

*GESTIONE DEL PAZIENTE CON
SOSPETTO O DEFINITO TUMORE
POLMONARE*

LINEE GUIDA DIPARTIMENTALI

FASE DIAGNOSTICA

Aspetti clinico diagnostici del tumore polmonare.

La valutazione iniziale del paziente e l'avvio della fase diagnostica.

La maggior parte dei pazienti affetti da tumore polmonare viene diagnosticata in fase sintomatica. Non più del 10-15% giunge alla valutazione clinica e/o strumentale in assenza di sintomi. Quando ciò si verifica si tratta in genere di riscontro occasionale di una lesione polmonare messa in evidenza da una radiografia del torace effettuata per svariate indicazioni, senza sospetto clinico. I reperti che più comunemente orientano per la presenza di tumore polmonare sono: nodulo polmonare solitario, atelettasia polmonare, addensamento polmonare ilo-perilare, linfadenomegalia mediastinica, versamento pleurico.

La presenza di sintomatologia clinica è generalmente espressione di una fase avanzata della malattia, dal momento che la neoplasia può rimanere silente per anni e diventare radiologicamente visibile quando ha completato fino a $\frac{3}{4}$ della storia naturale.

I sintomi e i segni del tumore polmonare sono attribuibili a manifestazioni neoplastiche loco – regionali, alla diffusione metastatica della malattia, a compromissione dello stato generale o a manifestazioni sistemiche non metastatiche definite quali sindromi paraneoplastiche.

La sintomatologia all'esordio si è dimostrata fortemente predittiva della prognosi, con una sopravvivenza a 5 anni intorno al 18% per i casi asintomatici, del 12% per quelli con sintomatologia solo da lesione primitiva, del 6% quando sono presenti sintomi generali aspecifici e dello 0% quando i sintomi iniziali sono da localizzazione secondaria a distanza.

Una corretta valutazione clinica ed anamnestica iniziale del paziente è in grado di definire con buona approssimazione la probabilità a priori di una neoplasia polmonare e della estensione della malattia; inoltre può indirizzare verso un iter diagnostico più razionale.

La frequenza dei sintomi e dei segni del tumore al momento della diagnosi appare variabile nelle diverse casistiche con una gamma di percentuali relativamente ampie. Il sintomo più frequentemente riportato è la tosse (8-75% dei casi). È attribuita a ostruzione, infiltrazione o compressione neoplastica delle vie aeree ed è particolarmente accentuata nelle lesioni dei bronchi di maggior calibro oppure in caso di linfoangite neoplastica. Si tratta di tosse solitamente secca, stizzosa, scarsamente produttiva o con espettorato emoftoico. La presenza di strie ematiche o di vera emottisi porta alla valutazione iniziale in circa il 15% dei casi. In circa il 20% dei casi di emottoe la causa è rappresentata dal tumore polmonare, evenienza particolarmente frequente (fino al 50%) se si tratta di fumatori di età superiore ai 40 anni. I paziente affetti da tumore polmonare infatti sono spesso forti fumatori e soffrono di

bronchite cronica con tosse da molti anni. È perciò un sintomo spesso sottovalutato, interpretato quale inevitabile espressione del tabagismo, non meritevole pertanto di particolare attenzione. La neoplasia si può manifestare in questi casi con modificazioni delle caratteristiche della tosse o della qualità dell'espettorato. L'emottisi è generalmente causata da ulcerazione della mucosa bronchiale. Rappresenta la manifestazione di esordio clinico del tumore polmonare in circa 1/3 dei casi. È in genere di modesta entità e si arresta spontaneamente. In casi rari può essere massiva, da erosione di vasi della sottomucosa, eccezionalmente da rottura di vene bronchiali. Talora la lesione neoplastica non dà segno di sé alla radiografia standard del torace e l'emoftoe rappresenta l'unico indizio di una lesione neoplastica endobronchiale.

Altri sintomi e segni respiratori, legati cioè alle ripercussioni loco regionali del tumore, sono la dispnea (3-60%) e le toracalgie (20-50%).

La dispnea, come la tosse e l'emottisi, è un sintomo aspecifico. Al tumore polmonare può essere attribuita la sua comparsa oppure il suo aggravamento, quando preesistente, come può avvenire in pazienti affetti da BPCO.

Le toracalgie possono essere il sintomo di esordio della malattia in circa il 20% dei casi ed è sostenuto dalla diffusione del tumore alla pleura oppure alla invasione della parete toracica. In circa il 4% dei casi è dovuto al cd tumore di Pancoast, localizzato all'apice polmonare, in prossimità del plesso brachiale, con infiltrazione dell'VIII nervo cervicale e delle prime due radici nervose toraciche. Quando lo stesso tumore coinvolge la catena del simpatico e il ganglio stellato si ha anche la sindrome di Horner, caratterizzata da miosi, enoftalmo e ptosi palpebrale. La sindrome si manifesta con dolore alla spalla che si irradia lungo il lato ulnare dell'arto superiore corrispondente.

L'estensione del tumore a strutture adiacenti, in particolare del mediastino, possono manifestarsi con disfonia (3 - 13%), disfagia (1- 5%), sindrome da compressione della vena cava superiore (2-5%). La disfonia è dovuta a interessamento del nervo laringeo ricorrente. La disfagia è sostenuta da compressione dell'esofago da parte di linfonodi mediastinici ingranditi e, meno frequentemente, da invasione diretta da parte del tumore polmonare. La sindrome della vena cava superiore è spesso legata a fenomeni compressivi da parte di linfonodi paratracheali metastatici di tumori del polmone destro. Meno frequentemente è causata da una trombosi neoplastica. Dal 46 al 75% dei casi detta sindrome si correla con la presenza di una neoplasia polmonare.

Il versamento pleurico è rilevabile al momento della diagnosi nel 12-33% dei casi. In casi più rari la manifestazione clinica di esordio è rappresentata dalla pericardite, che può addirittura comportare tamponamento cardiaco.

Sono molto frequenti le manifestazioni di compromissione dello stato generale, quale astenia e malessere generale (50 - 80%), febbre (0-20%), anoressia e calo ponderale (0-68%).

Presentazione del tumore polmonare: sintomi e segni.

Sintomi e segni	%
Tosse	8–75
Dispnea	3–60
Emottisi	6–35
Ippocratismo digitale	0–20
Astenia	0–10
Disfagia	0–2
Calo ponderale	0–68
Dolore toracico	20–49
Dolore osseo	6–25
Febbre	0–20
Sindrome mediastinica (della v cava superiore)	0–4
Respiro sibilante e stridore	0–2

Si può rilevare linfadenomegalia superficiale metastatica in circa il 15% dei casi, per lo più con localizzazione in sede sovraclaveare.

Circa 1 /3 dei pazienti il tumore polmonare si presenta con sintomi correlabili a metastasi a distanza. Tra questi prevalgono le algie ossee (6-25%) e l'epatomegalia (3-20%), non sempre associata con alterazioni degli indici di funzionalità epatica. In circa il 10% dei pazienti la presentazione clinica della malattia è sostenuta dalle conseguenze di metastasi encefaliche. Il 70% dei pazienti che presentano lesioni encefaliche di natura metastatica hanno un tumore primitivo polmonare.

Manifestazioni cliniche sospette per metastasi in paziente con tumore polmonare

Sintomi	Segni	Esami di laboratorio
Costituzionali:	Linfadenomegalia > 1 cm	Hct < 40% nei maschi
Perdita di peso > 10%	Stridore	Hct < 35% nelle
Muscolo-scheletrici:	Fragilità ossea	femmine
Dolore osseo focale	Epatomegalia > 13 cm	
Neurologici:	Segni neurologici focali	Elevazione di
Cefalea	Papilledema	Fosfatasi alcalina
Sincope	Sindrome della vena cava	γ GT ALP ALT
Crisi convulsive	superiore	Calcemia
Variazioni recenti dello stato mentale	Massa a carico di tessuti molli	

Le sindromi paraneoplastiche si riscontrano al momento della diagnosi in circa il 10% dei casi e possono essere sistemiche, osteo-articolari, endocrino-metaboliche, cutanee,ematologiche, neurologiche e renali.

Sindromi paraneoplastiche associate con il tumore polmonare

Sindromi endocrine	Sindromi sistemiche
Produzione inappropriata di ADH	Anoressia e cachessia
SIADH	Febbre
Ipercalcemia nonmetastatica	Sindromi collagene-vascolari
Sindrome di Cushing	Dermatomiosite
Ginecomastia	Polimiosite
Ipercalcitonemia	Vasculite
Livelli elevati di LSH e di FSH	LES
Ipoglicemia	Sindromi cutanee
Ipertiroidismo	Ipertricosi lanuginosa acquisita
Sindrome da carcinoide	Eritema gyratum repens
Sindromi neurologiche	Eritema multiforme
Neuropatia sensitive subacuta	Tilosi
Mononeurite multiplex	Eritroderma
Pseudo-ostruzione intestinale	Dermatite esfoliativa
Sindrome miastenica di Lambert-	Acanthosis nigricans
Eaton Encefalomielite	Sindrome di Sweet
Mielopatia necrotizzante	Prurito ed orticaria
Retinopatia paraneoplastica	Sindromi ematologiche
Sindromi scheletriche	Anemia
Osteoartropatia ipertrofica	Leucocitosi ed eosinofilia
Ippocratismo digitale	Reazioni leucemoidi
Sindromi renali	Trombocitosi
Glomerulonefrite	Porpora trombocitopenica
Sindrome nefrosica	Coagulopatie
Sindromi metaboliche	Tromboflebiti
Acidosi lattica	Coagulazione intravascolare disseminata
Ipouricemia	

Sistemiche: anoressia, perdita di peso, cachessia, febbre, ipotensione ortostatica, endocardite trombotica non batterica, dermatomiosite, polimiosite, LES;

Osteo-articolari: osteoartropatia ipertrofica, ippocratismo digitale;

Endocrino-metaboliche: ipercalcemia (da secrezione di PTH-RP releasing peptide), ipofosfatemia, ipercalcitoninemia, sindrome di Cushing (da secrezione di ACTH), sindrome da inappropriata secrezione di ormone antidiuretico (SIADH: iponatriemia, iposmololarità sierica), ginecomastia, galattorrea, acromegalia, acidosi lattica, sindrome da carcinoide;

Cutanee: ipertricosi, acanthosis nigricans, pemfigo volgare, cheratoderma palmo plantare acquisito, ittiosi acquisita, malattia di Paget;

Ematologiche: trombofilia, coagulazione intravasale disseminata, porpora trombocitopenica, eosinofilia, anemia, poliglobulia;

Neurologiche: sindrome miastenica di Lambert-Eaton, encefalopatia paraneoplastica (demenza e mielopatia con ANNA antineuronal nuclear autoantibodies), neuropatia sensoriale, neuropatia motoria;

Renali: glomerulopatie e turbe tubulo-interstiziali.

Gli esami di laboratorio non manifestano solitamente alterazioni sospette, specifiche. Si possono rilevare anomalie degli elettroliti, della creatinemia ed azotemia, del tasso di albuminemia, della sodiemia, della calcemia.

Nessuno dei marcatori tumorali disponibili appare sufficientemente sensibile o possiede una specificità tale da rendere possibile la diagnosi precoce del tumore polmonare o da influenzarne la gestione in modo significativo.

Diagnosi: tappe salienti.

