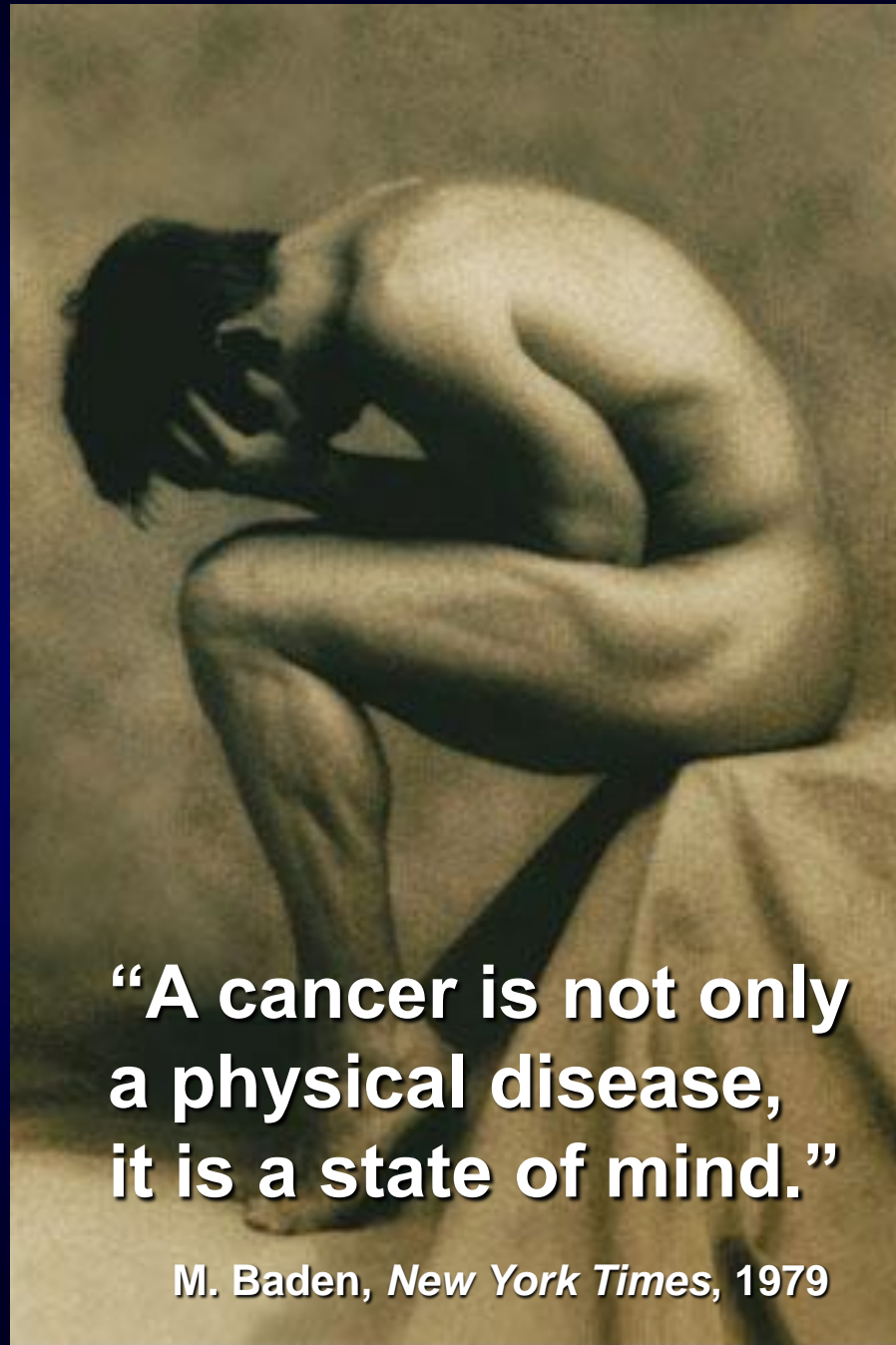


Il tumore al polmone

Sergio Fava

Oncologia Medica Legnano

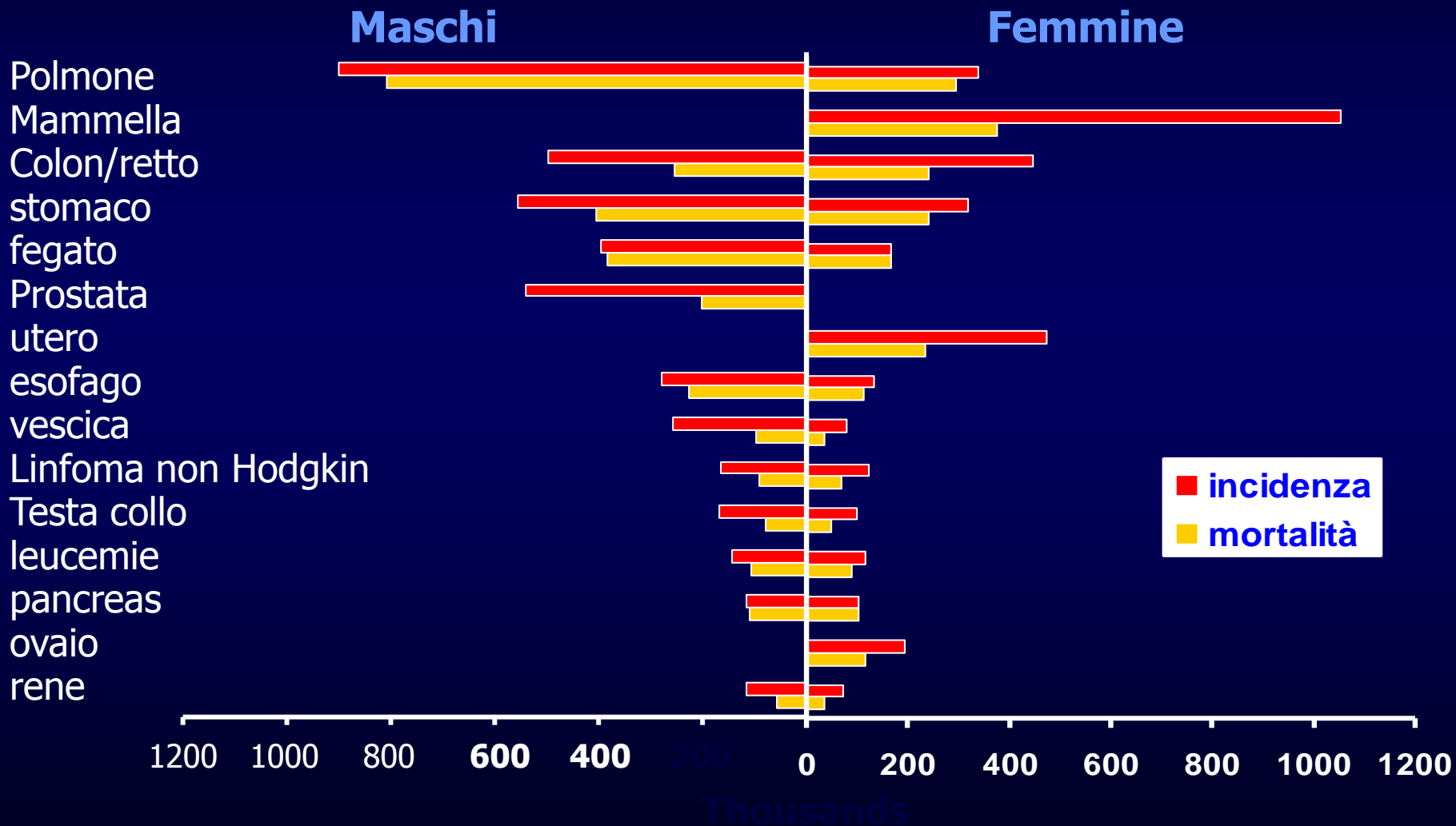


**“A cancer is not only
a physical disease,
it is a state of mind.”**

M. Baden, *New York Times*, 1979

Epidemiologia

Nuovi casi stimati (Incidenza) e morti (mortalità) nel mondo per i 15 più comuni tumori; anno 2000



Incidenza e mortalità del cancro del polmone

- 1980: casi nuovi di tumore ai polmoni all'anno 660 000
- 1985: 896 000 (12% di tutti i nuovi casi di tumore)
- Crescita tumore al polmone all'anno 0,5%
- Costituisce la neoplasia più comune negli individui di sesso maschile (17,6% di tutti i nuovi casi). In Europa, tale percentuale è ancora maggiore raggiungendo il 21% ed essendo responsabile del 29% di tutte le morti per cancro nell'uomo.

Tumori: incidenza

2005 Estimated US Cancer Cases*

Men
710,040

Women
662,870

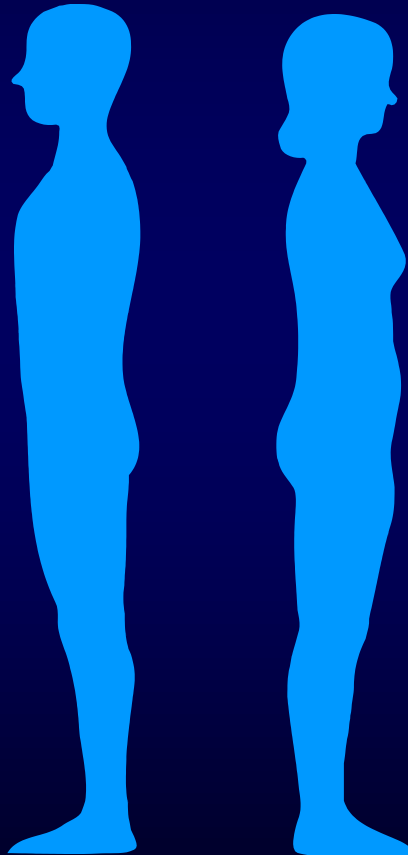
Prostate, Lung,
ColonRectum

56%
cases

Breast, Lung,
ColonRectum

55%
cases

Melanoma of skin	5%
Non-Hodgkin lymphoma	4%
Kidney	3%
Leukemia	3%
Oral Cavity	3%
Pancreas	2%
All Other Sites	17%



4%	Non-Hodgkin lymphoma
4%	Melanoma of skin
3%	Ovary
3%	Thyroid
2%	Urinary bladder
2%	Pancreas
21%	All Other Sites

*Excludes basal and squamous cell skin cancers and in situ carcinomas except urinary bladder. Source: American Cancer Society, 2005.

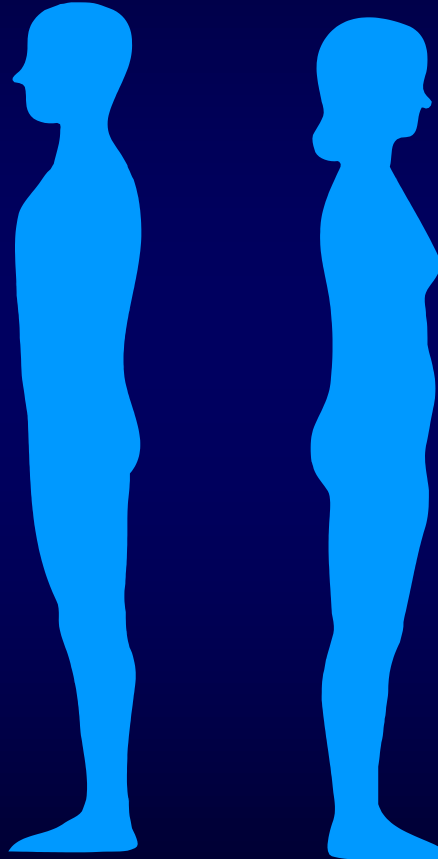
Tumori: mortalità

2005 Estimated US Cancer Deaths*

Men
295,280

Women
275,000

Lung
>30%
deaths



Lung +
breast
>40%
deaths

Liver and intrahepatic bile duct	3%
Non-Hodgkin Lymphoma	3%
Urinary bladder	3%
Kidney	3%
All other sites	24%

3%	Uterine corpus
2%	Multiple myeloma
2%	Brain/ONS
22%	All other sites

Dati e previsioni 2010

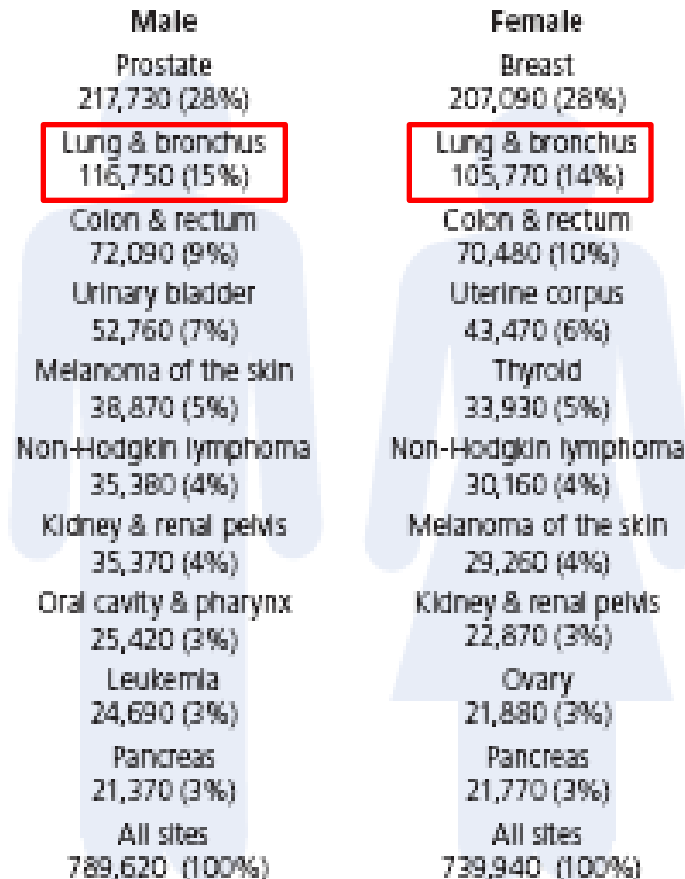
- Nuovi casi di tumore: 222 520 → 15% delle diagnosi di cancro totali
- Negli uomini il tasso di crescita è in aumento, nelle donne c'è un plateau.
- Il 14% dei tumori è causato da piccole cellule
- L'85% dei tumori è causato da non-small cell

Dati e previsioni 2010

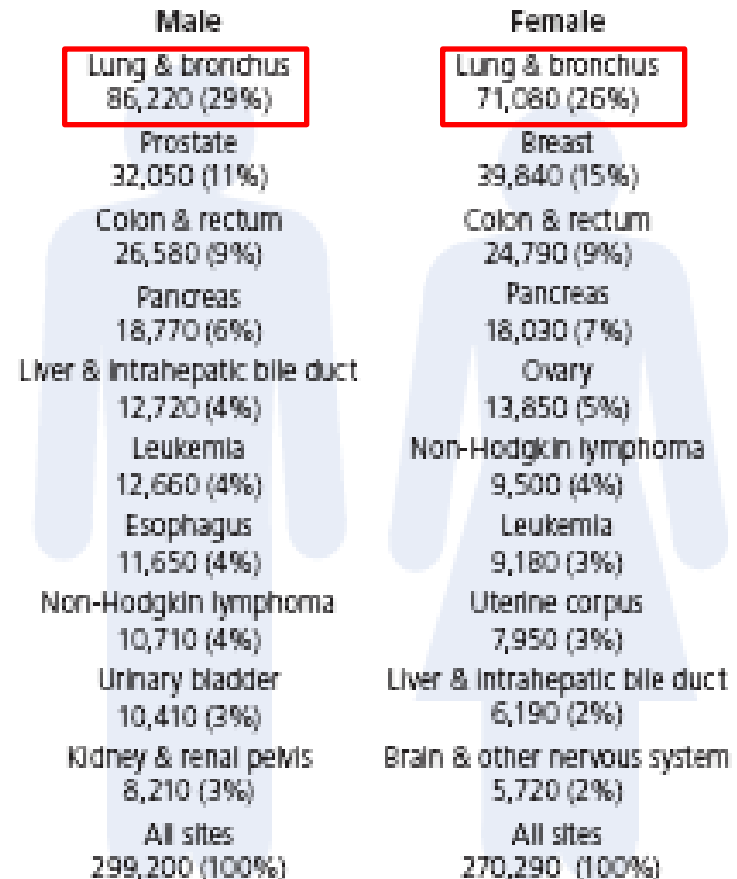
- E' il tumore con il più alto numero di morti sia negli uomini che nelle donne.
- Il 28% delle morti di cancro negli uomini è causato da tumore al polmone.
- L'incidenza di tumore al polmone nelle donne è dovuta al tasso di fumo negli ultimi 40 anni.

Leading Sites of New Cancer Cases and Deaths – 2010 Estimates

Estimated New Cases*



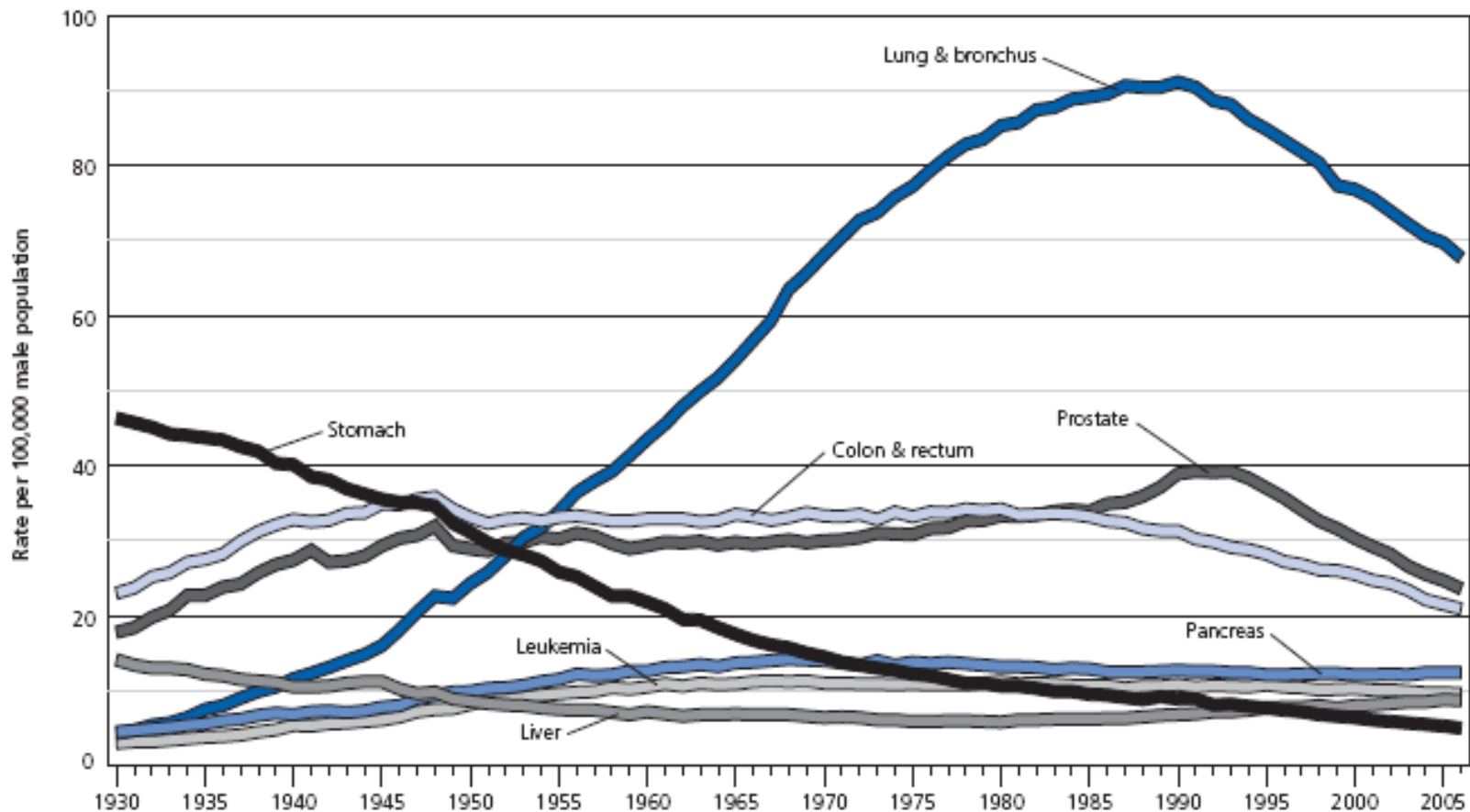
Estimated Deaths



* Excludes basal and squamous cell skin cancers and in situ carcinoma except urinary bladder.

