.8% Durata: 4.6 m	5.3%	1.9%	4.2%	3 pz
DCT 75	288	7.9 mesi	2.9 mesi	RC+RP: 8.8% SD: 46.4% Durata: 5.3 m	40.2%	12.7%	4.3%	5 pz

TPT 2.3	414	28 sett	11 sett	RC: 0 RP: 5% Durata: 23 sett	50%	4%	26%	2%
DCT 75	415	31 sett	13 sett	RC: 1 paz. RP: 4% Durata: 25 sett	60%	3%	10%	2%

OS: sopravvivenza globale, PFS: sopravvivenza libera da progressione, RO: risposta obiettiva, NF: neutropenia febbrile, MT: morti tossiche, VNB: Vinorelbina, MTA: Pemetrexed, TPT: Topotecan

Il giudizio complessivo che si può trarre da questa disamina è che Docetaxel certamente si è dimostrato farmaco attivo nella malattia ricaduta ma la terapia a dosi pieni è gravata da pesante tossicità e la dose di 75 mg/m² è assolutamente equivalente in termini di efficacia a Pemetrexed che, a sua volta, si è dimostrato significativamente meno tossico e, di conseguenza, più maneggevole. Per quanto riguarda la tossicità ematologica da Docetaxel, che sembrerebbe essere il problema più importante nell'uso del farmaco, sono da segnalare studi recenti, prospettici e randomizzati, che propongono il frazionamento della dose in somministrazioni settimanali con apparente equivalente effetto terapeutico e ridotta ematotossicità (70,71,72). Nessun vantaggio è emerso quando si è cercato di impiegare un inibitore della topoisomerasi che, invece, si è dimostrato efficace nel microcitoma in ripresa dopo trattamento con cisplatino ed etoposide.

Un discorso a parte merita Erlotinib che, nell'unico studio pubblicato (56), è stato confrontato a placebo in pazienti anche pesantemente pretrattati. L'*end point* primario era la sopravvivenza globale e quelli secondari la risposta globale, la sopravvivenza libera da progressione, la durata della risposta, la tossicità e la qualità di vita. Rispetto al placebo l'inibitore della tirosin kinasi è certamente più efficace con una mediana di sopravvivenza di 6.7 verso 4,7 mesi, un tasso di risposta del 8.9% con durata di 7.9 mesi, una sopravvivenza libera da progressione di 2.2 mesi verso 1,8 con HR di 0.61, ed infine con un significativo miglioramento della qualità di vita per tosse, dispnea e dolore. I vantaggi, pur presenti, sono abbastanza modesti c'è da dire però che, a parte la tossicità cutanea e la diarrea, il trattamento è certamente ben tollerato. Il farmaco, infatti, è stato registrato per il trattamento di seconda linea del NSCLC.

7.2 Carcinoma a Piccole Cellule

Premessa

Il carcinoma polmonare a piccole cellule (SCLC) rappresenta meno del 20% di tutte le neoplasie polmonari ed i tassi di incidenza sembrano mostrare una riduzione nel tempo, soprattutto nel sesso maschile. Ha un decorso clinico certamente più aggressivo rispetto alle altre forme neoplastiche e l'interessamento dei linfonodi, sia ilari che mediastinici, è precoce e massivo. Inoltre, in almeno il 70% dei casi, la malattia è già diffusa in sedi extrapolmonari e/o con metastasi al polmone

controlaterale alla diagnosi. Per tale motivo la stadiazione del SCLC, pur prevedendo una classificazione TNM, è da sempre quella proposta dal *Veterans Administration Lung Cancer Study Group* (73):

- **malattia limitata:** ristretta ad un emitorace con interessamento dei linfonodi ilomediastinici omo- (N1 ed N2) e controlaterali (N3) e/o sovraclavicolari omo- e controlaterali (N3) e/o versamento pleurico ipsilaterale (indipendentemente dall'esito dell'esame citologico) e quindi, corrispondente agli stadi I-III del sistema TNM;
- **malattia estesa:** con coinvolgimento locale superiore a quello consentito dalla malattia limitata o con metastasi a distanza (sistema nervoso centrale, fegato, polmone controlaterale, osso) e quindi corrispondente allo stadio IV del sistema TNM.

Proprio in conseguenza della storia naturale della malattia, l'atteggiamento terapeutico è significativamente diverso, rispetto al NSCLC, privilegiando in prima battuta la chemioterapia e la radioterapia, cui il SCLC è particolarmente sensibile, e relegando ad un ruolo assolutamente ancillare l'intervento chirurgico.

Trattamento di prima linea

Come si è detto, il SCLC è malattia particolarmente sensibile, almeno inizialmente, sia alla chemio che alla radioterapia; è bene ricordare che i pazienti con malattia non trattata hanno una aspettativa di vita non superiore a 4 mesi, mentre, globalmente, dopo trattamento efficace, il tempo di sopravvivenza mediana, per le forme limitate, è di 14-20 mesi con circa il 40% di pazienti sopravvissuti a più di 2 anni (74,75). Lo standard terapeutico per il trattamento della malattia limitata è oggi rappresentato dall'associazione di chemioterapia contenente cis-platino ed etoposide (PE) e radioterapia sul bersaglio toracico e profilattica sull'encefalo fino al raggiungimento della remissione clinica, completa o parziale. Nell'ambito di questo tipo di trattamento, l'associazione di cisplatino (80 mg/m² al giorno 1) ed etoposide (100 mg/m² nei giorni 1-3) ogni 3-4 settimane, si è da anni dimostrata la più efficace e la meglio tollerata. Tutti i tentativi di potenziarne l'attività aggiungendo un terzo farmaco, tassani o oxafosforine (76-80) o sostituendo l'etoposide con l'irinotecan (81,82) non hanno spostato minimamente l'*outcome*, ma hanno, per lo più, aggiunto tossicità, così come ha dimostrato una sostanziale equivalenza la sostituzione del cisplatino con il carboplatino (83).

Dagli studi più recenti appare con sempre maggiore evidenza che la combinazione vincente è rappresentata dalla associazione

radio-chemioterapica, unica strategia in grado di impattare significativamente sulla storia naturale della malattia. Sul tipo di irradiazione, campi, dosi, frazionamenti, temporizzazioni, è stata prodotta abbondante letteratura che può essere riassunta:

1. La *dose totale* da erogare non deve mai essere inferiore ai 40 Gy per avere non solo un buon controllo locale, ma anche per influire sui processi di progressione della malattia. Il dato emerge da una meta-analisi, datata 1992, che, ovviamente, si riferisce a studi condotti con tecniche che oggi riterremmo rudimentali. La possibilità, infatti, di tecniche conformazionali e l'impiego di LINAC (*Linear Accelerator*) ad alta energia consentono di incrementare la dose anche oltre i 70 Gy.
2. Il *frazionamento della dose*, giustificato dalla contemporanea somministrazione di una chemioterapia PE. I dati sono non univoci; il primo studio, quello proposto da Turrisi (75) segnalava un vantaggio significativo, in termini di sopravvivenza mediana e di sopravvivenza a 2 e 5 anni, a favore del multifrazionamento. Il successivo lavoro, pubblicato per la prima volta nel 1999 da Bonner, ma rivisto a distanza da Schild (84) con un *follow-up* a lungo termine, non dimostrava nessun vantaggio in termini di *outcome*. In entrambi gli studi la tossicità, prevalentemente esofagea, era superiore nel trattamento bifrazionato.
3. La *sequenza chemio-radioterapica*. Una revisione sistematica condotta su 7 studi clinici che hanno randomizzato fra radioterapia precoce (terapia concomitante) o ritardata (terapia sequenziale) rispetto alla chemioterapia ha dimostrato un indiscutibile vantaggio, superiore al 5%, della terapia concomitante in termini di sopravvivenza a 2 anni (85).
4. L'*irradiazione profilattica dell'encefalo (PCI)*. L'alta frequenza della comparsa di metastasi cerebrali, quale evento spesso preterminale del SCLC e, d'altra parte, l'elevata radiosensibilità della malattia, hanno posto il problema dell'uso profilattico per tentare di scongiurare o quanto meno ritardare un evento drammatico della storia naturale. Lo studio che ha creato un punto fermo in questa materia è stato pubblicato nel 2001 da parte del gruppo che fa capo all'Istituto Gustave-Roussy; la randomizzazione fra osservazione e PCI nei pazienti con tumore in stadio limitato che hanno raggiunto una remissione con la terapia convenzionale ha inequivocabilmente dimostrato

il vantaggio in termini di riduzione del rischio di metastasi al sistema nervoso centrale (86).

5. Il *trattamento del paziente anziano*. Il problema si pone dal momento che il picco di incidenza delle neoplasie polmonari si colloca in una fascia che va da 65 80 anni (87), il che implica una serie di possibili comorbidità che possono influenzare la *compliance* terapeutica. In entrambi gli studi di combinazione radiochemioterapica sopra citati si è dimostrato che l'età superiore a 70 anni condiziona significativamente l'esito della terapia soprattutto in termini di sopravvivenza. Questa differenza rispetto a pazienti più giovani è imputata alla minore tolleranza della terapia (88). Più di recente Ardizzoni (89), ha dimostrato in pazienti ultrasettantenni la necessità dell'uso dei fattori di crescita per riuscire a mantenere una dose-intensità efficace e migliorare, di conseguenza, la risposta terapeutica.

Buona parte dei pazienti, anche se con il trattamento primario hanno conseguito una remissione completa, è destinata a ricadere sia localmente che a distanza. Il trattamento del SCLC recidivato è più complesso e sicuramente con risultati meno brillanti. Lo standard terapeutico per questo tipo di pazienti è oggi l'impiego di Topotecan che, come agente singolo, ha dimostrato di poter offrire un vantaggio in termini di sopravvivenza e di beneficio clinico, se paragonato alla sola terapia di supporto: 25,9 verso 13,9 settimane (90).

In conclusione, il SCLC è una malattia sostanzialmente diversa dalle altre forme di neoplasia polmonare con caratteristiche biologiche peculiari i cui particolari non sono per lo più ancora ben noti. Si impone quindi un importante supplemento di studi considerando le caratteristiche biomolecolari che potrebbero svelare punti di attacco non ancora ben identificati e potenzialmente importante bersaglio per le terapie biologiche.

Bibliografia

1. Non-small Cell Lung Cancer Collaborative Group. Chemotherapy in non-small cell lung cancer: a meta-analysis. *Br Med J* 1995; *311*:899-909

2. Le Chevalier T. Chemotherapy for advanced NSCLC. Will meta-analysis provide the answer? *Chest* 1996; 109:107-109
3. Spira A, Ettinger DS. Multidisciplinary Management of Lung Cancer. *N Engl J Med* 2004; 350:379-392 Review
4. De Vita VT, Hellman S, Rosenberg SA, editors. Cancer: principles and practice of oncology, 6th ed. Philadelphia (PA): *Lippincott & Williams* 2001
5. Jemal A, Siegel R, Ward E, Murray T, Xu J, Smigal C, Thun MJ. Cancer Statistics, 2006. *CA Cancer J Clin* 2006; 56:106-130
6. Boyle P, Ferlay J. Cancer Incidence and Mortality in Europe, 2004. *Ann Oncol* 2005; 16:481-488
7. Mulshine JL. New developments in lung cancer screening. *J Clin Oncol* 2005; 23(14):3198-3202
8. Henschke CI, McCauley DI, Yankelevitz DF et al. Early Lung Cancer Action Project: overall design and findings from baseline screening. *Lancet* 1999; 354:99-105
9. Pastorino U, Bellomi M, Landoni C et al. Early lung-cancer detection with spiral CT and positron emission tomography in heavy smokers: 2-year results. *Lancet* 2003; 362(9384):593-597
10. Ginsberg RJ, Vokes EV, Rosenzweig K. Non-Small Cell Lung Cancer. In 'Cancer' De Vita V et al, 6th ed. *Lippincott Williams & Wilkins* 2001
11. Jeremic B. Radiotherapy in early stage Non-Small Cell Lung Cancer; 174-175. In 'Advances in radiation oncology in lung cancer', ed. *Springer Jeremic B* 2005
12. Burdett S, Stewart L, on behalf of the PORT Meta-analysis Group. Postoperative radiotherapy in non-small-cell lung cancer: update of an individual patient data meta-analysis. *Lung Cancer* 2005; 47(1):81-83
13. Blum RH. Adjuvant Chemotherapy for Lung Cancer - A New Standard of Care. *N Engl J Med* 2004; 350:404-405 Editorial
14. Pfister DG, Johnson DH, Azzoli CG, Sause W, Smith TJ, Baker S, Olak J, Stover D, Strawn JR, Turrisi AT, Somerfield MR. American Society of Clinical Oncology Treatment of Unresectable NSCLC Guideline : Update 2003. *J Clin Onc* 2004; 22:330-353
15. Scagliotti GV, Fossati R, Torri V, Crinò L, Giaccone G, Silvano G, Martelli M, Clerici M, Cognetti F, Tonato M. Randomized Study of Adjuvant Chemotherapy for Completed Resected Stage I, II, or IIIA Non-Small-Cell Lung Cancer. *J Natl Cancer Inst* 2003; 95:1453-1461

16. Waller D, Peake MD, Stephens RJ, Gower NH, Milroy R, Parmar MK, Rudd RM, Spiro SG. Chemotherapy for patients with non-small cell lung cancer: the surgical setting of the Big Lung Trial. *Eur J Cardiothorac Surg* 2004; 26(1):173-182
17. The International Adjuvant Lung Cancer Trials Collaborative Group. Cisplatin-Based Adjuvant Chemotherapy in Patients with Completely Resected Non-Small-Cell Lung Cancer. *N Engl J Med* 2004; 350:351-360
18. Winton T, Livingston R, Johnson D, Rigas J, Johnston M, Butts C, Cormier Y, Goss G, Incelet R, Vallieres E, Fry W, Bethune D, Ayoub J, Ding K, Seymour L, Graham B, Tsao MS, Gandara D, Kesler K, Demmy T, Shepherd F; National Cancer Institute of Canada Clinical Trials Group; National Cancer Institute of the United States Intergroup JBR.10 Trial Investigators. Vinorelbine plus cisplatin vs. observation in resected non-small-cell lung cancer. *N Engl J Med* 2005; 352:2589-2597
19. Douillard J, Rosell R, De Lena M, Legroumellec A, Torres A, Carpagnano F. ANITA: Phase III adjuvant vinorelbine (N) and cisplatin (P) versus observation (OBS) in completely resected (stage I-III) non-small-cell lung cancer (NSCLC) patients (pts): Final results after 70-month median follow-up On behalf of the Adjuvant Navelbine International Trialist Association. *J Clin Oncol, ASCO Annual Meeting Proceedings* 2005; 23:7013
20. Keller SM, Adak S, Wagner H et al. A Randomized Trials Of Postoperative Adjuvant Therapy in Patients wit Completely Resected StageII or IIIA Non-Small-Cell Lung Cancer. *N Engl J Med* 2000; 343:1217-1222
21. Strauss GM, Herndon J, Maddaus MA, Johnstone DW, Johnson EA, Watson DM, Sugarbaker DJ, Schilsky RL, Green MR, for CALGB, Radiation Therapy Oncology Group, and North Central Cancer Treatment Group. Randomized clinical trial of adjuvant chemotherapy with paclitaxel and carboplatin following resection in Stage IB non-small cell lung cancer (NSCLC): Report of Cancer and Leukemia Group B (CALGB) Protocol 9633. *J Clin Oncol, ASCO Annual Meeting Proceedings* 2004; 22:7019

22. Strauss GM, Herndon JE, Maddaus MA, Johnstone DW, Johnson EA, Watson DM, Sugarbaker DJ, Schilsky RA, Vokes EE, Green MR. Adjuvant chemotherapy in stage IB non-small cell lung cancer (NSCLC): Update of Cancer and Leukemia Group B (CALGB) protocol 9633. *J Clin Oncol, ASCO Annual Meeting Proceedings 2006*; 24:7007
23. Hotta K, Matsuo K, Ueoka H, Kiura K, Tabata M, Tanimoto M. Role of Adjuvant Chemotherapy in Patients With Resected Non-Small-Cell Lung Cancer: Reappraisal With a Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials. *J Clin Oncol 2004*; 22(19):3860-7
24. Sedrakyan A, Van Der Meulen J, O'Byrne K, Prendiville J, Hill J, Treasure T. Postoperative chemotherapy for non-small cell lung cancer: A systematic review and meta-analysis. *J Thorac Cardiovasc Surg 2004*; 128(3):414-419
25. Berghmans T, Paesmans M, Meert AP, Mascaux C, Lothaire P, Lafitte JJ, Sculier JP. Survival improvement in resectable non-small cell lung cancer with (neo)adjuvant chemotherapy: results of a meta-analysis of the literature. *Lung Cancer 2005*; 49(1):13-23
26. Bria E, Gralla RJ, Giannarelli D, Raftopoulos H, Felici A, Ferretti G, Nisticò C, Cuppone F, Cognetti F, Terzoli E. Pooled-Analysis Of 6494 Patients in 12 Trials (1994 – 2004) Receiving Post-Operative Adjuvant Chemotherapy in Non-Small Cell Lung Cancer: Analyzing the Magnitude Of Benefit In Survival. Oral Presentation, *Lung Cancer 2005*; 49(Suppl 2):120
27. Pignon JP, Tribodet H, Scagliotti GV, Douillard JY, Shepherd FA, Stephens RJ, Le Chevalier T, on behalf of the LACE Collaborative Group. Lung Adjuvant Cisplatin Evaluation (LACE): A pooled analysis of five randomized clinical trials including 4,584 patients. *J Clin Oncol, ASCO Annual Meeting Proceedings 2006*; 24:7008
28. Bria E, Giannarelli D, Terzoli E. Treatment of Resected Non Small Cell Lung Cancer. *N Engl J Med 2005*; 353(14):1523
29. Nagai K, Tsuchiya R, Mori T, Tada H, Ichinose Y, Koike T et al. A randomized trial comparing induction chemotherapy followed by surgery with surgery alone for patients with stage IIIA N2 non-small cell lung cancer (JCOG 9209). *J Thorac Cardiovasc Surg 2003*; 125:254-260

30. Depierre A, Milleron B, Moro-Sibilot D, Chevret S, Quoix E, Lebeau B et al. Preoperative chemotherapy followed by surgery compared with primary surgery in resectable stage I (except T1N0), II, and IIIa non-small-cell lung cancer. *J Clin Oncol* 2002; 20:247-253
31. Rosell R, Gomez-Codina J, Camps C, Javier Sanchez J, Maestre J, Padilla J et al. Preresectional chemotherapy in stage IIIA non-small-cell lung cancer: a 7-year assessment of a randomized controlled trial. *Lung Cancer* 1999; 26:7-14
32. Roth JA, Atkinson EN, Fossella F, Komaki R, Bernadette Ryan M, Putnam Jr JB et al. Long-term follow-up of patients enrolled in a randomized trial comparing perioperative chemotherapy and surgery with surgery alone in respectable stage IIIA non-small-cell lung cancer. *Lung Cancer* 1998; 21:1-6
33. Pass HI, Pogrebniak HW, Steinberg SM, Mulshine J, Minna J. Randomized trial of neoadjuvant therapy for lung cancer: interim analysis. *Ann Thorac Surg* 1992; 53:992-928
34. Dautzenberg B, Benichou J, Allard P, Lebeau B, Coetmeur D, Brechot JM et al. Failure of the perioperative PCV neoadjuvant polychemotherapy in resectable bronchogenic non small cell carcinoma. Results from a randomized phase II trial. *Cancer* 1990; 65:2435-2441
35. Langer CJ. Induction or neoadjuvant therapy in resectable non-small cell lung cancer. *Semin Oncol* 1999; 5(Suppl 15): 34-39
36. Tonato M. The role of neoadjuvant chemotherapy in NSCLC. *Chest* 1996; 109(Suppl 5):93-95S
37. Pastorino U. Benefits of neoadjuvant chemotherapy in NSCLC. *Chest* 1996; 109(Suppl 5):96-101S
38. Rosell R, Font A, Pifarre A. The role of induction (neoadjuvant) chemotherapy in stage IIIA NSCLC. *Chest* 1996; 109(Suppl 5):102-106S
39. Pisters KM, Ginsberg R J, Giroux D J, Kris M, Putnam JB, Roberts JR, Johnson D, Crowley J, Bunn PA. Bimodality lung oncology team (BLOT) trial of induction paclitaxel-carboplatin in early-stage non-small cell lung cancer: long-term follow-up of a phase II trial. *J Clin Oncol, ASCO Annual Meeting Proceedings* 2003; 22:2544

