

IL CARCINOMA BRONCOPOLMONARE. ATTUALI PROSPETTIVE DELL'ONCOLOGIA GENETICA

MASSIMILIANO PACI, RENZO LODI

Università di Modena e Reggio Emilia. Dipartimento di Emergenza-Urgenza
Cattedra di Cardiocirurgia, Dottorato di Ricerca in Fisiopatologia Chirurgica Cardioracica
Arcispedale Santa Maria Nuova di Reggio Emilia. Divisione di Chirurgia Toracica.

RIASSUNTO – Il carcinoma broncopolmonare rappresenta la più frequente neoplasia maligna a livello mondiale, responsabile di più di 1.000.000 di morti per anno. Il fumo di tabacco rimane la principale causa di induzione della malattia, mentre altri fattori ambientali e genetici svolgono un ruolo importante nella eziopatogenesi della malattia. Solo in una percentuale ridotta di pazienti viene fatta una diagnosi tempestiva. Oltre la metà dei pazienti al momento della diagnosi e della stadiazione presenta una malattia metastatica o localmente avanzata. Per questa ragione non più del 10-15% dei pazienti portatori di carcinoma broncopolmonare, in stadio I e II viene sottoposto ad intervento di exeresi chirurgica, che tutt'oggi rappresenta il trattamento più vantaggioso in termini di guadagno della sopravvivenza e di qualità della vita. Comunque per quanto riguarda la prognosi, il carcinoma del polmone presenta una sopravvivenza globale a 5 anni del 10-12%.

In questa review vengono analizzate le attuali conoscenze in merito alla epidemiologia, alla patogenesi, alle componenti endogene genetiche, ai percorsi diagnostici ed alle opzioni terapeutiche di questa grave malattia, che sfugge al controllo presso tutte le realtà sanitarie. Tuttavia i reali attuali progressi dell'oncologia genetica possono consentire l'identificazione delle anomalie molecolari del DNA specifiche per i principali carcinomi polmonari. Inoltre mediante adeguati biomarcatori sarà possibile giungere ad una vera anticipazione diagnostica ed alla sorveglianza della popolazione a rischio su materiale biologico come l'espettorato ed il plasma.

PAROLE CHIAVE – Cancro del polmone; Oncologia genetica; Terapia chirurgica; Chemioterapia; Radioterapia; Risultati.

SUMMARY – Lung cancer is the commonest fatal malignancy in the world causing over 1 million deaths/year. Smoking remains the principal cause of lung cancer but environmental and genetic risk factors play an important role in the pathogenesis. Only few patients receive early diagnosis of lung cancer, while half of them present locally advanced disease or distant metastasis at diagnosis. Therefore not more than 10% of patients in early stage underwent surgery that nowadays is the best treatment option and overall 5-year survival remain 10-12%.

In this review present knowledge of epidemiology, pathogenesis, genetic changes, diagnosis and therapy options of lung cancer are focused. Identification of the genetic changes that drive lung cancer development can provide us with a variety of molecular markers that may redefine the criteria for cancer diagnosis and provide new tools for early detection, through the application of sensitive techniques in accessible biological specimens such as sputum and plasma.

KEY WORDS – Lung neoplasm; Genetic oncology; Surgery; Chemotherapy; Radiotherapy; Outcome.

Introduzione

Il cancro del polmone rappresenta oggi il maggior killer oncologico essendo responsabile ogni anno di più decessi del cancro del colon, della mammella e della prostata insieme. In Italia vengono diagnosticati 35.000 nuovi casi per anno e nel mondo più di un milione. Di questi poco più del 10% possono essere trattati chirurgicamente con finalità curative, a causa della carenza di programmi di diagnosi precoce e per l'alta frequenza di metastasi al momento della diagnosi (1). Infatti soltanto meno del 15% dei pazienti presenta una forma localizzata in stadio I e II. Il 30% dei

pazienti alla diagnosi ha un interessamento linfonodale regionale ed oltre il 55% una diffusione metastatica a distanza (2). Dei pazienti operati circa la metà muore entro 5 anni, nonostante venga eseguito un intervento di exeresi potenzialmente curativo.

Malgrado le nuove e moderne metodiche diagnostiche e terapeutiche la sopravvivenza a 5 anni, dei pazienti portatori di cancro polmonare, globalmente considerati, non supera il 14% (3).

Epidemiologia

Il carcinoma broncopolmonare, sconosciuto

come entità patologica fino alla prima decade del 1500, quando Agricola descrisse il primo caso, per circa 500 anni resta un fenomeno latente di raro riscontro. L'ascesa progressiva fino a raggiungere le dimensioni epidemiologiche dei nostri giorni inizia a partire dalla seconda metà del secolo scorso. Nel 1933 un audace chirurgo di St. Louis opera di pneumonectomia un medico quarantottenne, portatore di carcinoma polmonare. È il primo intervento exeretico storicamente riconosciuto seguito da eccellenti risultati. Infatti il medico operato sopravvive 24 anni (4).

Il carcinoma broncopolmonare è uno dei tumori a più alta frequenza in Europa, dove si registra un'incidenza superiore a 150'000 nuovi casi per anno, come risulta dai dati dell'OMS, di cui 35'000 in Italia (1). A livello mondiale i tassi più elevati di incidenza in assoluto appartengono ad alcune popolazioni indigene della Nuova Zelanda con 120 nuovi casi /100'000 abitanti / anno per gli uomini e 62 nuovi casi /100'000 per le donne. I tassi di incidenza più bassi si osservano in India con 8,5 casi negli uomini e 1,4 / 100'000 abitanti nelle donne e nelle popolazioni africane con 1,0/100'000 negli uomini nel Gambia (1,5, 6,7). Negli Stati Uniti il carcinoma polmonare rappresenta la principale causa di morte per cancro anche nella donna (23%) superando il tumore alla mammella (18%). In Italia costituisce la prima causa di morte per patologia neoplastica nell'uomo, mentre nella donna è la terza dopo mammella ed intestino con una crescita del 15% nelle ultime decadi. Per quanto riguarda la distribuzione territoriale nella Provincia di Reggio Emilia sono stati registrati nel periodo 1996-2003 2475 nuovi casi, 1965 nei maschi e 510 nelle femmine. Il tasso standardizzato di incidenza su 100.000 residenti è risultato 87,2 nei maschi e 22,9 nelle donne. La mortalità è stata di 1945 pazienti tra i maschi e di 472 nelle femmine con un rapporto mortalità/incidenza di 1,0 per i maschi e di 0,9 per le femmine. La sopravvivenza a 5 anni è risultata del 17% sia nei maschi che nelle femmine. Nello stesso periodo nella Provincia di Modena il tasso standardizzato di incidenza è risultato 83,9 per gli uomini e 21,0 per le donne con una sopravvivenza a 5 anni del 14,1% per le femmine e del 9,8% per i maschi (8,65). Nella tabella I vengono confrontate le incidenze e la mortalità nelle Province di Reggio Emilia e Modena nel 2003.

Patogenesi

La patogenesi del carcinoma broncopolmonare è di tipo multifattoriale e comprende fattori ambientali e fattori genetici. Essi sono inoltre di natura modificabile e non modificabile.

Tra i fattori di rischio modificabile vengono annoverati: il tabagismo, fattori professionali, il radon, il fumo passivo (aumento del rischio del 30% nei mariti di fumatrici, del 20% nelle mogli di fumatori, del 16-19% nei posti di lavoro), l'inquinamento ambientale (polveri sottili PM < 10 e ultrasottili PM < 2,5), lo scarso apporto di betacarotene. Il fumo di tabacco rappresenta il responsabile storico tra le cause ambientali tanto che il cancro del polmone può essere considerato un tumore da tossicodipendenza. Si rammenta che l'OMS ha classificato il tabagismo come una vera malattia, da considerare come tale anche in rapporto alla terapia (OMS - ICD 10 - classification F17.2) ed il rischio di sviluppo di neoplasia al polmone nei fumatori è 20-40 volte maggiore rispetto ai non fumatori. Altri fattori cancerogeni broncopolmonari, che dimostrano un effetto additivo col fumo di tabacco, sono costituiti da diverse sostanze di origine occupazionale come asbesto, cromo, arsenico, idrocarburi aromatici policiclici, clorometilene, berillio (1). Negli ultimi anni, come ulteriore fattore di rischio, è emerso il ruolo dell'inquinamento aereo, specialmente nei grandi centri urbani.

I fattori immodificabili sono considerati: la componente genetica e le pregresse patologie bronco-polmonari come la sarcoidosi, la fibrosi polmonare, la sclerodermia, la TBC, la BPCO e le bronchiectasie (9). A questo proposito recenti studi hanno messo in evidenza un'incidenza maggiore di 2-4 volte di carcinomi broncopolmonari in pazienti portatori di BPCO rispetto a fumatori non BPCO. Dunque a parità di esposizione tabagica, sia per i carcinomi broncopolmonari che per la BPCO si può ipotizzare la compartecipazione patogenetica di fattori genetici ed ambientali comuni.