Mortalità Per Cancro

Age-adjusted Cancer Death Rates, **Males** by Site, US, 1930-2006

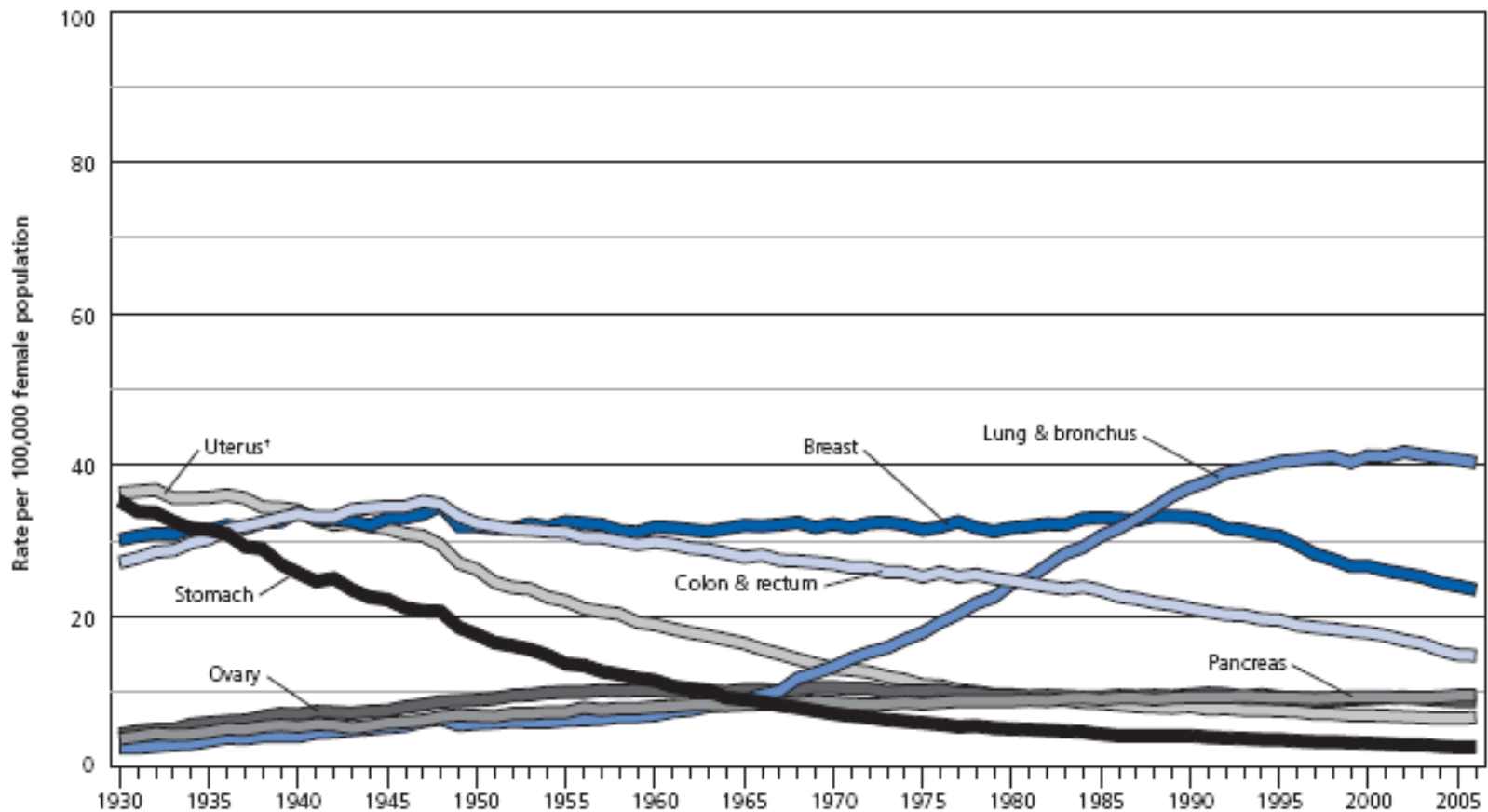


*Per 100,000, age adjusted to the 2000 US standard population.

Note: Due to changes in ICD coding, numerator information has changed over time. Rates for cancer of the liver, lung and bronchus, and colon and rectum are affected by these coding changes.

Source: US Mortality Data, 1960 to 2006, US Mortality Volumes, 1930 to 1959, National Center for Health Statistics, Centers for Disease Control and Prevention, 2009.

Age-adjusted Cancer Death Rates, **Females** by Site, US, 1930-2006



*Per 100,000, age adjusted to the 2000 US standard population. *Rates are uterine cervix and uterine corpus combined.

Note: Due to changes in ICD coding, numerator information has changed over time. Rates for cancer of the lung and bronchus, colon and rectum, and ovary are affected by these coding changes.

Source: US Mortality Data, 1960 to 2006, US Mortality Volumes, 1930 to 1959, National Center for Health Statistics, Centers for Disease Control and Prevention, 2009.

Estimated New Cancer Cases and Deaths by Sex for All Sites, US, 2010*

	Estimated New Cases			Estimated Deaths		
	Both Sexes	Male	Female	Both Sexes	Male	Female
All Sites	1,529,560	789,620	739,940	569,490	299,200	270,290
Oral cavity & pharynx	36,540	25,420	11,120	7,880	5,430	2,450
Tongue	10,990	7,690	3,300	1,990	1,300	690
Mouth	10,840	6,430	4,410	1,830	1,140	690
Pharynx	12,660	9,880	2,780	2,410	1,730	680
Other oral cavity	2,050	1,420	630	1,650	1,260	390
Digestive system	274,330	148,540	125,790	139,580	79,010	60,570
Esophagus	16,640	13,130	3,510	14,500	11,650	2,850
Stomach	21,000	12,730	8,270	10,570	6,350	4,220
Small intestine	6,960	3,680	3,280	1,100	610	490
Colon [†]	102,900	49,470	53,430	51,370	26,580	24,790
Rectum	39,670	22,620	17,050			
Anus, anal canal, & anorectum	5,260	2,000	3,260	720	280	440
Liver & intrahepatic bile duct	24,120	17,430	6,690	18,910	12,720	6,190
Gallbladder & other biliary	9,760	4,450	5,310	3,320	1,240	2,080
Pancreas	43,140	21,370	21,770	36,800	18,770	18,030
Other digestive organs	4,880	1,660	3,220	2,290	810	1,480
Respiratory system	240,610	130,600	110,010	161,670	89,550	72,120
Larynx	12,720	10,110	2,610	3,600	2,870	730
Lung & bronchus	222,520	116,750	105,770	157,300	86,220	71,080
Other respiratory organs	5,370	3,740	1,630	770	460	310
Bones & joints	2,650	1,530	1,120	1,460	830	630
Soft tissue (including heart)	10,520	5,680	4,840	3,920	2,020	1,900

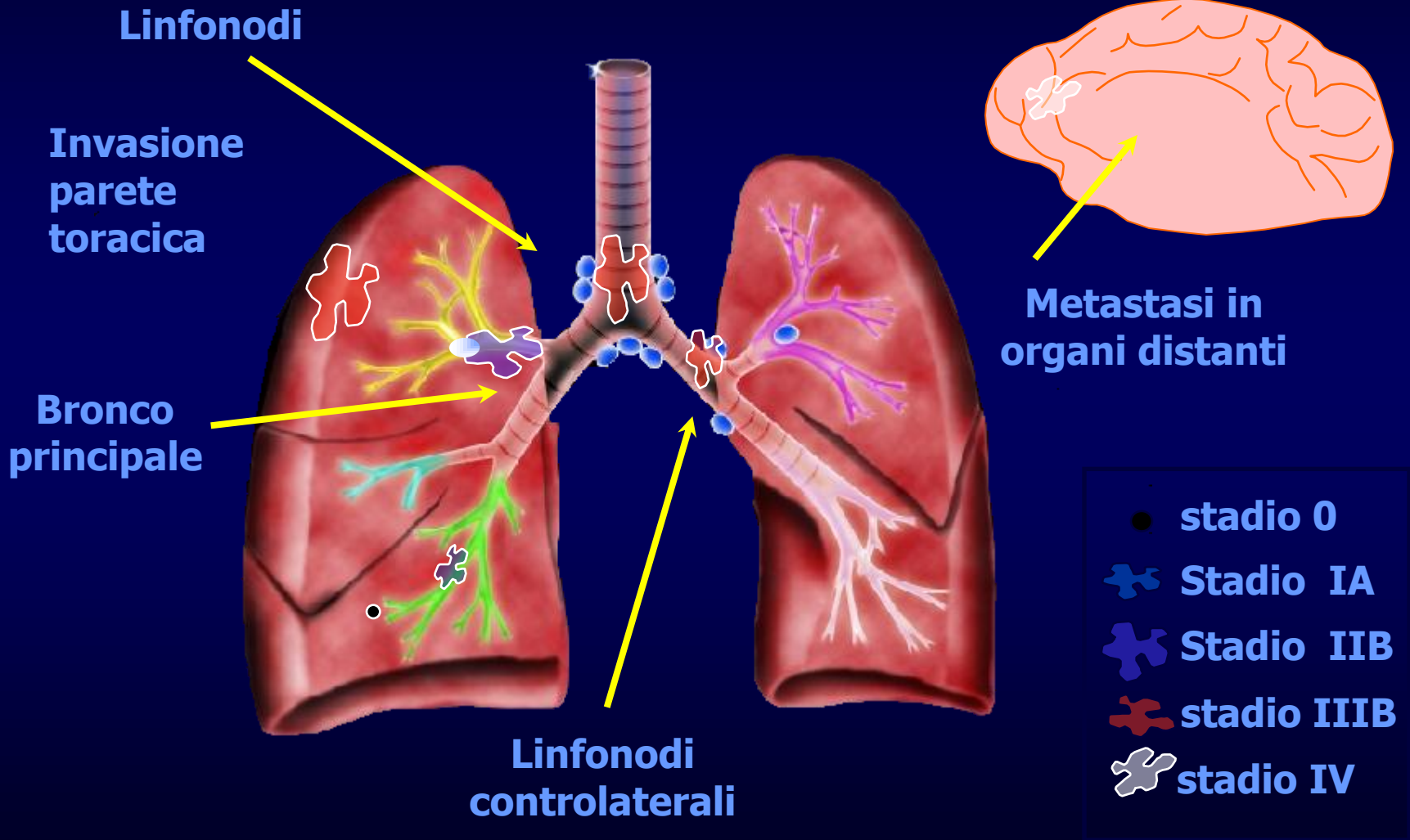
Il tumore al polmone: prima causa di morte nei paesi industrializzati

- Questa malattia rappresenta il 20 % di tutti i tumori maligni nelle persone di sesso maschile, ma in questi ultimi anni si sta registrando un progressivo aumento anche tra le donne.
- Esistono diversi tipi di tumore al polmone a seconda del tessuto polmonare interessato.


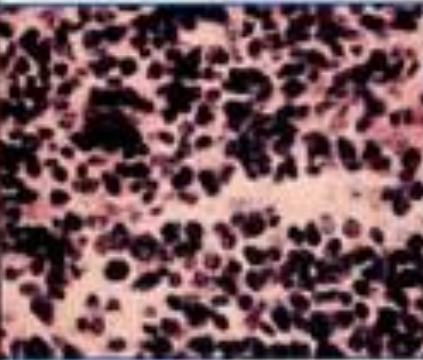
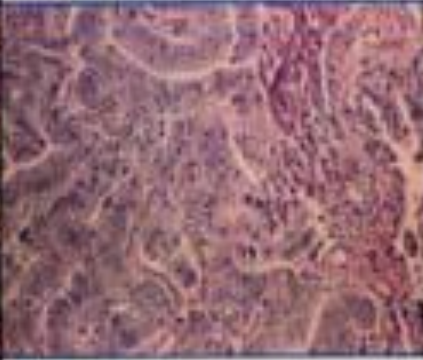
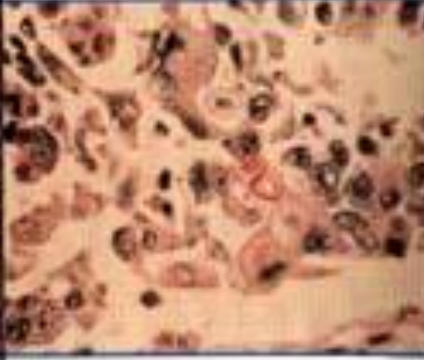
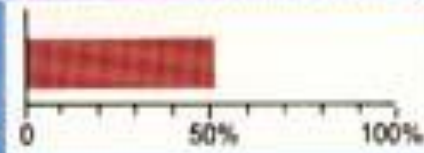
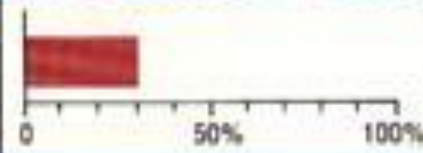
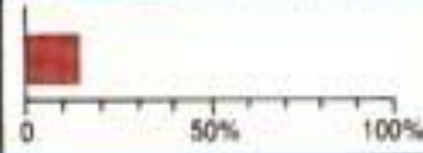
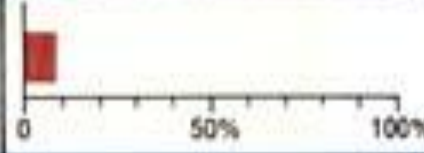








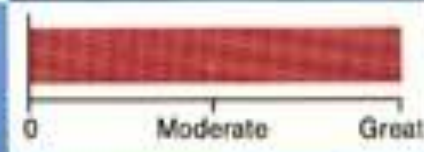
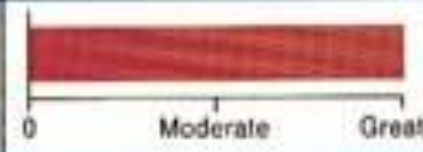
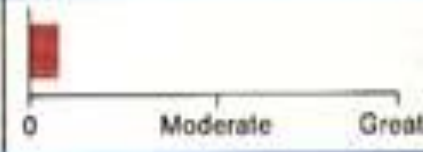
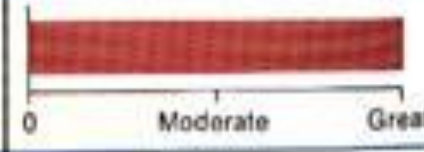
Sopravvivenza a 5 anni in relazione allo stadio

stadio	classificazione TNM	sopravvivenza A 5 anni(%)
IA	T1N0M0	61
IB	T2N0M0	38
IIA	T1N1M0	34
IIB	T2N1M0 or T3N0M0	24
IIIA	T1-3N2M0 or T3N1M0	13
IIIB	T4N_{any}M0 or T_{any}N3M0	5
IV	T_{any}N_{any}M1	1

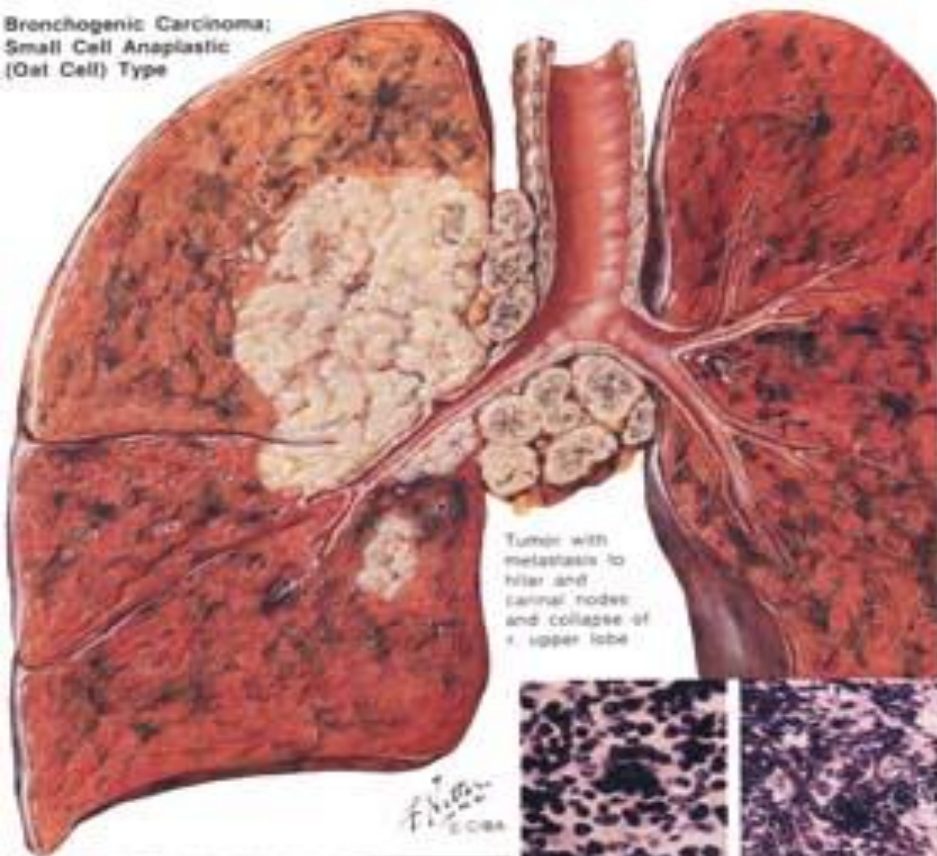
NSCLC: stadiazione



Classification of Bronchogenic Carcinoma (= 95% of All Lung Carcinoma)

Type	Epidermoid (squamous cell)	Small cell anaplastic (oat cell)	Adenocarcinoma	Large cell anaplastic
Histology				
Incidence (% of all lung carcinoma)				
Males vs females				 <i>H. Vetter</i> © CIBA
Location tendency (variable)	Hilar 	Hilar; but metastases often present when first discovered 	Peripheral (usually < 4 cm) 	Variable; peripheral or central 
Smoking relation				
Growth rate	Relatively slow	Very rapid	Intermediate	Rapid
Metastatic tendency	Late; then primarily to hilar nodes	Very early; to mediastinum or distally	Intermediate	Early

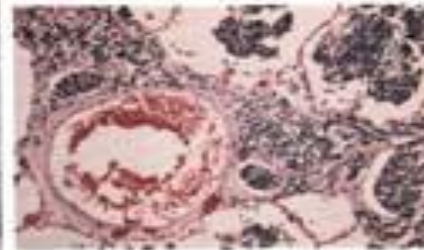
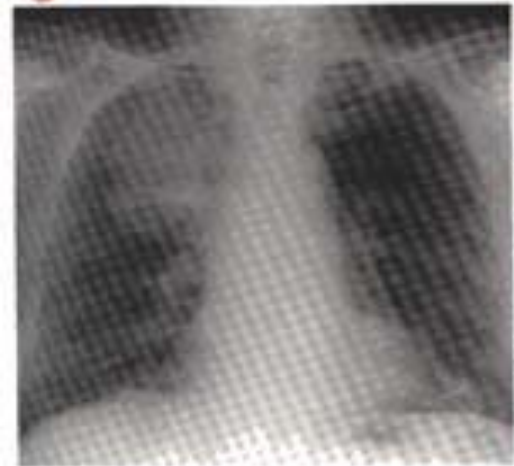
Bronchogenic Carcinoma;
Small Cell Anaplastic
(Oat Cell) Type



Masses of small cells with hyperchromatic round to oval nuclei and scant cytoplasm



Biopsy specimen. Cells elongated (spindle)



Intrapulmonary lymphatic spread of neoplasm

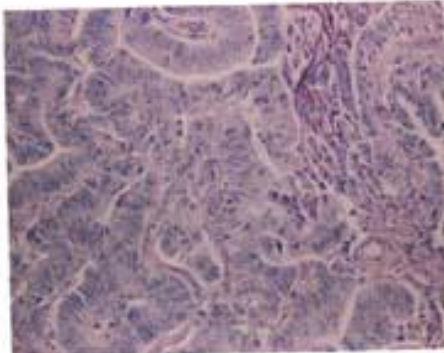
Carcinoma
epidermoide del
polmone dx.