40. Pisters K, Vallieres E, Bunn P, Crowley J, Ginsberg R, Ellis P, Meyers B, Marks R, Treat J, Gandara D. Southwest Oncology Group S9900: A phase III trial of surgery alone or surgery plus preoperative (preop) paclitaxel/carboplatin (PC) chemotherapy in early stage non-small cell lung cancer (NSCLC): Preliminary results. *J Clin Oncol, ASCO Annual Meeting Proceedings 2005*; 24:7012
41. Scagliotti GV on behalf of Ch.E.S.T. investigators. Preliminary results of Ch.E.S.T.: A phase III study of surgery alone or surgery plus preoperative gemcitabine-cisplatin in clinical early stages non-small cell lung cancer (NSCLC). *J Clin Oncol, ASCO Annual Meeting Proceedings 2005*; 24:7023
42. Mountain CF. Revisions in the International Staging System for Staging Lung cancer. *Chest 1997*;111:1710-1717
43. Martins R, Kelly K, Socinski MA, Lynch TJ. Management of metastatic non-small cell lung cancer in 2006: innovations and unique clinical scenario. *ASCO 2006. Educational Book, Perry MC, Govindan R (eds):418-423*
44. Socinski MA. Cytotoxic chemotherapy in advanced non-small cell lung cancer: a review of standard treatment paradigms. *Clin Cancer Res 2004*; 10:4210s-4214s
45. Hanna N, Shepherd FA, Fossella FV, Pereira JR, De Marinis F, von Pawel J, Gatzemeier U, Tsao TC, Pless M, Muller T, Lim HL, Desch C, Szondy K, Gervais R, Shaharyar, Manegold C, Paul S, Paoletti P, Einhorn L, Bunn PA Jr. Randomized phase III trial of pemetrexed versus docetaxel in patients with non-small-cell lung cancer previously treated with chemotherapy. *J Clin Oncol 2004*; 22:1589-1597
46. Scagliotti GV, Kortsik C, Dark GG, Price A, Manegold C, Rosell R, O'Brien M, Peterson PM, Castellano D, Selvaggi G, Novello S, Blatter J, Kayitalire L, Crinò L, Paz-Ares L. Pemetrexed combined with oxaliplatin or carboplatin as first-line treatment in advanced non-small cell lung cancer: a multicenter, randomized, phase II trial. *Clin Cancer Res 2005*; 11:690-696

47. Bidoli P, Cortinovis D, Isa L, Fusi A, Pari F, Cullurà D, Aitini E, Pessa S, Formisano B and Bajetta E for I.T.M.O. Group Italy. Preliminary results of a randomized phase II three-arm, multicentric study of carboplatin+gemcitabine (CBDCA+GEM) or oxaliplatin (L-OHP)+GEM, or sequential GBDCA+GEM→docetaxel (DCT)+GEM in chemo-naïve patients (pts) with advanced/metastatic non small cell lung cancer (NSCLC). *J Clin Oncol* 2005; 23(Suppl 16):649s (abstr.7118)
48. Delbaldo C, Michiels S, Syz N, Soria JC, Le Chevalier T, Pignon JP. Benefits of adding a drug to a single-agent or a 2-agent chemotherapy regimen in advanced non-small-cell lung cancer: a meta-analysis. *JAMA* 2004; 292:470-484
49. Hotta K, Matsuo K, Ueoka H, Kiura K, Tabata M, Tanimoto M. Addition of platinum compounds to a new agent in patients with advanced non-small-cell lung cancer: a literature based meta-analysis of randomised trials. *Ann Oncol* 2004; 15:1782-1789
50. Ardizzoni A, Tiseo M, Boni L, Rosell R, Fossella FV, Schiller JH, Paesmans M, Radosavljevic D, Paccagnella A, Mazzanti P, Bisset D. CISCA (cisplatin vs. carboplatin) meta-analysis: An individual patient data meta-analysis comparing cisplatin versus carboplatin-based chemotherapy in first-line treatment of advanced non-small cell lung cancer (NSCLC). *J Clin Oncol* 2006; 24(Suppl 18):366s(abstr.7011)
51. D'Addario G, Pintilie M, Leighl NB, Feld R, Cerny T, Shepherd FA. Platinum-based versus non-platinum-based chemotherapy in advanced non-small-cell lung cancer: a meta-analysis of the published literature. *J Clin Oncol* 2005; 23:2926-2936
52. Rosell R, Cuello M, Cecere F, Santarpia M, Reguart N, Felip E, Taron M. Treatment of non-small-cell lung cancer and pharmacogenomics: where we are and where we are going. *Curr Opin Oncol* 2006; 18:135-143
53. Paccagnella A, Oniga F, Bearz A, Favaretto A, Clerici M, Barbieri F, Riccardi A, Chella A, Tirelli U, Ceresoli G, Tumolo S, Ridolfi R, Biason R, Nicoletto MO, Belloni P, Veglia F, Ghi MG. Adding gemcitabine to paclitaxel/carboplatin combination increases survival in advanced non small-cell lung cancer: results of a phase II-II study. *J Clin Oncol* 2006; 24:681-687

54. The Elderly Lung cancer Vinorelbine Italian Study. Effects of vinorelbine and quality of life and survival of elderly patients with advanced non-small cell lung cancer. *J Natl Cancer Inst* 1999; 1:66-72
55. Gridelli C, Perrone F, Gallo C, Cigolari S, Rossi A, Piantedosi F, Barbera S, Ferrau F, Piazza E, Rosetti F, Clerici M, Bertetto O, Robbiati SF, Frontini L, Sacco C, Castiglione F, Favaretto A, Novello S, Migliorino MR, Gasparini G, Galetta D, Iaffaioli RV, Gebbia V; MILES Investigators. Chemotherapy for elderly patients with advanced non-small-cell lung cancer: the Multicenter Italian Lung Cancer in the Elderly Study (MILES) phase III randomized trial. *J Natl Cancer Inst* 2003; 95:362-372
56. Shepherd FA, Rodrigues Pereira J, Ciuleanu T, Tan EH, Hirsh V, Thongprasert S, Campos D, Maoleekoonpiroj S, Smylie M, Martins R, van Kooten M, Dediu M, Findlay B, Tu D, Johnston D, Bezjak A, Clark G, Santabarbara P, Seymour L. National Cancer Institute of Canada Clinical Trials Group. Erlotinib in previously treated non-small-cell lung cancer. *N Engl J Med* 2005; 353:123-132
57. Gridelli C, Rossi A, Maione P. Treatment of non-small cell lung cancer and targeted therapies: where are we? *Curr Opin Oncol* 2005; 17:114-117
58. Sandler AB, Gray R, Brahmer J, Dowlati A, Schiller JH, Perry MC, Johnson DH. Randomized phase II/III Trial of paclitaxel (P) plus carboplatin (C) with or without bevacizumab (NSC # 704865) in patients with advanced non-squamous non-small cell lung cancer (NSCLC): An Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) Trial - E4599. *J Clin Oncol* 2005; 23(Suppl 16):25(abstract 47)
59. Farray D, Mirkovic N, Albain KS. Multimodality therapy for stage III non-small-cell lung cancer. *J Clin Oncol* 2005; 23:3257-3269
60. Albain KS, Jablons D, Werner-Wasik M, Gandara DR. Stage III non-small cell lung cancer: tailored therapies for a complex disease. *ASCO 2006 Educational Book, Perry MC, Govindan R (eds):453-461*
61. Van Meerbeeck JP, Kramer G, Van Schil PE, Legrand C, Smit EF, Schramel FM, Biesma B, Tjan-Heijnen VC, Van Zandwijk N, Giaccone G. A randomized trial of radical surgery (S) vs thoracic radiotherapy (TRT) in patients (pts) with stage IIIA-N2 non-small cell lung cancer (NSCLC) after response to induction chemotherapy (ICT) (EORTC 08941). *J Clin Oncol* 2005; 23:1095s

62. DiPerna CA, Wood DE. Surgical management of T3 and T4 lung cancer. *Clin Cancer Res* 2005; 11:5038s-5044s
63. Curran WJ Jr. Treatment of locally advanced non-small cell lung cancer: what we have and have not learned over the past decade. *Semin Oncol* 2005; 32(Suppl 3):2-5
64. Gandara DR, Vallieres E, Gaspar LE, Kelly K, Albain KS, Herbst RS Jr, Lara PN Jr, Mack P, Gumerlock PH, Crowley JJ. Therapeutic strategies for combined-modality therapy of locally advanced non-small-cell lung cancer: rationale for consolidation docetaxel therapy. *Clin Lung Cancer* 2005; 7(Suppl 3):S93-97
65. Hu C, Chang EL, Hassenbusch SJ 3rd, Allen PK, Woo SY, Mahajan A, Komaki R, Liao Z. Nonsmall cell lung cancer presenting with synchronous solitary brain metastasis. *Cancer* 2006; 106:1998-2004
66. Shepherd FA, Dancey J, Ramlau R et al. Prospective randomized trial of docetaxel versus best supportive care in patients with non-small-cell lung cancer previously treated with platinum based chemotherapy. *J Clin Oncol* 2000; 18:2095-20103
67. Dancey J, Shepherd FA, Gralla RJ, Kim YS. Quality of life assessment of second-line docetaxel versus best supportive care in patients with non-small-cell lung cancer previously treated with platinum-based chemotherapy: results of a prospective, randomized phase III trial. *Lung Cancer* 2004; 43:183-194
68. Fossella FV, DeVore R, Kerr RN et al. Randomized phase III trial of docetaxel versus vinorelbine or ifosfamide in patients with advanced non-small-cell lung cancer previously treated with platinum-containing chemotherapy regimens. The TAX 320 Non-Small Cell Lung Cancer Study Group. *J Clin Oncol* 2000; 18:2354-2362
69. Ramlau R, Gervais R, Krzakowski M et al. Phase III study comparing oral topotecan to intravenous docetaxel in patients with pretreated advanced non-small cell lung cancer. *J Clin Oncol* 2006; 24: 2800-2807
70. Gridelli C, Gallo C, Di Maio M et al. A randomized clinical trial of two docetaxel regimens (weekly versus 3 weekly) in the second-line treatment of non-small-cell lung cancer. The DISTAL 01 study. *Br J Cancer* 2004; 91: 1996-2004
71. Camps C, Masutti B, Jimenez A et al. Randomized phase III study of 3-weekly versus weekly docetaxel in pretreated advanced non-small-cell lung cancer: a Spanish Lung Cancer Group study. *Ann Oncol* 2006; 17:467-472

72. Schutte W, Nagel S, Blankenburg T et al. Phase III study of second-line chemotherapy for advanced non-small-cell lung cancer with weekly compared with 3-weekly docetaxel. *J Clin Oncol* 2006; 23:8389-8395.
73. Zelen M. Keynote address on biostatistic and data retrieval, Part 3. *Cancer Chemother Rep* 1973; 4: 31-42
74. Kristjansen PE, Hansen HH. Management of small cell lung cancer: a summary of the Third International Association for the Study of Lung Cancer Workshop on Small Cell Lung Cancer. *J Natl Cancer Inst* 1990; 82: 263-266
75. Turrisi AT 3rd, Kim K, Blum R et al. Twice-daily compared with once-daily thoracic radiotherapy in limited small-cell lung cancer treated concurrently with cisplatin and etoposide. *N Eng J Med* 1999; 340:265-271
76. Levitan N, Dowlati A, Shina D et al. Multi-institutional phase I/II trial of paclitaxel, cisplatin, and etoposide with concurrent radiation for limited-stage small-cell lung carcinoma. *J Clin Oncol* 2000; 18:1102-1109
77. Bremnes RM, Sundstrom S, Vilvisk J, Aasebo U. Multicenter phase II trial of paclitaxel, cisplatin, and etoposide with concurrent radiation for limited – stage small-cell lung cancer. *J Clin Oncol* 2001, 19:3532-3538
78. Sandler A, Declerk L, Wagner H et al. A phase II study of cisplatin plus etoposide plus paclitaxel and concurrent radiation therapy for previously untreated limited stage small-cell lung cancer (E2596): an Eastern Cooperative Oncology Group Trial. *Proc ASCO* 2000; 19:1920
79. Ettinger DS, Berkey BA, Abrams RA et al. Study of paclitaxel, etoposide and cisplatin chemotherapy combined with twice-daily thoracic radiotherapy for patients with limited-stage small-cell lung cancer: a Radiation Therapy Oncology Group 9609 phase II study. *J Clin Oncol* 2005; 23:4991-4998
80. Glisson B, Scott C, Komaki R et al. Cisplatin, ifosfamide, oral etoposide, and concurrent accelerated hyperfractionated thoracic radiation for patients with limited small-cell lung carcinoma: results of radiation therapy oncology group trial 93-12. *J Clin Oncol* 2000; 18:2990-2995

81. Kubota K, Nishiwaki Y, Sugiura T et al. Pilot study of concurrent etoposide and cisplatin plus accelerated hyperfractionated thoracic radiotherapy followed by irinotecan and cisplatin for limited stage small cell lung cancer: Japan Clinical Oncology Group 9903. *Clin Cancer Res* 2005; 11:5534-5538
82. Hanna NH, Einhorn L, Sandler A et al. Randomized, phase III trial comparing irinotecan/cisplatin (IP) with etoposide/cisplatin (EP) in patients with previously untreated, extended disease small-cell lung cancer. *Proc ASCO 2005; Abs 7004*
83. Spigel DR, Hainsworth JD, Burris HA Long-term follow-up of limited stage small cell lung cancer patients treated with carboplatin-based therapy and radiotherapy by the Minnie Pearl Cancer research network (MPCRN). *Proc ASCO 2004; 22:7222*
84. Schild SE, Bonner JA, Shanahan TG et al. Long-term results of a phase III trial comparing once-daily radiotherapy with twice-daily radiotherapy in limited-stage small-cell lung cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2004; 59:943-951
85. Fried DB, Morris DE, poole C et al. Systematic review evaluating the timing of thoracic radiation therapy in combined modality therapy for limited-stage small-cell lung cancer. *J Clin Oncol* 2004; 22:4837-4845
86. Arriagada R, Le Chevalier T, Rivière A, et al. Patterns of failure after prophylactic cranial irradiation in small-cell lung cancer: analysis of 505 randomized patients. *Ann Oncol.* 2002;13:748-754
87. Wingo PA, Ries LAG, Giovino GA et al. Annual report to the Nation on the status of cancer 1973-1996, with a special section on lung cancer and tobacco smoking. *J Natl Cancer Inst* 1999; 9:675-690
88. Schild SE, Stella PJ, Brooks BJ et al. Results of combined-modality therapy for limited-stage small-cell lung carcinoma in the elderly. *Cancer* 2005; 103:2349-2354
89. Ardizzoni A, Favaretto A, Boni C. et al, Platinul-etoposide chemotherapy in elderly patients with small-cell lung cancer: results of a randomized multicenter phase II study assessing attenuated-dose or full dose with lenogastim prophylaxis: a Forza Operativa Nazionale Italiana Carcinoma Polmonare and Gruppo Studio Tumori Polmonari Veneto (FONICAP-GSTPV) study. *J Clin Oncol* 2005; 23:569-575
90. O'Brien MER, Ciuleanu TE, Tsekov H et al. Phase III trial comparing supportive care alone with oral topotecan in patients with relapsed small-cell lung cancer. *J Clin Oncol* 2006; 24:5441-5447

91. Cardenal F, Lopez-Cabrerizo MP, Anton A, Alberola V, Massuti B, Carrato A, Barneto I, Lomas M, Garcia M, Lianes P, Montalar J, Vadell C, Gonzalez-Larriba JL, Nguyen B, Artal A, Rosell R. Randomized phase III study of gemcitabine-cisplatin versus etoposide-cisplatin in the treatment of locally advanced or metastatic non-small-cell lung cancer. *J Clin Oncol* 1999; 17:12-18
92. Crino L, Scagliotti GV, Ricci S, De Marinis F, Rinaldi M, Gridelli C, Ceribelli A, Bianco R, Marangolo M, Di Costanzo F, Sassi M, Barni S, Ravaioli A, Adamo V, Portalone L, Cruciani G, Masotti A, Ferrara G, Gozzelino F, Tonato M. Gemcitabine and cisplatin versus mitomycin, ifosfamide, and cisplatin in advanced non-small-cell lung cancer: A randomized phase III study of the Italian Lung Cancer Project. *J Clin Oncol* 1999; 17:3522-3530
93. Bonomi P, Kim K, Fairclough D, Cella D, Kugler J, Rowinsky E, Jiroutek M, Johnson D. Comparison of survival and quality of life in advanced non-small-cell lung cancer patients treated with two dose levels of paclitaxel combined with cisplatin versus etoposide with cisplatin: results of an Eastern Cooperative Oncology Group trial. *J Clin Oncol* 2000; 18:623-631
94. Georgoulis V, Samonis G, Papadakis E, Alexopoulos A, Tsiadaki X, Rapti A, Veslemes M, Grigoratou T, Palamidis P, Kouroussis C, Mavroudis D, Kakolyris S, Giannakakis T, Vlachonikolis J; Greek Cooperative Group for Lung Cancer. Comparison of docetaxel/cisplatin to docetaxel/gemcitabine as first-line treatment of advanced non-small cell lung cancer: early results of a randomized trial. *Lung Cancer* 2001; 34(Suppl 4): 47-51
95. Van Meerbeeck JP, Legrand C, van Klaveren RJ, Giaccone G; EORTC Lung Cancer Group. Chemotherapy for non-small-cell lung cancer. *Lancet* 2001; 358:1271-1272
96. Kelly K, Crowley J, Bunn PA Jr, Presant CA, Grevstad PK, Moinpour CM, Ramsey SD, Wozniak AJ, Weiss GR, Moore DF, Israel VK, Livingston RB, Gandara DR. Randomized phase III trial of paclitaxel plus carboplatin versus vinorelbine plus cisplatin in the treatment of patients with advanced non--small-cell lung cancer: a Southwest Oncology Group trial. *J Clin Oncol* 2001; 19:3210-3218

97. Scagliotti GV, De Marinis F, Rinaldi M, Crino L, Gridelli C, Ricci S, Matano E, Boni C, Marangolo M, Failla G, Altavilla G, Adamo V, Ceribelli A, Clerici M, Di Costanzo F, Frontini L, Tonato M; Italian Lung Cancer Project. Phase III randomized trial comparing three platinum-based doublets in advanced non-small-cell lung cancer. *J Clin Oncol* 2002; 20:4285-4291
98. Schiller JH, Harrington D, Belani CP, Langer C, Sandler A, Krook J, Zhu J, Johnson DH; Eastern Cooperative Oncology Group. Comparison of four chemotherapy regimens for advanced non-small-cell lung cancer. *N Engl J Med* 2002; 346:92-98
99. Fossella F, Pereira JR, von Pawel J, Pluzanska A, Gorbounova V, Kaukel E, Mattson KV, Ramlau R, Szczesna A, Fidias P, Millward M, Belani CP. Randomized, multinational, phase III study of docetaxel plus platinum combinations versus vinorelbine plus cisplatin for advanced non-small-cell lung cancer: the TAX 326 study group. *J Clin Oncol* 2003; 21:3016-3024
100. Gebbia V, Galetta D, Caruso M, Verderame F, Pezzella G, Valdesi M, Borsellino N, Pandolfo G, Durini E, Rinaldi M, Loizzi M, Gebbia N, Valenza R, Tirrito ML, Varvara F, Colucci G; Gruppo Oncologico Italia Meridionale. Gemcitabine and cisplatin versus vinorelbine and cisplatin versus ifosfamide+gemcitabine followed by vinorelbine and cisplatin versus vinorelbine and cisplatin followed by ifosfamide and gemcitabine in stage IIIB-IV non small cell lung carcinoma: a prospective randomized phase III trial of the Gruppo Oncologico Italia Meridionale. *Lung Cancer* 2003; 39:179-189

8.0 FOLLOW-UP

La pianificazione del *follow-up* dei pazienti sottoposti a terapia chirurgica per un tumore polmonare, ha come obiettivi principali:

- la gestione delle eventuali complicanze precoci del trattamento,
- l'identificazione di eventuali recidive.

Il chirurgo toracico dovrà, infatti, gestire le complicanze correlate alla recente procedura chirurgica, così come il radioterapista e l'oncologo saranno responsabili della gestione di eventuali complicanze correlate alla terapia radiante e alla chemioterapia antitumorale.

Generalmente, questo *follow-up* iniziale ha una durata limitata nel tempo. Dopo 2-3 mesi dall'intervento, si renderà necessario un programma di *follow-up* teso ad evidenziare precocemente eventuali recidive del tumore polmonare primitivo o lo sviluppo eventuale di un nuovo tumore polmonare metacrono, allo scopo di consentire un tempestivo reintervento potenzialmente curativo.

Nella tabella 1 sono riportati i criteri di Martini e Melamed (1) usati per differenziare le recidive dei tumori primitivi dai nuovi tumori primitivi metacroni.