Biologia Molecolare

Nonostante il fumo sia considerato il principale responsabile dello sviluppo del cancro broncopolmonare, soltanto il 10-16% del "pool" dei fumatori sviluppa nel corso della propria vita una neoplasia polmonare (3). Questo perché intervengono complessi meccanismi di riparazione dei danni cellulari e di inattivazione della carcinoge-

nesi. Studi di biologia molecolare hanno infatti permesso di stabilire che il processo della cancerogenesi polmonare è multifasico ed evolve in seguito all'accumulo di lesioni genetiche somatiche multiple e sequenziali (10-20). Questi geni appartengono a diverse categorie: gli oncogeni dominanti (regolatori positivi della crescita), i geni oncosoppressori (regolatori negativi della crescita) ed i geni coinvolti nell'apoptosi (morte programmata cellulare) (10). Le modificazioni genetiche molecolari sono spesso isotipo-specifiche: gli oncogeni MYC sono amplificati nei carcinomi a piccole cellule, i recettori per i fattori di crescita Her2/neu negli adenocarcinomi ed EGFR nei carcinomi squamosi. L'inattivazione di geni oncosoppressori p53 e FHIT si riscontra in tutti gli istotipi e l'inattivazione di geni che controllano il ciclo cellulare, Rb e p16, si riscontra rispettivamente nei microcitomi e nei tumori non a piccole cellule (10). Altre alterazioni, più generali, consistono in riarrangiamenti cromosomici, come delezioni e traslocazioni non-reciproche, instabilità di microsattelliti (sequenze ripetute di DNA), neo-angiogenesi e sregolata attività telomerasica. La telomerasi è un enzima la cui funzione è quella di estendere i telomeri nei cromosomi. Il consumo dei telomeri è un segnale per la cessazione della proliferazione cellulare. Questo enzima, che è presente nelle cellule durante il periodo embrionale, viene represso nella maggior parte delle cellule normali adulte mentre risulta altamente attivo nelle cellule tumorali (11). È inoltre dosabile nel tessuto displasico ed in quello adiacente al tumore. Le mutazioni di questi oncogeni rendono il DNA delle cellule tumorali diverso da quello delle cellule normali. Questo tipo di DNA è presente nel siero di pazienti neoplastici, è indipendente dallo stadio e sembra essere correlato con la massa tumorale (10,12,13). L'esposizione cronica al tabacco determina l'accumulo di alterazioni genetiche che costituiscono il primo stadio nello sviluppo delle lesioni preneoplastiche e neoplastiche. Per questo motivo la disassuefazione dal fumo dovrebbe rappresentare il primo passo nella prevenzione primaria.

Sulla scorta delle informazioni derivate dagli studi di biologia molecolare sono stati proposti protocolli di "targeted therapy", ovvero terapia mirata sull'applicazione delle informazioni derivanti dalle specifiche alterazioni presenti nel materiale genetico dei singoli pazienti (14). Nella ta-

bella II vengono riportati gli schemi di "targeted therapy" attualmente proposti, mentre nella tabella III sono rappresentate le alterazioni specifiche del DNA tumorale che determinano chemioresistenza per specifici chemioterapici e le terapie proposte sulla scorta di queste informazioni (15).

Anticipazione diagnostica

Dalla maggior parte dei trials viene riportato che tanto più è anticipata la diagnosi, specie per i tumori ad alta malignità, tanto più i risultati delle terapie sono favorevoli. Per questo motivo, in particolar modo negli Stati Uniti, vengono realizzati studi per l'applicazione degli screening anche nel cancro del polmone.

Gli screening che in passato hanno utilizzato la radiografia standard del torace o la citologia dell'espettorato non si sono dimostrati utili ai fini della diagnosi precoce del cancro del polmone, in particolare non si sono dimostrati efficaci nella riduzione della mortalità per questa patologia (15).

Attualmente è in corso negli Stati Uniti il programma pilota di diagnosi precoce di cancro del polmone denominato ELCAP (Early Lung Cancer Action Project) iniziato nel 1999 e che ha recentemente fornito i primi risultati su 1000 pazienti fumatori sottoposti a TC del torace, dimostrando la possibilità di individuare un maggior numero di tumori polmonari in stadi precoci (16). Sfortunatamente questo studio, non prevedendo un gruppo di controllo non riesce a fornire risultati sul reale beneficio in termini di aumento della sopravvivenza dei pazienti affetti da tumore polmonare sottoposti a screening.

Per questo motivo sono in programma negli Stati Uniti con il gruppo NCI, in Francia con il progetto DepiSCAN, in Belgio ed Olanda studi pilota randomizzati con gruppo di controllo (17). Anche in Italia sono in programma alcuni studi di diagnosi precoce che prevedono due gruppi randomizzati, uno dei quali non sottoposto a TC del torace, rappresenta il gruppo di controllo. Questo gruppo di controllo viene seguito da un punto di vista clinico ed invitato a praticare un programma di disassuefazione dal fumo. Gli studi randomizzati finora proposti utilizzano come braccio di controllo pazienti che non verranno sottoposti a TC spirale del torace, ma invitati alla prevenzione primaria tramite la disassuefazione dal fumo. Un altro programma associa all'indagine morfologica con TC del torace, uno studio biologico/funzio-

nale con tomografia ad emissione di positroni (PET) ed uno genetico di biologia molecolare sul plasma e sull'espettorato (18).

L'attenzione dei centri impegnati nello studio e nel trattamento del carcinoma broncopolmonare è rivolta all'identificazione delle anomalie molecolari con biomarcatori per sviluppare un'adeguata anticipazione diagnostica e la sorveglianza delle persone a rischio su materiale biologico come l'espettorato ed il plasma. Questo tenuto conto del fatto che specifiche alterazioni genetiche possono essere riscontrate non solo nel tumore invasivo, ma anche negli stadi precoci ed intermedi (metaplasia, displasia) della trasformazione, come è riscontrabile nella mucosa bronchiale morfologicamente sana di pazienti con tumore e di forti fumatori senza tumore (10). Inoltre viene attualmente proposto di verificare il possibile utilizzo dei marcatori genetici nel monitoraggio clinico dei pazienti per la identificazione delle recidive o delle metastasi in stadio precoce ed in assenza di segni di ripresa della malattia.

Percorso diagnostico

L'obiettivo è quello di individuare un percorso diagnostico utile ad ottimizzare le risorse disponibili, ma anche a garantire ad ogni singolo paziente la miglior efficienza diagnostica per la massima efficacia terapeutica.

Dopo una prima valutazione con Rx e TC del torace devono essere eseguiti quegli esami utili al raggiungimento di una diagnosi cito/istologica di neoplasia polmonare. Per le lesioni centrali la diagnosi può essere ottenuta con l'esame citologico dell'espettorato o con broncoscopia a luce bianca (WLB) e lavaggio bronchiale, spazzolamento, eventuale biopsia endobronchiale o trans-bronchiale (TBB), oppure tramite agoaspirato od agobiopsia trans-bronchiale ecoguidata (US-TBNA-TBB). Ovviamente l'accuratezza diagnostica della broncoscopia per le lesioni non visibili endoscopicamente è ridotta ed influenzata dalle dimensioni della neoplasia e dalla sede. Per le lesioni periferiche qualora non fosse possibile raggiungere una diagnosi per via endobronchiale si può procedere a biopsia trans-toracica ecoguidata (US-TTB) o TC guidata (TC-TTB) o sotto guida fluoroscopica e per le lesioni paraesofagee ad agobiopsia trans-esofagea eco-guidata (EUS-FNAB). In rari casi può rendersi necessario un'intervento chirurgico diagnostico in minitoracotomia (19).

A completamento della stadiazione clinica devono essere eseguite una TC dell'addome superiore e dell'encefalo ed eventuale risonanza magnetica nucleare (RMN) per le lesioni encefaliche dubbie e per la valutazione dell'infiltrazione della parete o del mediastino. La PET total body ha un'accuratezza del 90% a livello del mediastino, una sensibilità del 100% nelle metastasi surrenaliche ed identifica metastasi occulte extratoraciche nell'11-17% dei pazienti candidati all'intervento con metodiche diagnostiche convenzionali. Inoltre la PET ha una migliore sensibilità rispetto alla scintigrafia ossea nelle lesioni osteolitiche; quest'ultima è da riservarsi alle lesioni sospette risultate PET negative, poichè potrebbero avere caratteristiche osteoblastiche (20,21). I limiti della PET, come falsi negativi sono rappresentati dalle piccole dimensioni della neoplasia (<7mm-1cm), da tumori a bassa attività metabolica e dalla contiguità delle adenopatie alla neoplasia principale. I limiti per cui potrebbero risultare falsi positivi sono essenzialmente rappresentati dalle patologie infiammatorie benigne.

