

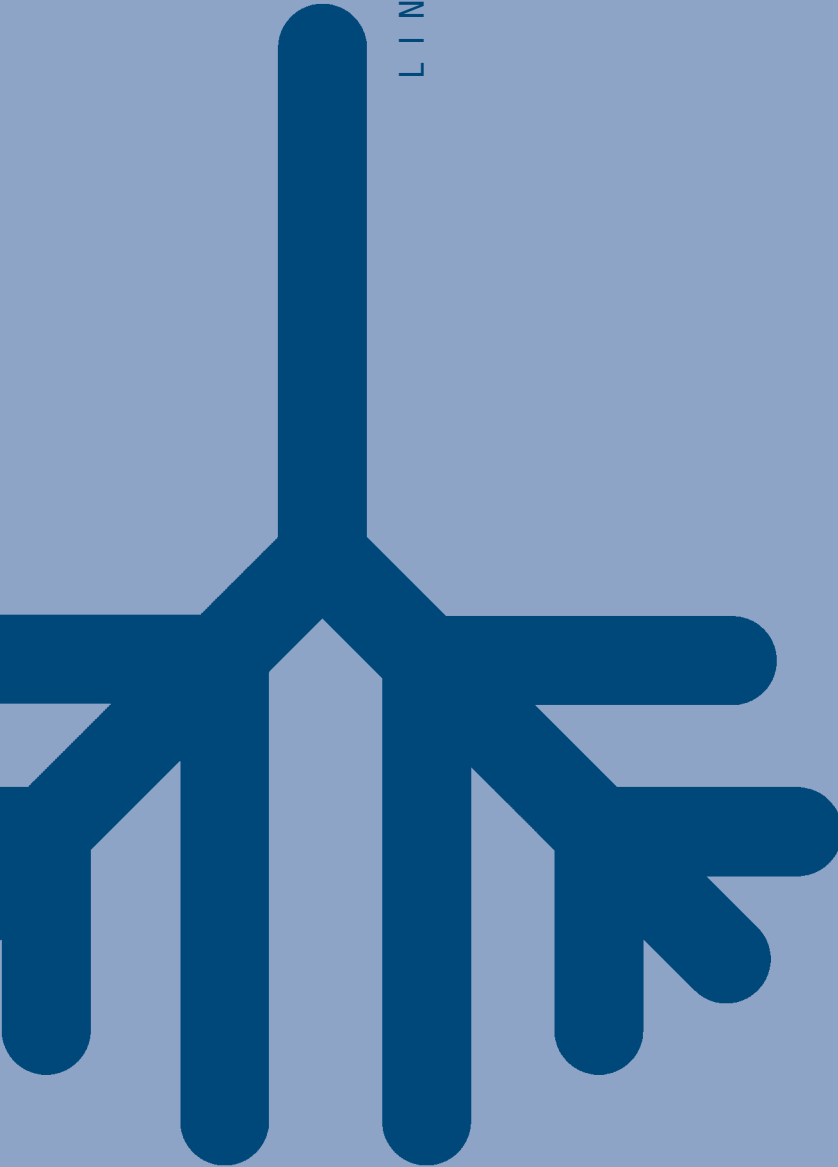
The logo for Aiom (Associazione Italiana di Oncologia Medica) features the word "Aiom" in a white serif font. The letter "o" is replaced by a dark blue circle with a white dot in the center, resembling a stylized eye or a target.

**Associazione
Italiana di
Oncologia Medica**

via Nöe, 23 - 20133 Milano
tel. 02.70630279, fax 02.2360018
email: aiom.mi@tiscalinet.it
www.aiom.it www.oncologiaonline.org

Neoplasie toraco-polmonari

LINEE GUIDA PER



Aiom

Indice

Le Linee Guida AIOM: la storia continua	3
Premessa	7
Introduzione	9
Fattori di rischio	10
Prevenzione primaria	11
Prevenzione secondaria	12
Inquadramento biologico-classificativo	13
Definizione cito-istologica	24
Stadiazione clinica di neoplasia accertata	24
Classificazione TNM	27
Marcatori sierici	31
Fattori prognostici	31
Terapia chirurgica	32
Terapie non chirurgiche	41
Follow-up dopo terapia primaria	55

*Componenti
del Gruppo di Lavoro:*

**Lucio Crinò,
Giorgio Scagliotti,
Maurizio Boaron,
Filippo De Marinis,
Andrea Ardizzoni,
Maurizio Tonato**

Intermedia Editore

*Healthcare Communication
Network*

via Cefalonia 24 - 25124 Brescia
Tel. 030.226105

Fax. 030.2420472

imediabs@tin.it

Via C. Morin, 44 - 00195 Roma

Tel. 06.3723187

intermedia@intermedianews.it

www.medinews.it

Finito di stampare

nell'ottobre 2003

dalle Officine Grafiche Staged,

S. Zeno Naviglio, Brescia

Neoplasie toraco-polmonari

LINEE GUIDA PER

Aiom

Abbiamo riesaminato con interesse e attenzione gli elaborati dell'Aiom relativi a raccomandazioni cliniche su: neoplasie del polmone, terapia antiemetica in corso di chemioterapia, neoplasie della mammella, neoplasie della prostata, neoplasie dell'ovaio, neoplasie del colon, neoplasie cerebrali, neoplasie nell'anziano, utilizzo dei fattori di crescita emopoietici, problemi della coagulazione.

Abbiamo riscontrato con soddisfazione che, su temi così importanti e significativi sia dal punto di vista epidemiologico che della pratica clinica, siano state prodotte linee guida aggiornate e secondo standards metodologici di produzione rigorosi.

La metodologia utilizzata e la forma data alle linee-guida corrisponde alle indicazioni del "Manuale metodologico su: come produrre, diffondere e aggiornare raccomandazioni per la pratica clinica" elaborato da questa Agenzia anche grazie al contributo di esperti designati dalla vostra Associazione.

Avendo in programma l'elaborazione delle linee-guida su alcuni temi esaminati, riteniamo che in occasione della costituzione di Gruppi di lavoro sugli argomenti da voi trattati, i vostri testi costituiscano certamente un prezioso punto di riferimento e l'occasione per un'ulteriore proficua collaborazione tra la vostra Associazione e questa Agenzia.

Dr.ssa Laura Pellegrini

*Direttore Agenzia
per i Servizi Sanitari Regionali*

Le linee-guida AIOM: la storia continua

Come sottolineavamo nella edizione preliminare dello scorso anno, le linee-guida (LG) vengono oggi definite come “raccomandazioni di comportamento clinico elaborate mediante un processo di revisione sistematica della letteratura e di opinioni di esperti, con lo scopo di aiutare i medici ed i pazienti a decidere le modalità assistenziali più appropriate per le specifiche situazioni cliniche”¹.

Come tutti i clinici sanno, di queste raccomandazioni abbiamo in oncologia numerosi esempi di buona, se non addirittura ottima, fattura: tra le tante ricordiamo quelle dell’Asco (sui fattori di crescita, sulla eritropoietina, sulla diagnosi e il trattamento dei tumori polmonari, sui marcatori tumorali, sulla ormonoterapia adiuvante nel carcinoma della mammella e su numerose altre tematiche di grande rilevanza clinica ed assistenziale), quelle dell’Esmo (che si configurano in realtà come “minimum clinical recommendations” e che, per voler essere implementabili in Paesi a differenti livelli di sviluppo socioeconomico, appaiono alquanto riduttive se rapportate a una specifica realtà nazionale come la nostra), quelle via via prodotte dal Cnr, dalla Commissione Oncologica Nazionale, da gruppi di lavoro regionali (Piemonte, in primo luogo), dallo Start, da Consensus Conferences internazionali (ad es. Bethesda e San Gallo)... A queste numerose LG “ufficiali” si affiancano le tante, probabilmente troppe, elaborate da gruppi di esperti sostanzialmente autoconvocati, spesso su “input” di gruppi cooperativi di ricerca clinica, di svariati enti o agenzie o addirittura di aziende farmaceutiche.

A livello di Società Scientifiche non mancano certo in Italia esempi di LG su specifiche problematiche cliniche o su aspetti tecnologici inerenti alle singole discipline: il risultato è in genere di livello accettabile, ma vanno anche sottolineate le critiche metodologiche più volte formulate nei confronti di raccomandazioni prodotte “in casa” dagli specialisti² e, specularmente, la diffidenza che i clinici spesso manifestano nei confronti di una temuta intromissione nella propria pratica quotidiana.

Di fronte alla ricchezza di materiale disponibile sia a livello nazionale che internazionale, fino allo scorso anno l’AIOM aveva ritenuto di non doversi impegnare in prima persona su un terreno sicuramente affascinante ma non privo di rischi e di possibili “effetti collaterali” e gli oncologi medici italiani si erano ormai abituati a fare riferimento a quanto, di provenienza esterna, appariva in letteratura. Nel corso del 2002, e ancor più del corrente anno, alcuni eventi hanno indotto il Consiglio Direttivo ad una sostanziale correzione di rotta:

- la presa di posizione dell’Esmo (“the definition and use of clinical practice gui-

delines to inform medical decisions in oncology will be important for the quality of care of cancer patients... and they can be important in achieving high common standards of medical practice for cancer patients...”³ ha indubbiamente stimolato le singole realtà nazionali europee a scendere in campo;

- il decreto legislativo 229/99, il Piano Sanitario Nazionale 1998-2000 e successive disposizioni ministeriali hanno proposto l’adozione di LG come richiamo all’utilizzo efficiente ed efficace delle risorse disponibili e come miglioramento della appropriatezza delle prescrizioni;
- in oncologia, l’elevato costo delle tecnologie e dei presidi (in primo luogo i farmaci) utilizzati nella pratica clinica e la inadeguatezza dei meccanismi di rimborso vigenti (DRG) hanno ulteriormente indotto ad una attenta riflessione intorno all’utilizzo appropriato delle risorse alla luce delle evidenze cliniche;
- la Assr (Agenzia per i Servizi Sanitari Regionali) ha avviato un processo di produzione di LG sulle tematiche assistenziali, diagnostiche e terapeutiche di svariate neoplasie (colon-retto, prostata, trattamento del dolore...) e si è espressa (nel corso di AIOM 2002) a favore di un attivo coinvolgimento in esso degli oncologi medici, individuati come gli specialisti di riferimento, naturalmente nell’ambito di una corretta visione multidisciplinare.

Pertanto il Consiglio Direttivo dell’AIOM ha istituito all’inizio del corrente mandato una specifica Task Force (TF) con il compito di produrre LG su alcune neoplasie di rilevante interesse epidemiologico (iniziando dal carcinoma della mammella, dalle neoplasie del colon-retto e dai tumori del polmone) e su alcune tematiche trasversali di grande impatto clinico ed assistenziale (impiego dei fattori di crescita e terapia antiemetica). L’anno scorso abbiamo presentato a Torino gli elaborati preliminari su queste tematiche che, in occasione del Quinto Congresso Nazionale di Oncologia Medica (Roma, 21-24 ottobre 2003), sono stati approfonditi, aggiornati e pubblicati in veste più rigorosa e fruibile.

Nel 2003 sono state preparate LG su altre 5 tematiche (neoplasie del sistema nervoso centrale, carcinoma dell’ovaio, tumori della prostata, oncologia geriatrica e problematiche della coagulazione), che – analogamente a quanto avvenuto lo scorso anno – vengono per ora diffuse in stesura preliminare e graficamente “spartana”.

Argomento	Responsabile stesura	Estensori	Referees
MAMMELLA	Venturini	Bianco, Canavese, Colozza, Rosselli del Turco	Boccardo, Costa, De Censi Papaldo, Sanguineti
COLON-RETTO	Beretta	Carnaghi, Cosimelli, Faggiuolo, Maiello, Valvo	Barone, Cionini, Sobrero, Minoli, Nitti
ANTIEMETICA	Roila	Basurto	Campora, Chiara, Locatelli
FATTORI DI CRESCITA	Santoro	Bertuzzi	Bregni, Danova
POLMONE	Crinò	Boaron, Scagliotti	Ardizzoni, De Marinis, Tonato
TUMORI CEREBRALI	Brandes	Basso, Reni	Carapella, Labianca, Zorat
ANZIANO	Repetto	Accettura, Fini, Venturino	Adamo, Barni, Bernardo, Bollina, Manzione, Monfardini, Olmi, Tralongo, Zagonel
PROBLEMI DELLA COAGULAZIONE	Barni	Falanga, Mandalà	Pogliani, Prandoni
OVAIO	Conte	Manzione, Mucciarini, Sabbatini	Amunni, Benedetti Panici, Di Vagno, Pignata, Scambia
PROSTATA	Boccardo	Franzone, Introini, Neumaier, Puppo, Spina, Verri, Zanardi	Arcangeli, Carmignani, Ciatto, Cortesi, Dogliotti, Gion, Orecchia

Dal punto di vista metodologico, il gruppo ha seguito in modo sostanziale le indicazioni della Assr, recependo in pieno gli obiettivi per i quali nascono le LG (“garantire la appropriatezza degli interventi, ridurre al minimo la variabilità decisionale in clinica, equilibrare la carenza di conoscenze e la soggettività decisionale, essere basate sull’evidenza”). Sono stati altresì condivisi i requisiti riconosciuti come indispensabili per lo sviluppo e la applicabilità di una corretta LG⁴:

- la conoscenza delle prove scientifiche disponibili
- la esplicitazione dei livelli di evidenza
- la definizione della forza delle raccomandazioni
- il ricorso metodologico a revisioni sistematiche e/o ad aggiornamento/adattamento di LG (a loro volta basate su prove di efficacia) già prodotte da altre agenzie o società scientifiche
- una concreta apertura multidisciplinare

- la flessibilità, così da consentirne l'adattamento alle differenti situazioni locali
- la regolarità dell'aggiornamento
- la previsione di una effettiva applicazione nella pratica clinica, che venga adeguatamente monitorata e che venga sottoposta a un efficace "audit".

Nell'ambito del Quinto Congresso Nazionale di Oncologia Medica tutte le LG prodotte da AIOM vengono presentate e discusse con gli Associati interessati e rappresentano da subito un importante momento di confronto con le Autorità politico-sanitarie: come detto e come da essa esplicitato, esiste già un accordo con l'Assr perché questi elaborati siano la base avanzata per la produzione di documenti di diretto interesse da parte del Ministero della Salute. Da questa collaborazione (che va poi ovviamente declinata nelle singole realtà regionali) e dal livello di accettazione da parte della intera comunità oncologica (comprensiva dei pazienti, dei medici e di tutti gli operatori sanitari) dipenderà il buon uso pratico di un lavoro che, per quanto già consistente e oneroso, rappresenta solo l'inizio di un processo che ci auguriamo ricco di risultati positivi.

Ringraziamo Elena Moro per la preziosa collaborazione.

Siamo grati a tutti gli Associati che ci segnaleranno eventuali inesattezze e imprecisioni, delle quali ci scusiamo fin d'ora.

Francesco Cognetti
Presidente Aiom

Roberto Labianca
Presidente Eletto Aiom

Bibliografia essenziale

Programma Nazionale per le Linee Guida. Manuale metodologico. Come produrre, diffondere ed aggiornare raccomandazioni per la pratica clinica. ASSR e ISS, marzo 2002

Grilli R et al. Practice guidelines developed by specialty societies: the need for a critical apprai-

sal. Lancet 2000, 355: 103-106

ESMO Minimum Clinical Recommendations: the beginning of a process. April 2002

Field MJ et al. Guidelines for clinical practice: from development to use. Institute of Medicine, National Academic Press, Washington DC, 1992

Premessa

Una delle definizioni maggiormente condivise di Linea Guida (LG), ripresa nel Programma Nazionale per le LG, afferma che “Le LG sono raccomandazioni di comportamento clinico, prodotte attraverso un processo sistematico, allo scopo di assistere medici e pazienti nel decidere quali siano le modalità assistenziali più appropriate in specifiche situazioni cliniche”.

Le LG che rispondono a questa definizione, prodotte cioè con metodi validi ed utilizzate correttamente dagli operatori, sono considerate uno degli strumenti più efficaci per migliorare la qualità tecnica dell’assistenza.