Tabella 1 Distinzione tra recidiva del tumore polmonare originario e sviluppo di un nuovo tumore polmonare durante il *follow-up* *

Tumori metacroni	
Criteri di Martini e Melamed	Revisione proposta
Diversa istologia.	Diversa istologia.
Stessa istologia se:	Stessa istologia se:
- libero da intervallo tra i tumori di almeno 2 anni	- libero da intervallo tra i tumori di almeno 4 anni
- origine da carcinoma <i>in situ</i>	- origine da carcinoma <i>in situ</i> e senza metastasi polmonari alla diagnosi
- secondo tumore in altro lobo o polmone	
Inoltre, nessun carcinoma nei linfatici in comune ad entrambi e senza metastasi extrapolmonari alla diagnosi	

* Questa tavola è adattata dalla *American Society of Clinical Oncology* (5)

8.1 Linee guida per il *follow-up* del carcinoma polmonare

Sono state pubblicate quattro linee guida (2-5) che includono raccomandazioni specifiche per il *follow-up* di pazienti operati di NSCLC. Due di queste linee guida (4,5) indicano anche raccomandazioni specifiche per pazienti con microcitoma polmonare. Queste linee guida sono state generalmente sviluppate da un *consensus* di esperti. Inoltre, sono disponibili altre pubblicazioni sul *follow-up* di pazienti operati radicalmente di NSCLC provenienti da Istituti degli Stati Uniti, del Giappone, o del Regno Unito (6-9).

Le raccomandazioni specificate dalle linee guida sono riassunte nelle tabelle 2 e 3.

Tabella 2 Raccomandazioni specifiche per metodi di *follow-up* in pazienti con NSCLC dopo terapia con intento curativo

Fonte	Valutazione di base	Sorveglianza		
		primi 2 anni	anni 3-5	dopo 5 anni
Linee guida				
ASCO (2)		A, EO q 3 mm; Rx q 12 mm	A, EO q 6 mm; Rx q 12 mm	A, EO, Rx q 12 mm
ACR (3)	TAC 3 mm post-terapia	A, EO, Rx q 2-4 mm	A, EO, Rx q 6 mm	A, EO, Rx q 12 mm
NCCN (4)		A, EO, Rx q 3-4 mm TAC spir. q 12 mm	A, EO, Rx q 6 mm TAC spir. q 12 mm	A, EO, Rx q 12 mm; TAC spir q 12 mm
ACCC (5)		A, EO, Rx, emat. q 3 mm	A, EO, Rx, emat. q 6 mm	A, EO, Rx, emat. q 12 mm
Pratica istituzionale				
Memorial Sloan-Kettering (6)	Rx 2 sett. post-terapia	A, EO, Rx q 3-4 mm	A, EO, Rx q 6 mm	A, EO, Rx q 12 mm

A=anamnesi; EO=esame obiettivo; Rx=radiografia torace; q=ogni; mm=mesi; emat.=esami ematochimici; ASCO=American Society of Clinical Oncology; ACR=American College of Radiology; NCCN=National Comprehensive Cancer Network; ACCC=Association of Community Cancer Centers

Tabella 3 Raccomandazioni specifiche per metodi di *follow-up* in pazienti con microcitoma polmonare dopo terapia con intento curativo

Fonte	Sorveglianza		
	primi 2 anni	anni 3-5	dopo 5 anni
NCCN (4)	A, EO, Rx q 2-3 mm	A, EO, Rx q 6 mm	A, EO, Rx q 12 mm
ACCC (5)	A, Eo, Rx, emat. q 3 mm	A, Eo, Rx, emat. q 6 mm	A, Eo, Rx, emat. q 12 mm

Vedi tabella 2 per abbreviazioni.

8.2 *Follow-up* delle complicanze correlate con la terapia chirurgica

I ricoveri in Ospedale successivi ad interventi di resezione polmonare sono frequenti. Uno studio ha evidenziato che il 19% dei pazienti dimessi dall'Ospedale dopo resezione polmonare, in maggioranza per cancro polmonare, hanno dovuto essere ricoverati nell'arco di 90 giorni per problemi polmonari, infezioni postchirurgiche e problemi cardiaci (10). Questa elevata percentuale di riammissioni riflette le numerose condizioni di comorbidità, nei pazienti con tumore polmonare.

Le più comuni morbidità a lungo termine dalla resezione polmonare sono rappresentate dalla perdita della funzione polmonare e dal dolore cronico. Il livello di riduzione della funzione polmonare dopo chirurgia è direttamente correlato con l'estensione della resezione effettuata. Dopo sei mesi, in un paziente sottoposto a lobectomia, la FEV1 è più bassa di circa il 10-15%, e dopo pneumonectomia di circa il 25-35%, rispetto ai valori pre-operatori (11). Analogamente, la capacità polmonare massima si stabilizza rispettivamente al 10% ed al 20% di riduzione rispetto ai valori pre-operatori (11).

Le stime della frequenza del dolore post-toracotomia variano ampiamente, ma il dolore può persistere in oltre il 50% di pazienti a 18-24 mesi dopo la resezione (12).

Altre complicazioni che possono verificarsi sono:

- pneumotorace, che può persistere per alcune settimane o pochi mesi, ma che solitamente si risolve senza complicanze;
- empiema (molto raro);
- torsione del mediastino, con conseguente ostruzione del bronco principale (molto rara).

Le complicanze della terapia radiante con intento curativo per il tumore polmonare comprendono un danno ai polmoni, precoce e tardivo, alla pelle e, molto meno comunemente, un danno al cuore, al pericardio ed all'esofago. La tossicità polmonare da radioterapia è correlata al volume del polmone irradiato, alla dose cumulativa ed a fattori indefiniti determinati dalla predisposizione biologica del paziente. In un ampio studio (13) è stata osservata una tossicità acuta nell'11% dei pazienti con l'uso di radioterapia ad alte dosi, con importanti danni correlati a problemi esofagei e solo per un terzo a tossicità polmonare. Polmoniti acute attiniche possono essere responsive a terapia steroidea. D'altronde, la polmonite tardiva attinica rappresenta un danno tissutale irreversibile, che si verifica in circa l'8% dei pazienti trattati e può presentarsi precocemente da 3 a 24 mesi dopo il trattamento (13). Tuttavia, è importante sottolineare che, anche senza provocare polmonite, la radioterapia può determinare una riduzione della funzione polmonare.

La maggior parte delle complicanze correlate all'impiego di agenti chemioterapici per il trattamento del NSCLC e del microcitoma polmonare si manifestano in corso di terapia. Una morbilità a lungo termine, che caratterizza i pazienti che hanno completato la chemioterapia, è una neuropatia periferica da lieve a moderata, conseguente a trattamenti multipli con composti correntemente utilizzati quali platino e derivati, alcaloidi della vinca e taxani.

In conclusione, nei pazienti con carcinoma polmonare che siano stati trattati con terapia chirurgica, il *follow-up* per le complicazioni correlate alla terapia dovrebbe essere gestito dallo specialista chirurgo e dovrebbe durare da 3 a 6 mesi. A quel punto, il paziente dovrebbe essere rivalutato da una commissione oncologica multidisciplinare per l'ingresso in un adeguato programma di *follow-up*, volto ad evidenziare eventuali recidive e/o tumori metacroni.

8.3 Recidiva del tumore polmonare primitivo e sviluppo di nuovi tumori polmonari primitivi

Nel 1973, Matthews e Coll. (14) hanno descritto i risultati delle autopsie effettuate in pazienti deceduti entro un mese dalla terapia chirurgica ad intento curativo per tumore polmonare. Dei 202 pazienti autopsizzati, 73 (35%) avevano malattia locale residua o metastasi sistemiche. Sicuramente la capacità di identificare metastasi extrapolmonari è molto migliorata rispetto agli anni '70. Comunque, nell'ultima decade, micrometastasi occulte sono state trovate nel midollo osseo istologicamente negativo e nei linfonodi toracici, utilizzando tecniche di immunohistochimica e di PCR (*Polimerase Chain Reaction*) in pazienti, che erano considerati eleggibili per una terapia chirurgica radicale (15-18).

In realtà, le recidive o le metastasi nei pazienti operati per NSCLC sono molto frequenti, anche negli stadi iniziali. Ad esempio, in pazienti con stadio I di malattia, confermato alla chirurgia, sono stati riportati tassi di recidiva a 5 anni superiori al 39% (19-21). La maggior parte di queste recidive sono costituite da metastasi a distanza (19-22).

In pazienti con interessamento linfonodale, il tasso di recidiva aumenta notevolmente (24,25,26) e le recidive probabilmente si verificano più precocemente (23,25,26).

Inoltre, è stato calcolato che il rischio approssimativo di sviluppare un nuovo cancro polmonare primitivo dopo terapia ad intento curativo è per l'NSCLC dell'1-2% per paziente/anno (27,28). I tumori metacroni presentano generalmente la stessa istologia del tumore primitivo (28).

Inoltre, alcune osservazioni su pazienti lungo-sopravvissuti hanno indicato che nuovi tumori polmonari primitivi si possono sviluppare oltre 20 anni dal trattamento del tumore primitivo (29).

Un punto importante da sottolineare è che dopo la terapia chirurgica per NSCLC, i pazienti hanno un aumentato rischio d'insorgenza di altri tumori delle vie aerodigestive (ad es. orofaringe ed esofago) (30).

E' abbastanza singolare il fatto che i pazienti con tumori polmonari radiograficamente occulti ed evidenziati con la citologia dell'espettorato abbiano un alto rischio di tumori metacroni. Saito e Coll. (31) hanno descritto 13 tumori metacroni in un gruppo di 127 pazienti e Bechtel e Coll. (32), 7 tumori metacroni in un gruppo di 27 pazienti sottoposti a resezione chirurgica per NSCLC radiograficamente occulto.

Pazienti che sono stati trattati per microcitoma polmonare e che sono sopravvissuti per 2 anni hanno dimostrato di avere un rischio particolarmente elevato di sviluppare NSCLC metacroni. In due studi osservazionali (33,34), il NSCLC era stato diagnosticato nel 12-15% dei pazienti che sono sopravvissuti per almeno 2 anni dopo aver effettuato terapia per il microcitoma (sei casi in un gruppo di 40 pazienti e sei casi in un altro gruppo di 47 pazienti).

Un altro studio ha confermato che il rischio di sviluppare NSCLC dopo terapia per il microcitoma era significativamente più elevato rispetto ai valori della popolazione sana (35). Infine, uno studio più recente (36) ha stimato una probabilità del 10% di sviluppare NSCLC in sopravvissuti a 2 anni per microcitoma polmonare.

8.4 Terapia curativa per una recidiva e/o per un nuovo tumore primitivo

La maggior parte delle recidive di tumore polmonare sono diagnosticate al di fuori del torace (7,19,20,23,24,26,33,35). Un trattamento efficace per metastasi singole è possibile. Tuttavia, le recidive loco-regionali intratoraciche vengono trattate solo raramente con terapia chirurgica con intento curativo (20,37,38) e frequentemente con radioterapia (39,40). Per quanto riguarda la terapia, la sopravvivenza nei pazienti con recidiva loco-regionale di tumore polmonare è molto deludente. I dati presenti in letteratura suggeriscono che la terapia chirurgica ha un maggior successo per i tumori metacroni rispetto alle recidive loco-regionali (29,38,41,47). Comunque, complessivamente i tassi di sopravvivenza dei pazienti con tumori polmonari metacroni dopo chirurgia, sono inferiori a quelli dei pazienti con tumori primitivi. Va sottolineato che la terapia chirurgica con intento curativo può non essere possibile, perché pazienti con tumori metacroni possono presentare malattia in stadio avanzato o non tollerano un nuovo intervento per una insufficienza respiratoria (28).

Nonostante queste limitazioni, sono stati riportati tassi di sopravvivenza a 5 anni dal 25% al 53%, nei pazienti in cui è stato possibile effettuare una resezione chirurgica.

8.5 Intensità nel programma di *follow-up*

Sulla intensità delle visite di *follow-up* e sugli esami da prescrivere di volta in volta, non esiste accordo unanime. Infatti, alcuni Autori hanno pianificato per i pazienti con NSCLC in stadio I controlli, dopo terapia chirurgica, ogni 4 mesi per i primi 2 anni e poi ogni 4-6 mesi (19). Ad ogni controllo erano previsti l'anamnesi, un esame obiettivo, un esame radiografico del torace, gli esami di laboratorio, un esame delle urine e la citologia dell'espettorato. La maggior parte delle recidive è stata diagnosticata in occasione delle visite mediche (59% dei casi), ma un numero sostanziale, invece, al di fuori di queste. Inoltre, la maggior parte dei pazienti con recidiva erano sintomatici (53% dei casi) e la valutazione dei sintomi risultava il metodo più sensibile per diagnosticare le recidive. Gli esami ematochimici, le analisi delle urine, l'esame obiettivo e la citologia dell'espettorato aggiungevano ben poco alla diagnosi di recidiva. Anche altri Autori (7) che hanno attuato un programma simile di *follow-up* intensivo, hanno concluso che molte recidive venivano riconosciute solo dalla comparsa dei sintomi. Né la TAC né gli esami ematochimici effettuati determinavano apprezzabili benefici addizionali nell'identificare le recidive (7). Al contrario, alcuni lavori (45-47) hanno riportato che il 68-100% dei pazienti con tumore polmonare metacrono erano asintomatici e che il nuovo cancro polmonare era stato diagnosticato solo con esami radiografici.

Studi più recenti hanno preso in esame i metodi utilizzati per diagnosticare le recidive e/o tumori metacroni considerando i costi necessari in un programma di *follow-up*. Walsh e Coll. (48) hanno seguito retrospettivamente il decorso di 358 pazienti con NSCLC dopo terapia chirurgica con intento curativo. Sono state riscontrate 135 recidive, la maggior parte (76%) diagnosticata attraverso i sintomi. Sebbene i pazienti asintomatici avessero un tempo di sopravvivenza maggiore dopo la diagnosi di recidiva, gli Autori hanno ritenuto che questo riflettesse errori cronologici e non fosse correlato ad un reale incremento della sopravvivenza. E' importante sottolineare che il 29% dei pazienti sintomatici ed il 30% dei pazienti asintomatici potrebbero essere trattati con intento curativo. Inoltre, 7 tumori polmonari metacroni vennero scoperti in questo studio, ma per questi pazienti non sono state fornite informazioni sulla terapia e sulla sopravvivenza. Gli Autori hanno concluso che il *follow-up* intensivo non era utile da un punto di vista costo-beneficio e hanno

suggerito un approccio con *follow-up* ridotto consistente nell'effettuare anamnesi, esame obiettivo e radiografia del torace ogni 6 mesi per il primo anno successivo alla terapia curativa chirurgica, e annualmente in seguito.

Virgo e Coll. (49) hanno analizzato retrospettivamente due gruppi di pazienti sottoposti a chirurgia per NSCLC. Un gruppo di 120 pazienti era stato sottoposto ad un *follow-up* intensivo consistente in almeno quattro visite per anno, con valutazione di esami ematochimici e una radiografia del torace e broncoscopia annuale e/o citologia dell'espettorato con TAC. L'altro gruppo di 62 pazienti era stato sottoposto a sorveglianza non intensiva con, in media, due visite per anno, con valutazione degli esami del sangue e radiografia del torace. Nessuna differenza è stata evidenziata tra i gruppi relativamente alla diagnosi di recidive o tumori metacroni e nel tempo di sopravvivenza. Virgo e Coll. hanno concluso che il *follow-up* intensivo non è utile in termini costo-beneficio e hanno prospettato lo schema di *follow-up* suggerito da Walsh e Coll. (48). Risultati simili sono emersi da altre due analisi retrospettive di *follow-up* intensivo.

Alcune revisioni della letteratura su questo argomento (50,51) hanno consolidato il concetto di *follow-up* meno intensivo, perché “devono essere ancora dimostrati i benefici sulla sopravvivenza e qualità di vita con una valutazione diagnostica più intensiva” (50). Ciò è dovuto sostanzialmente alla mancanza di terapie efficaci nei pazienti con recidive di NSCLC.

Il concetto di *follow-up* meno intensivo è stato messo in dubbio dallo studio di Westeel e Coll. (52), che hanno istituito un programma di *follow-up* molto intensivo in 192 pazienti dopo resezione chirurgica ad intento curativo per NSCLC. Le visite erano effettuate ogni 3 mesi, per 3 anni, con anamnesi, esame obiettivo e radiografie del torace ad ogni visita. Broncoscopia e TAC erano effettuate ad intervalli di 6 mesi. Dal quarto anno post-operatorio, le visite con radiografie del torace venivano effettuate ad intervalli di 6 mesi, mentre TAC e broncoscopia venivano effettuate annualmente. Ad 8 anni, il *follow-up* veniva ridotto ad una visita ed una radiografia del torace annuale. Questo studio ha mostrato due risultati interessanti. La sopravvivenza per i 36 pazienti con recidive asintomatiche era significativamente migliore rispetto ai 100 pazienti con recidive sintomatiche. Inoltre, un sottogruppo di 10 pazienti è stato trattato con terapia ad intento curativo dopo che le recidive asintomatiche erano state scoperte con la broncoscopia (5 pazienti) o TAC (5 pazienti).

Nella loro analisi economica, gli Autori hanno concluso che questo regime di *follow-up* molto intensivo porta ad un costo accettabile per anno addizionale di vita guadagnato.

In conclusione, nei pazienti con cancro polmonare trattati con terapia ad intento curativo, il *follow-up* con anamnesi, esame obiettivo e studio radiologico (radiografia o TAC torace) è raccomandato ogni 6 mesi per 2 anni e poi annualmente. I pazienti dovrebbero essere istruiti al riconoscimento dei sintomi e dovrebbero essere invitati a contattare il proprio Medico in caso di insorgenza di specifici sintomi.

Inoltre, il *follow-up* per la scoperta di una recidiva del cancro polmonare primitivo e/o lo sviluppo di un tumore metacrono dovrebbe essere coordinato attraverso un approccio multidisciplinare col compito di sviluppare un piano di *follow-up* continuativo, appropriato per ciascun paziente immediatamente dopo la terapia ad intento curativo. Se possibile, il medico che ha diagnosticato il tumore polmonare primitivo ed iniziato la terapia dovrebbe mantenere la gestione del programma di *follow-up*.

8.6 Tecniche di *follow-up* alternative

C'è un notevole interesse nello sviluppare tecniche non invasive, facilmente eseguibili, sicure ed accurate per diagnosticare recidive e/o tumori metacroni il più precocemente possibile.

Un approccio radiografico addizionale ad una diagnosi precoce è la tomografia ad emissione positronica (PET). La PET sembra aver migliorato la *performance* in confronto alla TAC nell'identificare noduli polmonari maligni ed interessamento linfonodale mediastinico nei casi di cancro polmonare (54,55). Uno studio del 1999 (56) ha confrontato la PET con la TAC per la diagnosi di recidiva in un gruppo di 58 pazienti dopo terapia ad intento curativo per il NSCLC. Sia la PET che la TAC venivano inizialmente effettuate 3 mesi dopo il completamento della terapia e successivamente ad intervalli di 6 mesi. La PET è stata in grado di identificare correttamente 13 recidive, mentre la TAC solo 9. Inoltre, sia PET che TAC fecero sospettare una falsa recidiva in un paziente. L'impatto di questi risultati di *imaging* sulla sopravvivenza del paziente e sulla qualità di vita non è tuttavia stato dimostrato.

In conclusione, in pazienti con cancro polmonare dopo terapia ad intento curativo, l'uso di tests ematochimici, PET *scanning*, citologia

dell'espettorato, *markers* tumorali e broncoscopia a fluorescenza non sono correntemente raccomandati per il *follow-up*.

Smettere di fumare

I pazienti con cancro polmonare sono generalmente dei fumatori. Gritz e Coll. (56) hanno studiato il comportamento nei confronti del fumo in 840 adulti affetti da NSCLC allo stadio I, che partecipavano a studi clinici. Al momento della diagnosi, il 60% dei pazienti era fumatore. Due anni dopo la diagnosi, il 40% dei fumatori aveva smesso di fumare. Smettere di fumare al tempo della diagnosi del cancro polmonare può ridurre il rischio di sviluppo di tumori metacroni. Richardson e Coll. (57) hanno evidenziato che il rischio relativo di sviluppare un secondo cancro polmonare dopo terapia con intento curativo per il microcitoma polmonare era inferiore nei pazienti che avevano smesso di fumare. Tucker e Coll. (58) hanno dimostrato che continuare a fumare incrementava il rischio di cancro polmonare metacrono nei sopravvissuti al microcitoma polmonare.

Pertanto, pazienti con cancro polmonare che hanno fumato dovrebbero essere fortemente incoraggiati a smettere di fumare.