Sulla base degli accertamenti TC e PET avremo pazienti N2, N3 ed M negativi che saranno candidati all'intervento chirurgico previa valutazione funzionale; pazienti N2 od N3 positivi, M negativi che dovranno essere sottoposti a quelle procedure necessarie alla definizione istologica dell'N (mediastinoscopia, mediastinotomia anteriore, videotoracoscopia, biopsia trans-tracheale, biopsia trans-bronchiale, biopsia trans-bronchiale ecoguidata, biopsia trans-esofagea ecoguidata); pazienti N2 ed N3 negativi, M positivi nei quali, per le sedi aggredibili, è necessaria la definizione istologica dell'M; pazienti N2 ed M positivi nei quali è necessario eseguire prima gli esami per la definizione istologica, dove possibile, dell'M e successivamente dell'N2 ed infine pazienti N3 ed M positivi nei quali è necessario giungere alla definizione istologica della sede N3 od M più facilmente ottenibile (19).

Per quanto riguarda il carcinoma a piccole cellule è importante eseguire quelle indagini necessarie per distinguere i pazienti affetti da malattia limitata da quelli con metastasi a distanza. Generalmente si eseguono TC del torace e dell'addome, TC dell'encefalo ed eventuale RMN, biopsia osteomidollare e scintigrafia ossea.

Anatomia patologica

La classificazione anatomo-patologica del cancro del polmone è stata aggiornata dalla World Health Organization (WHO) nel 1999 con alcune essenziali modifiche sulle lesioni preinvasive, sulla sottoclassificazione dell'adenocarcinoma, sui tumori neuroendocrini del polmone e sui tumori a differenziazione mesenchimale (22). Sebbene molti tumori polmonari possono essere diagnosticati con la microscopia ottica, per alcuni sottotipi risulta fondamentale l'utilizzo della microscopia elettronica e dell'immunoistochimica.

La classificazione proposta dalla WHO è configurata con le caratteristiche descritte di seguito:

1. **Carcinoma a cellule squamose**
 - Papillare
 - A cellule chiare
 - A piccole cellule
 - Basaloide
2. **Adenocarcinoma**
 - Acinoso
 - Papillare
 - Bronchiolo-alveolare (mucinoso, non-mucinoso, misto)
 - Adenocarcinoma solido con mucina
 - Misto
 - Adenocarcinoma fetale ben differenziato
 - Adenocarcinoma mucinoso
 - Cistoadenocarcinoma mucinoso
 - Adenocarcinoma con anello a castone
 - Adenocarcinoma a cellule chiare
3. **Carcinoma a grandi cellule**
 - Carcinoma neuroendocrino a grandi cellule
 - Carcinoma neuroendocrino a grandi cellule combinato
 - Carcinoma basaloide
 - Carcinoma simil-linfoepitelioma
 - Carcinoma a cellule chiare
 - Carcinoma a grandi cellule con fenotipo rabdoide
4. **Carcinoma adenosquamoso**
5. **Carcinoma con elementi pleomorfi, sarcomatoidi o sarcomatosi**
 - Carcinoma a cellule giganti e/o spinose
 - Carcinosarcoma
 - Blastoma polmonare

6. **Carcinoidi**

- Carcinoide tipico
- Carcinoide atipico

7. **Carcinoma tipo ghiandole salivari**

- Carcinoma muco-epidermoide
- Carcinoma adenoideo-cistico

8. **Carcinoma inclassificato.**

L'istotipo predominante in molti paesi è diventato l'adenocarcinoma la cui maggior problematica è l'ampia eterogeneità istologica. Per quel che riguarda i tumori neuroendocrini ricordiamo che appartengono a questa famiglia oltre ai carcinoidi anche il carcinoma a piccole cellule ed il carcinoma neuroendocrino a grandi cellule che fanno parte dei tumori neuroendocrini ad alto grado di malignità. Ricordiamo che il 10-20% dei tumori non a piccole cellule che non hanno morfologia neuroendocrina mostra un fenotipo neuroendocrino all'immunoistochimica. I carcinomi pleomorfi e sarcomatosi rappresentano entità rare con un'incidenza tra lo 0,1 e lo 0,4% (22). Nella tabella IV vengono confrontate le caratteristiche clinico-patologiche delle forme più frequenti.

Stadiazione

La classificazione dello stadio di progressione della neoplasia è importante in termini terapeutici e prognostici. La classificazione TNM tiene conto della posizione morfologica del tumore, delle sue dimensioni, della sua estensione, del tipo di invasione intra e perilinfonodale ed infine delle relazioni tra sede del tumore primitivo, metastasi linfonodali ed extratoraciche (23).

TNM-Cancro polmonare non a piccole cellule (NSCLC)**T**

- TX: Tumore non visualizzato alle indagini radiografiche od alla broncoscopia ma con citologia positiva nell'escreato o nel lavaggio bronchiale.
- T0: Nessuna evidenza di neoplasia.
- Tis: Carcinoma in situ.
- T1: Tumore ≤ 3 cm circondato dal polmone o pleura viscerale senza evidenza broncoscopica di invasione prossimale al bronco lobare.

- T2: Tumore di dimensioni > a 3 cm o che infiltra il bronco principale ad una distanza dalla carena tracheale \geq a 2 cm o che infiltra la pleura viscerale o associato ad atelettasia lobare.
- T3: Tumore di qualsiasi dimensione che infiltra una delle seguenti strutture: parete toracica, diaframma, pleura mediastinica, pericardio parietale o che infiltra il bronco principale ad una distanza dalla carena tracheale < a 2 cm o associato ad atelettasia dell'intero polmone.
- T4: Tumore di qualsiasi dimensione che infiltra una delle seguenti strutture: mediastino, cuore, grossi vasi, trachea, esofago, corpi vertebrali, carena tracheale o noduli multipli nello stesso lobo o versamento pleurico con citologia positiva.

N

- NX: Linfonodi regionali non dimostrabili.
- N0: Nessuna metastasi linfonodale regionale.
- N1: Metastasi ai linfonodi intraparenchimali o peribronchiali o ilari omolaterali.
- N2: Metastasi ai linfonodi mediastinici omolaterali e sottocarenali.
- N3: Metastasi ai linfonodi ilari o mediastinici controlaterali o ai linfonodi dello scaleno omo o controlaterali o ai linfonodi sovraclavari omo o controlaterali.

M

- MX: Metastasi a distanza non dimostrabili.
- M0: Nessuna metastasi a distanza.
- M1: Metastasi a distanza o noduli polmonari multipli in lobi differenti omo e controlaterali.

STADIO

- Carcinoma occulto
- TX,N0,M0
- Stadio 0
- Tis,N0,M0
- Stadio IA
- T1,N0,M0
- Stadio IB
- T2,N0,M0
- Stadio IIA
- T1,N1,M0
- Stadio IIB
- T2,N1,M0

- T3,N0,M0
- Stadio IIIA
- T1,N2,M0
 - T2,N2,M0
 - T3,N1,M0
 - T3,N2,M0
- Stadio IIIB
- Qualsiasi T, N3,M0
 - T4, Qualsiasi N, M0
- Stadio IV
- Qualsiasi T o N, M1.

Nella tabella V vengono descritte le mediane di sopravvivenza rispetto allo stadio della malattia.

TNM-Cancro polmonare a piccole cellule (SCLC)

Per il cancro polmonare a piccole cellule, per la presenza di metastasi occulte già alla diagnosi, la sopravvivenza non viene modificata in modo significativo dal coinvolgimento locoregionale, per tale motivo la stadiazione TNM peraltro identica a quella del NSCLC, per gli scarsi riflessi prognostici, non viene utilizzata e spesso è preferita la classificazione a due stadi della Veterans Administration Lung Cancer Study Group.

Malattia Limitata

Tumore confinato all'emitorace, ai linfonodi mediastinici e sovraclavari. Pazienti con versamento pleurico neoplastico, tumore polmonare massivo o linfonodi sovraclavari controlaterali vengono esclusi da vari gruppi.

Malattia Estesa

Tumore escluso dalla malattia limitata o con metastasi a distanza.

Nella tabella VI vengono descritte le mediane di sopravvivenza rispetto allo stadio della malattia.

