

I TUMORI DEL POLMONE

A cura del dr. F.G. Biondo

Chirurgo Generale e Toracico - A.O.R.N. "Moscati" - Avellino

Web site: www.francescobiondo.it

Mail: fgbiondo@virgilio.it

1.0 Introduzione

Il carcinoma polmonare è la neoplasia maligna toracica di gran lunga più comune, rappresentando oltre il 90% di tutte le forme neoplastiche toraciche.

In Italia i nuovi casi all'anno di carcinoma polmonare risultano essere dai 35.000 ai 40.000, con una sopravvivenza globale a 5 anni dalla diagnosi del 13%, rimasta sostanzialmente imm modificata nel corso degli ultimi 20 anni. Mentre in alcune nazioni del Nord Europa, ove da tempo sono state attuate campagne antifumo, l'incidenza del carcinoma polmonare tende a ridursi, per lo meno nel sesso maschile, in Italia esso continua ad aumentare, rappresentando la prima causa di morte per neoplasia. Negli ultimi decenni la preponderante incidenza della neoplasia nel sesso maschile (5 a 1) si è progressivamente ridotta all'attuale rapporto di 2,5 a 1, quale conseguenza del diffondersi nel sesso femminile dell'abitudine al fumo. Il picco d'incidenza si registra tra la quinta e la sesta decade di vita e oltre un terzo dei nuovi casi è diagnosticato in soggetti di età superiore ai 70 anni.

2.0 Fattori di rischio

Il fumo di tabacco è il più importante fattore di rischio e si ritiene sia responsabile dell'85% dei casi osservati. Il rischio relativo è in stretta correlazione con il numero di sigarette al giorno, con la durata in anni dell'abitudine al fumo 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 20 sigarette al giorno) è di 20 volte superiore. In quanti smettono di fumare il rischio si riduce progressivamente nel corso dei 10-15 anni successivi, con latenze sempre maggiori in rapporto all'età

d'interruzione. Gli studi scientifici attribuiscono al fumo passivo un rischio relativo di decesso per carcinoma polmonare pari a 1,19.

Molte sostanze di origine lavorativa (asbesto, cromo, arsenico, berillio, cloruro di vinile, idrocarburi aromatici policiclici, clorometilene e radon) sono carcinogeni polmonari riconosciuti, epidemiologicamente meno rilevanti del fumo di tabacco, benché dimostrino un effetto additivo o sinergico con quest'ultimo. Se confrontato con quello dei soggetti non esposti e non fumatori, il rischio relativo dei lavoratori dell'asbesto non fumatori è pari a 5 mentre quello dei lavoratori esposti, fumatori di un pacchetto di sigarette al giorno sale a 95.

Benché ipotizzato, il ruolo dell'inquinamento atmosferico non è mai stato dimostrato in modo inequivocabile in studi controllati specifici.

Pazienti con sarcoidosi, fibrosi polmonare idiopatica e sclerodermia presentano un'incidenza di carcinoma polmonare triplicata rispetto alla popolazione generale.

Il possibile ruolo della predisposizione genetica resta indeterminato anche se è descritta un'aumentata incidenza nei familiari di soggetti colpiti da carcinoma polmonare.

La particolare suscettibilità a sviluppare neoplasie è suggerita da alcune osservazioni epidemiologiche, secondo le quali una delle principali cause di morte, in soggetti in precedenza trattati con successo per neoplasie delle testa e del collo, del polmone e del tratto digestivo superiore, è costituita dallo sviluppo di un secondo tumore (10-40% dei casi di neoplasie della testa e del collo, 10-20% delle neoplasie polmonari). In questi pazienti la distribuzione anatomica della seconda neoplasia riflette il concetto della cancerogenesi di area (*Field cancerization*) per esposizione dell'intera zona aerodigestiva a un comune agente mutageno, cui consegue la trasformazione maligna con modalità geneticamente indipendenti.

3.0 Prevenzione

Accertato il ruolo preponderante del fumo di tabacco nell'eziologia del carcinoma polmonare, l'unico provvedimento di prevenzione primaria realmente efficace, ossia l'abolizione dell'uso del tabacco, sembrerebbe essere un obiettivo realizzabile.

Sfortunatamente la maggioranza dei programmi volti ad aiutare i fumatori a smettere di fumare, sia quelli con assistenza di personale specializzato (corsi di disassuefazione con utilizzo di metodi

motivazionali, ipnosi, agopuntura, prescrizione a scalare di chewing gum o cerotti transdermici a rilascio controllato di nicotina) sia quelli di autosomministrazione (progressiva riduzione del numero di sigarette fumate al giorno, sospensione collettiva con amici o parenti, impiego di sigarette a basso contenuto di catrame e nicotina) sono tutti gravati da un'alta percentuale d'insuccesso nel medio e lungo periodo.

Attualmente si preferisce porre maggiore attenzione nel prevenire l'abitudine nei giovani mediante opportuni programmi di educazione scolastica e nel proibire il fumo di tabacco in ambienti pubblici e in aree lavorative. Nel 1994 l'Associazione internazionale per lo studio del carcinoma polmonare (International Association for the Study of Lung Cancer-IASLC) ha emanato linee guida per limitare il consumo di tabacco (vedi tabella).

Anche se le misure di prevenzione primaria fossero efficacemente operanti, il carcinoma polmonare continuerebbe a rappresentare un importante problema sanitario per parecchio tempo. Soggetti che smettono di fumare oltre i 55 anni di età presentano un persistente aumento di rischio per i successivi 15-20 anni. Queste considerazioni costituiscono la base per interventi di prevenzione secondaria sia nei fumatori sia negli ex fumatori così come in coloro che sono stati trattati con successo per neoplasie polmonari e del tratto digestivo superiore.

Occorre da ultimo sottolineare il ruolo centrale che può essere svolto dal medico di medicina generale, nell'ambito di un rapporto di fiducia con il paziente, e che consiste nell'interpretare un modello comportamentale socialmente corretto (non fumare durante gli incontri professionali, e in luoghi pubblici), nell'informare correttamente i propri pazienti circa i rischi derivanti dal fumo di tabacco e nel convincerli a smettere di fumare.

Linee guida IASLC per il controllo del fumo di tabacco: un programma in 10 punti

1. Aumentare le tasse governative sui prodotti del tabacco.
2. Limitazioni fortemente restrittive nei confronti di ogni forma di pubblicità e di attività promozionale per il consumo di prodotti del tabacco.
3. Educare e controinformare. Un adeguato livello d'informazione circa i rischi derivati alla salute dal consumo del tabacco rappresenta la pietra miliare dello sforzo sociale per contenere il consumo di tabacco.
4. Vietare rigorosamente ai minorenni ogni possibilità di accesso ai manufatti del tabacco.
5. Regolamentazione del commercio internazionale del tabacco, particolarmente da parte dei Paesi socio-economicamente più evoluti verso i Paesi in via di sviluppo.
6. Limitare l'esposizione dei non fumatori al fumo passivo. Come misura minima il fumo di tabacco va vietato nelle strutture sanitarie di ogni genere, nei posti di lavoro, nelle scuole, sugli aerei, sui mezzi di trasporto pubblico in genere, ristoranti, bar e, più in generale, in qualsiasi luogo pubblico.
7. Assuefazione nicotinic. Il contenuto di nicotina delle sigarette e di altri manufatti del tabacco dovrebbe essere contenuto entro livelli non produttori assuefazione.
8. La coltivazione del tabacco dovrebbe essere disincentivata e le autorità governative dovrebbero adoperarsi per favorire la riconversione produttiva di quanti attualmente impiegati nelle varie fasi della produzione e manifattura del tabacco (anche devolvendo parte del denaro proveniente dall'aumento delle tasse sui prodotti del tabacco).
9. Responsabilità degli operatori sanitari professionali in quanto a loro compete l'adeguato livello di preparazione per convincere i loro pazienti a smettere di fumare e in quanto devono farsi promotori d'iniziativa opportune nell'ambito della comunità nella quale prestano la loro opera.
10. Supporto alla ricerca clinica di base e applicata con l'intento di migliorare la diagnosi e l'approccio terapeutico al carcinoma polmonare al fine di ottenere una riduzione della mortalità.

4.0 Screening

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

Sfortunatamente gli unici test diagnostici attualmente 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 prospettici e retrospettivi condotti nel corso degli ultimi 30 anni, una scarsa sensibilità diagnostica (45-50% per il radiogramma toracico, 25-30% per l'esame citologico dell'escreato, 60-67% per la combinazione di entrambi). In confronto a quanto osservato in individui ove la diagnosi è posta sulla base del quadro clinico, in quelli sottoposti a screening aumenta la percentuale di neoplasie identificate in stadio iniziale, pur non registrandosi significative modificazioni della mortalità. Inoltre l'apparente aumento di sopravvivenza è frutto dell'anticipo diagnostico, senza che risulti modificata la storia naturale della malattia.

Nei gruppi ad alto rischio, tuttavia, la citologia dell'escreato e la radiografia toracica standard, in termini di sorveglianza clinica, conservano le loro potenzialità, per cui in tali soggetti è comunque consigliabile l'esecuzione del radiogramma toracico standard ogni 12-24 mesi.

5.0 Inquadramento biologico classificativo

Il carcinoma polmonare si ritiene origini da un singolo clone neoplastico capace, tramite una modulazione differenziativa e di progressiva trasformazione, di acquisire 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 nello sviluppo di resistenze 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 di metastasi.

