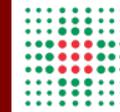




università di ferrara  
DA SEICENTO ANNI GUARDIAMO AVANTI.

Unità Operativa di Pneumologia  
Ospedale S. Anna Ferrara



SERVIZIO SANITARIO REGIONALE  
EMILIA-ROMAGNA  
Azienda Ospedaliero - Universitaria di Ferrara

# TUMORE POLMONARE

EPIDEMIOLOGIA E FATTORI RISCHIO

PRESENTAZIONE CLINICA

DIAGNOSI

CLASSIFICAZIONE ISTOLOGICA

STADIAZIONE

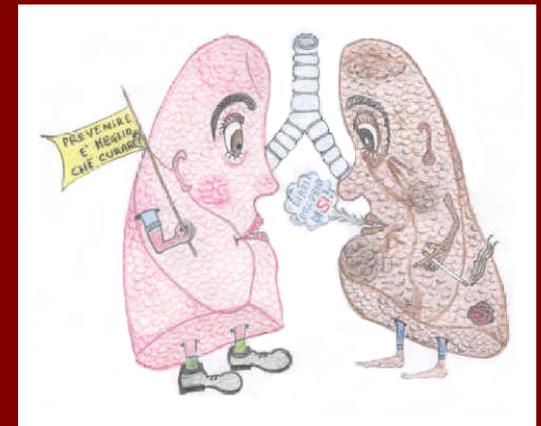
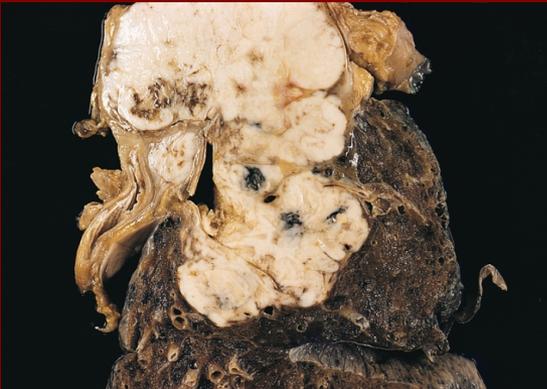
TERAPIA

# EPIDEMIOLOGIA E FATTORI RISCHIO

## CARCINOMA POLMONARE:

Neoplasia maligna che origina dalle diverse componenti epiteliali del polmone

- Rappresenta > 95% delle neoplasie polmonari maligne
- Tumori benigni, connettivali e linfomi molto rari
- Metastasi di tumori maligni extrapolmonari (intestino, mammella, prostata): seconda forma di neoplasia maligna polmonare

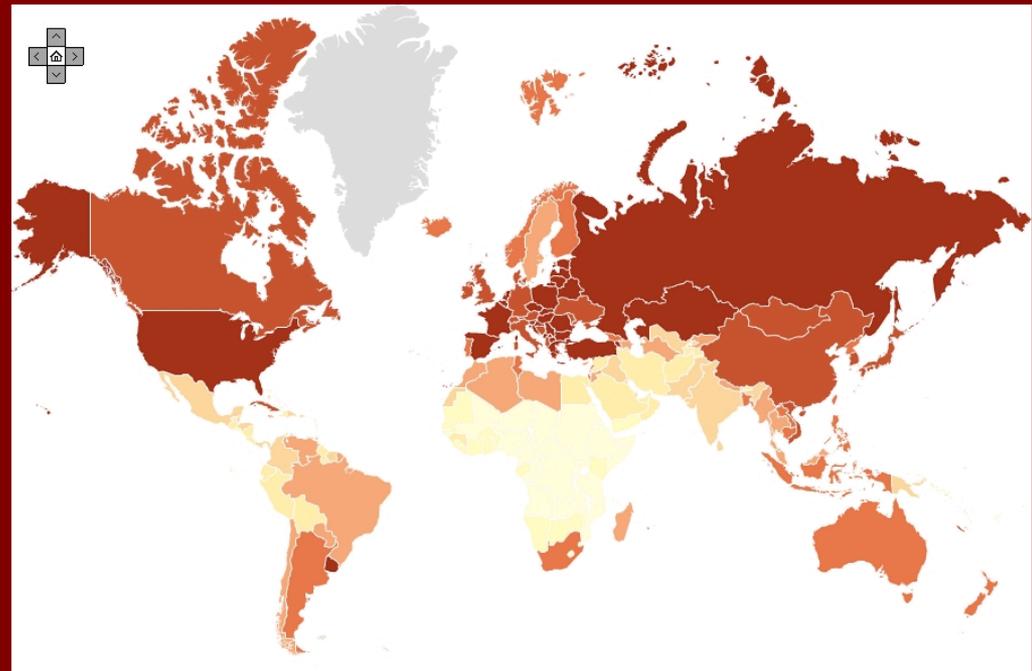
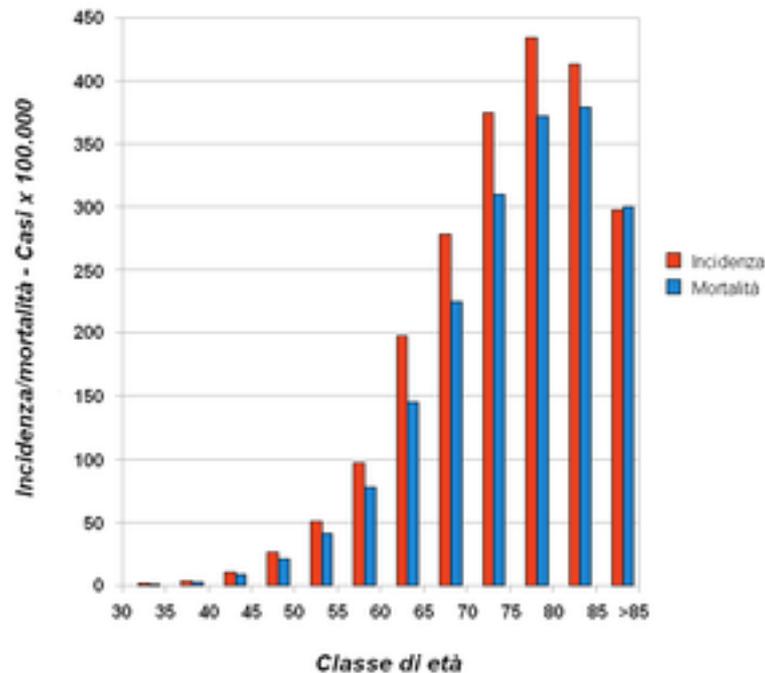


# EPIDEMIOLOGIA E FATTORI RISCHIO

- Neoplasia più diagnosticata: 1.350.000 nuovi casi/aa nel mondo
- Principale causa di morte per neoplasia in entrambi i sessi
- Maggiore incidenza nei paesi sviluppati (Nord America, Europa, Asia) con diversa distribuzione nelle diverse zone continentali

Stime di incidenza e mortalità per cancro del polmone

Stati Uniti - Anno 2006



Incidenza (sesso maschile, tassi standardizzati per età) a livello planetario

## EPIDEMIOLOGIA E FATTORI RISCHIO

- In Europa incidenza media nei maschi (70-75 casi/100.000), nelle donne (18-21 casi/100.000)
- Nel maschio è al 2° posto come causa di neoplasia maligna (dopo prostata), nella donna al 3° (dopo mammella e colon)
- L'incidenza aumenta con l'età (max 60-70 aa)
- Progressivo aumento incidenza nelle donne

# FATTORI RISCHIO

- **FATTORI ESOGENI**

fumo di tabacco → 85% casi

(RR dei fumatori rispetto ai non fumatori è 14, quello dei forti fumatori è 20)

esposizioni lavorative (asbesto, cromo, idrocarburi)  
inquinamento ambientale

- **FATTORI ENDOGENI**

familiarità



EPIDEMIOLOGIA E FATTORI RISCHIO

PRESENTAZIONE CLINICA

DIAGNOSI

CLASSIFICAZIONE ISTOLOGICA

STADIAZIONE

TERAPIA

# PRESENTAZIONE CLINICA

## SINTOMI POLMONARI:

- Tosse persistente (x infiltrazione intrinseca o estrinseca dell'albero tracheo-bronchiale)
- Emoftoe/+ raramente emottisi (x ulcerazione neoplasia)
- Dispnea (x occlusione di un bronco grosso calibro o + spesso x comparsa versamento pleurico)
- Polmoniti recidivanti/a lenta risoluzione/post-ostruttive (x sub-occlusione di un bronco con fistago o ulcera) > rischio infettivo)

## SINTOMI EXTRA-POLMONARI:

- Dolore toracico (x invasione pleura parietale)
- Sindrome di Pancoast x neoplasia apice polmonare (dolore alla spalla x infiltrazione strutture osteo-muscolari-nervose, dolore irradiato al braccio x coinvolgimento plesso brachiale, enoftalmo, miosi e ptosi palpebrale (sindr Claude-Bernard-Horner) per paralisi catena paravertebrale simpatica)
- Sindromi mediastiniche x infiltrazione diretta o metastasi linfonodali:
  - Paralisi emidiaframma x interessamento nervo frenico
  - Disfonia, voce bitonale x interessamento nervo laringeo ricorrente
  - Sindrome vena cava superiore (edema a mantellina, turgore giugulari, cefalea)
  - Disfagia x interessamento esofageo



# PRESENTAZIONE CLINICA

## SINTOMI DA METASTASI:

- Encefalo (cefalea, nausea e vomito da ipertensione endocranica o deficit neurologici focali)
- Osso (dolore, limitazione funzionale, fratture patologiche), prevalentemente osteolitiche (rachide, bacino, coste, femore)
- Fegato, reni, surreni (solitamente asintomatiche)

## SINTOMI GENERALI:

Febbricola, astenia, anoressia, rapido calo ponderale

## SINDROMI PARANEOPLASTICHE:

Per la produzione da parte della neoplasia di sostanze biologicamente attive (ormoni, citochine).