Le LG non sono direttive che ciascun operatore è vincolato ad applicare ad ogni paziente, ma sono piuttosto una guida elaborata da esperti di diverse discipline sulla base delle migliori prove scientifiche esistenti, in grado di esplicitare i benefici ed i rischi di possibili alternative, lasciando agli operatori ed alle preferenze dei pazienti, opportunamente informati, la responsabilità delle decisioni. In pratica ci si aspetta che un medico responsabile non adotti né un atteggiamento di sistematico scostamento dalle raccomandazioni delle LG, né un atteggiamento di acritica applicazione delle raccomandazioni ad ogni paziente. L’unica accortezza che dovrebbe sempre essere rispettata da parte dei medici, soprattutto quando si prendono decisioni che si discostano ampiamente dalle raccomandazioni delle linee guida, è quella di esplicitare per scritto le motivazioni, di tipo clinico o legate alle preferenze del paziente, che hanno indotto tale scelta.

Criteri di ricerca e di valutazione delle linee guida utilizzate

La presente Linea Guida ha utilizzato documenti analoghi prodotti a livello internazionale come base di conoscenze scientifiche già assodate su cui poi è stato elaborato l’intero percorso assistenziale, aggiornando i dati della ricerca e adattando le indicazioni fornite alla realtà italiana.

La ricerca della documentazione scientifica si è rivolta alle seguenti Banche Dati:

- **MEDLINE versione PUBMED**
- **CANCERLIT**
- **CANCERNET PDQ**
- **Cochrane Library Database of Systematic Reviews**
- **Inoltre sono state effettuate ricerche dirette su gli articoli originali**

Si sono dunque prese in analisi Linee Guida che coprissero l'intero iter diagnostico-terapeutico e Linee Guida specifiche per argomenti.

- **American Society of Clinical Oncology (ASCO) Guidelines**
- **Scottish Intercollegiate Guidelines Network (SIGN)**
- **Cancer Care Ontario Practice Guidelines Initiative (CCOPGI)**
- **NHS Executive (1998): Improving outcomes in lung cancer**
- **SIGN (1998): Scottish Intercollegiate Guideline Network**
- **PDQ-NCI (2002): National Cancer Institute**
- **COIN (2001): The Royal College of Radiologists' Clinical Information Network**
- **ASCO (1997, aggiornamento 2002): American Society of Clinical Oncology**
- **ESMO (2002): European Society of Medical Oncology**
- **ACCP (2003): Evidence-based lung cancer guidelines**
- **CMA-CCOPGI (date varie): Canadian Medical Association Infobase; Cancer Care Ontario Practice Guideline Initiative**

Inoltre la presente traccia si basa su:

- **Linee guida per il carcinoma polmonare redatte dal Consiglio Nazionale delle Ricerche - Progetto finalizzato ACRO e pubblicate nel corso del 1996**
- **Percorsi diagnostico-terapeutici in Pneumologia – documento ufficiale delle Società Scientifiche AIPO (Associazione Italiana Pneumologi Ospedalieri) e S.I.Me.R. (Società Italiana di Medicina Respiratoria)**

Metodo di classificazione delle evidenze e delle raccomandazioni

In analogia a quanto già adottato in altre linee-guida il metodo di classificazione delle evidenze e delle raccomandazioni si è basato su informazioni scientifiche a valenza differenziata secondo quanto indicato nella seguente tabella:

Livello di evidenza	Le informazioni sono...	Grado di raccomandazione
Ia	... derivate da revisioni sistematiche o meta-analisi di TCR	A
Ib	... derivate da almeno un TCR ben condotto	
Ia	... derivate da almeno uno studio clinico prospettico di buona qualità	B
Ib	... derivate da altri tipi di studi prospettici di minor qualità	
III	... derivate da studi retrospettivi di buona qualità	
IV	... basate unicamente su opinione di esperti	C

Introduzione

Il carcinoma polmonare in Europa è la prima neoplasia maligna nei maschi rappresentando il 21% dei nuovi casi di tumore ed il 29% delle morti per cancro. I corrispondenti valori per il sesso femminile sono del 4% e del 8%. L'evoluzione attesa per i prossimi anni è un aumento di incidenza e mortalità nelle donne, mentre già nel decennio tra la metà degli anni 80 e il 1994 si è registrata nei maschi in Italia una diminuzione di mortalità di circa il 10% che raggiunge il 25% nella classe di età 35-64. In compenso, pur in presenza di tassi età specifici più bassi, l'invecchiamento della popolazione porterà ad un numero assoluto superiore di casi da trattare e di morti. Va ricordato che circa il 55% dei casi si verifica dopo i 65 anni di età.

La sopravvivenza a 5 anni dalla diagnosi è rimasta sostanzialmente invariata negli ultimi decenni, e simile a quella degli altri paesi europei.

Fattori di rischio

Il fumo di tabacco costituisce il più importante fattore di rischio e si ritiene sia responsabile dell'85% dei casi osservati. Livello di Evidenza: I

Il rischio relativo è in stretta relazione con il numero di sigarette/die fumate, con la durata (in anni) dell'abitudine e con il contenuto di catrame. Il rischio relativo dei fumatori (considerati in toto) rispetto ai non fumatori è pari a 14 mentre quello dei forti fumatori (oltre le 20 sigarette al dì) è di 20 volte. Per quanti smettono di fumare il rischio si riduce progressivamente nel corso dei 10-15 anni successivi, con latenze sempre maggiori rispetto all'età di interruzione dell'abitudine.

Gli ultimi studi collaborativi europei e le meta-analisi dei dati disponibili evidenziano per i fumatori passivi un aumento del rischio tra il 20 ed il 50% rispetto ai non fumatori. Nel passato l'abitudine al fumo è stata molto più diffusa nel sesso maschile, ma negli ultimi anni questa differenza si è sensibilmente ridotta: si valuta che oggi si verifichino oltre 1.000.000 di morti/anno in tutto il mondo a causa del fumo di sigaretta nel sesso femminile. Negli USA dal 1987 la mortalità per carcinoma polmonare ha superato quella per carcinoma mammario. Nei Paesi in via di sviluppo la percentuale di donne che fumano è in costante crescita in rapporto alla campagna di penetrazione delle industrie del tabacco. Negli USA, invece, la percentuale di fumatori nel sesso maschile è scesa dal 50% della popolazione adulta del 1950 al 25.7% del 2002, mentre tra le donne la riduzione è stata molto meno sensibile (dal 34% al 21%).

Molte sostanze di origine lavorativa (Asbesto, Cromo, Arsenico, Berillio, Cloruro di Vinile, Idrocarburi Aromatici Policiclici, Clorometilene, Radon e altri) sono riconosciuti essere carcinogeni polmonari che spesso, come nel caso dell'amianto, potenziano il loro effetto in presenza di fumo di tabacco.

Il ruolo dell'inquinamento atmosferico è oggi riconosciuto come un importante fattore causale per il tumore del polmone, oltre che di numerose altre patologie respiratorie, anche se la quantificazione dell'effetto è ancora oggetto di studio e discussione. L'eccesso di rischio si aggira tra un 20% e un 50-100% a seconda delle aree e delle popolazioni studiate. È molto probabile un effetto interattivo e di potenziamento dei cancerogeni presenti nell'ambiente atmosferico e nel fumo di tabacco.

Il ruolo della predisposizione genetica ed in particolare dei polimorfismi genici si è evidenziato negli ultimi anni anche se nell'eziologia di questo tumore rimane preponderante il peso dei fattori ambientali.

Prevenzione primaria

La diminuzione nella mortalità per questa sede nell'ultimo decennio segue la modificazione dell'abitudine al fumo nei maschi ed in particolare l'aumento del numero di ex fumatori. Vi è evidenza che programmi organizzati dai medici di medicina generale, volti a diminuire la proporzione di fumatori, raggiungano il loro effetto. Più controversa è l'evidenza di efficacia di campagne antifumo nelle scuole: esse sembrano raggiungere il loro obiettivo solo in presenza di particolari professionalità ed organizzazione della campagna stessa. Non quantificato in letteratura è l'effetto delle campagne antifumo tramite i mass-media, mentre è evidenziato che l'abitudine al fumo dei genitori aumenta la probabilità dell'abitudine al fumo dei figli. Di recente è stata riconosciuta l'importanza della assuefazione alla nicotina e la specificità con cui i fumatori cercano di mantenerla. Questi due concetti sono alla base di quella pubblica calamità costituita dalle sigarette a basso contenuto di catrame e nicotina. Infatti i fumatori per mantenere una adeguata introduzione di nicotina spesso inconsapevolmente aumentano la durata di ogni singola aspirazione di fumo o il numero di sigarette fumate. Il rischio dell'introduzione delle cosiddette sigarette leggere sta nel fatto che molti fumatori che potenzialmente avrebbero smesso di fumare continuano nella illusione di un rischio ridotto grazie a prodotti considerati più sicuri e ritenuti una valida alternativa alla interruzione del fumo.

Prevenzione secondaria

Prevalenza e mortalità giustificerebbero l'assoluta necessità di idonei programmi di screening del carcinoma polmonare in fase precoce asintomatica nella popolazione considerata ad alto rischio (fumatori di un pacchetto sigarette/die di età superiore a 50 anni, soggetti professionalmente esposti a carcinogeni respiratori, soggetti già sottoposti precedentemente ad exeresi radicale di carcinoma della testa e del collo, polmonare o delle vie digestive superiori).

Sfortunatamente gli unici test diagnostici, sino ad oggi disponibili, con caratteristiche idonee per indagini di screening (radiogramma toracico ed esame citologico dell'escreato) allorché impiegati singolarmente o in combinazione hanno dimostrato, nell'ambito di studi clinici condotti nel corso degli ultimi 30 anni, una scarsa sensibilità diagnostica

Nel confronto con quanto osservato in individui ove la diagnosi è posta sulla base del quadro clinico, in quelli sottoposti a screening aumenta la percentuale di neoplasie in stadio iniziale non registrandosi tuttavia significative modificazioni della mortalità. Inoltre l'apparente aumento di sopravvivenza è frutto dell'anticipo diagnostico senza che risulti modificata la storia naturale della malattia.

Livello di Evidenza: I; Grado di Raccomandazione: A

Negli ultimi anni studi pilota osservazionali di tipo prospettico condotti in individui forti fumatori hanno dimostrato la superiore sensibilità della TAC spirale con basso dosaggio di radiazioni rispetto alla semplice radiografia del torace nell'individuare noduli polmonari neoplastici in soggetti asintomatici. La percentuale di pazienti resecati con neoplasia in stadio I appare essere superiore mentre sono necessari studi randomizzati per verificare l'effettivo beneficio in termini di riduzione di mortalità.

Bibliografia

- Shah R, Sabanathan S, Richardson J, Means AJ, Goulden C. Results of surgical treatment of stage I and II lung cancer. *J Cardiovasc Surg* 1996; 37:169-72.
- Sobue T, Suzuki R, Matsuda M, Kuroishi T, Ikedi S, Naruke T. Survival for clinical stage I lung cancer not surgically treated. *Cancer* 1992; 69: 685-92.
- Melamed MR, Flehinger BJ, Zaman MB, Heelan RT, Parchick WA, Martini N. Screening for lung cancer: results of the Memorial Sloan-Kettering study in New York. *Chest* 1984; 86: 44-53.
- Tockman MS. Survival and mortality from lung cancer in a screened population: the John Hopkins Study. *Chest* 1986; 89: 324-25 S.
- Fontana RS, Sanderson DR, Woolner LB, et al. Lung cancer screening: the Mayo program. *J Occup med* 1986; 28: 746-50.
- Kubik A, Parkin DM, Khlát M, Erban J, Polak J, Adamec M. Lack of benefit from semi-annual screening for cancer of the lung: follow-up report of a randomised controlled trial on a population of high risk males in Czechoslovakia. *Int J Cancer* 1990; 45:26-33.

Inquadramento biologico-classificativo

Il carcinoma polmonare è ritenuto originare da un singolo clone maligno capace, tramite una modulazione differenziativa e di progressiva trasformazione, di acquisire rispettivamente le caratteristiche morfologiche e biologiche di eterogeneità che lo caratterizzano. Le prime condizionano i vari istotipi, che si distinguono per peculiari ed importanti caratteristiche di prognosi e storia naturale, le seconde hanno rilevanti implicazioni terapeutiche circa lo sviluppo di resistenza al trattamento. Queste ultime sono almeno in parte legate all'instabilità genetica, meccanismo in base al quale tumori di origine unicellulare possono presentare eterogeneità a livello di progressione e metastasi.

Oltre il 95% dei carcinomi polmonari è riconducibile a quattro istotipi principali: Carcinoma Spinocellulare (CS), Adenocarcinoma (A), Carcinoma Anaplastico a Grandi Cellule (CAGC) e Carcinoma Anaplastico a Piccole Cellule (CAPC). La relativa frequenza di ciascun istotipo presenta variazioni geografiche; purtroppo, nel corso dell'ultimo ventennio è stato quasi costantemente segnalato, particolarmente nel sesso femminile, un incremento dell'adenocarcinoma, che in alcune casistiche attualmente rappresenta il 50% di tutti gli istotipi. Al contrario l'istotipo squamoso tende progressivamente a ridursi percentualmente.

In conseguenza dell'uniformità terapeutica, per caratteristiche biologiche e per la prognosi, il CS, l'A ed il CAGC sono genericamente raggruppati sotto il termine di Carcinoma Polmonare Non a Piccole Cellule (CPNPC) con una terminologia mutuata dalla letteratura anglosassone.

Basi morfologiche per la diagnosi preclinica e clinica precoce

Le basi morfologiche per una diagnosi preclinica, rappresentata nella fase preinvasiva da alterazioni epiteliali sovrapponibili a quelle riscontrabili in sede di cervice uterina, esistono solo per il CS. Questa diagnosi risulta tuttora per lo più incidentale, legata a tumori a sviluppo endobronchiale centrale, documentabile citologicamente solo tramite esfoliazione spontanea di cellule tumorali nelle secrezioni bronchiali.

La fase successiva, macroscopicamente rilevabile e rapportabile ad un tumore invasivo, è costituita dal cosiddetto CS precoce ("early") ilare che presuppone lo sviluppo del tumore in un bronco principale o lobare prima della suddivisione in bronchi segmentari. Questo tumore (polipoide, nodulare, superficialmente infiltrante o misto) è caratterizzato da una prognosi eccellente (> 90% di

sopravvivenza a 5 anni). La corrispondente forma periferica, che radiologicamente appare come nodulo polmonare isolato (pT1N0M0), è rappresentata da un A di diametro non superiore a 2 cm ed ha prognosi meno favorevole (sopravvivenza a 5 anni attorno al 75%).

Carcinomi apertamente invasivi

Carcinoma Spinocellulare. Questo tumore interessa prevalentemente le regioni ilari e l'accertamento clinico è per lo più broncoscopico-bioptico accompagnato da citologia da esfoliazione spontanea (espettorato) pre- e post-broncoscopia o per abrasione (spazzolato bronchiale). La prognosi migliore di questo istotipo rispetto agli altri è rapportabile alla sua tendenza a rimanere intratoracico sino ad una fase relativamente tardiva della sua storia naturale.

Adenocarcinoma. Trattasi di un tumore a prevalente sviluppo periferico con frequente coinvolgimento pleurico e versamento neoplastico consensuale. In questo istotipo sono frequenti la diffusione linfonodale loco-regionale, quella intraparenchimale ematica ed aerogena, nonché la precoce metastatizzazione a distanza. Nell'ambito dei tumori ghiandolari il sottotipo bronchiolo-alveolare (a cellule mucinose, a cellule di Clara, del tipo a pneumociti tipo II) presenta una elevata tendenza alla diffusione aerogena della malattia, ma bassa incidenza di metastasi a distanza. Nel 75% dei casi si manifesta come nodulo polmonare isolato oppure come isolato addensamento pneumonico mentre nel restante 25% la neoplasia è multicentrica, bilaterale, talora simulando quadri radiologici di tipo reticolo-nodulare.

Carcinoma Anaplastico a Grandi Cellule. La diagnosi di CAGC è in genere una diagnosi di esclusione di CS,A e CAPC. Sia l'andamento biologico che la risposta alla terapia di questo istotipo sono molto simili a quelli dell'A.

Carcinoma a Piccole Cellule, Microcitoma. Tumore a prevalente localizzazione centrale costituisce circa il 20% dei carcinomi polmonari e presenta caratteristiche neuroendocrine ed epiteliali. L'accuratezza di tipizzazione citologica del CAPC è molto elevata (70-80%) con ottima riproducibilità interosservatore (90%). Delle varianti istologiche proposte (linfocitosimile, tipo intermedio, combinato) nessuna sembra avere una significativa rilevanza prognostica. Rapida è la diffusione locale ed ematica con caratteristico coinvolgimento del sistema nervoso centrale.