- Anamnesi :
Fumo attivo (pacchi/anno) o passivo; familiarità per neoplasia polmonare; ambiente di vita (radon); professione; peso corporeo; sintomatologia clinica sospetta.
- Esame Obiettivo:
segni di ostruzione bronchiale, ipoventilazione distrettuale, linfadenomegalia superficiale, epatomegalia, masse/ formazioni superficiali, circolo toracico(-addominale) superficiale, segni neurologici focali, ippocratismo digitale;
- Esami di laboratorio:
routine bioumorale comprensiva di emocromo, funzionalità epatica, funzionalità renale, PT, PTT, calcemia, fosfatasi alcalina;
- Diagnostica per immagini:
Rx torace 2 proiezioni, TAC stadi azionati, ecografia addome superiore, PET total body, TC PET, Scintigrafia scheletrica, RMN encefalo, RMN torace;
- Diagnostica citoistologica:
Broncoscopia, TBNA, TBNA EBUS o EUS, esame citologico dell'espettorato, ago biopsia polmonare trans toracica, biopsia di linfonodi megalici superficiali o di masse palpabili, di formazioni surrenaliche, di noduli epatici, toracentesi, mediastinoscopia, mediastinotomia anteriore, biopsia pleurica toracoscopica, chirurgia VATS, chirurgia open lung, biopsia ossea;
- Diagnostica funzionale cardiopolmonare:

Ecg, Spirometria globale, DLCO, Emogasanalisi arteriosa, ecocardiogramma, Test del cammino x 6 minuti, test da sforzo cardiopolmonare, scintigrafia polmonare perfusionale o ventilo-perfusionale.

Raccomandazioni

Nella valutazione iniziale e nella gestione della fase diagnostica per sospetto tumore polmonare occorre tenere nella massima considerazione la centralità del paziente.

L'iter diagnostico (e terapeutico) deve cioè essere guidato dalla partecipazione attiva e consenziente del paziente e dei suoi referenti per le cure (generalmente i familiari di riferimento designati dallo stesso paziente) per scegliere indagini e trattamenti che corrispondano alle volontà individuali, assicurino la massima qualità sia sul piano clinico-tecnologico sia in termini di migliore qualità di vita potenzialmente assicurabile, con il massimo contenimento dei possibili disagi, anche di tipo organizzativo.

L'accesso alle cure deve avvenire il più tempestivamente possibile e la qualità delle procedure deve essere ottimale e quanto più possibile coerente con le indicazioni delle linee guida più autorevoli. L'organizzazione per le cure ai pazienti con tumore polmonare deve assicurare elevata qualità dell'intervento assistenziale complessivo indipendentemente dal punto di primo accesso ai servizi diagnostici e terapeutici. Le stesse cure devono poter essere erogabili quanto più vicino possibile al domicilio del paziente, tuttavia la distanza dalla sede di cura non deve rappresentare un limite che ne precluda l'accesso.

La latenza tra sintomatologia clinica di esordio e presa in carico del paziente per l'avvio della fase diagnostica risulta alquanto variabile nelle esperienze descritte dalla Letteratura e si attesta mediamente intorno ai 2 mesi. Esperienze spagnole vedono un contenimento a 35 giorni medi di tale intervallo. Le ripercussioni della durata del tempo intercorso tra la comparsa di sintomi sospetti e la diagnosi sulla prognosi della malattia non sono ben definite. Esistono fattori confondenti, quali ad esempio la biologia del singolo caso di tumore polmonare, tuttavia la massima tempestività di intervento appare raccomandabile per non omettere opportunità di cura potenzialmente efficace e, in genere, la dilatazione degli interventi ha ripercussioni emotive negative importanti sia sul paziente che sui familiari.

La British Thoracic Society, nelle linee guida per la gestione del tumore polmonare, fatte proprie dal NICE, raccomanda che il paziente con sospetto tumore polmonare sia valutato da uno specialista pneumologo entro 7 giorni dalla comparsa di sintomi o di esame

radiografico toracico sospetti, i risultati delle indagini diagnostiche siano acquisiti entro le 2 settimane successive, le cure avviate entro 6 settimane.

Alla luce di un reperto dell’Rx torace sospetto, in particolare in caso di persona con età > 40 anni e anamnesi di tabagismo importante (> 30 pacchi/anno), al paziente deve essere assicurata tempestivamente TC stadiale. È compito del radiologo refertante la TC o dello pneumologo che gestisce il caso, di definire, alla luce dei reperti clinico-rx-TC, una stadiazione clinica della malattia secondo il sistema TNM. In particolare occorre dirimere se il paziente sia affetto da tumore polmonare potenzialmente operabile con prospettive radicali - stadi I e II – oppure no. Qualora la TC indicasse uno stadio non chirurgico esclusivamente per sospetto N2, occorre avviare il paziente a sostenere esame PET prima di procedere a broncoscopia. In caso di cN2 la broncoscopia per pazienti con tumore polmonare cT1-3M0 va sempre preceduta da PET e integrata da procedure di agoaspirazione e/o biopsia linfonodale mediastinica possibilmente guidata da metodiche di guida ecografica – quali EBUS o EUS. Anche la TBNA alla cieca guidata dai reperti della TC PET con prelievi nei punti di reperi endoscopici indicati da Wang, ha elevata sensibilità e specificità.

Nei casi dubbi, con N2 clinico confermato da PET e con prelievi broncologici negativi occorre considerare biopsia linfonodale mediastinoscopica o mediastinotomica anteriore.

La broncoscopia deve essere sempre preceduta da TC. La sensibilità dell’esame infatti incrementa in tal modo significativamente passando dal 56 all’80% o dal 71 all’89% a seconda delle casistiche. La TC effettuata prima della broncoscopia può inoltre modificare la gestione del caso sospettato all’Rx torace. Ciò può accadere complessivamente fino al 25 % dei casi con 7% di evidenza di lesioni benigne o TC negativa e 18% dei casi indicanti la necessità di ulteriori accertamenti prima di procedere con eventuale broncoscopia.

Al case manager della fase diagnostica, in genere lo pneumologo, compete la definizione cito-istologica e dello stadio clinico della malattia, del performance status del paziente, nonché l’acquisizione e la valutazione degli eventuali limiti posti dal paziente stesso alle procedure diagnostiche ulteriormente ipotizzabili (ad es procedure chirurgiche) o alle terapie potenzialmente praticabili (es rifiuto della chirurgia, della chemioterapia o della radioterapia), in quanto indisponibile ad accettarne i possibili rischi e/o effetti avversi, quand’anche ragionevolmente prospettabili sulla base delle evidenze scientifiche disponibili. Le scelte definitive di tipo diagnostico-terapeutico, in questi casi, è raccomandabile che siano

discusse e condivise in corso di consulto multidisciplinare con gli altri specialisti che possono intervenire nella gestione dei pazienti affetti da tumore polmonare.

Bibliografia essenziale :

1. American Thoracic Society, European Respiratory Society. Pretreatment evaluation of non-small-cell lung cancer. *Am J Respir Crit Care Med* 1997; 156: 320–332
2. Beckles MA, Spiro SG, Colice GL, Rudd RM. The Physiologic Evaluation of Patients With Lung Cancer Being Considered for Resectional Surgery. *Chest* 2003;123: 105S-114S
3. Mazzone PJ, Arroliga AC. Endocrine paraneoplastic syndrome in lung cancer. *Curr Opin Pulm Med* 2003; 9: 313–320
4. Spiro SG, Gould MK, Colice GL. Initial Evaluation of the Patient With Lung Cancer: Symptoms, Signs, Laboratory Tests, and Paraneoplastic Syndromes *Chest* 2007;132:149S-160S
5. Navani N, Spiro SG. *Eur Respir Mon.* 2009;44: 71–87
6. Almeida FA, Uzbek M, Ost D. Initial evaluation of the nonsmall cell lung cancer patient: diagnosis and staging. *Current Opinion in Pulmonary Medicine* 2010; 16:307–314

La stadiazione del tumore polmonare.

La stadiazione del tumore del polmone è un tentativo di definire l'estensione anatomica della neoplasia allo scopo di raggruppare nel medesimo stadio pazienti che richiedono lo stesso trattamento e che hanno la stessa prognosi. In tal modo è possibile selezionare i trattamenti, valutare e confrontare i risultati e comunicare le informazioni ottenute all'interno della stessa istituzione o tra istituzioni diverse.

Le raccomandazioni più ampiamente utilizzate per la classificazione TNM sono quelle proposte dalla International Union Against Cancer (UICC). Nel 2009, a cura dell' International Staging Committee (ISC) della International Association for the Study of Lung Cancer (IASLC), è stata pubblicata l'ultima revisione della stadiazione TNM del tumore polmonare, che è stata recepita nel gennaio 2010 dalla UICC nella VII^a edizione della classificazione TNM delle neoplasie maligne.

Tab 1 - Descrittori TNM del tumore polmonare secondo la VII^a edizione della classificazione della UICC dei tumori maligni (gennaio 2010)

=====

Tumore primitivo (T)

TX

Il tumore primitivo non può essere definito o ne è provata l'esistenza dalla presenza di cellule neoplastiche nell'espettorato o nel liquido di lavaggio bronchiale ma non è visualizzato con le tecniche di diagnostica per immagini o con la broncoscopia

T0

Nessuna evidenza di tumore primitivo

Tis

Carcinoma in situ

T1

Tumore di 3 cm o meno nella sua dimensione massima, circondato da polmone o pleura viscerale, senza evidenza broncoscopica di invasione più prossimale di un bronco lobare (cioè non nel bronco principale)

- T1a Tumore del diametro < 2 cm *
- T1b Tumore del diametro > 3 cm

T2

Tumore con qualunque delle seguenti caratteristiche di dimensione o estensione:

> 3 cm ma < 7 cm nella dimensione massima ovvero tumore associato a **:

- infiltrazione del bronco principale, con distanza > 2 cm dalla carena
- infiltrazione della pleura viscerale
- atelettasia o polmonite ostruttiva che dall'ilo si porta alla pleura viscerale senza però interessare l'intero polmone
- T2a Tumore del diametro < 5 cm
- T2b Tumore del diametro > 5 cm

T3

Tumore del diametro > 7 cm ovvero con

- invasione di parete toracica (inclusi i tumori del solco superiore), diaframma, nervo frenico, pleura mediastinica, pericardio, bronco principale ad una distanza < 2 cm dalla carena (senza coinvolgimento della carena)
- atelettasia o polmonite ostruttiva dell'intero polmone omolaterale
- lesioni tumorali nodulari multicentriche nello stesso lobo

T4

Tumore di qualsiasi dimensione che invade qualunque delle seguenti strutture:

- mediastino, cuore, grossi vasi, trachea, nervo laringeo ricorrente, esofago, corpo vertebrale, carena
- lesioni tumorali nodulari multicentriche in lobi diversi

Linfonodi regionali (N)

Nx

I linfonodi regionali non possono essere definiti

N0

Assenza di metastasi ai linfonodi regionali

N1

Metastasi ai linfonodi peribronchiali e/o ilari omolaterali, e linfonodi intrapolmonari interessati dall'estensione diretta del tumore primitivo

N2

Metastasi ai linfonodi mediastinici omolaterali e/o ai linfonodi sottocarenali

N3

Metastasi ai linfonodi mediastinici controlaterali, agli ilari controlaterali, agli scaleni omo- o controlaterali, o ai linfonodi sovraclaveari.

Metastasi a distanza (M)

M0

Assenza di metastasi a distanza

M1

Presenza di metastasi a distanza

- M1a Noduli neoplastici nel polmone contro laterale, localizzazioni pleuriche, versamento pleurico o pericardico con citologia positiva ***
- M1b Metastasi a distanza

=====

*Il poco frequente tumore a diffusione superficiale, di qualunque dimensione, con la sua componente invasiva limitata alla parete bronchiale che può estendersi prossimalmente al bronco principale, viene pure classificato come T1a.