- relativamente rare
- possono precedere il tumore o presentarsi nella fase terminale della malattia



eminata

Glomerulonefrite

Polimiosite  
Vasculite

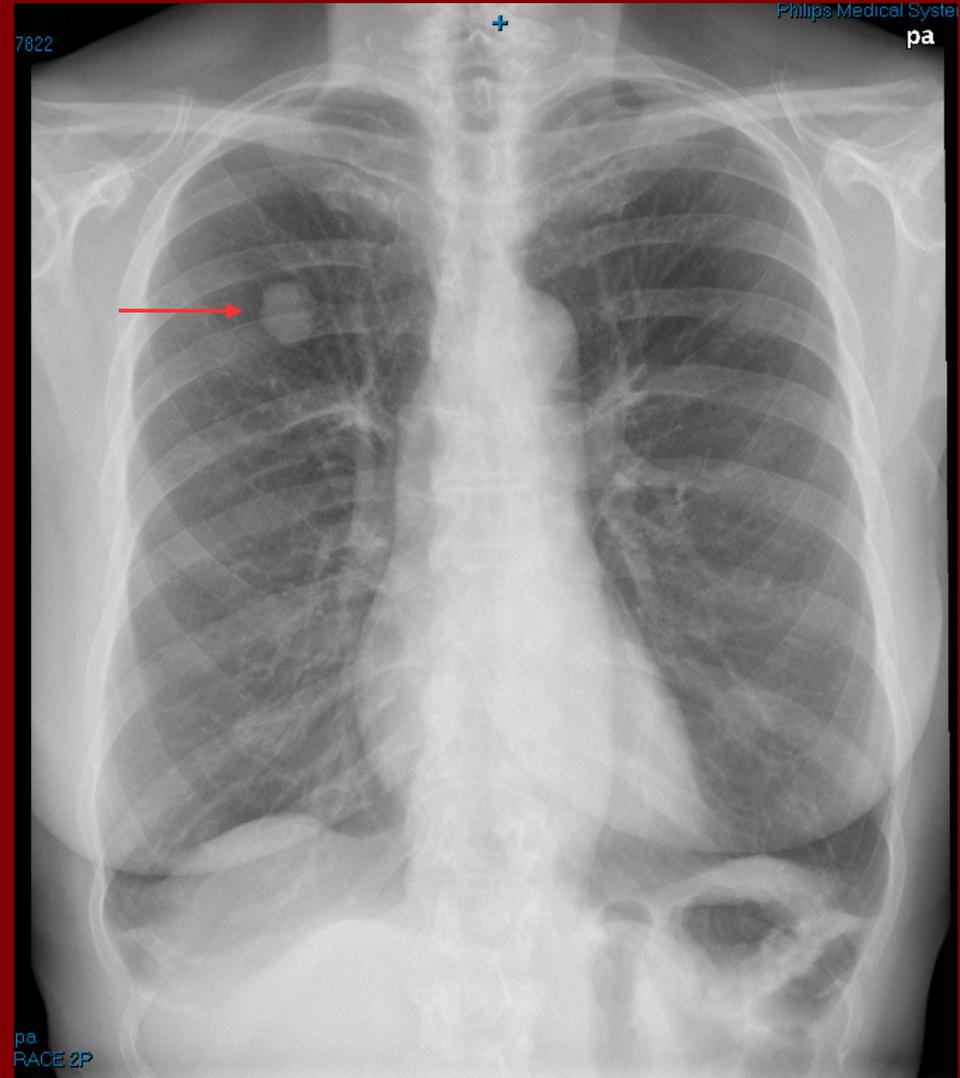
## PRESENTAZIONE RADIOLOGICA (all' Rx standard del torace)

1. Nodulo polmonare solitario
2. Massa polmonare
3. Ingrandimento del mediastino
4. Atelettasia
5. Versamento pleurico

# 1- NODULO POLMONARE SOLITARIO

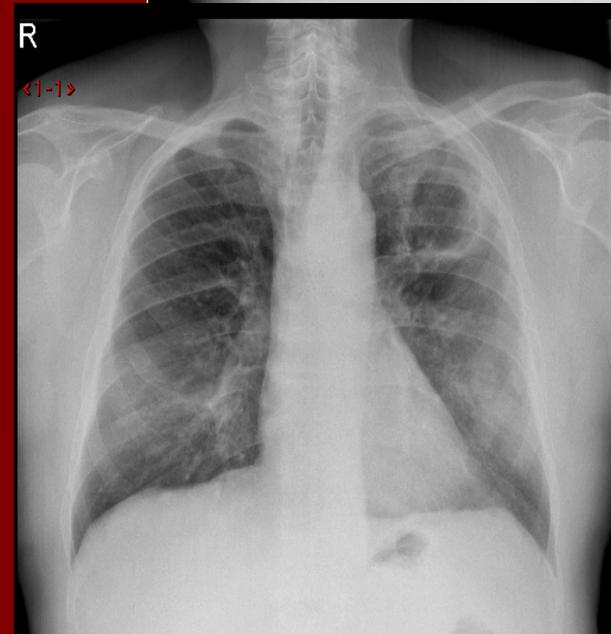
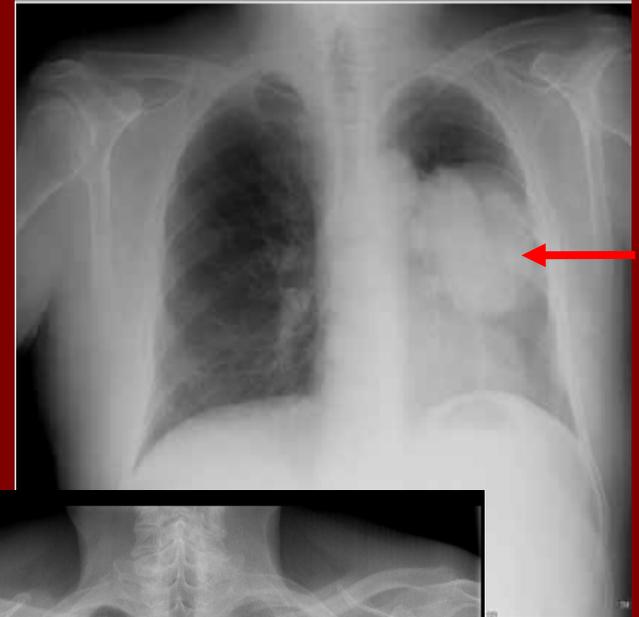
Opacità polmonare con le seguenti caratteristiche:

- Dimensione  $< 3$  cm (soglia di sensibilità con RX 1 cm)
- Lesione singola
- Margini netti
- Forma rotonda o ovale
- Circondato da polmone areato
- Non adenopatie né atelettasia associate
- Spesso asintomatico, riscontro occasionale.



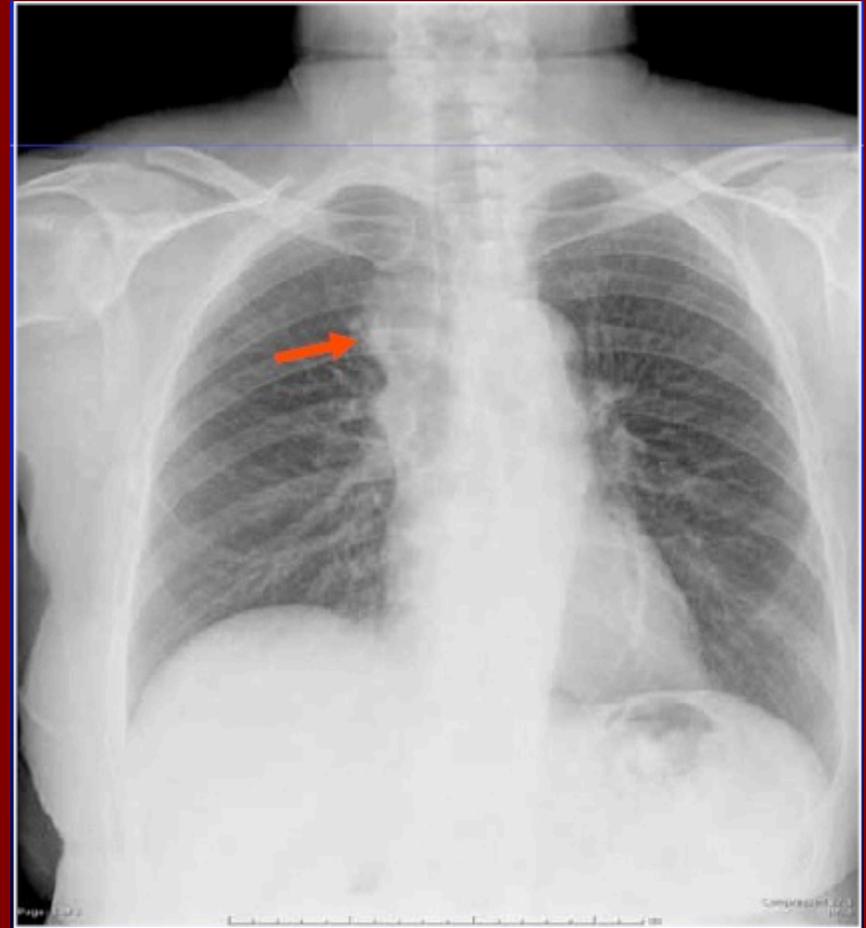
## 2- MASSA POLMONARE

- Ha dimensioni  $> 3$  cm
- Può essere
  - Centrale (sintomi precoci, tosse, emoftoe, dispnea, disfagia)
  - Periferica (sintomi tardivi, dispnea, dolore toracico)
- Può associarsi a cavitazione