8.7 Conclusioni

Dopo terapia ad intento curativo per il cancro polmonare, i pazienti dovrebbero essere seguiti per 3-6 mesi dallo specialista appropriato per le possibili complicanze. In aggiunta a questo *follow-up*, una recidiva del cancro polmonare primitivo e/o lo sviluppo di un secondo tumore polmonare rappresentano una possibilità attesa. La maggior parte delle recidive del cancro polmonare originale si verifica nei 4 anni successivi alla terapia ad intento curativo, ma il 10% delle recidive può verificarsi anche 5 anni dopo chirurgia. Dopo terapia chirurgica per cancro polmonare, il rischio di sviluppare un secondo tumore polmonare primitivo, o metacrono, può essere dell'1-2% per paziente/anno. Il rischio di sviluppare un cancro polmonare metacrono può essere anche più elevato quando il cancro primitivo originario era radiograficamente occulto, centrale o di tipo microcitoma. La terapia con intento curativo ha meno successo nelle recidive locoregionali del cancro polmonare rispetto ai tumori metacroni. Sebbene la sopravvivenza nel trattamento dei tumori metacroni sia inferiore a quella del cancro primitivo originario, ci dovremmo

attendere un ragionevole tasso di sopravvivenza a 5 anni dopo resezione chirurgica dei tumori metacroni polmonari. I benefici in termini di sopravvivenza o miglioramento della qualità di vita non sono stati dimostrati con programmi di *follow-up* intensivo, rispetto ad un approccio basato sui sintomi o con un regime meno intensivo. Inoltre, i programmi di *follow-up* intensivo risultano più costosi. Una sorveglianza clinica ragionevole dal punto di vista costo-beneficio, include un'anamnesi, un esame obiettivo ed uno studio radiologico (radiografia del torace o TAC), ogni 6 mesi per 2 anni e poi annualmente. Inoltre, i pazienti dovrebbero essere istruiti al riconoscimento dei sintomi ed in tal caso dovrebbero contattare lo Specialista. Ulteriori studi sono necessari per definire se programmi di sorveglianza molto intensivi siano giustificati in sottogruppi selezionati di pazienti con tumore polmonare (ad esempio, pazienti con cancro polmonare primario radiograficamente occulto e pazienti sopravvissuti più di 2 anni con microcitoma polmonare e con una completa risposta alla terapia iniziale) che hanno un rischio di sviluppare un cancro polmonare metacrono molto elevato.

Sebbene le tecniche di *imaging* avanzato, come la PET, siano più sensibili rispetto ad una radiografia del torace per identificare una recidiva e/o tumori metacroni, il loro valore nel migliorare la sopravvivenza o la qualità di vita dopo terapia ad intento curativo per il NSCLC non è stata ancora provata. L'inserimento della PET in un programma di *follow-up* dovrebbe attendere i risultati di studi prospettici adeguatamente disegnati e controllati.

Analogamente, livelli sierici di vari *markers* neoplastici e la broncoscopia a fluorescenza dovrebbero dimostrare di essere predittori sensibili e specifici di recidiva tumorale in studi adeguatamente disegnati e controllati prima di essere incorporati in programmi di *follow-up*.

Bibliografia

1. Martini N, Melamed MR. Multiple primary lung cancers. *Thorac Cardiovasc Surg* 1975; 70:606-611

2. American Society of Clinical Oncology. Clinical practice guidelines for the treatment of unresectable non-small-cell lung cancer: adopted on May 16, 1997 by the American Society of Clinical Oncology. *J Clin Oncol* 1997; 15:2996-3018
3. American College of Radiology. Follow-up of non-small cell lung cancer: appropriateness criteria 1999. *American College of Radiology Reston, VA*
4. National Comprehensive Cancer Network. Practice guidelines for non-small-cell lung cancer 2000. *National Comprehensive Cancer Network Rockledge, PA*
5. Association of Community Cancer Centers. Oncology patient management guidelines, version 3.0 2000. *Association of Community Cancer Centers Rockville, MD*
6. Downey RJ, Martini N, Ginsberg RJ. Bronchogenic carcinoma. Johnson, FE Virgon, KS eds. *Cancer patient follow-up*. Mosby St. Louis, MO 1997;p. 226-230
7. Ichinose Y, Counterpoint. Johnson FE, Virgon KS eds. *Cancer patient follow-up* 1997; 230-232 Mosby St. Louis, MO
8. Johnkoski JA, Wood DE Counterpoint. Johnson FE Virgon, KS eds. *Cancer patient follow-up* 1997; 233-236 Mosby St. Louis, MO
9. British Thoracic Society. BTS recommendations to respiratory physicians for organising the care of patients with lung cancer. *Thorax* 1998; 53(Suppl):S1-S8
10. Handsy JR, Child AI, Grunkmeier GL et al. Hospital readmissions after pulmonary resection: prevalence, patterns and predisposing characteristics. *Ann Thorac Surg* 2001; 72:1855-1860
11. Nezu K, Kushibe K, Tojo T et al. Recovery and limitation of exercise capacity after lung resection for lung cancer. *Chest* 1998; 113:1511-1516
12. Katz J, Jackson M, Kavanagh BP et al. Acute pain after thoracic surgery predicts long-term post-thoracotomy pain. *Clin J Pain* 1996; 12:55-60
13. Cox JD, Azarnia N, Byhardt RW et al. A randomized phase I/II trial of hyperfractionated radiation therapy with total doses of 60.0 Gy to 79.2 Gy. *J Clin Oncol* 1990; 8:1543-1555
14. Matthews MJ, Kanhouwa S, Pickren J et al. Frequency of residual and metastatic tumor in patients undergoing surgical resection for lung cancer. *Cancer Chemother Rep* 1973; 4:63-67

15. Salerno CT, Frizell S, Nichans GA et al. Detection of occult micrometastases in non-small cell lung carcinoma by reverse transcriptase-polymerase chain reaction. *Chest* 1998; 113:1526-1532
16. Pantel K, Izibicki J, Passlick B et al. Frequency and prognostic significance of isolated tumor cells in bone marrow of patients with non-small-cell lung cancer without overt metastases. *Lancet* 1996; 347:649-653
17. Passlick B, Izibicki J, Kubuschok B et al. Detection of disseminated lung cancer cells in lymph nodes. *Ann Thorac Surg* 1996; 61:177-183
18. Chen Z, Perez S, Holmes EC et al. Frequency and distribution of occult micrometastases in lymph nodes of patients with non-small cell lung carcinoma. *J Natl Cancer Inst* 1993; 85:493-498
19. Pairolero PC, Williams DE, Bergstralh EJ et al. Postsurgical stage I bronchogenic carcinoma. *Ann Thorac Surg* 1984; 38:331-336
20. Martini N, Bains MS, Burt ME et al. Incidence of local recurrence and second primary tumors in resected stage I lung cancer. *Thorac Cardiovasc Surg* 1995; 109:120-129
21. Harpole DH, Herndon JE, Wolfe WG, et al. A prognostic model of recurrence and death in stage I non-small cell lung cancer utilizing presentation, histopathology, and oncoprotein expression. *J Cancer Res* 1995; 55:50-56
22. Thomas P, Rubinstein L. Cancer recurrence after resection: T1 N0 non-small cell lung cancer; Lung Cancer Study Group. *Ann Thorac Surg* 1990; 49:242-247
23. Iacone C, DeMeester TR, Albertucci M, et al. Local recurrence of resectable non-oat cell carcinoma of the lung. *Cancer* 1986; 57:471-476
24. The Ludwig Lung Cancer Study Group. Patterns of failure in patients with resected stage I and II non-small-cell carcinoma of the lung. *Ann Surg* 1986; 205:67-71
25. Baldini EH, DeCamp MM, Katz MS et al. Patterns of recurrence and outcome for patients with clinical stage II non-small-cell lung cancer. *Am J Clin Oncol* 1999; 22:8-14
26. Immerman SC, Vanecko RM, Fry WA et al. Site of recurrence in patients with stages I and II carcinoma of the lung resected for cure. *Ann Thorac Surg* 1981; 32:23-26
27. Poon RB. Lightning can strike twice. *Chest* 2000; 118:1526-1529
28. Johnson BE. Second lung cancers in patients after treatment for an initial lung cancer. *J Natl Cancer Inst* 1998; 90:1335-1345

29. Rosengart TK, Martini N, Ghosn P et al. Multiple primary lung carcinomas. *Ann Thorac Surg* 1991; 52:773-779
30. Levi F, Randimbison L, Te VC et al. Second primary cancers in patients with lung carcinoma. *Cancer* 1999; 86:186-190
31. Saito Y, Sato M, Sagawa M et al. Multicentricity in resected occult bronchogenic squamous cell carcinoma. *Ann Thorac Surg* 1994; 57:1200-1205
32. Bechtel JJ, Petty TL, Saccomanno G. Five year survival and later outcome of patients with x-ray occult lung cancer detected by sputum cytology. *Lung Cancer* 2000; 30:1-7
33. Johnson BE, Ihde DC, Matthews MJ et al. Non-small-cell lung cancer. *Am J Med* 1986; 80:1103-1110
34. Heyne KH, Lippman SM, Lee JJ et al. The incidence of second primary tumors in long-term survivors of small-cell lung cancer. *J Clin Oncol* 1992; 10:1519-1524
35. Sagman U, Lishner M, Maki E et al. Second primary malignancies following diagnosis of small-cell lung cancer. *J Clin Oncol* 1992; 10:1525-1533
36. Smythe WR, Estrera AL, Swisher SG et al. Surgical resection of non-small cell carcinoma after treatment for small cell carcinoma. *Ann Thorac Surg* 2001; 71:962-966
37. Thomas P, Jr Rubinstein L. Malignant disease appearing late after operation for T1 N0 non-small-cell lung cancer: Lung Cancer Study Group. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1993; 106:1053-1058
38. Watanabe Y, Shimuzu J, Oda M et al. Second surgical intervention for recurrent and second primary bronchogenic carcinomas. *Scand J Thorac Cardiovasc Surg* 1992; 26:73-78
39. Curran WJ, Herbert SH, Stafford PM et al. Should patients with post-resection locoregional recurrence of lung cancer receive aggressive therapy? *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1992; 24:25-30
40. Green N, Kern W. The clinical course and treatment results of patients with postresection locally recurrent lung cancer. *Cancer* 1978; 42:2478-2482
41. Wu S, Lin Z, Xu C et al. Multiple primary lung cancers. *Chest* 1987; 92:892-896
42. Van Bodegom PC, Wagenaar SS, Corrin B et al. Second primary lung cancer: importance of long term follow-up. *Thorax* 1989; 44:788-793

43. Deschamps C, Pairolero PC, Trastek VF et al. Multiple primary lung cancers. *Thorac Cardiovasc Surg* 1990; 99:769-778
44. Westermann CJJ, van Swieten HA, Riviere AB et al. Pulmonary resection after pneumonectomy in patients with bronchogenic carcinoma. *Thorac Cardiovasc Surg* 1993; 106:868-874
45. Antakli T, Schaefer RF, Rutherford JE et al. Second primary lung cancer. *Ann Thorac Surg* 1995; 59:863-867
46. Adebonojo SA, Moritz DM, Danby CA. The results of modern surgical therapy for multiple primary lung cancers. *Chest* 1997; 112:693-701
47. Asaph JW, Keppel JF, Handy JR et al. Surgery for second lung cancers. *Chest* 2000; 118:1621-1625
48. Walsh GL, O'Connor M, Willis KM et al. Is follow-up of lung cancer patients after resection medically indicated and cost-effective? *Ann Thorac Surg* 1995; 60:1563-1572
49. Virgo KS, McKirgan LW, Caputo MCA et al. Post-treatment management options for patients with lung cancer. *Ann Surg* 1995; 222:700-710
50. Virgo KS, Naunheim KS, McKirgan LW et al. Cost of patient follow-up after potentially curative lung cancer treatment. *Thorac Cardiovasc Surg* 1996; 112:356-363
51. Edelman MJ, Meyers FJ, Siegel D. The utility of follow-up testing after curative cancer therapy. *J Gen Intern Med* 1997; 12:318-331
52. Westeel V, Choma D, Clement F et al. Relevance of an intensive postoperative *follow-up* after surgery for non-small lung cancer. *Ann Thorac Surg* 2000; 70:1185-1190
53. Lowe VJ, Naunheim KS. Positron emission tomography. *Ann Thorac Surg* 1998; 65:1821-1829
54. Lowe VJ, Naunheim KS. Current role of positron emission tomography in thoracic oncology. *Thorax* 1998; 53:703-712
55. Bury T, Corhay JL, Duysinx B et al. Value of FDG-PET in detecting residual or recurrent nonsmall cell lung cancer. *Eur Respir J* 1999; 14:1376-1380

56. Gritz ER, Nisenbaum R, Elashoff RE et al. Smoking behavior following diagnosis in patients with stage I non-small cell lung cancer. *Cancer Causes Control* 1991; 2:105-112
57. Richardson GE, Tucker MA, Venzon DJ et al. Smoking cessation after successful treatment of small cell lung cancer is associated with fewer smoking related second primary cancers. *Ann Intern Med* 1993; 119:383-390
58. Tucker MA, Murray N, Shaw EG et al. Second primary cancers related to smoking and treatment of small cell lung cancer. *J Natl Cancer Inst* 1997; 89:1782-1788

9.0 TERAPIE PALLIATIVE

Premessa

Le Terapie Palliative sono un capitolo importante della Medicina e Cure Palliative e, secondo la definizione della Organizzazione Mondiale della Sanità, rappresentano la cura attiva e totale dei pazienti la cui malattia non è responsiva ai trattamenti curativi e per i quali diventa importante il controllo del dolore, degli altri sintomi e dei problemi psicologici, sociali e spirituali.

Molti interventi delle cure palliative sono applicabili anche più precocemente nel corso della malattia insieme alle terapie contro il tumore. Le cure palliative offrono supporto al paziente per aiutare a vivere il più attivamente possibile sino alla morte e alla famiglia per affrontare la malattia del congiunto ed elaborare il proprio lutto (1).

Seguendo le indicazioni della Organizzazione Mondiale della Sanità, la ricerca scientifica nell'ambito della cure palliative, si è sviluppata negli ultimi anni per raggiungere l'obiettivo terapeutico di mantenere la migliore qualità di vita possibile, sia nella fase della vita del paziente caratterizzata dalla presenza di una malattia progressiva in fase avanzata, che in quella prossima alla morte, dove lo scopo terapeutico è quello di garantire la migliore qualità di morte possibile (2).

Nell'ambito clinico dei tumori del polmone, le terapie palliative riguardano sintomi importanti e di grosso impatto sia sulla qualità della vita che della morte (3).

Questi sintomi sono:

- 1) il dolore, con le sue sindromi particolari,
- 2) la dispnea, soprattutto quella della fase agonica,
- 3) il rantolo terminale.

I principali *setting* di cure palliative sono rappresentati da: Centri di Terapia del Dolore, Unità di Cure Palliative, Hospice, Attività di Consulenza ed Assistenza domiciliare per pazienti oncologici avanzati.

9.1 Il controllo del dolore

Epidemiologia

I dati epidemiologici sulla frequenza, incidenza e prevalenza del dolore nella storia clinica dei vari tipi di tumore sono poco precisi e basati su studi di popolazioni non rappresentative. Si può comunque stimare che per quanto riguarda il paziente ambulatoriale con malattia oncologica avanzata, il dolore ha una prevalenza di oltre il 40-50% (4). Le percentuali aumentano sino al 75% nei pazienti in fase avanzatissima (5).

Per quanto riguarda i tumori polmonari, in uno studio su 536 pazienti, intervistati nei primi 6 mesi dalla diagnosi di cancro, si è evidenziata una prevalenza del 50.7% di dolore da moderato a molto forte (6).

Valutazione

La misurazione è parte integrante della valutazione e della strategia terapeutica per il controllo del dolore. Già dalla metà degli anni novanta, Agenzie Governative e Società Scientifiche hanno raccomandato e richiesto l'uso nella documentazione clinica di scale numeriche per la valutazione del dolore (7,8). E' dimostrato che l'uso formalizzato e scritto della misurazione del dolore nelle cartelle cliniche migliora la capacità dei medici di comprendere l'entità del dolore che il paziente manifesta (9).

Tra gli strumenti di misurazione, le scale analogiche visive (VAS) sono le più usate. Sono state validate sia scale numeriche (NRS) che scale verbali (VRS) con risultati sovrapponibili ed equivalenti all'analisi fattoriale (10). Le scale NRS di solito vanno da 0=assenza di dolore a 10=massimo dolore immaginabile; da 0 a 4 si intende dolore lieve, da 5 a 6 dolore moderato e da 7 a 10 dolore severo. Le scale VRS utilizzano diversi aggettivi, che descrivono i vari livelli di intensità del dolore (da 4 a 6) (11).

Fisiopatologia e sindromi dolorose

Il dolore nel paziente oncologico è considerato un indice sensibile della progressione del tumore. Circa il 70% delle sintomatologie dolorose ha come causa la presenza o persistenza della malattia tumorale, il 20% le sequele delle terapie oncologiche ed il 10% ha cause benigne. In uno studio internazionale condotto su 1.095 pazienti con dolore oncologico, il 25% accusava due o più sedi di dolore e nel 92.5% veniva riconosciuta come causa la malattia neoplastica (12).

Il dolore da cancro viene classificato in base ai meccanismi fisiopatologici come:

- dolore nocicettivo, causato dalla attivazione dei recettori per il dolore (nocicettori) presenti nei tessuti solidi e viscerali;
- dolore neuropatico, causato dalla lesione o stimolazione cronica del tessuto nervoso sia centrale che periferico;
- dolore idiopatico, in assenza di una causa conosciuta.

Per quanto riguarda la patologia tumorale polmonare, in base ai reperti clinici ed alle indagini strumentali, è possibile riconoscere alcune sindromi particolari (13).

Sindromi dolorose acute dovute ai trattamenti:

- inserzione di protesi o drenaggi (drenaggio pleurico, pleurodesi chimica, dilatazione esofagea o endoprotesi);
- esiti post-attinici precoci (mucositi, plessopatie brachiali, esofagiti, mielopatia acuta transitoria);
- chemioterapie neurotossiche.

Sindromi dolorose croniche dovute ai trattamenti:

- neuropatiche post-chirurgiche (toracotomia);
- esiti postattinici tardivi (fibrosi del plesso brachiale);
- pseudoreumatismo da steroidi.

Sindromi dolorose causate dal cancro:

- dolore osseo metastatico diffuso o localizzato;
- sindromi vertebrali;
- sindrome mediastinica;
- dolore da infiltrazione pleurica;
- infiltrazione dei muscoli della fascia della parete toracica;
- sindrome di Pancoast;
- sindromi da infiltrazione o compressione del tessuto nervoso (massa paraspinale, massa della parete toracica, radicolopatie, plessopatie, compressione midollare, ipertensione endocranica);
- paraneoplastiche.

Riconoscere i meccanismi fisiopatologici, i tipi di dolore, l'intensità e le varie sindromi dolorose permette di affrontare la strategia terapeutica più adeguata per ogni singolo caso.

Terapia

La terapia antalgica per il dolore da cancro si basa sul concetto di “scala analgesica” della Organizzazione Mondiale della Sanità (OMS), che prevede un approccio graduale all’uso dei farmaci analgesici, in rapporto alla intensità del dolore (14).

I tre gradini consequenziali della “scala analgesica” prevedono per:

- dolori di lieve entità: FANS, paracetamolo, adiuvanti (steroidi, psicofarmaci, anticonvulsivanti, bifosfonati);
- dolori di tipo moderato: oppiacei per il dolore moderato (codeina, tramadolo, ossicodone, buprenorfina) associati ai farmaci del primo gradino;
- dolori severi: oppiacei per dolore severo (morfina, metadone, fentanyl) associati ai farmaci del primo gradino.

Numerosi studi hanno descritto e validato la scala analgesica della OMS (15,16).

L’aspetto più importante del metodo OMS, motivo del suo successo, è rappresentato dall’uso efficace degli oppiacei orali per il dolore moderato e severo. Recentemente, il Gruppo di lavoro specialistico del *Network* di Ricerca dell’Associazione Europea per le Cure Palliative (EAPC) ha pubblicato le raccomandazioni per l’uso corretto della morfina e degli oppiacei nel dolore oncologico (17).

Le raccomandazioni della EAPC sono riassumibili in:

- l’oppiaceo di prima scelta per il dolore oncologico moderato e severo è la morfina;
- la via di somministrazione ottimale per la morfina è quella orale;
- utilizzo a seconda delle necessità, delle preparazioni farmaceutiche di morfina a rilascio normale e/o a rilascio prolungato;
- se il paziente non è in grado di assumere la morfina per via orale, la via alternativa di somministrazione è quella sottocutanea;
- l’infusione endovenosa continua di morfina potrebbe essere indicata in casi di: 1) pazienti con sistemi endovenosi a permanenza, 2) pazienti con edema generalizzato, 3) pazienti che sviluppano eritemi cutanei in sede di infusione sottocutanea, 4) pazienti con circolazione periferica compromessa;
- il citrato di fentanyl trans mucoso orale è indicato nelle riacutizzazioni dolorose in pazienti già in trattamento con oppiacei del terzo scalino;
- il metadone è un’alternativa efficace alla morfina, ma se ne sconsiglia l’uso da parte di medici non specialistici;

- il fentanyl transdermico è un'alternativa efficace alla morfina per via sottocutanea continua;
- la somministrazione spinale di oppiacei associati ad anestetici locali o clonidina dovrebbe essere presa in considerazione in pazienti che manifestano analgesia inadeguata o sviluppano effetti indesiderati intollerabili, nonostante l'uso ottimale di oppiacei sistemici.