Caratterizzazione biomolecolare

Il carcinoma polmonare è un processo multifasico caratterizzato dall'accu-

mulo di numerose alterazioni genetiche includenti mutazioni di sequenza, perdita dell'eterozigosi (delezioni), amplificazioni. 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 che un ruolo chiave è svolto da molecole implicate nella traduzione del segnale o nel controllo del ciclo cellulare, funzioni essenziali per i processi di proliferazione e differenziazione. 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) 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 (cErbB2, erbB1), sia molecole intracitoplasmatiche che funzionano da interruttori del segnale, in particolare il K-ras.

Lo sviluppo, in questi ultimi anni, di nanotecnologie ad alta processività (microarrays) per l'analisi simultanea dell'espressione di migliaia di geni e la possibilità di correlare i profili di espressione genica tumorale con numerosi parametri clinico-patologici mediante innovativi metodi biostatistici stanno fornendo nuovi, importanti contributi per una più profonda comprensione del processo neoplastico.

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, possono fornire utili elementi per un più accurato giudizio prognostico.

Diagnosi molecolare di lesioni neoplastiche precoci. L'analisi molecolare dell'espettorato potrebbe contribuire, assieme ai progressi ottenuti dalla tecnica broncoscopica e dalla diagnostica per immagini, ad aumentare la sensibilità e la specificità delle indagini nei programmi di screening diagnostici. La strategia di base è quella di evidenziare, con metodiche estremamente sensibili basate sulla reazione polimerasica a catena (PCR), alterazioni geniche indicative della presenza di cellule neoplastiche esfoliate nell'espettorato. Una alterazione molecolare può essere considerata un marcatore ideale per la diagnosi precoce se costituisce un even-

to specifico di neoplasia, possibilmente frequente, e si presenta sin dalle prime fasi del processo neoplastico.

Bibliografia

Caratterizzazione biomolecolare e prognosi

1. Mitsuuchi Y., Testa J.R. *Cytogenetics and molecular genetics of lung cancer*. Am. J. Med. Genet. (Semin. Med. Genet.), 115: 183-188, 2002.
2. Mitsudomi T., Hamajima N., Ogawa M., Takahashi T., *Prognostic significance of p53 alterations in patients with non-small cell lung cancer: a meta-analysis*. Clin. Cancer Res., 6: 4055-4063, 2000.
3. Marchetti A., Pellegrini C., Buttitta F., Faleni M., Romagnoli S., Felicioni L., Barassi F., Salvatore S., Chella A., Angeletti C.A., Roncalli M., Coggi G., Bosari S. *Prediction of survival in stage I lung carcinoma patients by telomerase function evaluation*. Lab. Invest., 82: 729-736, 2002.

Diagnosi molecolare di lesioni neoplastiche precoci.

1. Mao L., Hruban R., Boyle J., Tockman M., Sidransky D. *Detection of oncogenes mutations in sputum precedes diagnosis of lung cancer*. Cancer Res., 54: 1634-1637, 1994.
2. Palmisano W.A., Divine K.K., Saccomanno G., Gilliland F.D., Baylin S.B., Herman J.G., Belinsky S.A. *Predicting lung cancer by detecting aberrant promoter methylation in sputum*. Cancer Res., 60: 5954-5958, 2000.
3. Xinarianos G., Scott F.M., Liloglou T., Prime W., Turnbull L., Walshaw M., Field J.K. *Evaluation of telomerase activity in bronchial lavage as potential diagnostic marker for malignant lung disease*. Lung Cancer, 28: 37-42, 2000.

Fasi dell'assistenza e organizzazione dei servizi

Le neoplasie polmonari rappresentano un problema oncologico dominante, caratterizzato dalla ridotta percentuale di pazienti guaribili. I pazienti che attraversano una fase in cui la malattia si può considerare passibile di trattamento devono poter usufruire di un rapido accesso alla diagnosi e ai trattamenti integrati più efficaci. Per i pazienti con malattia avanzata devono essere disponibili cure palliative e assistenza continua. Tradizionalmente la gestione dei pazienti con sospetto di un tumore polmonare è caratterizzato da una sequenza di accertamenti e visite di diversi specialisti con tempi lunghi, valutazione frammentaria e scarsamente coordinata, cui seguono spesso decisioni inappropriate.

Le Regioni, attraverso le Reti Oncologiche Regionali, mirano a garantire al paziente assistenza tempestiva e continuativa e appoggio in ogni fase del percorso diagnostico-terapeutico, attraverso la comunicazione e la cooperazione di tutti gli operatori coinvolti nell'assistenza, nelle varie fasi della malattia.

In ogni caso la continuità terapeutica deve essere garantita attraverso lo scambio di informazioni e conoscenze e attraverso la collaborazione fra servizi ospedalieri specialistici e servizi territoriali di medicina generale e di cure pallia-

tive, al fine di migliorare l'assistenza complessiva e la qualità di vita del paziente stesso.

Spesso il Medico di Medicina Generale gestisce l'assistenza al paziente all'esordio della malattia. In questa fase egli ha un ruolo fondamentale nella riduzione dei ritardi diagnostici: dal momento in cui sia in grado di porre un fondato sospetto di patologia oncologica il Medico di Famiglia è responsabile dell'accesso informato del paziente alla Rete Oncologica (si vedano al proposito le sezioni seguenti), affianca il paziente durante tutta la sua permanenza presso i servizi della Rete e contribuisce alla presa in carico globale del paziente e dei suoi famigliari, garantendo un percorso informato attraverso i servizi in ciascuna fase della malattia.

Il carcinoma polmonare va affrontato come malattia sistemica dall'esordio e conseguentemente, ogni singolo caso, indipendentemente dallo stadio iniziale, deve essere valutato con modalità interdisciplinari nell'ambito di un Gruppo Interdisciplinare Cure (GIC), in coerenza con le raccomandazioni delle Linee Guida regionali e con le migliori evidenze scientifiche disponibili [Smith, 2001]. Il GIC prende in carico il paziente per tutto l'iter diagnostico e terapeutico.

Figure indispensabili nel GIC per il tumore del polmone sono: lo pneumologo, il chirurgo toracico, il radioterapista, l'oncologo clinico e lo specialista di cure palliative. Il GIC dovrebbe collaborare in modo stabile con referenti dei servizi diagnostici (radiologo, patologo, medico di medicina nucleare, etc.)

Iter diagnostico conseguente al dubbio di neoplasia

La prima formulazione di una diagnosi di una carcinoma polmonare avviene solitamente sulla base di un radiogramma toracico e di un successivo esame TC, anche se una buona parte di pazienti giunge all'osservazione del medico accusando già sintomi sistemici.

Le più comuni modalità di presentazione clinica in pazienti affetti da neoplasia polmonare sono:

- Lesione periferica solitaria
- Atelettasia polmonare (con o senza versamento pleurico)
- Lesione addensante ilare con/senza infiltrazione del mediastino senza segni di metastasi a distanza o di versamento pleurico
- lesione metastatica singola o multiple a distanza
- versamento pleurico.

In una parte dei casi di carcinoma polmonare la sintomatologia d'esordio e la radiografia del torace spesso permettono una diagnosi presuntiva abbastanza accurata.

Nella pratica clinica le procedure di diagnosi e di stadiazione hanno luogo

di concerto, e l'iter diagnostico più razionale dipende dalle modalità di presentazione, dallo stadio della malattia e dalle tecnologie disponibili.

La fase diagnostica e la successiva stadiazione clinica richiedono l'impiego razionale delle metodiche attualmente disponibili. Un approccio di tipo sequenziale prevede l'esecuzione del radiogramma toracico, il confronto con eventuali radiogrammi precedentemente effettuati, l'esame obiettivo, l'esecuzione della fibrobroncoscopia (con accertamento dell'eventuale estensione endobronchiale della lesione), la definizione di natura dell'addensamento toracico tramite l'esame cito-istologico, la valutazione dell'entità della estensione intratoracica od extratoracica della lesione

Livello di Evidenza: IIa; Grado di Raccomandazione: B

Collateralmente occorre verificare l'operabilità in rapporto ad altre condizioni mediche quali la funzione respiratoria, cardiovascolare e metabolica

È innegabile che la Tomografia Assiale Computerizzata (TAC) del torace svolga un ruolo di assoluto primo piano sia in fase di definizione diagnostica che nella stadiazione dell'estensione intratoracica della neoplasia (vedasi anche Classificazione TNM e Stadiazione clinica).

Tomografia assiale computerizzata

La valutazione dei fattori T, N e, per alcune sedi, M (con eventuali esami complementari) sono possibili con l'impiego della tomografia assiale computerizzata (TC).

La TC deve essere eseguita con l'impiego di mezzo di contrasto e dovrebbe includere, oltre al torace, l'addome superiore, così da verificare nella stessa seduta anche l'eventuale interessamento del fegato e dei surreni.

L'estensione dell'esame all'addome superiore nella stessa seduta aggiunge una spesa modesta ma può identificare le metastasi nel 10% circa dei pazienti. Tuttavia la frequenza elevata (intorno al 50%) di immagini TC falsamente positive (dovute per lo più ad ademoni surrenalici o a cisti epatiche) richiede un accertamento istologico prima di escludere un trattamento chirurgico in casi altrimenti operabili.

Più discussa è l'opportunità di estendere fin dall'inizio dell'iter diagnostico l'esame TC al cranio nei pazienti clinicamente asintomatici.

Nella definizione della neoplasia (T) la TC incontra dei limiti soprattutto nella distinzione fra T3 e T4, quando l'invasione riguardi la parete toracica o le strutture mediastiniche.

Per quanto riguarda l'accuratezza della TC nella definizione del coinvolgimento linfonodale mediastinico, una revisione sistematica degli studi pubblicati negli ultimi 10 anni ha stimato una sensibilità complessiva del 57%, una specifici-

tà dell'82% ed una prevalenza di pazienti con N2 o N3 del 28% [Tolozza 2003]. La maggior parte degli studi inclusi in questa revisione consideravano come termine per l'anormalità un diametro linfonodale superiore ad 1 cm nell'asse breve.

I casi con valutazione TC falsamente negativa sono rappresentati soprattutto dalle micrometastasi in linfonodi di dimensioni normali, mentre immagini TC falsamente positive sono spesso dovute a processi infiammatori in corso o comunque recenti.

Pazienti con diagnosi certa o sospetta di neoplasia polmonare dovrebbero essere sottoposti a TC torace ed addome superiore con mezzo di contrasto, (B)

Tomografia ad emissione di positroni (PET)

Nel corso degli ultimi anni si è progressivamente affermato un certo ruolo per la tomografia ad emissione di positroni nella stadiazione ilo mediastinica del carcinoma polmonare così come nell'iter diagnostico del nodulo polmonare isolato.

La sensibilità della PET nella valutazione dei linfonodi mediastinici è intorno all'85% (contro un 60% circa della TC); la sua specificità è circa il 90% (contro l'82% della TC).

Questa metodica consente, inoltre, la visualizzazione di tutto il corpo e la ricerca di eventuali metastasi a distanza.

Il suo utilizzo appropriato potrebbe ridurre la necessità di manovre invasive (mediastinoscopia e mediastinotomia) e di interventi chirurgici inutili in una quota di pazienti affetti da carcinoma polmonare non a piccole cellule [van Tinteren 2002].

La PET costituisce un'indagine di livello superiore, attualmente con scarsa disponibilità sul territorio nazionale: essa dovrebbe essere utilizzata come alternativa a metodiche invasive (es. mediastinoscopia)

L'attuale evidenza scientifica indica che la PET potrebbe essere la metodica non invasiva migliore per la diagnosi di natura del nodulo polmonare isolato. Una metanalisi degli studi disponibili ha dimostrato che la PET ha una sensibilità del 96,8% e una specificità del 77,8% [Gould 2001]. I limiti della metodica sono soprattutto legati alle ridotte dimensioni della neoplasia (<10 mm) e alla attività metabolica dei tessuti (bassa nei carcinoidi e nei carcinomi bronchioloalveolari, elevata nelle aree di infiammazione).

L'attuale scarsa disponibilità delle apparecchiature dedicate sul territorio nazionale fanno ritenere opportuna l'indicazione all'utilizzo della PET in caso di nodulo isolato quando esso non sia raggiungibile per un prelievo biptico o il paziente non possa o non voglia sottoporsi a manovre invasive.

Le difficoltà diagnostiche della prima fase per la definizione della natura

della/e lesione/i sono differenti in rapporto alla collocazione centrale o periferica del tumore primario. Per le lesioni centrali endoscopicamente visibili la diagnosi patologica si ottiene tramite citologia dell'espettorato o biopsia/brushing/broncoaspirato in corso di fibrobroncoscopia. Per le lesioni periferiche, l'ottenimento di una diagnosi patologica è funzione del diametro della lesione, essendo estremamente bassa per le lesioni inferiori a 2 cm, e della sua collocazione topografica. La variabile combinazione di broncolavaggio, brushing e biopsia bronchiale consente di ottenere la diagnosi in non oltre il 50-60% dei casi. L'impiego, progressivamente entrato nella pratica clinica degli ultimi 10-15 anni, della ago-biopsia/agoaspirato transtoracica/o, sotto guida radiologica consente di ottenere una definizione diagnostica nella stragrande maggioranza delle lesioni polmonari periferiche. Tuttavia qualora la fibrobroncoscopia e l'agobiopsia transtoracica risultino negative, in assenza di una specifica diagnosi di patologia benigna, occorre, in presenza di un motivato sospetto clinico, giungere in tempi brevi ad una definizione diagnostica. In una esigua minoranza dei casi (meno del 5%) tuttavia in dispetto di qualsiasi procedura diagnostica la diagnosi cito-istologica di neoplasia resta indeterminabile.

Esame citologico dell'escreato

L'esame citologico dell'escreato è il metodo diagnostico non invasivo da utilizzare ogni qualvolta si sospetti una neoplasia polmonare. L'accuratezza diagnostica dell'esame è legata alla corretta esecuzione della raccolta e della preparazione del materiale.

La specificità del test, quando eseguito correttamente (con la tecnica dei 3 campioni), risulta essere pari al 99% con una sensibilità del 66%, più alta nelle lesioni centrali (71%) che in quelle periferiche (49%) [Schreiber 2003].

Fibrobroncoscopia

La broncoscopia a fibre ottiche rappresenta una metodica fondamentale nella diagnosi e nella stadiazione del carcinoma polmonare. Nelle lesioni centrali la sensibilità diagnostica arriva, combinando le diverse tecniche di prelievo, all'88%. In particolare la biopsia consente la diagnosi in un'elevata percentuale nel caso di lesioni endoscopicamente visibili.

Spazzolato e lavaggio bronchiale dimostrano singolarmente sensibilità inferiori e sono da utilizzare ad integrazione della biopsia o quando quest'ultima non sia eseguibile (come avviene nelle lesioni non endoscopicamente visibili).

Nelle lesioni periferiche la sensibilità diagnostica della broncoscopia con l'impiego combinato del broncolavaggio e dello spazzolato arriva al 69%; questo dato è influenzato dalla dimensione e dalla posizione della lesione e dall'uso combinato della fluoroscopia. L'agoaspirato bronchiale può essere utilizzato nelle le-

sioni centrali al posto della biopsia o ad integrazione di questa con una elevata sensibilità diagnostica (80%); l'agoaspirato trans-bronchiale è utile inoltre nelle lesioni periferiche sotto guida fluoroscopica (sensibilità diagnostica: 62% per lesioni di diametro > 2 cm), mentre la medesima procedura diagnostica nel caso di linfadenopatie carinali o paratracheali si è rivelata un utile strumento di stadiazione della malattia [Mazzone 2002].

Le più comuni complicanze della broncoscopia sono:

- tossicità da anestetici locali, che possono provocare depressione della risposta ventilatoria all'ipossiemia;
- pneumotorace da biopsia transbronchiale (1-3,4%) e da agoaspirazione transbronchiale (molto raro); altrettanto raro lo pneumomediastino;
- emorragia bronchiale da biopsia che si presenta nello 0,6-5,4% dei casi

I pazienti con sospetta lesione neoplastica alla TC, in assenza di controindicazioni gravi, devono essere sottoposti a broncoscopia. (B)

In un paziente con sospetto carcinoma polmonare, un risultato apparentemente non conclusivo della broncoscopia richiede ulteriori accertamenti per escludere la possibilità di un falso negativo. (B)

Agoaspirato transtoracico

Per le lesioni periferiche (non direttamente accessibili alla visione endoscopica), l'ottenimento di una diagnosi istologica è funzione del diametro della lesione e della sua localizzazione anatomica. Le procedure broncoscopiche con prelievo citoistologico hanno una sensibilità media in questi casi tra il 46% e il 67%, ridotta.