**I tumori T2 con questi aspetti sono classificati T2a se di diametro di 5 cm o meno oppure se le dimensioni non possono essere determinate, T2b se di diametro > 5 cm ma non > 7 cm.

***La maggior parte dei versamenti pleurici associati con il tumore polmonare sono dovuti al tumore stesso. Tuttavia ci sono pazienti nei quali ripetuti esami citologici del liquido pleurico non dimostrano cellule neoplastiche e il liquido non è ematico e neppure è un essudato. Quando questi dati e il giudizio clinico suggeriscono che il versamento non è correlato al tumore, il versamento stesso non dovrebbe venire considerato quale elemento di stadiazione e la malattia del paziente dovrebbe essere classificata quale M0. le medesime osservazioni valgono anche per il versamento pericardico.

Note integrative:

- tutti i casi devono essere confermati istologicamente;
- la classificazione clinica (classificazione clinica pre-trattamento) indicata come TNM (o cTNM), si riferisce alla stadiazione operata all'atto della diagnosi e prima di interventi terapeutici (sono compresi i risultati dell'esame clinico, le indagini di imaging, la fibrobroncoscopia, la mediastinoscopia, la mediastinotomia e la toracosopia);
- la classificazione patologica (classificazione istopatologica post-chirurgica) indicata come pTNM si avvale dei dati raccolti prima del trattamento, integrati o modificati da quelli ottenuti con la chirurgia e gli esami patologici;
- il simbolo aggiuntivo "a" indica che la classificazione è determinata per la prima volta con l'esame autoptico (aTNM);
- la ristadiatione in corso di recidiva dopo iniziale risposta viene identificata con il codice rTNM;
- l'assenza o la presenza di residui tumorali dopo il trattamento possono essere descritte con il simbolo R (classificazione R).

Le definizioni della classificazione R sono:

Rx = non può essere accertata la presenza di residui tumorali

R0 = non vi sono residui tumorali

R1 = residui tumorali microscopici

R2 = residui tumorali macroscopici.

Ulteriori informazioni sul tumore primitivo possono essere riportate usando il Grading istopatologico G:

Gx = il grado di differenziazione non può essere definito

G1 = ben differenziato

G2 = moderatamente differenziato

G3 = poco differenziato

G4 = indifferenziato.

In caso di tumori multipli simultanei del polmone si classifica il tumore con la categoria più alta e la molteplicità o il numero di tumori vengono indicati tra parentesi con il suffisso "m" o il numero di tumori.

Tab 2 - Raggruppamenti in stadi TNM

=====			
Stadio	Configurazione TNM		
=====			
Stadio di malattia	Descrittore T	Descrittore N	Descrittore M
IA	T1a-T1b	N0	M0
IB	T2a	N0	M0
IIA	T1a-T2a	N1	M0
	T1b	N1	M0
	T2b	N0	M0
IIB	T2b	N1	M0
	T3	N0	M0
IIIA	T1a-T3	N2	M0
	T3	N1	M0
	T4	N0-1	M0
IIIB	T4	N2	M0
	T1a-T4	N3	M0
IV	Tutti i T	Tutti gli N	M1a o M1b

Variazioni tra VI^a e VII^a edizione della stadiazione TNM del tumore polmonare:

- la nuova stadiazione vale tanto per il tumore polmonare non microcitoma quanto per il microcitoma e il carcinoide polmonare
- non vi sono variazioni per i descrittori N
- abolizione del descrittore Mx

Definizioni T	6 ^a ed.	7 ^a ed.
Tumori ≤ 2 cm	T1	T1a
Tumori > 2 cm - 3 cm	T1	T1b
Tumori > 3 cm ≤ 5 cm	T2	T2a
Tumori > 5 cm and ≤ 7 cm	T2	T2b
Tumori > 7 cm	T2	T3
Nodulo(i) nello stesso lobo	T4	T3
Nodulo(i) in altro lobo omolaterale	M1	T4
Disseminazione pleurica	T4	M1a
Versamento pericardico neoplastico	T4	M1a

I parametri TNM del nuovo sistema di stadiazione del carcinoma polmonare si differenziano dall'edizione precedente per i seguenti punti:

- 1 i tumori di diametro > 7 cm vengono considerati T3 e non più T2
- 2 le lesioni nodulari multicentriche vengono considerate T3, T4 ed M1 quando presenti rispettivamente nello stesso lobo, nel polmone omolaterale o controlaterale
- 3 il versamento pleurico con citologia positiva viene considerato M1a

Adottando questi parametri:

i pazienti già in Stadio Ib	T2b N0 M0	passano allo Stadio IIa
i pazienti già in Stadio IIb	T2a N1 M0	passano allo Stadio IIa
i pazienti già allo Stadio IIIb	T4 N0/1 M0	passano allo Stadio IIIa

Descrittori M	6 [^] ed.	7 [^] ed.
Metastasi non definita	MX	M0
Versamento pericardico maligno	T4	M1a
Disseminazione pleurica (versamenti pleurici maligni, noduli pleurici)	T4	M1a
Noduli addizionali – medesima istologia – nel polmone controlaterale	M1	M1a
Metastasi a distanza	M1	M1b

La nuova stadiazione deriva dalla revisione di 81495 casi di cui 68463 affetti da tumore polmonare non microcitoma e 13032 da microcitoma polmonare diagnosticati e registrati nel periodo 1990 – 2000, 53% dei quali trattati chirurgicamente, che hanno dimostrato la seguente sopravvivenza a 5 anni:

Stadio	Sopravvivenza media a 5 anni		
		Stadiazione patologica	Stadiazione clinica-patologica
Stadio I	T1N0	76%	(68-83%)
	T2N0	59.5%	(54-65%)
Stadio II	T1N1	51.9%	(40-63%)
	T2N1	40.3%	(39-45%)
	T3N0	38%	(25-55%)
Stadio IIIA		24%	(19-29%)
Stadio IIIB		9%	(7-15%)
Stadio IV		13%	(2-16%)

Descrittori N

Non è cambiato nulla rispetto alla VI[^] edizione.

Sono state designate complessivamente 14 stazioni linfonodali (ilari, intrapolmonari e mediastiniche) e sono stati definiti come N2 i linfonodi che si trovano all'interno della pleura mediastinica ed N1 tutti i linfonodi che si trovano esternamente alla pleura mediastinica e all'interno della pleura viscerale.

Tutti i linfonodi N2 sono numerati da 1 a 9 e comprendono i linfonodi mediastinici superiori (1-4: 1 mediastinici superiori - 2 paratracheali superiori - 3 prevascolari e retrotracheali - 4 paratracheali inferiori), i linfonodi aortici (5-6: 5 sotto aortici o della finestra aorto-polmonare - 6 paraortici) e i linfonodi mediastinici inferiori (7-9: 7 sottocarenali - 8 paraesofagei - 9 del ligamento polmonare).

I linfonodi N1 (stazioni intrapolmonari) sono numerati da 10 a 14 e localizzati distalmente al ripiegamento della pleura mediastinica e all'interno della pleura viscerale (10 ilari - 11 interlobari - 12 lobari - 13 segmentari - 14 subsegmentari).

Riguardo al rapporto fra sopravvivenza e interessamento progressivo dei linfonodi sono identificabili clinicamente quattro stadi con significato prognostico progressivamente peggiore: N0 = linfonodi normali, N1 = linfonodi ilari ingranditi, N2 = linfonodi mediastinici ingranditi, N3 = interessamento dei linfonodi scaleni o sopraclaveari o controlaterali.

La suddetta revisione è stata anche accettata dalla ATS e dalla ERS.

Bibliografia essenziale:

- Rami-Porta R, Ball D, Crowley J, Giroux DJ, Jett J, Travis WD, et al. The IASLC Lung Cancer Staging Project: proposals for the revision of the T descriptors in the forthcoming (seventh) edition of the TNM classification for lung cancer. *J Thorac Oncol.* 2007;2:593-602.
- Goldstraw P , Crowley J , Chansky K , et al ; International Association for the Study of Lung Cancer International Staging Committee ; Participating Institutions . The IASLC Lung Cancer Staging Project: proposals for the revision of the TNM stage groupings in the forthcoming (seventh) edition of the TNM Classification of malignant tumours . *J Thorac Oncol* 2007; 2: 706 - 714 .
- Rami-Porta R, Crowley JJ, Goldstraw P. The revised TNM staging system for lung cancer. *Ann Thorac Cardiovasc Surg.* 2009; 15:4-9.
- Rami-Porta R, Goldstraw P. Strength and weakness of the new TNM classification for lung cancer. *Eur Respir J.* 2010;36: 237-9.

Diagnosi e stadiazione del tumore polmonare: modalita' di definizione.

La definizione citoistologica di malattia e la valutazione dell'estensione intratoracica e/o a distanza della neoplasia polmonare si avvale principalmente, dopo l'accurata valutazione clinico-anamnestica, di metodiche di imaging, di prelievo citoistologico per via broncoscopica, su espettorato, oppure per via transparietale, toracoscopica, mediastinoscopica o chirurgica.

Nella Tab 3 si riportano l'iter diagnostico modulato sulle risultanze delle indagini preliminari e sulla progressiva invasività delle metodiche.

Tab 3 - Albero diagnostico per la stadiazione del tumore polmonare

1. Diagnosi e valutazione del fattore T

Anamnesi

Es Obiettivo

Rx torace 2 proiez

TC Torace + addome sup.re + TC encefalo

Eventuale RMN

Broncoscopia

Es citologico dell'espettorato

con

biopsia bronchiale

broncoaspirato

BAL

TBNA

brushing bronchiale

biopsia polmonare trans bronchiale

Ago aspirato/biopsia polmonare trans toracico/a

Diagnosi di T

di sede - di estensione locale

Diagnosi cito- istologica non conseguita

Agoaspirato/biopsia eventuale localizzazione metastatica accessibile

Biopsia polmonare chirurgica VATS - open lung

2. Diagnosi e valutazione del fattore N

Rx torace 2 proiezioni

TC Torace con mdc → N0 o N1

→ sospetto N2 o N3

PET

Broncoscopia con TBNA – EBUS

Mediastinoscopia – mediastinotomia anteriore

Chirurgia

3. Diagnosi e valutazione del fattore M

Anamnesi

Es Obiettivo

Es Bioumorali

TC stadiazione

TC PET total body

Positivi per sintomatologia d'organo

Negativi per sintomatologia d'organo



Indagini specifiche

TC encefalo

RMN encefalo

Ecografia addome

RMN surrene

Scintigrafia scheletrica

Agoaspirato/biopsia surrene

fegato

linfonodi superficiali

osteomidollare

noduli o masse superficiali palpabili

Con versamento pleurico sospetto M1a



Toracentesi - citologia del liquido pleurico

toracoscopia



negativa

positiva (M1a)

Per quanto riguarda la valutazione dell'estensione intratoracica del tumore polmonare si ritiene che la radiografia convenzionale del torace pecchi di sensibilità soprattutto per lo studio dei linfonodi mediastinici, della parete toracica e della possibile invasione mediastinica.

La TC del torace, per la sua maggiore sensibilità e accuratezza diagnostica risulta pertanto uno strumento indispensabile sia per avvalorare il sospetto diagnostico di neoplasia sia per la stadiazione del tumore polmonare.

La RMN si è dimostrata lievemente ma non significativamente migliore nella valutazione del mediastino e della parete toracica. Detta metodica è particolarmente raccomandata nella valutazione dei tumori del solco superiore, dove può fornire informazioni sull'eventuale coinvolgimento del plesso brachiale, del canale midollare, della parete toracica e della arteria succlavia.