Oltre il 95% dei carcinomi polmonari è riconducibile a quattro istotipi principali: carcinoma spinocellulare (CS), adenocarcinoma (AC), carcinoma anaplastico a grandi cellule (CAGC) e carcinoma anaplastico a piccole cellule (CAPC). La relativa frequenza di ciascun istotipo presenta variazioni geografiche; pur tuttavia, nel corso dell'ultimo ventennio è stato quasi costantemente segnalato, particolarmente nel sesso femminile, un incremento dell'adenocarcinoma che in alcune casistiche rappresenta il 50% di tutti gli istotipi. L'istotipo spinocellulare tende, invece, a ridursi percentualmente.

In conseguenza dell'uniformità terapeutica, per le caratteristiche biologiche e per la prognosi, il CS, l'AC e il CAGC sono genericamente raggruppati sotto il termine di carcinoma polmonare non a piccole cellule (CPNPC), con un termine mutuato dalla letteratura anglosassone.

5.1 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 nella cervice uterina, esistono solo per il CS. Questa diagnosi risulta tuttora per lo più incidentale, legata a tumori a sviluppo endobronchiale centrale, documentabile citologicamente tramite l'esfoliazione spontanea di cellule tumorali nelle secrezioni bronchiali. La fase successiva, macroscopicamente rilevabile e rapportabile a un tumore invasivo, è costituita dal cosiddetto CS precoce 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 (più del 90% di sopravvivenza a 5 anni). La corrispondente forma periferica, che radiologicamente appare come un nodulo polmonare isolato (pT1, N0, M0), è rappresentata da un CS di diametro non superiore ai 2 cm e ha prognosi meno favorevole (sopravvivenza a 5 anni attorno al 75%).

5.2 Carcinomi apertamente invasivi

Carcinoma spinocellulare

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

Adenocarcinoma

Si tratta di un tumore a prevalente sviluppo periferico, con frequente coinvolgimento pleurico e versamento neoplastico conseguente. In questo istotipo sono frequenti la diffusione linfonodale locoregionale, quella intraparenchimale ematica ed aerogena, nonché la precoce metastatizzazione a distanza.

Nell'ambito dei tumori ghiandolari, il sottotipo bronchioloalveolare (a cellule mucinose, a cellule di Clara, a pneumociti di tipo II) presenta un'elevata tendenza alla diffusione aerogena della malattia, ma una bassa incidenza di metastasi a distanza. Nel 75% dei casi si manifesta come un nodulo polmonare isolato oppure come un isolato addensamento pneumonico, mentre nel restante 25% la neoplasia è multicentrica, bilaterale, e talora simula quadri radiologici di tipo reticolonodulare.

Carcinoma anaplastico a grandi cellule

La diagnosi di CAGC è in genere una diagnosi di esclusione di CS, AC e CAPC. Sia l'andamento biologico sia la risposta alla terapia di questo istotipo sono molto simili a quelli dell'adenocarcinoma.

Carcinoma anaplastico a piccole cellule

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

6.0 Segni, sintomi ed iter diagnostico conseguente al dubbio di neoplasia

La presentazione clinica del carcinoma polmonare è funzione di molteplici variabili, di cui alcune al momento poco conosciute, comprendenti l'istotipo, la sede del tumore primario, la predeterminazione biologica del comportamento tumorale, i meccanismi immunologici di difesa. La risultante del complesso sintomatologico consente l'identificazione di due modalità di presentazione: precoce e tardiva.

6.1 La presentazione clinica precoce

Ha particolare significato poiché se la diagnosi è tempestiva, vi è una ragionevole aspettativa di guarigione. Il paziente può presentarsi con sintomi attribuibili ad una lesione endo-bronchiale, quali tosse secca e stizzosa, o più semplicemente con una modificazione delle caratteristiche sonore della tosse cronica mattutina e stizzosa del fumatore. L'ostruzione bronchiale localizzata può causare sibili bronchiali fissi, polmonite ostruttiva del territorio polmonare a valle con febbre, brividi ed espettorato mucoso o mucopurulento, con o senza emoftoe. Quest'ultimo segno clinico è di solito allarmante, ma si presenta solo nel 7-10% dei casi. All'atto della diagnosi, il 10-15% dei pazienti è completamente asintomatico e si rivolge al medico in seguito all'esecuzione, per altre ragioni, di un radiogramma toracico. Nelle localizzazioni periferiche può coesistere dolore toracico, secondario ad infiltrazione della parete.

Con l'ulteriore progredire della lesione, la sintomatologia secondaria all'ostruzione è causa di atelettasia, polmoniti ricorrenti nel medesimo territorio polmonare, formazione di ascessi.

6.2 La presentazione clinica tardiva

Indica per lo più una lesione che si estende oltre i limiti della reseccabilità e della radicalità chirurgica. In dipendenza dal grado e dal tipo di diffusione della neoplasia il paziente può presentare una combinazione dei seguenti segni e sintomi:

- sintomi sistemici non specifici (perdita di peso, anoressia, stanchezza, nausea e vomito);

- segni e sintomi da estensione extrapolmonare intratoracica quali sindrome di Horner, sindrome della vena cava superiore, voce bitonale, paralisi di un emidiaframma, versamento pleurico o pericardico, con comparsa di dispnea e disfagia;
- segni e sintomi da estensione extratoracica (linfadenopatie, cefalea, deficit neurologici, dolori ossei, dolore epigastrico, eccetera);
- segni e sintomi da presenza di sindromi paraneoplastiche, particolarmente nel CAPC. Le più frequenti sono le dita a bacchetta di tamburo, le sindromi neuromuscolari, in gran parte a patogenesi immunitaria, e le sindromi endocrine (sindrome da inappropriata secrezione di ACTH, di paratormone e di ormone antidiuretico).

La fase diagnostica e la successiva stadiazione clinica richiedono l'impiego razionale dei metodi 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 della natura dell'addensamento toracico tramite l'esame citoistologico, la valutazione dell'entità dell'estensione intratoracica o extratoracica della lesione. Collateralmente occorre verificare l'operabilità in rapporto ad altre condizioni mediche quali la funzionalità respiratoria, cardiovascolare e metabolica.

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

Le difficoltà diagnostiche della prima fase sono diverse a seconda della collocazione centrale o periferica del tumore primario (vedi tabella). Per le lesioni centrali endoscopicamente visibili la diagnosi patologica si ottiene tramite citologia dell'espettorato o con una biopsia-abrasione e broncoaspirato in corso di fibrobroncoscopia. Per le lesioni periferiche, la possibilità di una diagnosi patologica è funzione del diametro della lesione, essendo molto bassa per le lesioni inferiori a 2 cm, e della sua collocazione topografica. La combinazione variabile di broncolavaggio, abrasione e biopsia bronchiale consente di ottenere la diagnosi in non più del 50-60% dei casi. L'impiego, entrato progressivamente nella pratica clinica degli ultimi 10 anni, del prelievo per agoaspirazione transtoracica 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 obbligatoriamente, se esiste un motivato sospetto clinico, giungere in tempi brevi a una diagnosi ricorrendo, se necessario, alla biopsia chirurgica.

Sono qui di seguito riportati i più comuni metodi invasivi di natura chirurgica utilizzati in fase diagnostica e di stadiazione preoperatoria.

Agobiopsia transtoracica con guida radiologica

È una procedura diagnostica eseguibile ambulatorialmente, indicata per lesioni centrali e periferiche o comunque non raggiungibili con altri mezzi. È gravata da una percentuale variabile tra il 15 ed il 57% di pneumotorace, anche se solo il 4-5% dei pazienti necessita del posizionamento di un drenaggio toracico.

Mediastinoscopia

La mediastinoscopia è l'indagine che consente di accertare la presenza d'invasione neoplastica dei linfonodi mediastinici, compresi quelli che sono più frequentemente coinvolti quali i paratracheali di destra e di sinistra, quelli pretracheali e i carenali.

La mediastinoscopia è un intervento chirurgico da effettuare in anestesia generale e necessita di un breve ricovero del paziente.

Mediastinotomia anteriore

La mediastinotomia anteriore è indicata in pazienti nei quali le tecniche d'imaging mostrano linfadenopatie preaortiche o sottoaortiche non raggiungibili con la mediastinoscopia e per i quali un eventuale rilevamento di un coinvolgimento linfonodale è motivo di esclusione dall'approccio chirurgico. Anch'essa richiede un breve ricovero.

Videotoracosopia

Consente di biopsiare le stazioni linfonodali non accessibili con i mezzi sopra esposti, e di accertare la presenza di eventuali metastasi pleuriche diffuse.