L'impiego dell'agoaspirato transtoracico, sotto guida radiologica (preferibilmente TC), consente di ottenere una definizione diagnostica in circa il 95% delle lesioni polmonari periferiche di diametro >2 cm.

Fattore limitante di questa metodica è la valutazione dell'idoneità del prelievo. È cruciale in tal senso, un elevato livello di interazione fra radiologo e anatomopatologo. La definizione dell'idoneità del prelievo durante la stessa seduta riduce gli accessi del paziente al servizio TC, i rischi e i disagi connessi alla manovra.

L'agoaspirato transtoracico può comportare alcune complicazioni: il 10% dei casi presenta emoftoe reversibile e di modesta entità, il 25-30% presenta pneumotorace, per lo più minimo e che spontaneamente si riassorbe; solo il 5-10% richiede il posizionamento di drenaggio toracico [Tan 2003].

L'agoaspirazione TC guidata è la procedura di elezione per le lesioni periferiche, ma risente di alcune controindicazioni, quali: enfisema grave, insufficienza respiratoria grave, problemi coagulativi (diatesi emorragica), polmone unico.

Livello di Evidenza: IIa; Grado di Raccomandazione: B

Mediastinoscopia

Mediastinoscopia

La mediastinoscopia con prelievo istologico è l'indagine di riferimento che consente di accertare la presenza di invasione neoplastica dei linfonodi mediastinici, compresi quelli che sono frequentemente coinvolti (i paratracheali di destra e di sinistra, quelli pretracheali e i sottocarinali).

La mediastinoscopia è una procedura invasiva che deve essere erogata dai servizi di chirurgia specialistici; essa costituisce un intervento chirurgico in anestesia generale e necessita di una breve ospedalizzazione del paziente.

La mediastinoscopia trova le maggiori indicazioni nella stadiazione di pazienti candidabili ad intervento chirurgico, dopo l'esecuzione di TC con esito negativo, quando è necessario escludere un coinvolgimento linfonodale, o dopo una TC (o PET) positiva o dubbia, ai fini della conferma istologica.

L'iniziale esecuzione della TC toracica indirizza l'impiego di questa metodica invasiva: infatti, mentre il tasso di linfonodi positivi alla mediastinoscopia condotta dopo la TC, che permette la definizione istologica dei nodi sospetti, è pari all'85-90%, l'uso indiscriminato della metodica invasiva in tutti i pazienti (senza ricorrere preliminarmente all'esecuzione della TC) ha condotto all'identificazione di invasione linfonodale solo nel 25-40%. L'utilizzo selettivo della mediastinoscopia basato su criteri TC riduce il numero di toracotomie esplorative e quello delle resezioni incomplete.

L'utilizzo della mediastinoscopia assume un ruolo determinante nei casi con sospetto coinvolgimento linfonodale N2. In questi pazienti la stadiazione radiologica preoperatoria comporta fino al 40% di falsi positivi (sovrastadiazione) e fino al 25% di falsi negativi (sottostadiazione) sulla definizione delle adenopatie mediastiniche. La mediastinoscopia ha una percentuale di falsi negativi inferiore al 10%.

Livello di Evidenza: Ib; Grado di Raccomandazione: A

Mediastinotomia anteriore

La mediastinotomia anteriore è indicata in pazienti nei quali le tecniche di imaging evidenziano linfadenopatie preaortiche o sottoaortiche non raggiungibili con la mediastinoscopia e per i quali il rilevare il coinvolgimento linfonodale è motivo di esclusione dall'approccio chirurgico. Anch'essa richiede una breve ospedalizzazione del paziente.

Livello di Evidenza: Ib; Grado di Raccomandazione: A

Videotorascopia

La videotorascopia consente la biopsia delle stazioni linfonodali non accessibili con le metodiche sovraesposte e di accertare la presenza di metastasi pleuriche, mediante prelievi biotici multipli sulle pleure. La videotorascopia si è rivelata particolarmente utile nei casi di tumore N3 e T4 (stadio IIIb) con versamento pleurico, nei quali ha un'accuratezza diagnostica del 97%; la citologia su liquido pleurico prelevato mediante toracentesi ha invece una percentuale di falsi negativi pari al 30-60%.

Livello di Evidenza: IIB; Grado di Raccomandazione: B

- Bibliografia** Andersen HA, Prakash UBS. *Diagnosis of symptomatic lung cancer. Semin Respir Med* 1982; 3: 165-175.
- Grippi MA. *Clinical aspects of lung cancer. Semin Roentgenol* 1990; 25: 12-24.
- Hyde L, Hyde CI. *Clinical manifestations of lung cancer. Chest* 1974; 65: 299-306.
- Harsell PR, Mc Dougall JC. *Diagnostic tests for lung cancer. Mayo Clin Proc* 1993; 68: 288-293.
- Luke WP, Pearson FG, Todd TR, et al. *Prospective evaluation of mediastinoscopy for assessment of carcinoma of the lung. J Thorac Cardiovasc Surg.* 1986;91:53-56

Definizione cito-istologica

È necessario che la diagnosi anatomo-patologica sia formulata, quando possibile, con l'istotipo tumorale o almeno, per la diagnostica cito-istologica con scarsità di materiale, come "carcinoma a piccole cellule" o "carcinoma non a piccole cellule" date le successive implicanze terapeutiche.

Stadiazione clinica di neoplasia accertata

Una volta accertata la diagnosi cito-istologica occorre stabilire la sua estensione intratoracica al fine di definire la sua stadiazione clinica nel primario intento di ottenere una resezione radicale, particolarmente nel caso del CPNPC.

La definizione di estensione del fattore T (vedi classificazione TNM, tabella n. 4) la si ottiene mediante radiografia del torace, TAC toracica e fibrobroncoscopia

L'impiego della Risonanza Magnetica Nucleare (RMN) trova giustificazioni in casi estremamente selezionati al fine di valutare le strutture di confine (parete toracica, diaframma, apice polmonare, mediastino). L'ecografia del torace dimostra elevata sensibilità diagnostica nel predire l'invasione della parete toracica.

La valutazione del coinvolgimento linfonodale (fattore N) richiede il differente combinarsi di esame radiografico del torace nelle 2 proiezioni ortogonali, TAC e/o RMN e/o PET, agoaspirato transbronchiale e mediastinoscopia, mediastinotomia e videotoracoscopia. L'accurata determinazione dell'estensione dell'interessamento linfonodale costituisce il più importante fattore per la scelta terapeutica e per la sopravvivenza a lungo termine dopo chirurgia radicale

Tale valutazione è routinariamente basata sui risultati dell'indagine TAC. Il livello della sua accuratezza diagnostica è funzione dei differenti criteri di soglia dimensionali prescelti (compresi fra 1 e 2 cm.) con sensibilità ed accuratezza medie del 65-70%. La presenza di polmonite ostruttiva o di atelettasia non altera la sensibilità della TAC ma ne abbassa la specificità in conseguenza di linfadenopatie sede di iperplasia reattiva.

Nei casi dubbi è opportuno ricorrere alle manovre diagnostiche più invasive (agobiopsia transbronchiale, mediastinoscopia o mediastinotomia, videotoracoscopia).

Esistono iniziali prove cliniche di una superiore sensibilità della tomografia ad emissione di Positroni (PET) nella diagnosi nei noduli polmonari isolati, nel definire il coinvolgimento mediastinico e nell'individuare metastasi occulte. Al momento sono necessari ulteriori studi di conferma.

Nel CPNPC, una valutazione diagnostica indiscriminata per accertare la presenza di metastasi extratoraciche (TAC cranio, TAC od ecografia dell'addome superiore, scintigrafia ossea) non è al momento giustificabile in pazienti asintomatici e con esami ematochimici nella norma (enzimologia epatica, calcio, fosforo, fosfatasi alcalina, lattico-deidrogenasi).

La scintigrafia ossea trova indicazione unicamente in pazienti con dolore osseo, dolore toracico e/o valori sierici elevati di calcio e/o fosfatasi alcalina.

Livello di Evidenza: III; Grado di raccomandazione: B

La TAC o la Risonanza magnetica nucleare del cranio con/senza mezzo di contrasto andrebbero effettuate unicamente nel caso di pazienti con segni e sintomi di interessamento del sistema nervoso centrale ad eccezione dei casi di adenocarcinoma, data la frequente metastatizzazione precoce, e nel caso di coinvolgimento linfonodale N2 clinicamente evidente.

Livello di Evidenza: III; Grado di Raccomandazione: B

Il rilevamento alla ecografia o alla TAC di un ingrandimento surrenalico isolato o/e di una massa epatica isolata necessitano dell'accertamento biotipico qualora il paziente risulti altrimenti suscettibile di resezione radicale.

Livello di evidenza: III; Grado di raccomandazione: B

Per quanto riguarda il Carcinoma Polmonare a Piccole Cellule una stadiazione clinica di base deve richiedere l'effettuazione di TAC del torace e TAC e/o ecografia dell'addome superiore, TAC cranio e scintigrafia ossea. Il ruolo della biopsia bilaterale della cresta iliaca resta imprecisato in quanto il midollo osseo costituisce l'unico sito di metastasi in non più del 4-6% dei casi.

Bibliografia Pretreatment evaluation of non-small-cell lung cancer. The American Thoracic Society and The European Respiratory Society. *Am J Respir Crit Care Med.* 1997;156:320-332.

Staples CA, Muller NL, Miller RR, et al. Mediastinal nodes in bronchogenic carcinoma: comparison between CT and mediastinoscopy. *Radio-logy.* 1988;167:367-372.

Dales RE, Stark RM, Raman S. Computed tomography to stage lung cancer: approaching a controversy using meta-analysis. *Am Rev Respir Dis.* 1990;141:1096-1101.

Whittlesey D. Prospective computed tomographic scanning in the staging of bronchogenic cancer. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 1988;95:876-882

Glazer GM, Gross BH, Quint LE, et al. Normal mediastinal lymph nodes: number and size according to American Thoracic Society mapping. *AJR Am J Roentgenol.* 1985; 144:261-265.

Deslauriers J, Gregoire J. Clinical and surgical staging of non-small cell lung cancer. *Chest.* 2000;117:96S-103S.

Pieterman RM, van Putten JW, Meuzelaar JJ, et al. Preoperative staging of non-small-cell lung cancer with positron-emission tomography. *N Engl J Med.* 2000;343:254-261

Gupta NC, Graeber GM, Rogers JS II, et al. Comparative efficacy of positron emission tomography with FDG and computed tomographic scanning in preoperative staging of non-small cell lung cancer. *Ann Surg.* 1999;229:286-291.

Weder W, Schmid RA, Bruchhaus H, et al. Detection of extrathoracic metastases by positron emission tomography in lung cancer. *Ann Thorac Surg.* 1998;66:886-892.

Salvatierra A, Baamonde C, Llamas JM, Cruz F, Lopez-Pujol J. Extrathoracic staging of bronchogenic carcinoma. *Chest* 1990; 97: 1052-1058

Grant D, Edwards D, Goldstraw P. Computed tomography of the brain, chest and abdomen in the preoperative assessment of non small cell lung cancer. *Thorax* 1988; 43: 883-886

Silvestri GA, Lenz JE, Harper SN, Morse RA, Colice GL. The relationship of clinical findings to CT scan evidence of adrenal gland metastases in the staging of bronchogenic carcinoma. *Chest* 1992; 102: 1748-1751

Classificazione TNM

La stadiazione del carcinoma polmonare, secondo il sistema TNM è un mezzo universalmente accettato per stimare la prognosi, definire la terapia piú adatta e per valutare i risultati

Livello di Evidenza: Ia ; Grado di Raccomandazione: A

Il sistema classificativo consente una descrizione dell'estensione anatomica della malattia neoplastica in un particolare momento della evoluzione della malattia ricorrendo alla valutazione di tre parametri quali l'estensione del tumore primario (fattore T), del coinvolgimento linfonodale (fattore N) e delle metastasi a distanza (fattore M).

Sfortunatamente sino a 10 anni fa erano adottati piú sistemi classificativi (UICC, American Joint Committee for the Staging of Lung Cancer, sistema RTOG) che risultavano essere talora discordanti nel classificare alcune situazioni cliniche generando talora confusione nel confronto dei dati. A partire dal 1985 è stata proposta una nuova classificazione (International Staging System) ed un nuovo sistema stadiazione che, pur conservando zone di ombra, tiene conto di elementi utili contenuti nei precedenti sistemi classificativi avvalendosi di nuovi, introdotti per colmare alcune delle lacune delle precedenti versioni. Tale sistema classificativo (tabella n.1) trova attualmente consenso universale ed è routinariamente applicato alla pratica clinica.

La combinazione differente degli elementi che compongono il sistema TNM consente il raggruppamento in stadi giustificati essenzialmente da un differente divenire prognostico e da un differente approccio terapeutico (vedi tabella n.2)

La stadiazione clinica (cTNM) è impiegata per valutare l'estensione della malattia prima di intraprendere qualsiasi terapia. Il giudizio di inoperabilità di un paziente sulla base del cTNM va intrapreso sulla base di una valutazione collegiale che si avvalga di specifiche competenze.

La stadiazione chirurgica (sTNM) consente l'acquisizione di elementi aggiuntivi sull'estensione del processo neoplastico nei pazienti sottoposti a toracotomia. La stadiazione patologica (pTNM) consente precisazioni sul materiale patologico asportato nel corso dell'exeresi chirurgica mentre la stadiazione autptica (aTNM) fornisce informazioni post-mortem.

Mentre il sistema TNM è universalmente adottato per il CPNPC, per il CAPC è invalso l'uso di un semplice sistema classificativo a 2 stadi (limitato ed esteso) (vedi tabella n. 3) giustificato, oltreché da un diverso comportamento prognostico, da un diversificato atteggiamento terapeutico.

Bibliografia

- Mountain CF. Revisions in the International System for Staging Lung Cancer. *Chest* 111: 1710-1717, 1997
- Mountain CF, Dresler CM. Regional Lymph node classification for lung cancer staging *Chest* 1997; 111. 1718-1723
- Naruke T, Goya T, Tsuchiya R, et al. Prognosis and survival in resected lung carcinoma based on the new international staging system. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 1988;96:440-447.
- Stahel RA, Ginsberg R, Havemann K et al. Staging and prognostic factors in small cell carcinoma of the lung. Consensus report. *Lung Cancer* 1989; 5: 119-126
- Morstyn G, Ihde DC, Lichter AS et al. Small cell lung cancer 1973-1983: early progress and recent obstacles. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1984; 10: 515-539
- Livingston RB, McCracken JD, Trauft CJ et al. Isolated pleural effusion in small-cell lung carcinoma: favourable prognosis: a review of Southwest Oncology Group experience. *Chest* 1982; 81: 208-215
- Mirvis SE, Whitley NO, Aisner J, Moody M, Whitacre M, Whitley JE. Abdominal CT in the staging of small-cell carcinoma of the lung: incidence of metastases and effects on prognosis. *Am J Roengenol* 1987; 148: 845-847.
- Darling GE Staging of the patient with small cell lung cancer. *Chest Surg. N Am.* 1997; 7:81-94

Tabella 1. Sistema stadiativo del carcinoma polmonare*Tumore Primitivo (T)*

TX	Il tumore primitivo non può essere definito, o ne è provata l'esistenza per la presenza di cellule atipiche nell'escreato o nel liquido di lavaggio bronchiale, ma non è visualizzato con le tecniche per immagini o con la broncoscopia.
T0	Tumore primitivo non evidenziabile.
Tis	Carcinoma in situ
T1(1)	Tumore di 3 cm. o meno nella sua dimensione massima, circondato dal parenchima polmonare o dalla pleura viscerale, senza evidenza di invasione prossimale del bronco lobare alla broncoscopia
T2	Tumore con una qualsiasi delle seguenti caratteristiche di dimensione o estensione? <ul style="list-style-type: none"> • Superiore a 3 cm. nella dimensione massima • Interessamento del bronco principale, 2 cm o più distalmente alla carina • Invasione della pleura viscerale • Associato ad atelettasia o polmonite ostruttiva che si estende alla regione ilare, ma non interessa il polmone in toto.
T3	Tumore di qualsiasi dimensione che invade direttamente una o più delle seguenti strutture: parete toracica (compresi i tumori dell'apice polmonare), diaframma, pleura mediastinica, pericardio parietale; o tumore del bronco principale a meno di 2 cm. distalmente alla carina 1, ma senza interessamento della carina stessa; o associato ad atelettasia o polmonite ostruttiva del polmone in toto.
T4	Tumore di qualsiasi dimensione che invade il mediastino o interessa una delle seguenti strutture: cuore, grossi vasi, esofago, corpi vertebrali, la carina; nodulo neoplastico (i) neoplastico (i) separato (i) nello stesso lobo; tumore con versamento pleurico maligno (2)

Linfonodi Loco-regionali (N)

NX	Linfonodi regionali non valutabili
N0	Linfonodi loco-regionali liberi da metastasi.
N1	Metastasi ai linfonodi peribronchiali e/o ilari omolaterali, o ad entrambi, compresa l'estensione diretta.
N2	Metastasi ai linfonodi mediastinici omolaterali e ai linfonodi sottocarenali.
N3	Metastasi ai linfonodi mediastinici controlaterali, agli ilari controlaterali ai linfonodi scalenici e sopraclaveari omo- e controlaterali.