Adenocarcinoma del lobo sup. del pulmone sx

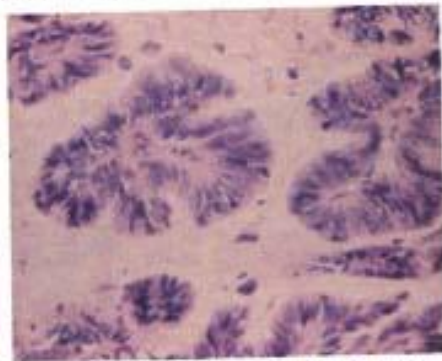


F. Netter
© CIBA

Varied histology of adenocarcinoma



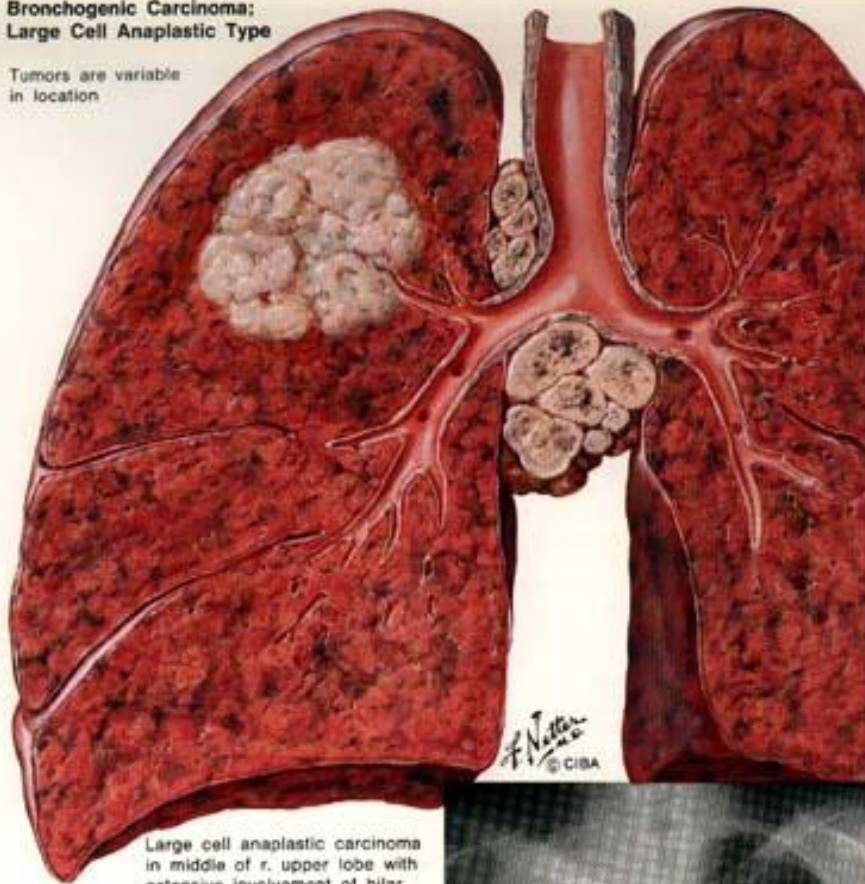
Tumor cells form glandlike structures with or without mucin secretion



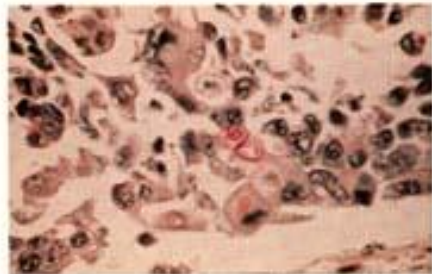
Tumor cells may also form papillary structures

**Bronchogenic Carcinoma;
Large Cell Anaplastic Type**

Tumors are variable
in location



Large cell anaplastic carcinoma
in middle of r. upper lobe with
extensive involvement of hilar
and carinal nodes. Distortion of
trachea and widening of carina



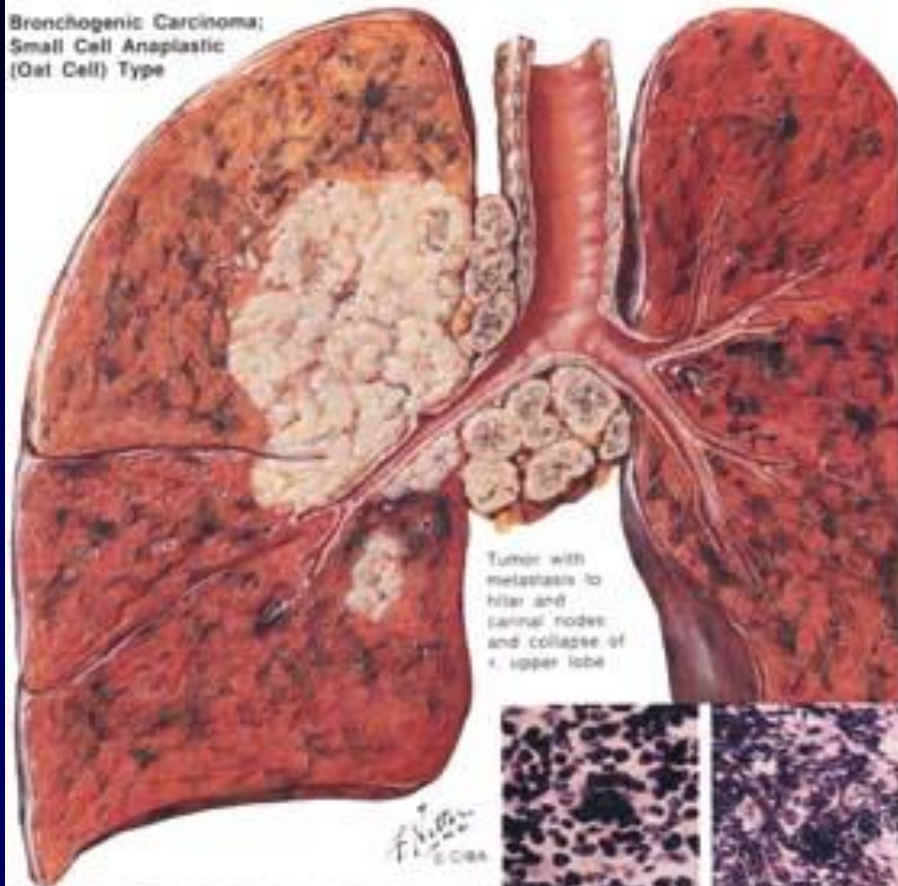
Tumor composed of large multinucleated
cells without evidence of differentiation
toward gland formation or squamous
epithelium. These cells produce mucin
(stained red). Some tumors may be composed
of large clear cells containing glycogen.



Atelectasis of r. upper lobe obscuring
carcinoma which has obstructed stem of
main bronchus

Carcinoma del lobo
polmonare sup. dx a
grandi cellule

Bronchogenic Carcinoma;
Small Cell Anaplastic
(Oat Cell) Type



Tumor with
metastasis to
hilar and
paratracheal nodes
and collapse of
r. upper lobe

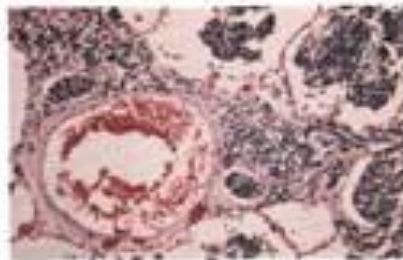
W. H. & C. B. A.



Masses of small cells
with hyperchromatic
round to oval nuclei
and scant cytoplasm



Biopsy specimen.
Cells elongated
(spindle)



Intrapulmonary lymphatic spread of neoplasm

Microcitoma del
polmone dx.

Metastatic Carcinoma to Lung

Common sites of origin

Most common patterns (but any pattern may occur)

Radiologic patterns of lung metastases

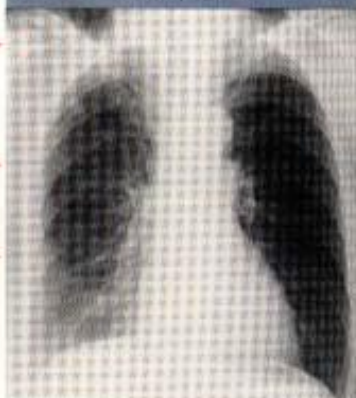
"Cannonball" (multinodular) pattern



"Snowstorm" pattern



Solitary nodule



Salivary glands

Thyroid gland

Breast

Kidney

Bowel

Uterus, ovaries, chorionic carcinoma

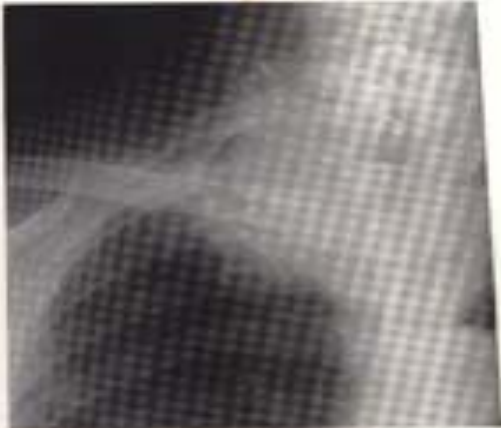
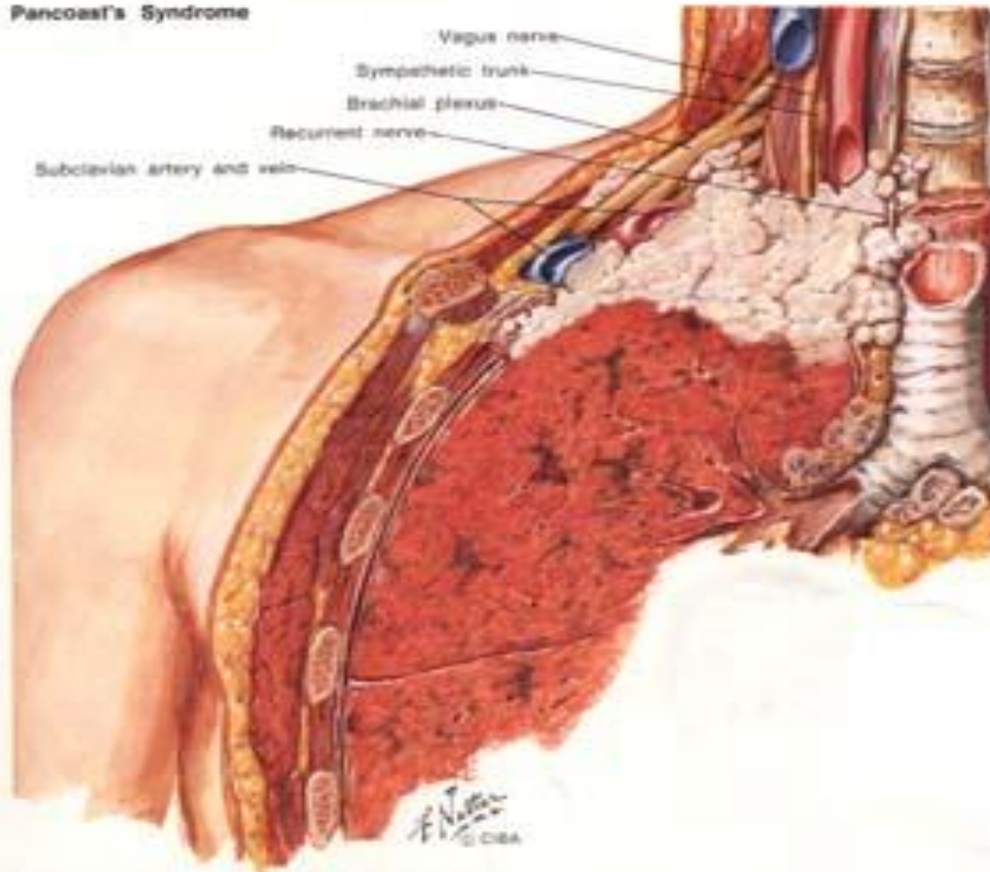
Bladder

Prostate

F. Netter
© CIBA

Tumori metastatici nel polmone

Pancoast's Syndrome



Tumore di
Pancoast

TUMORE DI PANCOAST

Il tumore di Pancoast, detto anche del "solco polmonare superiore" è una neoplasia che infiltra la fascia endotoracica e che coinvolge, per estensione diretta, i tronchi inferiori del plesso brachiale, il ganglio stellato, la catena simpatica e le adiacenti coste e vertebre, provocando una sintomatologia dolorosa e la sindrome simpatico-paralitica di Claude Bernard-Horner (presente nel 65% dei casi).

SINTOMATOLOGIA

iniziale: dolore localizzato alla spalla ed al bordo vertebrale della scapola (interessamento radicolare C8 - T2);

tardiva: il dolore s'estende seguendo il territorio di distribuzione del nervo ulnare lungo il braccio ed il gomito (coinvolgimento T1) ed infine lungo la faccia ulnare dell'avambraccio e della mano (eminenza ipotenar) con ipotrofia ed iporeflessia dei corrispondenti muscoli.

TUMORE DI PANCOAST

SINTOMATOLOGIA

SINTOMI DI NON FREQUENTE RISCONTRO

- stasi venosa;
- paralisi del n. ricorrente;
- paralisi del n. frenico;
- coinvolgimento dei linfonodi pre-scalenici.

Caratteristicamente un vero ca. del solco superiore rimane ben localizzato, ha una crescita regionale e soltanto tardivamente metastatizza ai linfonodi mediastinici o a quelli scalenici.

Microscopicamente predomina il tipo squamocellulare.

Probability (%) of Developing Invasive Cancers Over Selected Age Intervals by Sex, US, 2004-2006*

		Birth to 39	40 to 59	60 to 69	70 and Older	Birth to Death
All sites [†]	Male	1.43 (1 in 70)	8.42 (1 in 12)	15.61 (1 in 6)	37.84 (1 in 3)	44.05 (1 in 2)
	Female	2.10 (1 in 48)	8.97 (1 in 11)	10.18 (1 in 10)	26.47 (1 in 4)	37.63 (1 in 3)
Urinary bladder [‡]	Male	0.02 (1 in 4,741)	0.39 (1 in 257)	0.95 (1 in 106)	3.66 (1 in 27)	3.81 (1 in 26)
	Female	0.01 (1 in 10,613)	0.12 (1 in 815)	0.26 (1 in 385)	1.01 (1 in 99)	1.18 (1 in 84)
Breast	Female	0.49 (1 in 206)	3.75 (1 in 27)	3.40 (1 in 29)	6.50 (1 in 15)	12.08 (1 in 8)
Colon & rectum	Male	0.08 (1 in 1,269)	0.91 (1 in 110)	1.48 (1 in 67)	4.50 (1 in 22)	5.39 (1 in 19)
	Female	0.08 (1 in 1,300)	0.72 (1 in 139)	1.07 (1 in 94)	4.09 (1 in 24)	5.03 (1 in 20)
Leukemia	Male	0.17 (1 in 603)	0.21 (1 in 475)	0.33 (1 in 299)	1.19 (1 in 84)	1.51 (1 in 66)
	Female	0.13 (1 in 798)	0.15 (1 in 690)	0.20 (1 in 504)	0.78 (1 in 128)	1.08 (1 in 92)
Lung & bronchus	Male	0.03 (1 in 3,461)	0.95 (1 in 105)	2.35 (1 in 43)	6.71 (1 in 15)	7.73 (1 in 13)
	Female	0.03 (1 in 3,066)	0.79 (1 in 126)	1.75 (1 in 57)	4.83 (1 in 21)	6.31 (1 in 16)
Melanoma of the skin [§]	Male	0.16 (1 in 638)	0.64 (1 in 155)	0.72 (1 in 138)	1.77 (1 in 56)	2.67 (1 in 37)
	Female	0.28 (1 in 360)	0.55 (1 in 183)	0.36 (1 in 274)	0.79 (1 in 126)	1.79 (1 in 56)
Non-Hodgkin lymphoma	Male	0.13 (1 in 782)	0.44 (1 in 225)	0.59 (1 in 171)	1.71 (1 in 58)	2.28 (1 in 44)
	Female	0.09 (1 in 1,172)	0.32 (1 in 315)	0.44 (1 in 227)	1.39 (1 in 72)	1.92 (1 in 52)
Prostate	Male	0.01 (1 in 9,422)	2.44 (1 in 41)	6.45 (1 in 16)	12.48 (1 in 8)	15.90 (1 in 6)
Uterine cervix	Female	0.15 (1 in 648)	0.27 (1 in 374)	0.13 (1 in 755)	0.19 (1 in 552)	0.69 (1 in 145)
Uterine corpus	Female	0.07 (1 in 1,453)	0.73 (1 in 136)	0.83 (1 in 121)	1.23 (1 in 81)	2.53 (1 in 40)

*For people free of cancer at beginning of age interval. Percentages and "1 in" numbers may not be equivalent due to rounding.

†All sites excludes basal and squamous cell skin cancers and in situ cancers except urinary bladder.

‡Includes invasive and in situ cancer cases.

§Statistic is for whites only.

Source: DavCan: Probability of Developing or Dying of Cancer Software, Version 6.4.1. Statistical Research and Applications Branch, National Cancer Institute, 2009.

srab.cancer.gov/davcan.