Valutazione critica

Sempre più numerose sono le evidenze cliniche che inducono a ritenere questo metodo stadiativo criticabile in particolar modo negli stadi avanzati della malattia. Alcuni Autori ritengono infatti che il TNM sottostimi la sopravvivenza a lungo termine dei pazienti affetti da neoplasie T4 resecabili (vertebra, cava superiore, atrio) (24), da T4 per doppia neoplasia nello stesso lobo (25), da M1 per neoplasie sincrone omo o controlaterali

(26), da M1 da metastasi unica cerebrale (27) o surrenalica (28). Alcuni Autori hanno proposto modifiche al modello AJCC-UICC apportando interessanti novità circa l'interpretazione dell'N2 ed introducendo il concetto di T4 operabile (29). Tuttavia si sottostima ancora il comportamento biologico della malattia. L'obiettivo primario è quello di giungere ad una stadiazione biologica personalizzata che dopo la definizione istologica del T preveda una definizione istologica dell'N e quando possibile anche dell'M prima di impostare un programma terapeutico definitivo. Questo al fine di evitare un sovratrattamento dei pazienti con cancro polmonare in stadio avanzato senza però escludere la possibilità, in casi selezionati, di cura od allungamento della sopravvivenza attraverso interventi multipli e selettivi nel contesto di un approccio multidisciplinare.

Cancro polmonare non a piccole cellule (NSCLC)

Opzioni terapeutiche

Gli obiettivi fondamentali della terapia del carcinoma broncopolmonare sono considerati i seguenti: guarire la malattia, prolungare la vita, migliorare la qualità della vita e concepire i trattamenti palliativi con interventi equilibrati.

Per quanto riguarda le procedure di trattamento chirurgico del carcinoma non a piccole cellule l'exeresi lobare combinata con la linfadenectomia sistematica è universalmente considerata la miglior opzione terapeutica di potenzialità curativa. La radioterapia e la chemioterapia rappresentano la miglior opzione terapeutica nei trattamenti con finalità di palliazione dei sintomi.

I pazienti affetti da cancro polmonare possono pertanto essere suddivisi in tre gruppi: 1) quelli con una neoplasia reseccabile, che potenzialmente hanno una migliore prognosi; 2) quelli con neoplasia reseccabile ma con controindicazioni mediche e che generalmente vengono trattati con radioterapia ed infine 3) quelli con malattia metastatica all'esordio che vengono trattati con chemioterapia e radioterapia per la palliazione dei sintomi.

Nei paragrafi successivi verranno descritte in dettaglio le migliori opzioni terapeutiche per i singoli stadi.

Fattori prognostici

Per la sopravvivenza dei pazienti sottoposti ad intervento chirurgico sono considerati fattori prognostici negativi (30):

- la presenza di sintomi respiratori,
- le dimensioni tumorali > 3cm,
- l'istologia non epidermoide,
- le metastasi linfonodali multiple,
- l'invasione vascolare,
- il numero di vasi neoformati nel campione tumorale analizzato.

Fattori prognostici negativi per la sopravvivenza dei pazienti con malattia inoperabile sono considerati:

- il performance status scadente,
- la perdita di peso > 10%.

Fattori di rischio per complicazioni maggiori post-chirurgiche sono:

- la pneumonectomia destra,
- le perdite di sangue > 500 ml,
- il FEV1 preoperatorio < 80%.

Carcinoma occulto

Una volta completato il corretto percorso diagnostico il trattamento raccomandato è uno stretto controllo con TC del torace.

Stadio 0

Il trattamento di scelta è chirurgico. In questi casi considerati non invasivi ed incapaci di dare metastasi a distanza la chirurgia è curativa. L'efficacia del trattamento laser endoscopico deve essere ancora dimostrata.

Stadio I

La chirurgia è il trattamento di scelta. La mortalità per lobectomia è del 3-5%, quella per pneumonectomia del 5-8% (31). Quando funzionalmente possibile devono essere eseguite resezioni polmonari maggiori in quanto gravate da una minor incidenza di recidive loco-regionali, che vanno dal 25 al 50% nelle resezioni sublobari non anatomiche (32). Pazienti inoperabili per motivi anatomici, funzionali o per la presenza di comorbidità severe possono beneficiare della radioterapia con intento curativo. La sopravvivenza a 5 anni con dosi > 6000 cGy varia dal 10 al 27% con un massimo del 32-60% per il T1 (33). Trials clinici che hanno valutato l'efficacia della radioterapia

pia come terapia adiuvante hanno dimostrato una diminuzione della sopravvivenza (34). Sono da attendere risultati di trials in cui verrà utilizzata una tecnica conformazionale. Trials clinici che hanno valutato l'efficacia della chemioterapia come terapia adiuvante hanno mostrato un incremento della sopravvivenza nello stadio IB con l'utilizzo di schemi a base di cisplatino (35).

Stadio II

Come per il I stadio la chirurgia è il trattamento di scelta. La mortalità per lobectomia è del 3-5%, quella per pneumonectomia del 5-8% (36). Pazienti inoperabili per motivi anatomici, funzionali o per la presenza di co-patologie severe possono beneficiare della radioterapia con intento curativo. La sopravvivenza a 5 anni con dosi > 6000 CGy non supera il 10% con un massimo del 60% per il T1N1 (37). Trials clinici che hanno valutato l'efficacia della radioterapia come terapia adiuvante hanno dimostrato una diminuzione della sopravvivenza (34). Sono da attendere risultati di trials in cui verrà utilizzata una tecnica conformazionale. Anche per il II stadio trials clinici che hanno valutato l'efficacia della chemioterapia come terapia adiuvante hanno mostrato un incremento della sopravvivenza con l'utilizzo di schemi a base di cisplatino (35).

Stadio IIIA

È lo stadio che beneficia maggiormente dei trattamenti combinati, chirurgia radioterapia e chemioterapia. I pazienti N2 sottoposti a chemioterapia neoadiuvante contenente cisplatino mostrano mediane di sopravvivenza maggiori rispetto a quelli trattati con la sola chirurgia (38). Anche per il III stadio trials clinici che hanno valutato l'efficacia della chemioterapia come terapia adiuvante hanno mostrato un incremento della sopravvivenza con l'utilizzo di schemi a base di cisplatino (35). Per quanto riguarda la radioterapia adiuvante mancano ancora studi che ne provino un vantaggio in termini di incremento della sopravvivenza sia come unica terapia che in combinazione con chemioterapia a base di cisplatino (39), altri studi ne dimostrano l'efficacia nella riduzione delle recidive locali e nella palliazione dei sintomi per gli N2-bulky; questi studi necessitano comunque di conferme cliniche (40). Pertanto le opzioni terapeutiche sono rappresentate dalla chirurgia nei pazienti N1, dalla chemioterapia neoa-

diuvante seguita da chirurgia nei pazienti N2 non bulky, dalla radioterapia per i pazienti non candidabili all'intervento chirurgico neanche dopo chemioterapia neoadiuvante. La chemioterapia adiuvante più radioterapia postoperatoria viene applicata nei pazienti con N2 residuo o patologico dopo chemioterapia neoadiuvante.

Per pazienti T3, N0/N1, M0 con neoplasia infiltrante la parete toracica o lo stretto toracico superiore la miglior opzione terapeutica è rappresentata dalla resezione chirurgica completa, preceduta da chemioterapia e radioterapia concomitanti (41). Risultati soddisfacenti in termini di sopravvivenza si ottengono soltanto se la resezione chirurgica è completa, se la resezione è incompleta la sopravvivenza a 5 anni non supera il 4%.

Stadio IIIB

I pazienti in questo stadio sono raramente candidati all'intervento chirurgico. La scelta terapeutica dipende essenzialmente dalla sede della neoplasia e dal performance status; i pazienti con buon performance status dovrebbero essere sottoposti a trattamenti multimodali con chemioterapia e radioterapia concomitanti che hanno mostrato, in alcuni trials, vantaggi in termini di sopravvivenza e palliazione dei sintomi (42).

Trattamenti chirurgici sono stati proposti per T4 da infiltrazione di vertebre, cava superiore ed atrio (24). I risultati devono essere però confermati da studi clinici adeguati. Un discorso a parte merita il T4 da doppio nodulo polmonare sincro nello stesso lobo. Pazienti con stadiazione clinica corretta, senza metastasi mediastiniche od extratoraciche, sottoposti a resezione chirurgica hanno mostrato un incremento della sopravvivenza rispetto allo stadio di appartenenza (25).

Stadio IV

L'opzione terapeutica di scelta, nei pazienti con buon performance status, è rappresentata dalla chemioterapia a base di cisplatino o carboplatino. Non vi sono differenze in termini di risposta clinica, durata della risposta e sopravvivenza nei differenti regimi a base di cisplatino proposti (43). Nei pazienti in cui il platino è controindicato si possono usare gemcitabina o vinorelbina in monochemioterapia in quanto i dati disponibili non mostrano la superiorità del trattamento combinato, anche con altri farmaci (44). La radioterapia può essere utilizzata per la palliazione dei sintomi da

infiltrazione locale e delle metastasi.