Metastasi a distanza (M)

MX	Metastasi a distanza non accertabili
M0	Assenza di metastasi a distanza
M1	Presenza di metastasi a distanza; sono compresi anche noduli neoplastici (unici o multipli) separati in altro lobo omo- o controlaterale.

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

(2) La maggior parte dei versamenti pleurici associati al carcinoma polmonare è da attribuire alla neoplasia. Tuttavia in alcuni pazienti si hanno esami multipli citopatologici del liquido pleurico negativi e il liquido non è ematico e non è un essudato. Dove questi dati ed il giudizio clinico indicano che il versamento non è correlato al tumore, esso dovrebbe essere escluso come elemento di stadiazione ed il paziente dovrebbe essere classificato come T1, T2 o T3.

Tabella 2. Raggruppamento dei parametri TNM in stadi

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	T3	N1	M0
	T1-3	N2	M0
Stadio IIIB	ogni T	N3	M0
	T4	ogni N	M0
Stadio IV	ogni T	ogni N	M1

Tabella n.3*Stadiazione del Carcinoma Polmonare a Piccole Cellule**Malattia limitata*

Tumore esteso ad un solo emitorace compreso il coinvolgimento dei linfonodi ilari, mediastinici e sopraclaveari 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

Marcatori sierici

I marcatori tumorali sierici dovrebbero teoricamente rappresentare un utile ausilio clinico sia in fase diagnostica che di monitoraggio della terapia e nel follow up. Allo stato attuale nessuno dei diversi marcatori proposti ha sensibilità e specificità tali da poter essere utilmente impiegato in fase di screening o di diagnosi.

Livello di Evidenza: IV; Grado di Raccomandazione: C

Fattori prognostici

Performance status, estensione di malattia e perdita di peso nei sei mesi precedenti la diagnosi sono parametri clinici dimostratisi prognosticamente validi, nel non microcitoma e nel microcitoma nella malattia localmente estesa e disseminata

Livello di Evidenza: Ia; Grado di Raccomandazione: A

Il riscontro di iposodiemia, ipoalbuminemia, elevati livelli di lattato-deidrogenasi o di fosfatasi alcalina, il coesistere di sindromi cliniche paraneoplastiche, particolarmente la sindrome da inappropriata secrezione di ACTH, si correlano con una prognosi sfavorevole.

Terapia chirurgica

Principi generali

Nel carcinoma polmonare il ruolo della chirurgia radicale è estremamente importante in quanto rappresenta la terapia di scelta in grado di mirare ad una guarigione completa. Infatti ad una resezione non radicale consegue una sopravvivenza sovrapponibile a quella dei casi non operati.

La chirurgia rappresenta il trattamento elettivo nel CPNPC in stadio I II e IIIa minimo. Gli stadi IIIb e IV sono il più delle volte non reseccabili e la chirurgia trova occasionalmente indicazione solo in casi selezionati. In questi ultimi 2 stadi esistono inoltre rare indicazioni a resezioni palliative di “salvataggio”

La terapia chirurgica dei carcinomi polmonari, al fine di garantire al paziente il migliore livello di cura, deve essere effettuata da personale con esperienza di chirurgia toracica.

A volumi maggiori di attività chirurgica, del singolo centro o del singolo chirurgo, appare significativamente associata una riduzione della mortalità ospedaliera e della mortalità post chirurgica (30 giorni o nel corso dello stesso ricovero quando questo si prolunghi oltre tale termine). Inoltre, la sopravvivenza a 5 anni dei pazienti trattati in centri con attività chirurgica annua elevata (compresa tra 67 e 100 casi) è superiore dell'11% alla sopravvivenza dei pazienti trattati in centri poco specializzati (con meno di 9 casi all'anno) [Bach 2001].

Si ritiene pertanto necessario che i chirurghi si dedichino alla chirurgia toracica in modo specialistico.

La terapia chirurgica dei carcinomi polmonari deve essere effettuata esclusivamente da personale specialistico con adeguata esperienza, presso strutture con elevato volume di attività. (B)

La chirurgia non può essere offerta come possibilità di guarigione a pazienti che, pur con una lesione polmonare limitata, presentino segni di malattia avanzata quali, ad esempio, versamento pleurico citologicamente positivo, presenza di sindrome della vena cava superiore, coinvolgimento dei linfonodi mediastinici e/o ilari controlaterali, sovraclaveari, scalenici, estesa invasione tracheale, paralisi del nervo ricorrente.

Per il Carcinoma Polmonare a Piccole Cellule in stadio molto iniziale (stadio I) si può considerare la possibilità del trattamento chirurgico

Una resezione radicale è ritenuta tale quando si ottiene l'asportazione di

tutta la malattia visibile, i margini di resezione sono istologicamente negativi ed è stata eseguita una linfadenectomia ilo-mediastinica sistematica o per sampling (campionamento). L'esame istologico intraoperatorio può essere determinante nell'indicare la prosecuzione dell'intervento e l'entità della resezione di parenchima polmonare da eseguire.

La valutazione preoperatoria deve tener conto di alcune controindicazioni relative o assolute quali una funzione polmonare compromessa (vedi anche Stima della funzione polmonare residua dopo pneumonectomia), un infarto miocardico od un ictus cerebri recenti.

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 cerebri ogni caso va valutato singolarmente anche sulla base dei postumi e/o esiti residui.

La mortalità post-operatoria è del 2-9% ed è in rapporto con l'entità della resezione, l'età del paziente, le condizioni generali preoperatorie e l'eventuale trattamento neoadiuvante.

Dopo exeresi chirurgica il ventaglio di possibili complicazioni comprende: polmonite, ARDS, atelettasia, insufficienza respiratoria, embolia polmonare, edema polmonare, infarto miocardico, aritmie, insufficienza cardiaca, gastrite emorragica, fistola parenchimale, fistola bronchiale, infezione della ferita chirurgica, emotorace, empiema.

In questi ultimi anni, alla luce dell'esperienza della chirurgia riduttiva dell'enfisema (che come noto è in grado di migliorare la funzione respiratoria di pazienti molto compromessi), si è osservato che anche pazienti con lesioni neoplastiche periferiche e affetti da enfisema possono affrontare la resezione limitata (lobectomia) senza rischi elevati se rispondono ai requisiti della chirurgia riduttiva [Hayashi 1999].

La valutazione cardiologica ricopre analogo importanza. La British Thoracic Society raccomanda l'esecuzione di elettrocardiogramma a tutti i pazienti candidati ad intervento di chirurgia toracica, di ecocardiogramma quando siano presenti rumori cardiaci anomali e la consulenza cardiologica nei pazienti con precedenti eventi cardiovascolari.

Stima previsionale della funzione polmonare residua dopo pneumonectomia

La valutazione della funzionalità respiratoria in pazienti che devono essere sottoposti a pneumonectomia ha lo scopo di identificare pazienti ad elevato rischio respiratorio e di permettere una determinazione della funzione respiratoria post-operatoria tale da consentire il mantenimento di una normale vita di re-

lazione. Quando il FEV1 scende ad 1 litro la tolleranza all'esercizio fisico si riduce e la ritenzione di CO₂ inizia a verificarsi. Sono ritenuti parametri di rischio per la pneumonectomia una PaCO₂ > 45 mmHg, un FEV1 < 2 litri oppure < 50% del teorico oppure un FEV1% < 60% del valore teorico. La funzionalità polmonare residua dopo un intervento di pneumonectomia può essere prevista preoperatoriamente rapportando una misura quantitativa assoluta di ventilazione globale, ottenibile con la spirometria, ad una misura quantitativa relativa della perfusione e, preferibilmente anche della ventilazione di ciascun polmone, ottenibile con la scintigrafia ventilo-perfusoria.

Correlazione fra stadio TNM e scelta terapeutica

Carcinoma Polmonare non a Piccole Cellule - Stadio I, II e IIIa minimo

In questi stadi il tipo di chirurgia dipende dalla localizzazione e dalla dimensione del tumore primitivo. Nel caso di lesioni periferiche l'intervento di scelta è la lobectomia. L'exeresi sublobare è da riservare a quei casi con deficit funzionale respiratorio, mentre per le lesioni centrali è frequentemente necessario ricorrere alla pneumonectomia o alla lobectomia con broncoplastica al fine di raggiungere la radicalità.

La sopravvivenza globale a 5 anni è del 65%, con valori di circa il 71% per lo stadio IA e di circa il 57% per lo stadio IB mentre è del 35-40% nello stadio II. Sono stati segnalati come fattori prognostici positivi sulla sopravvivenza le ridotte dimensioni della neoplasia (< 3 cm), il grado di differenziazione alto, l'assenza di aneuploidia e di invasione vascolare. Pertanto la lobectomia è l'intervento di scelta nel carcinoma in stadio I e II. Resezioni più limitate sono giustificate solo in pazienti con ridotta riserva funzionale respiratoria che non tollererebbero una resezione lobare. In questi casi l'intervento è comunque associato ad una sopravvivenza migliore rispetto ai pazienti trattati con sola radioterapia toracica.

Uno studio randomizzato ha verificato che in questi pazienti le recidive locali dopo lobectomia sono meno frequenti di quanto accade dopo resezioni più limitate [Ginsberg 1995].

Il ruolo della resezione per via toracoscopica nei tumori polmonari in stadio I è controverso e la maggior parte degli studi non sembra indicare un beneficio in termini di ospedalizzazione, dolore postoperatorio, morbilità rispetto alla via toracotomica. La via toracoscopica non sembra al momento offrire sufficienti garanzie sulla stadiazione dei linfonodi mediastinici e ilari, necessaria secondo i principi oncologici. Pertanto la via toracoscopica non è al momento raccomandata nel trattamento dei carcinomi primitivi del polmone in stadio precoce.

Livello di Evidenza: Ib ; Grado di Raccomandazione: A

Bibliografia

- The Lung Cancer Study Group. Ginsberg RJ, Rubinstein LV. Randomized trial of lobectomy versus limited resection for T1N0 non-small cell lung cancer. Ann. Thor. Surg. 1995; 60: 615-623.*
- Martini N, Bains MS, Burt ME, et al. Incidence of local recurrence and second primary tumors in resected stage I lung cancer. J. Thor. Cardiovasc. Surg. 1995; 109: 120-129.*
- Nesbitt JC, Putnam JB Jr, Walsh GL, et al. Survival in early-stage-non-small cell lung cancer. Ann Thorac Surg. 1995;60:466-47*
- 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. 1987;205:67-71*
- Ishida T, Yano T, Maeda K. et al. Strategy for lymphadenectomy in lung cancer three centimeters or less in diameter. Ann Thorac Surg. 1990;50:708-713.*
- Sugi K, Nawata K, Fujita N, et al. Systematic lymph node dissection for clinically diagnosed peripheral non-small-cell lung cancer less than 2 cm in diameter. World J Surg. 1998;22:290-294.*
- Takizawa T, Terashima M, Koike T, et al. Lymph node metastasis in small peripheral adenocarcinoma of the lung. J Thorac Cardiovasc Surg. 1998;116:276-280.*

Carcinoma Polmonare non a Piccole Cellule - Stadio IIIA

Le possibilità della terapia chirurgica in questo stadio devono tener conto dell'entità dell'estensione del tumore primario e del grado di interessamento linfonodale.

Nel 25% circa dei pazienti nei quali la stadiazione preoperatoria risulta negativa per interessamento linfonodale mediastinico presenta, all'intervento, positività neoplastica linfonodale. La prognosi di questi pazienti è migliore degli altri gruppi N2, con una sopravvivenza a 5 anni fino al 35%.

Se il linfonodo metastatico è singolo e sono tecnicamente resecabili sia il linfonodo, sia il tumore primitivo, l'intervento chirurgico può essere effettuato, insieme ad una linfadenectomia mediastinica.

Nel caso di invasione neoplastica della parete toracica nella maggioranza dei casi si esegue una lobectomia con resezione "en bloc" della parte interessata della parete toracica. Nel caso di invasione del diaframma, della pleura mediastinica o del pericardio occorre completare la resezione polmonare con quella delle strutture interessate.

Qualora il tumore giunga ad interessare i bronchi principali si può eseguire un intervento di sleeve lobectomy o di sleeve pneumonectomy.

Non esistono evidenze cliniche conclusive che dimostrino la superiorità della linfadenectomia ilo-mediastinica sistematica rispetto al semplice campionamento (sampling) linfonodale, rimandando l'atteggiamento di routine alla singola istituzione. Tuttavia il rilevare linfonodi volumetricamente non ingranditi rispetto a linfadenomegalie palpabili e l'invasione extracapsulare rispetto a quella intracapsulare hanno significato prognostico differente e condizionano l'atteggiamento terapeutico complementare.

Mc Caughan BC. Primary lung cancer invading the chest wall. *Chest Surg Clin North Am.* 4: 17-28, 1994

Izbicki JR, Passlick B, Karg O, Bloechle C, Pantel K, Knoefel WT, Thetter O. Impact of radical systematic mediastinal lymphadenectomy on tumor staging in lung cancer. *Ann Thorac Surg* 59:109-214, 1995

Wu Y, Huang ZF, Wang SY et al. A randomized trial of systematic nodal dissection in resectable non-small cell lung cancer. *Lung Cancer* 2002; 36: 1-6

Keller SM, Adak S, Wagner H et al. Mediastinal lymph node dissection improves survival in patients with stage II and IIIa non-small cell lung cancer. Eastern Cooperative Oncology Group. *Ann Thorac Surg* 2000; 70: 365-6

Pazienti con malattia N2 potenzialmente resecabile

Quando la malattia N2 viene diagnostica preoperatoriamente con TC, PET e confermata con mediastinoscopia/tomia, la chirurgia da sola non trova indicazione. In questi pazienti è stata proposto l'impiego della terapia medica preoperatoria (cosiddetta di induzione o neo-adiuvante) costituita da chemioterapia o chemioterapia + radioterapia, allo scopo di ricondurre la malattia ad uno stadio chirurgico. Anche se mancano evidenze conclusive che supportino la validità di tale approccio, la maggior parte degli studi di fase II e III indica un vantaggio in termini di sopravvivenza nei pazienti sottoposti a terapia di induzione seguita da chirurgia, con sopravvivenza a 5 anni nei soggetti responsivi fino al 35%. Questi pazienti dovrebbero pertanto essere trattati secondo protocolli clinici in centri multidisciplinari, con regimi terapeutici basati sulla combinazione del Platino con i farmaci di ultima generazione (Gemcitabina o Vinorelbina o Taxani) o con i vecchi farmaci come Mitomicina C, Vinblastina, Ifosfamida o Etoposide.

Livello di Evidenza: IIa; Grado di Raccomandazione: B

Pazienti con malattia N2 non resecabile

Quando la malattia N2 appare voluminosa, con più stazioni linfonodali interessate, ad interessamento extracapsulare, la chirurgia non trova indicazione. In questi pazienti, se le condizioni cliniche lo permettono, i migliori risultati sono stati ottenuti con l'associazione di radioterapia + chemioterapia, con sopravvivenze a 5 anni del 16% nei casi più favorevoli.

Nei pazienti con carcinoma polmonare localmente avanzato non resecabile, la chemioterapia associata alla radioterapia aumenta la sopravvivenza nel confronto con il solo trattamento radioterapico e dovrebbe essere utilizzata come prima modalità di trattamento.