Nello studio dei linfonodi mediastinici la TC ha dimostrato una sensibilità variabile dal 40 al 65% e una specificità dal 45 al 90%. In tutti gli studi viene considerato sospetto patologico un diametro linfonodale nell'asse breve superiore a 1 cm.

La PET, tomografia ad emissione di positroni, nel tumore polmonare viene ritenuta più sensibile e più specifica della TC per la stadiazione del mediastino e risulta pertanto indispensabile in tutti i casi con sospetto N2 alla TC.

La ricerca di metastasi richiede una attenta anamnesi ed un accurato esame obiettivo, accompagnati da appropriate indagini di laboratorio. Alterazioni specifiche possono guidare il clinico nelle scelte successive. Tuttavia il riscontro di sintomatologia aspecifica, quale la perdita di peso, dovrebbe pure suscitare il sospetto clinico di una diffusione metastatica.

Gli adenomi surrenalici sono riscontrabili in circa il 2 - 10% della popolazione generale. Sono tipicamente omogenei, ben circoscritti e di diametro inferiore ai 3 cm. Possono venire riconosciuti alla TC per il loro tipico contenuto di grasso.

La biopsia delle ghiandole surrenali dovrebbe comunque venire eseguita in tutti i casi indeterminati con TC, ecografia, RMN o PET qualora la eventuale metastasi in detta sede condizionasse le possibilità terapeutiche escludendo ad esempio il paziente dall'opzione chirurgico-exeretica altrimenti praticabile.

La maggior parte delle lesioni epatiche rilevabili alla TC sono benigne. Il mezzo di contrasto si rende necessario per distinguerle dalle forme neoplastiche.

Le metastasi encefaliche sono rare al momento della diagnosi di tumore polmonare ma aumentano nel corso della malattia.

Non vi è concordanza sulla esecuzione routinaria della TC cranio in tutti i pazienti asintomatici. Tuttavia detta indagine viene sostenuta per il fatto che può evitare inutili interventi toraco-chirurgici in pazienti asintomatici con lesioni encefaliche.

D'altra parte la TC dell'encefalo può risultare falsamente positiva in circa il 10% dei casi.

L'uso routinario della RMN dell'encefalo, che può dirimere in questi casi, non è stato ancora adeguatamente studiato e al presente non appare raccomandabile.

Le metastasi ossee sono una complicanza frequente del tumore polmonare. PET e scintigrafia scheletrica sono indagini complementari, con la prima più sensibile per la diagnosi di metastasi osteolitiche e la seconda per le forme osteoblastiche. In tutti i casi per i quali è applicabile un trattamento antitumorale la stadiazione con PET (meglio se TC PET), è ritenuta indispensabile in fase diagnostica, indipendentemente dallo stadio della malattia, quale base di riferimento per la valutazione della risposta alle cure mediante indagini successive. Qualora l'esame risultasse negativo per lesioni ossee e il paziente presentasse sintomatologia dolorosa focale non altrimenti giustificabile e/o incremento di calcemia e di fosfatasi alcalina, si può prospettare anche scintigrafia scheletrica.

Una valutazione clinica negativa dovrebbe assicurare il clinico che la probabilità di metastasi è bassa. Quando la valutazione clinica dimostra invece alterazioni, sono indispensabili ulteriori accertamenti, che rivelano generalmente metastasi in circa il 50% dei casi.

Bibliografia essenziale:

1. Travis WD. Pathology of lung cancer. Clin Chest Med 2002; 23:65–81
2. Brundage MD, Davies D, Mackillo WJ. Prognostic factors in non-small cell lung cancer. Chest 2002; 122:1037–1057

3. Detterbeck FC, Falen S, Rivera MP, et al. Seeking a home for a PET: part 1. Defining the appropriate place for positron emission tomography imaging in the diagnosis of pulmonary nodules or masses. *Chest* 2004; 125:2294–2299
4. Detterbeck FC, Falen S, Rivera MP, et al. Seeking a home for a PET: part 2. Defining the appropriate place for positron emission tomography imaging in the staging of patients with suspected lung cancer. *Chest* 2004; 125:2300–2308
5. Silvestri GA, Gould MK, Margolis ML, Tanoue LT, et al. Noninvasive Staging of Non-small Cell Lung Cancer. *Chest* 2007; 132:178S–201S
6. Rami-Porta R, Crowley JJ, Goldstraw P. The revised TNM staging system for lung cancer. Ann Thorac Cardiovasc Surg. 2009 Feb;15(1):4-9.

Protocollo diagnostico radiologico - medico nucleare per lo studio delle neoplasie polmonari.

Premessa:

Anche in Provincia di Trento le neoplasie polmonari rappresentano un problema oncologico dominante. Il paziente con sospetto tumore polmonare, deve poter usufruire di un rapido accesso alla diagnosi ed ai trattamenti integrati più efficaci. In genere la gestione dei pazienti con sospetto di neoplasia polmonare è caratterizzata da una sequenza di accertamenti e visite di diversi specialisti con tempi che possono risultare lunghi, con valutazioni frammentarie e scarsamente coordinate cui possono seguire decisioni inappropriate.

Lo scopo del presente lavoro è garantire a tali pazienti un percorso diagnostico-terapeutico più efficace e veloce.

Per raggiungere tali fini è necessario individuare:

- la più recente aggiornata e EBM letteratura sia in ambito radiologico, sia pneumologico (broncoscopia) sia medico nucleare;
- un percorso diagnostico.

Introduzione

Il tumore del polmone è la principale causa di mortalità per cancro nei paesi più sviluppati, senza grandi differenze per numero di nuovi casi tra uomini e donne. Il maggiore fattore di rischio è rappresentato dal fumo di sigaretta, rischio che è strettamente correlato alla quantità ed alla durata nell'abitudine al fumo. Nonostante i notevoli sforzi messi in atto dalle organizzazioni sanitarie di tutto il mondo, il tasso di sopravvivenza a 5 anni dei Pazienti affetti da neoplasia polmonare è pari a circa il 15% , di poco superiore a quello di 20 anni fa. Le due principali forme sono il tumore polmonare non a piccole cellule (NSCLC) pari a circa l'85% dei casi , ed il tumore polmonare a piccole cellule (SCLC) che rappresenta il restante 15%. L'imaging radiologico e quello medico nucleare svolgono un ruolo fondamentale nella diagnosi, nella stadiazione e nel follow-up.

La Radiografia del torace è di routine il primo esame diagnostico eseguito in presenza di sintomi respiratori, talvolta aspecifici.

Identificazione e caratterizzazione

L'alterazione documentata all'RX torace può essere una lesione centrale o più frequentemente un nodulo polmonare solitario (NPS) definito come una opacità rotondeggiante, non superiore a 3 cm, circondata da parenchima polmonare aereato, lesioni superiori a 3 cm sono definite masse.

L'obiettivo dell'imaging è escludere la malignità di un NPS (Nodulo Polmonare Singolo); estremamente importante è la stabilità dimensionale radiografica nell'arco di 2 anni, verificata mediante il confronto con esami precedenti, se disponibili.

La TC del TORACE è la metodica impiegata più comunemente dopo il sospetto radiografico di tumore polmonare. Essa è in grado di evidenziare lesioni non riconoscibili radiograficamente a causa delle piccole dimensioni (inferiori ad 1 cm) o perché situate in particolari sedi anatomiche; consente di caratterizzare le lesioni polmonari stimandone la probabilità di malignità mediante diversi criteri morfologici; sono considerate lesioni con alta probabilità di malignità quelle con dimensioni superiori a 2 cm, margini speculati, calcificazioni eccentriche e con impregnazione contrastografica dopo mdc maggiore di 15 UH; spesso però è necessario ricorrere a procedure invasive per caratterizzare la lesione, la TC viene in questo caso utilizzata per la guida dell'esecuzione di agobiopsia transcutanea.

Negli ultimi anni alla valutazione morfologica delle lesioni polmonari mediante TAC si è affiancata la valutazione metabolica mediante PET-TC.

La PET-CT con ^{18}F FDG si è dimostrata metodica molto accurata nel differenziare lesioni polmonari benigne da quelle maligne, (sensibilità e specificità rispettivamente del 96% e del 88%) mostrando queste ultime una elevata captazione del tracciante metabolico. La metodica tuttavia presenta alcuni limiti, tra cui quello dimensionale, (bassa sensibilità per lesioni inferiori ad 1 cm) e falsi positivi, (flogosi, sarcoidosi, aspergillosi) e falsi negativi, (ca bronchiolo-alveolare, carcinoide).

Nel riscontro di un nodulo ritenuto sospetto, il completamento diagnostico esige controlli nel tempo e l'integrazione di tecniche di medicina nucleare (PET-CT), *enhancement* contrastografico TC, biopsie/agoaspirati percutanei e/o biopsia chirurgica, rendendo pertanto indispensabile un approccio multidisciplinare. L'inserimento della PET con ^{18}F FDG nell'iter diagnostico del nodulo polmonare singolo e delle neoplasie polmonari non a piccole cellule

(NSCLC) può consentire di ridurre il ricorso alle metodiche invasive con vantaggi in termini di contenimento dei costi e delle possibili complicanze.

Nel tentativo di ridurre il ricorso a procedure invasive per la caratterizzazione dei NPS, la Fleischner Society ha proposto un follow-up a 12-24 mesi dei NPS indeterminati impiegando la TC e la PET-CT in modo complementare, sulla base delle dimensioni e dei fattori di rischio.

Per Pazienti a basso rischio con noduli di dimensioni inferiori a 4 mm → nessuna rivalutazione radiologica (probabilità di malignità molto bassa); noduli con dimensioni tra 4 e 8 mm → rivalutazione TAC a 6-12 mesi, se stabile a 18-24 mesi; nodulo di dimensioni superiori a 8 mm → valutazione **con TC con mdc o con PET-CT** e se dubbio biopsia – resezione.

Per Pazienti ad alto rischio (fumo di sigaretta, esposizione a fattori di rischio, anamnesi oncologica) le raccomandazioni sono:

nodulo di dimensioni inferiori a 4 mm → rivalutazione TC a 12 mesi, se stabile nessuna altra valutazione radiologica; noduli di dimensioni tra 4 e 8 mm → controllo TC a 6, 12 mesi, se stabile a 18 mesi e a 24 mesi; nodulo di dimensioni superiori a 8 mm approfondimento con **TC con mdc o con PET-CT** e se dubbio biopsia o resezione.

Stadiazione e Ristadiazione

Una volta accertata la natura neoplastica di una lesione polmonare, la stadiazione è necessaria per definire lo stadio di malattia, per effettuare la scelta terapeutica più adeguata ed ovviamente riveste un importante valore prognostico.

La stadiazione del NSCLC si basa sulla classificazione TNM. In base a nuove evidenze diagnostiche e terapeutiche nel 2007 l'associazione internazionale per lo studio del tumore del polmone (IASLC) ha proposto una nuova classificazione TNM del NSCLC, con modifica dei parametri T ed M mentre il parametro N è rimasto invariato.

Le metodiche di imaging impiegate nella stadiazione sono la **TC** con somministrazione e.v. di mezzo di contrasto iodato, **la PET-CT** e la **RM**.

La stadiazione tramite valutazione del T dell'N e dell'M risulta più accurata qualora venga effettuata tramite l'integrazione dei dati della PET-CT con quelli della TC con m.d.c, per questo è fondamentale la stretta collaborazione tra Medici Nucleari e Radiologi.

La TC è l'indagine radiologica più accurata per la valutazione del T primitivo, definendone dimensioni, rapporti con la carena, bronchi principali, strutture vascolari.