95% origina dall'epitelio



carcinoma broncogeno

5% trae origine da diversi tessuti che
compongono il polmone

tessuti nervoso ed endocrino

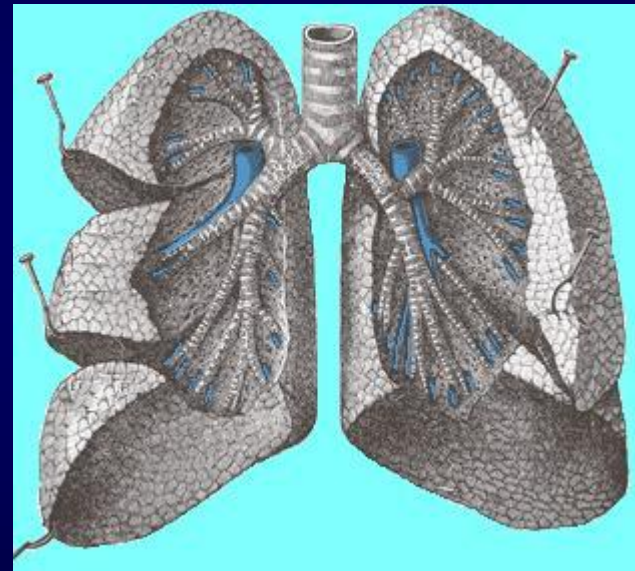


carcinoide polmonare

linfatico



linfoma polmonare



Fattori di rischio

- Fumo di sigaretta
- Il rischio aumenta con la quantità di sigarette fumate per il numero di anni.
- Anche sigaro e pipa incrementano il rischio di tumore al polmone anche se l'esposizione in questo caso è secondaria
- Esposizione dei polmoni a sostanze tossiche come arsenico

Fattori Genetici

Lo sviluppo di un CP è il risultato dell'accumulo di anomalie genetiche che conseguono, in gran parte, all'esposizione a fattori mutageni ambientali. Il CP potrebbe anche dipendere da anomalie trasmesse ereditariamente, di "geni" coinvolti nel metabolismo dei composti chimici ad attività mutagena e nel controllo della crescita cellulare.

Il CP si associa ad anomalie cromosomiche (delezioni, amplificazioni, mutazioni) a carico della struttura dei cromosomi 3p, 13q,17p e del loro numero con conseguente alterazione del controllo della crescita o del metabolismo cellulare.

Un'anomalia dei prodotti di trascrizione del gene ***FHIT*** (fragile histidine triad), che si trova sul braccio corto del cromosoma 3, si riscontra soprattutto nei microcitomi ma anche nei non microcitomi.

Fattori Genetici

In alcuni soggetti affetti da CP è stata riconosciuta una maggiore attività dell'enzima aril-idrocarburo idrossilasi e dell'enzima 4-debrisoquina idrossilasi che metabolizzano gli idrocarburi policiclici in composti ad attività cancerogena più elevata.

Fattori Genetici

La mutazione genetica più frequente è quella a carico del **gene p53**, situato sul cromosoma 17p, che ha diverse funzioni fra cui il controllo del ciclo cellulare. Essa si riscontra nel 90% di SCLC e nel 60% di NSCLC ed è provocata dal benzopirene contenuto nel fumo di tabacco. Nel 13-23% dei pazienti sono stati rilevati anticorpi che riconoscono il gene p53.

Fattori Occupazionali

Dall'1 al 40 % dei CP può essere attribuito all'esposizione ad agenti chimici organici, inorganici e fisici.

Gli agenti fisici sono rappresentati dalle radiazioni e i soggetti esposti sono principalmente i lavoratori nelle miniere di uranio: l'istotipo più frequente è il microcitoma (sclc).

L'incidenza di CP aumenta di ben 8 volte nei lavoratori a contatto con il catrame, peci, fuliggini, paraffine grezze, oli lubrificanti.

- Asbesto (fattore chimico inorganico): causa più frequente di neoplasie occupazionali. Nei lavoratori esposti il rischio di CP è aumentato, con rapporto 4:1 con un aumento relativo dell'adenocarcinoma.
- Fumatori esposti ad amianto: l'incidenza di CP è 80-90 volte > a quella dei non fumatori, non esposti.
- Ipotesi di Stanton: la morfologia della fibra, lunga e sottile e non la sua natura chimica, è causa della carcinogenicità.

Arsenico: aumenta l'incidenza di CP nei minatori, viticoltori, operai di fonderie e lavoratori delle miniere d'oro.

Cromo: utilizzato nella fabbricazione di vernici per metalli, del linoleum, nella concia delle pelli, nell'industria del vetro e delle ceramiche.

Nichel: induce CP nei lavoratori addetti alla sua raffinazione, fonderia ed elettrolisi.

Cadmio, silice, combustibili fossili.

Fattori ambientali

Nell'atmosfera sono presenti almeno 10 idrocarburi aromatici che si sono dimostrati cancerogeni nell'animale, quali il benzopirene.

Essi sono prodotti della combustione incompleta di materiali organici, quali oli e fumi di scappamento di motori a scoppio.

Queste sostanze chimiche hanno la prerogativa di permanere a lungo nei polmoni per la loro stabilità e per la loro difficile eliminazione.

Radon: è un gas inerte, prodotto naturale del decadimento dell'uranio.

Esso emette particelle alfa che, a causa della loro energia e massa, possono danneggiare le cellule dell'epitelio respiratorio.

La concentrazione media nell'aria è circa 0.2 picocurie/l ed è emesso dai materiali di costruzione, dal suolo, dall'acqua e si diffonde attraverso le strutture interrate degli spazi abitati.

Interagendo con altri fattori quali il fumo di sigaretta, si è notato un sinergismo con effetto moltiplicatore del rischio di CP.

Un'elevata assunzione di *acidi grassi polinsaturi* aumenta il rischio di CP.

Essi reagiscono con l'ossigeno molecolare ed il loro metabolismo verso le prostaglandine attraverso la via della ciclo-ossigenasi, promuove la formazione di radicali liberi che danneggiano sia la membrana cellulare sia il DNA.

I radicali liberi intervengono nel processo di co-ossigenazione del benzopirene.

Acidi grassi polinsaturi sono in grado di esercitare un'azione soppressiva sul sistema di immuno-sorveglianza.

Il ruolo dei lipidi sul rischio di CP varia a seconda del tipo specifico di essi: gli oli ricchi di acido linoleico aumentano il rischio più degli oli contenenti acidi grassi monoinsaturi. L'olio di oliva è meno cancerogeno degli oli di semi e contiene notevoli quantità di beta-carotene, flavonoidi, fenoli e vitamina E.

Fattori dietetici e fumo di tabacco presentano meccanismi sinergici in ordine al rischio di CP.

Nel fumo di tabacco sono contenuti radicali liberi, a concentrazioni molto elevate, la cui azione dannosa ossidante sulle cellule della mucosa bronchiale dei fumatori comporta che i sistemi anti-ossidanti, deputati a proteggere tali cellule, debbano funzionare in maniera più intensa rispetto ai non fumatori.

Fattori genetici

- La mutazione genetica più frequente è quella a carico del **gene p53**, situato sul cromosoma 17p.
- P53 a diverse funzioni fra cui il controllo del ciclo cellulare.
- Si riscontra nel 90% di SCLC e nel 60% di NSCLC ed è provocata dal benzopirene contenuto nel fumo di tabacco.
-
- Nel 13-23% dei pazienti sono stati rilevati anticorpi che riconoscono il gene p53.

Rischio/ Incidenza

- Un uomo che fuma ha 23 volte più probabilità di ammalarsi di cancro al polmone di uno che non fuma.
- Per le donne il pericolo è 13 volte maggiore.
- Se un tabagista smette di fumare, il rischio di sviluppare la malattia si riduce progressivamente e dopo 10-15 anni le possibilità che si ammali sono identiche a quelle di una persona che non ha mai fumato.

Rischio di tumore al polmone nella popolazione maschile

Età	40 - 44	45 - 49	50 - 54	55 - 59	60 - 64	65 - 69	70 - 74	
Non fumatori								
Ex-fumatori Età cessazione		30 anni						
		40 anni						
		50 anni						
		60 anni						
		Fumatori						

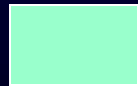
Livelli di rischio in percentuale

Non calcolabile



//

molto basso



< 0,5

basso



0,5-1,4

lieve



1,5-2,9

moderato



3-5,9

alto



6-9,9

molto alto



> 10

Rischio di tumore al polmone nella popolazione femminile

Età	40 - 44	45 - 49	50 - 54	55 - 59	60 - 64	65 - 69	70 - 74	
Non fumatori								
Ex-fumatori Età cessazione		30 anni						
		40 anni						
		50 anni						
		60 anni						
		60 anni						
Fumatori								

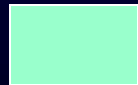
Livelli di rischio in percentuale

Non calcolabile



//

molto basso



< 0,4

basso



0,4-0,6

lieve



0,7-1,1

moderato



1,2-1,3

alto



1,4-1,8

molto alto



> 1,9

Fumo Passivo

Anche nel fumo che si disperde nell'aria dell'ambiente nel periodo in cui il fumatore non aspira la sigaretta si trovano gli stessi composti contenuti nel fumo aspirato, anzi i valori di nicotina e catrame sono doppi o quadrupli di quelli presenti nel fumo aspirato. Si può quindi affermare che anche il non-fumatore può assumere i componenti del fumo in quantità notevoli.

Costituzione Chimica Del Fumo E Del Tabacco

- La composizione chimica del fumo del tabacco è complessa e variabile e dipende dalla qualità del tabacco, dalle lavorazioni cui è stato sottoposto e dal modo in cui viene fumato.
- I componenti del fumo di tabacco non sono però tutti preesistenti nelle foglie di tabacco, la maggior parte si formano durante la combustione ad elevate temperature(600-800°C).
- E' caratterizzante:
 - la composizione chimica delle foglie del tabacco (selezione dei tabacchi, metodi di coltivazione, disinfettanti utilizzati, processi di cura e di concia...)
 - Condizioni della combustione (temperatura della combustione, forza e durata dell'aspirazione che condizionano l'ossigenazione della combustione e conseguentemente la temperatura della combustione stessa)

Costituzione Chimica Del Fumo E Del Tabacco

- E' caratterizzante:
 - la composizione chimica delle foglie del tabacco (selezione dei tabacchi, metodi di coltivazione, disinfettanti utilizzati, processi di cura e di concia...)
 - Condizioni della combustione (temperatura della combustione, forza e durata dell'aspirazione che condizionano l'ossigenazione della combustione e conseguentemente la temperatura della combustione stessa)

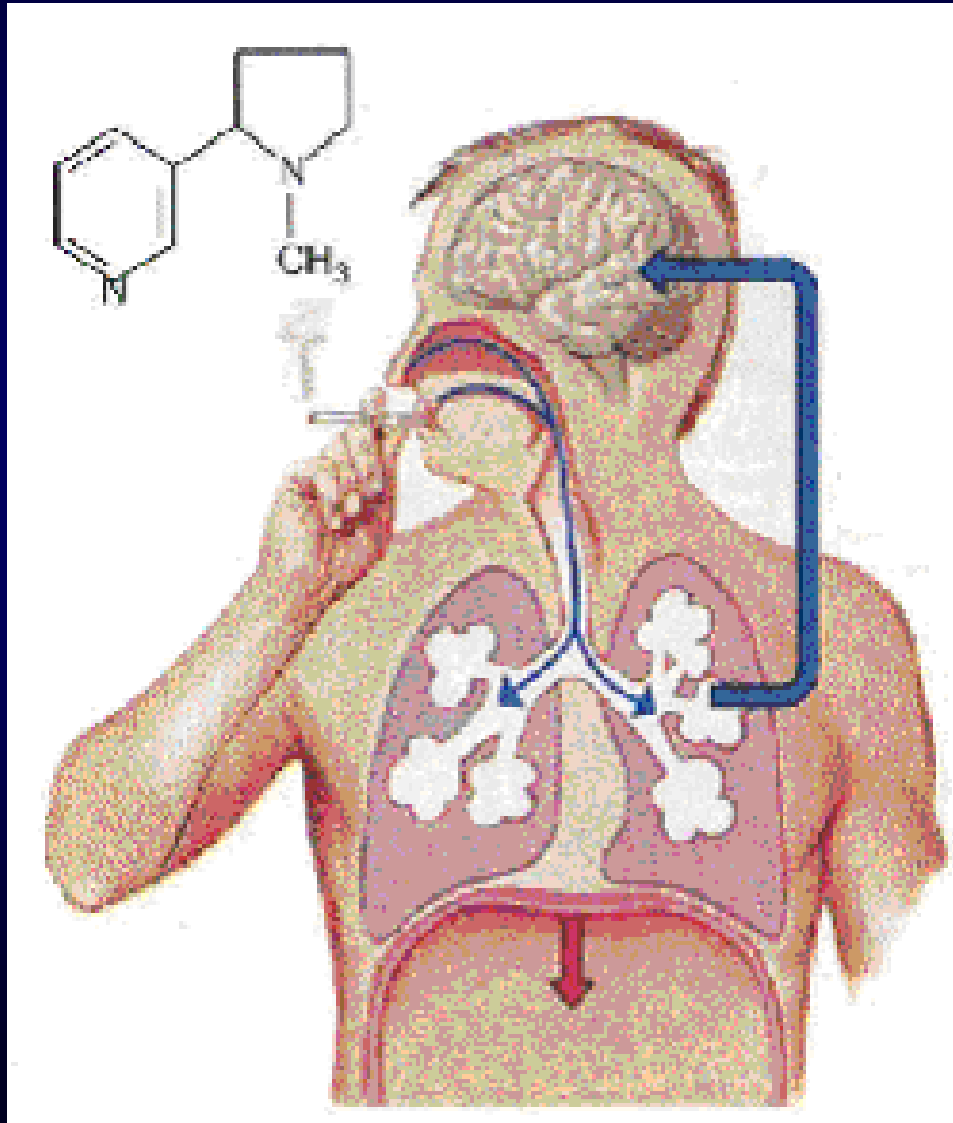
Costituzione Chimica Del Fumo E Del Tabacco

- Ossido di carbonio e Acido cianidrico
- L'HCN è un veleno respiratorio in quanto a forte dosi inibisce la respirazione delle cellule
- CO è un gas che interferisce con il trasporto dell'ossigeno nel sangue e conseguentemente con il suo utilizzo da parte della
- Ossidi di azoto, Aldeidi e Fenoli (contenuti nella carta): responsabili dell'azione irritante del fumo sulle mucose respiratorie (tosse,catarro) e sulle congiuntive (lacrimazione,arrossamento).
- Le aldeidi esercitano un'attività inibitrice della mucosa dell'apparato respiratorio.
- Monossido di azoto è prodotto dalla decomposizione dei nitrati presenti nel tabacco.

Alcaloidi



nicotina



Idrocarburi Aromatici Policiclici → **benzopirene**

(Benzo-a-pirene-7,8-diidrodiole-9,10-ossido)

- E' un prodotto della combustione
- All'interno delle cellule viene attivato dal citocromo P450 in una molecola cancerogena: **BPDE** (benzo-a-pirene-7,8-diole-9,10-epossido)
- il BPDE si lega a centri nucleofili del DNA formando degli addotti
- Questi addotti possono accumularsi in punti critici del nostro genoma, comportando importanti anomalie nelle cellule.

Che Cos'è Il Cancro?

- E' una malattia delle cellule
- La cellula perde i meccanismi di controllo della proliferazione cellulare → conseguenza la progressiva forma di un clone di cellule capaci di espandersi in maniera incontrollata.
- Ciò si verifica per un cattivo funzionamento dei loro meccanismi di auto-controllo

Quali Sono Le Cause?

- L'esposizione a sostanze chimiche presenti nell'ambiente, a radiazioni, a virus sono in grado di determinare mutamenti genetici che possono far sviluppare il cancro o facilitarne lo sviluppo.
- Alcune delle anomalie genetiche che conducono al cancro sono comunque ereditarie

Cause genetiche/squilibri cellulari

- Individuazione geni che stimolano la proliferazione cellulare (oncogeni) ed altri che la impediscono (anti-oncogeni). La rottura dell'equilibrio tra le azioni opposte di questi gruppi di geni, ha per conseguenza lo sviluppo del tumore.

Esempi di famiglie di oncogeni responsabili della crescita di un tumore polmonare sono:

- il K-ras, presente soprattutto negli adenocarcinomi,
- l'erb-B, di più frequente riscontro nei tumori polmonari non a piccole cellule,
- il myc, comune nei tumori a piccole cellule.

Screening utile ??

- Lo screening radiografico annuale nei fumatori a rischio permette la diagnosi di tumore del polmone in stadio precoce ????
- Maggior possibilità di cura
- Riduzione significativa della mortalità
- Chirurgia radicale

Radiografia Del Torace

- Metodica relativamente semplice
- Facilmente applicabile
- Largamente disponibile
- Basso costo
- Accuratezza accettabile (45-50% sensibilità diagnostica)

Tecniche di Imaging

- Rx del torace: non consente nella maggior parte dei casi una diagnosi precoce sia per le npl centrali che periferiche
- TAC: ha potenzialità di identificare neoplasie polmonari da 4 a 6 volte più frequentemente rispetto al radiogramma convenzionale
- Sensibilità della TAC influenzata da numerose variabili: dimensioni e sede delle lesioni

La diagnosi precoce è realizzabile

1. Ottimizzando la tecnica di studio in modo da individuare lesioni di minime dimensioni (<1 cm)
2. Sottoponendo a procedure diagnostiche (Rx e TAC torace) pazienti asintomatici a rischio di malattia

Diagnosi

- 80% dei pazienti giunge alla diagnosi in fase avanzata per il manifestarsi tardivo della sintomatologia
- Riscontro occasionale: il 5% dei pazienti è asintomatico al momento della diagnosi

Sintomatologia

- tosse secca e stizzosa
- sibili bronchiali fissi
- polmonite ostruttiva
- febbre e brividi
- espettorato mucoso o mucopurulento
- emoftoe (7-10% dei casi)
- dolore toracico (localizzazioni periferiche)

Metodiche In Fase Diagnostica

FIBROBRONCOSCOPIA

- Eseguita ambulatorialmente
- Ben tollerata
- Indicata per lesioni centrali e periferiche
- Permette la visione della neoplasia nelle forme endobronchiali
- Permette la sua tipizzazione
- Consente la registrazione dell'esame

Metodiche chirurgiche invasive in fase diagnostica

- **AGOBIOPSIA**
- **TRANSTORACICA SOTTO**
- **GUIDA RADIOLOGICA**
- Eseguita ambulatorialmente.
- Nei casi con fibrobroncoscopia negativa
- Indicata per lesioni centrali e periferiche
- Gravata da % variabile tra il 15-57% di pneumotorace



Videotoracosopia

- La videotoracosopia prevede l'introduzione di un fibrobroncoscopio nel cavo pleurico attraverso una piccola incisione della parete toracica.
- Permette un'accurata visione della superficie pleurica con possibilità di biopsie mirate multiple.
- La videotoracosopia consente di biopsiare le stazioni linfonodali ilari e mediastiniche, attraverso la pleura mediastinica.

Metodiche chirurgiche invasive in fase diagnostica

MEDIASTINOSCOPIA

- Da effettuare in anestesia generale
- Necessita di un breve ricovero
- Permette di accertare la presenza di invasione neoplastica dei linfonodi mediastinici
- Esecuzione complessa

Metodiche chirurgiche invasive in fase diagnostica

MEDIASTINOTOMIA ANTERIORE

- Indicata in pazienti nei quali le tecniche di imaging mostrano linfadenopatie non altrimenti raggiungibili con la mediastinoscopia
- In caso di impossibilità all'accesso videotoracoscopico
- Richiede un breve ricovero

Sintomi E Segni

E' stato calcolato che :

- il 28% presenta dei sintomicorrelati al tumore primitivo
- il 32% manifesta sintomi legati alla malattia metastatica
- il 34% manifesta dei sintomi di tipo sistemico, non specifici, che possono insospettire per l'esistenza di una neoplasia
- I sintomi e i segni del CP sono numerosissimi.