Bibliografia

- Rosell R, Lòpez-Cabrenizo MP, Astudillo J: Preoperative chemotherapy for stage IIIA non-small cell lung cancer. *Curr. Opin. Oncol.* 1996;9:149-155
- Van Raemdonck DE, Schneider A, Ginsberg RJ. Surgical treatment for higher stage non-small cell lung cancer. *Ann. Thor. Surg.* 1992; 54:999-1013
- Rosell R, Gomez-Codina J, Camps C, et al. A randomized trial comparing preoperative chemotherapy plus surgery with surgery alone in patients with NSCLC. *N Engl J Med.* 1994;330:153-158.
- Roth JA, Fossella F, Komaki R, et al. A randomized trial comparing perioperative chemotherapy and surgery with surgery alone in resectable stage IIIA NSCLC. *J Natl Cancer Inst.* 1994;86:673-680.
- Roth JA, Atkinson EN, Fossella F, et al. Long-term follow-up of patients enrolled in a randomized trial comparing perioperative chemotherapy and surgery with surgery alone in resectable stage IIIA non-small-cell lung cancer. *Lung Cancer.* 1998;21:1-6.
- Rosell R, Gomez-Codina J, Camps C, et al. Pre-resectional chemotherapy in stage IIIA non-small-cell lung cancer: a 7-year assessment of a randomized controlled trial. *Lung Cancer.* 2000;28:247-251.
- Pass HI, Pogrebnick HW, Steinberg SM, et al. Randomized trial of neo-adjuvant chemotherapy for lung cancer: interim analysis. *Ann. Thor. Surg.* 1992; 53:992-998.
- Depierre A, Milleron B, Moro-Sibilat 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* 2001; 20: 247-253

Terapia adiuvante post-chirurgica

Qualora nel materiale di exeresi si sia rilevato interessamento linfonodale ilare e/o mediastinico è consuetudine far seguire una radioterapia a dosi curative (dose totale 50 Gy). L'attuale evidenza scientifica non è in favore di un aumento di sopravvivenza rispetto alla sola terapia di supporto pur osservandosi una riduzione delle recidive intratoraciche.

Una meta-analisi degli studi di Radioterapia adiuvante nei pazienti radicalmente resecati (Post-Operative RadioTherapy meta-analysis) ha dimostrato un effetto negativo sulla sopravvivenza, con il 21% di incremento relativo del rischio di morte, equivalente ad un aumento del rischio di morte assoluto del 7% a 2 anni ed una riduzione della sopravvivenza dal 55% al 48%. L'analisi dei sottogruppi suggerisce che l'effetto avverso è maggiore in pazienti con stadio I/II, N0-N1, mentre l'evidenza è minore in quelli con stadio III, N2. Se da un lato sono formulabili giustificate critiche a come tale meta-analisi è stata condotta (inclusione di studi con differenti dosi totali e modalità di erogazione delle frazioni radioterapiche, in un periodo di tempo troppo lungo e utilizzando apparecchiature spesso non moderne, dall'altro lato, allo stato attuale delle conoscenze, non esiste evidenza scientifica a favore di un trattamento radioterapico adiuvante standard.

Ugualmente non è dimostrato che il trattamento chemioterapico adiuvan-

te sia di vantaggio in termini di sopravvivenza anche se i dati di metanalisi disponibili dimostrano un modesto vantaggio per le combinazioni contenenti cisplatino. Sono attualmente in corso numerosi studi randomizzati, prospettici, su scala europea e mondiale, utilizzando chemioterapia (+/- radioterapia) verso la sola terapia di supporto (+/- radioterapia) al fine di definire il ruolo delle terapie adiuvanti.

Il primo di questi trial ad essere completato, lo studio italiano Alpi, non ha comunque dimostrato un vantaggio in sopravvivenza mediana nei pazienti trattati con chemioterapia adiuvante rispetto al gruppo sottoposto al solo follow up postchirurgico.

Il secondo studio recentemente presentato alla 10th World Conference of Lung Cancer in Canada, l'“International Adjuvant Lung Trial” (IALT) ha dimostrato un miglioramento della sopravvivenza a 5 anni del 5% nei casi trattati con chemioterapia comprendente Cisplatino (RR=0.86 [0.76-0.98] $p<0.03$) risultati in linea con quanto suggerito dalla metanalisi del 1995. I dati sinora presentati non sono sufficienti per definire “standard” la chemioterapia adiuvante postoperatoria, pur ponendo la questione al centro dell'attenzione.

Una nuova metanalisi di tutti gli studi randomizzati recentemente eseguiti in oltre 4.000 casi sarà di grande aiuto alla comunità scientifica per definire il ruolo della chemioterapia precauzionale nel NSCLC.

Livello di Evidenza: I; Grado di Raccomandazione: A

Nel caso di malattia residua macro-microscopica è abitualmente effettuato un trattamento complementare (radioterapia +/- chemioterapia).

- Bibliografia** *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;352:257-63*
- 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.*
- Dautzenberg B, Arriagada R, Chamnard AB, Jarema A, Mezzetti M, Mattson K, et al. A controlled study of postoperative radiotherapy for patients with completely resected non-small cell lung carcinoma. Cancer 1999;86:265-273.*
- Keller SM, Adak S, Wagner H, et al. Prospective randomized trial of postoperative adjuvant therapy in patients with completely resected stages II and IIIA non-small-cell lung cancer. Eastern Cooperative Oncology Group. N Engl J Med. 2000;343:1217-1222*
- M. Tonato on behalf of the ALPI/EORTC -LCG investigators. Final report of the Adjuvant Lung Project Italy (ALPI): an Italia EORTC-LCG randomised trial of adjuvant chemotherapy in completely resected NSCLC*
- Le Chevalier et al. Results of the Randomized International Adjuvant Trial (IALT): cisplatin-based chemotherapy vs no chemotherapy in 1867 patients with resected NSCLC. Proc. Lung Cancer vol 41 S2 August 2003*

Tumore di Pancoast

Sono i tumori che interessano l'apice polmonare e le ultime radici del plesso brachiale. Clinicamente si manifestano con algie alla spalla e al braccio (lato ulnare), con parestesie e possibile sindrome di Claude Bernard Horner. Sono caratterizzati da una tendenza precoce all'invasione locale e solo tardivamente dalla diffusione linfatica ed ematica.

Il trattamento di queste neoplasie deve essere preceduto da un'accurata valutazione dei linfonodi mediastinici mediante mediastinoscopia. Nel caso di invasione linfonodale assente o limitata (N0-N1) il trattamento migliore è quello combinato chemioradioterapico (chemioterapia con Cisplatino ed Etoposide).

Una ragionevole alternativa neoadiuvante è la sola radioterapia.

La resezione del tumore dovrebbe consentire una lobectomia e l'asportazione delle strutture della parete toracica interessata dal tumore.

Per i pazienti con tumore di Pancoast senza coinvolgimento linfonodale mediastinico, se considerati resecabili, si raccomanda un trattamento chemioradioterapico neoadiuvante seguito da chirurgia radicale. (B)

Se il coinvolgimento linfonodale è maggiore (N2) si tende a limitare il trattamento all'associazione chemioradioterapica.

Nei pazienti con tumore di Pancoast con interessamento dei linfonodi mediastinici si raccomanda un trattamento integrato chemioradioterapico. (C)

Il tumore di Pancoast è caratterizzato da dolore spesso non controllabile dai comuni trattamenti analgesici. Quando la neuromodulazione per via spinale (oppioidi +/- anestetici locali) non sia sufficiente è necessario ricorrere quanto prima alla cordotomia percutanea.

Nonostante i trattamenti, 2/3 dei pazienti presentano recidiva, nel 70% dei casi locale. La più frequente causa di morte è comunque la diffusione a distanza, soprattutto con metastasi encefaliche

Livello di Evidenza: IIa; Grado di Raccomandazione: B

Bibliografia

Kraut MJ, Rusch V, Crowley JJ, et al. Induction chemoradiation plus surgical resection is feasible and highly effective treatment for Pancoast tumours: initial results of SWOG 9416 Trial. Proc. Am. Soc. Clin. Oncol. 2000; 19:487°

Rush VW, Giroux D, Kraut MJ et al. Induction chemoradiotherapy and surgical resection for non-small cell lung carcinomas of the superior sulcus (pancoast tumors: mature esulta of SWOG trial 9416 (intergroup trial 0160). Proceedings ASCO 2003; 22, 634

Chirurgia del microcitoma

Nel microcitoma in stadio di malattia limitata l'alta percentuale di recidive intratoraciche anche dopo trattamento combinato chemio-radioterapico ha condotto a riconsiderare il ruolo della chirurgia in questo istotipo. Indagini retrospettive su pazienti a lungo sopravvissuti dopo diagnosi di microcitoma indicano che il 40% di essi ha ricevuto la chirurgia quale parte del trattamento di induzione. Tuttavia l'unico studio prospettico randomizzato condotto in microcitomi con interessamento linfonodale ilare e/o mediastinico non è stato in grado di dimostrare la superiorità della chirurgia nei confronti della radioterapia toracica nel migliorare la sopravvivenza dei pazienti.

La chirurgia è attualmente proponibile per pazienti con microcitoma in stadio molto limitato (T1-2N0M0)

Livello di Evidenza: IIa; Grado di raccomandazione: B

Bibliografia

Shepherd FA, Ginsberg RJ, Evans WK et al. Reduction in local recurrence and improved survival in surgically treated patients with small cell lung cancer. J Thorac Cardiovasc Surg 1983; 86:498-506.

Miller A, Fox W, Tall. Five-year follow-up of the Medical Research Council comparative trial of surgery and radiotherapy for the primary treatment

of small celled or oat celled carcinoma of the bronchus. Lancet 2:501, 1969

Lad T, P, Piantadosi S, Thomas P. A prospective randomized trial to determine the benefit of surgical resection of residual disease following response of small cell lung cancer to combination chemotherapy. Chest 106; 320-323, 1994

Terapie non chirurgiche

Microcitoma

Principi Generali di Chemioterapia

Sin dal momento della prima diagnosi il microcitoma è da ritenersi malattia disseminata e, di conseguenza, il ruolo svolto dalla chemioterapia, anche in considerazione dell'elevata chemiosensibilità della neoplasia, è di fondamentale importanza. Le molteplici esperienze condotte in questi anni consentono di sottolineare alcuni punti:

1. In analogia con altre neoplasie altamente chemiosensibili anche nel microcitoma le risposte al trattamento si osservano precocemente e i maggiori benefici in termini di sopravvivenza si riscontrano prevalentemente nei pazienti che hanno ottenuto una remissione completa precoce. È estremamente raro osservare ulteriori miglioramenti dopo 12 settimane di terapia.

2. Studi randomizzati hanno dimostrato che la polichemioterapia è superiore, in termini di risposte e di sopravvivenza, alla monochemioterapia. Combinazioni chemioterapiche di 2-3 farmaci, somministrate ogni tre settimane, per un massimo di 5-6 cicli, sono da considerare trattamenti standard. Le combinazioni polichemioterapiche impiegano i farmaci dimostratisi singolarmente più attivi, sfruttando meccanismi d'azione e tossicità differenziate: ciclofosfamide, ifosfamide, cisplatino, carboplatino, antracicline, podofillotossine (etoposide, teniposide) vincristina, methotrexate e nitrosuree, in varia combinazione fra loro in schemi a non più di 4 farmaci. Non è provata la superiorità di una combinazione rispetto alle altre.

3. L'impiego, in prima istanza, di regimi chemioterapici molto aggressivi, che richiedono ospedalizzazione, non ha dimostrato un evidente vantaggio terapeutico.

4. Considerando la dimostrata instabilità genetica, favorente l'instaurarsi di una resistenza multipla ai farmaci, si è cercato di superarla ricorrendo a regimi polichemioterapici alternati costituiti da associazioni non cross-resistenti tra loro. Le evidenze di un miglioramento in termini di sopravvivenza sono molto modeste e globalmente negative.

5. Non è stata dimostrata l'utilità di una terapia di mantenimento da effettuare al termine della terapia di induzione.

6. Contrariamente a quanto avviene nei trattamenti di prima linea, sulla malattia in recidiva l'effetto della chemioterapia è molto meno evidente; le probabilità di ulteriore risposta sono direttamente correlate con la lunghezza del periodo libero da progressione.

7. Le maggiori tossicità riscontrate con i regimi polichemioterapici utilizzati sono quella ematologica (leuco-piastripenia e anemia), quella gastroenterica, prevalentemente nausea e vomito, solitamente ben controllabile con l'impiego profilattico di potenti farmaci antiemetici (antagonisti recettoriali 5-HT₃). La tossicità neurologica periferica appare strettamente correlata all'uso degli alcaloidi della vinca e del cisplatino. La mortalità iatrogena (1-4%) è bassa ed è correlata con il Performance Status e con l'estensione della malattia. La presenza di febbre, il basso Performance Status pretrattamento, il calo ponderale e l'impiego di combinazioni con più di 4 farmaci sono stati riconosciuti quali fattori responsabili del 20% delle morti per tossicità durante il primo ciclo di terapia.

Trattamento della Malattia in Stadio Limitato

La chemioterapia rappresenta la scelta terapeutica fondamentale e in associazione alla radioterapia è in grado di assicurare un tasso di risposte (complete + parziali) compreso tra l'80% e il 95%, con il 40%-70% di remissioni complete, una durata mediana di sopravvivenza fra i 12 e i 20 mesi, e una sopravvivenza a 2 e 5 anni rispettivamente del 10-40% e del 6-12%

La chemioterapia da sola pur essendo in grado di produrre elevati tassi di risposte è gravata da un considerevole tasso di ricadute a livello intratoracico.

La irradiazione toracica a dosi non inferiori ai 40 Gy, è in grado di indurre una risposta locale ma da sola non è in grado di controllare la malattia.

Due metanalisi hanno evidenziato che la radioterapia toracica, condotta con frazionamenti convenzionali, in associazione alla chemioterapia determina un notevole incremento del controllo locale del 25% il che si traduce a 2 anni in un aumento della sopravvivenza libera da malattia del 13%, ed in un miglioramento della sopravvivenza del 5.4%, particolarmente nei pazienti con età < 55 anni.

Livello di Evidenza: Ia; Grado di Raccomandazione: A

In pazienti con carcinoma polmonare a piccole cellule in stadio di malattia limitata la radioterapia toracica migliora il controllo locale e la sopravvivenza complessiva e va incorporata in una strategia terapeutica combinata.

Le risultanze degli studi clinici randomizzati indicano che elevate dosi totali di radioterapia si associano con un miglioramento del controllo locale e con una migliore sopravvivenza libera da malattia. Benché la dose totale ottimale non sia ancora stata stabilita, gli studi che hanno dimostrato la superiorità del trattamento combinato hanno utilizzato dosi complessive di radiazioni uguali o superiori a 40 Gy in 15 frazioni giornaliere somministrate in tre settimane (o una dose biologica equivalente). Nell'applicare questo principio terapeutico deve esse-

re tenuto in considerazione il volume tumorale e la sede della lesione nonché la funzionalità polmonare del paziente.

Esistono dati contrastanti a riguardo del tempo di inizio delle radioterapia in relazione a quello della chemioterapia (somministrazione precoce o tardiva della radioterapia). Evidenze cliniche recenti e considerazioni teoriche sono a favore di un'integrazione precoce (sopravvivenza a 5 anni, 20% per la radioterapia precoce versus 11% per la radioterapia tardiva). Sebbene sia stata utilizzata la radioterapia iperfrazionata, la tossicità associata a questa modalità di somministrazione della radioterapia si è dimostrata essere superiore rispetto al trattamento standard in assenza di evidenti benefici clinici. Di conseguenza, allo stato attuale delle conoscenze l'impiego della radioterapia iperfrazionata andrebbe limitato agli studi clinici controllati. In uno studio clinico la radioterapia iperfrazionata ha prodotto miglioramento statisticamente significativo della sopravvivenza.

Pazienti con pregresso microcitoma vivi e liberi da malattia a 5 anni dalla diagnosi sono da considerarsi guariti per il microcitoma ma ad altissimo rischio per una secondo tumore fumo-correlato (per lo più ad istologia non a piccole cellule).

L'incidenza di metastasi encefaliche nel SCLC è estremamente elevata. Si calcola che il 10% dei pazienti presenta metastasi encefaliche alla diagnosi e che il 50-70% le svilupperà successivamente.

Nei pazienti con malattia limitata in trattamento chemioradioterapico è indicato il trattamento radioterapico encefalico profilattico da effettuarsi comunque dopo chemioterapia

Livello di Evidenza: Ia; Grado di Raccomandazione: A

L'evidenza clinica proveniente da una recente meta-analisi di studi prospettici randomizzati che ha dimostrato, in questo sottogruppo di pazienti radiotrattati sull'encefalo, un incremento della sopravvivenza a tre anni pari al 5,4% con una drastica riduzione delle recidive intracraniche.

Non esistono raccomandazioni definitive circa la dose totale raccomandata. Esistono indicazioni che un dosaggio totale di 30-36 Gy per frazioni giornaliere di 2-3 Gy (o dosi biologicamente equivalenti) consentano di ottenere risultati migliori rispetto a dosaggi inferiori o a frazionamenti meno aggressivi. Non esistono indicazioni definitive circa il periodo ottimale di erogazione dell'irradiazione profilattica dell'encefalo. Si ritiene che essa vada iniziata il più presto possibile dopo la conclusione della chemioterapia.