Nella stadiazione con PET-CT va distinto l'utilizzo del radiofarmaco ^{18}F -FDG dalla ^{18}F -Colina, dove il primo è indicato per stadare i NSCLC (Non Small Lung Cancer) mentre la seconda molecola è indicata per le neoplasie Bronchioloalveolari, o per quelle lesioni con prevalente componente bronchiolo alveolare.

La PET-CT con ^{18}F -FDG consente, meglio della TC, di differenziare le neoplasie primitive centrali dall'area di atelettasia post-ostruttiva a valle, poiché il tumore mostra una maggiore captazione del radiofarmaco rispetto al parenchima polmonare collassato.

Non sempre è facile identificare con la TAC l'infiltrazione della parete toracica, che è certa se il tumore si estende ai tessuti molli o se ci sono lisi costali, mentre è dubbia nel caso vi sia un rapporto di contiguità tra la lesione e la parete; la RM presenta valori di sensibilità e specificità di poco superiori rispetto alla TC, essa è utile soprattutto nella valutazione dei tumori del solco superiore in quanto presenta maggiore accuratezza della TC per il coinvolgimento del plesso brachiale, dei vasi succlavi e dei corpi vertebrali. La RM presenta una maggiore accuratezza rispetto alla TC nel dimostrare l'invasione del mediastino e soprattutto nel dimostrare l'invasione del canale midollare.

La valutazione accurata dell'interessamento linfonodale mediastinico è essenziale nel selezionare il miglior trattamento per il Paziente. La TC utilizza il criterio dimensionale per distinguere i linfonodi normali dai patologici, considerando un diametro dell'asse corto di 1 cm come limite superiore di normalità, il criterio dimensionale è peraltro piuttosto aspecifico, in quanto si possono riscontrare linfonodi aumentati di dimensioni per cause non neoplastiche (iperplasia reattiva).

La PET-TAC con ^{18}F -FDG è molto più accurata della TAC (accuratezza dell'85% vs 70%) nell'identificazione dei linfonodi patologici che accumulano il radiofarmaco in maniera significativa; uno dei limiti della metodica è la minore sensibilità nel riconoscere il coinvolgimento di linfonodi inferiori a 7 mm.

Il Consensus statunitense (NCCN) impone sia per gli N2 e a maggior ragione per gli N3, verifica con mediastinoscopia e/o altra modalità diagnostica invasiva (N2 o N3 positivi alla PET-CT e/o per criteri TC).

Nella valutazione delle metastasi locali ed a distanza la TC è metodica molto accurata, documenta infatti l'eventuale presenza di noduli satellite nel polmone controlaterale, il coinvolgimento neoplastico della pleura o del pericardio per presenza di versamento associato ad ispessimenti nodulari, in assenza di tali ispessimenti la PET-CT può dimostrare coinvolgimento neoplastico della pleura o del pericardio mostrando in tali sedi una elevata

captazione del ^{18}F -FDG.

Le metastasi extratoraciche da tumore del polmone si localizzano più frequentemente a livello di surreni, fegato, scheletro ed encefalo.

Un ragionevole approccio diagnostico nei Pazienti con tumore polmonare primitivo è l'estensione dell'esame TC al cranio ed all'addome superiore; la disponibilità della PET-CT consente di suo utilizzo per la ricerca di metastasi extratoraciche, in quanto si è dimostrata più sensibile delle altre metodiche radiologiche (TC, RM, Ecografia, scintigrafia ossea) nella valutazione di tutti i siti corporei ad esclusione dell'encefalo.

La metodica più accurata per la valutazione delle metastasi cerebrali è la RM, più sensibile della TC nel riconoscere le lesioni anche di dimensioni molto piccole.

Follow-up e valutazione nel sospetto di recidiva loco regionale e-o a distanza

Il ruolo dell'imaging non si esaurisce dopo il trattamento (chirurgico o chemio-radioterapico).

Le recenti indicazioni dell'ACCP suggeriscono due tipi di sorveglianza: nel Paziente con tumore polmonare trattato con intento curativo si deve garantire un adeguato follow-up della durata di 3-6 mesi per valutare le complicanze riconducibili al trattamento, in genere mediante RX TORACE e TC, e stretto programma di sorveglianza di almeno 2 anni con controlli semestrali mediante TC Total body o PET-CT per individuare eventuali recidive in fase precoce.

Nel follow-up dei Pazienti sottoposti a chemioterapia (in genere con malattia in stadi IIIB e IV) le metodiche per valutare la risposta terapeutica sono la TC TOTAL BODY o la PET-CT, quest'ultima è in grado di identificare l'attività metabolica delle lesioni e la presenza di lesioni secondarie intra o extra-toraciche con maggiore accuratezza della TC nonché di fornire una valutazione della risposta alla terapia anche dal punto di vista strettamente metabolico, ovviamente in rapporto all'indagine eseguita pre-trattamento.

Per la PET-CT a seconda dell'istotipo si debbono utilizzare o il ^{18}F FDG (NSCLC) o il ^{18}F -Colina (Bronchioloalveolare)^{1,2} o ^{111}In -Octreotide e-o ^{68}Ga DOTATOC (neoplasie polmonari con componente neuroendocrina).

La valutazione metabolica post terapia (risposta alla radioterapia e-o chemioterapia o chemio-

radio) prevede sostanzialmente due possibilità: valutazione in corso di terapia, e valutazione post trattamento.

Il timing delle indagini è per la modalità in corso di terapia: fino a 2 settimane dall'ultima somministrazione (CHT), entro 1 mese dall'ultima applicazione (RT).

Il timing delle indagini è per la modalità valutazione post trattamento: 1 mese per chemioterapia, 3 mesi per radioterapia

Supporto alla definizione del GTV (Gross Target Volume) per i piani di Radioterapia

La letteratura e le pubblicazioni degli ultimi anni, il centro di eccellenza di Reggio Emilia e la collaborazione tra EORTC, EANM e società europea di Radioterapia, hanno permesso, dopo una prima fase di validazione delle metodiche, di creare dei protocolli ad hoc per supportare la definizione del GTV con parametri metabolici. Le UUOO di Medicina Nucleare, Fisica Sanitaria e Radioterapia hanno stilato dei protocolli di applicazione della PET-CT per l'utilizzo delle informazioni metaboliche al fine di definire il GTV nel carcinoma del polmone e delle neoplasie del capo-collo. Inoltre sono state implementate modalità di trasferimento dei dati acquisiti con l'apparecchiatura PET-CT che vengono inviati al simulatore.

Indicazioni particolari

L'indagine PET-CT può essere eseguita in pazienti con lesioni multiple per decidere quale lesione biopsiare, o per guidare una biopsia trans bronchiale qualora si renda necessario caratterizzare l'istotipo e non sia facilmente raggiungibile il primitivo.

Tumore del Polmone Percorso diagnostico

1. Paziente con segni e sintomi clinici sospetti per neoplasia polmonare (p.es. emoftoe, dispnea e tosse, calo di peso e febbre)
2. Il paziente con i sintomi sovraesposti può essere inviato dal MMG e/o giungere al PS
3. Esegue un Rx torace

Se Rx torace negativo per masse polmonari e/o totalmente negativo. Il paziente viene comunque inviato al pneumologo.

Se Rx fortemente sospetto per neoplasia polmonare o suggestivo di neoplasia polmonare è il Radiologo stesso che prende in carico il Paziente. La presa in carico consiste nel programmare in tempi brevi (entro 10 giorni) un'indagine CT con e senza mdc torace e/o stadiazione presso una struttura ospedaliera adeguata (per parco macchine).

A) Se l'indagine CT conferma il sospetto diagnostico di tumore polmonare e/o persiste il forte sospetto di neoplasia polmonare il paziente va inviato al Pneumologo con visita in RAO A.

Il pneumologo (evitando il ricovero – suggerimento dott. Recla-) si farà carico d'effettuare le ulteriori indagini al fine di completare la stadiazione e giungere ad una diagnosi istologica (fondamentali per decidere l'approccio terapeutico). Dovranno pertanto venir eseguite:

- PET-CT con ^{18}F FDG
- broncoscopia,
- valutazione funzionale e performance status
- biopsia trans toracica sotto guida CT o guida eco (p.es. nel caso di broncoscopia e/o broncolavaggio negativi per presenza di massa periferica);

Il caso così inquadrato (definizione istologica e stadiazione) verrà discusso al consulto multidisciplinare per le opportune decisioni terapeutiche.

B) Se l'indagine CT non conferma il sospetto di neoplasia polmonare il paziente viene inviato al curante.

Riscontro all’Rx del torace di NPS (opacità rotondeggiante non superiore a 3 cm circondata da parenchima polmonare aereato) [la lesione superiore ai 4 cm è una massa polmonare non più un nodulo]

Il radiologo prende in carico il paziente e in tempi brevi (entro 10 giorni) programma un indagine CT senza e con m.d.c. torace e/o stadiazione presso una struttura ospedaliera adeguata (per parco macchine).

- A) riscontro CT di nodulo con caratteristiche morfologiche certe per benignità (p.es. amartoma e-o nodulo completamente calcifico) follow up con Rx del torace;
- B) riscontro CT di nodulo con caratteristiche morfologiche sospette per malignità (p.es. dimensioni superiori a 2 cm, margini irregolari, discreto incremento densitometrico dopo m.d.c.) il paziente va sottoposto (linee guida ministeriali Ministero della salute del 2010, NCCN ecc) a PET-CT con ^{18}F FDG per noduli dai 5 mm in su e a follow-up stretto con CT per lesioni inferiori ai 5 mm;
- C) se PET-CT indicativa di ipermetabolismo da lesione maligna, il paziente viene valutato funzionalmente per biopsia e/o escissione o nodulectomia;
- D) Se PET-CT non indicativa di ipermetabolismo, il paziente va valutato funzionalmente per biopsia e/o escissione o nodulectomia qualora le dimensioni del nodulo siano superiori ai 2 cm, follow-up con CT per nodulazioni dai 5mm ai 2 cm;
- E) se riscontro CT di lesione ad alta probabilità per malignità si ricade nel punto A del NPS

Follow-up di neoplasie polmonari

Se NSCLC o SCLC stadiazione con PET-CT e TC con mdc cerebrale

Se neoplasia Bronchiolo-alveolare stadiazione con TC total body con mdc

Monitoraggio risposta alla chemio e-o radioterapia

Se NSCLC o SCLC tramite PET-CT

Se neoplasia Bronchiolo-alveolare tramite TC total body con mdc

Supporto alla definizione del GTV (Gross Target Volume) per i piani di Radioterapia tramite 18FDG

Tramite PET-CT se NSCLC o SCLC

Valutazione nel sospetto di recidiva loco regionale e-o a distanza

Se NSCLC o SCLC tramite PET-CT e TC con mdc cerebrale

Se neoplasia Bronchiolo-alveolare tramite TC total body con mdc

Bibliografia Radiologia

1. American Cancer Society (2009) Cancer facts & figures 2009 www.cancer.org
2. Herbst RS, Heymach JV, Lippman SM, (2008) Lung Cancer. N Eng J Med 359: 1367-1380
3. Silvestri GA, Tanoue LT, Margolis ML, (2003) The non invasive staging of non small cell lung cancer: the guidelines. Chest 123: 147-156
4. Munden RF, Swisher SS, Stevens CW, Stewart DJ (2005) Imaging of the patient with non-small cell lung cancer. Radiology 237:803-818
5. Patz EF jr (2000) Imaging bronchogenic carcinoma. Chest 117: 90-95
6. Hansell DM, Banchier AA, MacMahon H et al. (2008) Fleischner Society: glossary terms for thoracic imaging. Radiology 246:697-722
7. Winer-Muram HT (2006) The solitary pulmonary nodule. Radiology 239:34-49
8. Rivera MP, Detterbeck F, Mehta AC, American College of Chest Physicians (2003)