Segni clinici più importanti con la loro relativa frequenza %

- Tosse 8-61
 - Dispnea 7-40
 - Dolore toracico 20-33
 - Emoftoe 6-31
 - Anoressia/cachessia 55-88
 - Raucedine 3-13
 - Disfagia 1-5
 - Dolore osseo 6-13
 - Ippocratismo digitale 0-20
 - Linfonodi sovraclaveari 26-42
 - Versamento pleurico 12-33
 - Epatomegalia 3-20
 - Disturbi neurologici 4-21
- (range molto ampio in rapporto alla diversa incidenza per tipo cellulare)

La Presentazione Precoce

INTERESSAMENTO BRONCHIALE

- Tosse secca e stizzosa
- Sibili bronchiali fissi
- Polmonite ostruttiva febbre brividi espettorato muco-purulento
- Emoftoe

La Presentazione Tardiva

La presentazione clinica tardiva indica, di solito, una lesione che si estende oltre i limiti della resecabilità e della radicalità chirurgica. In dipendenza dal grado e dal tipo di diffusione della neoplasia il paziente può presentare una combinazione di segni e sintomi

La Presentazione Tardiva

- segni e sintomi da diffusione extra-polmonare
- Intratoracica
- sintomi conseguenti a sindromi paraneoplastiche
- sintomi sistemici non specifici

Sintomi legati alla crescita endobronchiale

TOSSE

- La tosse produttiva o secca, costituisce il più comune sintomo associato al tumore del polmone.
- presente nella maggior parte dei soggetti bronchitici cronici, dei fumatori o dei
- lavoratori esposti ad agenti irritanti.
- Andrebbero rilevate le modificazioni riguardanti l'intensità, la durata, e le caratteristiche dell'espettorato.
- La tosse può essere causata da un piccolo tumore che cresce in un bronco principale o dall'ulcerazione della mucosa bronchiale erosa dalla neoplasia,

Sintomi legati alla crescita endobronchiale

EMOTTISI

- cospicua quantità di sangue dalla bocca
- è conseguenza della rottura od
- erosione dei vasi venosi bronchiali
- piccole tracce ematiche nell'espettorato si parla di emoftoe → sottovalutata o erroneamente attribuita ad innocue ectasie vascolari della mucosa del distretto naso-faringo-laringeo

Sintomi legati alla crescita endobronchiale

FEBBRE

- come conseguenza di una polmonite ostruttiva
- + tosse produttiva, emoftoe e toracodinia
- secondaria alla formazione di un ascesso da infezione post-ostruttiva
- polmonite recidivante

Sintomi legati alla crescita endobronchiale

DISPNEA

- Comune nelle patologie respiratorie
- riduzione dell'efficienza negli scambi respiratori percepita dal paziente come difficoltà del respiro, fame d'aria
- Nel caso del tumore polmonare, la dispnea è causata dall'ostruzione
- di un bronco principale o della trachea, da un versamento pleurico,
- da un interessamento esteso della superficie di scambio polmonare.

Sintomi legati alla crescita endobronchiale

- **DOLORE TORACICO**

Non dipende mai dall'interessamento polmonare, perché il polmone non ha terminazioni nervose.

- **SEGNI**

localizzato o diffuso (emitorace) , varia con la postura, intensificarsi con gli atti respiratori

- **CAUSE**

pleurite neoplastica o infettiva, interessamento osseo o nervoso radicolare

Sintomi legati alla crescita endobronchiale

- **DISFAGIA**

segno di malattia avanzata

compressione dei linfonodi mediastinici sul 1/3 inferiore dell'esofago

dolore alla deglutizione dei cibi solidi e **successivamente anche dei liquidi**

- **DISFONIA**

paralisi non ricorrente

paralisi corda vocale

singhiozzo persistente se interessamento del nervo frenico

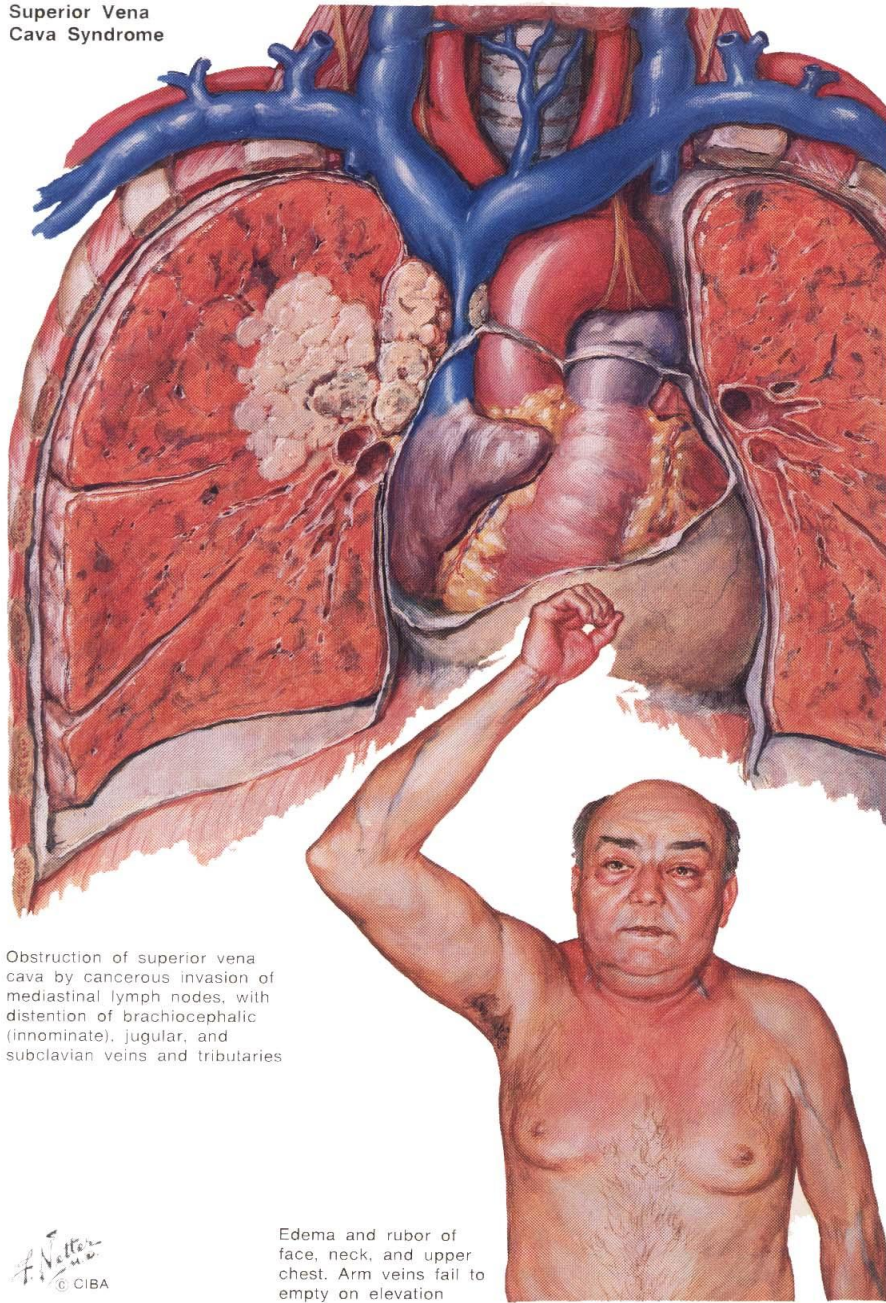
Sintomi legati alla crescita endotoracica

SINDROME DELLA VENA CAVA SUPERIORE

- compressione della vena cava superiore e vena anonima secondaria a processi espansivi del mediastino anteriore e medio
- indice di stato di malattia avanzato
- edema di collo, palpebre, torace ed arti superiori: "edema a mantellina"
- facile sudorazione, capogiri, cefalea sonnolenza

RICHIEDE TERAPIA D'URGENZA

Superior Vena
Cava Syndrome

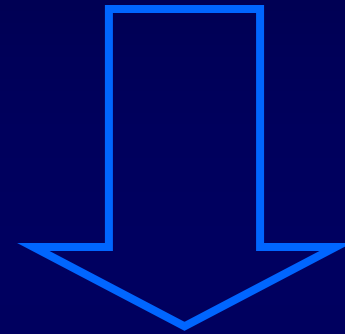


Obstruction of superior vena cava by cancerous invasion of mediastinal lymph nodes, with distention of brachiocephalic (innominate), jugular, and subclavian veins and tributaries

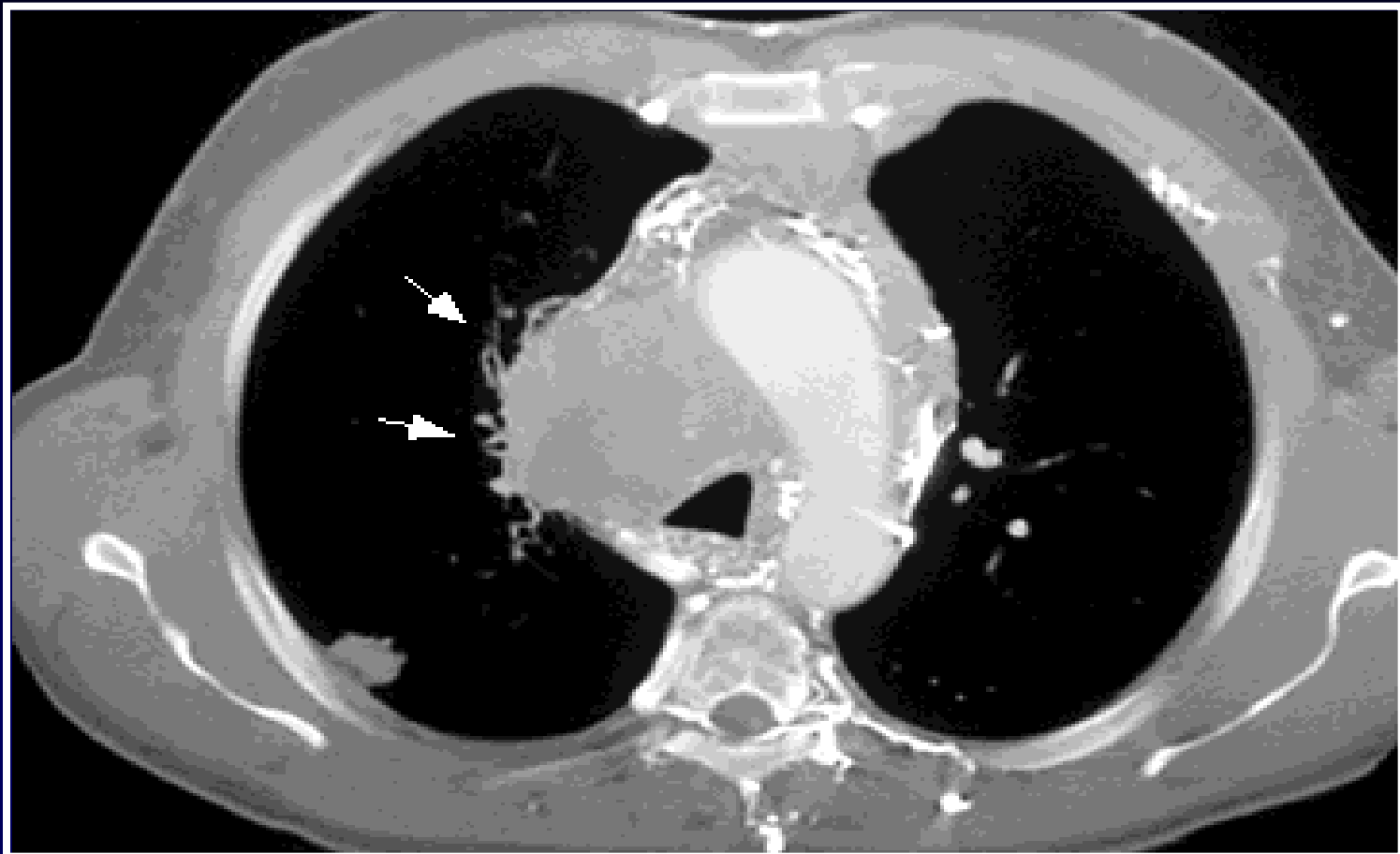
Edema and rubor of face, neck, and upper chest. Arm veins fail to empty on elevation

F. Netter
© CIBA

Sindrome della vena cava superiore da tumore polmonare

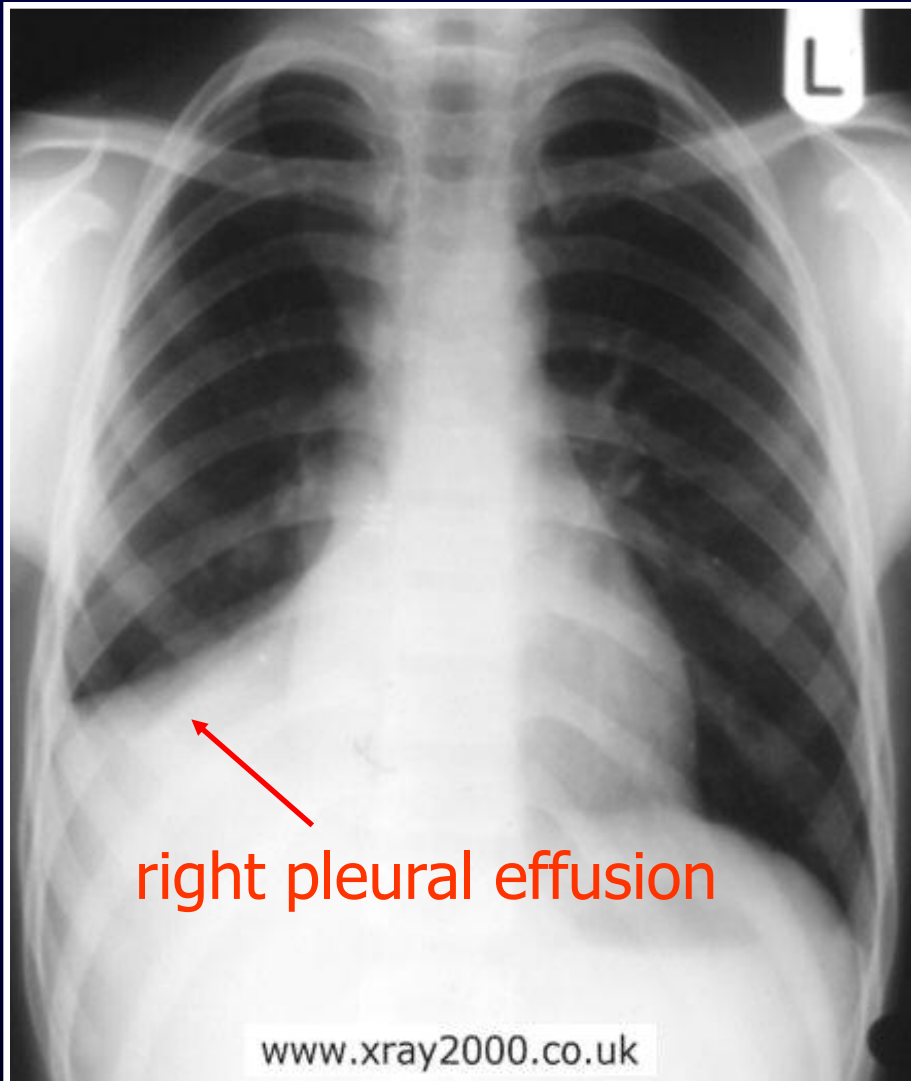


Compressione estrinseca da tumore polmonare e/o da tumefazione linfonodale e/o da infiltrazione diretta della vena cava



Superior vena cava syndrome from small cell lung carcinoma A peripheral nodule is visible in the posterior segment of the right upper lobe with adjacent large right paratracheal lymph nodes (white arrows) completely occluding the superior vena cava. Collateral vessels drain the contrast enhanced venous blood towards the inferior vena cava. The internal mammary veins, the left superior intercostal vein, the lateral thoracic vein and the paravertebral veins are clearly visible. Courtesy of Paul Stark, MD.

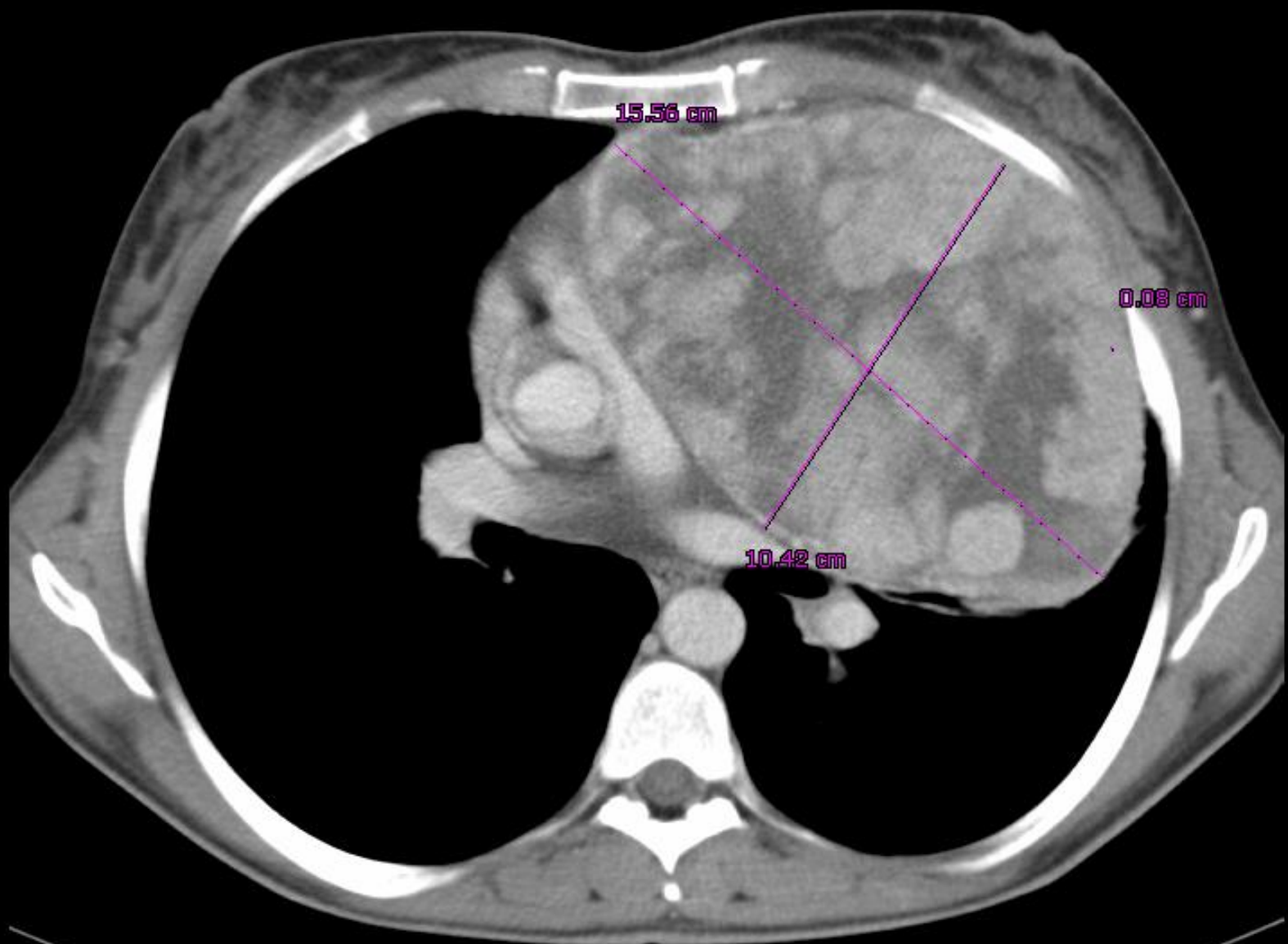
Diagnosi: Rx torace



La maggior parte dei pazienti si presenta all'esordio, con una RX del torace patologica