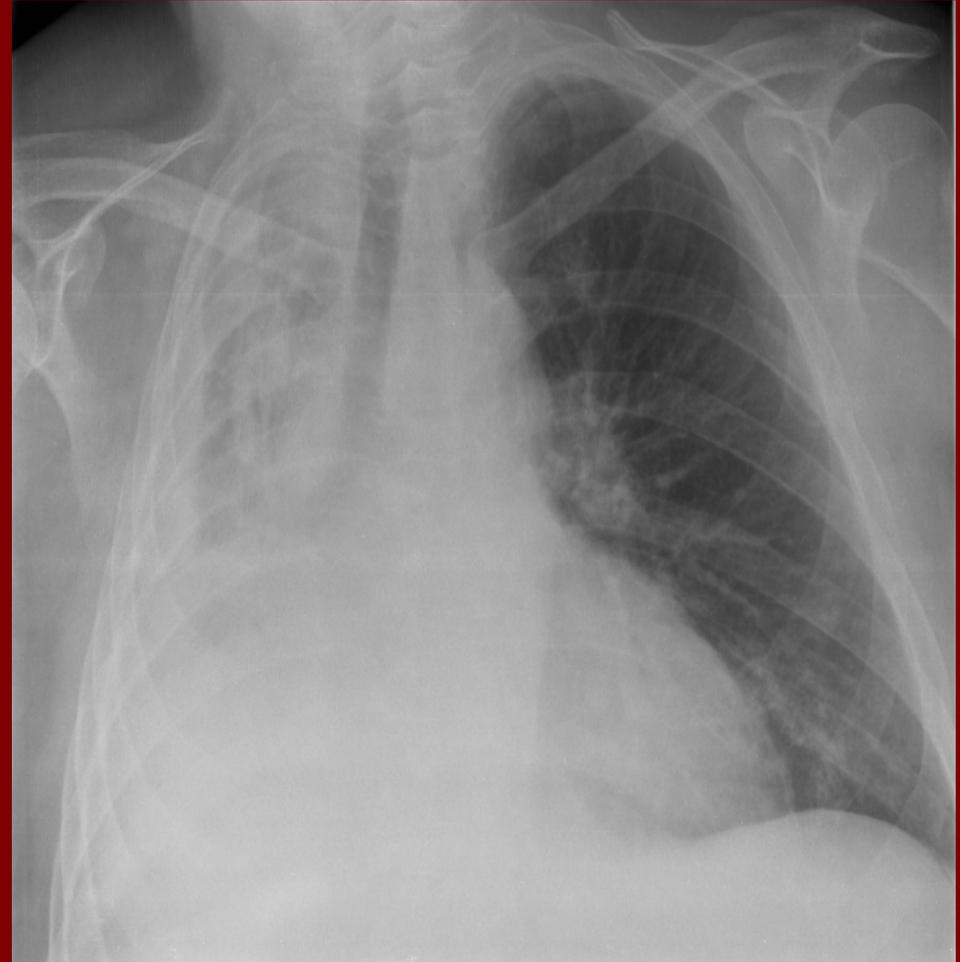
### 3- INGRANDIMENTO DEL MEDIASTINO

- Ingrossamento dei linfonodi ilari/mediastinici per invasione diretta o metastasi
- Più frequente UNILATERALE

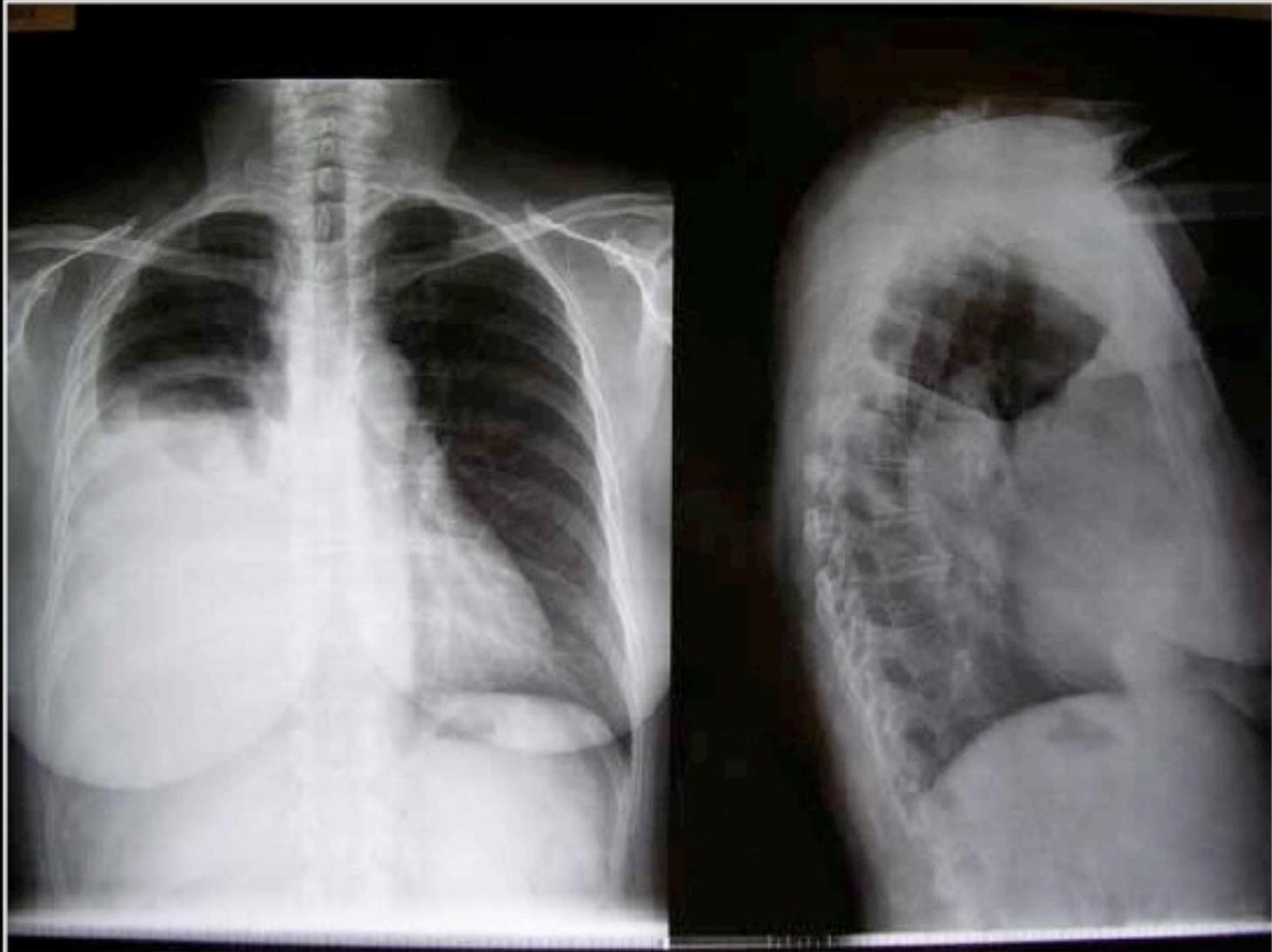


## 4- ATELETTASIA

- **DEFINIZIONE:** area di parenchima polmonare perfuso, ma non ventilato.
- Deviazione omolaterale del mediastino
- Risalita dell'emidiaframma omolaterale
- Iperinflazione compensatoria del polmone residuo



## 5- VERSAMENTO PLEURICO



EPIDEMIOLOGIA E FATTORI RISCHIO

PRESENTAZIONE CLINICA

DIAGNOSI

CLASSIFICAZIONE ISTOLOGICA

STADIAZIONE

TERAPIA

# DIAGNOSI

SOSPETTO CLINICO  
(sintomi, esame obiettivo, FR)

RX TORACE 2P

## DIAGNOSI DI MALATTIA

### Imaging:

TC torace con MDC  
PET total body

### Definizione istotipo:

broncoscopia  
agoaspirato transtoracico  
biopsia chirurgica

## STADIAZIONE

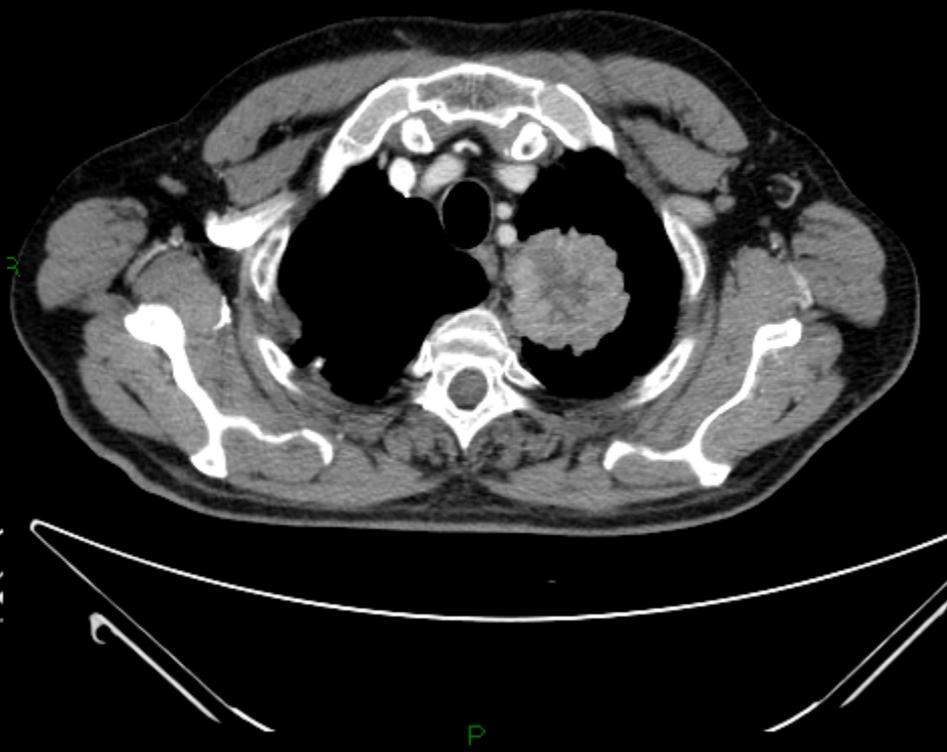
PET total body  
TC encefalo + addome  
scintigrafia ossea