7.0 Stadiazione clinica di neoplasia accertata

Una volta accertata la diagnosi citoistologica, occorre stabilire l'estensione intratoracica della neoplasia, al fine di definire la sua stadiazione clinica, con l'intento primario di ottenere una resezione radicale, particolarmente nel caso del CPNPC (vedi tabella). La definizione di estensione del fattore T (vedi classificazione TNM) si ottiene mediante radiografia del torace, TC toracica e fibrobroncoscopia. L'impiego della Risonanza Magnetica nucleare (RM) trova giustificazioni in casi molto selezionati, al fine di valutare le strutture di confine (parete toracica, diaframma, apice polmonare, mediastino). L'ecografia del torace dimostra un'elevata sensibilità diagnostica nel predire l'invasione della parete toracica. La valutazione del coinvolgimento linfonodale (fattore N) richiede la combinazione dell'esame radiografico del torace nelle due proiezioni ortogonali, della TC o della RM, dell'agoaspirato transbronchiale, della mediastinoscopia, della mediastinotomia o della videotoracosopia. 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 generalmente basata sui risultati dell'indagine TC. Il livello della sua accuratezza diagnostica è funzione dei differenti criteri di soglia dimensionale prescelti (compresi fra 1 e 2 cm) con sensibilità e accuratezza medie del 65-70%. La presenza di polmonite ostruttiva o di atelettasia non altera la sensibilità della TC, ma ne abbassa la specificità, per la presenza di linfadenopatie di natura iperplastica reattiva. Nei casi dubbi è opportuno ricorrere a manovre diagnostiche più invasive (agobiopsia transbronchiale, mediastinoscopia o mediastinotomia, videotoracosopia). Nel CPNPC, una valutazione diagnostica indiscriminata per accertare la presenza di metastasi extratoraciche (TC cranio, TC o 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, latticodeidrogenasi) ad eccezione dei casi di adenocarcinoma, data la frequente metastatizzazione precoce, e nel caso di coinvolgimento linfonodale N2 clinicamente evidente. Per quanto riguarda il CAPC una stadiazione clinica di base deve richiedere l'effettuazione di una TC del torace e della TC o dell'ecografia dell'addome superiore, della TC del cranio e della scintigrafia ossea. Il ruolo della biopsia bilaterale della cresta iliaca resta imprecisato, in quanto il midollo osseo costituisce un sito solitario di metastasi in non più del 4-6% dei casi.

8.0 Stadiazione TNM

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

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

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

Stadiazione del carcinoma polmonare (International Staging System)

Tumore Primitivo (T)

T0 Non segni di tumore primitivo.

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

Tis Carcinoma in situ.

TI^(a) Tumore di 3 cm o meno nella sua dimensione massima, circondato dal parenchima polmonare o dalla pleura viscerale, senza evidenza d'invasione prossimale del bronco lobare alla broncoscopia.

T2 Tumore di dimensione massima superiore a 3 cm; tumore di qualsiasi dimensione invadente la pleura viscerale o associato ad atelettasia o a polmonite ostruttiva che si estende sino alla regione ilare ma senza interessare il polmone in toto. Alla broncoscopia la parte più prossimale dimostrabile del tumore deve essere limitata al bronco lobare oppure distare almeno 2 cm dalla carena.

T3 Tumore di qualsiasi dimensione che invade una o più delle seguenti strutture: parete toracica (compresi i tumori dell'apice polmonare), diaframma, pleura mediastinica, pericardio senza interessare cuore, grossi vasi, trachea, esofago o le vertebre, oppure un tumore del bronco principale a meno di 2 cm dalla carena ma senza interessamento della medesima, oppure associato con atelettasia o polmonite ostruttiva del polmone in toto.

T4^(b) Tumore di qualsiasi dimensione che invade il mediastino o interessa una delle seguenti strutture: cuore, grossi vasi, esofago, corpi vertebrali, la carena; oppure tumore con versamento pleurico citologicamente positivo.

Linfonodi loco-regionali (N)

N0 Assenza di metastasi ai linfonodi locoregionali.

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

N2 Metastasi ai linfonodi mediastinici omolaterali e ai linfonodi sottocarenali.

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

Metastasi a distanza (M)

M0 Assenza di metastasi a distanza

M1 Presenza di metastasi a distanza (specificare la sede)

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

^(b) La maggioranza dei versamenti pleurici associati al carcinoma polmonare sono da attribuire al medesimo. Tuttavia, in alcuni casi, la citologia pleurica risulta essere negativa per la presenza di cellule neoplastiche ed il versamento non è emorragico ma di tipo trasudatizio. In questi casi, particolarmente se il giudizio clinico indica che il versamento non è correlato al tumore, il paziente andrà stadato come T1, T2, T3, escludendo il versamento come elemento di stadiazione. La combinazione differente degli elementi che compongono il sistema TNM consente il raggruppamento in stadi giustificati essenzialmente da una diversa prognosi e da un differente approccio terapeutico.

Raggruppamento dei parametri TNM in stadi

Stadio 0	Tis	N0	M0
Stadio I	T1	N0	M0
	T2	N0	M0
Stadio II	T1	N1	M0
	T2	N1	M0
Stadio III A	T3	N0	M0
	T3	N1	M0
	T1-3	N2	M0
Stadio III B	ogni T	N3	M0
	T4	ogni N	M0
Stadio IV	ogni T	ogni N	M1

La stadiazione clinica (cTNM) è impiegata per valutare l'estensione della malattia prima d'intraprendere una qualsiasi terapia. 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 autoptica (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 in due stadi (limitato ed esteso), giustificato, oltre che da un diverso comportamento prognostico, da un differente atteggiamento terapeutico.

Stadiazione del Carcinoma Anaplastico a Piccole Cellule

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

Malattia estesa Qualsiasi altro tumore non compreso nella definizione di malattia limitata.

9.0 Marcatori sierici

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

L'unico marcatore sierico con qualche ruolo nel follow-up del paziente con CAPC è l'enolasi neuronospecifica (NSE) che, oltre ad essere elevata nel 60-65% dei pazienti al momento della diagnosi, nella maggioranza dei casi segue l'evoluzione della malattia, talora elevandosi 30-60 giorni prima della ripresa clinica.

Resta da valutare, nell'ambito di studi clinici prospettici, il reale vantaggio derivante dall'impiego di tali marcatori, così come non è stato sinora valutato il rapporto tra costo e beneficio.

10.0 Fattori prognostici

Performance status, estensione della malattia e perdita di peso nei sei mesi precedenti la diagnosi sono parametri clinici che si sono dimostrati significativi per la prognosi.

Il riscontro d'iposodiemia, d'ipoalbuminemia, di elevati livelli di lattatodeidrogenasi o di fosfatasi alcalina od il coesistere di sindromi cliniche paraneoplastiche, particolarmente la sindrome da inappropriata secrezione di ACTH, depongono per una prognosi sfavorevole.

Recentemente è stato osservato che nel 30% circa degli adenocarcinomi, indipendentemente dallo stadio clinicopatologico, è dimostrabile una mutazione puntiforme a carico dell'oncogene dominante *k-ras* e la sua presenza condiziona, indipendentemente dallo stadio clinico iniziale, una recidiva precoce e una ridotta sopravvivenza.

11.0 Terapia chirurgica

11.1 Tipi di resezione

Le resezioni polmonari per carcinoma polmonare includono la pneumonectomia, la lobectomia, la segmentectomia, la resezione atipica per via toracotomica classica o tramite videotoroscopia. Sono inoltre possibili interventi di broncoplastica, rappresentati dalla *sleeve-lobectomy* (vedi figura n. 1) e dalla *sleeve-pneumonectomy* (vedi figura n. 2). In questi due particolari interventi possono verificarsi complicanze quali la ritenzione delle secrezioni bronchiali (viene alterata la via nervosa del riflesso della tosse) e reazioni locali (granulomi, stenosi della sutura, formazione di fistole).

La resezione per via toracoscopica può trovare applicazione in rari casi selezionati. Sino alla pubblicazione di studi clinici randomizzati che dimostrino risultati comparabili a quelli ottenuti con la chirurgia classica in termini di sopravvivenza a lungo termine, la resezione videotoracoscopica non può essere considerata una tecnica di routine.

11.2 Principi generali

Nel carcinoma polmonare il ruolo della chirurgia è molto importante in quanto rappresenta l'unica possibilità di trattamento in grado di mirare ad una guarigione completa. Ad una resezione non radicale, infatti, consegue una sopravvivenza sovrapponibile a quella dei casi non operati.

Essa rappresenta il trattamento elettivo nel CPNPC in stadio I, II e IIIa (vedi tabella). Gli stadi IIIb e IV sono il più delle volte non resecabili, e la chirurgia trova indicazione solo in casi selezionati. In questi ultimi due stadi esistono, inoltre, rare indicazioni a resezioni palliative di salvataggio.

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, per esempio, versamento pleurico citologicamente positivo, presenza di sindrome della vena cava superiore, coinvolgimento dei linfonodi mediastinici o ilari controlaterali, sovraclaveari e scalenici, estesa invasione tracheale, o paralisi del nervo ricorrente. Per il CAPC in stadio molto iniziale (stadio I) è stata riconsiderata la possibilità del trattamento chirurgico.

Una resezione è ritenuta radicale quando si ottiene l'asportazione di tutta la formazione visibile, i margini di resezione sono

istologicamente negativi ed è stata eseguita una linfadenectomia ilomediastinica sistematica o per campionamento (*sampling*). 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 il paragrafo dedicato alla stima della funzionalità polmonare residua dopo pneumonectomia), un infarto miocardico o un ictus cerebrale 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 cerebrale ogni caso va valutato singolarmente anche sulla base dei postumi e degli esiti residui.

La mortalità postoperatoria 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.

Stima della funzione polmonare residua dopo pneumonectomia

La valutazione della funzionalità respiratoria in pazienti che devono essere sottoposti a pneumonectomia ha lo scopo d'identificare quelli ad elevato rischio respiratorio e di permettere una determinazione della funzione respiratoria postoperatoria tale da consentire il mantenimento di una normale vita di relazione. Quando il FEV1 scende a un litro, la tolleranza all'esercizio fisico si riduce e inizia la ritenzione di CO₂. Sono ritenuti parametri a rischio per la pneumonectomia:

- una PaCO₂ > 45 mm Hg;
- un FEV1 < 2 litri o < 50% del valore teorico;
- 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 ventiloperfusoria.