Alcuni studi riportano discreti risultati in termini di sopravvivenza nel trattamento di metastasi cerebrali solitarie sincrone quando il tumore primario può essere asportato in modo radicale e non vi sono metastasi mediastiniche ed extratoraciche (45).

Vi sono alcuni studi anche sul trattamento chirurgico delle metastasi surrenaliche solitarie sincrone che riportano un incremento della sopravvivenza nei pazienti operati con malattia primaria controllata (46).

Gli studi del trattamento chirurgico delle metastasi cerebrali e surrenaliche richiedono tuttavia una conferma da parte di trials clinici adeguati.

I pazienti asintomatici possono essere trattati esclusivamente alla comparsa dei sintomi. Un discorso a parte merita l'M1 da doppio nodulo polmonare sincrone in lobi diversi dello stesso polmone o controlaterali. Pazienti con stadiazione clinica corretta, senza metastasi mediastiniche od extratoraciche, sottoposti a resezione chirurgica hanno mostrato un incremento della sopravvivenza rispetto allo stadio di appartenenza (26).

Tumori sincroni

Le neoplasie sincrone polmonari primitive multiple (MPLC), presenti nell'1% dei casi, vengono definite dal TNM come T4 per doppio nodulo nello stesso lobo o M1 per noduli in lobi polmonari differenti dello stesso polmone o controlaterali e classificate nello stadio IIIB e IV in cui il trattamento di scelta è rappresentato dalla chemioterapia o dalla radioterapia (47). Sempre più numerosi sono gli studi che mostrano però un incremento della sopravvivenza nei pazienti sottoposti ad intervento chirurgico per MPLC (25, 47). Pertanto dopo un accurato studio diagnostico che prevede l'utilizzo della PET, se non è possibile ottenere un campione di tessuto delle due neoplasie e definirne con precisione l'origine monoclonale tramite marcatori genetici, in assenza di localizzazioni secondarie mediastiniche od extratoraciche, i MPLC devono essere trattati chirurgicamente con resezioni maggiori, se funzionalmente possibile (47).

Tumori metacroni

Difficilmente il polmone è sede di metastasi solitaria in pazienti precedentemente sottoposti ad intervento resettivo polmonare per cancro, più

spesso si tratta di secondi tumori primitivi del polmone. Il 34% dei pazienti operati per cancro al polmone sviluppa un secondo tumore, il più frequente dei quali (33%) è un altro tumore al polmone, con un rischio dell'1,6% per anno. Risulta assai complesso comunque stabilire se un secondo nodulo polmonare è una metastasi polmonare od un nuovo primario. I classici criteri per definire un nodulo polmonare un secondo tumore metacrono sono l'istologia differente oppure, in presenza di stessa istologia un intervallo libero di almeno 2 anni, l'origine da carcinoma in situ oppure la presenza di noduli in lobi differenti senza metastasi linfonodali mediastiniche o a distanza (48). Alcuni studi hanno recentemente dimostrato che dopo resezione polmonare di tumori metacroni si ottengono buoni risultati in termini di sopravvivenza (25). Pertanto nei pazienti in cui la malattia primaria è controllata, indipendentemente dal tempo trascorso dalla prima resezione, in assenza di sospette metastasi linfonodali mediastiniche il secondo tumore dovrebbe essere trattato con la chirurgia (49).

Recidive

La chemioterapia nella malattia metastatica produce modesti risultati oggettivi, discrete risposte sui sintomi ed influisce poco sulla sopravvivenza. Gli schemi prevedono nei casi non precedentemente sottoposti a chemioterapia l'utilizzo di regimi a base di cisplatino (50). Nei pazienti già sottoposti a chemioterapia contenente platino possono essere utilizzati docetaxel, pemetrexed (51). Tutti questi trattamenti producono risultati simili in termini di sopravvivenza. La metastasi cerebrale solitaria, può essere trattata chirurgicamente e con radioterapia post-operatoria se la malattia primaria è stata trattata e non vi sono altre lesioni metastatiche extracraniche (52). Le metastasi cerebrali non chirurgiche possono essere trattate con radiochirurgia stereotassica, radioterapia conformazionale o radioterapia convenzionale (53).

Cancro polmonare a piccole cellule

Opzioni terapeutiche

Il microcitoma è una neoplasia maligna che sviluppa rapidamente metastasi a distanza, per tale motivo trattamenti curativi locali come la chirurgia o la radioterapia difficilmente producono sostanziali vantaggi in termini di sopravvivenza.

Tuttavia è altamente chemio e radiosensibile, pertanto, a prescindere da trials clinici che prevedono la chirurgia nella malattia limitata in stadio I, la scelta terapeutica è rappresentata dalla chemioterapia con irradiazione del torace e profilattica del cranio in casi selezionati. Questi trattamenti in genere riescono soltanto ad allungare l'intervallo libero da malattia e generalmente dopo i 2 anni la maggior parte dei pazienti ha una recidiva locale o a distanza. Trattamenti chemioterapici ad alte dosi con trapianto autologo di midollo non hanno dimostrato reali vantaggi sulla sopravvivenza (54). La chemioterapia ad alte dosi fornisce soltanto un più alto indice di risposte al trattamento ma non modifica la sopravvivenza (55).

Malattia limitata

La polichemioterapia fornisce risultati migliori rispetto alla monochemioterapia, con risposta completa nell'ordine del 45-75%. Il regime terapeutico generalmente utilizzato associa cisplatino ed etoposide. La radioterapia associata alla chemioterapia determina un incremento della sopravvivenza a 3 anni di circa il 5% (56), con dosi variabili tra i 4000 ed i 4500 cGy. La durata della chemioterapia non dovrebbe superare i 3-6 mesi in quanto non sono riportati benefici in termini di sopravvivenza oltre questo periodo (57). Il trattamento chirurgico è stato proposto da alcuni centri (58) in pazienti con malattia limitata al I stadio. Pazienti in remissione completa dopo trattamento chemio-radioterapico dovrebbero essere sottoposti ad irradiazione profilattica del cranio (PCI), in quanto il rischio di metastasi cerebrali, nonostante il controllo locale della malattia, raggiunge il 60% a 2-3 anni dalla diagnosi. Questo rischio viene ridotto oltre il 50% con PCI di 2400 cGy con incremento della sopravvivenza a 5 anni del 15-21% (59). Pertanto il trattamento standard nei pazienti con malattia limitata dovrebbe prevedere l'associazione chemioterapica cisplatino + etoposide più radioterapia al 1° o 2° ciclo. La chirurgia seguita da chemio o chemio-radioterapia, è indicata nei pazienti in stadio I. La irradiazione profilattica del cranio è indicata nei pazienti in remissione completa.

Malattia estesa

La polichemioterapia è il trattamento della malattia estesa e fornisce risultati in termini di risposta completa dell'ordine del 20-30%, tuttavia

nei pazienti con malattia avanzata che presentano un performance status scadente può essere utilizzato un regime monochemioterapico a basse dosi. Il regime polichemioterapico utilizzato prevede cisplatino ed etoposide (60). Alcuni protocolli con simile efficacia utilizzano ciclofosfamide associata ad altri citostatici (61). Alcuni studi che associano al cisplatino l'irinotecan hanno mostrato una migliore mediana di sopravvivenza con minor effetti tossici ematologici, ma maggiori effetti tossici gastrointestinali (62). Agenti utilizzabili in monochemioterapia, in valutazione, sono l'etoposide, il paclitaxel ed il topotecan (63). Come per la malattia limitata trattamenti di durata superiore ai 6 mesi non determinano vantaggi clinici in termini di intervallo libero e sopravvivenza (57). La radioterapia non fornisce risultati in termini di incremento della sopravvivenza, viene utilizzata nella malattia estesa per la palliazione dei sintomi determinati dal tumore primario o dalle metastasi nei casi in cui la sola chemioterapia non sia stata efficace. Anche nella malattia estesa è proposta la PCI nei pazienti in remissione completa.

Recidive

La prognosi dei pazienti in progressione in corso di chemioterapia è pessima con mediane di sopravvivenza di 2-3 mesi e difficilmente vi è risposta a trattamenti aggiuntivi. Le recidive nei pazienti sottoposti a cicli di polichemioterapia, con risposta temporanea, possono essere trattate con seconde linee in polichemioterapia o monochemioterapia con etoposide (64). Le migliori risposte della seconda linea si hanno per le metastasi cerebrali. Nei pazienti con sintomi locali da progressione della malattia, per la palliazione dei sintomi possono essere utilizzati la radioterapia o trattamenti endoscopici con laser, protesi e brachiterapia.

Conclusioni

I tumori maligni broncopulmonari di derivazione epiteliale, dal punto di vista anatomo-patologico vengono distinti in due grandi gruppi: centrali o solidi o non secernenti (carcinomi non a piccole cellule e carcinomi a piccole cellule) e periferici o secernenti o adenocarcinomi.