TERAPIA

# DIAGNOSI

## (TC torace)

- La TC del torace è l'esame di scelta per lo studio delle lesioni polmonari e del mediastino.
- La TC deve essere eseguita con l'impiego di mezzo di contrasto → permette di valutare l'impregnazione contrastografica (enhancement) e le strutture del mediastino.
- La TC dovrebbe includere, oltre al torace, anche l'addome e l'encefalo, così da verificare nella stessa seduta l'eventuale interessamento di questi organi.
- I parametri da valutare nel sospetto di neoplasia sono:
  - Dimensione (più è grande > è il rischio)
  - Forma (spiculata con margini irregolari > rischio di malignità)
  - Densità (lesioni solide, lesioni NON calcifiche e lesioni disomogenee > rischio malignità)
  - Accrescimento (confronto con precedenti indagini, se la lesione cresce = alto rischio di neoplasia)
  - Contrast enhancement

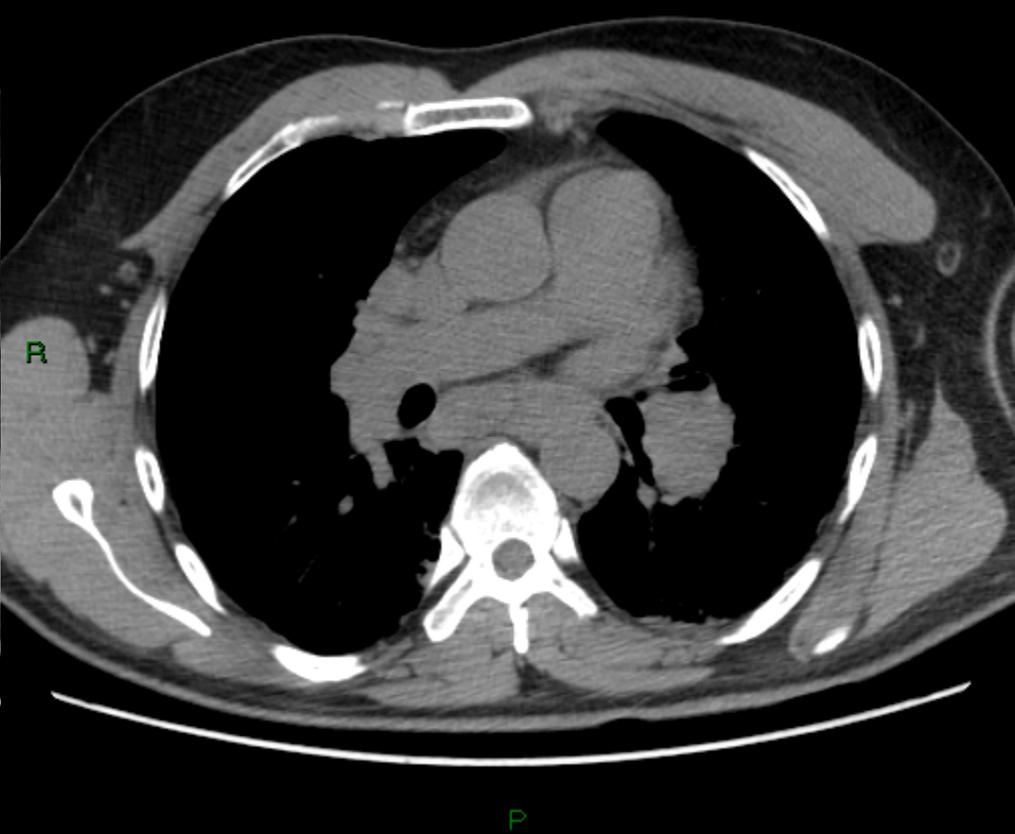


# Il MDC è fondamentale per valutare le strutture del mediastino

<3-116>



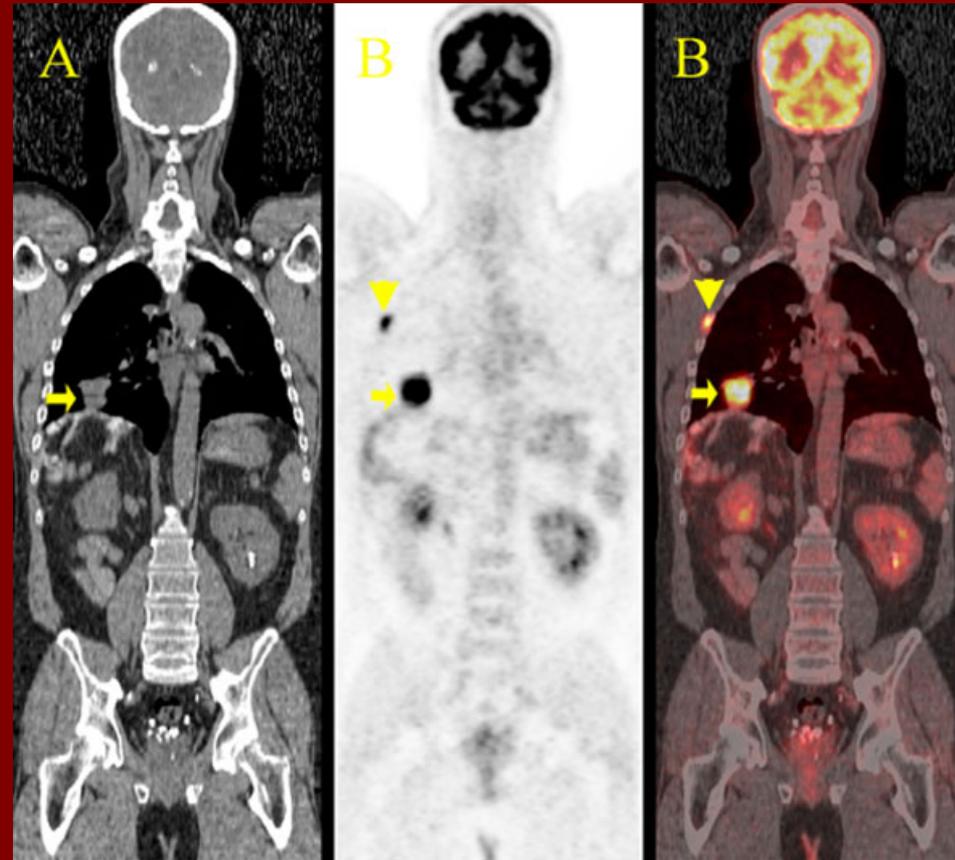
<2-116>



# DIAGNOSI (PET)

PET = Tomografia ad Emissione di Positroni

- Metodica che studia il metabolismo cellulare
- Basata sulla differente capacità di uptake del glucosio di alcuni istotipi tumorali rispetto alle cellule normali
- Impiego di  $^{18}\text{F}$ FDG ( 18fluoro-desossi-glucosio) che viene captato dalle cellule metabolicamente più attive e rilevato da una PET camera



# DIAGNOSI (PET)

## Indicazioni:

- Valutazione dell'attività metabolica di una lesione polmonare solitaria
- Ricerca di mts linfonodali ed a distanza occulte (stadiazione)
- Guida i prelievi bioptici verso le zone più attive > resa diagnostica

## Limiti:

- Falsi positivi: processi infiammatori/infettivi attivi
- Falsi negativi: limite di sensibilità lesioni < 0,8 – 1 cm, neoplasie a basso metabolismo (neuroendocrine, adenocarcinoma a crescita lepidica)
- Non esplora bene encefalo (alto metabolismo glucidico fisiologico) e vie urinarie (fisiologica eliminazione del tracciante radioattivo)
- Glicemia > 180 mg/dl (scarsa sensibilità)
- Alto costo del tracciante

# DIAGNOSI

(Definizione cito-istologica)

1. **APPROCCIO ENDOSCOPICO: BRONCOSCOPIA**
2. **APPROCCIO TRANSTORACICO SOTTO GUIDA ECOGRAFICA O TC**
3. **Approccio + invasivo → BIOPSIA CHIRURGICA**

## COMPLICANZE

- Pneumotorace
- Sanguinamento
- Infezione (rara)

# DIAGNOSI

(Broncoscopia)

- 1) Fibrobroncoscopia diagnostica semplice
- 2) Fibrobroncoscopia diagnostica complessa con esame estemporaneo al microscopio del materiale prelevato