11.3 Correlazione fra stadio TNM e scelta terapeutica

Carcinoma polmonare non a piccole cellule, stadio I e II

Il tipo di chirurgia, in questi stadi, dipende dalla localizzazione e dalla dimensione del tumore primitivo. Nel caso di lesioni periferiche l'intervento di scelta è la lobectomia o l'exeresi sublobare, se vi è un 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.

Carcinoma polmonare non a piccole cellule, stadio MA

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

Nel caso d'invasione neoplastica della parete toracica, nella maggioranza dei casi si esegue una lobectomia con resezione in blocco della parte interessata della parete toracica. In caso d'invasione del diaframma, della pleura mediastinica o del pericardio occorre completare la resezione polmonare con quella delle strutture interessate.

Qualora il tumore giunga a interessare i bronchi principali si può eseguire un intervento di *sleeve-lobectomy* o di *sleeve-pneumonectomy* (vedi figure 1 e 2).

Non esistono prove cliniche conclusive che dimostrino la superiorità della linfadenectomia ilomediastinica sistematica rispetto al semplice campionamento linfonodale, rimandando l'atteggiamento di routine alla singola istituzione. Tuttavia la presenza di linfonodi volumetricamente non ingranditi rispetto a linfadenomegalie palpabili, così come l'invasione extracapsulare rispetto a quella intracapsulare, hanno significato prognostico differente e condizionano l'atteggiamento terapeutico complementare.

Terapia neoadiuvante

Nei casi di linfadenopatia mediastinica clinicamente evidente al radiogramma del torace, alla fibrobroncoscopia o alla mediastinoscopia si è osservato che è possibile ottenere, ricorrendo a un breve periodo di chemioterapia (associata o meno a radioterapia), una regressione del tumore a uno stadio inferiore che rende operabili casi inizialmente considerati non resecabili.

Terapia adiuvante post-chirurgica

Qualora nel materiale di exeresi si sia rilevato un interessamento linfonodale ilare o mediastinico è consuetudine far seguire una radioterapia a dosi curative (dose totale 50 Gy). Gli studi finora effettuati non dimostrano un aumento della sopravvivenza rispetto alla sola terapia di supporto, pur confermando una riduzione delle recidive intratoraciche. Ugualmente non è provato che un trattamento chemioterapico adiuvante sia vantaggioso in termini di sopravvivenza, anche se i dati di meta-analisi disponibili rilevano un modesto vantaggio per le combinazioni contenenti cisplatino. Sono attualmente in corso numerosi studi prospettici randomizzati su scala europea e mondiale, utilizzando chemioterapia (associata o meno a radioterapia) verso la sola terapia di supporto (con o senza radioterapia), al fine di definire il ruolo delle terapie adiuvanti. Nel caso di malattia residua macro o microscopica è raccomandabile un trattamento complementare (chemio o radioterapia).

Tumore di Pancoast

In caso di tumore dell'apice polmonare (tumore di Pancoast) resecabile, dopo un iniziale trattamento radioterapico (dose totale 30 Gy), la lobectomia con asportazione in blocco della parete toracica interessata è da considerarsi l'intervento di scelta.

Chirurgia del CPNPC in stadio IIIb e metastatico

Solitamente la chirurgia non appare indicata nello stadio IIIb ed in presenza di malattia metastatica. Nei casi classificati come T4 per invasione mediastinica è ancora possibile, in pazienti selezionati, eseguire una pneumonectomia radicale. Per la malattia metastatica fa eccezione la presenza di CPNPC operabile con metastasi cerebrale unica (in assenza di altre sedi di metastasi).

Carcinoma anaplastico a piccole cellule

Nello stadio di malattia limitata, l'alta percentuale di recidive intratoraciche anche dopo trattamento combinato chemioradioterapico ha portato a riconsiderare il ruolo della chirurgia in questo istotipo. Indagini retrospettive su pazienti che sopravvivono a lungo dopo diagnosi di CAPC indicano che il 40% è stato sottoposto a chirurgia quale parte del trattamento d'induzione. Tuttavia l'unico studio prospettico randomizzato condotto nel CAPC con interessamento linfonodale ilare o mediastinico non è stato in grado di dimostrare la superiorità della chirurgia nei confronti della radioterapia toracica per migliorare la sopravvivenza dei pazienti. La chirurgia è attualmente proponibile a pazienti con CAPC in stadio molto limitato (T1-2, N0, M0).

12.0 Terapie non chirurgiche:

che tipo di terapia e in quali casi

12.1 Carcinoma anaplastico a piccole cellule

Principi generali di chemioterapia

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

- in analogia con altre neoplasie altamente chemiosensibili, anche nel CAPC le risposte al trattamento si osservano precocemente ed i maggiori benefici in termini di sopravvivenza si riscontrano prevalentemente nei pazienti che hanno ottenuto una remissione completa precoce. È molto raro osservare ulteriori miglioramenti dopo 12 settimane di terapia;
- 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 considerarsi trattamenti standard. Le combinazioni polichemioterapiche impiegano i farmaci che si sono dimostrati singolarmente più attivi, sfruttando meccanismi d'azione e tossicità differenti: ciclofosfamide, ifosfamide, cisplatino, carboplatino, antracicline, podofillotossine (etoposide, teniposide), vincristina, metotrexate e nitrosouree, in varia combinazione comprendenti non più di 4 farmaci. Non è provata la superiorità di una combinazione rispetto alle altre;
- l'impiego, in prima istanza, di regimi chemioterapici molto aggressivi, che richiedono un ricovero ospedaliero, non ha dimostrato un evidente vantaggio terapeutico;
- considerando la dimostrata instabilità genetica, favorente l'instaurarsi di una resistenza multipla ai farmaci, si è cercato di superare l'ostacolo ricorrendo a regimi polichemioterapici alternati, costituiti da associazioni che non sviluppano tra loro resistenza crociata. Le prove di un miglioramento in termini di sopravvivenza sono molto modeste e globalmente negative;

- non è stata dimostrata l'utilità di una terapia di mantenimento da effettuare al termine della terapia d'induzione;
- contrariamente a quanto avviene nei trattamenti di prima linea, sulla recidiva di malattia l'effetto della chemioterapia è molto meno evidente; le probabilità di un'ulteriore risposta sono direttamente correlate alla durata del periodo libero da progressione;
- le maggiori tossicità riscontrate con i regimi polichemioterapici utilizzati sono quella ematologica (leucopenia, piastrinopenia ed anemia) e 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 in relazione 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, un 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 l'arma fondamentale e, in associazione alla radioterapia, è in grado di assicurare un tasso di risposte obiettive (complete o parziali) compreso tra l'80 ed il 95%, con il 40-70% di risposte complete, una durata media di sopravvivenza fra i 12 ed i 20 mesi, ed 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 un numero elevato di risposte, è gravata da un considerevole tasso di ricadute a livello intratoracico.

Contrariamente ad altre neoplasie polmonari, la radioterapia si è dimostrata efficace nel trattamento del CAPC. L'irradiazione toracica a dosi non inferiori ai 40 Gy è in grado d'indurre una risposta locale, ma da sola non controlla la malattia. Due recenti meta-analisi hanno dimostrato che la radioterapia toracica con frazionamenti convenzionali, in associazione alla chemioterapia, determina un notevole incremento del controllo locale (riduzione del 25% delle recidive intratoraciche), che si traduce in un aumento della sopravvivenza libera da malattia del 13%, e in un miglioramento della sopravvivenza a due anni del 5,4%, in particolare nei soggetti con età inferiore ai 55 anni.

I pazienti con pregresso CAPC vivi e liberi da malattia a 5 anni dalla diagnosi sono da considerarsi guariti per il CAPC, ma ad altissimo rischio per un secondo tumore polmonare correlato al fumo (per lo più ad istologia non a piccole cellule).

L'incidenza di metastasi encefaliche nel CAPC è molto elevata. Si calcola che il 10% dei pazienti ne sia già affetto alla diagnosi e che il 50-70% le svilupperà successivamente. Nei pazienti con risposta clinica completa dopo chemioterapia (associata o meno a radioterapia), l'indicazione all'irradiazione profilattica dell'encefalo resta a tutt'oggi controversa. Dieci studi randomizzati (con dose totale 30 Gy) ne hanno dimostrato l'efficacia nel ridurre l'incidenza delle metastasi encefaliche (dal 20% al 6%), senza mostrare però alcun effetto sulla sopravvivenza. Al contrario, studi retrospettivi e, più recentemente, due studi prospettici randomizzati suggeriscono un vantaggio in termini di sopravvivenza limitato ai pazienti in risposta completa dopo chemioterapia. L'incidenza di tossicità neurologica, in particolare nei pazienti trattati con chemio- e radioterapia, e, d'altro canto, la buona risposta alla radio- e chemioterapia delle metastasi cerebrali diagnosticate, hanno messo in discussione l'irradiazione profilattica dell'encefalo, per lo meno con le tecniche finora impiegate, che potranno essere migliorate nell'intento di ridurre i danni neurologici secondari.