Bibliografia

- Pignon JP, Arriagada R, Ihde DC, et al. A meta-analysis of thoracic radiotherapy for small-cell lung cancer. *N Engl J Med* 1992; 327:1618-1624.
- 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
- Perry MC, Eaton WL, Propert KJ, Ware JH, Zimmer B, Chahinian AP et al. Chemotherapy with or without radiation therapy in limited small-cell carcinoma of the lung. *N Engl J Med* 1987; 316:912-8.
- Perry MC, Herndon JE 3rd, Eaton WL, Green MR. for the Cancer and Leukemia Group B. Thoracic radiation therapy added to chemotherapy for small-cell lung cancer: An update of Cancer and Leukemia Group B study 8083. *J Clin Oncol* 1998; 16:2466-67.
- Wörk E, Nielsen OS, Bentzen SM, Fode K, Palshof T. Randomized study of initial versus late chest irradiation combined with chemotherapy in limited-stage small-cell lung cancer. *J Clin Oncol* 1997; 15:3030-7.
- Jeremic B, Shibamoto Y, Acimovic L, Milisavljevic S. Initial versus delayed accelerated hyperfractionated radiation therapy and concurrent chemotherapy in limited small-cell lung cancer: A randomized study. *J Clin Oncol* 1997; 15:893-900.
- Coy P, Hodson I, Payne DG, Evans WK, Feld R, MacDonald AS et al. The effect of dose of thoracic irradiation on recurrence in patients with limited-stage small cell lung cancer. Initial results of a Canadian multicentre randomized trial. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1988; 14:219-26.
- Turrisi AT 3rd, Kim K, Blum R, Sause WT, Livingston RB, Komaki 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; 340:265-71.
- Kies MS, Mira JC, Crowley JJ, Chen TT, Pazdur R, Grozea PN et al. Multimodal therapy for limited small-cell lung cancer. A randomized study of induction combination chemotherapy with or without thoracic radiation in complete responders; and with wide-field versus reduced-field radiation in partial responders: A Southwest Oncology Group Study. *J Clin Oncol* 1987; 5:592-600.
- Browman GP, Levine MN, Mohide EA, Hayward RSA, Pritchard KI, Gafni A, et al. The practice guidelines development cycle: a conceptual tool for practice guidelines development and implementation. *J Clin Oncol* 1995; 13:502-12.
- Lebeau B, Urban T, Brechot J-M, Paillet D, Vincent J, Leclerc P, et al. A randomized clinical trial comparing concurrent and alternating thoracic irradiation for patients with limited small cell lung carcinoma. *Cancer* 1999; 86:1480-7.
- Bonner JA, Sloan JA, Shanahan TG, Brooks BJ, Marks RS, Krook JE, et al. Phase III comparison of twice-daily split-course irradiation versus once-daily irradiation for patients with limited stage small-cell lung carcinoma. *J Clin Oncol* 1999; 17:2681-91.
- Takada M, Fukuoka M, Furuse K, Ariyoshi Y, Ikegami H, Kurita Y et al. Phase III study of concurrent versus sequential thoracic radiotherapy in combination with cisplatin and etoposide for limited-stage small cell lung cancer: Preliminary results of the Japan Clinical Oncology Group [abstract]. *Proc Am Soc Clin Oncol* 1996; 15:1103
- Aupérin A, Arriagada R, Pignon J-P, Le Péchoux C, Gregor A, Stephens RJ et al. for the Prophylactic Cranial Irradiation Overview Collaborative Group. Prophylactic cranial irradiation for patients with small-cell lung cancer in complete remission. *New Engl J Med* 1999; 341:476-84
- Klasa RJ, Murray N, Coldman AJ. Dose-intensity meta-analysis of chemotherapy regimens in small cell carcinoma of the lung. *J Clin Oncol* 1991; 9:499-508

Trattamento della Malattia in Stadio Esteso

La polichemioterapia rappresenta la principale arma disponibile. I risultati che con essa si possono ottenere sono decisamente inferiori a quelli ottenuti nello stadio limitato, con tasso di risposte totali compreso tra il 65% e l'85%, con il 15%-30% di risposte complete, una mediana di sopravvivenza inferiore ai 12 mesi, una sopravvivenza a 2 anni compresa tra lo 0 e il 5%; aneddotici i casi di pazienti sopravvissuti oltre i 5 anni. Gli schemi terapeutici impiegati sono gli stessi della malattia in stadio limitato.

Le combinazioni chemioterapiche più frequentemente utilizzate prevedono l'impiego di ciclofosfamide-adriamicina- vincristina (o etoposide) oppure l'associazione di cisplatino-etoposide. Queste due combinazioni sono egualmente attive in termini di sopravvivenza ma dotate di profili di tossicità differenti (ridotta tossicità emetologica per cisplatino-etoposide mentre le altre tossicità risultano equivalenti). Nessun'altra combinazione chemioterapica si è sino ad ora superiore a queste due combinazioni. La combinazione cisplatino-etoposide risulta essere più facilmente associabile alla radioterapia toracica concomitante.

La durata ottimale del trattamento chemioterapico è oggetto di controversia. Comunemente negli studi clinici si somministrano sei cicli, mentre nella pratica clinica ci si limita a 4-5 cicli. Non esiste evidenza per raccomandare uno specifico numero di cicli di terapia.

Non c'è evidenza a favore di una qualsivoglia terapia di mantenimento in grado di migliorare la sopravvivenza.

Nella pratica clinica benché il carboplatino risulti più tollerabile ed è comunemente sostituito al cisplatino nella combinazione cisplatino-etoposide, non ci sono dati di studi clinici che supportano pienamente tale sostituzione in questo specifico gruppo di pazienti.

Il trattamento con cisplatino/etoposide alternato al CAV non ha portato ad un significativo incremento della sopravvivenza rispetto a quanto ottenuto con la terapia standard.

L'impiego delle alte dosi con associato trapianto autologo di midollo o rein-fusione di cellule staminali progenitrici ha prodotto un incremento del tasso di risposte obiettive ed anche un aumento statisticamente significativo del tempo libero da progressione senza che si sia ottenuto un impatto significativo sulla sopravvivenza a lungo termine tale da giustificare l'aumento della tossicità correlata e l'incremento dei costi associati a questa modalità terapeutica.

L'impiego dei fattori di crescita granulocitari, ad es. G-CSF, ha consentito di intensificare le dosi accorciando gli intervalli di tempo fra i cicli e riducendo significativamente la percentuale di neutropenia febbrile senza ottenere significativi vantaggi di sopravvivenza. Il loro impiego di routine non pare giustificato, ma in casi selezionati rimane un valido strumento di supporto alla chemioterapia.

La terapia radiante svolge un ruolo di pura palliazione peraltro estrema-

mente importante tuttavia nel controllo delle metastasi cerebrali, delle sindromi mediastiniche da ostruzione della cava superiore, nelle metastasi ossee e in particolare nelle compressioni midollari da metastasi vertebrali.

Bibliografia

- Sandler AB, *Current management of small cell lung cancer. Sem Oncol* 1998; 24: 463-468.
- Spiro SG, Souhami RL, Geddes DM, et al. Duration of chemotherapy in small cell lung cancer: a Cancer Research Campaign trial. *Br J Cancer* 1989; 59: 578-583.
- Giaccone G, Dalesio O, McVie JG, et al. Maintenance chemotherapy in small cell lung cancer: long term results of a randomized trial. *J Clin Oncol* 1993; 11: 1230-1240.
- Bleehen NM, Fayers PM, Girling DJ, Stephens RJ. Controlled trial of twelve versus six courses of chemotherapy in the treatment of small cell lung cancer. report to the Medical Research Council by its Lung Cancer Working Party, *Br J Cancer* 1989; 59: 584-590.
- Elias A. Dose intensive therapy in small cell lung cancer. *Chest* 1998; 113: 101S-106S.
- Humblet Y, Syman L, Bosly A, et al. Late intensification chemotherapy with autologous bone marrow transplantation in selected small cell carcinoma of the lung; a randomized study. *J. Clin. Oncol.* 1987; 5: 1864-1873.
- Elias A. *Small Cell Lung Cancer, State of the art therapy in 1996. Chest* 1997; 112: 251S-258S.
- Lassen UN, Hirsh FR, Osterlind K, Bergman B, Dombrowsky P. Outcome combination chemotherapy in extensive stage small cell lung cancer: any treatment related progress? *Lung Cancer* 1998; 20: 151-160.
- Bonomi P. Review of selected randomized trials in small cell lung cancer. *Semin Oncol* 1998; 25 (suppl 9): 70-78.
- Klasa RJ, Murray N, Coldman AJ. Dose-intensity meta-analysis of chemotherapy regimens in small cell carcinoma of the lung. *J Clin Oncol* 1991; 9: 499-508.
- Roth BJ, Johnson DH, Einhorn LH et al. Randomized study of cyclofosfamide, doxorubicin and vincristine versus etoposide and cisplatin versus alternation of these regimens in extensive small cell lung cancer: a phase III trial of the Southern Cancer Study Group. *J Clin Oncol* 1992; 10: 282-91.
- Fukuoka M, Furuse K, Saijo N, et al. Randomized trial of cyclofosfamide, doxorubicin and vincristine versus cisplatin and etoposide versus alternation of these regimens in small cell lung cancer.

Carcinoma Polmonare non a Piccole Cellule localmente esteso (stadio III B) e metastatico (stadio IV)

Principi Generali di Chemioterapia

La chemioterapia del CPNPC riveste oggi un ruolo piuttosto importante e alquanto diverso rispetto all'ultimo decennio. I pochi farmaci attivi disponibili all'inizio degli anni '80 (cisplatino, mitomicina C, ifosfamide, alcaloidi della Vinca) erano in grado di produrre risposta obiettiva nel 15-20% dei casi se impiegati quali agenti singoli e del 30-40% nelle terapie di combinazione, con episodiche remissioni complete. L'introduzione nella pratica clinica di nuovi farmaci (vinorelbina, tassani, gemcitabina), la dimostrazione dell'efficacia di nuove combinazioni, una migliore inte-

grazione della chemioterapia con le modalità di trattamento loco regionale (chirurgia e radioterapia) hanno contribuito non poco all'inversione di tendenza.

Mentre in passato la chemioterapia era posta in discussione come trattamento della fase avanzata se paragonata ad un trattamento puramente sintomatico attualmente essa ha assunto un ruolo determinante in quasi tutte le situazioni cliniche

Da una meta-analisi condotta in oltre 9.000 pazienti arruolati in 52 studi clinici randomizzati controllati emerge che:

1. la associazione chirurgia + chemioterapia (contenente cisplatino) rispetto alla sola chirurgia conferisce un vantaggio assoluto di sopravvivenza a 5 anni del 5%;

2. gli studi clinici che hanno confrontato la radioterapia esclusiva verso la combinazione di radioterapia e chemioterapia (contenente cisplatino) indicano nel trattamento combinato un vantaggio di sopravvivenza a 2 anni del 4%;

3. gli studi che hanno confrontato la miglior terapia di supporto verso la chemioterapia (contenente cisplatino) indicano che quest'ultimo trattamento determina un vantaggio di sopravvivenza del 10% ad un anno.

Negli ultimi tre anni una serie di studi prospettici ha chiaramente definito alcuni aspetti del trattamento sistemico del CPNPC, quali la scelta ed il numero dei farmaci da impiegare. La combinazione del platino con i nuovi farmaci, gemcitabina o vinorelbina o taxani, ha dimostrato una maggiore attività ed un migliore profilo di tossicità rispetto ai vecchi regimi, ma anche un costo più alto e non ha indotto un miglioramento sensibile della sopravvivenza.

Le combinazioni a due farmaci (platino + gemcitabina o vinorelbina o taxani) sono risultate superiori alla monochimioterapia ed equivalenti alle combinazioni a tre farmaci, ma con un più favorevole profilo di tossicità.

La durata ottimale del trattamento è stata definita con chiarezza tra i 3 e i 4 cicli in numerosi studi prospettici randomizzati.

Livello di Evidenza: I; Grado di Raccomandazione: A

Bibliografia

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 randomized clinical trials. BMJ 1995, 311:899-909.

Raftopoulos H, Gralla R et al. Can survival differences be found among cisplatin carboplatinum and non platinum regimens? Results of a comprehensive review of chemotherapy in advanced NSCLC randomized trials including 12181 patients from 1992-2002. Proc 10th World Conference on Lung Can-

cer in Lung Cancer Vol 41, Supp 2 ab S68: 0-232, August 2003

Lilenbaum R et al. Single agent versus combination chemotherapy in advanced NSCLC: a CALG B randomised trial of efficacy, quality of life and cost-effectiveness. Proc AM Soc Clin Onc 2002, 21 p. 1a

Baggstrom M et al. The role of singlet vs doublet vs triplet chemotherapy regimens in stage IIIB/IV NSCLC: a metanalysis of the published literature. Proc 10th World Conference on Lung Cancer in

Lung Cancer Vol 41, Supp 2 ab S69-0-234, August 2003

Socinski MA, Schell MJ, Peterman A, et al. Phase III trial comparing a defined duration of therapy versus continuous therapy followed by second-line therapy in advanced-stage IIIB/IV non-small-cell

lung cancer. J Clin Oncol. 2002 Mar 1;20(5):1335-43.

Smith IE et al. Duration of chemotherapy in advanced NSCLC: a randomised trial of three versus six courses of mitomycin, vinblastine and cisplatin. J. Clin Oncol 2001, 19(5): 1336-1343

Malattia Localmente Avanzata Inoperabile

Lo standard terapeutico per i pazienti affetti da carcinoma polmonare non a piccole cellule in stadio III inoperabile prevedeva sino a circa 10 anni fa l'impiego esclusivo della radioterapia toracica. La radioterapia da sola consentiva nello stadio III un controllo locale nel 20%-30% dei casi e una sopravvivenza a cinque anni del 5%-10% nel III stadio, senza apprezzabili differenze fra lo stadio IIIa e quello IIIb. Di recente una serie di studi prospettici randomizzati e la meta analisi del 1995 hanno documentato un significativo vantaggio in sopravvivenza a 5 anni per la che mio-radioterapia sequenziale rispetto alla radioterapia esclusiva. Il trattamento combinato, quindi che mio-radioterapia va considerato il trattamento standard del NSCLC (localmente esteso non operabile).

Più recentemente due studi randomizzati di fase III hanno dimostrato la superiorità in sopravvivenza mediana e a lungo termine della che mio-radio contemporanea impiegando a dosi ottimali gli schemi di seconda generazione contenenti cisplatino (MVP o PV), rispetto alla stessa chemio-radioterapia sequenziale. Tale approccio, considerato standard in USA non può essere esteso nel nostro paese per ragioni organizzative e logistiche e pertanto la che mio-radioterapia sequenziale può essere considerato uno standard adeguato per il trattamento del NSCLC localmente esteso non resecabile.

I risultati modesti della radioterapia hanno indotto a valutare l'efficacia del trattamento combinato chemio-radioterapico. Gli studi randomizzati di fase III, che fino al 1991 hanno confrontato la radioterapia da sola con regimi combinati radiochemioterapici, hanno dato risultati contrastanti in termini di sopravvivenza. Studi recenti, probabilmente grazie all'impiego di schemi chemioterapici più efficaci, segnalano un lieve ma significativo aumento della sopravvivenza media dei pazienti trattati con la combinazione rispetto a quelli trattati con la sola radioterapia. È stata anche rilevata una significativa riduzione della frequenza di metastasi a distanza nei pazienti sottoposti a trattamento combinato, mentre il controllo locale non è migliorato dall'aggiunta della chemioterapia sistemica.

Un'ulteriore integrazione di chemioterapia e radioterapia prevede la somministrazione di basse dosi giornaliere di cisplatino, radiosensibilizzanti ma non citotossiche, contemporaneamente alla radioterapia. Tale modalità consentirebbe un migliore controllo locale della malattia.

Pazienti con buon performance status (Scala ECOG 0-1) e con minima perdita di peso (meno del 5% nei tre mesi precedenti la diagnosi di neoplasia polmonare) beneficiano di una sopravvivenza superiore se sottoposti ad un trattamento combinato chemioradioterapico e vanno accuratamente valutati per questo tipo di approccio terapeutico

Livello di Evidenza: I; Grado di Raccomandazione: A

Per questo gruppo selezionato di pazienti, è raccomandato quale opzione terapeutica somministrare la radioterapia toracica per dosi totali pari o superiori a 60 Gy in 30 monofrazioni giornaliere in un periodo di sei settimane in successione ad una chemioterapia di combinazione contenente cisplatino. È raccomandata una aperta discussione fra il medico ed il paziente circa i benefici, i limiti e le tossicità del trattamento proposto.