Questi tipi di tumori rappresentano la principale causa di morte per cancro in entrambi i sessi

nei paesi occidentali. Per esempio ogni anno colpiscono più di 100.000 uomini e 80.000 donne nel Nord America, 150.000 uomini e donne in Europa di cui circa 40.000 donne e uomini in Gran Bretagna e 35.000 in Italia (1,5,7).

Dal punto di vista dell'evoluzione anatomo-patologica e clinica si distinguono due forme fondamentali: il carcinoma a piccole cellule, scarsamente controllabile che costituisce il 20-25% di tutti i carcinomi polmonari, mentre il restante 75-80% è rappresentato dai carcinomi non a piccole cellule, di cui l'adenocarcinoma è la forma ormai prevalente, seguita da quella epidermoidale e a grandi cellule.

Il database EUCAM dello JARC, che raccoglie i dati sui principali tumori per 15 Paesi Europei, per l'Italia riporta all'inizio degli anni 2000 una stima di oltre 35.000 casi incidenti per anno (59,49/100.000 abitanti) e oltre 30.900 decessi (53,97/100.000 abitanti).

In quanto all'eziopatogenesi, i fattori determinanti per l'80% dei carcinomi polmonari nell'uomo sono noti. Tra gli agenti inalati, il fumo di tabacco è uno dei fattori di rischio evitabile più conosciuto, accanto alle infiammazioni croniche broncopolmonari ed alle polveri sottili (PM<10) ed ultrasottili (PM<2,5). Comunque altri agenti di rischio sono già stati individuati come induttori di flogosi cronica e di cancerogenesi broncopolmonare in particolare nel comparto occupazionale (asbesto, arsenico, cromo, cadmio, nickel, idrocarburi aromatici policiclici, clorometilene, berillio ed altri) (1). Le interazioni e le sinergie tra le diverse sostanze esogene e i fattori genetici endogeni nell'incrementare il rischio per il cancro polmonare, danno un'idea della complessità del problema, la cui magnitudine è comprovata in tutti gli studi e le ricerche finora compiute.

Si tratta di una patologia insidiosa, che comincia a svilupparsi a partire dalla 4^a-5^a decade e spesso rimane asintomatica a lungo nel suo decorso. All'epoca dei primi sintomi, che inducono i portatori di questi tumori ad un'osservazione medica, solo circa il 10-15% di questi può essere candidato alla terapia di exeresi chirurgica, che finora rappresenta il presidio terapeutico più efficace in rapporto alla sopravvivenza (2). Per quanto riguarda la prognosi, il carcinoma polmonare ha una sopravvivenza globale a cinque anni del 10-12%. Al momento della diagnosi solo il 10-15% dei pazienti ha un tumore localizzato. Di questi

circa la metà muore entro 5 anni, nonostante venga eseguito un intervento di exeresi potenzialmente curativo. In ultima analisi la prognosi è in funzione dell'istotipo e dello stadio della malattia, quindi dell'estensione, dell'interessamento dei linfonodi e delle metastasi. Malgrado i prolungamenti della sopravvivenza convenzionalmente ottenuti con la terapia chirurgica, la radioterapia e la chemioterapia, la sopravvivenza a 5 anni rimane tuttora bassa (3). Da questo si evince che la prevenzione primaria con l'allontanamento dei fattori di rischio rappresenta il più logico procedimento per presidiare il controllo del carcinoma broncopolmonare.

La carcinogenesi respiratoria ed il controllo epidemiologico del carcinoma polmonare sono attualmente aree di una intensa attività della ricerca oncologica.

Il futuro delle possibilità di controllo del carcinoma broncopolmonare viene posto nella identificazione delle anomalie molecolari con biomarcatori per sviluppare un'adeguata anticipazione diagnostica e la sorveglianza delle persone a rischio su materiale biologico ottenuto con procedure non invasive come l'espettorato ed il plasma. Questo tenuto conto del fatto che specifiche alterazioni genetiche possono essere riscontrate non solo nel tumore in fase invasiva, ma anche negli stadi precoci e intermedi (metaplasia, displasia) della trasformazione, come è riscontrabile nella mucosa bronchiale morfologicamente sana di pazienti con tumore e di forti fumatori senza tumore (10,11,12,20).

Inoltre viene attualmente proposto di verificare il possibile utilizzo dei marcatori genetici nel monitoraggio clinico dei pazienti per la identificazione delle recidive o delle metastasi in stadio precoce ed in assenza di segni di ripresa della malattia.

La maggior parte dei ricercatori è concorde sul fatto che lo studio del test dei biomarcatori per la diagnosi anticipata di tumore broncopolmonare rappresenta un progetto di estrema importanza per ottimizzare i risultati della lotta per il controllo di questa malattia che colpisce ancora severamente l'uomo e la donna (12,13).

Inoltre gli studi statistici più recenti hanno messo in evidenza un'incidenza maggiore di due-quattro volte di carcinomi broncopolmonari in pazienti portatori di BPCO rispetto a fumatori non BPCO. Dunque a parità di esposizione tabagica,

sia per i carcinomi broncopulmonari che per la BPCO si può ipotizzare la cooperazione patogena di fattori endogeni genetici ed ambientali comuni (9). In ultima analisi le strette correlazioni patogenetiche tra queste due patologie che colpiscono l'apparato respiratorio fa pensare che il con-

trollo e la stabilizzazione della flogosi cronica broncopulmonare può rappresentare una modalità per tentare di interrompere il circolo vizioso che è alla base della evoluzione neoplastica broncopulmonare, senza sottovalutare la possibile diversa partecipazione genetica individuale (10).

Tab.I - Incidenza e mortalità per cancro del polmone nelle Province di Reggio Emilia e Modena nel 2003.*

	Reggio Emilia				Modena			
	Incidenza		Mortalità		Incidenza		Mortalità	
	M	F	M	F	M	F	M	F
n°	270	84	258	80	362	87	343	83
Ts	93,7	30,2	86,3	27,3	77,5	19,3	71,8	17,7
Rapp M/I	1,0	0,9			0,95	0,95		

* I dati sono riportati dal registro tumori delle Province di Modena e Reggio Emilia.

Tab. II - Schemi di targeted therapy attualmente proposti per il cancro del polmone.*

Struttura Target	Sostanza
Mutazione famiglia HER	Iressa®, Tarceva®, Erbitux®, ABX-EGF
Angiogenesi (VEGF, MMPs,...)	Avastin®, Neovastat®, Vitaxin®, Endostatin®, Angiostatin®, SU 11248
Mutazione famiglia Ras	ISIS 2503, BAY 43-9006, ISIS 5132, Zarnestra®, Sarasar®, BMS-214662, CI-1040
COX-2	Celebrex®, Vioxx®
P53	PS341, ONYX-015, Flavopiridolo

* Tratto da: Huber RM, Stratakis DF. Molecular oncology-perspectives in lung cancer. Lung Cancer 2004; 2: S209-S213.

Tab. III - Schemi delle alterazioni specifiche del DNA tumorale che determinano chemioresistenza per specifici chemioterapici e le terapie proposte sulla scorta di queste informazioni.*

Alterazioni DNA	Chemioresistenza	Trattamento
β-tubulina	Taxani	Gemcitabina/Cisplatino
MLH o ERCC1 mRNA	Cisplatino	Docetaxel/Gemcitabina
β-tubulina, MLH o ERCC1 mRNA	Taxani/Cisplatino	Gemcitabina/CPT-11
Delezione 11p15.5	Gemcitabina	Cisplatino/Docetaxel

* Tratto da: Huber RM, Stratakis DF. Molecular oncology-perspectives in lung cancer. Lung Cancer 2004; 2: S209-S213.

Tab. IV – Confronto delle caratteristiche clinico-patologiche delle forme più frequenti di carcinoma del polmone in rapporto alla sopravvivenza a 5 anni.

Tipo	Casi (%)	Fumatori (%)	Centrali (%)	Localizzati (%)	Sopravvivenza a 5 anni (%)
Squamoso	30	98	64	21,5	15,4
Adenocarcinoma	31	82	5	22,5	16,6
Piccole cellule	19	99	74	8,2	4,6
Altri	15	95	42	15	11,5

Tab. V – Mediane di sopravvivenza rispetto allo stadio TNM dei carcinomi polmonari non a piccole cellule.*

STADIO	DEFINIZIONE	SOPRAVVIVENZA A 5 ANNI
IA	T1,N0,M0	67%
IB	T2,N0,M0	57%
IIA	T1,N1,M0	55%
IIB	T2,N0,M0	39%
	T3,N0,M0	38%
IIIA	T3,N1,M0	25%
	T1-3,ogni N,M0	23%
IIIB	T4,ogni N,M0	6%
	ogni T,N3,M0	3%
IV	ogni T,ogni N,M1	1%

* Tratto da: Mountain CF. Revisions in the international system for staging lung cancer. Chest 1997; 111: 1710-7.