Trattamento della malattia in stadio esteso

È ormai definitivamente riconosciuto che l'irradiazione del tumore primitivo nell'ambito di un trattamento della malattia in stadio esteso non ha alcun effetto sulla sopravvivenza: la chemioterapia combinata, quindi, rappresenta l'unica arma disponibile. I risultati che con essa si possono ottenere sono decisamente inferiori a quelli ottenuti nello stadio limitato, con un tasso di risposte totali compreso tra il 65 e l'85%, con il 15-30% di risposte complete, e una media di sopravvivenza inferiore ai 12 mesi, una sopravvivenza a due anni compresa tra lo 0 ed il 5%. Sono molto rari i casi di pazienti sopravvissuti oltre i 5 anni. Gli schemi terapeutici impiegati sono gli stessi della malattia in stadio limitato.

La radioterapia svolge un ruolo puramente palliativo, anche se molto importante, per il controllo delle metastasi cerebrali, delle sindromi mediastiniche da ostruzione della cava superiore, delle fratture ossee e delle compressioni midollari da metastasi vertebrali.

12.2 Carcinoma polmonare non a piccole cellule

Principi generali

Per una trattazione organica è indispensabile fare un breve riferimento alla distinzione essenziale fra stadio III e IV e, all'interno dello stadio III, fra sottostadio IIIa e IIIb. Mentre nello stadio IV la prognosi è assolutamente sfavorevole ed il trattamento non può che avere fini puramente palliativi, nello stadio III esiste una seppur modesta possibilità di radicalità chirurgica, sia come primo momento terapeutico (IIIa) sia dopo un trattamento non chirurgico che abbia sortito un buon effetto terapeutico (risposta completa o buona risposta parziale, stadi IIIa clinico e IIIb).

La chemioterapia del CPNPC riveste oggi un ruolo piuttosto importante ed alquanto modificato durante l'ultimo decennio. I pochi farmaci attivi (cisplatino, mitomicina C, ifosfamide, alcaloidi della vinca) sono capaci di dare una risposta obiettiva intorno al 15-20% come agenti singoli e del 30-40% in combinazione fra loro, con episodiche risposte complete. L'introduzione nella pratica clinica di nuovi farmaci (vinorelbina, taxani, gemcitabina), la dimostrazione dell'efficacia di nuove combinazioni, una migliore integrazione della chemioterapia con le modalità di trattamento locoregionale (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, a fronte di un trattamento puramente sintomatico, attualmente essa ha assunto un ruolo determinante in quasi tutte le situazioni cliniche. Da una recente meta-analisi condotta in oltre 9.000 pazienti arruolati in 52 studi clinici randomizzati controllati emerge che:

- l'associazione di chirurgia più chemioterapia (contenente cisplatino) rispetto alla sola chirurgia conferisce un vantaggio assoluto di sopravvivenza a cinque anni del 5%;
- gli studi clinici che hanno confrontato la radioterapia esclusiva con la combinazione di radioterapia e chemioterapia (contenente cisplatino) indicano nel trattamento combinato un vantaggio di sopravvivenza a due anni del 4%;
- gli studi che hanno confrontato la miglior terapia di supporto con la chemioterapia (contenente cisplatino) indicano che quest'ultimo trattamento determina un vantaggio di sopravvivenza del 10% a un anno.

I pazienti affetti da CPNPC in stadio III inoperabile e quelli non avviabili alla chirurgia per cause mediche (stadio I-II-IIIa) sono

generalmente trattati con radioterapia. La radioterapia da sola, nei pazienti in stadio IIIa inoperabile, consente un controllo locale nel 20-30% dei casi ed una sopravvivenza a cinque anni del 5-10%, senza apprezzabili differenze fra lo stadio IIIa e quello IIIb, e del 25-30% nei casi in stadio I e II. Diversi fattori contribuiscono a determinare il controllo locale e la sopravvivenza di questi pazienti:

- le caratteristiche del paziente, quali il performance status iniziale e la perdita di peso nei sei mesi precedenti la diagnosi;
- le caratteristiche del tumore: stadio, dimensione della lesione, tipo istologico, caratteristiche biologiche di maggiore o minore aggressività;
- i parametri tecnici: dose totale, frazionamento, volume irradiato.

È possibile intervenire per migliorare i risultati del trattamento radiante unicamente su questi ultimi. È stato dimostrato che il controllo locale è funzione del tempo di somministrazione e della dose totale erogata. Inoltre la radioterapia somministrata continuativamente consente di ottenere risultati migliori rispetto a quella interrotta a metà del trattamento (radioterapia *splitcourse*). La radioterapia toracica per dose totale di 60 Gy in 30 frazioni, somministrata in un periodo di sei settimane, è da ritenersi il trattamento standard.

La radioterapia del carcinoma polmonare condotta con intento curativo comporta l'adozione di accorgimenti tecnici particolari, data l'alta sensibilità del parenchima polmonare sano alle radiazioni ionizzanti. L'attuale tendenza ad elevare la dose totale erogata oltre i 60 Gy e ad associare la radioterapia alla chemioterapia rende ancor più opportuno escludere dal volume irradiato quanto più parenchima polmonare possibile.

Nella pianificazione della radioterapia si deve tener conto anche di altri organi che non possono ricevere dosi totali oltre certi limiti soglia, quali il midollo spinale, il cuore e l'esofago.

È indispensabile che il paziente da sottoporre a radioterapia con intento radicale sia inviato a centri di radioterapia con requisiti tecnici tali da consentire una corretta esecuzione del trattamento. Si ritiene indispensabile:

- la disponibilità di apparecchiature ad alta energia, in grado di operare con distanze tra la sorgente e l'asse di almeno 80 cm (preferibilmente un acceleratore lineare) e con le quali sia possibile utilizzare campi sagomati personalizzati;

- la stesura del piano di cura con sistemi computerizzati adatti al calcolo della dose, che consentano di studiare la distribuzione della medesima su più di una scansione TC;
- la verifica, tramite simulatore o con l'uso di film portale, della corretta individuazione del bersaglio.

Note di tecnica radioterapica

Il volume da irradiare varia in funzione dello stadio della malattia e, nel caso del trattamento radioterapico adiuvante, della radicalità dell'atto chirurgico precedente.

Nei tumori non operati o con residuo micro o macroscopico, il trattamento è generalmente suddiviso in due parti. La prima parte è condotta con campi d'irradiazione che comprendono il tumore o il suo residuo e le stazioni di drenaggio linfonodale locoregionale. Raggiunti i 45-50 Gy le dimensioni dei campi sono ridotte e l'irradiazione è concentrata sul tumore e sulle eventuali stazioni linfonodali interessate, fino a raggiungere una dose totale di 60-66 Gy.

Nelle neoplasie operate radicalmente la dose erogata è di 50 Gy ed il volume bersaglio comprende l'ilo omolaterale, una porzione più o meno estesa del mediastino e le regioni sovraclavari, in funzione del livello d'impegno linfonodale mostrato all'esame istologico postchirurgico e della sede d'insorgenza della neoplasia primitiva. È opportuno un sovradosaggio di 5-10 Gy in caso di diffusione extracapsulare della neoplasia, limitatamente alle sedi di tale diffusione.

In casi particolari la terapia con fasci esterni può essere integrata con l'erogazione di dosi di radioterapia endobronchiale, utilizzando sonde posizionate per via broncoscopica. Tale tecnica, da sola o in associazione alla radioterapia a fasci esterni trova impiego anche nel trattamento palliativo di neoplasie vegetanti del lume bronchiale.

Gli effetti collaterali acuti legati alla radioterapia, che possono richiedere una terapia medica o la sospensione del trattamento, sono l'esofagite, la pleurite reattiva, la febbre, come reazione alla terapia o secondaria a episodi broncopneumonici intercorrenti. Le sequele tardive sono la fibrosi polmonare, la stenosi esofagea e la pericardite costrittiva, queste ultime due abbastanza rare.

Trattamento degli stadi avanzati

Nei pazienti suscettibili di radioterapia (senza versamento pleurico o metastasi a distanza) una dose radicale di 60 Gy in 30 frazioni è impiegata da lungo tempo come terapia di prima scelta. I risultati deludenti sul controllo locale (20-30%) e, soprattutto, l'alta incidenza

delle metastasi a distanza (oltre il 75%) hanno indotto ad associare alla chemioterapia effettuata precedentemente la radioterapia. 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.

Per le forme non candidabili a radioterapia una recente meta-analisi ha suggerito, ma non definitivamente dimostrato, che con schemi terapeutici contenenti cisplatino si ottiene un piccolo vantaggio in termini di sopravvivenza (aumento di due mesi della sopravvivenza media), particolarmente nei pazienti con un buon performance status e senza perdita di peso. Considerando la tossicità legata al trattamento, si ritiene ragionevole mantenere, per questa categoria di pazienti, l'indicazione a una chemioterapia secondo gli schemi più comunemente utilizzati. In 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. Nei pazienti affetti da CPNPC 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.

12.3 Trattamento del carcinoma polmonare nel paziente anziano

Oltre un terzo dei carcinomi polmonari è diagnosticato in età superiore ai 70 anni e tale quota è in continuo aumento, in relazione all'allungamento della vita media.

In questi pazienti si riscontra una percentuale superiore alla media di carcinomi squamocellulari ed un prevalere delle forme ad estensione locoregionale.

I pazienti anziani sono abitualmente esclusi dai protocolli di ricerca clinica e di conseguenza poco si sa circa l'efficacia e la tollerabilità dei trattamenti standard. L'esclusione nasce dal frequente coesistere di gravi patologie non neoplastiche associate, ma anche da una serie di pregiudizi circa l'opportunità di trattamenti specifici in questa fascia di età.