I reperti più comuni sono:

- Ingrandimento mediastinico
- Versamento pleurico

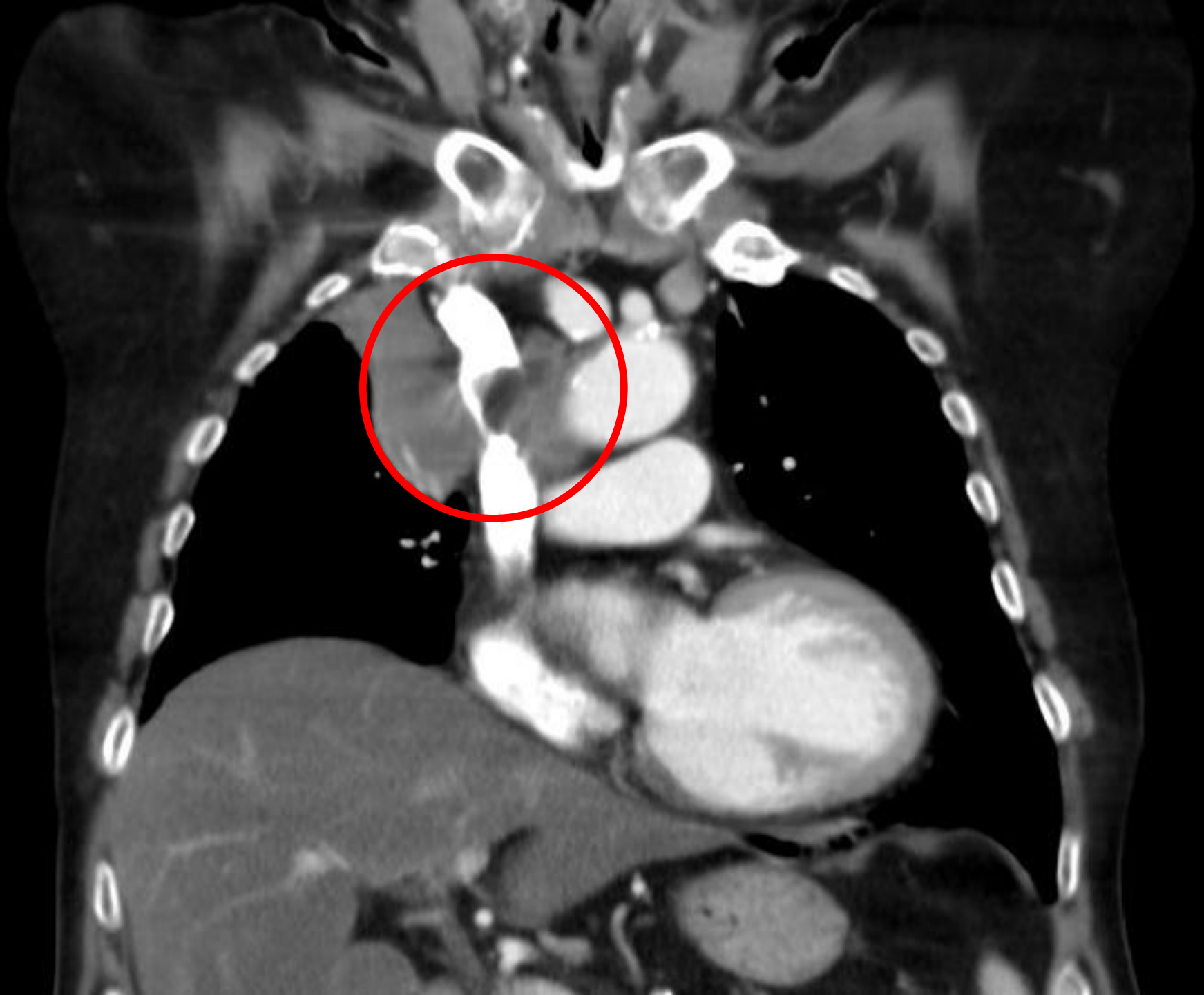


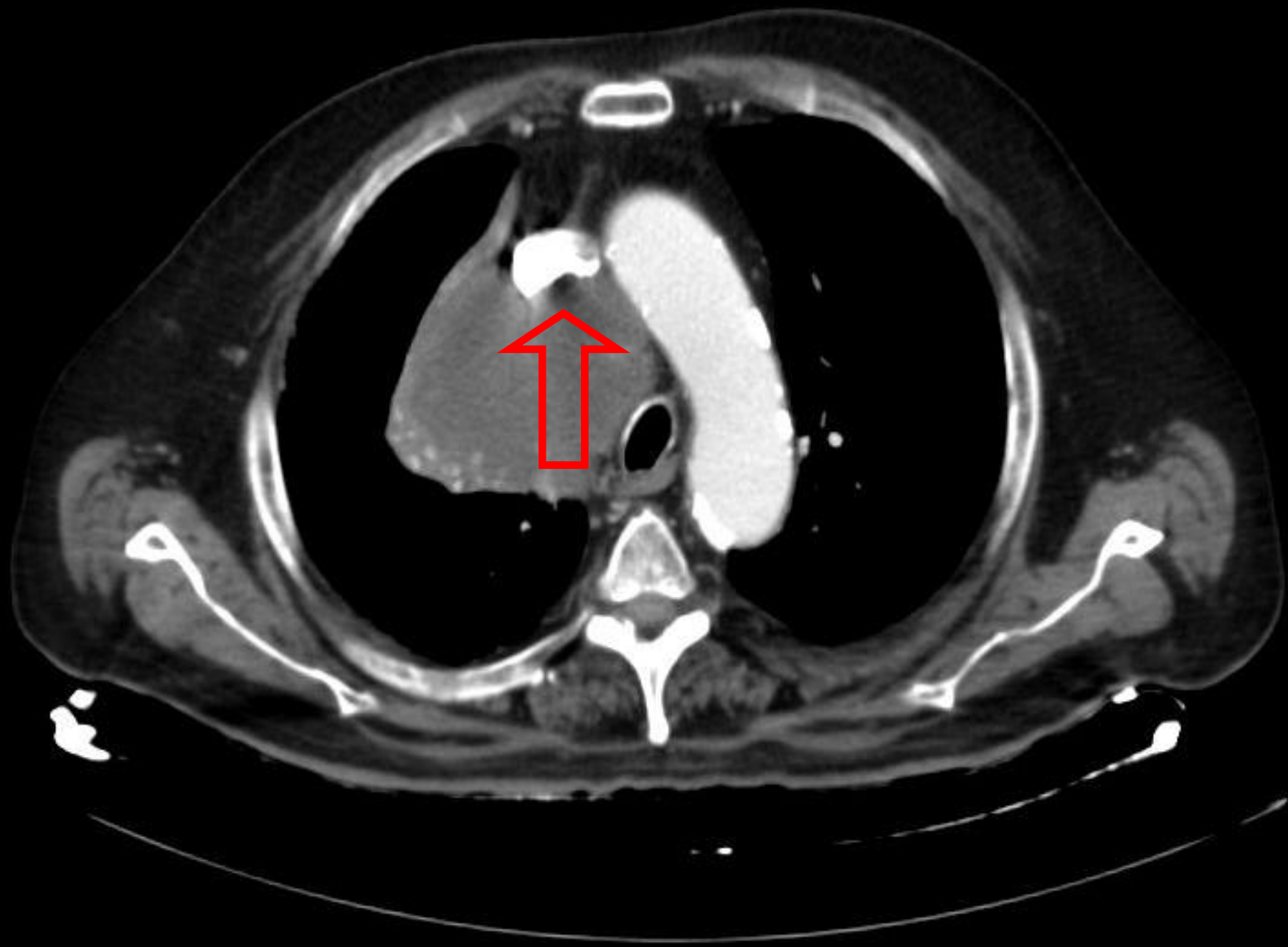
15.56 cm

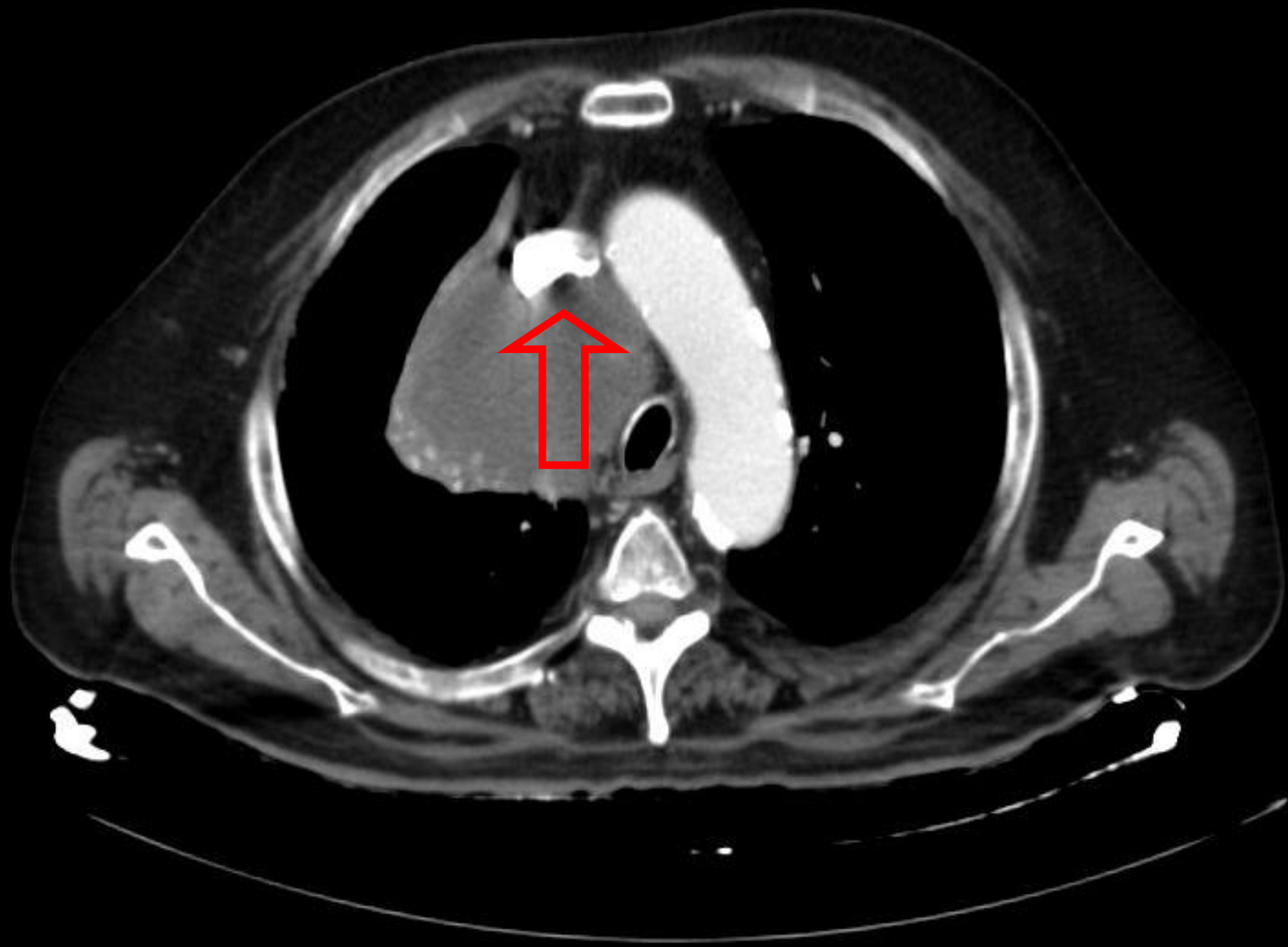
0.08 cm

10.42 cm









Sintomi legati alla crescita endotoracica

TIRAGE o “stridore tracheale”

- segno di malattia avanzata
- compressione pars membranacea trachea
- dispnea + allungamento delle fasi respiratorie
- può esserci rientro del giugulo, fosse sopraclaveari e spazi intercostali “rumore sibilante”

Sintomi legati alla crescita endotoracica

- forte significato prognostico negativo: stadio avanzato di malattia
- possono precedere qualunque altro segno clinico legato al tumore primitivo
- possibili metastasi ovunque, ma in % maggiore a livello polmonare
- per la quale si ha sintomatologia simile a quella del tumore primitivo

Sintomi legati alla fase della metastatizzazione

RENALI, SURRENALI, E RETROPERITONEALI

- di solito queste non danno segno di sè ma sono piuttosto un reperto
- inaspettato degli accertamenti di stadiazione, causando fenomeni compressivi solo nel prosieguo della malattia.

EPATICHE

dispepsia, astenia, nausea, dolori addominali in ipocondrio destro → coma epatico

Sintomi legati alla fase della metastatizzazione

OSSEE

- dolore localizzato
- impotenza funzionale

CEREBRALI

- cefalea
- disturbi del visus e dell'udito
- paresi e paralisi
- vomito incoercibile
- stati confusionali
- cambiamenti caratteriali

Sintomi legati alla fase della metastatizzazione

I segni sistemici, non direttamente correlati allo sviluppo della neoplasia, ma in qualche modo secondari ad essa:

ANORESSIA

- diminuzione o assenza di appetito calo ponderale
- può precedere di mesi l'esordio clinico della neoplasia
- fattore prognostico negativo

Segni sistemici

Non direttamente correlati allo sviluppo della neoplasia, ma in qualche modo secondari ad essa sono:

- **ASTENIA**

debolezza muscolare e facile affaticabilità

- **IPPOCRATISMO DIGITALE**

presente nel 20-30% dei casi

non è un segno specifico di neoplasia polmonare

può associarsi ad altre malattie croniche polmonari, affezioni gastro-intestinali (cirrosi biliare primitiva, colite ulcerosa, malattia di Crohn), cardiache (endocardite, cardiomiopatia congenita cianogena)

particolare incurvamento delle unghia delle dita e per un aumento di volume della falangedistale delle dita secondario a iperplasia connettivale (dita a mazza di tamburo)

Diagnosi E Staging

ALTRE SINDROMI PARANEOPLASTICHE

- assai rare (5%)
- sindromi extrapolmonari o sistemiche connesse allo sviluppo tumorale
- reversibili in caso di eradicazione tumorale
- insorgenza è spesso da collegare alla produzione da parte delle cellule tumorali di sostanze con attività ormonale o simile
- possono essere di tipo endocrino, neurologico, cutaneo, ematologico, coagulativo, collagenopatico.

Diagnosi Patologica

Approccio di tipo sequenziale prevede:

- Anamnesi ed Esame obiettivo
- Rx Torace 2p
- Confronto con eventuali radiogrammi precedentemente effettuati

- Pochi semplici esami di laboratorio e dei marcatori tumorali (NSE:enolasi neurospecifica; CEA:Ag Carcinoembrionario)
- Esecuzione della fibrobroncoscopia per la definizione della natura della lesione
- Esecuzione di esami di imaging - eventualmente completati con opportuni esami bioptici - per valutare l'estensione di malattia
- Collateralmente occorre verificare l'operabilità in rapporto ad altre condizioni mediche quali la funzionalità respiratoria, cardiovascolare e metabolica

Diagnosi Patologica

- La diagnosi patologica di tumore del polmone può essere sia citologica che istologica
- La certezza della diagnosi dipende dalla quantità di cellule maligne non necrotiche presenti nel campione bioptico
- Alcune biopsie broncoscopiche sono danneggiate dalle pinze bioptiche, così che la distinzione fra CPPC e CPNPC è resa talvolta difficoltosa

Diagnosi Citologica

- Espettorato + Resa maggiore su più campioni e su espettorato indotto
- Lavaggio bronchiale
- Spazzolamento bronchiale
- Lavaggio bronchiolo-alveolare: Proposto per le lesioni non visibili endoscopicamente.
- Aspirato transbronchiale
- Aspirato transtoracico : utilizzato per lesioni endoscopicamente non biopsiabili

Diagnosi Istologica

Biopsie bronchiali, transbronchiali,
transtoraciche, toracoscopiche,
a torace aperto

biopsie di eventuali sedi metastatiche
linfonodali: mediastinoscopia

Mediastinotomia sovraclaveari e
scalenici biopsie ossee, surrenaliche,
epatiche



Diagnosi Patologica

La diagnosi patologica presenta difficoltà diverse a seconda della collocazione centrale o periferica del tumore primario:

- Lesioni periferiche: dipende dal diametro della lesione
→ agoaspirazione transtoracica sotto guida radiologica
- In assenza di una specifica diagnosi di patologia benigna, occorre obbligatoriamente giungere a una diagnosi ricorrendo, se necessario, a uno dei procedimenti bioptici di natura chirurgica

Confronto fra i diametri nucleari e cellulari quale parametro di classificazione istologica

	Carcinoma a piccole cellule	Carcinoma spinocellulare	Adenocarcinoma
Nucleo (μ)	5.1 +/- 0.89.	2 +/- 1.4	8.51 +/- 1.3 (max 12.7)
Cellula (μ)	6.6 +/- 1.2	13.7 +/- 2.4	13.2 +/- 1.3 (max 35.4)

Caratteristiche morfologiche differenziali per la diagnosi istologica

Carcinoma a larghe cellule	Carcinoma a piccole cellule	Carcinoma spinocellulare	Adenocarcinoma
		Ponti intercellulari	Possibili formazioni ghiandolari acinose o aspetti papillari
		Formazione di perle cornee	Presenza di vacuoli mucosi intracitoplasmatici
Esclusione degli elementi caratterizzanti le altre forme istologiche	Piccole cellule linfocito-simili o fusate	Cheratinizzazione cellulare	Possibile crescita intorno ai setti alveolari (bronchiolo-alveolare)

In aggiunta alla tipizzazione istologica, il grado di differenziazione tissutale o citologica consente di effettuare il cosiddetto grading istopatologico del tumore. Tale grading viene indicato mediante i simboli G1-G3 (grado di differenziazione G1=alta, G2=media, G3=bassa e GX=indefinibile).

Diagnosi di estensione di malattia (STAGING)

Molti degli accertamenti messi in atto per ottenere un diagnosi istologica, danno importanti informazioni circa il grado di diffusione di malattia.

The trachea
(windpipe)
carries air
from your throat
to your lungs.

The bronchial tubes
branch off from the
trachea, carrying air to
each lung and to each
lobe within each lung.

Lobes are distinct
sections of the
lungs.

The chest wall is
made up of ribs
and muscles.