L'uso della morfina come farmaco di prima scelta nel trattamento del dolore cronico da cancro è stato recentemente enfatizzato in letteratura scientifica, così come le indicazioni all'assunzione ad orari regolari durante la giornata e a dosi adeguate, con il controllo e la prevenzione degli effetti collaterali (18).

Tra i farmaci adiuvanti, ovvero quelli che pur non essendo antidolorifici contribuiscono in qualche modo all'efficacia del trattamento analgesico, un ruolo importante nel controllo del dolore e delle complicanze delle metastasi ossee da tumore del polmone, è stato acquisito dai bifosfonati, per i quali sono stati effettuati sia studi clinici controllati che analisi di tipo economico (19).

Gli antidepressivi (amitriptilina) e gli anticonvulsivanti (carbamazepina, gabapentina, pregabalin), sono farmaci adiuvanti indicati per il controllo del dolore di tipo neuropatico. Tra questi farmaci, il pregabalin è quello con più evidenza scientifica per migliore efficacia e minori effetti collaterali (20).

Sempre tra i farmaci adiuvanti, il metilprednisolone ed il desametasone sono considerati i più efficaci nel controllo del dolore da compressione nervosa e da ipertensione endocranica metastatica (21).

9.2 La dispnea

Epidemiologia

I sintomi respiratori tendono ad assumere una rilevanza particolare e si riscontrano con maggior frequenza con il progredire della patologia oncologica polmonare verso le fasi più avanzate (22).

La dispnea è l'esperienza soggettiva complessa e spiacevole di fame d'aria; come il dolore, riguarda sia la percezione della sensazione da parte del malato, sia la reazione alla sensazione stessa. La dispnea rappresenta un importante campo delle cure palliative, soprattutto nelle fasi terminali, non solo da un punto di vista diagnostico e terapeutico, ma anche emozionale perché coinvolge il paziente,

i familiari ed anche i curanti (23). E' presente dal 21% al 78.65% nei pazienti con cancro avanzato ed è riportata ad una intensità tra moderata e severa nel 10-63% dei pazienti. La presenza della dispnea, si associa inoltre, ad una riduzione del *performance status* e della sopravvivenza (24).

Terapia

La dispnea può essere un sintomo difficile da controllare; inoltre, i suoi meccanismi fisiopatologici sono complessi e non completamente chiariti. Le principali cause polmonari di dispnea sono: tumori intra-toracici, versamento pleurico, anemia, linfangite neoplastica, fibrosi del tessuto interstiziale polmonare, infezioni polmonari. Possono associarsi inoltre, BPCO, asma, cause cardiovascolari e altri fattori aggravanti come il dolore, l'ansia, l'astenia, la fatica cronica, l'obesità e l'ascite. Nella fase avanzata, le cause legate alla progressione della malattia tumorale sono rappresentate da ostruzione delle vie aeree, sindrome mediastinica, microembolia polmonare, versamento pericardio, fistole esofago tracheali.

La dispnea, insieme al dolore rappresenta una delle maggiori cause di stress nei pazienti con cancro del polmone avanzato (25) e per la sua valutazione possono essere usate scale di misurazione di tipo analogico-visivo come per il dolore (26).

L'approccio al paziente oncologico avanzato dispnoico inizia con l'analisi delle cause per evidenziare un'eventuale rimozione delle stesse, prosegue con la valutazione delle eventuali possibilità terapeutiche e necessita di consenso del malato e di condivisione delle scelte anche con i familiari o con le persone indicate dal malato.

La terapia farmacologia della dispnea terminale comprende: broncodilatatori, corticosteroidi, oppioidi, benzodiazepine, diuretici e neurolettici.

L'indicazione prevalente per i broncodilatatori, a causa dell'elevata frequenza di effetti collaterali (nausea, tachicardia e aritmie) è ridotta alla presenza di una componente asmatica restrittiva reversibile (27).

I corticosteroidi trovano indicazione sia nelle esacerbazioni asmatiche e broncoostruttive, sia nelle interstiziopatie polmonari che nelle fibrosi post-attiniche; inoltre, sono di aiuto nel controllo delle forme di astenia associate (28).

I farmaci oppiacei hanno un'indicazione per il controllo della dispnea terminale, in quanto esercitano una serie di effetti sulla sedazione del paziente, sulla analgesia, sulla riduzione dell'ansia, inoltre riducono

la sensibilità alla CO₂. Il farmaco di prima scelta è la morfina, mentre non ci sono prove di efficacia per il fentanyl (29).

Il ruolo delle benzodiazepine e dei neurolettici non ha avuto ancora una definizione scientificamente approvata, utile invece il midazolam soprattutto per attacchi di panico respiratori e per le gravi dispnee terminali, che richiedono una sedazione più profonda. Malgrado il miglioramento recente della medicina palliativa, le conoscenze scientifiche e le aumentate possibilità terapeutiche, alcuni sintomi tra cui la dispnea grave terminale, sono ancora difficili da controllare e causano una notevole sofferenza sia al paziente che alle persone vicine compresi i curanti. Quando i pazienti manifestano questa incapacità di tollerare sintomi devastanti nella fase terminale ed agonica della malattia è adeguato intraprendere una sedazione più profonda con oppiacei e midazolam (30).

I trattamenti non farmacologici comprendono: O₂ terapia, ventilazione a pressione positiva, fisioterapia respiratoria, tecniche di rilassamento.

9.3 Il rantolo terminale

Il rantolo terminale presente nei pazienti morenti descrive il rumore prodotto dai movimenti oscillatori delle secrezioni delle alte vie respiratorie, in associazione con i movimenti inspiratori ed espiratori della respirazione. Il rantolo terminale è presente in più del 25% dei pazienti morenti e in una alta percentuale, circa 80%, è predittivo di una prognosi di 48 ore (31).

Il rantolo terminale può essere un sintomo emotivamente molto disturbante per i familiari, ai quali va spiegato in modo comprensibile la causa e la terapia messa in atto (32). In circa il 75% dei casi, il rantolo terminale risponde ai farmaci antimuscarinici ed alla riduzione della idratazione del paziente. Il farmaco più studiato ed utilizzato è la scopolamina butilbromuro (33).

9.4 Radioterapia palliativa nel carcinoma polmonare

Trattamenti da riservare a pazienti con limitata aspettativa di vita

Nessun altro tipo di trattamento, come quello palliativo, richiede di essere individualizzato. Infatti, vi sono situazioni cliniche notevolmente differenti fra di loro sia in termini di presenza di malattia

(ad esempio: metastasi cerebrale unica metacrona vs metastasi cerebrali multiple sincrone) che di possibilità di risposta (solo sintomatica od anche obiettiva).

Le situazioni cliniche che comunque possono avvalersi della radioterapia come strumento di trattamento palliativo, da solo od eventualmente in associazione ad altri provvedimenti terapeutici, sono:

- Metastasi al SNC
- Metastasi scheletriche – dolore
- Compressioni midollari
- Prevenzione delle fratture patologiche
- Sindrome della vena cava superiore
- Sindromi ostruttive endobronchiali

L'obiettivo di un trattamento palliativo per una di queste situazioni cliniche, è quello di assicurare la miglior qualità di vita del paziente.

In quest'ottica, il trattamento deve essere il più semplice possibile, il più breve possibile, eseguibile tempestivamente, non essere esso stesso fonte di tossicità che si possa ripercuotere sulla qualità di vita del paziente.

In questa sede non devono avere spazio dati tecnici sull'esecuzione del trattamento radioterapico, ma va ricordato che alcune delle situazioni citate hanno la possibilità non solo di raggiungere l'obiettivo sintomatico, ma anche di avere un impatto sulla sopravvivenza.

Tipicamente ricadono in questa categoria le ripetizioni cerebrali di numero e volume limitati trattate con radiochirurgia stereotassica con o senza *Whole Brain Irradiation* (WBI), le compressioni midollari, che, se in assenza di malattia disseminata, meritano trattamenti locali tecnologicamente sofisticati.

Per quanto attiene al sintomo dolore, che frequentemente si associa a localizzazioni scheletriche, il trattamento radioterapico può eliminarlo rimuovendo la causa locale. Questo obiettivo raggiungibile con adeguata progettazione tecnica, può prevenire la comparsa di invalidanti fratture patologiche ed evitare un uso anticipato degli analgesici maggiori.

Un particolare cenno deve essere rivolto alla sindrome della vena cava superiore, che solo un tempestivo trattamento radioterapico può risolvere e che deve essere guardata con molta attenzione, perché non sempre è espressione di malattia avanzata.

Accanto a queste situazioni cliniche destinate ad una palliazione radioterapica, vi è una serie di sintomi, classicamente correlati al cancro bronco-polmonare (ma non solo), che si possono avvalere di un trattamento radioterapico sintomatico con maggior semplicità e velocità di risultato rispetto ad altri approcci terapeutici:

- Tosse da stimolazione tracheo-carenale
- Emofoie
- Dispnea
- Dolore toracico
- Atelectasia
- Disfagia

Bibliografia

1. W.H.O. Cancer pain relief and palliative care. *Technical Report Series 804. Ginevra, 1990*
2. Kaasa S, De Conno F. Palliative care research. *Eur J Cancer 2001; 37:S153*
3. Cooley ME. Symptoms in adults with lung cancer: a systematic research review. *J Pain Symptom Manage 2000; 19:137-142*
4. Owen J, Klapow J, Casebeer L. Evaluating the relationship between pain presentation and health-related quality of life in out patients with metastatic and recurrent neoplastic disease. *Qual Life Res 2001; 9:855-859*
5. Portenoy RK, Miransky J, Thaler HT. Pain in ambulatory patients with lung and colon cancer. Prevalence, characteristic, and effect. *Cancer 1992; 70:1616-1620*
6. Greenwald HP, Bonica JJ, Bergner M. The prevalence of pain in four cancer. *Cancer 1987; 60:2563-2565*
7. American Pain Society Quality of Care Committee: Quality improvement guidelines for the treatment of acute pain and cancer pain. *JAMA 1995; 274:1874-1876*
8. Jacox A, Carr DB, Payne R. Management of cancer pain. Clinical practice guideline N.9 AHCPR Publication N 94-0592. Rockville MD, Agency for health Care Policy and Research, *US Department of Health and Human Services, Public Health Service, 1994*

9. Au E, Loprinzi CL, Dhodapkar M. Regular use of verbal pain scale improve the understanding of oncology inpatient pain intensity. *J Clin Oncol* 1994; 12:2751-2755
10. De Conno F, Caraceni A, Gamba A, Mariani L, Abbattista A, Brunelli C, La Mura A, Ventafridda V. Pain measurement in cancer patients: a comparison of six methods. *Pain* 1994; 57:161-165
11. Caraceni A, Cherny N, Fainsinger R. Pain measurement tools and methods in clinical research in palliative care: recommendations of an expert working group of the European Association of Palliative Care. *J Pain Symptom Manage* 2002; 23:239-244
12. Caraceni A, Portenoy RK. An international survey of cancer pain characteristic and syndromes. *Pain* 1999, 82:263-269
13. Cherny N. Cancer pain principles of assessment and syndromes. In: Berger AM, Portenoy RK, Weismann DE (eds), *Principles and Practice of Supportive Oncology*. Lippincott, New York, 1998
14. W.H.O. Cancer Pain relief, 2nd edition, WHO; Geneva, 1996
15. Ventafridda V, Caraceni A, Gamba A. Field-testing of the WHO guidelines for cancer pain relief: summary report of demonstration projects. In: Foley KM, Bonica JJ (eds) *Second international Congress on Cancer Pain*. Raven Press, New York, 1990
16. Ventafridda V, Saita L, Ripamonti C, De Conno F. WHO guidelines for the use of analgesics in cancer pain. *Int J Tissue React* 1985; 7:93-98
17. Hanks GW, De Conno F, Cherny N, Hanna M, Kalso E, McQuay HJ, Mercadante S, Meynadier J, Poulain P, Ripamonti C, Radbruch L, Roca I Casas J, Sawe J, Twycross RG, Ventafridda V. La morfina e gli oppiacei alternative nel dolore oncologico: le raccomandazioni della EAPC. *La Rivista Italiana di Cure Palliative, Allegato n.1*, 2005
18. Fallon M, Hanks G, Cherny N. Principles of control of cancer pain. *BMJ* 2006; 332:1022-1024
19. Saba N, Khuri F. The role of bisphosphonates in the management of advanced cancer with a focus on non-small-cell lung cancer. Part 2: Clinical studies and economic analyses. *Oncology* 2005; 68(1):18-22
20. Gidal B. New and emerging Treatment options for neuropathic pain. *Am J Manag Care* 2006;12:S269-S278
21. Amidei C. Managing symptoms and side effects during brain tumor illness. *Expert Rev Neurother* 2005; 5(Suppl 6):71-76

22. Zeppetella G. The palliation of dyspnea in terminal disease. *Am J Hosp Palliat Care* 1998; 15(6):322-330
23. Ripamonti C, Fusco F. Respiratory problems in advanced cancer. *Support Care Cancer* 2002; 10(3):204-216
24. Ripamonti C. Management of dyspnea in advanced cancer patients. *Support Care Cancer* 1999; 7(4):233-243
25. Tishelmann C, Degner LF, Rudman A, Bertilsson K, Bond R, Broberger E, Doukkali E, Levealahti H. Symptoms in patients with lung carcinoma: distinguishing distress from intensity. *Cancer* 2005; 109(9):2013-2021
26. Corner J, O'Driscoll M. Development of a breathless assessment guide for use in palliative care. *Palliat Med* 1999; 13:375-384
27. Cowcher K, Hanks GW. Long-term management of respiratory symptoms in advanced cancer. *J Pain Symptom Manage* 1990; 5:320-330
28. Le Grand SB, Walsh D. Palliative management of dyspnea in advanced cancer. *Curr Opin Oncol* 1999; 11:250-257
29. Cozzolino A. Sintomi respiratori. In: *Amadori D, De Conno F (eds) Libro italiano di cure palliative. Poletto Editore* 2002
30. Baron G, Raposo G, Marin P. Sedation in clinical oncology. *Clin Transl Oncol* 2005; 7(7):295-301
31. Wildiers H, Menten J. Death rattle. Prevalence, prevention and treatment. *J Pain Symptom Manage* 2002; 23(4):310-317
32. The sound of death rattle II: how do relatives interpret the sound? *J Palliat Med* 2006; 20(3):177-181
33. Plonk WM, Arnold RM. Terminal Care: the last weeks of life. *J Palliat Med* 2005; 8(5):1040-1041

10.0 DIREZIONI FUTURE

10.1 Aspetti anatomo-patologici: evoluzione di un paradigma

Il ruolo dell'anatomia patologica è stato da sempre cruciale nella gestione clinica del paziente con carcinoma del polmone. Tradizionalmente, tale contributo viene identificato nel confezionamento della diagnosi anatomo-patologica, che vede nel referto istopatologico il momento culminante nel quale vengono riassunte tutte le informazioni essenziali alla gestione terapeutica del paziente.

Questo assunto è particolarmente vero, se si considera che la moderna terapia oncologica è basata sulla valutazione di fattori prognostici (eventi attesi come il tasso di recidiva e di mortalità) e di fattori predittivi (risposta della malattia ai diversi trattamenti terapeutici).

La corretta diagnosi di cancro, che può talvolta essere difficile considerando che l'Organizzazione Mondiale della Sanità ha identificato almeno 47 differenti categorie di cancro del polmone (1) (vedi cap. 3.1), è il presupposto per studi epidemiologici, molecolari, clinici e tassonomici, ma deve essere continuamente arricchita di nuovi contenuti che tengano conto del progredire delle nostre conoscenze, se si vuole che sia veramente utile per il paziente e non un mero e ripetitivo esercizio compilativo.

Ci si può chiedere, addirittura, se l'istopatologia tradizionale sia una sorgente imperfetta ed esaurita di informazione predittiva e prognostica e se la personalizzazione della terapia e l'identificazione di nuovi fattori predittivi, prognostici e diagnostici non siano invece appannaggio della moderna medicina molecolare. Pertanto, accanto alla tradizionale attività diagnostica sta emergendo una nuova figura di patologo molecolare, che dovrebbe correlare i profili geno-fenotipici dei tumori con i parametri clinico-patologici pertinenti, identificando con ciò bersagli adeguati da utilizzare per migliorare non solo l'aspetto diagnostico, ma soprattutto il trattamento dei pazienti. Sebbene spesso suddivisi in carcinomi a piccole e non a piccole cellule, i carcinomi del polmone rivelano un'inaspettata e complessa eterogeneità che rappresenta la prima difficoltà che il patologo si trova a dover spiegare (1). Questa eterogeneità è appena intravedibile con l'esame citologico (esame diagnostico di I livello, talora di *screening*) ed è solo parzialmente risolvibile con l'esame

istopatologico di piccoli frammenti biotici (ad esempio ottenuti in corso di broncoscopia) che spesso consentono solo una dicotomica distinzione tra carcinomi a piccole e non a piccole cellule (esame diagnostico di II livello). Solo dall'esame del pezzo operatorio emerge tutta quella completezza d'informazione che consente il corretto inquadramento diagnostico del paziente. Il referto anatomico-patologico deve pertanto contenere adeguate informazioni caratterizzanti l'istotipo tumorale (può essere utile l'esame immunoistochimico con l'uso di marcatori polmone-specifici in casi dubbi), la radicalità dell'escissione chirurgica (attraverso l'analisi dei margini di resezione) e lo stadio di malattia valutato mediante l'uso combinato dell'esame macroscopico e microscopico (possono essere utili colorazioni immunoistochimiche per svelare la presenza di micrometastasi nei linfonodi resecati assieme al pezzo operatorio).

L'uso di una terminologia per categorie diagnostiche ben codificate è un prerequisito essenziale per poter ottenere informazione prognostica e predittiva su base individuale utilizzando un'insieme di dati clinici, genetici ed istopatologici (1). La maggiore accuratezza diagnostica così conseguita ci regala una migliore comprensione della malattia da un lato ed una maggiore utilizzabilità clinica delle informazioni rese disponibili dall'altro.

Nell'ottica di tracciare le direzioni future e le sfide in tema di cancro del polmone possiamo identificare due momenti salienti nell'ambito di quel flusso biunivoco di informazioni che deve sussistere tra patologo da un lato e clinico (oncologo medico, chirurgo, radioterapista) dall'altro. In questo mutuo e fattivo scambio di informazioni è insito il concetto d'evoluzione di un paradigma, cioè di un modello d'interpretare ed appropiare il cancro del polmone che sta rapidamente e forse irreversibilmente cambiando.

In una prospettiva di prossimo futuro, è sicuramente di prima spettanza dell'anatomia patologica il migliore affinamento diagnostico/classificativo delle lesioni preneoplastiche/preinvasive (displasia squamosa, iperplasia adenomatosa atipica) e di alcune categorie di carcinomi iniziali, in particolare l'adenocarcinoma bronchioloalveolare (BAC) (2,3). Questo è particolarmente vero, se consideriamo che il miglioramento delle tecniche identificative della presenza di lesioni iniziali (broncoscopia a fluorescenza, tomografia assiale computerizzata o ad emissione di positroni), soprattutto in una logica di programmi d'anticipazione diagnostica o di vero e proprio *screening*, porterà necessariamente ad identificare

lesioni sempre più piccole e precoci, che dovranno essere caratterizzate al meglio per ottenere informazioni clinicamente rilevanti ai fini terapeutici o per studi di chemioprevenzione.

Individuare il potenziale d'evoluzione delle lesioni preneoplastiche/preinvasive verso neoplasie infiltranti (soprattutto per quanto riguarda la meno conosciuta delle due, l'iperplasia adenomatosa atipica vista come lesione preinvasiva o di adenocarcinoma iniziale/*in situ*, la cui rilevanza clinica e biologica in noduli resecati chirurgicamente è ancora indefinita), come pure migliorare la riproducibilità diagnostica intra- ed inter-osservatore sono senza dubbio obiettivi prioritari da raggiungere e consolidare in un prossimo futuro. Da una semplice interpretazione morfologica basata sull'architettura del tumore (adenocarcinoma acinare, solido, papillare, bronchioloalveolare) o sugli aspetti citologico-strutturali (adenocarcinoma mucinoso, a cellule ad anello con castone, a cellule chiare, adenocarcinoma fetale), si sta passando ad un'interpretazione per così dire più dinamica, che veda una concatenazione di eventi causali (adenocarcinoma misto) secondo un concetto di rilevanza prognostica e di pertinenza istogenetica. Sappiamo infatti che la maggior parte degli adenocarcinomi invasivi del polmone riconoscono un antecedente *in situ* rappresentato dal BAC (1,2), con un comportamento clinico che è intermedio tra i tumori puramente invasivi (tubulari, papillari e solidi) e quelli interamente preinvasivi (BAC) (1,4). Tale categoria di adenocarcinoma misto è prognosticamente eterogenea nella misura in cui è presente una variabile componente BAC *vis à vie* con quella invasiva, per cui gli sforzi si stanno concentrando nella definizione del concetto di microinvasione o di adenocarcinoma precoce (*early* adenocarcinoma) (5,6), in analogia con altri distretti dell'organismo in cui tale entità si è affermata (mammella, stomaco). Accanto a modelli descrittivi di adenocarcinoma iniziale (5), lo sforzo maggiore sta andando nella definizione di definire criteri oggettivi che consentano di definire il rischio individuale di progressione di malattia parametrato su categorie prognostiche conosciute, attraverso misurazioni "oggettive" del grado di infiltrazione stromale (6) o del diametro della fibrosi stromale centrale (7,8).