Sulla base delle informazioni esistenti si può affermare che in un paziente anziano e con un buon performance status, se non vi sono gravi patologie concomitanti, sono ottenibili risultati, in termini di sopravvivenza a medio e lungo termine, comparabili a quelli ottenuti nei pazienti di età inferiore ai 70 anni. Per gli anziani con patologie associate di moderata entità sono attualmente allo studio modalità terapeutiche specifiche.

13.0 Qual è l'appropriato follow-up dopo terapia primaria?

Il programma di follow-up deve necessariamente tener 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 ridotto al minimo in rapporto al vantaggio ottenibile dal paziente. Con l'esclusione di coloro 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 prove cliniche a supporto della necessità di un controllo particolarmente intenso, soprattutto alla luce delle scarse possibilità terapeutiche in caso di recidiva, con la sola esclusione del CAPC in recidiva tardiva (intervallo libero di almeno tre mesi dal termine della terapia primaria).

Pazienti sottoposti a resezione chirurgica radicale per CPNPC andrebbero sottoposti a controlli trimestrali per i primi due anni, periodo nel quale compare la maggior parte delle recidive, e

successivamente a cadenze semestrali. I pazienti con CPNPC localmente avanzato o metastatico e quelli con CAPC, terminato il trattamento d'induzione, andrebbero controllati con frequenza bi o trimestrale.

Ogni controllo clinico deve prevedere un'anamnesi accurata relativa all'intervallo di tempo dall'ultima visita, l'esame obiettivo del paziente, l'accertamento del performance status e del peso corporeo, nonché l'eventuale esecuzione del radiogramma toracico standard e di controlli ematologici ed ematochimici (glicemia, creatininemia, sodiemia, potassiemia, calcemia, fosfatemia, ALT, AST, lattatodeidrogenasi, quadro proteico elettroforetico). Solo sulla base dei risultati ottenuti è opportuno procedere ad ulteriori accertamenti che, in considerazione di valutazioni di costo e beneficio, vanno tassativamente esclusi da un impiego routinario (ecografia, scintigrafia, TC, RM).

14.0 Direzioni future

14.1 Biologia

Poiché la trasformazione maligna è legata ad alterazioni geniche che determinano un'alterata regolazione della normale funzione dei geni cellulari, una precisa conoscenza del contributo di specifici oncogeni e geni oncosoppressori nel meccanismo patogenetico di trasformazione di ciascun istotipo potrebbe, oltre che confermare in termini biologici l'esistenza di specifiche entità morfologiche, offrire nuove alternative terapeutiche.

14.2 Prevenzione secondaria e diagnosi precoce

I primi dati circa la possibilità di un nuovo approccio diagnostico tramite tecniche molecolari derivano dalla rivisitazione della casistica del John Hopkins Lung Project, uno dei più importanti studi per la diagnosi in fase precoce asintomatica del carcinoma polmonare, condotto nel corso degli anni Ottanta. Rianalizzando gli espettorati che erano risultati negativi con la tecnica citologica tradizionale si è dimostrato come, mediante amplificazione del genoma cellulare con la reazione polimerasica a catena (PCR), si sarebbe potuto ottenere un anticipo diagnostico di oltre un anno. Questa tecnica ha infatti mostrato mutazioni puntiformi a carico dei geni *ras* e *p53* in 10 dei 15 pazienti selezionati che nel frattempo avevano sviluppato un carcinoma polmonare con caratteristiche molecolari sovrapponibili.

Poiché oltre il 50% dei CPNPC presenta mutazioni di *p53* e dal momento che queste costituiscono un'alterazione molecolare molto iniziale, documentabile in fase preinvasiva, ma per lo più limitata al carcinoma squamocellulare, l'analisi delle mutazioni di questo gene appare attualmente la più informativa e utile nella diagnosi precoce.

Un'ulteriore possibilità, che consente di rilevare alterazioni molecolari in genere antecedenti a quelle che coinvolgono i geni del controllo della crescita, è l'analisi delle alterazioni dei geni della stabilità genetica, la cosiddetta instabilità dei microsatelliti (IM). L'IM è espressione di un'espansione monoclonale, risultato di errori di replicazione del DNA, condizionata da eventi mutazionali che, secondo alcuni ricercatori, comporterebbe importanti implicazioni diagnostiche nell'accertamento delle fasi iniziali della trasformazione neoplastica. Il limite di questo metodo è comunque duplice: la necessità di un tessuto normale di controllo per riconoscere l'instabilità, definita anche come RER (*replication error*), e l'aver a

che fare con tumori RER positivi, evenienza che raggiunge il 30% dei CPNPC ed il 50% dei CAPC. In ogni caso, poiché spesso genotipi RER positivi non si correlano con quelli p53 mutati, l'integrazione dei due metodi consente di ottenere informazioni utili all'incirca nel 70% dei casi.

Anche l'analisi dell'espressione del gene per il recettore beta dell'acido retinoico (*RAR-beta*), al momento riconoscibile sotto forma di RNA messaggero, ma probabilmente in tempi brevi anche sotto forma di proteina, può costituire un segno indiretto della presenza di una neoplasia, poiché i trascritti *RAR-beta*, normalmente espressi nell'epitelio bronchiale, risultano ridotti in pazienti con carcinoma polmonare. Alterazioni precoci documentabili anche in aree di displasia associate con lesioni francamente neoplastiche includono l'alterata espressione delle telomerasi, enzimi deputati alla regolazione della lunghezza dei telomeri e responsabili del fenomeno dell'*immortalizzazione* delle cellule neoplastiche.

Infine l'aumentata espressione dell'oncogene *c-erbB-2/neu* è stata segnalata come potenziale marcatore sulla citologia dell'espettorato ma, benché documentabile in cellule bronchiali morfologicamente normali, presenta un'alterata espressione unicamente nel 30% dei CPNPC e limitate applicazioni nei programmi di screening.

14.3 Fasi invasive

Allo stato attuale l'unico marcatore genico che si è dimostrato utile nell'applicazione clinica è l'oncogene dominante *k-ras*. I pazienti con mutazioni puntiformi a carico di questo oncogene presentano una prognosi significativamente sfavorevole in termini d'intervallo libero e sopravvivenza e ciò indipendentemente dallo stadio della malattia. La mutazione è documentabile unicamente nel 20-30% dei CPNPC, con netta prevalenza per l'adenocarcinoma (30%) e, in rari casi, nel carcinoma anaplastico a grandi cellule (7%).

Un significato analogo, indipendentemente dall'istotipo, non è attribuibile al gene p53 che svolge attività regolatrice negativa della crescita tumorale. Per il p53, come già per l'oncogene *k-ras*, è segnalata la stretta relazione tra un particolare tipo di mutazione (*G-T transversion*) e la condizione di fumatore. Dati preliminari indicherebbero che questo stesso tipo di mutazione è presente anche in pazienti non fumatori con carcinoma polmonare, ma esposti per lungo tempo a fumo passivo.

Altri due geni hanno un certo rilievo nella pratica clinica: il gene per il recettore dell'epidermal growth factor (*erbB-1*) e l'oncogene *c-erbB-2/neu*. Il prodotto del primo gene ha più connotazioni di tipo terapeutico che prognostico. Il gene dell'EGFR è amplificato nel 20%

dei CPNPC e la proteina dallo stesso codificata risulta essere espressa in maniera eccessiva nel 90% dei carcinomi squamocellulari e nel 75% degli adenocarcinomi. Sulla base di ciò e del fatto che le cellule epiteliali in genere, e quelle dei CPNPC in particolare, necessitano di EGFR per la loro crescita sono state sviluppate ipotesi cliniche che prevedono, nel trattamento del CPNPC, l'uso di anticorpi anti EGFR.

Benché l'aumentata espressione del gene *c-erbB-2/neu* si associ con una ridotta sopravvivenza, essa è documentabile unicamente nel 20-30% degli adenocarcinomi. Il significato prognostico della ploidia nucleare, quale indice di proliferazione cellulare e dell'espressione della maggioranza degli oncogeni e geni oncosoppressori dimostratisi alterati nel carcinoma polmonare, dovrà essere provato nell'ambito di studi clinici prospettici.

14.4 Medicina nucleare

Gli attuali limiti dei metodi di stadiazione risiedono principalmente nella relativa incapacità di discriminare fra una linfoadenopatia reattiva e una sede d'invasione metastatica, richiedendo il ricorso a strumenti di diagnosi invasivi, nonché nella bassa sensibilità delle attuali metodiche di stadiazione nell'identificare la malattia micrometastatica, elemento che condiziona la recidiva precoce dopo chirurgia radicale. Le indagini scintigrafiche basate sulla caratterizzazione tissutale potrebbero potenzialmente risultare utili; la scintigrafia con tallio 201, con 99mTc-MIBI e con anticorpi monoclonali (anti-CEA, NRI-LU-10) sono state proposte sia per la definizione della natura di un addensamento polmonare sia per una migliore stadiazione mediastinica.

La PET con FDG18 glucosio o con C11-metionina rappresenta un metodo *total body* in grado di localizzare correttamente le linfoadenopatie metastatiche, così come d'individuare le sedi di malattia non identificate dalle comuni tecniche di diagnostica per immagini. Tale tecnica sarebbe in grado di differenziare una massa neoplastica residua o una recidiva neoplastica dagli esiti fibrotici postradioterapia.