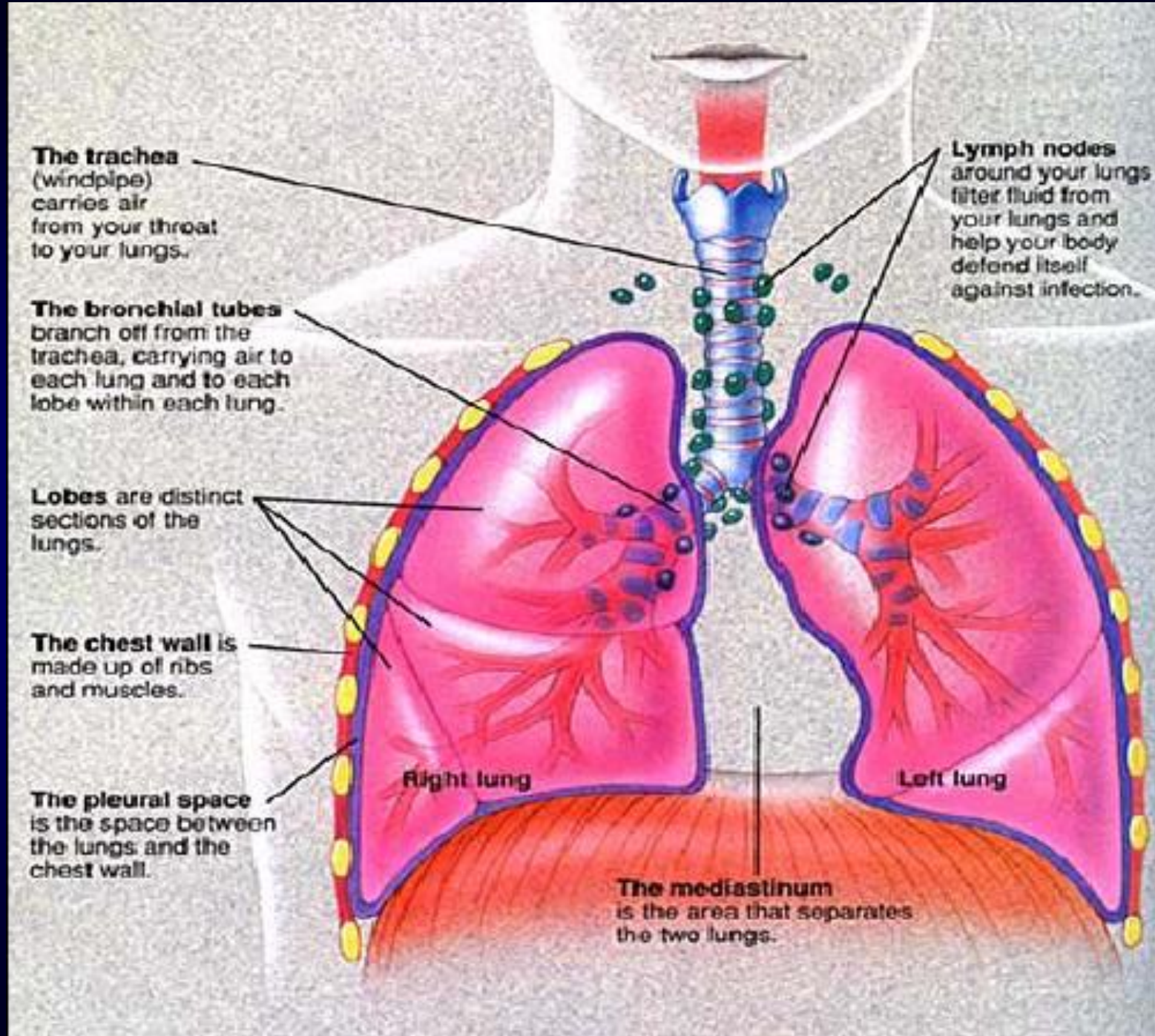
The pleural space
is the space between
the lungs and the
chest wall.

Lymph nodes
around your lungs
filter fluid from
your lungs and
help your body
defend itself
against infection.

Right lung

Left lung

The mediastinum
is the area that separates
the two lungs.



Parametri clinici che suggeriscono di intensificare la ricerca di metastasi a distanza

EST DI LABORATORIO

Ht <40 negli uomini

Ht <35 nelle donne

Elevata fosfatasi alcalina

e/o transaminasi

Calcemia elevata

SINTOMI

- Calo ponderale
- Dolore osseo localizzato
- Cefalea
- Lipotimie
- Tremori
- Debolezza muscolare agli arti
- Recenti cambiamenti dello stato mentale

SEGNI RISCONTRATI ALL'ESAME OBIETTIVO

- Linfadenomegalie
- Tumefazioni ossee
- Epatomegalia
- Papilledema
- Masse dei tessuti molli

Esami Di Laboratorio

ESAME di ROUTINE

- **Emocromo completo**
- **Elettroliti**
- **Calcio**
- **Fosfatasi alcalina**
- **Transaminasi e bilirubinemia**
- **Creatinina**

COMMENTO

- Anche in vista di una possibile chemioterapia**
- Per escludere una sindrome di inappropriata secrezione di ormone antidiuretico**
- Metastasi scheletriche?
Sindrome paraneoplastica?**
- Metastasi scheletriche?
Metastasi epatiche?**
- Si elevano tardivamente incaso di metastasi epatiche**
- Anche in vista di una possibile chemioterapia**

Markers Tumoriali

MARKERS

- **Antigene carcinoembrionario (CEA)**
- **Antigeni citocheratinici (TPA, TPS)**
istologico.
correlati con lo stadio
prognosi e la risposta al
- **Enolasi neurospecifica (NSE)**
alla CT

COMMENTO

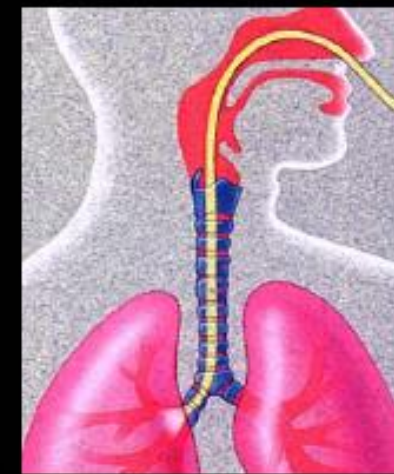
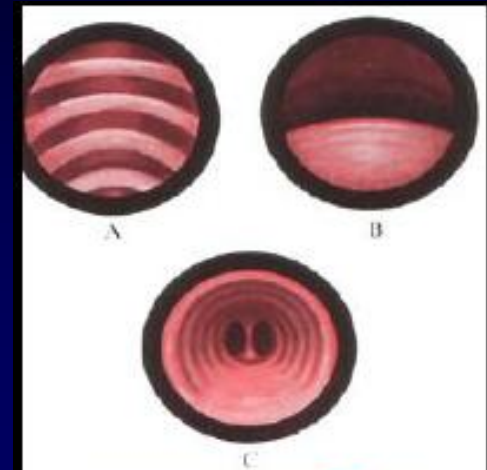
Marker storico. Aumenta soprattutto negli adenocarcinomi, raramente nei CPPC. Modicamente correlato con l'estensione di malattia e La prognosi

Molto simili fra loro. Non sono specifici per alcun tipo Sono fortemente di malattia, la trattamento

E' molto utile nel CPPC, soprattutto nel monitoraggio della risposta

Broncoscopia

- La possibilità di aspirare le secrezioni bronchiali (BAL) e di eseguire ripetuti pazzolamenti (brushing) sui bronchi che presentano alterazioni della mucosa (diagnosi citologica)
- Nei casi di lesioni che crescono all'interno del bronco,
- è possibile eseguire biopsie di piccole porzioni di mucosa (diagnosi istologica).
- tecniche con una sensibilità del fino al 79%



Segni Endoscopici Di Neoplasia

ASPETTO ENDOSCOPICO

- **Vegetazioni neoplastiche**

COMMENTO

Massima resa diagnostica delle biopsie

- **Necrosi**

Rara - Si riconosce come aree bianco-grigiastre

- **Infiltrazione**

Si manifesta con edema, turgore, disepitelizzazione e fragilità della mucosa
Massima resa

- **Compressioni bronchiali estrinseche**

- **La più importante applicazione della agobiopsia transbronchiale è l'aspirazione di linfonodi mediastinici, perché un positività di questo esame evita accertamenti di staging più cruenti**

Agobiopsia Transtoracica

- Biopsia intraparenchimale effettuata con ago sottile, attraverso la parete toracica, previa anestesia locale e sotto guida TC
- Si esegue tutte le volte che non è possibile giungere ad una diagnosi cito-istologica per assenza di lesioni endobronchiali alla fibrobroncoscopia
- Si esegue nelle lesioni polmonari periferiche con diametro inferiore ai 2-3 cm
- Gravata da una % di pneumotoraci iatrogeni variabile tra il 15 e il 57%, ma solo il 4-5% dei pazienti necessita del posizionamento di un drenaggio toracico

Ideotoracosopia

- Prevede l'introduzione di un fibrobroncoscopio nel cavo pleurico attraverso una piccola incisione della parete toracica:
- Permette la visione della superficie pleurica con possibilità di biopsie mirate multiple
- Consente di biopsiare le stazioni linfonodali ilari e mediastiniche attraverso la pleura mediastinica

Esami Di Funzionalità Respiratoria

- La SPIROMETRIA determinazione dei volumi polmonari
- L'EMOGASANALISI
- rileva la concentrazione dell'ossigeno e dell'anidride carbonica nel sangue arterioso
- Sono parametri indispensabili per la valutazione prechirurgica in quanto un'alterazione degli stessi può controindicare l'intervento anche a fronte di un'operabilità anatomica

Tomografia Computerizzata

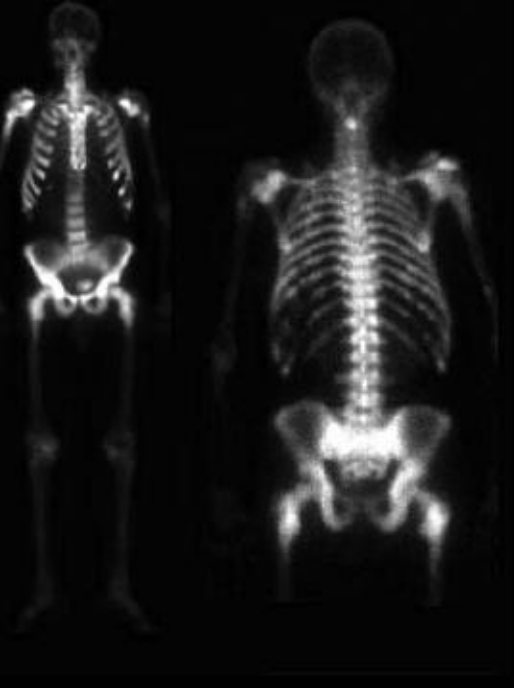
Offre la possibilità di studiare su diversi piani le strutture anatomiche

- riveste importanza primaria anche nella stadiazione extra-toracica della malattia
- Studio strutture anatomiche a livello addominale superiore
- Fegato
- Pancreas,
- Surreni e dei Reni
- Linfonodi retroperitoneali
- Cranio e dell'encefalo

Risonanza Magnetica Nucleare

- Utilizzata per la ricerca di metastasi midollari della colonna vertebrale e per la identificazione di lesioni molto piccole a livello dell'encefalo, sospette per localizzazioni secondarie
- In ambito toracico, la RMN è lievemente migliore della TC nella valutazione del mediastino e della parete toracica
- E' particolarmente utile e raccomandata nei tumori di Pancoast (o del solco superiore): lo studio su più piani permette un'accurata valutazione dell'interessamento tumorale di plesso brachiale, canale midollare, parete toracica

Scintigrafia Scheletrica



La scintigrafia scheletrica utilizza un tracciante radioattivo (il ^{99}Tc Tecnezio):

- Ha una maggiore sensibilità della radiografia standard
- Può anticipare di 4-6 mesi l'individuazione delle metastasi
- Ha una bassa specificità, buona solo quando vi sono multipli "uptakes" compatibili con la diagnosi di metastatizzazione diffusa e vengono escluse
 - anamnesticamente e radiologicamente altre patologie ossee, anche di natura benigna
 - Un "uptake" isolato può richiedere ulteriori e più specifici accertamenti (come una TC mirata, un RMN e persino una biopsia ossea mirata)

La scintigrafia scheletrica è per i pazienti candidati all'intervento chirurgico o in presenza di uno o più di indici di metastatizzazione

Prognosi a 5 Anni

- Nulla nei casi non operabili 10-30% nei casi suscettibili di exeresi chirurgica
- FATTORI PROGNOSTICI
- Età (prognosi peggiore nei giovani e negli anziani)
- Condizioni generali
- Calo ponderale
- Grado di resistenza dell'organismo alla progressione neoplastica
- Stadio della malattia
- Tipologia del trattamento

Terapie

Terapie

- Dipende dal tipo di tumore: small-cell o non-small cell
- Dipende dalla stadiazione del cancro
- Terapie:
 - chiurgiche
 - radioterapia
 - chemioterapia

Terapia

MICROCITOMA

- chemioterapia (8-14 mesi)

Non-small cell

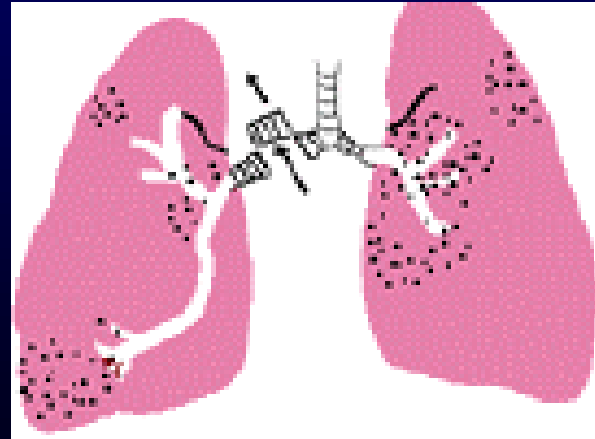
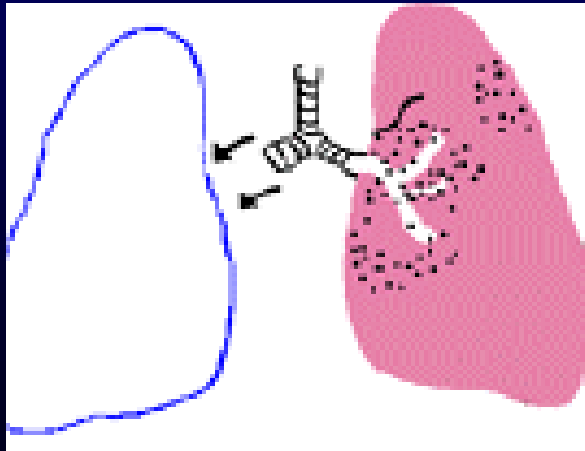
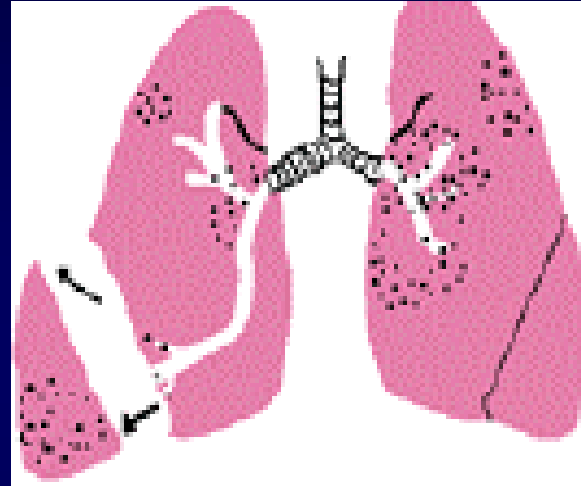
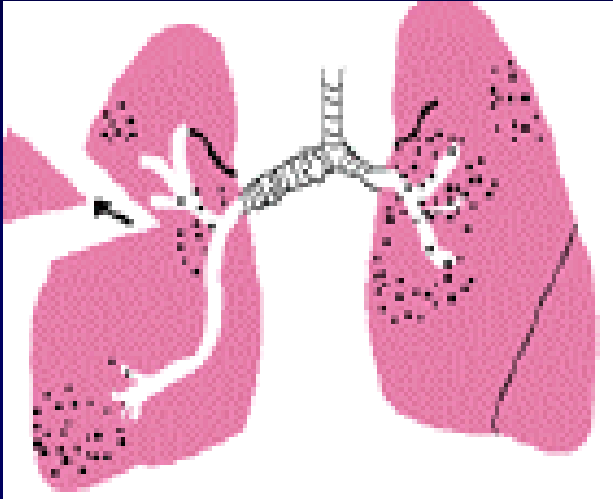
- STADIO I-II : chirurgia
- STADIO II-III A : chirurgia + terapia medica neo ed adiuvante
- STADIO III B-IV : RT e CT (preferibile integrato)
- STADIO IV : CT o RT +terapia analgesica e di supporto

Terapia Chirurgica

TERAPIA CHIRURGICA

- - nodulectomia
- - segmentectomia atipica
- - segmentectomia tipica
- - lobectomia o bilobectomia
- - pneumonectomia

Terapia Chirurgica



Chemioterapia

- Studi randomizzati che hanno valutato la chemioterapia contro il miglior supporto hanno indicato che la chemioterapia riduce i sintomi cancro-relativi e non compromette la qualità di vita

Terapia sistemica del tumore al polmone

- La terapia sistemica indica una cura attraverso la quale si tenta di uccidere le cellule tumorali bloccandone la crescita.
- Chemioterapia attraverso piccole molecole inibitrici e inibitori dell'angiogenesi
- Terapia sistemica di alcuni tipi di cancro con cure ormonali
- Anticorpi monoclonali (cetuximab o Erbitux)

Terapia adiuvante

- Radioterapia per uccidere cellule tumorali microscopiche presenti nel corpo e per prevenire metastasi.
- Utilizzata in non-small cell e include cicli alterni con cisplatino

Trattamento neoadiuvante

- Primo trattamento dato al paziente
- Usato anche per lo stadio III di non-small cell lung cancer
- In aggiunta alla radioterapia in pazienti allo stadio III

Trattamento della malattia avanzata

- Per tumori che sono stati per lungo periodo in remissione
- Prolunga il tempo di sopravvivenza
- Allo stadio III viene effettuata chemioterapia e radioterapia (contemporaneamente o una in seguito all'altra)
- In stadio IV viene ridotta la remissione, viene allungato il tempo di sopravvivenza del paziente in modo che possa ricevere la chemioterapia

Trattamento nella malattia avanzata

- In tumore al polmone del tipo non-small cell la chemioterapia è effettuata con farmaci a base di platino cisplatino o carboplatino.
- Secondariamente vengono somministrati paclitaxel [Taxol], docetaxel [Taxotere], gemcitabine [Gemzar], o vinorelbine [Navelbine]).
- Dopo questa prima linea di chemioterapia sono stati approvati questi farmaci di seconda linea (pemetrexed [Alimta], docetaxel [Taxotere]).

Trattamento small cell lung cancer

- Chemioterapia con tasso di remissione molto alto e rapida risposta ai chemioterapici.
- cisplatino/etoposide o carboplatino/etoposide.
- Cisplatino/irinotecan hanno un regime alteranativo.
- Radioterapia in tumori confinati al petto

Terapie mirate ai Target molecolari

- **Radioterapia** con ***gefitinib*** (Iressa), ora soppiantata da erlotinib (Tarceva) → inibiscono il fattore di crescita epidermico, in particolare si legano al recettore delle tirosina chinasi.
- Cetuxmab (Erbix) è un anticorpo monoclonale
- Tarceva è approvato come farmaco per terapia di seconda linea → risposta bassa, ha effetti collaterali

Angiogenesi per inibire il cancro al tumore

- VEGF (Vascular Endothelial Growth Factor) inibitore della crescita di vasi sanguigni
- [Avastin] nella cura del non-small cell lung cancer, insieme a carboplatin/paclitaxel
- Alcuni trial clinici stanno testano il ruolo di bevacizumab nella cura del cancro al tumore

- La maggior parte dei pazienti con NSCLC ha una malattia avanzata alla diagnosi ed è quindi candidata potenziale per la terapia sistemica.
- Studi di metanalisi hanno dimostrato in modo statisticamente significativo che la chemioterapia offre un miglioramento rispetto alle terapie di supporto soltanto con una riduzione di mortalità $HR=0.73$
- Miglioramento 10% qualità di vita

- Trial randomizzati per tumori ai polmoni hanno dimostrato che la terapia di carboplatino+paclitaxel e cisplatino+paclitaxel non è equivalente.
- Risposta cisplatino= 30%
- Risposta carboplatino= 24%

- il trattamento contenente platino migliora la sopravvivenza a 5 anni rispetto alla sola osservazione del 5-10%
- In questi pazienti l'associazione tra chemioterapia adiuvante e radioterapia post-operatoria non dovrebbe essere usata a causa dell'aumento di tossicità e della mortalità in corso di trattamento (meta-analisi PORT 2005).