Lesioni periferiche non visibili endoscopicamente  
Linfonodi mediastinici



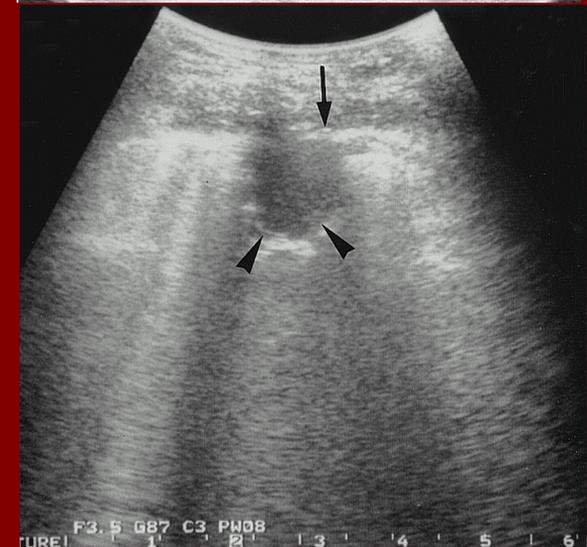
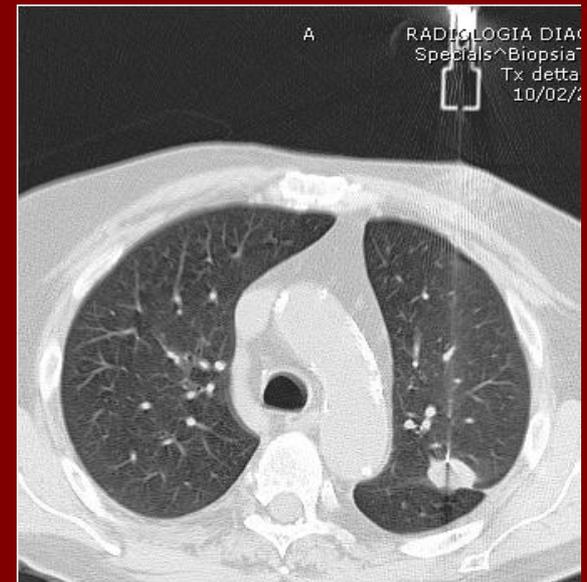
# DIAGNOSI

(Approccio transtoracico)

## Agoaspirato/Biopsia

Può essere TC- o Eco-guidato

- Per l'approccio eco-guidato la lesione deve essere a contatto con la pleura, altrimenti non viene visualizzata dallo strumento



EPIDEMIOLOGIA E FATTORI RISCHIO

PRESENTAZIONE CLINICA

DIAGNOSI

CLASSIFICAZIONE ISTOLOGICA

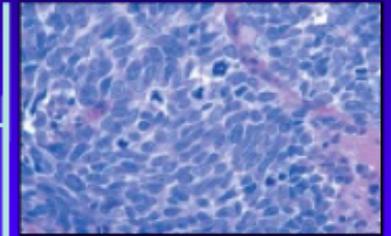
STADIAZIONE

TERAPIA

# CLASSIFICAZIONE ISTOLOGICA

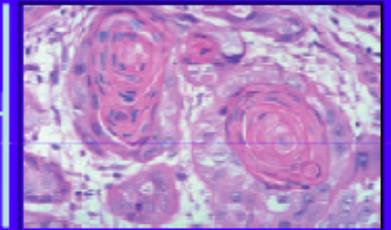
## WHO Hystopathologic Classification of Lung Tumours 2004

**Small cell carcinoma**  
**(SCLC)**  
15%



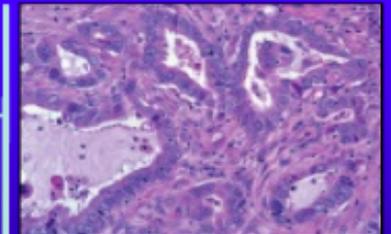
**Non Small cell carcinoma (NSCLC)**  
85%

**Squamous cell carcinoma**  
25%

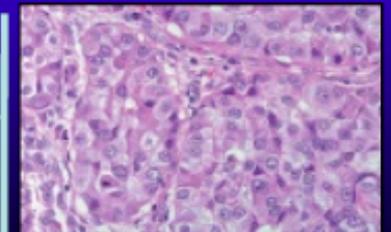


**Non Squamous cell Carcinoma**

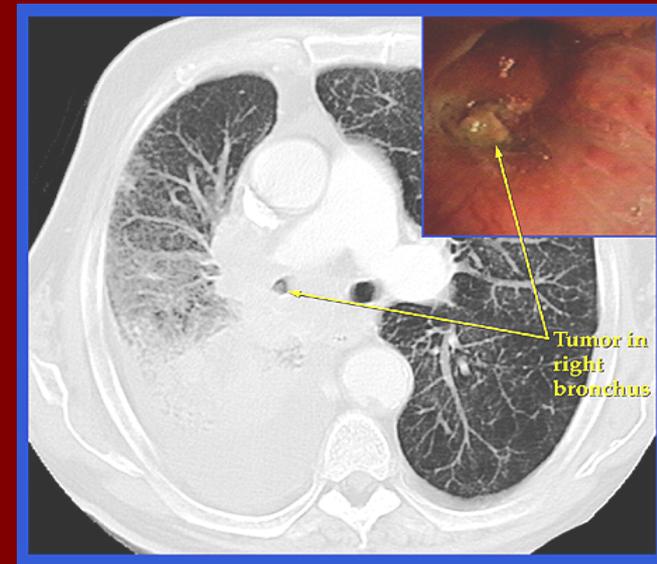
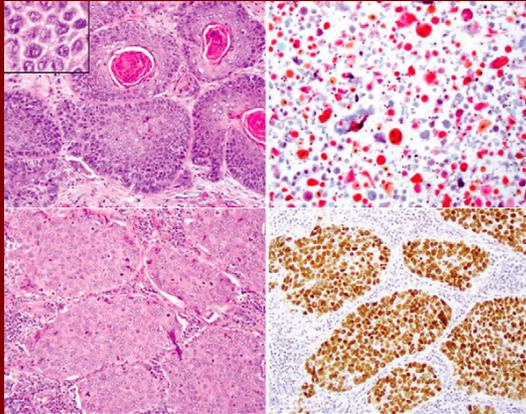
**Adeno- carcinoma**  
50%



**Large cell carcinoma**  
10%

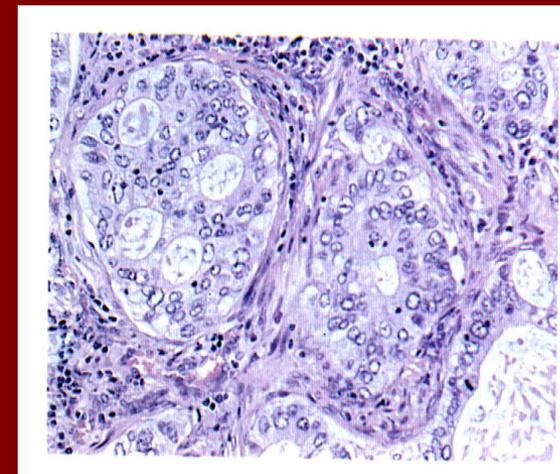
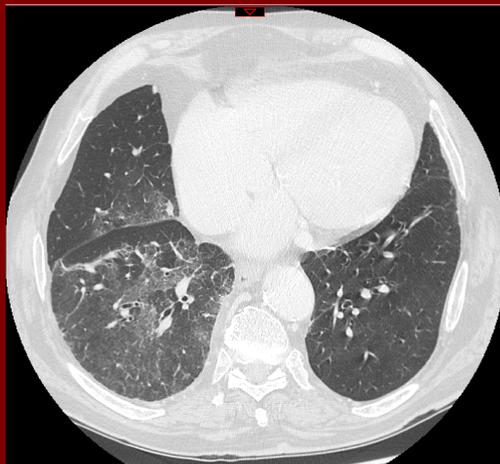
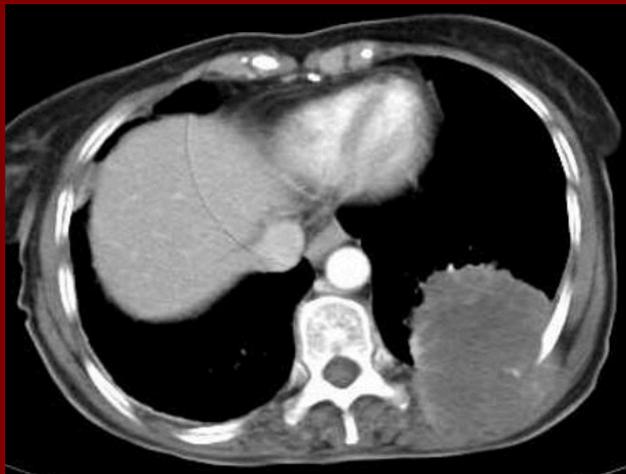


# CLASSIFICAZIONE ISTOLOGICA (Ca a cellule squamose)



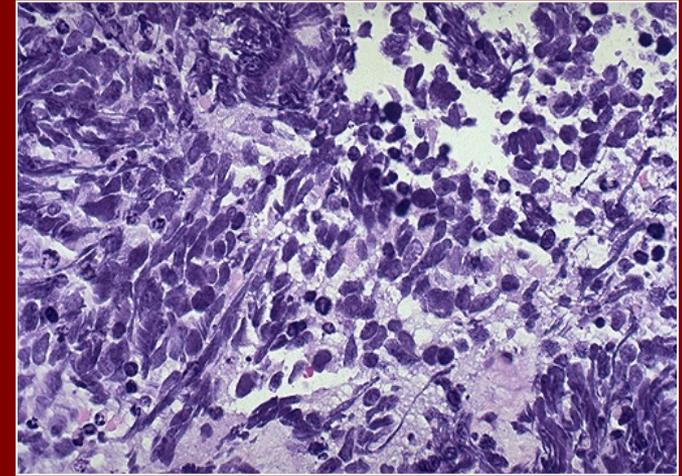
- Istotipo + frequente fino ad alcuni anni fa (oggi 20-30% casi di NSCLC)
- Tipico dei fumatori
- Interessa + spesso vie aeree di grosso calibro (all’Rx massa infiltrante l’ilo, atelectasia, polmonite post-ostruttiva; alla FBS massa endoluminale e stenosante lume bronchiale)
- Cresce lentamente (evidenza clinica quando grandi dimensioni) e metastasi tardive
- Possibile necrosi centrale con formazione di cancro ascesso
- Note le lesioni pre-cancerose: metaplasia, displasia, ca in situ