Pazienti non idonei per assenza dei criteri sopra citati non sono idonei per un trattamento combinato e, particolarmente in presenza di sintomi, possono giovare del solo trattamento radiante.

Sulla base delle informazioni cliniche disponibili al momento la radioterapia iperfrazionata non è raccomandata se non nell'ambito di studi clinici controllati. Benché sia stato dimostrato un vantaggio di sopravvivenza per il trattamento combinato con una chemioterapia contenente cisplatino rispetto al solo trattamento radiante, non è evidente se tale beneficio sia da attribuire alla uso della chemioterapia o all'impiego combinato delle due modalità terapeutiche.

In uno studio condotto nel Regno Unito nel quale è stato adottato un disegno sperimentale analogo a quello degli studi ove si è dimostrata la superiorità dell'approccio terapeutico combinato si è dimostrato a favore di quest'ultimo un incremento della sopravvivenza mediana di due mesi, non statisticamente significativo, ed un aumento del 4% della sopravvivenza a 3 anni, ma un miglioramento statisticamente significativo della qualità di vita.

Al momento non è possibile affermare con quale modalità chemioterapia e radioterapia siano tra loro associabili, se con modalità sequenziale o concomitante, al fine di conseguire un miglioramento della sopravvivenza. Uno studio Giapponese ha prodotto dati in favore della superiorità in termini di sopravvivenza mediana e a lungo termine del trattamento concomitante nei confronti dell'approccio sequenziale. Tali risultati sono tuttavia conseguibili a scapito di un aumento della tossicità, particolarmente di quella non ematologica. In questo gruppo di pazienti sono necessari ulteriori studi randomizzati per definire l'ottimale sequenza terapeutica.

Bibliografia

- Dillman RO, Seagren SL, Propert KJ, 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;323:940-945.
- Le Chevalier T, Arriagada R, Quoix E, et al. Radiotherapy alone versus combined chemotherapy and radiotherapy in nonresectable non-small-cell lung cancer: first analysis of a randomized trial in 353 patients. *J Natl Cancer Inst.* 1991;83:417-423.
- Sause WT, Scott C, Taylor S, 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;87:198-205
- Cullen MH, Billingham LJ, Woodroffe CM, Chettyawardana AD, Gower NH, Joshi R, et al. Mitomycin, ifosfamide and cisplatin in unresectable non-small-cell lung cancer: Effects on survival and quality of life. *J Clin Oncol* 1999;17:3188-94
- Furuse K, Fukuoka M, Kawahara M, Nishikawa H, Takada Y, Kudoh S, et al. Phase III study of concurrent versus sequential thoracic radiotherapy in combination with mitomycin, vindesine, and cisplatin in unresectable stage III non-small cell lung cancer. *J Clin Oncol* 1999;17:2692-9
- Morita K, Fuwa N, Suzuki Y, et al. Radical radiotherapy for medically inoperable non-small cell lung cancer in clinical stage I: a retrospective analysis of 149 patients. *Radiother. Oncol.* 1997;42:31-36.
- Bush DA, Slater JD, Bonnet R, et al. Proton-beam radiotherapy for early stage lung cancer. *Chest* 1999;116:1313-1319
- Curran WJ Jr, Scott C, Langer CJ et al. Phase III comparison of sequential vs concurrent chemoradiation for pts with unresected stage III Non-Small Cell Lung Cancer (NSCLC): Initial report of Radiation Therapy Oncology Group (RTOG) 9410. *Proceedings ASCO* 2000, 1891.
- Mornex F, Robinet G, Thomas P et al. Sequential vs concurrent chemo-radiation (RT-CT) in locally advanced non small cell lung cancer (NSCLC): A French randomized phase III trial of GLOT-GFPC (NPC 95-01 study). *Eur J Cancer* 2001; 37 (Suppl 6): S28

Malattia Metastatica

Una meta-analisi degli studi di chemioterapia nel carcinoma polmonare non a piccole cellule ha dimostrato che pazienti sottoposti a chemioterapia contenente cisplatino mostrano nel primo anno dalla diagnosi una riduzione, statisticamente significativa, del tasso di mortalità pari al 27% rispetto ai pazienti trattati con la sola terapia di supporto. Tale riduzione si traduce in un prolungamento assoluto della sopravvivenza mediana di 2 mesi ed in un aumento del 10% della sopravvivenza a 1 anno.

In precedenza tre altre meta-analisi specificatamente indirizzate alla malattia avanzata hanno analogamente concluso che in pazienti con NSCLC in stadio avanzato la chemioterapia è in grado di ridurre il tasso di mortalità e di migliorare la qualità della vita.

Per i pazienti con Carcinoma polmonare in stadio IV le opzioni terapeutiche includono la chemioterapia o la terapia di supporto, comprensiva della radioterapia ad intento

palliativo. Per questi pazienti il trattamento sistemico offre la possibilità di controllare la sintomatologia correlata al tumore, migliorare la sopravvivenza e la qualità di vita. Nello stadio IV il trattamento chemioterapico va riservato a pazienti ambulatoriali, senza considerevole calo ponderale ed in buone condizioni generali

Livello di Evidenza: I; Grado di raccomandazione: A

Fattori prognostici quali il performance status e la perdita di peso rivestono un'importanza critica nel predire il risultato della terapia. Pazienti con performance status ≥ 2 secondo la scala dell'ECOG hanno una probabilità significativamente maggiore di manifestare effetti tossici di grado severo correlati al trattamento e rispondono meno frequentemente alla terapia instaurata. In ragione di tale osservazione clinica la scelta di trattare unicamente i pazienti con NSCLC metastatico al momento del peggioramento sintomatologico, fase nella quale invariabilmente il performance status del paziente si deteriora, si rivela il più delle volte controproducente. Tale approccio non farà altro che confermare la scarsa efficacia della chemioterapia in questo sottogruppo di pazienti, mentre porterà a negare tale trattamento a pazienti pauci- o asintomatici ed in una fase della malattia nella quale sarebbe stato possibile sia rallentarne la progressione che conservare un buon livello di qualità della vita benché per un limitato periodo di tempo.

Altri fattori prognostici riconosciuti che influiscono positivamente sulla risposta alla chemioterapia sono rappresentati, benché ponderalmente meno rilevanti, dalla perdita di peso $< 5\%$ nei 6 mesi precedenti la diagnosi, dal sesso femminile, dalla presenza di un solo sito di metastasi, di un normale valore di lattato deidrogenasi sierica, dall'assenza di metastasi ossee o epatiche e di un pregresso trattamento.

Nel caso di pazienti con caratteristiche prognostiche meno favorevoli (età avanzata, basso performance status, calo ponderale) può essere considerata una monochemioterapia oppure una combinazione a basso profilo di tossicità, o ancora l'opzione del solo trattamento sintomatico.

Un aspetto cruciale di questa raccomandazione riguarda la necessità per l'operatore medico di entrare in aperta discussione con i pazienti per adeguatamente informarli circa i rischi ed i benefici connessi con le opzioni terapeutiche disponibili, compresa l'opzione chemioterapica.

Il trattamento chemioterapico prevede attualmente la possibilità di scelta fra varie combinazioni contenenti derivati del platino la cui efficacia è stata provata nell'ambito di studi randomizzati nel confronto con combinazioni ritenute "standard" che a loro volta avevano precedentemente dimostrato la loro superiorità nei confronti della sola terapia di supporto. I regimi di ultima generazione si basano sulla chemioterapia del platino con uno solo dei nuovi farmaci, gemcitabina, taxani o vinorelbina. Il confronto in studi randomizzati tra queste nuove doppiette ed i regimi considerati "standard" quale platino etoposide (PE) platino vinblastina mitomicina (MVP) o platino ifosfamide mitomicina (MIP) se ha costantemente docu-

mentato una maggiore attività ed un miglior profilo di tollerabilità, non si è però tradotto in un chiaro miglioramento in sopravvivenza mediana, mentre un piccolo vantaggio potrebbe essere trovato nella sopravvivenza a lungo termine.

In ogni caso i nuovi regimi per il loro miglior profilo di attività/tossicità sono largamente entrati nella pratica clinica e sono considerati il trattamento di riferimento della malattia metastatica. Tre studi randomizzati hanno dimostrato una chiara equivalenza in attività ed efficacia, con minima differenza in tossicità tra i regimi contenenti gemcitabina vinorelbina e taxani, in combinazione con il platino. Pertanto i regimi a due farmaci contenenti platino e gemcitabina o taxani o vinorelbina rappresentano il trattamento standard del NSCLC disseminato. La durata ottimale del trattamento è breve 3-4 cicli e la terapia di seconda linea ha un ruolo crescente sia per la palliazione che per la sopravvivenza.

Sulla scorta delle informazioni cliniche disponibili non è consentito formulare raccomandazioni definitive circa la durata del trattamento. Non esistono evidenze a favore di un protrarsi della chemioterapia oltre il limite dei cinque-sei cicli. Nella maggior parte dei casi il medico effettua un controllo TC dopo 2-4 cicli di chemioterapia per identificare quei casi che sono stabili o in progressione, e per i quali il trattamento andrebbe interrotto, da quelli che hanno risposto al trattamento, per i quali può ritenersi valido continuarlo.

Uno studio randomizzato inglese in pazienti con carcinoma polmonare non a piccole cellule in stadio IV non ha evidenziato significative differenze dei parametri di efficacia qualora si siano somministrati tre oppure sei cicli di una combinazione a tre farmaci.

Livello di Evidenza: I; Grado di raccomandazione: IV

- Bibliografia** Schiller et al. *Comparison of four chemotherapy regimens for advanced NSCLC*. *N. Engl J. Med* 2002, 346(2); 92-98
- Scagliotti G et al. *Phase III randomized trial comparing three platinum-based doublets in advanced NSCLC*. *JCO* 20:4285-91, 2002
- Kelly K et al. *Randomized phase III trial of paclitaxel plus carboplatin versus vinorelbine plus cisplatin in the treatment of patients with advanced NSCLC*. *JCO* 19:3210-8, 2001
- Fossella F, Pereira JR, Von Pawel J et al. *Randomized, multinational, phase III study of docetaxel plus platinum combinations vs vinorelbine plus cisplatin for advanced non-small cell lung cancer: The TAX 326 Study Group*. *J Clin Oncol* 2003; 21: 1-9

Per il momento non è possibile stabilire linee guida definitive e chiare per la terapia di seconda linea del NSCLC. Nonostante oltre 61 studi di chemioterapia in seconda linea, solamente il docetaxel è stato registrato in Europa e negli USA con l'indicazione per il trattamento di seconda linea nel NSCLC sulla base di un modesto vantaggio in sopravvivenza ottenuto in due studi randomizzati eseguiti in USA, rispetto alla terapia di supporto e a vinorelbina e ifosfamida. Un terzo studio prospettico randomizzato presentato all'ASCO 2003 confronta un nuovo

farmaco il premetrexed o MTA (multi target antifolate) con il docetaxel, ottenendo risultati equivalenti in attività ed efficacia ed un miglior profilo di tossicità. Al momento la seconda linea di terapia nel NSCLC rimane un'opzione da valutare sulla base dei fattori prognostici, della risposta e dei farmaci impiegati in prima linea.

Livello di Evidenza: IIb; Grado di raccomandazione: B

Bibliografia

Huisman et al. *Second line chemotherapy in relapsing or refractory NSCLC: a review.* JCO 18; 21;3722-0, 2000

Fossella FV, De Vore 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

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: 2095-2103

Nei pazienti affetti da carcinoma polmonare non a piccole cellule non esiste al momento alcuna evidenza a favore dell'impiego di una chemioterapia intensificata o dell'impiego routinario dei fattori di crescita ematopoietici.

Il trattamento chemioterapico prevede comunque notevole competenza e professionalità in senso oncologico e deve attuarsi in strutture che offrano tali requisiti, meglio se in centri presso i quali vi sia una sistematica e valida collaborazione tra oncologi medici, pneumologi preparati in senso oncologico, radioterapisti e chirurghi toracici.

Bibliografia

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 randomized clinical trials. BMJ 1995, 311:899-909.

Grilli R, Oxman AD, Julian JA. *Chemotherapy for advanced non-small cell lung cancer: how much benefit is enough?* J Clin Oncol 1993; 11: 1866-72.

Souquet PJ, Chauvin F, Boissel JP, et al. *Polychemotherapy in advanced non small cell lung cancer: A meta-analysis.* Lancet 1993; 342: 19-21

Marino P, Pampallona S, Preatoni A, et al. *Chemotherapy vs supportive care in advanced non-small cell lung cancer: results of a meta-analysis of the literature.* Chest 1994; 106: 861-5

Cullen MH, Billingham LJ, Woodroffe CM, Che-

tiyawardana AD, Gower NH, Joshi R, et al. *Mitomycin, ifosfamide and cisplatin in unresectable non-small-cell lung cancer: Effects on survival and quality of life.* J Clin Oncol 1999; 17: 3188-94.

Helsing M, Bergman B, Thaning L, Hero U. *for the Joint Lung Cancer Study Group. Quality of life and survival in patients with advanced non-small cell lung cancer receiving supportive care plus chemotherapy with carboplatin and etoposide or supportive care only. A multicentre randomized phase III trial.* Eur J Cancer 1998; 34: 1036-44.

Thongprasert S, Sanguanmitra P, Juthapan W, Clinch J. *Relationship between quality of life and clinical outcomes in advanced non-small cell lung cancer: best supportive care (BSC) versus BSC plus chemotherapy.* Lung Cancer 1999; 24: 17-24.

Trattamento del Carcinoma Polmonare nel paziente anziano

Oltre 1/3 dei pazienti con carcinoma polmonare è diagnosticato in età superiore ai 70 anni e tale quota è in continuo aumento in considerazione dell'allungamento della vita media.

Nei pazienti anziani si riscontra una superiore percentuale di carcinomi squamosi e un prevalere delle forme ad estensione loco-regionale.

Sulla base delle informazioni esistenti si può affermare che in questi pazienti se liberi da patologie concomitanti, con buon Performance Status, sono ottenibili risultati, in termini di sopravvivenza a medio e lungo termine, comparabili a quelli ottenuti con le modalità terapeutiche disponibili nei gruppi di pazienti con età < 70 anni.

Di recente uno studio randomizzato italiano ha dimostrato la superiorità della monochemioterapia rispetto alla terapia di supporto nei pazienti anziani. Nello studio denominato Elvis, la somministrazione di vinorelbina ha migliorato la sopravvivenza e la qualità di vita rispetto alla miglior terapia di supporto.

In uno studio successivo lo stesso gruppo di investigatori italiani ha quindi documentato come una chemioterapia di combinazione priva di platino, non sia superiore in risultati, e causi maggior tossicità nella stessa popolazione dei pazienti anziani, rispetto alla monochemioterapia che al momento va considerato il trattamento di scelta.

Livello di Evidenza: I; Grado di raccomandazione: IV

Bibliografia

The Elderly Lung Cancer vinorelbine Italian Study Group. Effects of vinorelbine and quality of life and survival of elderly patients with advanced NSCLC. J Natl Cancer Inst, 1999; 1:66-72.

Gridelli et al. The Miles phase III trial: gemcitabine + vinorelbine vs vinorelbine and vs gemcitabine in elderly advanced NSCLC patients, J Natl Cancer Inst, 2003.

Follow up dopo terapia primaria

Il programma di follow-up deve necessariamente tenere conto della storia naturale della neoplasia (tempo di raddoppiamento, sede e modalità di ripresa, rischio di ripresa, tossicità tardive, beneficio della diagnosi precoce) e va contenuto al minimo in rapporto al vantaggio ottenibile dal paziente. Con l'esclusione dei pazienti che afferiscono a studi clinici controllati ove la cadenza del follow-up è fissata dal protocollo di studio occorre precisare che, per il carcinoma polmonare, non esistono evidenze cliniche a supporto della necessità di un follow-up particolarmente intenso, soprattutto alla luce delle scarse possibilità terapeutiche in caso di recidiva con la sola esclusione del Microcitoma in recidiva tardiva (intervallo libero di almeno 3 mesi dal termine della terapia primaria).

Pazienti sottoposti a terapia primaria potrebbero essere sottoposti a controlli di follow-up trimestrali per i primi 2 anni, allorché è attesa la comparsa della maggioranza delle recidive, successivamente a cadenze semestrali.