Tab. VI – Mediane di sopravvivenza rispetto allo Stadio TNM del carcinoma polmonare a piccole cellule.

STADIO	DEFINIZIONE	MEDIANA DI SOPRAVVIVENZA
Malattia in stadio limitato	Tumore localizzato allo stesso lato del torace, ai linfonodi sovraclavari	18-24 MESI °
Malattia in stadio avanzato	Definito come ogni superamento della malattia in stadio limitato	10-12 MESI ^{oo}

° Trattamento con polichemioterapia e irradiazione del mediastino,

^{oo} Trattamento con chemioterapia palliativa.

Bibliografia

- 1) Alberg AJ, Samet JM. Epidemiology of lung cancer. Chest 2003; 123: 21-49.
- 2) Fong KM, Yang IA, Zimmerman PV, Bowman RV. Cochrane systematic reviews of treatments for lung cancer. Respir Med 2005; 99: 1071-78.
- 3) Sethi T. Lung cancer. Introduction. Thorax 2002; 57: 992-3.
- 4) Talley C, Kushner HI, Sterk CE. Lung cancer, chronic disease epidemiology and medicine, 1948-1964. J Hist Med Allied Sci 2004; 59: 329-74.
- 5) Marcus PM. Lung cancer screening: an update. J Clin Oncol 2001; 19: 583-6.
- 6) Spira A, Ehinger DS. Multidisciplinary management of lung cancer. N Engl J Med 2004; 350: 379-92.
- 7) Spiro SG, Porter JC. Lung cancer. We are we today? Am J Respir Crit Care Med 2002; 166: 1166-96.
- 8) Mangone L, Rondini E, Paterlini L, Serra L, Bedeschi M, Gambarelli L, Zoboli A, Candelà S. I tumori in provincia di Reggio Emilia nel periodo 1996-2003. Collana progetto salute n.9, Maggio 2005, Reggio Emilia.

- 9) Keith R. From chronic obstructive pulmonary disease to lung cancer. In Voelker N and MacNee W (Eds). Chronic obstructive lung disease. BC Decker Inc, Hamilton - London 2002; 403-15.
- 10) Sozzi G. Molecular biology of lung cancer. *Eur J Cancer* 2001; 37: 63-73.
- 11) Keith WN, Bilsland A, Evans TR, Glasspool RM. Telomerase-directed molecular therapeutics. *Expert Rev Mol Med* 2002; 22: 1-25.
- 12) Kersting M, Friedl C, Kraus A, Behn M, Pankow W, Schuermann M. Differential frequencies of p16(INK 4a) promoter hypermethylation, p53 mutation and K-ras mutation in exfoliative material mark the development of lung cancer in symptomatic chronic smokers. *J Clin Oncol* 2000; 18: 3221-9.
- 13) Musso K, Ratcliffe C, Goldstraw P, Pienotti MA, Pastorino U. Detection of microsatellite alterations in plasma DNA of non-small cell lung cancer patients: a prospect for early diagnosis. *Clin Cancer Res* 1999; 5: 2689-92.
- 14) Giaccone G. Targeted therapy in non-small cell lung cancer. *Lung Cancer* 2002; 38: S29-S32.
- 15) Huber RM, Stratakis DF. Molecular oncology-perspectives in lung cancer. *Lung Cancer* 2004; 45: s209-s213.
- 16) Henschke CI, Naidich DP, Yankelevitz DF, McGuinness G, McCauley DI, Smith JP, Libby D, Pasmantier M, Vasquez M, Koizumi J, Flieder D, Altorki N, Miettinen OS. Early lung cancer action project: initial findings on repeat screening. *Cancer* 2001; 92: 153-9.
- 17) Flahault A, DepiSCAN. DepiSCAN: a new method to evaluate lung cancer screening. *J Radiol* 2002; 83: 1803.
- 18) Pastorino U, Bellomi M, Landoni C, De Firoi E, Arnaldi P, Picchio M, Pelosi G, Boyle P, Fazio F. Early lung-cancer detection with spiral CT and positron emission tomography in heavy smokers: 2-year results. *Lancet* 2003; 41: 71-9.
- 19) Paci M, Sgarbi G, Ferrari G, De Franco S, Annessi V. Controversies over UICC-TNM classification of non-small cell lung cancer: model for a diagnostic path. *Chest* 2002; 122: 754.
- 20) Pieterman RM, van Putten JW, Meuzelaar JJ, Mooyaart EL, Vaalburg W, Koeter GH, Fidler V, Pruijm J, Groen HJ. Preoperative staging of non-small-cell lung cancer with positron-emission tomography. *N Engl J Med* 2000; 343: 254-61.
- 21) Viney RC, Boyer MJ, King MT, Kenny PM, Pollicino CA, McLean JM, McCaughan BC, Fulham MJ. Randomized controlled trial of the role of positron emission tomography in the management of stage I and II non-small-cell lung cancer. *J Clin Oncol* 2004; 22: 2357-62.
- 22) Brambilla E, Travis WD, Colby TV, Corrin B, Shimosato Y. The new World Health Organization classification of lung tumors. *Eur Respir J* 2001; 18: 1059-68.
- 23) Mountain CF. Revisions in the international system for staging lung cancer. *Chest* 1997; 111: 1710-17.
- 24) Grunenwald DH, Mazel C, Girard P, Berthiot G, Dromer C, Baldeyrou P. Total vertebrectomy for en bloc resection of lung cancer invading the spine. *Ann Thorac Surg* 1996; 61: 723-25.
- 25) Battafarano RJ, Force SD, Meyers BF, Bell J, Guthrie TJ, Cooper JD, Patterson GA. Benefits of resection for metachronous lung cancer. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2004; 127: 836-42.
- 26) Vansteenkiste JF, de Belie B, Deneffe GJ, Demedts MG, De Leyn PR, Van Raemdonck DE, Lerut TE, Leuven Lung Cancer Group. Practical approach to patients presenting with multiple synchronous suspect lung lesions: a reflection on the current TNM classification based on 54 cases with complete follow-up. *Lung Cancer* 2001; 34: 169-75.
- 27) Bonnette P, Puyo P, Gabriel C, Giudicelli R, Regnard JF, Riquet M, Bricchon PY, Groupe Thorax. Surgical management of non-small cell lung cancer with synchronous brain metastases. *Chest* 2001; 119: 1469-75.
- 28) Porte H, Siah J, Guibert B, Lepimpec-Barthes F, Jancovici R, Bernard A, Foucart A, Wurtz A. Resection of adrenal metastases from non-small cell lung cancer : a multicenter study. *Ann Thorac Surg* 2001 ; 71 : 981-5.
- 29) Grunenwald DH. Surgery for advanced stage lung cancer. *Semin Surg Oncol* 2000; 18: 137-42.
- 30) Ichinose Y, Yano T, Asoh H, Yokoyama H, Yoshino I, Katsuda Y. Prognostic factors obtained by a pathological examination in completely resected non-small cell lung cancer. An analysis in each pathologic stage. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1995; 110: 601-5.