14.5 Chemioterapia

Negli ultimi anni sono approdati alla ricerca clinica alcuni farmaci (taxolo, taxotere, gemcitabina, desossifluorouridina, trimetrexate, inibitori della topoisomerasi I) dotati di considerevole attività sia nei confronti del CPNPC (per esempio i taxani e la gemcitabina) sia del CAPC (come gli inibitori della topoisomerasi I). L'associazione di questi farmaci con il cisplatino, che in alcuni casi si traduce in un sinergismo d'azione, ha indotto ragguardevoli percentuali di risposte obiettive e gli studi di fase III di confronto con le terapie standard, attualmente in corso, indicheranno se questo si tradurrà anche in vantaggi in termini di sopravvivenza.

Un comune problema terapeutico, presente sia nel CPNPC sia nel CAPC, è costituito dall'ottimizzazione del controllo intratoracico della malattia. Nel CPNPC in stadio IIIa clinico, che risponde alla chemioterapia neoadiuvante, resta da stabilire la superiorità della chirurgia in confronto alla radioterapia, così come nello stadio IIIb è da definire l'ottimale sequenza di chemioradioterapia (concomitante, alternata o sequenziale; radioterapia a frazionamento convenzionale della dose o iperfrazionata). Nel CAPC in stadio di malattia limitata è già stato precedentemente sottolineato il possibile ruolo della chirurgia nello stadio I, mentre resta anche qui da definire l'ottimale integrazione chemioradioterapica ed il ruolo di sostanze ad azione radiosensibilizzante.

Nei pazienti con risposta completa è stato in passato escluso il ruolo della terapia antiblastica di mantenimento, mentre non esistono prove conclusive circa l'utilità dei modificatori della risposta biologica nel prolungare la remissione della malattia. Un miglioramento delle conoscenze di base circa il meccanismo d'azione di questa particolare classe di sostanze, nonché l'identificazione della loro dose ottimale immunomodulante (concetto completamente differente da quello di massima dose tollerata, peculiare di un farmaco ad attività citotossica) contribuiranno a precisare l'esatto ruolo svolto da queste sostanze nel miglioramento della risposta ottenuta con altre terapie.

Alcune delle sostanze modificatrici della risposta biologica (per esempio gli interferoni) hanno dimostrato in vitro di essere potenti agenti antimetastatici. Questo è un campo della ricerca scientifica in piena espansione e nel quale, in un prossimo futuro, si avranno a disposizione molecole in grado d'interferire a diversi livelli della cascata di eventi biologici che portano alla formazione delle metastasi.

Limitatamente al CAPC, data la sua peculiare chemiosensibilità, andrà rivalutata la possibilità della chemioterapia sovramassimale con protezione ematologica, ottenuta mediante reinfusione di cellule staminali emopoietiche di origine midollare o periferica.

L'impiego di anticorpi monoclonali, eventualmente coniugati con farmaci antiblastici o tossine (tossina dello pseudomonas, ricina), diretti contro i fattori di crescita o i loro recettori, ha fornito promettenti risultati nell'animale da esperimento, ma necessita di conferma in campo umano.

L'intrinseca chemioresistenza del CPNPC e quella acquisita del CAPC sono ascrivibili a diversi meccanismi tra i quali si annoverano l'aumentata espressione della glicoproteina P170 (codificata dal gene *mdr-1*), l'aumentata espressione della proteina MRP, un'alterata espressione delle topoisomerasi I e II, una modificazione dei meccanismi di riduzione intracellulare. Quale sia il meccanismo prevalente in gioco nel carcinoma polmonare non è al momento conosciuto. Allo stato attuale sono in fase di sperimentazione clinica sostanze in grado di revertare la resistenza polifarmacologica mediata dall'espressione della glicoproteina P170.

Da ultimo va ricordata la possibilità della terapia genica che, per quanto affascinante, al momento è da ritenersi futuribile. Benché appaia fattibile la modulazione di un gene eccessivamente espresso o modificato o, in alternativa, la sostituzione di un gene malfunzionante o assente, in considerazione del fatto che la trasformazione neoplastica è la risultante di una serie, di modificazioni geniche, con importanza differenziata nelle varie fasi, appare alquanto semplicistico ipotizzare che la sostituzione di due o tre geni possa condurre al controllo della crescita tumorale.

14.6 Radioterapia

La necessità d'incrementare il controllo locale della malattia al fine di migliorare la sopravvivenza ha stimolato la ricerca di nuove tecniche di radioterapia tali da consentire la somministrazione di dosi di 80 Gy al volume bersaglio. La tecnica, definita radioterapia conformazionale, comporta la stesura di un piano di cura tridimensionale e una complessa combinazione di fasci opportunamente schermati per limitare l'irradiazione degli organi circostanti e del parenchima polmonare sano.

Un altro accorgimento tecnico adottato per incrementare la dose al volume bersaglio, riducendo nello stesso tempo la dose agli organi a rischio, è quello di frazionare il trattamento in più sedute giornaliere, con dosi per frazione inferiori a quella convenzionale.

Promettente sembra inoltre l'associazione della radioterapia con l'infusione continua di farmaci antitumorali, utilizzati come radiosensibilizzanti o come inibitori della riparazione del danno indotto dalle radiazioni.

Ancora sperimentale è l'erogazione della radioterapia con la concomitante somministrazione di sostanze deputate a migliorare l'ossigenazione del tumore, quali la nicotinamide e un miscela gassosa di O₂ al 95% e di CO₂ al 5% (carbogeno).

Bibliografia di riferimento

Opere di consultazione generale

1. Johnson B.E., Johnson D.H. (Eds)
Lung Cancer
Wiley Liss, 1995
2. Pass H.I., Mitchell J.B., Johnson D.H., Turrisi A.T. (Eds).
Lung Cancer. Principles and practice.
Lippincott-Raven, 1996.

Epidemiologia e fattori di rischio

1. American Cancer Society
Cancer: facts and figures
1993.
2. La Vecchia C., Boyle P, Cislighi C., et al.
Descriptive epidemiology of cancers of the upper digestive and respiratory tract in Italy
Rev Epidemiol. Santé Publ, 38: 271-273, 1990.
3. La Vecchia C., Boyle P., Franceschi S., Levi F., Maisonneuve P., Negri E., Lucchini F., Smans M.
Smoking and cancer with emphasis on Europe
Eur J Cancer, 27: 94-104, 1991. [PubMed](#)
4. Tweedie R.L., Mengersen K.L.
Lung cancer and passive smoking. Reconciling the biochemical and epidemiological approaches
Br. J Cancer., 66: 700-705, 1992. [PubMed](#)
5. Davila D.G., Williams D.E.
The etiology of lung cancer
Mayo Clin. Proc., 68: 170-182, 1993. [PubMed](#)
6. Fontana R.S., Sanderson D.R., Woolner L.B., Taylor W.F., Miller W.E., Muhm J.R., Bernatz P.E., Payne W.S., Pairolero P.C., Bergstralh E.J.
Screening for lung cancer: a critique of the Mayo lung cancer project
Cancer, 67: 1155-1164, 1991. [PubMed](#)

Diagnosi e stadiazione

1. Patel A.M., Peters S.G.
Clinical manifestations of lung cancer
Mayo Clin. Proc., 68: 273-277, 1993. [PubMed](#)
2. The World Health Organization histological typing of lung tumours
Am. J Clin. Pathol., 77: 127-136, 1992.
3. Mountain C.F.
A new international staging system for lung cancer
Chest, 89: 225s-233s, 1986. [PubMed](#)
4. Armstrong P., Vincent J.M.
Review: Staging nonsmall cell lung cancer
Clin. Radiol., 48: 1-10, 1993. [PubMed](#)
5. Epstein D.M.
The role of radiologic screening in lung cancer
Radiol. Clin. North Am., 28: 489-495, 1990. [PubMed](#)
6. Woodring J.K.
Pitfalls in the radiologic diagnosis of lung cancer
AJR Am. J. Roentgenol., 154: 1165-1175, 1990. [PubMed](#)
7. Webb W.R.
Lung cancer staging: the role of imaging
In: Johnson B.E., Johnson D.H. (Eds). Lung Cancer, pp. 97-121.
Wiley Liss Inc., 1995.
8. Herman S.J., Winton T.L., Weisbrod G.L., Towers M.J., Mentzer S.J.
Mediastinal invasion by bronchogenic carcinoma: CT signs
Radiology, 190: 841-846, 1994. [PubMed](#)
9. Dragani M., Ciccotosto C., Storto M.L., Mascitelli E., Santarelli G., Bonomo L.
Bronchogenic carcinoma staging: a comparison between magnetic resonance imaging and computed tomography
Radiol. Med. (Torino), 84: 372-378, 1992. [PubMed](#)
10. Templeton P.A., Caskey C.L., Zerhouni E.A.
Current use of CT and MR imaging in the staging of lung cancer
Radiol. Clin. North Am., 28: 631-646, 1990. [PubMed](#)
11. Stahel R.A., Ginsberg R., Havemann K. et al.
Staging and prognostic factors in small cell lung cancer: a consensus report
Lung Cancer. 5: 119-126, 1989.