Diagnosis of lung cancer. *Chest* 2003 123:129-136

9. American Thoracic Society and European Respiratory Society (1997) Pre-treatment evaluation of non small cell lung cancer. *Am J Respir Crit Care Med* 155:320-332
10. Siegelman SS, Khouri NF, Leo FP, et al. (1986) Solitary Pulmonary nodules: CT assessment. *Radiology* 160:307-312
11. Tabn BB, Flaherty KR, Kazerooni EA, et al (2003) The solitary pulmonary nodule. *Chest* 123:89-96
12. Yasufuku K, Fujisawa T (2007) Staging and diagnosis of non small cell lung cancer: invasive modalities. *Respirology* 12:173-183
13. Poppel TD, Krause Bj, Heunser TA et al (2009) PET-CT for the staging and follow-up of patients with malignancies. *Eur J Radiol* 70:382-392
14. Yi CA, Lee KS, Kim BT et al (2006) Tissue characterization of solitary pulmonary nodule: comparative study between helical CT and integrated PET/CT. *J Nucl Med* 47:443-450
15. MacMahon H, Austin JH, Gamsu G et al (2005) Guidelines for management of small pulmonary nodules detected on CT scans: a statement from the Fleischner Society. *Radiology* 237:395-400
16. Jackman DM, Johnson BE (2005) Small-cell lung cancer. *Lancet* 366: 1385-1396
17. Mountain CF (1997) Revisions in the international system for staging lung cancer. *Chest* 111: 1710-1717
18. Godstraw P, Crowley J, Chansky K, et al (2007) The IASLC Lung Cancer Staging Project: proposals for the revision of the TNM stage groupings in the forthcoming (seventh) edition of the TNM classification of malignant tumors. *J Thoracic Oncol* 2:706-714
19. Detterbeck FC, Boffa DJ, Tanoue LT (2009) The new lung cancer staging system *Chest* 136:260-271
20. Rami-Posrta R, Crowley JJ, Goldstraw P (2009) The revised TNM staging for lung cancer. *Ann Thorac Cardiovasc Surg* 15:4-9
21. American Society of Clinical Oncology (1997) Clinical Practice guidelines for the treatment of unresectable non small cell lung cancer. *J Clin Oncol* 15: 2996-3018
22. Glazer HS, Duncan-Meyer J, Aronberg DJ, et al (1985) Pleural and chest wall invasion in bronchogenic carcinoma: CT evaluation. *Radiology* 157:191-194
23. Kligerman S, Digumarthy S (2009) Staging of non small cell lung cancer using integrated PET/CT. *Am J Roentgenol* 193:1203-1211

Bibliografia Medicina Nucleare

1. Okereke IC, Gangadharan SP, Kent MS, Nicotera SP, Shen C, DeCamp MM. Standard uptake value predicts survival in non small cell lung cancer. *Ann Thorac Surg*. 2009 Sep;88(3):911-5; discussion 915-6.
2. Podoloff DA, Ball DW, Ben-Josef E, Benson AB 3rd, Cohen SJ, Coleman RE, Delbeke D, Ho M, Ilson DH, Kalemkerian GP, Lee RJ, Loeffler JS, Macapinlac HA, Morgan RJ Jr, Siegel BA, Singhal S, Tyler DS, Wong RJ. JNCCN task force: clinical utility in a variety of tumor types. *Natl Compr Canc Netw*. 2009 Jun;7 Suppl 2:S1-26. Review
3. Beatty JS, Williams HT, Aldridge BA, Hughes MP, Vasudeva VS, Gucwa AL, David GS, Lind DS, Kruse EJ, McLoughlin JM. Incidental PET/CT findings in the cancer patients: how should they be managed? *Surgery*. 2009 Aug;146(2):274-81.
4. Maziak DE, Darling GE, Inculet RI, Gulenchyn KY, Driedger AA, Ung YC, Miller JD, Gu CS, Cline KJ, Evans WK, Levine MN. Positron emission tomography in staging early lung cancer: randomized trial. *Ann Intern Med*. 2009 Aug 18;151(4):221-8, W-48.
5. Giovacchini G, Picchio M, Schipani S, Landoni C, Gianolli L, Bettinardi V, Di Muzio N, Gilardi MC, Fazio F, Messa C. Changes in glucose metabolism during and after radiotherapy in non-small-cell-lung cancer. *Tumori*. 2009 Mar-Apr;95(2):177-84.
6. Takenaka T, Yano T, Ito K, Morodomi Y, Miura N, Kawano D, Shoji F, Abe K, Honda H, Maehara Y. Biological significance of the maximum standardized uptake values on positron emission tomography in non-small-cell- lung cancer. *J Surg Oncol*. 2009 Sep 3.
7. Zhang HQ, Yu JM, Meng X, Yue JB, Feng R, Ma L. Prognostic value of serial [(18)F]fluorodeoxyglucose PET-CT uptake in stage III patients with non-small cell lung cancer treated by concurrent chemoradiotherapy. *Eur J Radiol*. 2009 Aug 18.
8. Hicks RJ. Role of 18-FDG in the assessment of response in non small cell lung cancer.. *J Nucl Med*. 2009 May;50 Suppl 1:31S-42S. Epub 2009 Apr 20. Review
9. Nomori H, Ohba Y, Yoshimoto K, Shibata H, Shiraishi K, Mori T. Positron emission tomography in lung cancer. *Gen Thorac Cardiovasc Surg*. 2009

- Apr;57(4):184-91. Epub 2009 Apr 15. Review.
10. A R Padhani and L.Ollivier The RECIST criteria: implications for diagnostic radiologists. *The British Journal of radiology* 74(2001); 983-986
 11. Yee C Ung, E. Donna Maziak et al. 18FDG PET in the Diagnosis and Staging of Lung Cancer: A systematic Review. *J Natl Cancer Inst* 2007; 99: 1753-67
 12. FDG-PET in Oncologia criteri per un uso appropriato Agenzia Sanitaria Regionale della Regione Emilia Romagna Dossier 157-2007
 13. Okereke IC, Gangadharan S, Kent MS, Nicotera SP, Shen C, DeCamp MM. Standard uptake value predicts survival in non small cell lung cancer. *Ann Thorac Surg.* 2009; 88:911-916
 14. Podoloff DA, Ball DW, Ben-Josef E, Benson AB 3rd, Cohen SJ, Coleman RE, Delbeke D, Ho M, Ilson DH, Kalemkerian GP, Lee RJ, Loeffler JS, Macapinlac HA, Morgan RJ, Siegel BA, Singhal S, Tyler DS, Wong RJ. NCCN task force: clinical utility in a variety of tumor types. *J Natl Compr Canc Netw.* 2009; 7 (Suppl 2) :S1-26
 15. Hara T, Kosaka N, Suzuki T et al(2003) Uptake rates of 18Ffluorodeoxyglucose and 11Ccholine in lung cancer and pulmonary tuberculosis: a positron emission tomography study. *Chest* 124:893–901
 16. Tira Bunyaviroch and R. Edward Coleman. PET Evaluation of Lung Cancer *J Nucl Med.* 2006;Vol. 47(3):451-460
 17. Beatty JS, Williams HT, Aldridge BA, Hughes MP, Vasudeva VS, Gucwa AL, David GS, Lind DS, Kruse EJ, McLoughlin JM. Incidental PET/CT findings in the cancer patients: how should they be managed?. *Surgery.* 2009 A;146(2):274-81.
 18. Ost D. and Fein A. Evaluation and Management of the Solitary Pulmonary Nodule. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2000; 162(3): 782- 787
 19. Duhaylongsod FG, Lowe VJ, Patz EF Jr, Vaughn AL, Coleman RE, Wolfe WG. Detection of primary and recurrent lung cancer by means of F-18 fluorodeoxyglucose positron emission tomography (FDG PET). *J Thorac Cardiovasc Surg.* 1995;110:130–139
 20. Behnaz Goudarzi, Heather A. Jacene and Richard L. Wahl. Diagnosis and Differentiation of Bronchioloalveolar Carcinoma from Adenocarcinoma with Bronchioloalveolar Components with Metabolic and Anatomic Characteristics Using PET/CT. *Journal of Nuclear Medicine* Sept. 2008 Vol. 49 No. 10 1585-

21. Emilio Bombardieri, Cumali Aktolun, Richard P. Baum, Angelica Bishof-Delaloye, John Buscombe, Jean François Chatal, Lorenzo Maffioli, Roy Moncayo, Luc Mortelmans, Sven N. Reske. FDG-PET procedure guidelines for tumour imaging. European Association of Nuclear Medicine Guidelines issued date: September 2, 2003
22. G. D'Addario and E. Felip. On behalf of the ESMO Guidelines Working Group. Non-small-cell lung cancer: ESMO Clinical Recommendations for diagnosis, treatment and follow-up. *Annals of Oncology*. 2008;19(2): ii39–ii40
23. Ung Yee C., MAziak E. D., Vanderveen J.A., Smith C.A, Gulenchyn K, Bacchetti C., Evans W.K., Lung Cancer Disease Site Group of Cancer Care Ontario's Program in Evidence Based Care. ¹⁸Fluorodeoxyglucose Positron Emission Tomography in the Diagnosis and Staging of Lung Cancer: A Systematic Review. *J Natl Cancer Inst* 2007; 99: 1753-67
24. Donna E. Maziak, Gail E. Darling, Richard I. Inculet, Karen Y. Gulenchyn, Albert A. Driedger, Yee C. Ung, John D. Miller, Chu-Shu Gu, Kathryn J. Cline, William K. Evans and Mark N. Levine. Positron Emission Tomography in Staging Early Lung Cancer. A Randomized Trial. *Ann Intern Med*. 2009;151:221-228.
25. Eric M. Toloza, Linda Harpole and Douglas C. McCrory. Noninvasive Staging of Non-small Cell Lung Cancer. A Review of the Current Evidence. *Chest* 2003; 123:137S-146S
26. Gugiatti A. Economic analyses on the use of positron emission tomography for the work-up of solitary pulmonary nodules and for staging patients with non small-cell-lung-cancer in Italy, *Q J Nucl Med Mol Imaging*. 2004 Mar;48(1):49-61
27. Lioe Fee de Geus-Oei, van der HeijdenHenricus F.M., Frans H.M. Corstens, Wim J.G.Oyen. Predictive and Prognostic Value of FDG-PET in Non-small-Cell Lung Cancer. A systematic Review. *Cancer*. 2007; 15,110(8):1654-64
28. Duhaylongsod FG, LoweVJ, Patz EF, Jr.,Vaughn AL, Coleman RE,WolfeWG. Lung tumor growth correlates with glucose metabolism measured by fluoride-18 fluorodeoxyglucose positron emission tomography. *Ann Thorac Surg* 1995;60:1348-52.
29. Vansteenkiste JF, Stroobants SG, Dupont PJ. Prognostic importance of the