Il problema maggiore è stilare linee guida diagnostiche le più oggettive possibili per quantificare le dimensioni della cicatrice centrale; per distinguere il collasso alveolare (presente nei BAC puri) dalla reazione stromale (presente nei foci d'invasione degli adenocarcinomi misti); per accertare l'invasione vascolo-linfatica (marcatori degli endotelii linfatici e vascolari); per definire il numero minimo di inclusioni da analizzare

per singolo tumore (auspicabilmente tutta la lesione, per diametri fino a 3 cm) che può tuttavia, divenire un problema se parte del tumore viene criopreservato per studi genetici o molecolari; fino a predeterminare il numero ed il tipo delle sezioni da analizzare per singola inclusione. Cominciamo a capire attualmente che anche i rimanenti carcinomi non a piccole cellule sono neoplasie piuttosto eterogenee dal punto di vista clinico-patologico, talvolta esprimendosi con entità a prognosi particolarmente severa quand'anche in stadio iniziale di malattia (carcinomi sarcomatoidi, carcinoma basaloide, carcinoma neuroendocrino a grandi cellule), talaltra con entità a prognosi intrinsecamente favorevole con lunga aspettativa di vita (carcinomi squamosi ilari precoci).

Una migliore caratterizzazione biopatologica ed una maggiore attenzione a queste lesioni con particolare riguardo agli aspetti istogenetici (transizione epitelio-mesenchimale nei carcinomi sarcomatoidi) e diagnostico-patogenetici (carcinoma neuroendocrino a grandi cellule e carcinoma squamoso ilare precoce) rappresenteranno importanti obiettivi dell'anatomia patologica nel prossimo futuro. Attualmente, i criteri prognostici più rilevanti nel carcinoma del polmone continuano ad essere lo stadio patologico (9), ed alcuni parametri morfologici come l'istotipizzazione (1,2), il grado di differenziazione della neoplasia (10), l'invasione vascolare (11), la percentuale di componente BAC ed il diametro della cicatrice centrale negli adenocarcinomi, l'invasione pleurica e la presenza di versamento pleurico (1,2), mentre i fattori molecolari (seppure fondamentali per capire la cancerogenesi e la progressione neoplastica polmonare) non sono ancora del tutto operativi per prendere decisioni terapeutiche al di là di alcuni aspetti riguardanti la terapia recettoriale (ad esempio, le mutazioni di EGFR).

L'integrazione dei dati morfologici con i dati molecolari ottenuti da studi di proteomica, di espressione genica e di regolazione epigenetica (metilazione, microRNA), soprattutto se ottenuti da popolazioni cellulari pure, estratte con tecniche di microdissezione, da differenti parti di neoplasie di fatto eterogenee, può portare all'identificazione di famiglie di geni coinvolti nella differenziazione dei vari istotipi neoplastici, nella loro prognosi, nella risposta ai farmaci, arrivando fino a potenziali proposte di classificazione o di stadiazione biologica che saranno senza dubbio le sfide del prossimo futuro.

Altri campi di sviluppo delle nostre conoscenze sul cancro del polmone, ai quali il patologo può dare il suo contributo, sono lo studio dei

polimorfismi genetici (per l'identificazione di fattori individuali di suscettibilità alla malattia), la caratterizzazione delle cellule staminali neoplastiche (per creare modelli da utilizzare ai fini terapeutici ed alla comprensione della malattia) ed infine la messa a punto di innovativi sistemi di diagnosi precoce basati sull'uso di traccianti biologici rilasciati dalle cellule neoplastiche o dall'interazione tra ospite e tumore e riscontrabili nel sangue periferico (identificazione di acidi nucleici circolanti come DNA (12) od RNA (13) o di marcatori genetici tumore-associati (14)).

L'affermarsi di programmi d'anticipazione diagnostica, anche nel nostro Paese, porterà alla necessità di caratterizzare al meglio, sia dal punto di vista diagnostico che molecolare, le neoplasie in fase iniziale e di attuare protocolli di chemioprevenzione per cercare d'interrompere la progressione delle lesioni iniziali (secondo la teoria delle modificazioni sequenziali morfologiche e molecolari).

L'uso di sistemi di arricchimento cellulare basati sulla microdissezione LASER-guidata di frammenti bioptici o l'isolamento della frazione di cellule mononucleate dal sangue periferico andrà sempre di più affermandosi nell'ambito di protocolli di farmacogenomica, non solo per capire le basi molecolari d'azione di nuovi e vecchi farmaci, ma anche per massimizzare gli effetti terapeutici nel singolo paziente. Un'attività che dovrà essere potenziata nel prossimo futuro, costituendo un obiettivo prioritario della moderna anatomia patologica, è la messa a punto di banche di campioni tissutali criopreservati comprendenti il tumore primario e le sue eventuali metastasi, campioni tissutali normali (polmone, bronco, linfonodi), sangue periferico (plasma e componente cellulata) e secrezioni biologiche (espettorato). Questo tipo di attività, che già attualmente si svolge all'interno di alcuni laboratori di anatomia patologica, dovrà trovare nel prossimo futuro un ulteriore e deciso sviluppo, ma necessiterà di adeguati finanziamenti per coprire la complessa gestione di tali operazioni.

L'attività clinica influenza continuamente quella del patologo. La disponibilità di nuove tecniche di diagnosi clinica preoperatoria (tomografia ad emissione di positroni associata a tomografia assiale computerizzata, broncoscopia a fluorescenza, citologia agoaspirativa in corso di broncoscopia o transesofagea) porterà probabilmente ad una progressiva riduzione della necessità di biopsie linfonodali a scopo diagnostico maggiormente traumatiche (mediastinoscopia), se non nell'ambito della necessità di disporre di un'adeguata quantità

di cellule tumorale nell'ambito di protocolli di farmacogenomica o di studi di espressione genica.

Le tecniche di diagnosi precoce avranno un impatto nell'identificazione delle lesioni preneoplastiche obbligando il patologo ad adeguare le proprie categorie diagnostiche. L'attivazione di studi clinici controllati nei pazienti con cancro del polmone (ad esempio, utilizzando specifici inibitori di recettori di fattori di crescita associati o meno a chemioterapia) comporterà un coinvolgimento sempre più forte dell'anatomia patologica per le necessità di caratterizzazione immunohistochimica (assetto recettoriale) e molecolare (ricerca di mutazioni specifiche), da effettuarsi sui campioni tissutali.

Abbattere il tasso di mortalità da cancro del polmone e migliorare la qualità della vita dei pazienti saranno gli obiettivi prioritari del prossimo futuro, cui l'anatomia patologica potrà dare valido e fattivo contributo.

10.2 Caratterizzazione biomolecolare

Lo sviluppo, in questi ultimi anni, di nanotecnologie ad alta processività e la possibilità di correlare le alterazioni genomiche ed i profili genomici e proteomici dei tumori con numerosi parametri clinico-patologici, mediante innovativi metodi biostatistici, stanno fornendo nuovi ed importanti contributi per una più profonda comprensione del processo neoplastico.

I risultati finora ottenuti suggeriscono che l'impiego delle nuove nanotecnologie possa permettere di affrontare con successo complesse problematiche diagnostiche, aiutare a definire la prognosi dei pazienti e la responsività dei tumori ai trattamenti farmacologici.

In campo diagnostico, sin dai primi studi è emerso che l'analisi del profilo di espressione tumorale mediante cDNA *microarrays* poteva permettere di classificare le neoplasie polmonari, in termini molecolari. La suddivisione dei tumori in base ai profili di espressione non solo riproduce a grosse linee la classificazione morfologica, ma può permettere di affinarla consentendo la sottoclassificazione di istotipi in entità correlate con il grado di differenziazione e l'aggressività tumorale (15-17). Più recentemente, è stato dimostrato che mediante cDNA *microarrays* è possibile distinguere profili di espressione appartenenti a neoplasie istologicamente simili sviluppatasi in organi diversi come ad esempio, i carcinomi squamocellulari polmonari e i carcinomi squamocellulari insorti primariamente nel tratto

testa-collo (18). Ciò potrebbe risultare utile per distinguere le neoplasie polmonari primitive da quelle metastatiche.

Anche l'ibridazione genomica comparata usando *microarrays* di cromosomi artificiali batterici potrebbe fornire utili informazioni per un più accurato inquadramento diagnostico del carcinoma polmonare e la diagnosi differenziale tra forme primitive e secondarie.

Per quanto concerne la valutazione prognostica, vari studi condotti con tecniche basate sui cDNA *microarrays* hanno permesso di identificare profili di espressione genica significativamente correlati con la prognosi, sia nell'ambito dei tumori polmonari in senso lato, sia, con dati più consistenti, nel contesto degli adenocarcinomi (15,17,19). A proposito di questo particolare istotipo, i risultati di vari studi indipendenti indicano che con analisi *microarray* è possibile identificare sottoclassi di adenocarcinoma caratterizzate da specifici profili di espressione genica con diverso significato biologico e prognostico. In particolare, è stata identificata una classe di adenocarcinomi, con profili di espressione genica neuroendocrina, associata statisticamente a una prognosi sfavorevole. Inoltre sono stati ottenuti degli indici di rischio, basati sui livelli di espressione di *clusters* genici, validati poi su casistiche indipendenti (20,21). Anche analisi genomiche basate su ibridazioni comparate (CGH, *comparative genomic hybridization*) e proteomiche effettuate tramite elettroforesi quantitativa bidimensionale su gel di poliacrilamide e spettrometria di massa hanno evidenziato associazioni tra alterazioni geniche o proteiche e l'evoluzione della patologia neoplastica polmonare (22-24). L'associazione di tecniche genomiche e proteomiche ad alta processività per lo studio dei profili di espressione potrebbe in un prossimo futuro risultare particolarmente efficace. Risultati pubblicati molto recentemente suggeriscono che anche l'analisi dei microRNA, piccole molecole con funzione regolatoria dell'espressione genica, possa essere particolarmente utile per la caratterizzazione delle neoplasie polmonari e per orientare in senso prognostico. Infatti, un'analisi effettuata usando *microarrays* di microRNA ha dimostrato particolari profili di espressione in grado di discriminare tra tessuto polmonare normale e neoplastico e di selezionare pazienti con adenocarcinoma polmonare in stadio precoce destinati a ripresa di malattia (25). La possibilità di esaminare quantitativamente l'espressione dei microRNA mediante *real-time* RT-PCR potrebbe permettere una selezione rapida ed accurata di questi pazienti.

Alcune osservazioni suggeriscono che le nuove tecnologie ad alta processività possano risultare utili anche per predire la risposta al trattamento farmacologico. Un'analisi dell'espressione genica mediante cDNA *microarrays* in pazienti con carcinoma polmonare sottoposti a chemioterapia classica a base di platino ha messo in evidenza un ristretto numero di geni, la cui espressione si associava significativamente con la risposta dei pazienti al trattamento. Inoltre, sono stati evidenziati fattori molecolari di resistenza più frequentemente presenti nei pazienti con NSCLC rispetto ai pazienti con microcitoma (26). Più recentemente, sono state condotte analisi del profilo di espressione genica in relazione ad alterazioni genomiche associate alla risposta ad inibitori delle tirosino-chinasi, quali le mutazioni di EGFR e K-ras e sono stati identificati *clusters* di proteine iperesprese in presenza di mutazioni di EGFR, associate a forme tumorali responsive (27).

Analisi comparative dei risultati ottenuti in questi studi molecolari ad alta processività hanno talora, mostrato bassi livelli di concordanza (28-30). Queste divergenze nei risultati possono essere dovute in parte ad approcci metodologici diversi, in parte a una serie di problemi tecnici insiti nella nuove tecnologie utilizzate. Infatti, l'elevata processività delle metodiche, i numerosi parametri coinvolti e le molteplici fasi suscettibili di errore possono inficiare la riproducibilità delle analisi. Pertanto, i risultati finora prodotti debbono essere considerati molto promettenti, ma preliminari. Nei prossimi anni, i numerosi dati disponibili dovranno essere validati in studi prospettici su ampie casistiche.

10.3 Diagnostica per immagine

La Tomografia Computerizzata (TC) si è imposta quale indagine d'elezione per la diagnosi precoce delle neoplasie polmonari (31). La tecnica TC ha conosciuto in questi ultimi anni un'evoluzione culminata con l'applicazione clinica della tecnologia spirale multistrato, che ha reso possibile l'acquisizione di più strati nel corso della medesima rotazione del sistema tubo-detettori, amplificando sostanzialmente il numero d'immagini prodotte per unità di tempo.

I vantaggi clinici sono risultati notevoli in ogni tipo di indagine. La riduzione dei tempi d'acquisizione ha migliorato il livello qualitativo degli esami, minimizzando o annullando nella gran parte dei casi

gli artefatti da movimento, permettendo l'impiego routinario di strati di spessore più sottile, con conseguente maggiore risoluzione spaziale. Le macchine TC d'ultima generazione sono in grado di esaminare l'intero distretto toracico con strati di spessore sub millimetrici in tempi inferiori a 5 secondi ed elaborare in tempo reale immagini multiplanari, ovverosia in tutti i piani dello spazio, con elevata qualità ed accuratezza anatomica (32).

L'introduzione di questa tipologia di apparecchiature ha sensibilmente incrementato la capacità d'identificazione dei noduli polmonari (33) e potenzialmente ha ampliato la possibilità di riconoscere lesioni neoplastiche polmonari in stadi più precoci. Tuttavia, proprio il grande numero di dati prodotti ha creato paradossalmente nuove problematiche ed in particolare, è divenuta critica l'analisi interpretativa da parte del medico radiologo, che si trova a valutare un numero di immagini che è progressivamente cresciuto e che oggi si può assumere essere non inferiore a 600-700 per singola indagine.

Anche queste considerazioni spiegano l'interesse suscitato dall'introduzione pre-clinica di alcuni sistemi computerizzati di analisi delle immagini, denominati CAD (*Computer Aided Detection*) (34). Questa tecnologia ha già conosciuto varie applicazioni, anche in altri settori della diagnostica per immagini ed in particolare quello mammografico.

Il riconoscimento automatico dei noduli polmonari con TC è certamente uno dei campi di applicazione al momento più indagati. I processi previsti dai *software* dei sistemi CAD prevedono, in realtà, non solo la localizzazione e l'identificazione automatica del nodulo polmonare, ma anche la sua estrapolazione automatica dal *background* del parenchima polmonare (processo denominato "segmentazione") ed una analisi morfologica, densitometrica e volumetrica.

In modo significativo la lettera "D" dell'acronimo CAD viene attribuita da alcuni autori a *diagnosis* piuttosto che semplicemente a *detection*, volendo enfatizzare che questi *software* abbiano raggiunto un grado di maturità più consistente di un semplice "suggeritore" di noduli (34). Lo scopo non è certo quello di demandare una diagnosi alla macchina, ma quello di elaborare uno strumento tecnologico di supporto finalizzato a migliorare la qualità diagnostica ed a minimizzare gli errori dell'interpretazione umana. Ulteriori obiettivi primari sono costituiti dalla possibile riduzione del ricorso a procedure diagnostiche invasive e dalla formulazione di una diagnosi più precoce con conseguente miglioramento della prognosi.

Due sono i settori che sono stati maggiormente sviluppati dai sistemi CAD applicati alla TC toracica: il riconoscimento automatico e la volumetria tridimensionale dei noduli.

Riconoscimento automatico dei noduli

La visualizzazione di noduli polmonari è in genere relativamente semplice con la TC, grazie all'elevata differenza di contrasto intrinseca dei noduli rispetto al parenchima circostante. Ciò nonostante, una frazione non trascurabile di noduli vengono misconosciuti dai radiologi, per varie motivazioni (35). Il CAD provvede a posizionare un *marker* (tipicamente un circolo colorato) che richiama l'attenzione di chi esamina le immagini ("suggeritore") in corrispondenza di una presunta lesione polmonare.

Nel valutare quanto siano accurati i sistemi CAD nell'identificazione dei noduli polmonari possono essere opportune alcune precisazioni preliminari. In questo contesto devono essere considerati "veri positivi" anche i noduli polmonari benigni, anche calcifici, identificati dal CAD, che nella comune terminologia medica possono essere interpretati come "falsi positivi", in quanto non hanno alcuna rilevanza clinica e non richiedono provvedimenti terapeutici. Vengono considerati al contrario "falsi positivi" del CAD le pseudo lesioni polmonari, indotte ad esempio da aree fibrotiche, ispessimenti bronchiali ed artefatti di vario tipo. Sebbene il numero di "falsi positivi" possa essere anche particolarmente consistente, da 4 a 30 per esame, non costituisce un reale problema clinico. Il giudizio interpretativo finale è comunque affidato all'uomo ed in genere questo tipo di "errori" del CAD non crea difficoltà di valutazione. Piuttosto i "falsi positivi" possono ridimensionare gli eventuali benefici del CAD nel ridurre i tempi complessivi di lettura dell'esame ed introdurre un ulteriore elemento di fatica per il radiologo.

L'elemento principale per giudicare l'accuratezza del CAD è costituito al contrario dal numero di "falsi negativi". I sistemi CAD sono in genere calibrati per ridurre al minimo i "falsi negativi" a discapito di un numero più o meno consistente di "falsi positivi" ed in questa logica il parametro di specificità non è di fatto valutabile. La sensibilità del CAD è strettamente correlata ai parametri tecnici di acquisizione dei dati TC: i risultati riportati in letteratura relativi alle prime esperienze con immagini TC di spessori di strato convenzionali (5-10 mm) erano molto deludenti. Lo spessore di strato ha rilievo in quanto gli algoritmi del CAD lavorano prevalentemente su modelli geometrici tridimensionali, che migliorano la loro efficienza con immagini a maggiore risoluzione spaziale.

Studi recenti realizzati con studi a strato sottile (1 mm) riferiscono di valori medi di sensibilità non inferiori al 90% (36). Le prime esperienze cliniche sembrano indicare che l'impiego clinico più appropriato del CAD sia costituito da un suo utilizzo come "secondo lettore". In questa configurazione il CAD ha dimostrato di migliorare costantemente le *performance* dei radiologi nell'identificazione dei noduli polmonari. Inoltre, utilizzato sempre come secondo lettore ha dimostrato di garantire anche una *performance* superiore alla doppia lettura umana, probabilmente in quanto svolge un ruolo complementare (37). L'efficienza del CAD non è influenzata dai protocolli TC *low dose*, tipicamente utilizzati nei programmi di *screening* (36). Il limite principale attuale sembra essere costituito dalla individuazione dei noduli non solidi (*ground glass*), potenzialmente neoplastici e che per le ridotte differenze densitometriche con il parenchima circostante sono più difficilmente individuabili dai sistemi automatici di rilevazione. Sono comunque in fase di valutazione clinica *software* con nuovi algoritmi finalizzati alla individuazione di questo tipo di lesioni.

Volumetria tridimensionale automatica dei noduli

La valutazione del parametro "crescita" di un nodulo polmonare è frequentemente una indicazione di importanza essenziale di un esame TC del torace. Con l'eccezione di alcuni noduli completamente calcifici e/o contenenti materiale adiposo (tipico dell'amartoma), la gran parte dei noduli polmonari identificati in modo incidentale o nel corso dei programmi di *screening* devono essere considerati indeterminati sulla scorta della sola indagine TC e quindi potenzialmente maligni. Questo apre uno scenario clinico problematico per noduli di dimensioni comprese tra i 5 e i 10 mm, dove risulta difficile o impossibile una ulteriore caratterizzazione con la Tomografia Computerizzata ad emissione di positroni (PET) e/o con l'agobiopsia.