Terapia chirurgica

1. Flehinger B.J., Melamed M.R.
Current status of screening for lung cancer
Chest Surg. Clin. N. Am., 4: 1-15, 1994. [PubMed](#)
2. Delarue N.C., Eschapasse H. (Eds)
International trends in general thoracic surgery. Vol. 1: Lung Cancer
Philadelphia: WB. Saunders, 1985.
3. Martini N.
Surgical treatment of non-small cell lung cancer by stage
Semin. Surg. Oncol., 6: 248-255, 1990. [PubMed](#)
4. American Joint Committee on Cancer Manual for staging of cancer
In: Behrs O.H., Henson D.E., Hutter R.V.P., Myers M.H. (Eds).
Manual for Staging of Cancer
4th Ed. pp. 115-121. Philadelphia: J.B. Lippincott, 1992.
5. Rusch V.W., Albain K.S., Crowley J.J., Rice T.W., Lonchyna V.,
McKenna R. Jr., Livingston R.B., Griffin B.R., Benfield
J.R.
*Surgical resection of stage IIIA and IIIB non small cell lung cancer
after concurrent induction chemotherapy: a Southwest Oncology
Group trial*
J Thorac. Cardiovasc. Surg., 105: 97-106, 1993. [PubMed](#)
6. Rosell R., Gomez-Codina J., Camps C., Maestre J., Padille J.,
Canto A., Mate J.L., Li S., Roig J., Olazabal A., et al.
*A randomized trial comparing preoperative chemotherapy plus
surgery with surgery alone in patients with nonsmall cell lung cancer*
N. Engl. J Med., 330: 153-158, 1994. [PubMed](#)
7. Roth J.A., Fossella F., Komaki R., Ryan M.B., Putnam J.B. Jr., Lee
J.S., Dhingra H., De Caro L., Chasen M., McGavran
M., et al.
*A randomized trial comparing perioperative chemotherapy and
surgery with surgery alone in resectable stage III nonsmall cell lung
cancer*
J. Natl. Cancer Inst., 86: 673-680, 1994. [PubMed](#)

Terapie non chirurgiche

1. Ihde D.C.

Chemotherapy of lung cancer

N. Engl. J Med., 327: 1434-1441, 1992. [PubMed](#)

2. Morrison V.A., Luikart S.D.

Chemotherapy of Lung Cancer. In: Perry M.C. (Ed.)

The Chemotherapy Source Book. pp. 932-947. Baltimore: Williams & Wilkins, 1992.

3. Paul D.M., Johnson D.H.

Chemotherapy for Non-Small Cell Lung Cancer. In.: Johnson B.E. & Johnson D.H. (Eds.).

Lung Cancer. Current Clinical Oncology, pp. 209-229. Wiley-Liss Inc., 1995.

4. Pignon J.P., Arriagada R., Ihde D.C., Johnson D.H., Perry M.C., Souhami R.L., Brodin O., Joss R.A., Kies M.S., Lebeau B., et al.

A meta-analysis of thoracic radiotherapy for small cell lung cancer

N. Eng. J. Med., 327: 1618-1624, 1992. [PubMed](#)

5. 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., 10: 890-895, 1992. [PubMed](#)

6. Turrisi A.T.

Current radiotherapy perspectives for the treatment of limited small cell lung cancer

Lung Cancer, 11 (Suppl. 2): 171-172, 1994.

7. Arriagada R., Le Chevalier T., Borie F., Riviere A., Chomy P., Monnet I., Tardivon A., Viader F., Tarayre M., Benhamou S.

Prophylactic cranial irradiation for patients with small cell lung cancer in complete remission

J. Natl. Cancer Inst., 87: 183-90, 1995. [PubMed](#)

8. Gregor A., Cull A., Stephens R.J., Macbeth F.R., Thatcher N.

Effects of prophylactic cranial irradiation (PCI) in small cell lung cancer (SCLC); results of UKCCCR / EORTC randomized trial

Eur. J. Cancer, 31 (Suppl. 5): 20A, 1995.

9. Perez C.A., Stanley K., Grundy G., Hanson W., Rubin P., Kramer S., Brady L.W., Marks J.E., Perez-Tamayo R., Brown G.S., Concannon J.P., Rotman M.
Impact of irradiation technique and tumor extent in tumor control and survival of patients with unresectable non oat cell carcinoma of the lung: report by the Radiation Therapy Oncology Group
Cancer, 50: 1091-1099, 1982. [PubMed](#)
10. Kubota K., Kiyoyuki F., Kawahara M. et al.
Role of radiotherapy in combined modality treatment of locally advanced non-small cell lung cancer
J Clin. Oncol., 12: 1547-1552, 1994.
11. Dillman R.O., Seagren S.L., Propert K.J., Guerra J., Eaton W.L., Perry M.C., Carey R.W., Frei E.F. 3d, Green M.R.
A randomized trial of induction chemotherapy plus high dose radiation versus radiation alone in stage III NSCLC
N. Engl. J. Med., 323: 940-945, 1990. [PubMed](#)
12. Schaake-Koning C., van den Bogaert W., Dalesio O., Festen J., Hoogenhout J., van Houtte P., Kirkpatrick A., Koolen M., Maat B., Nijs A., et al.
Effects of concomitant cisplatin and radiotherapy on inoperable non-small-cell lung cancer
N. Engl. J. Med., 326: 524-530, 1992. [PubMed](#)
13. Gregor A., Postmus P., Burghouts J. et al.
Combined modality treatment of small cell carcinoma of the bronchus (SCLC) the EORTC experience
Lung Cancer 11 (Suppl. 2): 175-176, 1994.
14. Suit H.D.
Local control and patient survival
Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys., 23: 653-660, 1992. [PubMed](#)
15. Leibel S.A., Ling C.C., Kutcher G.J., Mohan R., Cordon-Cordo C., Fuks Z.
The biological basis for conformal three-dimensional radiation therapy
Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys., 21: 805-811, 1991. [PubMed](#)
16. Graham M.V., Matthews J.W., Harms W.B., Emami B., Glazer H.S., Purdy J.A.
Three-dimensional radiation treatment planning study for patients with carcinoma of the lung
Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys., 29: 1105-1117, 1994. [PubMed](#)

17. Graharn M.V.

Three dimensional conformal radiotherapy for lung cancer (The Washington University Experience). In: J. Meyer (Ed.)
Frontiers of Radiation Therapy. Basel: S. Karger, 1994.

18. Donnadieu N., Paesmans M., Sculier J.P.

Chemotherapy of non-small cell lung cancer according to disease extent: a meta-analysis of the literature
Lung Cancer 7: 243-252, 1991.

19. Souquet P.J., Chauvin F., Boissel J.P., Cellerino R., Cormier Y., Ganz P.A., Kaasa S., Pater J.L., Quoix E., Rapp E., et al.

Polychemotherapy in advanced non small cell lung cancer: a meta-analysis
Lancet, 342: 19-21, 1993. [PubMed](#)

20. 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
Br. Med. J., 311: 899-909, 1995.

Stima della funzione polmonare residua e medicina nucleare

1. Ali M.K., Mountain C.F., Ewer M.S., Johnston D., Haynie T.P.

Predicting loss of pulmonary function after pulmonary resection for bronchogenic carcinoma
Chest, 77: 337-342, 1980. [PubMed](#)

2. Dunn W.F., Scanlon P.D.

Preoperative pulmonary function testing for patients with lung cancer
Mayo Clin. Proc., 68: 371-377, 1993. [PubMed](#)

3. Bandt J., Verzijbergen J.F., Durkens V.A.M. et al.

TI201 mediastinal SPECT is able to accurately select patients who need mediastinoscopy in the staging of bronchial carcinoma
Eur. J. Nucl. Med., 21: 799-805, 1993.

4. Vansant J.P., Johnson D.H., O'Donnell D.M., Stewart J.R., Sonin A.H., McCook B.M., Powers T.A., Salk D.J., Frist W.H., Sandler M.P.

Staging lung carcinoma with Tc-99 labeled monoclonal antibody
Clin Nucl. Med., 17: 431-438, 1992. [PubMed](#)

5. Buccheri G., Biggi A., Ferrigno D., Leone A., Taviani M., Quaranta M. *Anti-CEA immunoscintigraphy might be more useful than computed tomography in the preoperative thoracic evaluation of lung cancer. A comparison between planar immunoscintigraphy, single photon emission computed tomography (SPECT), and computed tomography.*

Chest, 104: 734-742, 1993. [PubMed](#)

6. Gupta N.C., Frank A.R., Dewan N.A., Redepenning L.S., Rothberg M.L., Mailliard J.A., Phalen J.J., Sunderland J.J., Frick M.P.

Solitary pulmonary nodules: detection of malignancy with PET with 2-[F-18]-fluoro-2-deoxy-D-glucose. Radiology, 184: 441-444, 1992.

[PubMed](#)

7. Balaban E.P., Walker B.S., Cox J.V., Bordlee R.P., Salk D., Abrams P.G., Sheehan R.G., Frenkel E.P.

Detection and staging of small cell lung carcinoma with technetium-labelled monoclonal antibody. A comparison with standard staging method

Clin. Nucl. Med., 17: 439-445, 1992. [PubMed](#)

Biologia molecolare

1. Slebos R.J., Rodenhuis S.

The ras gene family in human non-small cell lung cancer

J. Natl. Cancer Inst. Monogr., 13: 23-29, 1992. [PubMed](#)

2. Minna J.D.

The molecular biology of lung cancer pathogenesis

Chest, 103 (4 Suppl.): 449s-456s, 1993. [PubMed](#)