- standardized uptake value on (18)F-fluoro-2-deoxy-glucose-positron emission tomography scan in non-small-cell lung cancer: an analysis of 125 cases. Leuven Lung Cancer Group. *JClin Oncol* 1999;17:3201- 6.
30. Michael Mac Manus and Rodney J. Hicks. The Use of Positron Emission Tomography (PET) in the staging/evaluation, treatment, and follow-up of patients with lung cancer: a critical review. *Int j Radiation Oncology Biol Phys.* 2008; 72(5): 1298-1306
 31. Im Il Na, Byung Hyun Byun, Hye Jie Kang, Gi Jeong Cheon, Jae Soo Koh, Cheol Hyeon Kim, Du Hwan Choe, Baek Yeol Ryoo, Jae Cheol Lee, Sang Moo Lim and Sung Hyun Yang. ¹⁸F-Fluoro-2-Deoxy-Glucose Uptake Predicts Clinical Outcome in Patients with Gefitinib-Treated Non-Small Cell Lung Cancer. *Clin Caner Res* 2008; 17(7): 278-86
 32. Th. Bury, J.L. Corhay, B. Duysinx, F. Daenen, B.Ghaye, N.Barthelemy, P. Rigo, P. Bartsch. Value of FDG-PET in detecting residual or recurrent nonsmall cell lung cancer. *Eur Respir J.* 1999; 14: 1376-1380
 33. Zhang HQ, Yu JM, Meng X, Yue JB, Feng R, Ma L. Prognostic value of serial [(18)F]fluorodeoxyglucose PET-CT uptake in stage III patients with non-small cell lung cancer treated by concurrent chemoradiotherapy. *Eur J Radiol.* 2009. DOI: 10.1016/j.ejrad.2009.07.023
 34. Robert James Cerfolio, Ayesha S. Bryant. When is it best to repeat a 2-Fluoro-2-Deoxy-D-Glucose Positron Emission Tomography/computed Tomography scan on patients with Non-Small Cell Lung Cancer who have recived Neoadjuvant Chemotherapy? *Ann Thorac Surg* 2007; 84:1092-7
 35. Ramon Rami Porta, John J. Crowley and Peter Goldstraw. The Revised TNM Staging System for Lung Cancer. *Ann Torach Cardiovasc Surg.* 2009; 1(15): 4-9
 36. Mountain C.F. and. Dresler C. M. Regional Lymph Node Classification for Lung Cancer Staging. *Chest.* 1997; 111(6): 1718-1723
 37. A R Padhani and L.Ollivier. The RECIST criteria: implications for diagnostic radiologists. *The British Journal of radiology* 74(2001); 983-986
 38. Giovacchini G, Picchio M, Schipani S, Landoni C, Gianolli L, Bettinardi V, Di Muzio N, Gilardi MC, Fazio F, Messa C. Changes in glucose metabolism during and after radiotherapy in non-small-cell-lung cancer. *Tumori.* 2009; 95:177-84.
 39. Yi CA, Lee KS, Kim BT, Choi JY, Kwon OJ, Kim H, Shim YM, Chung MJ. Tissue characterization of solitary pulmonary nodule: comparative study between

- helical dynamic CT and integrated PET/CT. *J Nucl Med* 2006;47(3):443
40. Maziak DE, Darling GE, Gulenchyn KY, Driedger AA, Ung YC, Miller JD, Gu CS, Cline KJ, Evans WK, Levine MN. Positron emission tomography in staging early lung cancer: randomized trial. *Ann Intern Med.* 2009 18;151:221-8, W-48.
 41. Takenaka T, Yano T, Ito K, Morodomi Y, Miura N, Kawano D, Shoji F, Abe K, Honda H, Maehara Y. Biological significance of the maximum standardized uptake values on positron emission tomography in non-small-cell- lung cancer. *J Surg Oncol.* 2009 September 3. DOI (Digital Object Identifier): 10.1002/jso.21386.
 42. Hicks RJ. Role of 18-FDG in the assessment of response in non small cell lung cancer. *J Nucl Med.* 2009 May; 50 Suppl 1:31S-42S.
 43. Nomori H, Ohba Y, Yoshimoto K, Shibata H, Shiraishi K, Mori T. Positron emission tomography in lung cancer. *Gen Thorac Cardiovasc Surg.* 2009; 57:184-91.
 44. Yee C Ung, E. Donna Maziak et al. 18FDG PET in the Diagnosis and Staging of Lung Cancer: A systematic Review. *J Natl Cancer Inst* 2007; 99: 1753-67
 45. Fischer B. Preoperative staging of lung cancer with combined PET-CT. *N Engl J Med* 2009; 361:32-9
 46. Mak, Gordon K; Chitkara, Rajinder K; Segall, George M; Sarinas, Priscilla S.A. Transbronchial Needle Aspiration and Positron Emission Tomography in the Diagnosis of Lung Cancer. *MD Journal of Bronchology.* October 2004 - Volume 11 - Issue 4 - pp 237-241
 47. Tateishi Ukihide; Nishihara Hiroshi; Tsukamoto Eriko; Morikawa Toshiaki; Tamaki Nagara; Miyasaka Kazuo. Lung tumors evaluated with FDG-PET and dynamic CT: The relationship between vascular density and glucose metabolism. *J Comput Assist Tomogr.* 2002; 26(2):185-90
 48. J. Czernin, M. Dahlbom, O. Ratib, C. Schiepers. *Atlas of PET/CT Imaging in Oncology* Ed. Springer-Verlag 2002. pag 48
 49. Abass Alavi & Ayse Mavi & Sandip Basu & Alan Fischman. Is PET-CT the only option? *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2007; 34:819–821
 50. Kluetz PG, Meltzer CC, Villemagne VL, Kinahan PE, Chander S, Martinelli MA, et al. Combined PET/CT imaging in oncology: impact on patient management. *Clin Positron Imaging* 2000;3:223–30

51. Townsend DW, Carney JP, Yap JT, Hall NC. PET/CT today and tomorrow. *J Nucl Med* 2004;45 Suppl 1:4S–14S
52. Lardinois D, Weder W, Hany T, Kamel EM, Korom S, Seifert B, et al. Staging of non-small-cell lung cancer with integrated positron-emission tomography and computed tomography. *N Engl J Med* 2003;348:2500–7
53. Orazio Schillaci. PET probes and oncological surgery: a productive new marriage for nuclear medicine? *Eur J Nucl Med Mol Imaging* (2007) 34:1530–1533
54. Endo K, Oriuchi N, Higuchi T, Iida Y, Hanaoka H, Miyakubo M. PET and PET/CT using 18F-FDG in the diagnosis and management of cancer patients. *Int J Clin Oncol* 2006;11:286–96
55. Nwogu C, Fischer G, Tan D, Glinianski M, Lamonica D, Demmy T. Radioguided detection of lymph node metastasis in non-small cell lung cancer. *Ann Thorac Surg* 2006;82:1815–20
56. Dirk Hellwig, Thomas P. Graeter, Dieter Ukena, Andreas Groeschel, Gerhard W. Sybrecht, Hans-Joachim Schaefers, and Carl-Martin Kirsch 18F-FDG PET for Mediastinal Staging of Lung Cancer: Which SUV Threshold Makes Sense? *J Nucl Med* 2007; 48:1761–1766 DOI: 10.2967/jnumed.107.044362
57. Arita T, Matsumoto T, Kuramitsu T, et al. Is it possible to differentiate malignant mediastinal nodes from benign nodes by size? Reevaluation by CT, transesophageal echocardiography, and nodal specimen. *Chest*. 1996;110:1004–1008
58. Webb WR, Sarin M, Zerhouni EA, Heelan RT, Glazer GM, Gatsonis C. Interobserver variability in CT and MR staging of lung cancer. *J Comput Assist Tomogr*. 1993;17:841–846.
59. Kernstine KH, Stanford W, Mullan BF, et al. PET, CT, and MRI with Combindex for mediastinal staging in non-small cell lung carcinoma. *Ann Thorac Surg*. 1999;68:1022–28.
60. Kotaro Higashi, Kengo, Yoshinori Hiramatsu, Tsutomu Ishikawa, Tsutomu Sakuma, Ichiro Matsunari, Gencho Kuga, Katsuyuki Miura, Takahiro Higuchi, Hisao Tonami and Itaru Yamamoto. 18F-FDG Uptake by Primary Tumor as a Predictor of Intratumoral Lymphatic Vessel Invasion and Lymph Node Involvement in Non-Small Cell Lung Cancer: Analysis of a Multicenter Study. *J Nucl Med* 2005; 46: 267–273
61. Gould MK, Kuschner WG, Rydzak CE, Maclean CC, Demas AN, Shigemitsu H,

- Chan JK, Owens DK. Test performance of positron emission tomography and computed tomography for mediastinal staging in patients with non-small-cell lung cancer: a meta-analysis. *Ann Intern Med.* 2003;139(11):879-92
62. Adrianus J. de Langen, Pieter Raijmakers, Ingrid Riphagen, Marinus A. Paul, Otto S. Hoekstra. The size of mediastinal lymph nodes and its relation with metastatic involvement: a meta-analysis. *European Journal of Cardio-thoracic Surgery.* 2006;29: 26-29
 63. Joshi SC, Pant I1, Hamzah F2, Kumar G, Shukla AN3 Integrated positron emission tomography/computed tomography fusion imaging: An emerging gold standard in lung cancer. *Indian Journal of Cancer.* 2008;45(4): 137-141
 64. Naresh C., Gupta, J.Maloof and E. Gunel. Probability of Malignancy in Solitary Pulmonary Nodules Using Fluorine -18-FDG and PET. *J Nucl Med.* 1996; 37(6):
 65. Gupta, Naresh C.; Graeber, Geoffrey M.; Rogers, John S.; Bishop and Harry A. Comparative Efficacy of Positron Emission Tomography with FDG and Computed Tomographic Scanning in Preoperative Staging of Non-Small Cell Lung Cancer. *Annals of Surgery.* 1999; 229: 286-291
 66. Hara T, Kosaka N, Suzuki T, Kudo K, Niino H. Uptake rates of 18F-fluorodeoxyglucose and 11C-choline in lung cancer and pulmonary tuberculosis: a positron emission tomography study. *Chest.* 2003 Sep;124(3):893-901.

La broncoscopia nella diagnosi del tumore polmonare.

La broncoscopia è una valida metodica che permette l'esplorazione ed il campionamento dell'albero tracheobronchiale e delle strutture ad esso adiacenti sia a fini diagnostici che terapeutici.

Il ruolo della broncoscopia nella diagnosi, stadiazione e trattamento del cancro del polmone è ben stabilito e riconosciuto nella Letteratura Scientifica Internazionale.

La broncoscopia deve essere sempre preceduta da TAC del torace e PETTAC affinché l'esame endoscopico sia più mirato e non debba essere ripetuto.

Di fronte ad un paziente con evidenza clinica o radiologica di neoplasia polmonare si rende necessario stabilire:

- 1). La diagnosi di malattia inclusa la classificazione istologica specifica;
- 2). La stadiazione;
- 3). La resecabilità o non resecabilità della neoplasia.

La broncoscopia risponde a queste necessità in quanto permette di valutare la presenza di malattia neoplastica, precisare l'istotipo (mediante prelievi di varia natura), stadare il fattore T dal punto di vista endoscopico ed ancora verificare la resecabilità.

Varie sono le procedure ancillari della broncoscopia a disposizione dello Pneumologo (biopsia con pinza, brushing, aspirato con sondino, lavaggio bronchioloalveolare, lavaggio bronchiale, agoaspirato transbronchiale) che vanno utilizzate in relazione alla posizione, alle dimensioni, alle modalità di sviluppo (esofitico/vegetante/infiltrante sottomucoso) della neoformazioni.

Per chiarezza espositiva si possono distinguere varie situazioni di applicazione della broncoscopia:

Malattia a sviluppo endobronchiale/centrale.

Lesioni polmonari periferiche

Campionatura del mediastino.

A). Malattia a sviluppo endobronchiale/centrale.

Con il termine “centrale” ci si riferisce a neoformazioni localizzate nell’albero tracheobronchiale fino ai bronchi segmentari (e quindi generalmente visibili in broncoscopia).