Trattamento chemioterapico

Sulla base degli studi randomizzati disponibili le combinazioni per le quali esistono prove più forti sono:

- - Cisplatino + vinorelbina
- - Carboplatino + paclitaxel
- Non ci sono prove dirette che altre combinazioni o schemi di somministrazione diversi siano ugualmente efficaci in fase adiuvante.
- aumento di sopravvivenza a 5 anni del 5-10%

Sintesi degli studi randomizzati (dal 2000) sull'efficacia della chemioterapia adiuvante contenente platino nel NSCLC operato con intento radicale

Autore (rivista, anno)	Caratteristiche dei pazienti	Endpoint primario Endpoint secondari	a) T. sperimentale b) controllo	Sopravvivenza a 5 anni N. eventi/N. non eventi (%) HR (IC 95%)	DFS a 5 anni N. eventi/N. non eventi (%) HR (IC 95%)	Tossicità (grado III-IV)
Keller SM New Engl J Med 2000; 343: 1217-1222	Paz. randomizzati: 488 stadio II: 41.5%, IIIA: 58.5% età mediana: 60.5 anni lobectomia: 65% pneumonectomia: 32% follow up mediano: 44 mesi 121 centri, USA	Endpoint primario: sopravvivenza globale Endpoint secondari: sopravvivenza libera da malattia, tossicità	a) RT + Cisplatino e Etoposide b) RT	a) ?/246 b) ?/242 HR = 1.08 (IC95% 0.85-1.35)	n.r.	Leucopenia: 79% granulocitopenia: 74% trombocitopenia: 18% anemia: 14% nausea: 20% vomito: 15% sepsi: 4% polmonite: 3% esofagite: 17% morti tossiche: n = 4
Mineo TC Eur J Cardio-Thorac Surg 2001; 20: 378-384	Paz. randomizzati: 66 stadio IB: 100% età mediana: 64 anni follow up mediano: n.r. monocentrico, Italia	Endpoint primario: sopravvivenza libera da malattia Endpoint secondari: sopravvivenza globale tossicità	a) Cisplatino e Etoposide b) osservazione	a) 14/33 (63%) b) 21/33 (45%) HR = 0.62 (IC95% 0.28-1.35)	a) 16/33 (59%) b) 23/33 (30%) HR = n.r.	Nausea/vomito: 21%
Scagliotti GV J Natl Cancer Inst 2003; 95: 1453-1461	Paz. randomizzati: 1.209 stadio I: 39%, II: 32.6%, III: 28.4% età mediana: 61 anni pneumonectomia: 25% radioterapia: 43% follow up mediano: 64 mesi 66 centri italiani, 5 centri europei	Endpoint primario: sopravvivenza globale Endpoint secondari: sopravvivenza libera da malattia, tossicità	a) Mitomicina e Cisplatino e Vindesina +/- RT b) osservazione +/- RT	a) 279/548 (50.9%) b) 289/540 (53.5%) HR = 0.96 (IC95% 0.81-1.13) Stadio: I HR = 0.97 (IC95% 0.71-1.33) II HR = 0.80 (IC95% 0.60-1.06) III HR = 1.06 (IC95% 0.82-1.38)	a) 310/548 (56.6%) b) 331/540 (61.3%) HR = 0.89 (IC95% 0.76-1.03) Stadio: I HR = 0.89 (IC95% 0.66-1.19) II HR = 0.78 (IC95% 0.60-1.03) III HR = 0.94 (IC95% 0.73-1.21)	RT-: Neutropenia: 28% trombocitopenia: 5% anemia: 2% nausea/vomito: 17% neurotossicità: 3% morti tossiche: n = 3 RT+: tossicità ematologica: 2% esofagite (II-III) 16% polmonite acuta: 6% insufficienza respiratoria: 1 pz scompenso cardiaco acuto: 1 pz Regime CT completato nel 69% dei casi
Waller D Eur J Cardio-Thorac Surg 2004; 26: 173-182 "BLT"	Paz. randomizzati: 381 stadio I: 27%, II: 38%, IIIA: 26%, IIIB, IV: 8% età mediana: 61 anni Resezioni incomplete: 15.5% RT: 14% follow up mediano: 35 mesi 56 centri, maggior parte in UK	Endpoint primario: sopravvivenza globale	a) MIC o MVP o CV o NP +/- RT b) osservazione +/- RT	OS a 2 anni a) 99/192 (58%) b) 99/189 (60%) HR = 1.02 (IC95% 0.77-1.35)	n.r.	Tossicità ematologica: 40% nausea/vomito: 25% neurotossicità: 2% tossicità renale: 6%

Autore (rivista, anno)	Caratteristiche dei pazienti	Endpoint primario Endpoint secondari	a) T. sperimentale b) controllo	Sopravvivenza a 5 anni N. eventi/N. non eventi (%) HR (IC 95%)	DFS a 5 anni N. eventi/N. non eventi (%) HR (IC 95%)	Tossicità (grado III-IV)
Arriagada R, New Engl J Med 2004; 350: 351-360 "IALT"	Paz. randomizzati: 1.867 stadio I: 36.5%, II: 24%, III: 39.5% età mediana: 59 anni pneumonectomia: 35% lobectomia: 64% RT: 30.6% (prevista), 25% (eseguita) follow up mediano: 56 mesi 148 centri in 33 paesi	Endpoint primario: sopravvivenza globale Endpoint secondari: sopravvivenza libera da malattia, tossicità	a) cisplatino + (etoposide o vinorelbina o vindesina o vinblastina) +/- RT b) osservazione +/- RT	a) 469/932 (44.5%) b) 504/935 (40.4%) HR = 0.86 (IC95% 0.76-0.98)	a) 518/932 (39.5%) b) 577/935 (34.3%) HR = 0.83 (IC95% 0.74-0.94)	(grado 4): leucopenia: 23% neutropenia: 18% trombocitopenia: 3% nausea/vomito: 3% morti tossiche: n = 7 CT eseguita (almeno 240 mg/m ² di cisplatino) nel 74% dei pz
Tada H, Lung Cancer 2004; 43: 167-173	Paz. randomizzati: 119 età mediana: 62 anni N2: 100% pneumonectomia: 10% lobectomia: 90% follow up mediano: n.r. 26 centri, Giappone	Endpoint primario: sopravvivenza globale Endpoint secondari: sopravvivenza libera da malattia, tossicità	a) cisplatino + vindesina b) osservazione	a) 47/59 (28.2%) b) 43/60 (36.1%) HR = 0.92 (IC95% 0.58-1.44)	n.r.	(grado 3): neutropenia: 51% anemia: 7% nausea/vomito: 9%
Winton T, New Engl J Med 2005; 352: 2589-2597 "JBR 10"	Paz. randomizzati: 482 stadio IB: 45.5%, II: 54.5% età mediana: 61 anni follow up mediano: 60 mesi Centri USA, Canada	Endpoint primario: sopravvivenza globale Endpoint secondari: sopravvivenza libera da malattia, tossicità	a) cisplatino + vinorelbina b) osservazione	a) 111/243 (69%) b) 86/239 (54%) HR = 0.69 (95%IC 0.52-0.91)	a) 87/242 (61%) b) 119/240 (49%) HR = 0.60 (95%IC 0.45-0.79)	Neutropenia: 73% (n. febbrile: 7%) fatigue: 15% nausea: 10% vomito: 7% anoressia: 10
Ho Park J, Eur J Cardio-Thorac Surg 2005; 27: 1086-1091	Paz. randomizzati: 118 solo stadio IA e IB età media: 58.6 anni follow up medio: 84 mesi monocentrico, Corea	Endpoint primario: sopravvivenza libera da malattia Endpoint secondari: sopravvivenza globale, tossicità	a) mitomicina C + vinblastina + cisplatino b) osservazione	a) 17/59 (81.4%) b) 23/59 (74.6%) HR = n.r.	a) 9/59 (88.8%) b) 24/59 (64.8%) HR = n.r.	(% sul totale dei cicli) Leucopenia: 12% anemia: 3.5% trombocitopenia: 1.4% nausea/vomito: 17.5%
Strauss (ASCO 2004) "CALGB9633"	Paz. randomizzati: 334 età mediana: 61.5 anni PS = 0 (56.5%) lobectomia (89%) follow up mediano: 34 mesi	Endpoint primario: sopravvivenza globale Endpoint secondari: sopravvivenza libera da malattia, tossicità	a) carboplatino + taxolo b) osservazione	OS a 4 anni a) 36/173 (71%) b) 52/171 (59%) HR = 0.62 (IC95% 0.41-0.95)	DFS a 4 anni a) 54/173 (61%) b) 72/171 (50%) HR = 0.69 (95%IC 0.48-0.98)	Neutropenia: 36% trombocitopenia: 5% neuropatie: 5% nausea/vomito: 6% mialgie/arthralgie: 6% fatigue: 4% iperlicemia: 14%
Douillard (ASCO 2005) "ANITA I"	Paz. randomizzati: 840 follow up mediano: 70 mesi 101 centri, 14 paesi	Endpoint primario: sopravvivenza globale Endpoint secondari: sopravvivenza libera da malattia, tossicità	a) cisplatino + vinorelbina +/- RT b) osservazione +/- RT	OS a vs b I = 62% vs 63% II = 52% vs 39% III = 42% vs 26%	Mediana a vs b Mediana (mesi) = 36.3 vs 20.7	Neutropenia: 86% (n. febbrile: 8.5%) nausea/vomito: 27% neuropatie: 3% costipazione: 5% morti tossiche: n = 5

LEGENDA = DSF: sopravvivenza libera da malattia; HR: rapporto di rischio; RT: radioterapia; CT: chemioterapia; n.r.: non riportato; OS: sopravvivenza globale; PS: performance status

In futuro...

- Farmaci chemioterapici e molecole con target cellulare specifico possono migliorare la cura
- E' meglio la combinazione tra tipi diversi di terapia
- La scoperta dei target delle cellule tumorali aiuterà la scoperta di nuovi farmaci mirati, progresso che potrà avvenire nei prossimi 10 anni
- Pazienti che partecipano ai trial clinici sono la chiave dei progressi in questo campo.

Conclusioni

- Date le rilevanti dimensioni dei polmoni un cancro può crescervi per anni senza essere individuato, e estendersi ad aree esterne ai polmoni senza provocare gravi sintomi: per queste ragioni un cancro al polmone non viene scoperto fino a quando non ha raggiunto uno stadio avanzato.
- Purtroppo la diagnosi precoce di questa neoplasia non è molto frequente perché ad oggi non esistono programmi di screening per il tumore al polmone: La diagnosi precoce rappresenta la chiave per migliorare la percentuale di sopravvivenza tra coloro a cui è stato diagnosticato un tumore polmonare.
- Vi sono però nuove speranze, in quanto oltre alle classiche analisi citologiche, alla TAC classica e alla radiografia, sono state messe a punto nuovi tipi di analisi, quali la TAC spirale e marcatori molecolari, in grado di misurare i danni subiti dal DNA.
- Inoltre l'ingegneria genetica sta progettando un vaccino antitumorale in modo da attivare risposte difensive in un organismo portatore di tumore.

BASTEREBBE NON FUMARE PER CANCELLARE PIU' DI 9 CASI DI TUMORE AL POLMONE SU 10

Bibliografia

- Melonie Heron, National Vital Statistics Reports March 31, 2010
- American Cancer Society, Inc. No. 500810 (2010)
- Lynn A. National Cancer Institute SEER Survival Monograph
- Beahrs, American Joint Committee on Cancer. Philadelphia: Lippincott, 1988.
- 2. Ries LAG. Semin Surg Oncol 1994;10:21-30.
- Pediatr Blood Cancer. 2011 Jan;56(1):50-7.
- Support Care Cancer. 2010 Nov 24.
- Mt Sinai J Med. 2010 Nov;77(6):597-605.
- MMWR Morb Mortal Wkly Rep. 2010 Nov 19;
- J Thorac Cardiovasc Surg. 2010 Nov 9.

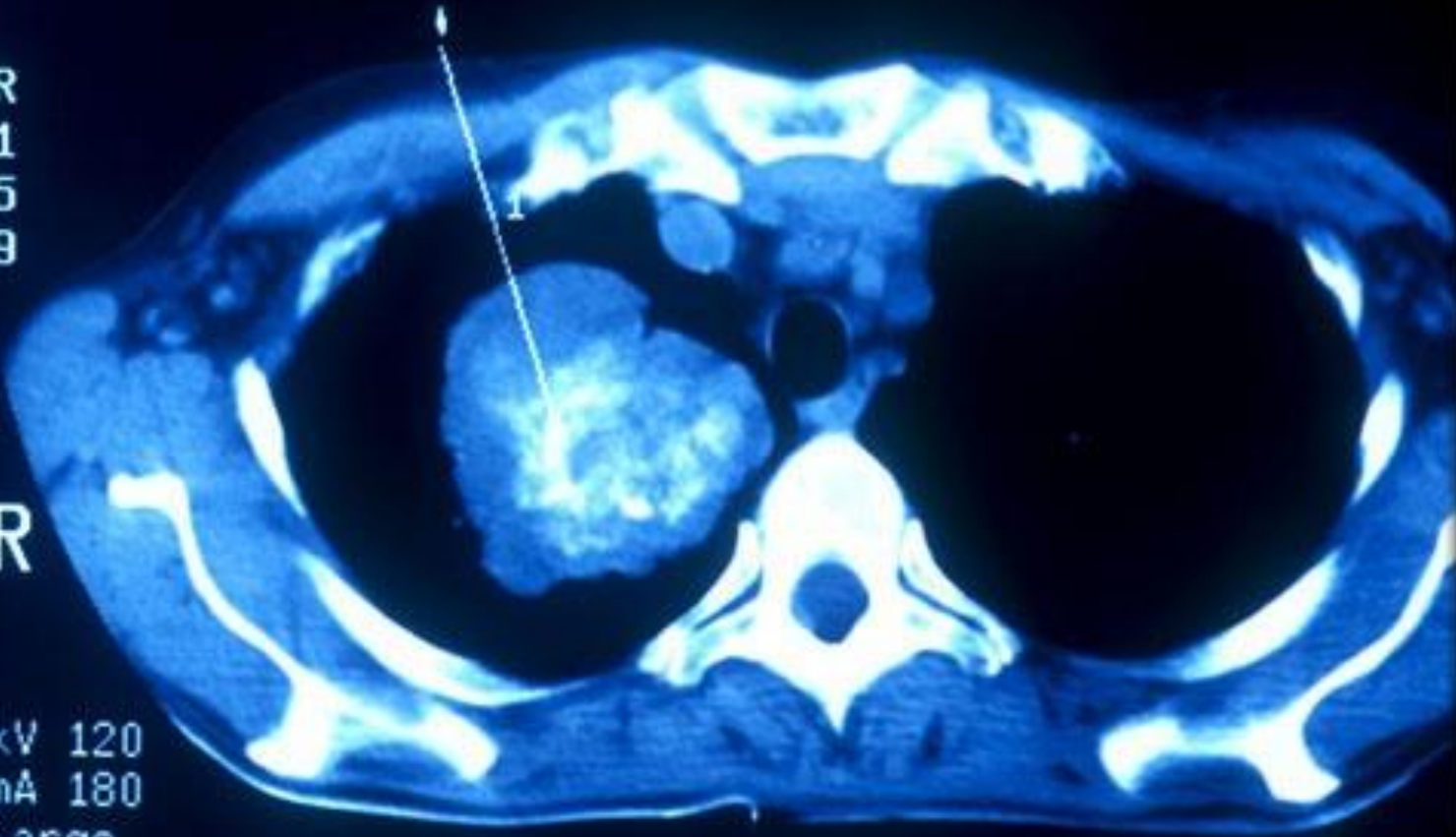


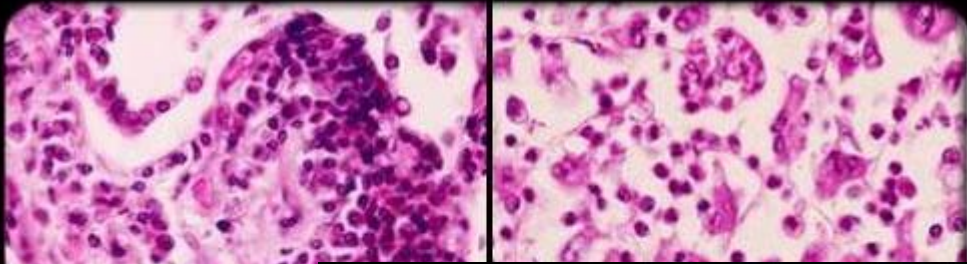
R
1
5
9

R

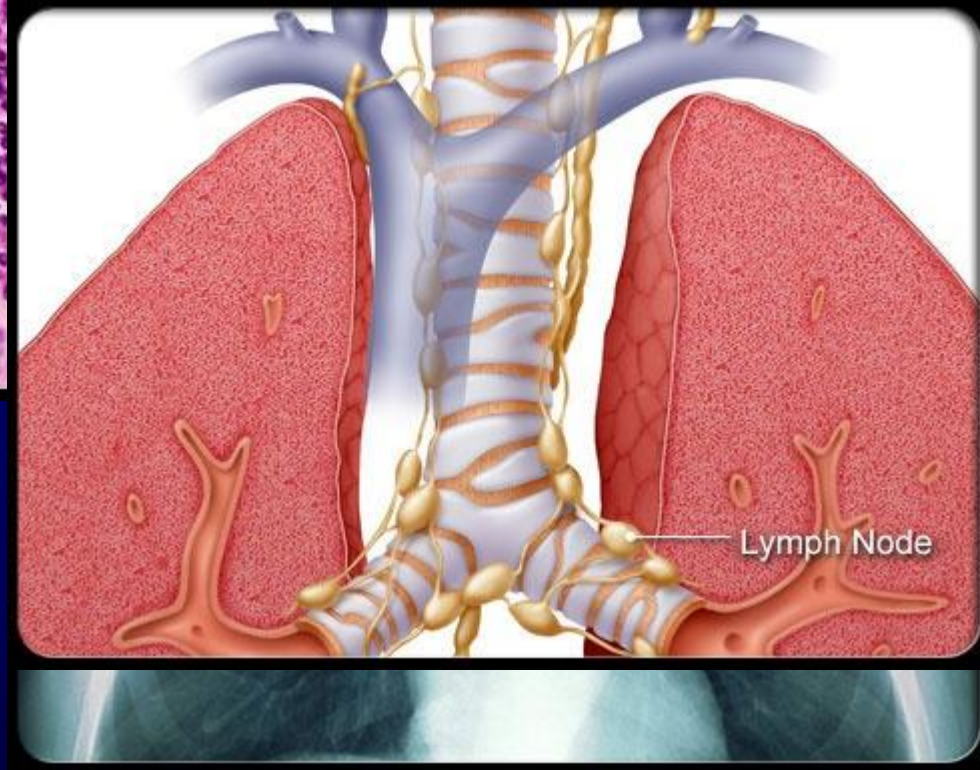
kV 120
mA 180
Large

0.0mm/1.1





Small Cell



Lymph Node