# CLASSIFICAZIONE ISTOLOGICA (Adenocarcinoma)



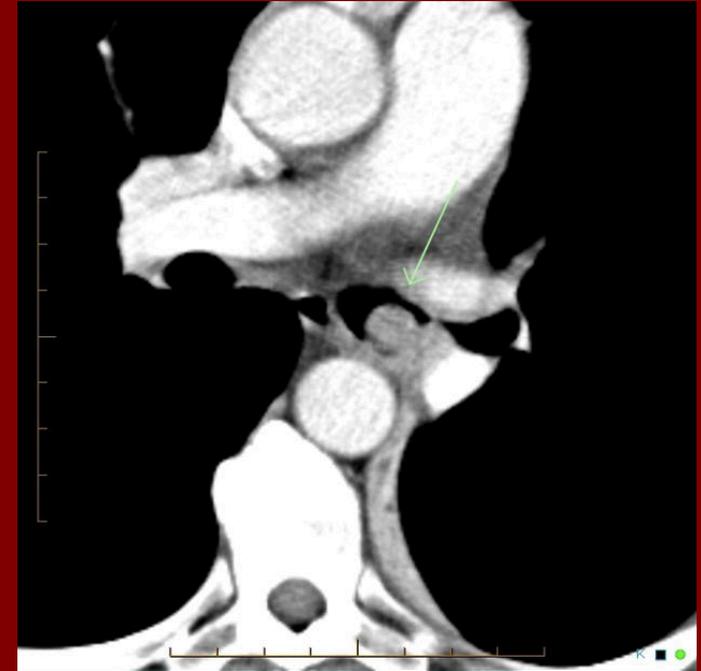
- Istotipo attualmente più frequente (50% dei casi di NSCLC)
- Prevalente sviluppo periferico, con frequente coinvolgimento pleurico.
- Tende a diffondere precocemente a livello linfonodale loco-regionale e anche a distanza per via ematica.
- Note le lesioni pre-invasive: iperplasia adenomatosa atipica e adenocarcinoma in situ
- L'adenoca invasivo comprende vari patterns morfologici raggruppati in 3 categorie prognostiche: il ca a prevalente crescita lepidica (grado + basso), il ca acinare e papillare (grado intermedio), il ca micropapillare e solido (alto grado)
- Caratteristico all'imaging, anche se non esclusivo, l'aspetto a "vetro smerigliato"
- 10/15% adenoca esprimono mutazioni di EGFR, 20% di K-RAS, il 5% di ALK-EML5 (possibili target di una terapia biologica mirata!)

## CLASSIFICAZIONE ISTOLOGICA (Ca a piccole cellule o Microcitoma o SCLC)



- Costituisce il 15% dei Ca polmonari
- Origina dalle cellule di Kultchitzky del sistema bronchiale, ovvero da cellule di natura neuroendocrina
- È la forma di carcinoma polmonare a più elevato grado di malignità
- Ha prevalente localizzazione centrale e diffonde rapidamente per via linfatica ed ematica, con precoce e caratteristico coinvolgimento del SNC
- Spesso i primi sintomi sono legati alle localizzazioni a distanza della malattia

# CLASSIFICAZIONE ISTOLOGICA (Carcinoide)



- Raro, costituisce il 1% dei Ca polmonari
- È neoplasia neuroendocrina a basso grado malignità
- Colpisce in genere pazienti più giovani (50-56aa), spesso ha sviluppo prevalentemente endobronchiale, il fumo sigaretta non è FR certo

EPIDEMIOLOGIA E FATTORI RISCHIO

PRESENTAZIONE CLINICA

DIAGNOSI

CLASSIFICAZIONE ISTOLOGICA

STADIAZIONE

TERAPIA

# STADIAZIONE

Stadiare significa definire l'estensione di malattia.

È il più importante **FATTORE PROGNOSTICO**

Guida la **SCELTA DELLA TERAPIA**

Il sistema utilizzato per NSCLC è il sistema TNM

- T = tumore (estensione della malattia primitiva)
- N = linfonodi (estensione delle metastasi linfonodali)
- M = metastasi (presenza di metastasi a distanza)

Il sistema utilizzato per SCLC distingue solo:

- Malattia limitata (confinato ad un emitorace e ai linfonodi mediastinici e sovraclaveari omolaterali)
- Malattia estesa (esteso al polmone controlaterale o extratoracico)

# TNM

## Primary Tumor (T)

**TX** Primary tumor cannot be assessed, or tumor proven by the presence of malignant cells in sputum or bronchial washings but not visualized by imaging or bronchoscopy

**T0** No evidence of primary tumor

**Tis** Carcinoma in situ

**T1** Tumor 3 cm or less in greatest dimension, surrounded by lung or visceral pleura, without bronchoscopic evidence of invasion more proximal than the lobar bronchus (for example, not in the main bronchus)<sup>1</sup>

**T1a** Tumor 2 cm or less in greatest dimension

**T1b** Tumor more than 2 cm but 3 cm or less in greatest dimension

**T2** Tumor more than 3 cm but 7 cm or less or tumor with any of the following features (T2 tumors with these features are classified T2a if 5 cm or less): involves main bronchus, 2 cm or more distal to the carina; invades visceral pleura (PL1 or PL2); associated with atelectasis or obstructive pneumonitis that extends to the hilar region but does not involve the entire lung

**T2a** Tumor more than 3 cm but 5 cm or less in greatest dimension

**T2b** Tumor more than 5 cm but 7 cm or less in greatest dimension

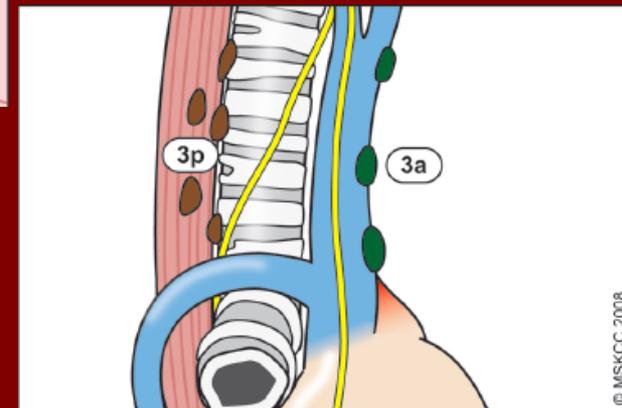
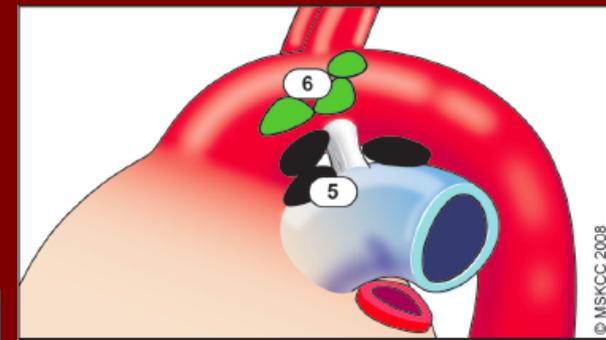
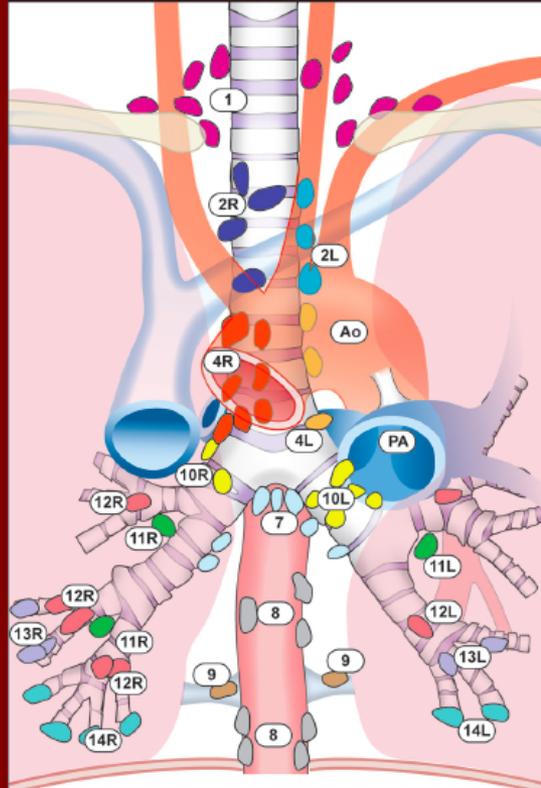
**T3** Tumor more than 7 cm or one that directly invades any of the following: parietal pleural (PL3), chest wall (including superior sulcus tumors), diaphragm, phrenic nerve, mediastinal pleura, parietal pericardium; or tumor in the main bronchus less than 2 cm distal to the carina<sup>1</sup> but without involvement of the carina; or associated atelectasis or obstructive pneumonitis of the entire lung or separate tumor nodule(s) in the same lobe

**T4** Tumor of any size that invades any of the following: mediastinum, heart, great vessels, trachea, recurrent laryngeal nerve, esophagus, vertebral body, carina, separate tumor nodule(s) in a different ipsilateral lobe