- 31) Aguiló R, Minguella J. Short and long-term mortality after pulmonary resection. *Ann Thorac Surg* 2005; 79: 385-6.
- 32) Ginsberg RJ, Rubinstein LV. Randomized trial of lobectomy versus limited resection for T1N0 non-small cell lung cancer. Lung Cancer Study Group. *Ann Thorac Surg* 1995; 60: 615-22.
- 33) Gauden S, Ramsay J, Tripcony L. The curative treatment by radiotherapy alone of stage I non-small cell carcinoma of the lung. *Chest* 1995; 108: 1278-82.
- 34) PORT Meta-analysis Trialists Group. Postoperative radiotherapy in non-small-cell lung cancer: systematic review and meta-analysis of individual patient data from nine randomised controlled trials. *Lancet* 1998; 352: 257-63.
- 35) Hotta K, Matsuo K, Ueoka H, Kiura K, Tabata M, Tanimoto M. Role of adjuvant chemotherapy in patients with resected non-small-cell lung cancer: reappraisal with a meta-analysis of randomized controlled trials. *J Clin Oncol* 2004; 22: 3860-67.
- 36) Ludwig C, Stoelben E, Olschewski M, Hasse J. Comparison of morbidity, 30-day mortality, and long-term survival after pneumonectomy and sleeve lobectomy for non-small cell lung carcinoma. *Ann Thorac Surg* 2005; 79: 968-73.
- 37) Dosoretz DE, Katin MJ, Blitzer PH, Rubenstein JH, Salenius S, Rashid M, Dosani RA, Mestas G, Siegel AD, Chadha TT. Radiation therapy in the management of medically inoperable carcinoma of the lung: results and implications for future treatment strategies. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1992; 24: 3-9.
- 38) Rosell R, Gomez-Codina J, Camps C, Maestre J, Padille J, Canto A, Mate JL, Li S, Olazabal A. A randomized trial comparing preoperative chemotherapy plus surgery with surgery alone in patients with non-small-cell lung cancer. *N Engl J Med* 1994; 330: 153-8.
- 39) Dautzenberg B, Arriagada R, Chammard AB, Jarema A, Mezzetti M, Mattson K, Lagrange JL, Le Pechoux C, Lebeau B, Chastang C. A controlled study of postoperative radiotherapy for patients with completely resected non small cell lung carcinoma. *Groupe d'Etude et de Traitement des Cancers Bronchiques. Cancer* 1999; 86: 265-73.
- 40) Vallieres E, Machtay M, Glatstein E, Bonner JA. Adjuvant radiation therapy after complete resection of non-small-cell lung cancer. *J Clin Oncol* 2002; 20: 1427-29.
- 41) Rusch VW, Giroux DJ, Kraut MJ, Crowley J, Hazuka M, Johnson D, Goldberg M, Detterbeck F, Shepherd F, Burkes R, Winton T, Deschamps C, Livingston R, Gandara D. Induction chemoradiation and surgical resection for non-small cell lung carcinomas of the superior sulcus: Initial results of Southwest Oncology Group Trial 9416 (Intergroup Trial 0160). *J Thorac Cardiovasc Surg* 2001; 121: 472-83.
- 42) Pfister DG, Johnson DH, Azzoli CG, Sause W, Smith TJ, Baker S Jr, Olak J, Stover D, Strawn JR, Turrisi AT, Somerfield MR, American Society of Clinical Oncology. American society of clinical oncology treatment of unresectable non-small-cell lung cancer guideline: update 2003. *J Clin Oncol* 2004; 22: 330-53.
- 43) Weick JK, Crowley J, Natale RB, Hom BL, Rivkin S, Coltman CA Jr, Taylor SA, Livingstone RB. A randomized trial of five cisplatin-containing treatments in patients with metastatic non-small-cell lung cancer: a Southwest Oncology Group study. *J Clin Oncol* 1991; 9: 1157-62.
- 44) Maestu I, Gomez-Aldaravi L, Torregrosa RD, Camps C, Llorca C, Bosch C, Gomez J, Giner V, Oltra A, Albert A. Gemcitabine and low dose carboplatin in the treatment of elderly patients with advanced non-small cell lung cancer. *Lung Cancer* 2003; 42: 345-54.
- 45) Bonnette P, Puyo P, Gabriel C, Giudicelli R, Regnard JF, Riquet M, Brichon PY; Groupe Thorax. Surgical management of non-small cell lung cancer with synchronous brain metastases. *Chest* 2001; 119: 1469-75.
- 46) Porte H, Siat J, Guibert B, Lepimpec-Barthes F, Jancovici R, Bernard A, Foucart A, Wurtz A. Resection of adrenal metastases from non-small cell lung cancer: a multicenter study. *Ann Thorac Surg* 2001; 71: 981-85.
- 47) Paci M, Annessi V, De Franco S, Ferrari G, Ricchetti T, Sgarbi G. Multiple pulmonary nodules: a decisional algorithm. *Chir Ital* 2004; 56: 359-63.
- 48) Martini N, Melamed MR. Multiple primary lung cancers. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1975; 70: 606-12.
- 49) Paci M, Sgarbi G, Annessi V, Ferrari G, De Franco S. Multiple primary lung cancers:

- comment on current opinions. *Lung Cancer* 2003; 39: 349.
- 50) Souquet PJ, Chauvin F, Boissel JP, Cellierino R, Cormier Y, Ganz PA, Kaasa S, Pater JL, Quoix E, Rapp E. Polychemotherapy in advanced non small cell lung cancer : a meta-analysis. *Lancet* 1993; 342: 19-21.
 - 51) Hanna N, Shepherd FA, Fossella FV, Pereira JR, De Marinis F, von Pawel J, Gatzemeier U, Tsao TC, Pless M, Muller T, Lim HL, Desch C, Szondy K, Gervai R, Shaharyar, Manegold C, Paul S, Paletti P, Einhorn L, Bunn PA Jr. Randomized phase III trial of pemetrexed versus docetaxel in patients with non-small-cell lung cancer previously treated with chemotherapy. *J Clin Oncol* 2004; 22: 1589-97.
 - 52) Patchell RA, Tibbs PA, Walsh JW, Dempsey RJ, Maruyama Y, Kryscio RJ, Markesbery WR, Macdonald JS, Young B. A randomized trial of surgery in the treatment of single brain metastases to the brain. *N Engl J Med* 1990; 322: 494-500.
 - 53) Alexander E 3rd, Moriarty TM, Davis RB, Wen PY, Fine HA, Black PM, Kooy HM, Loeffler JS. Stereotactic radiosurgery for the definitive, non-invasive treatment of brain metastases. *J Natl Cancer Inst* 1995; 87: 34-40.
 - 54) Elias AD, Ayash L, Frei E 3rd, Skarin AT, Hunt M, Wheeler C, Schwartz G, Mazanet R, Tepler I, Eder JP. Intensive combined modality therapy for limited-stage small-cell lung cancer. *J Natl Cancer Inst* 1993; 85: 559-66.
 - 55) Idhe DC, Mulshine JL, Kramer BS, Steinberg SM, Linnoila RI, Gazdar AF, Edison M, Phelps RM, Lesar M, Phares JC. Perspective randomized comparison of high-dose and standard-dose etoposide and cisplatin chemotherapy in patients with extensive-stage small-cell lung cancer. *J Clin Oncol* 1994; 12: 2022-34.
 - 56) 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: 890-95.
 - 57) Johnson BE, Bridges JD, Sobczek M, Gray J, Linnoila RI, Gazdar AF, Hankins L, Steinberg SM, Edison M, Frame JN, Pass H, Nesbitt J, Holden D, Mulshine JL, Glatstein E, Idhe DC. Patients with limited-stage small-cell lung cancer treated with concurrent twice-daily chest radiotherapy and etoposide/cisplatin followed by cyclophosphamide, doxorubicin, and vincristine. *J Clin Oncol* 1996; 14: 806-13.
 - 58) Smit EF, Groen HJ, Timens W, de Boer WJ, Postmus PE. Surgical resection for small cell carcinoma of the lung: a retrospective study. *Thorax* 1994; 49: 20-22.
 - 59) Aupèrin A, Arriagada R, Pignon JP, Le Pechoux C, Gregor A, Stephens RJ, Kristjansen PE, Johnson BE, Ueoka H, Wagner H, Aisner J. Prophylactic cranial irradiation for patients with small-cell lung cancer in complete remission. Prophylactic Cranial Irradiation Overview Collaborative Group. *N Engl J Med* 1999; 34: 476-84.
 - 60) Schiller JH. Small cell lung cancer: defining a role for emerging platinum drugs. *Oncology* 2002; 63: 105-14.
 - 61) Thatcher N. Ifosfamide/carboplatin/etoposide (ICE) regimen in small cell lung cancer. *Lung Cancer* 1993; 9: s51-s67.
 - 62) Noda K, Nishiwaki Y, Kawahara M, Negoro S, Sugiura T, Yokoyama A, Fukuoka M, Mori K, Watanabe K, Tamura T, Yamamoto S, Saijo N, Japan Clinical Oncology Group. Irinotecan plus cisplatin compared with etoposide plus cisplatin for extensive small-cell lung cancer. *N Engl J Med* 2002; 346: 85-91.
 - 63) Carney DN, Grogan L, Smit EF, Harford P, Berendsen HH, Postmus PE. Single-agent oral etoposide for elderly small cell lung cancer patients. *Semin Oncol* 1990; 17: 49-53.
 - 64) Greco FA. Treatment options for patients with relapsed small cell lung cancer. *Lung Cancer* 1993; 9: s85-s89.
 - 65) Federico M, Rashid I, Cirilli C, Vinceti M, Maiorana A, De Girolamo GF. Registro dei Tumori. I Tumori in Provincia di Modena nel 2003. Modena settembre 2005.

Corrispondenza (Address):

Prof. Renzo Lodi

Dipartimento Integrato di Emergenza-Urgenza

Cattedra di Cardiocirurgia

Dottorato di Ricerca in Fisiopatologia

Chirurgia Cardioracica

Università di Modena e Reggio Emilia

Largo del Pozzo, 71,

Tel. +39.059.4222171 -4222412

Fax +39.059.360159

Email: renzo.lodi@unimo.it

41100 Modena (MO)

Italia