La tradizionale comparazione bidimensionale manuale dei diametri principali valutati sui piani di scansione assiale presenta molti limiti ed in particolare, la crescita di lieve entità di alcuni noduli polmonari maligni può essere in questo modo misconosciuta. La variabilità delle misurazioni manuali, anche con *monitor* ad alta risoluzione e con calibro elettronico, dello stesso lettore in misurazioni seriate nel tempo o tra due lettori differenti può essere superiore a 15 mm (38). La volumetria tridimensionale (3D) ha una migliore sensibilità nel valutare la crescita per una semplice considerazione di tipo geometrico: il raddoppiamento di un nodulo polmonare assimilato

ad una sfera avviene a fronte di un incremento del diametro principale di “solo” il 26% (1.3 mm per un nodulo con un diametro di 5 mm). Inoltre, deve essere considerata la crescita asimmetrica del nodulo (39), difficilmente percepibile esaminando solo le immagini assiali. La delimitazione manuale dei margini del nodulo utilizzata nelle prime esperienze di ricostruzioni 3D appare inevitabilmente operatore indipendente e poco ripetibile: i sistemi CAD più recenti sono in grado di effettuare una “estrapolazione” automatica del nodulo polmonare mediante una segmentazione automatica. L’eventuale mancata individuazione di un nodulo da parte del CAD non costituisce un limite, in quanto è possibile aggiungere manualmente una lesione non identificata ed effettuare comunque, la segmentazione automatica del nodulo. La segmentazione è realizzata attraverso algoritmi complessi e la demarcazione con le strutture vascolari o ad esempio, con la parete toracica può avvenire indubbiamente in modo arbitrario, ma non ambiguo così da offrire un’elevata ripetibilità del processo (40) e garantire una oggettiva comparazione tra due indagini differenti. In una recente esperienza clinica sono state confrontate le volumetrie di 54 noduli in due indagini TC seriate (41). La segmentazione è stata efficace nel 96% dei noduli esaminati: per quanto riguarda la volumetria non si è osservata alcuna variazione nel 67% dei casi e nei restanti 33% dei casi è risultata essere limitata ad un valore medio del 2.26%. La valutazione dell’evoluzione nel tempo di una lesione polmonare è richiesta non solo al momento della diagnosi del nodulo polmonare, ma anche per il monitoraggio di vari trattamenti oncologici. L’integrazione con sistemi in grado di confrontare automaticamente due studi differenti e di fornire automaticamente la percentuale di variazione dimensionale è ancora in corso di valutazione e potrebbe definitivamente aprire il campo ad un impiego clinico routinario dei sistemi CAD.

10.4 Nuove strategie terapeutiche

Il tumore del polmone rappresenta nel mondo la prima causa di morte per cancro e negli anni, nonostante un esteso programma di ricerche cliniche e di base, solo modesti progressi sono stati ottenuti nei risultati terapeutici. Infatti la probabilità di sopravvivenza a cinque anni resta inferiore al 15% nella casistica complessiva che comprende quindi anche gli stadi iniziali, chirurgicamente reseccabili, in maniera apparentemente radicale (42). Ciò è dovuto alla natura sistemica della malattia sin

dal suo esordio, nella maggior parte dei casi, che comporta una disseminazione a distanza ed una rilevante aggressività biologica.

Tuttora il trattamento di scelta della malattia avanzata consiste nella chemioterapia sistemica con regimi basati sul platino in combinazione con uno dei farmaci di ultima generazione attivi nel tumore del polmone come gemcitabina o taxani o vinorelbina, regimi somministrati per un numero limitato di tre o quattro cicli e quasi esclusivamente indicati in ammalati in buone condizioni generali e privi di comorbidità internistiche di rilievo (43).

Nonostante gli incoraggianti risultati ottenuti con la chemioterapia neoadiuvante ed adiuvante ed alcuni progressi riscontrati nel trattamento delle lesioni localmente avanzate ed avanzate, la prognosi dei pazienti affetti da tumori del polmone non a piccole cellule deve essere ancora considerata insoddisfacente. Per questa ragione e per le recenti acquisizioni sulla biologia delle cellule tumorali e sulle cascate metaboliche che supportano l'oncogenesi, la metastatizzazione e la progressione neoplastica, si sono intensificati l'impegno sia di ricerca preclinica che clinica per individuare nuove molecole terapeutiche a specifico bersaglio tumorale da utilizzare nel trattamento del NSCLC.

Lo studio dell'attivazione e traduzione dei segnali che regolano le funzioni vitali di una cellula è un elemento fondamentale anche per la comprensione dei meccanismi biomolecolari che caratterizzano la cellula tumorale. Oggi conosciamo il ruolo che molti oncogeni svolgono nella trasformazione e nel metabolismo della cellula tumorale e abbiamo compreso come l'attivazione costitutiva di vie metaboliche, che vanno da recettori cellulari a fattori trascrizionali nucleari e molecole effettrici, possano essere responsabili sia della trasformazione tumorale che condizionare le caratteristiche vitali che la cellula cancerosa acquisisce. Queste conoscenze hanno portato allo sviluppo di nuove strategie terapeutiche che, contrariamente ai chemioterapici convenzionali, mirano specificatamente a bloccare le vie di trasmissione dei segnali metabolici delle cellule tumorali.

Inibitori Tirosin-chinasici

Lo sviluppo di nuovi farmaci antitumorali con specifico bersaglio biomolecolare è stato focalizzato prevalentemente su molecole capaci di riconoscere ed interagire specificatamente con i processi metabolici di crescita e sopravvivenza delle cellule tumorali. In particolare, le tirosin-chinasi (TK), i loro ligandi ed i segnali biometabolici che esse generano sono apparsi come elemento centrale nelle cellule tumorali.

L'*Epidermal Growth Factor Receptor* (EGFR), proteina di membrana di 170 KDa codificata da 28 esoni sul cromosoma 7p12, è un membro della famiglia TK ed appartiene ad una sottofamiglia di quattro recettori strettamente correlati tra loro: EGFR o HER1 HER2, HER3 ed HER4. E' uno dei più importanti bersagli sul quale si sono concentrati gli sforzi terapeutici di nuova generazione. L'iper-espressione di EGFR è stata osservata nel 40-80% dei NSCLC, principalmente nei sottotipi istologici squamoso e bronchiolo-alveolare (44).

Nel NSCLC si è evidenziato che alcune mutazioni somatiche, nel dominio tirosin-chinasico del gene EGFR, sono importanti nel predire la sensibilità agli inibitori tirosin-chinasici (TKIs), anche se le mutazioni assumono grande importanza quando riscontrate in pazienti con adenocarcinoma, non fumatori, asiatici e di sesso femminile. Si è poi evidenziato che oltre alle mutazioni di EGFR, assume grande importanza nel predire la risposta agli TKIs, anche l'amplificazione di EGFR, HER2, HER3, KRAS e BRAF. Recentemente si è individuata anche una mutazione di EGFR associata alla resistenza ai TKIs (45).

Fino ad ora per inibire la cascata biomolecolare che deriva dalla attivazione degli EGFR, sono state percorse due strade. La prima prevede l'utilizzo di anticorpi monoclonali (es. cetuximab) contro il recettore mentre la seconda si prefigge di impedire la risposta metabolica tirosin-chinasica che si innesca dopo l'attivazione del recettore utilizzando piccole molecole (es. gefitinib, erlotinib). L'attività clinica di queste nuove molecole nel trattamento del NSCLC è stata valutata sia a livello preclinico che clinico (46), sia singolarmente sia in combinazione con chemioterapici convenzionali, radioterapia (47) o con altre molecole bersaglio-specifiche. Quest'ultima area di studio è di estrema attualità, anche se i risultati contraddittori che scaturiscono dagli studi preclinici e clinici indicano la necessità di procedere con estrema cautela (48,49).

Negli studi di fase II, in pazienti con NSCLC non selezionati e pretrattati od in progressione dopo una o due linee di chemioterapia, gefitinib ed erlotinib hanno prodotto una risposta clinica nel 10-20% dei casi con un miglioramento clinico ed un arresto della progressione di malattia nel 30-40% dei casi (50,51).

Più recentemente in due grandi studi randomizzati di fase III, in cui venivano confrontati erlotinib e gefitinib in seconda e terza linea di trattamento con la terapia di supporto, un vantaggio significativo in sopravvivenza è stato documentato in favore di erlotinib (52,53).

In quattro studi prospettici di fase III in pazienti con NSCLC avanzato non selezionati non è stato documentato alcun vantaggio, dall'aggiunta di erlotinib o gefitinib alla chemioterapia sistemica in prima linea basata sul platino, rispetto alla sola chemioterapia (54-57).

Un'ampia analisi retrospettiva di questi studi e di altre consistenti esperienze di fase II ha consentito di definire i determinanti clinici e molecolari dell'attività degli inibitori tirosin-chinasi, introducendo criteri utili alla selezione dei pazienti suscettibili di un importante beneficio clinico da questi farmaci. La condizione di non fumatore, il sesso femminile, la diagnosi di adenocarcinoma e l'origine etnica asiatica, sono le variabili cliniche più legate al beneficio clinico di erlotinib e gefitinib all'analisi multivariata (58).

Le caratteristiche biologiche e molecolari, che stanno alla base della selezione dei pazienti potenzialmente responsivi agli inibitori di tirosin-chinasi, sono state studiate anch'esse retrospettivamente in molti studi di fase II e III, dimostrando come le mutazioni nel dominio tirosin-chinasico di EGFR (59,60), ma soprattutto l'amplificazione del gene EGFR, con aumento del numero di copie del gene dimostrato con FISH (*fluorescence in situ hybridization*), e l'iperespressione in immunohistochimica di EGFR, si associano ad una maggiore attività e miglior sopravvivenza con gli inibitori di tirosin-chinasi (61,62).

E' quindi possibile oggi identificare i pazienti da trattare con inibitori di tirosin-chinasi sulla base delle caratteristiche cliniche e molecolari, basandosi soprattutto sull'espressione in immunohistochimica e sulla amplificazione genica con FISH di EGFR, metodiche alla portata di ogni laboratorio di patologia.

La terapia con inibitori di tirosin-chinasi in pazienti positivi alla FISH per amplificazione EGFR aumenta la probabilità di risposta sino al 50% e potrebbe costituire un'alternativa alla chemioterapia in 1^a linea di trattamento.

Inibitori Aromatasi

Numerosi studi hanno evidenziato che gli estrogeni contribuiscono anche alla differenziazione del normale tessuto polmonare e stimolano la crescita e progressione del tumore che insorge in questa sede. L'azione estrogenica si esplica attraverso la mediazione dei recettori estrogenici (ER) documentata dalla presenza di trascritti ER, specialmente quelli per gli ER β nella maggioranza dei NSCLC e che la produzione locale di estrogeno si realizza attraverso l'azione della aromatasi (63,64).

Inoltre, come avviene per la mammella, il complesso enzimatico citocromo P450 media la sintesi degli estrogeni nel tessuto polmonare e la produzione locale di estrogeni può, sia nella donna che nell'uomo, agire sulla crescita dei tumori polmonari che esprimono ER (64).

L'inibizione del metabolismo dell'aromatasi può rappresentare quindi un importante strumento di controllo nella produzione dell'estrogeno e, di conseguenza, di riduzione della spinta proliferativa anche nel NSCLC. Risultati recenti ottenuti in studi *in vitro*, su linee cellulari di tumore polmonare, ed *in vivo*, xenotrapianti, confermano precedenti segnalazioni della letteratura e suggeriscono che trattamenti mirati ad interferire con la cascata metabolica degli estrogeni sono in grado di produrre effetti antiblastici nelle linee cellulari utilizzate (65,66).

Studi *in vitro* confermano infatti che l'utilizzo di inibitori dell'aromatasi, quali l'anastrozolo, è capace di ridurre significativamente la crescita di colture cellulari di NSCLC (63).

L'argomento continua ad essere di estremo interesse anche per la interazione tra ER, EGFR, VEGFR, che apre prospettive terapeutiche di trattamenti bersaglio specifici combinati.

Anti-angiogenesi

La formazione di nuovi vasi sanguigni, neovascolarizzazione od angiogenesi, è un processo biologico fondamentale per la crescita e l'invasività e metastatizzazione dei tumori primitivi.

I tumori solidi, per crescere al di sopra dei 2-3 mm, devono indurre la produzione di uno stroma vascolare. Questo è reso possibile attraverso l'attivazione del processo di angiogenesi che è regolato da vari fattori, tra cui fattori di crescita e stimoli esterni. L'estrema criticità del ruolo biologico svolto dalla neovascolarizzazione nella crescita e diffusione del tumore, ha portato ad individuare questo processo come un importante bersaglio per terapie antiblastiche specificamente capaci di riconoscere i meccanismi centrali della sua fisiologia.

Tali terapie vedono come bersaglio elettivo la famiglia dei fattori di crescita vasculo-endoteliale (67). Il *Vascular Endothelial Growth Factor* (VEGF), secreto dal tumore, stimola la crescita delle cellule endoteliali ed aumenta la permeabilità microvascolare. L'aumentata permeabilità vascolare porta alla fuoriuscita dai vasi di proteine plasmatiche che alterano la matrice extracellulare e favoriscono la costruzione di nuovi vasi.

EGFR e VEGF possiedono cascate metaboliche "downstream" comuni con un effetto finale, diretto ed indiretto, sul tumore ed uno stretto

“cross-talk” (68). Ne consegue l'estremo interesse di un trattamento combinato che tenga conto contemporaneamente di questi due bersagli.

Sul versante clinico, uno studio prospettico nordamericano randomizzato ha dimostrato un vantaggio significativo sulla sopravvivenza con l'aggiunta dell'anticorpo monoclonale umanizzato bevacizumab, diretto contro il VEGF, alla chemioterapia con carboplatino e taxolo in pazienti trattati in prima linea con diagnosi di non microcitoma avanzato (69), escludendo l'istologia epidermoidale per l'elevato rischio di emorragia. Questo risultato di grande importanza poiché il primo ottenuto dalla associazione di un molecola biologica a bersaglio molecolare con farmaci citotossici, è in corso di conferma in un ampio studio prospettico europeo, con un disegno identico ma con la combinazione cisplatino gemcitabina ± bevacizumab. Questo studio in pazienti con NSCLC in fase avanzata si è concluso nel luglio 2006, con l'arruolamento di oltre 1.500 casi.

E' iniziato negli Stati Uniti uno studio prospettico di fase III per valutare l'efficacia della terapia adiuvante con bevacizumab in associazione a carboplatino e paclitaxel, rispetto alla sola chemioterapia, in pazienti con tumori del polmone NSCLC agli stadi II e IIIA radicalmente operati.

Anti-proteasoma

Il proteasoma è un complesso multicatalitico proteinasico, responsabile della degradazione della maggioranza (oltre l'80%) delle proteine intracellulari cruciali nella regolazione del ciclo cellulare (regolando in parte le cicline) e del processo apoptotico (attraverso la sua azione sulle caspasi, su BCL2, p53, MDM2 e fattori nucleari come l'NF-kB).

Il fatto che il proteasoma sia così cruciale per il corretto funzionamento di molti processi vitali per la cellula ha costituito e costituisce un limite per assicurare un indice terapeutico accettabile al suo utilizzo come bersaglio terapeutico in oncologia, ma l'osservazione che molte cellule tumorali, attivamente proliferanti, sono più sensibili al blocco dell'attività proteasomica delle cellule normali ha aperto incoraggianti prospettive e portato allo sviluppo di numerose molecole con azione inibitoria su questo complesso.

Fra gli inibitori del proteasoma, il bortezomib è quello più studiato e nel 2003 la FDA (*Food and Drug Administration*) americana ne ha approvato l'utilizzo per pazienti affetti da mieloma multiplo recidivati dopo almeno due precedenti linee di trattamento.

Studi preclinici hanno documentato l'attività del bortezomib anche su linee cellulari di NSCLC sia esprimenti p53 *wild type*, che mutata e p53

nulla (70). E' stata inoltre osservata la capacità del bortezomib di bloccare il ciclo cellulare nella fase G₂-M in modo concentrazione e tempo dipendente, senza alcuna interferenza sulla polimerizzazione o depolimerizzazione dei microtubuli. Il bortezomib si è inoltre dimostrato capace di attivare le cicline A e B, p21^{cip/waf-1} e la caspasi-3 (71).

Anche su linee cellulari di carcinoma squamoso del polmone si è documentata l'attività del bortezomib che si associa all'inibizione di NF-κB e ad attivazione delle caspasi (72).

Poiché sia la chemio- che la radioresistenza intrinseca o acquisita sono i fattori fortemente limitanti l'efficacia delle attuali strategie terapeutiche, e alla luce dei meccanismi metabolici mediati dagli antiproteasomici, appare molto interessante poter verificare se l'utilizzo di inibitori del proteasoma possa risultare efficace in combinazione con chemioterapici convenzionali e/o radioterapia.

Inibitori COX-2

Una iper-espressione della Ciclo-ossigenasi-2 (COX-2) è presente in molte neoplasie incluso il NSCLC (73,74) ed elevati livelli di prostaglandina E2 tumore associato (PGE2), il più importante metabolita di COX-2, risultano essere coinvolti nella angiogenesi, crescita ed invasività tumorale, apoptosi e resistenza o soppressione della immunità anti-tumorale. Studi preclinici condotti su modelli animali hanno documentato la riduzione della massa tumorale in animali trattati con inibitori di COX-2, sia singolarmente che in combinazione con chemioterapici convenzionali. Sulla base di queste osservazioni sono in corso diversi studi clinici, in pazienti con NSCLC in stadio avanzato, con l'obiettivo di valutare l'attività di inibitori di COX-2 in associazione con chemio- o radioterapia o con altre molecole bersaglio-specifiche quali gli inibitori tirosin-chinasici (75-77).

E' ancora controversa l'esistenza di un *cross-talk* fra le cascate metaboliche di EGFR e COX-2 relative alla genesi del NSCLC (78-80), ma la possibilità di trattamenti combinati che prevedano l'utilizzo di inibitori delle due cascate metaboliche appaiono attualmente di estremo interesse.

Nell'immediato futuro si prevede la valutazione, in studi di fase III, dell'efficacia della combinazione della chemioterapia con una serie di nuove molecole a bersagli multipli, capaci cioè di agire sui recettori di EGFR in più punti delle vie di traduzione del segnale proliferativo ed al tempo stesso sui recettori di VEGF, come sorafenib e sunitinib.

Queste molecole hanno il vantaggio di poter essere somministrate per via orale ed hanno mostrato un profilo di tollerabilità assai favorevole, in studi di fase II.

Uno studio di fase II presentato nel 2004 all'ASCO ha dimostrato come la combinazione di erlotinib e bevacizumab in pazienti in progressione dopo chemioterapia possa migliorare il tasso di risposte terapeutiche portandole oltre il 20% ed influire positivamente sulla sopravvivenza mediana e a lungo termine in pazienti non selezionati per l'espressione od amplificazione di EGFR (81).

Le nuove molecole a bersaglio specifico hanno quindi dimostrato di poter influire positivamente sulla storia naturale del NSCLC in combinazione o in sequenza alla chemioterapia convenzionale.

Una selezione dei pazienti, in base all'espressione del bersaglio e la combinazione di farmaci con diversi meccanismi d'azione, è in questo momento in fase di attiva sperimentazione, così come il loro impiego negli stadi iniziali di malattia, dopo la miglior terapia locoregionale in terapia adiuvante.

In conclusione, il NSCLC è una neoplasia, come altre, geneticamente eterogenea, supportata da diverse mutazioni ed è improbabile che una singola via metabolica sia in grado di guidarne in modo autonomo e completo il comportamento oncogenico. Questa osservazione concorda perfettamente con il fatto che, ad eccezione di qualche raro tumore nel quale la crescita può dipendere da un singolo fattore, generalmente si osserva una limitata attività antitumorale quando si affida il trattamento ad una singola molecola bersaglio specifico.

Probabilmente, lo sviluppo futuro del trattamento del tumore in generale dovrà approfondire i risultati ottenibili attraverso una più efficiente combinazione di chemioterapici convenzionali e molecole capaci di interferire con molteplici cascate metaboliche generate dal genoma delle cellule tumorali. Per questa finalità gli studi preclinici condotti con l'utilizzo di linee cellulari stabilizzate e primarie caratterizzate da specifici bersagli biomolecolari, in grado di riprodurre il profilo dei tumori clinici, possono rappresentare un utile strumento sperimentale per indagare l'attività di combinazioni disegnate per contrastare i meccanismi biomolecolari propri delle cellule tumorali.