# TNM

## Regional Lymph Nodes (N)

- NX** Regional lymph nodes cannot be assessed
- N0** No regional lymph node metastases
- N1** Metastasis in ipsilateral peribronchial and/or ipsilateral hilar lymph nodes and intrapulmonary nodes, including involvement by direct extension
- N2** Metastasis in ipsilateral mediastinal and/or subcarinal lymph node(s)
- N3** Metastasis in contralateral mediastinal, contralateral hilar, ipsilateral or contralateral scalene, or supraclavicular lymph node(s)



# TNM

## Distant Metastasis (M)

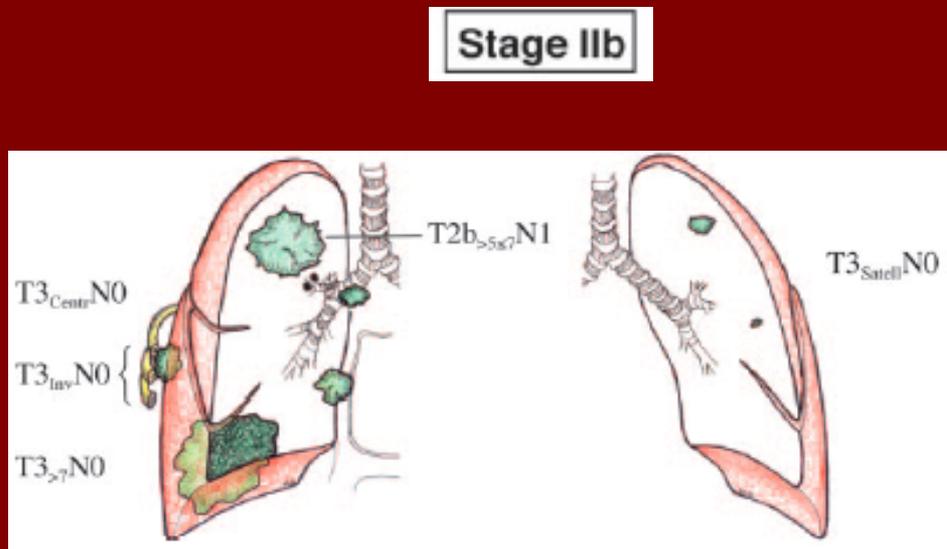
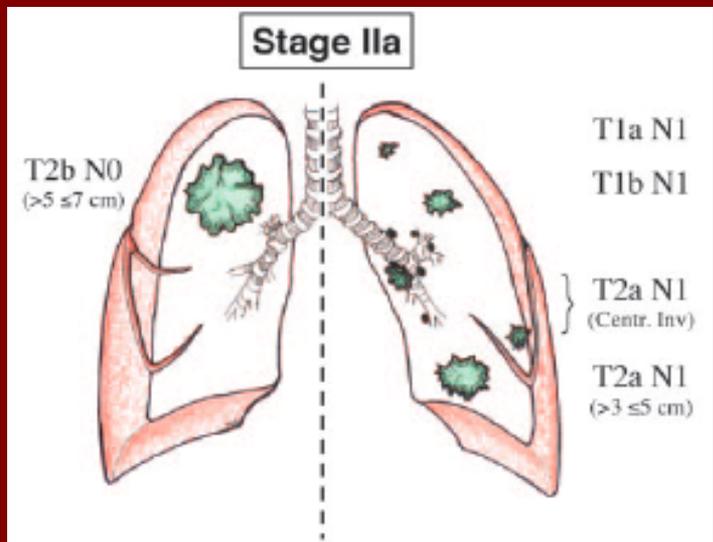
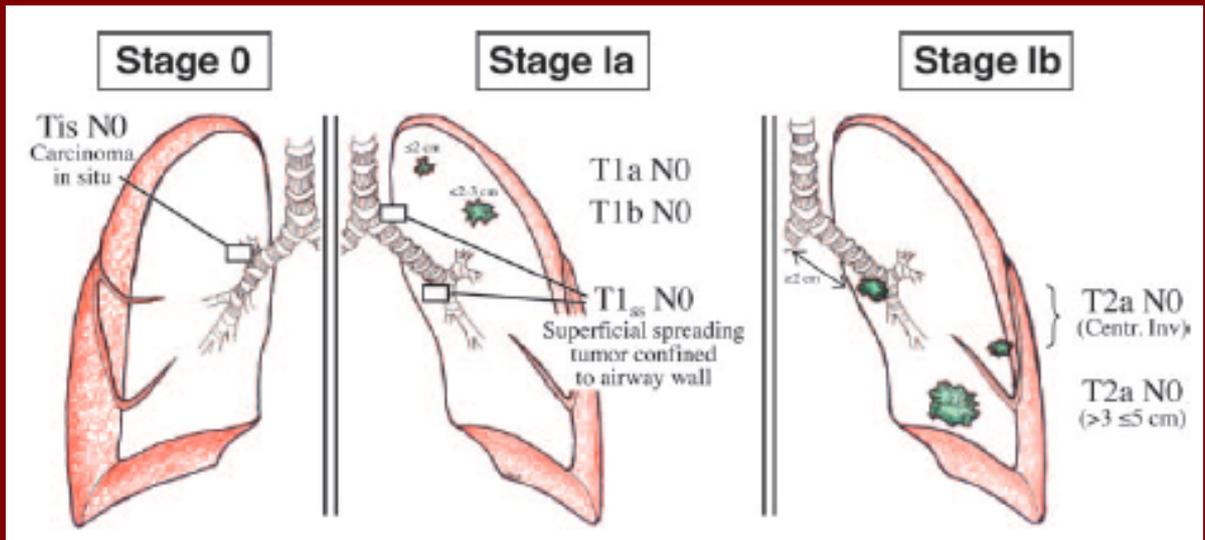
**M0** No distant metastasis

**M1** Distant metastasis

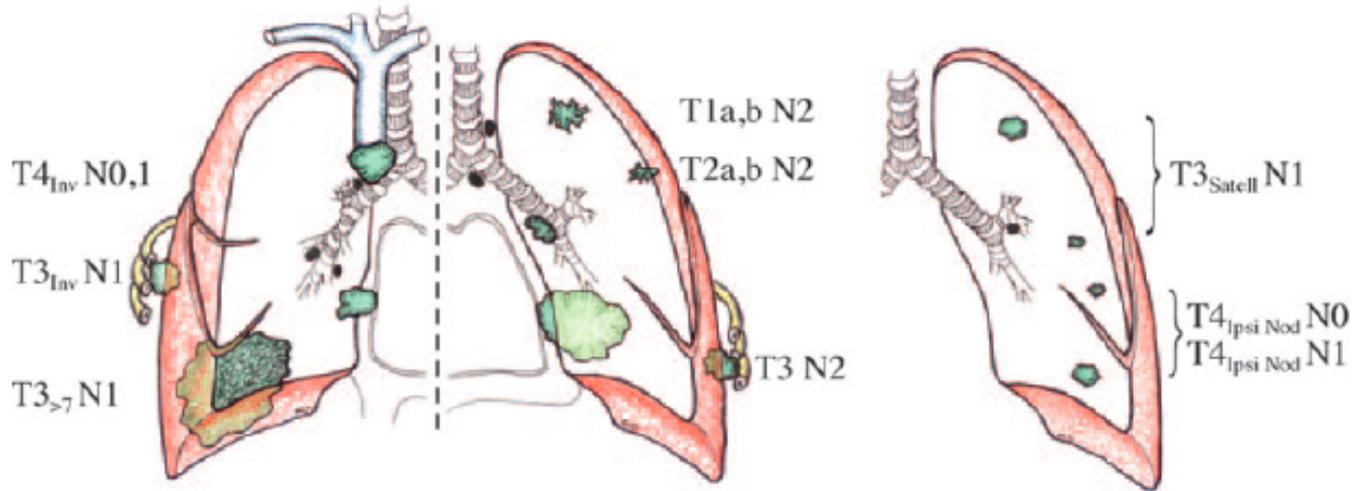
**M1a** Separate tumor nodule(s) in a contralateral lobe, tumor with pleural nodules or malignant pleural (or pericardial) effusion<sup>2</sup>

**M1b** Distant metastasis (in extrathoracic organs)

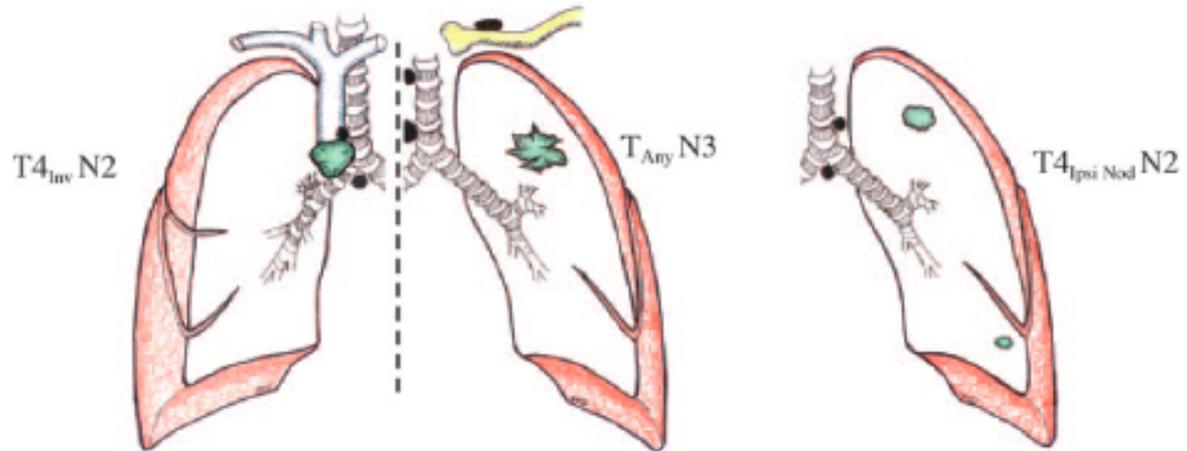
ANATOMIC STAGE/PROGNOSTIC GROUPS			
Occult Carcinoma	TX	N0	M0
Stage 0	Tis	N0	M0
Stage IA	T1a	N0	M0
	T1b	N0	M0
Stage IB	T2a	N0	M0
Stage IIA	T2b	N0	M0
	T1a	N1	M0
	T1b	N1	M0
Stage IIB	T2a	N1	M0
	T2b	N1	M0
	T3	N0	M0
Stage IIIA	T1a	N2	M0
	T1b	N2	M0
	T2a	N2	M0
	T2b	N2	M0
	T3	N1	M0
	T3	N2	M0
	T4	N0	M0
Stage IIIB	T4	N1	M0
	T1a	N3	M0
	T1b	N3	M0
	T2a	N3	M0
	T2b	N3	M0
	T3	N3	M0
	T4	N2	M0
Stage IV	T4	N3	M0
	Any T	Any N	M1a
	Any T	Any N	M1b