In queste situazioni la resa, in termini diagnostici, delle varie procedure è assai elevata:

- biopsia con pinza 74% (range 50-92%)
- brushing 59% (23-92%)
- lavaggio bronchiale 48% (28-78%)
- TBNA 67% (47-70%).

L’uso combinato di queste procedure eleva notevolmente la resa. La sensibilità complessiva derivante dall’uso contemporaneo delle procedure sopracitate è pari all’88% (67-97%).

Nelle lesioni centrali sono richiesti un minimo di tre prelievi biotici per una buona resa diagnostica; cinque prelievi sono consigliati per una elevata probabilità di diagnosi di malignità.

B). Lesioni polmonari periferiche

Si tratta di lesioni localizzate oltre i bronchi segmentari (e quindi assai di rado apprezzabili con il broncoscopio). Vengono utilizzate le stesse procedure sopra riportate. La resa diagnostica è notevolmente inferiore rispetto alle lesioni centrali. Ulteriore elemento da tenere presente è che qualora le dimensioni della lesione siano inferiori a due cm di diametro la resa diagnostica è sensibilmente ridotta.

Per lo studio delle lesioni periferiche è necessario eseguire l’indagine sotto controllo fluoroscopio (fluoroscopia biplanare o TCfluoroscopia).

In uno studio Giapponese del 2006 è stata confrontata la resa diagnostica della guida fluoroscopica tradizionale (52.6%) con quella della TCfluoroscopia (62.6%).

Va precisato che il maggior inconveniente della TCfluoroscopia è rappresentato dalla elevata dose di radiazioni (doppia rispetto alla fluoroscopia tradizionale) cui è esposto il paziente (senza trascurare l’impegno rappresentato dallo spostare l’attrezzatura, il personale dedicato, il paziente).

La resa delle procedure biotiche nelle lesioni periferiche è:

- biopsia con pinza:
 - 33% per lesioni con diametro < a 2 cm
 - 67% per lesioni con diametro > a 2 cm;
- brushing:
 - 33% per lesioni con diametro < a 2 cm
 - 62% per lesioni con diametro > a 2 cm.

C). Campionatura del mediastino.

L'accesso chirurgico al mediastino (mediastino scopia standard; mediastino scopia estesa; stereotomia anteriore sn) per la diagnosi e la stadiazione del cancro del polmone è considerato il “gold standard”. In tempi recenti sono stati registrati significativi miglioramenti nella campionatura del mediastino con tecniche poco invasive che sono rappresentate da.

- TBNA (TransBronchialNeedleAspiration)
- EBUS FNA (EndoBronchialUltrasound guidet Fine Needle Aspiration)
- EUS (Endoscopic Ultrasound guided Fine Needle Aspiration).

La sensibilità diagnostica della TBNA è stimata pari al 76%. Le stazioni linfonodali paratracheale dx e sottocarenale sono associate ai migliori rendimenti in termini di diagnosi; risultati meno incoraggianti (52%) sono stati ottenuti nella stazione paratracheale sn (finestra aorto-polmonare).

EBUS FNA. Su specifiche stazioni linfonodali è senzaltro superiore alla TBNA (4L – 2R e 2L). sensibilità elevata: 92-94%.

EUS FNA. Metodica che permette l'esplorazione del mediastino dall'esofago utilizzando un endoscopio munito di sonda ultrasonografica. Permette di studiare determinate stazioni linfonodali (3 posteriore; 4L; 7, 8 e 9). Ha una sensibilità del 72%.

- Tecnologie emergenti.

- Autofluorescenza. Metodica che permette di riconoscere e localizzare precocemente gli stadi intrabronchiali o pre-invasivi del carcinoma (sulla base di differenze spettrali nell'autofluorescenza del tessuto normale e del tessuto pre-tumorale). Allo stato attuale non ha collocazione precisa nell'iter diagnostico. Viene utilizzata solo per l'istotipo carcinoma squamoso. Ha una percentuale di falsi positivi > al 35%.
- Navigazione elettromagnetica (EMN). Tecnologia nuova che permette di raggiungere lesioni periferiche del polmone non altrimenti accessibili al broncoscopio tradizionale. Viene utilizzato un sistema simile al navigatore satellitare in uso sulle autovetture per individuare e “marcare” le lesioni polmonari in maniera tale da poterle raggiungere e biopsiare con assoluta certezza e precisione. Questo sistema è in grado di raggiungere lesioni polmonari periferiche di diametro < a 10 mm. L'accuratezza diagnostica riportata nella letteratura internazionale è compresa fra l'80 ed il 90%.
- Broncoscopia con tecnica “*Narrow Band Imaging*”
- Tomografia a coerenza ottica
- Microscopia confocale con fluorescenza

Il Consulto multidisciplinare ed il percorso diagnostico del paziente con sospetta neoplasia polmonare

In ambito Aziendale è già presente un percorso diagnostico (percorso N.17 – tumore del polmone) che è stato rivalutato e modificato in base sia alle nuove acquisizioni tecnologiche presenti rispettivamente nel servizio di Radiologia (TC multislices) e Medicina Nucleare (PET-CT) dell’Ospedale S.Chiera, sia alle nuove linee guida dettate dalla letteratura, e per la presenza di un gruppo specialistico multidisciplinare che da oltre due anni gestisce il governo clinico di questa patologia, sempre presso l’Ospedale S. Chiara.

L’attività di tale gruppo: si riunisce una volta alla settimana presso l’aula della pneumologia dove vengono valutati collegialmente circa 200 pazienti/anno.

Il consulto multidisciplinare, con le sue peculiarità consente di perseguire tre obiettivi fondamentali:

- definire, tra le diverse possibilità, il miglior percorso diagnostico e terapeutico per il singolo paziente, evitando che tale percorso venga deciso sulla base delle indicazioni del singolo medico specialista, ma venga condiviso collegialmente;
- individuare dei percorsi diagnostici-terapeutici condivisi che si concretizzino nell’ambito di linee-guida;
- favorire il miglioramento del know-how dei singoli professionisti che attraverso il confronto con differenti discipline arricchiscano di contenuti diversi il proprio bagaglio scientifico. Parte dell’attività del team multidisciplinare consiste anche nell’aggiornare e condividere con i Colleghi i progressi - secondo criteri di EBM (evidence based medicine) - nei rispettivi ambiti e di rendere tutti i componenti del team partecipi degli sviluppi raggiunti e delle eventuali ricadute che i nuovi protocolli diagnostici e terapeutici possono comportare nella gestione del paziente, al fine di rendere più efficace l’azione nei confronti dello stesso e di crescere professionalmente.

La presenza di un team multidisciplinare, può essere vista come parte integrante della “Clinical Governance” cioè di quelle condizioni clinico-organizzative atte a sviluppare in modo sistematico e continuo una sorveglianza e monitoraggio dei processi assistenziali che si

fonda su principi e valori condivisi quali:

- la valutazione multidisciplinare di linee guida e la loro traduzione in percorsi diagnostici;
- coordinamento ed integrazione tra UU.OO.;
- apprendimento dall'esperienza tramite audit clinico, gestione del rischio;
- responsabilizzazione attraverso la documentazione della qualità delle prestazioni e dei servizi erogati attraverso criteri di valutazione, indicatori e standard di riferimento appropriati;
- sviluppo professionale tramite una formazione orientata ad incentivare la conduzione delle attività sopra citate

La presenza del gruppo multidisciplinare nella patologia neoplastica polmonare, in questi anni ha incrementato l'efficacia/efficienza dei percorsi diagnostici-terapeutici (standardizzazione delle procedure, utilizzo comune di risorse umane e tecnologiche, creazione di "canali" organizzativi dedicati, ecc.).

Per il paziente esiste il vantaggio di avere, da parte di specialisti esperti nel settore ed in tempi brevi, un'indicazione relativamente all'iter diagnostico-terapeutico più appropriato da seguire e la presa incarico da parte di un referente.

Per il clinico, il lavoro dei gruppi multidisciplinari rappresenta il fulcro a livello sia ospedaliero, sia aziendale, dell'applicazione dei principi di governo clinico che permettono di adeguare i comportamenti clinico-diagnostici, organizzativi e relazionali ai migliori standard di qualità.

Composizione del team del consulto

- Pneumologo
- Radiologo
- Medico nucleare
- Chirurgo toracico
- Anestesista
- Oncologo medico
- Radioterapista oncologico

Il consulto multidisciplinare di Pneumo oncologia ha come obiettivo principale quello di attuare nel miglior modo possibile il **Percorso diagnostico-terapeutico per pazienti con sospetta neoplasia polmonare.**

Percorso diagnostico-terapeutico per pazienti con sospetta neoplasia polmonare

Il percorso diagnostico-terapeutico per pazienti con sospetta neoplasia polmonare è stato formalizzato a partire dal 1.10.2012. Con esso ogni paziente con sospetto di tumore polmonare verrà preso in carico dal gruppo multidisciplinare di pneumo-oncologia che gestirà/coordinerà direttamente tutti gli accertamenti necessari a confermare od escludere il sospetto diagnostico.

L'obiettivo è quello di garantire ad ogni paziente un percorso diagnostico completo e tempestivo.

La presa in carico avviene tramite segnalazione telefonica o e-mail a due figure professionali dedicate (case manager), rispettivamente:

- Sig.ra **Leonardi Giuliana** dell'U.O. di Pneumologia dell'Ospedale di Trento (tel 0461902690, e-mail: giuliana.leonardi@apss.tn.it) per i pazienti afferenti alla pneumologia di Trento (Trento, Borgovalsugana, Cavalese, Cles)
- Sagra **Bagozzi Francesca** dell'U.O. di Pneumologia dell'ospedale di Arco (tel. 0464582406, e-mail: francesca.bagozzi@apss.tn.it) per i pazienti afferenti alla Pneumologia di Arco (Rovereto, Arco, Tione)

Le suddette case manager hanno il compito di attivare il percorso diagnostico che prevede un **pacchetto di accertamenti** (TAC total body, ev.PET, Visita pneumologica con valutazione anche del Performance status e delle patologie associate, spirometria, broncoscopia, biopsia e/o bronco lavaggio con relativo esame istologico/citologico, eventuali ulteriori accertamenti per singoli casi).

Tutti questi accertamenti sono compresi in una **prestazione unica** denominata:

“PROTOCOLLO DIAGNOSTICO TUMORI APPARATO RESPIRATORIO”, identificata con il **codice 33.31**, (nota H-A) e riportata nel tariffario delle prestazioni specialistiche ambulatoriali per branca, in vigore dal 1/6/2012 con un **ticket omnicomprendivo a carico del paziente di € 36,15**.

La presa in carico avviene anche per i pazienti ricoverati: in tal caso, l'iter diagnostico sarà concordato dal case manager con i responsabili del reparto di degenza.

Il protocollo diagnostico si conclude con il **consulto multidisciplinare di pneumo-oncologia**, previsto ogni **martedì alle ore 16** presso la sala riunioni dell'U.O. di pneumologia dell'ospedale di Trento, che fornirà le indicazioni terapeutiche per ogni singolo paziente, attivando il conseguente percorso terapeutico.

In sintesi:

Case managers
Trento:
Leonardi Giuliana
giuliana.leonardi@apss.tn.it 0461902690
Arco:
Bagozzi Francesca
francesca.bagozzi@apss.tn.it
0464582406

Paziente con sospetta neoplasia polmonare

(riferito da altre UU.OO., Radiologi, MMG, ecc)



Case manager diagnostico (di Trento o di Arco)*

Accertamenti diagnostici standard

(percorso prioritario)

Definizione diagnostica e di stadio



Consulto multidisciplinare e programmazione terapeutica

*Prestazione unica che include visite, esami, Tac, biopsia, ecc **codice 33.31** (nota H-A), € 36,15