Bibliografia

1. Travis WD, Brambilla E, Muller-Hermelink HK, Harris CC. Tumors of the lung, pleura, thymus and heart. *IARC Press, Lyon 2004; p.344*
2. Travis WD, Garg K, Franklin WA, Wistuba II, Sabloff B, Noguchi M, Kakinuma R, Zakowski M, Ginsberg M, Padera R, Jacobson F, Johnson BE, Hirsch F, Brambilla E, Flieder DB, Geisinger KR, Thunnissen F, Kerr K, Yankelevitz D, Franks TJ, Galvin JR, Henderson DW, Nicholson AG, Hasleton PS, Roggli V, Tsao MS, Capuzzo F, Vazquez M. Evolving concepts in the pathology and computed tomography imaging of lung adenocarcinoma and bronchioloalveolar carcinoma. *J Clin Oncol 2005; 23:3279-3287*
3. Nicholson AG, Perry LJ, Cury PM, Jackson P, McCormick CM, Corrin B, Wells AU. Reproducibility of the WHO/IASLC grading system for pre-invasive squamous lesions of the bronchus: a study of inter-observer and intra-observer variation. *Histopathology 2001; 38:202-208*
4. Noguchi M, Morikawa A, Kawasaki M, Matsuno Y, Yamada T, Hirohashi S, Kondo H, Shimosato Y. Small adenocarcinoma of the lung. Histologic characteristic and prognosis. *Cancer 1995; 75:2844-2852*
5. Sakurai H, Maeshima A, Watanabe S, Suzuki K, Tsuchiya R, Maeshima AM, Matsuno Y, Asamura H. Grade of stromal invasion in small adenocarcinoma of the lung: histopathological minimal invasion and prognosis. *Am J Surg Pathol 2004; 28:198-206*
6. Terasaki H, Niki T, Matsuno Y, Yamada T, Maeshima A, Asamura H, Hayabuchi N, Hirohashi S. Lung adenocarcinoma with mixed bronchioloalveolar and invasive components: clinicopathological features, subclassification by extent of invasive foci, and immunohistochemical characterization. *Am J Surg Pathol 2003; 27:937-951*
7. Yokose T, Suzuki K, Nagai K, Nishiwaki Y, Sasaki S, Ochiai A. Favorable and unfavorable morphological prognostic factors in peripheral adenocarcinoma of the lung 3 cm or less in diameter. *Lung Cancer 2000; 29:179-188*

8. Suzuki K, Yokose T, Yoshida J, Nishimura M, Takahashi K, Nagai K, Nishiwaki Y. Prognostic significant of the size of central fibrosis in peripheral adenocarcinoma of the lung. *Ann Thorac Surg* 2000; 69:893-897
9. D'Cunha J, Herndon JE 2nd, Herzan DL, Patterson GA, Kohman LJ, Harpole DH, Kernstine KH, Kern JA, Green MR, Maddaus MA, Kratzke RA. Poor correspondence between clinical and pathologic staging in stage I non-small cell lung cancer: results from CALGB 9761, a prospective trial. *Lung Cancer* 2005; 48:241-246
10. Sun Z, Aubry MC, Deschamps C, Marks RS, Okuno SH, Williams BA, Sugimura H, Pankratz VS, Yang P. Histologic grade is an independent prognostic factor for survival in non-small cell lung cancer: an analysis for 5018 hospital- and 712 population-based cases. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2006; 131:1014-1020
11. Takanami I. Lymphatic microvessel density using D2-40 is associated with nodal metastasis in non-small cell lung cancer. *Oncol Rep* 2006; 15:437-442
12. Sozzi G, Conte D, Leon M, Ciricione R, Roz L, Ratcliffe C, Roz E, Cirenei N, Bollomi M, Pelosi G, Pierotti MA, Pastorino U. Quantification of free circulating DNA as a diagnostic marker in lung cancer. *J Clin Oncol* 2003; 21:3902-3908
13. Pelosi G, Scianchi E, Dell'orto P, Veronesi G, Spaggiari L, Pasini F, Sozzi G, Brambilla E, Griso C, Viale G. Detecting cell-free circulating hTERT mRNA in the plasma may identify a subset of non-small cell lung cancer patients. *Virchows Arch* 2006; 448:7-15
14. Andriani F, Conte D, Mastrangelo T, Leon M, Ratcliffe C, Roz L, Pelosi G, Goldstraw P, Sozzi G, Pastorino U. Detecting lung cancer in plasma with the use of multiple genetic markers. *Int J Cancer* 2004; 108:91-96
15. Bhattacharjee A, Richards WG, Staunton J, Li C, Monti S, Vasa P, Ladd C, Beheshti J, Bueno R, Gillette M, Loda M, Weber G, Mark EJ, Lander ES, Wong W, Johnson BE, Golub TR, Sugarbaker DJ, Meyerson M. Classification of human lung carcinomas by mRNA expression profiling reveals distinct adenocarcinoma subclasses. *Proc Natl Acad Sci USA* 2001; 98(24):13790-13795

16. Bianchi F, Hu J, Pelosi G, Cirincione R, Ferguson M, Ratcliffe C, Di Fiore PP, Gatter K, Pezzella F, Pastorino U. Lung cancers detected by screening with spiral computed tomography have a malignant phenotype when analyzed by cDNA microarray. *Clin Cancer Res* 2004; 10(18 Pt 1):6023-6028
17. Xi L, Lyons-Weiler J, Coello MC, Huang X, Gooding WE, Luketich JD, Godfrey TE. Prediction of lymph node metastasis by analysis of gene expression profiles in primary lung adenocarcinomas. *Clin Cancer Res* 2005; 11(11):4128-4135
18. Talbot SG, Estilo C, Maghami E, Sarkaria IS, Pham DK, O-charoenrat P, Socci ND, Ngai I, Carlson D, Ghossein R, Viale A, Park BJ, Rusch VW, Singh B. Gene expression profiling allows distinction between primary and metastatic squamous cell carcinomas in the lung. *Cancer Res* 2005; 65(8):3063-3071
19. Inamura K, Fujiwara T, Hoshida Y, Isagawa T, Jones MH, Virtanen C, Shimane M, Satoh Y, Okumura S, Nakagawa K, Tsuchiya E, Ishikawa S, Aburatani H, Nomura H, Ishikawa Y. Two subclasses of lung squamous cell carcinoma with different gene expression profiles and prognosis identified by hierarchical clustering and non-negative matrix factorization. *Oncogene* 2005; 24(47):7105-7113
20. Blackhall FH, Wigle DA, Jurisica I, Pintilie M, Liu N, Darling G, Johnston MR, Keshavjee S, Waddell T, Winton T, Shepherd FA, Tsao MS. Validating the prognostic value of marker genes derived from a non-small cell lung cancer microarray study. *Lung Cancer* 2004; 46(2):197-204
21. Endoh H, Tomida S, Yatabe Y, Konishi H, Osada H, Tajima K, Kuwano H, Takahashi T, Mitsudomi T. Prognostic model of pulmonary adenocarcinoma by expression profiling of eight genes as determined by quantitative real-time reverse transcriptase polymerase chain reaction. *J Clin Oncol* 2004; 22(16):3209-3211
22. Shibata T, Uryu S, Kokubu A, Hosoda F, Ohki M, Sakiyama T, Matsuno Y, Tsuchiya R, Kanai Y, Kondo T, Imoto I, Inazawa J, Hirohashi S. Genetic classification of lung adenocarcinoma based on array-based comparative genomic hybridization analysis: its association with clinicopathologic features. *Clin Cancer Res* 2005; 11(17):6177-6185

23. Chen G, Gharib TG, Wang H, Huang CC, Kuick R, Thomas DG, Shedden KA, Misek DE, Taylor JM, Giordano TJ, Kardia SL, Iannettoni MD, Yee J, Hogg PJ, Orringer MB, Hanash SM, Beer DG. Protein profiles associated with survival in lung adenocarcinoma. *Proc Natl Acad Sci USA* 2003; 100(23):13537-13542. Epub 2003 Oct 22
24. Seike M, Kondo T, Fujii K, Okano T, Yamada T, Matsuno Y, Gemma A, Kudoh S, Hirohashi S. Proteomic signatures for histological types of lung cancer. *Proteomics* 2005; 5(11):2939-2948
25. Yanaihara N, Caplen N, Bowman E, Seike M, Kumamoto K, Yi M, Stephens RM, Okamoto A, Yokota J, Tanaka T, Calin GA, Liu CG, Croce CM, Harris CC. Unique microRNA molecular profiles in lung cancer diagnosis and prognosis. *Cancer Cell* 2006; 9(3):189-198
26. Oshita F, Ikehara M, Sekiyama A, Hamanaka N, Saito H, Yamada K, Noda K, Kameda Y, Miyagi Y. Genomic-wide cDNA microarray screening to correlate gene expression profile with chemoresistance in patients with advanced lung cancer. *J Exp Ther Oncol* 2004; 4(2):155-160
27. Takeuchi T, Tomida S, Yatabe Y, Kosaka T, Osada H, Yanagisawa K, Mitsudomi T, Takahashi T. Expression profile-defined classification of lung adenocarcinoma shows close relationship with underlying major genetic changes and clinicopathologic behaviors. *J Clin Oncol* 2006; 24(11):1679-1688. Epub 2006 Mar 20
28. Jiang H, Deng Y, Chen HS, Tao L, Sha Q, Chen J, Tsai CJ, Zhang S. Joint analysis of two microarray gene-expression data sets to select lung adenocarcinoma marker genes. *BMC Bioinformatics* 2004; 5:81
29. Yang P, Sun Z, Aubry MC, Kosari F, Bamlet W, Endo C, Molina JR, Vasmataz G. Study design considerations in clinical outcome research of lung cancer using microarray analysis. *Lung Cancer* 2004; 46(2):215-226
30. Parmigiani G, Garrett-Mayer ES, Anbazhagan R, Gabrielson E.A cross-study comparison of gene expression studies for the molecular classification of lung cancer. *Clin Cancer Res* 2004; 10(9):2922-2927
31. Henschke CI, McCauley DI, Yankelevitz DF, Naidich DP, McGuinness G, Miettinen OS et al. Early lung cancer action project: overall design and findings from baseline screening. *Lancet* 1999; 354:99-105

32. Prokop M, Galanski M. Spiral and multislice computer tomography of the body. *Stuttgart, Germany. Thieme Medical Publishers 2003*
33. Fischbach F, Knollmann F, Griesshaber V, Freund T, Akkol E, Felix R. Detection of pulmonary nodules by multislice computed tomography: improved detection rate with reduced slice thickness. *Eur Radiol 2003; 13:2378-2383*
34. MacMahon H. Improvement in detection of pulmonary nodules: digital image processing and computer aided diagnosis. *Radiographics 2000; 20:1169-1177*
35. Kaneko M, Eguchi K, Ohmatsu et al. Peripheral lung cancer: screening and detection with low-dose spiral CT versus radiography. *Radiology 1996; 201:798-802*
36. Wiemker R, Rogalla P, Blaffert T, Sifri D, Hay O, Shah E, Truyen T, Fleiter T. Aspects of computer-aided detection (CAD) and volumetry of pulmonary nodules using multislice CT. *The British Journal of Radiology 2005; 78:S46-S56*
37. Rubin G, Lyo J, Paik D, Chow L, Mindelzun, Schraedele-Desmond P, Zink S, Napel S. Pulmonary Nodules on Multi-Detector Row CT Scans: Performance Comparison of Radiologists and Computer-aided Detection. *Radiology 2005; 234:274-283*
38. Revel MP, Bissery A, Bienvenu M, Aycard L, Lefort C, Frija G. Are Two-dimensional CT Measurements of Small Noncalcified Pulmonary Nodules Reliable? *Radiology 2004; 231:453-458*
39. Yankelevitz DF, Reeves AP, Kostis WJ et al. Small pulmonary nodule: volumetrically determined growth rates based on CT evaluation. *Radiology 2000; 217:251-256*
40. Kostis W, Yankelevitz DF, Reeves AP, Fluture S, Henschke C. Small pulmonary nodules: reproducibility of three dimensional volumetric measurement and estimation of time to follow-up CT. *Radiology 2004; 231:446-452*
41. Revel MP, Lefort C, Bissery A, Bienvenu M, Aycard L, Chatellier G, Frija G. Pulmonary Nodules: preliminary experience with three dimensional Evaluation. *Radiology 2004; 231:459-466*
42. Jemal A, Murray T, Ward E, Samuels A, Tiwari RC, Ghafoor A, Feuer EJ, Thun MJ. Cancer statistics 2005. *CA Cancer J Clin 2005; 55(1):10-30*. Erratum in: *CA Cancer J Clin 2005; 55(4):259*
43. Pfister DG, Johnson DH, Azzoli CG et al. American Society of Clinical Oncology treatment of unresectable non-small-cell lung cancer guideline: update 2003. *J Clin Oncol 2004; 22(2):330-353*

44. Van Schaeybroeck S, Kyula J, Kelly DM, Karaiskou-McCaul A, Stokesberry SA, Van Cutsem E, Longley DB, Johnston PG. Chemotherapy-induced epidermal growth factor receptor activation determines response to combined gefitinib/chemotherapy treatment in non-small cell lung cancer cells. *Mol Cancer Ther* 2006; 5(5):1154-1165
45. Kobayashi S, Boggon TJ, Dayaram T, Janr PA et al. EGFR mutation and resistance of non-small cell lung cancer to gefitinib. *N Engl J Med* 2005; 24:786-792
46. Giaccone G. Epidermal growth factor receptor inhibitors in the treatment of non-small-cell lung cancer. *J Clin Oncol* 2005; 23:3235-3242
47. Raben D, Helfrich B, Chan DC, Ciardiello F, Zhao LM, Franklin W, Barón AE, Zeng C, Johnson TK and Bunn PA Jr. The Effects of Cetuximab Alone and in Combination With Radiation and/or Chemotherapy in Lung Cancer Clin. *Cancer Res* 2005; 11:795-805
48. Fischel J-L, Formento P, Milano G. Epidermal growth factor receptor double targeting by a tyrosine kinase inhibitor (Iressa) and a monoclonal antibody (Cetuximab). Impact on cell growth and molecular factors. *Br J Cancer* 2005; 92:1063-1068
49. Matar P, Rojo F, Cassia R, Moreno-Bueno G, Di Cosimo S, Tarbernero J, Guzman M, Rodriguez S, Arribas J, Palacios J, Baselga J Combined epidermal growth factor receptor targeting with the tyrosine kinase inhibitor gefitinib (ZD1839) and the monoclonal antibody cetuximab (IMC-C225): superiority single-agent receptor targeting. *Clin Cancer Res* 2004; 10:6487-6501
50. Fukuoka M, Yano S, Giaccone G et al. Multi-institutional randomized phase II trial of gefitinib for previously treated patients with advanced non-small-cell lung cancer. *J Clin Oncol* 2003; 21(12):2237-2246
51. Kris MG, Natale RB, Herbst RS. Efficacy of gefitinib, an inhibitor of the epidermal growth factor receptor tyrosine kinase, in symptomatic patients with non-small cell lung cancer: a randomized trial. *JAMA* 2003; 290(16):2149-2158
52. Shepherd FA, Rodrigues Pereira J, Ciuleanu T et al. Erlotinib in previously treated non-small-cell lung cancer. *N Engl J Med* 2005; 353(2):123-132

53. Thatcher N, Chang A, Parikh P et al. Gefitinib plus best supportive care in previously treated patients with refractory advanced non-small-cell lung cancer: results from a randomised, placebo-controlled, multicentre study. *Lancet* 2005; 366(9496):1527-1537
54. Giaccone G, Herbst RS, Manegold C et al. Gefitinib in combination with gemcitabine and cisplatin in advanced non-small-cell lung cancer: a phase III trial--INTACT 1. *J Clin Oncol* 2004; 22(5):777-784
55. Gatzemeier U, Pluzanska A, Szczesna A et al. Results of a phase III trial of erlotinib combined with cisplatin and gemcitabine chemotherapy in advanced non-small cell lung cancer. *Journal of Clinical Oncology, 2004 ASCO Annual Meeting Proceedings (Post-Meeting Edition). Vol 22, No 14S (July 15 Supplement), 2004: 7010*
56. Herbst RS, Giaccone G, Schiller JH et al. Gefitinib in combination with paclitaxel and carboplatin in advanced non-small-cell lung cancer: a phase III trial--INTACT 2. *J Clin Oncol* 2004; 22(5):785-794
57. Herbst RS, Prager D, Hermann R et al. TRIBUTE: a phase III trial of erlotinib hydrochloride (OSI-774) combined with carboplatin and paclitaxel chemotherapy in advanced non-small-cell lung cancer. *J Clin Oncol* 2005; 23(25):5892-5899
58. Perez-Soler R, Chachoua A, Hammond LA et al. Determinants of tumor response and survival with erlotinib in patients with non-small-cell lung cancer. *J Clin Oncol* 2004; 22(16):3238-3247
59. Lynch TJ, Bell DW, Sordella R et al. Activating mutations in the epidermal growth factor receptor underlying responsiveness of non-small-cell lung cancer to gefitinib. *N Engl J Med* 2004; 350(21):2129-2139
60. Paez JG, Janne PA, Lee JC et al. EGFR mutations in lung cancer: correlation with clinical response to gefitinib therapy. *Science* 2004; 304(5676):1497-1500
61. Hirsch FR, Varella-Garcia M, Bunn PA Jr et al. Epidermal growth factor receptor in non-small-cell lung carcinomas: correlation between gene copy number and protein expression and impact on prognosis. *J Clin Oncol* 2003; 21(20):3798-3807
62. Hirsch FR, Varella-Garcia M, Bunn PA Jr et al. Molecular analysis of EGFR gene copy number, EGFR expression and AKT activation status in advanced non-small cell lung cancer treated gefitinib or placebo. *AACR-NCI-EORTC* 2005; 124 (abstr A 268)

63. Weinberg OK, Marquez-Garban DC, Fishbein MC, Goodglick L, Garban HJ, Dubinett SM, Pietras RJ. Aromatase Inhibitors in Human Lung Cancer Therapy. *Cancer Res* 2005; (15)65:11287-11291
64. Pietras RJ, Marquez DC, Chen H-W, Tsai E, Weinberg O, Fishbein M. Estrogen and growth factor receptor interactions in human breast and non-small cell lung cancer cells. *Steroids* 2005; 70:372-381
65. Kawai H, Ishii A, Washiya K et al. Estrogen receptor and β are prognostic factors in non-small cell lung cancer. *Clin Cancer Res* 2005; 11:5084-5089
66. Stabile LP, Lyker JS, Gubish CT, Zhang W, Grandis JR, Siegfried JM. Combined targeting of estrogen receptor and epidermal growth factor receptor in non-small cell lung cancer shows enhanced antiproliferative effects. *Cancer Res* 2005; 65:1459-1470
67. Hicklin DJ, Ellis LM. Role of the vascular endothelial growth factor pathway in tumor growth and angiogenesis. *J Clin Oncol* 2005; 23(6):1811-1825
68. Maione P, Gridelli C, Troiani T, Ciardiello F. Combining targeted therapies and drugs with multiple targets in the treatment of NSCLC. *Oncologist* 2006; 11(3):274-284
69. Sandler A, Gray R, Brahmer J et al. Randomized phase II-III trial of paclitaxel plus carboplatin with or without bevacizumab in patients with advanced non-squamous non-small lung cancer. *Proc Am Soc Clin Oncol* 2004
70. Ling YH, Liebes L, Jiang JD et al. Mechanisms of proteasome inhibitor PS-341-induced G(2)-M-phase arrest and apoptosis in human non-small cell lung cancer cell lines. *Clin Cancer Res* 2003; 9:1145-1154
71. Bunn PA Jr. The potential role of proteasome inhibitors in the treatment of lung cancer. *Clin Cancer Res* 2004; 15:10(12 Pt 2):4263s-4265s
72. Sunwoo JB, Chen Z, Dong G et al. Novel proteasome inhibitor PS-341 inhibits activation of nuclear factor-kappa B, cell survival, tumor growth, and angiogenesis in squamous cell carcinoma. *Clin Cancer Res* 2001; 7:1419-1428
73. Achiwa H, Yatabe Y, Hida T et al. Prognostic significance of elevated cyclooxygenase 2 expression in primary, resected lung adenocarcinomas. *Clin Cancer Res* 1999; 5:1001-1005

74. Khuri F, Wu H, Lee J et al. Cyclooxygenase-2 overexpression is a marker of poor prognosis in stage I non-small cell lung cancer. *Clin Cancer Res* 2001; 7:861-867
75. Davies AM, McCoy J, Lara PN, Gumerlock PH, Crowley J, Gandara DR, Southwest Oncology Group Thoracic Committee. Bortezomib + gemcitabine (Gem)/carboplatin (Carbo) results in encouraging survival in advanced non-small cell lung cancer (NSCLC): Results of a phase II Southwest Oncology Group (SWOG) trial (S0339). *J Clin Oncol 2006 ASCO Annual Meeting Proceedings Part 1. Vol 24, No. 18S (June 20 Supplement), 2006:7017*
76. Edelman MJ. The potential role of bortezomib in combination with chemotherapy and radiation in non-small-cell lung cancer. *Clin Lung Cancer* 2005; 7(Suppl 2):S64-66
77. Scagliotti G. Proteasome inhibitors in lung cancer. *Crit Rev Oncol Hematol* 2006; 58(3):177-189. Epub 2006 Jan 19
78. Chien PS, Mak OT, Huang HJ. Induction of COX-2 protein expression by vanadate in A549 human lung carcinoma cell line through EGF receptor and p38 MAPK-mediated pathway. *Biochem Biophys Res Commun* 2006; 339(2):562-568. Epub 2005 Nov 16
79. Richardson CM, Richardson D, Swinson DE, Swain WA, Cox G, O'Byrne KJ. Cyclooxygenase-2 protein levels are independent of epidermal growth factor receptor expression or activation in operable non-small cell lung cancer. *Lung Cancer* 2005; 48(1):47-57
80. Sandler AB, Dubinett SM. COX-2 inhibition and lung cancer. *Semin Oncol* 2004; 31(2 Suppl 7):45-52
81. Herbst RS, Johnson DH, Mininberg E et al. Phase I/II trial evaluating the anti-vascular endothelial growth factor monoclonal antibody bevacizumab in combination with the HER-1/epidermal growth factor receptor tyrosine kinase inhibitor erlotinib for patients with recurrent non-small-cell lung cancer. *J Clin Oncol* 2005; 23(11):2544-2555