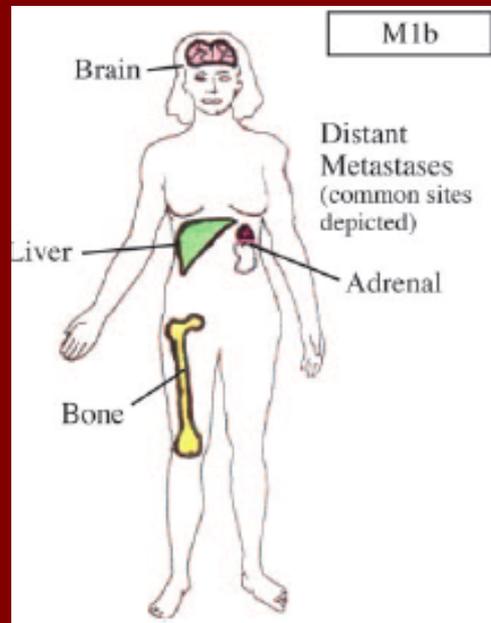
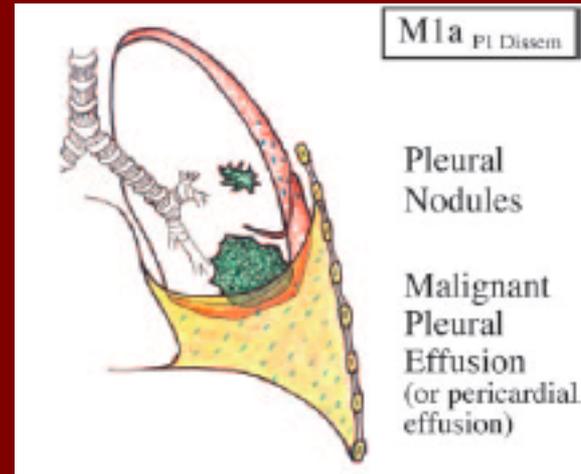
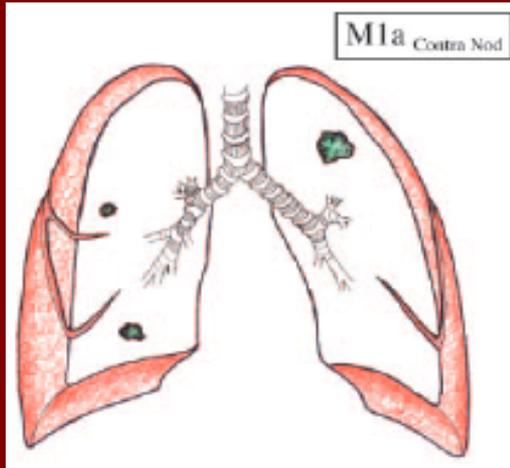
### Stage IIIa



### Stage IIIb



## Stage IV



EPIDEMIOLOGIA E FATTORI RISCHIO

PRESENTAZIONE CLINICA

DIAGNOSI

CLASSIFICAZIONE ISTOLOGICA

STADIAZIONE

TERAPIA

## TERAPIA (NSCLC)

- **Stadio I, II e IIIA:** la chirurgia è l'intervento di scelta (lobectomia/bilobectomia/pneumonectomia per via toracoscopica/tomica associate a linfadenectomia radicale/sampling sistematico)
- Obiettivo è una chirurgia radicale, in quanto una chirurgia non radicale si associa a una sopravvivenza sovrapponibile ai casi non operati
- Necessario prima verificare l'operabilità funzionale (cioè la riserva cardio-respiratoria dei pazienti), per escludere i pz che presentano rischio operatorio eccessivo o che prevedibilmente in seguito all'intervento non potrebbero più essere autonomi da un punto di vista respiratorio
- In alcuni pazienti dopo l'intervento chirurgico può essere indicata una PCT/RT adiuvante
- Pz stadio IIIa N2 o T3/T4 possono necessitare di una PCT/RT neoadiuvante

## TERAPIA (NSCLC)

- **Stadio IIIB, IV:** non operabili.
- Qui il trattamento è medico → PCT e RT
- La RT svolge un ruolo prevalentemente nel controllo delle metastasi cerebrali, ossee (in particolari vertebrali con compressione midollare).
- Ruolo rilevante dei farmaci biologici nelle forme di adenocarcinoma positive per specifiche mutazioni:
  - Mutazioni EGFR (inibitori TKI gefitinib, erlotinib, afatinib)
  - Mutazioni EML4-ALK (crizotinib)

Recente ruolo di un nuovo farmaco biologico nelle forme di ca a cellule squamose: nivolumab (potenzia la risposta cell T)

## TERAPIA (SCLC)

- **Stadio limitato e esteso:** non operabili.
- Qui il trattamento è medico → PCT e RT
- Utile RT profilattica encefalo nella malattia in stadio limitato per l'elevato rischio di tale complicanza.

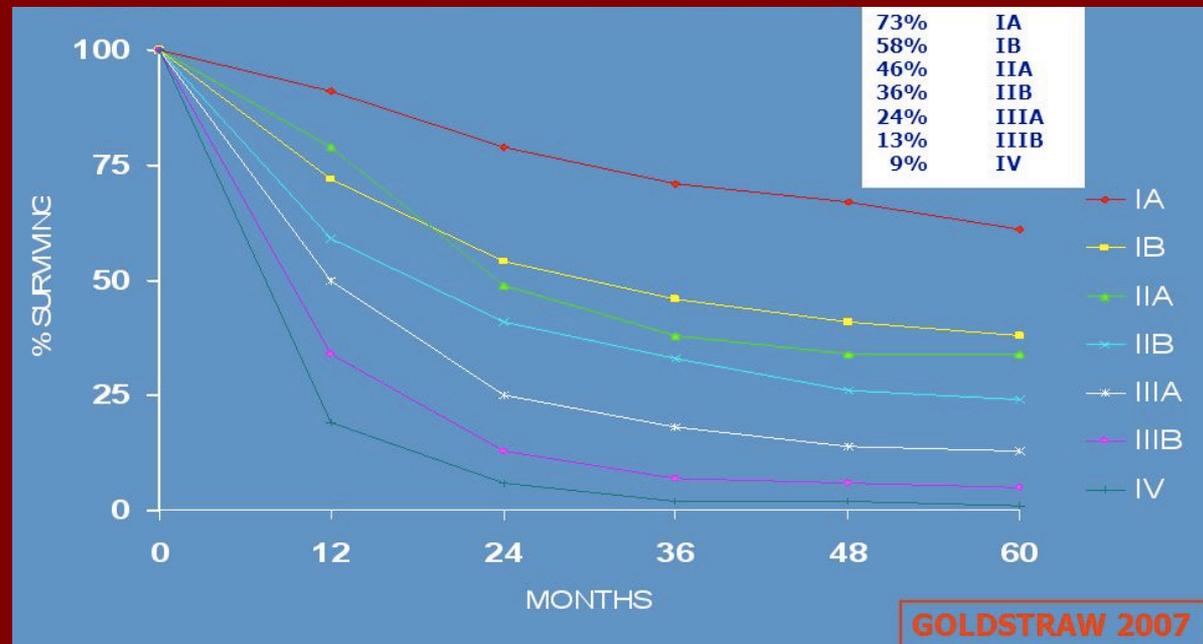
# PROGNOSI

Globalmente sopravvivenza a 5 aa: 14% negli uomini, 18% donne

Dopo chirurgia radicale: IA (75%), IB (57%), II (35-40%), IIIA (10%)

Stadio IIIB e IV: sopravvivenza media 7-12 mesi

SCLC: sopravvivenza media 6-12 mesi



# Percorso Diagnostico Terapeutico Assistenziale Per il Tumore Del Polmone (PDTA) a Ferrar



- Il percorso inizia con il sospetto clinico di neoplasia polmonare da parte del MMG o per il riscontro occasionale di una anomalia radiografica
- La parte diagnostica è affidata prevalentemente allo Pneumologo e viene svolta in regime di Day-Hospital o Ricovero in base alle condizioni cliniche generali e al setting socio-assistenziale del paziente
- Il caso viene poi discusso da un meeting multidisciplinare (Pneumologo, Oncologo, Anatomo-Patologo, Chirurgo Toracico, Radioterapista, Medico Nucleare, Radiologo) per decidere l'iter terapeutico successivo più adeguato