

## III SESSIONE

## NSCLC: TRATTAMENTO (II parte)

**Francesca Mazzoni**

S.C. Oncologia Medica

Azienda Ospedaliero-Universitaria

Careggi, Firenze

## FATTORI PREDITTIVI DI RISPOSTA ALLE TERAPIE BIOLOGICHE

Il carcinoma del polmone è la neoplasia più frequente nei paesi industrializzati; ogni anno in Italia si ammalano oltre 30.000 persone e altrettante ne muoiono. L'85% dei tumori maligni polmonari sono carcinomi non a piccole cellule (NSCLC), di questi il 70% circa è diagnosticato in stadio III/IV. Il trattamento standard nel NSCLC avanzato è costituito da chemioterapia con cisplatino associato ad un nuovo farmaco (gemcitabina, taxani, vinorelbina, pemetrexed), con cui si ottiene una sopravvivenza mediana non superiore agli 11 mesi e ad un anno di circa 30-40%. Questi risultati poco soddisfacenti hanno indirizzato la ricerca verso nuove strategie terapeutiche. Negli ultimi anni, l'acquisizione di nuove conoscenze di biologia molecolare riguardanti le alterazioni dei segnali proliferativi nelle cellule neoplastiche, hanno rappresentato il razionale per lo sviluppo di nuove molecole antitumorali dirette verso precisi bersagli biologici. Nella ricerca di bersagli terapeutici, l'attenzione è stata soprattutto rivolta verso i fattori di crescita ed i loro recettori, con particolare riguardo alla famiglia delle tirosinchinasi (TK), incluso l'Epidermal Growth Factor Receptor (EGFR), che gioca un ruolo fondamentale nel controllo della sopravvivenza, della proliferazione, del processo di metastatizzazione ed è iperespresso in molti tumori solidi umani. L'attivazione dei recettori TK influisce su molti degli eventi vitali della cellula, attraverso l'innescamento delle catene dei secondi messaggeri, come ad esempio quella RAS mediata. Numerosi trials hanno studiato il ruolo delle terapie a bersaglio molecolare nel trattamento del NSCLC, in particolar modo quelle in grado di bloccare l'attività di EGFR, come il cetuximab, anticorpo monoclonale anti-EGFR, o il gefitinib e l'erlotinib, inibitori TK (TKI) del dominio intracitoplasmatico di EGFR <sup>(1,3)</sup>.

Uno studio randomizzato di fase III (BR.21) ha dimostrato in oltre 700 pazienti in progressione dopo chemioterapia, un vantaggio significativo in sopravvivenza per erlotinib rispetto alla terapia di supporto <sup>(4)</sup>. Pertanto erlotinib ha ottenuto la registrazione negli Stati Uniti e in Europa quale trattamento successivo alla I linea nel NSCLC. Da questo studio è risultato evidente come questi nuovi farmaci agiscano in particolari sottogruppi di pazienti, che si caratterizzano clinicamente per la condizione di non fumatori, diagnosi di adenocarcinoma, appartenenza al sesso femminile e all'etnia asiatica. Inoltre, grande attenzione è stata posta sulla dimostrazione che l'alterata espressione, mediante immunohistochimica e FISH, e/o presenza di determinate mutazioni del gene EGFR conferiscono resistenza o sensibilità ad erlotinib e gefitinib nel NSCLC, quindi permettono di personalizzare la terapia, identificando a priori i pazienti che possono beneficiare maggiormente di questi farmaci <sup>(5,7)</sup>. Le mutazioni di EGFR sono state individuate nel 17% circa dei pazienti affetti da NSCLC e il 90% sono state riscontrate a carico degli esoni 18-24, codificanti per il dominio TK del recettore (mutazioni puntiformi dell'esone 21 o delezioni dell'esone 19). Molti studi hanno confermato che la presenza di mutazioni degli esoni 19 e 21 rappresentano il fattore predittivo più importante in termini di risposta e di prolungamento della sopravvivenza in pazienti affetti da NSCLC trattati con TKI <sup>(6,8)</sup>.

Lo studio randomizzato denominato IPASS ha confrontato gefitinib verso carboplatino+paclitaxel in 1.217 pazienti asiatici, non fumatori, affetti da adenocarcinoma del polmone, non pretrattati, dimostrando la non inferiorità di gefitinib rispetto a chemioterapia <sup>(9)</sup>. L'analisi per sottogruppi dei fattori molecolari ha evidenziato un'interazione significativa fra efficacia del trattamento con gefitinib e presenza di mutazioni di EGFR. Sulla base di questi dati, in Europa gefitinib è stato approvato per tutte le linee di trattamento nel NSCLC con mutazioni dell'esone 19 o 21 di EGFR. Sebbene le mutazioni dell'EGFR possano predire una buona risposta ai TKI, la loro bassa prevalenza suggerisce che altri meccanismi siano coinvolti; tra questi, la determinazione dello stato mutazionale di KRAS potrebbe fornire importanti informazioni. Il 15-30% degli adenocarcinomi polmonari presenta mutazioni a carico di KRAS; inoltre, la relazione mutualmente esclusiva fra mutazione a carico di EGFR e KRAS suggerisce che probabilmente esistono due differenti tipi di NSCLC: uno

favorito dalla mutazione di KRAS indotto dal fumo di sigaretta ed uno non correlato al fumo, ma favorito da agenti cancerogeni sconosciuti che inducono la mutazione di EGFR. Sebbene nel carcinoma del colon la presenza di mutazioni di KRAS predicano una resistenza al trattamento con cetuximab, tale evidenza non è stata confermata nei pazienti affetti da NSCLC <sup>(10)</sup>. La risposta al trattamento con TKI è purtroppo seguita dopo 6-8 mesi da progressione di malattia, che suggerisce lo sviluppo di una resistenza secondaria alla terapia, spesso dovuta a mutazioni acquisite.

La scelta del trattamento appropriato per ogni singolo paziente non è ancora codificata e necessita di conferme che potranno provenire da ricerche prospettiche atte a definire quale sia la reale popolazione target; al momento, non sono disponibili marcatori che consentano di selezionare pazienti con NSCLC da sottoporre a trattamento con cetuximab; invece, per erlotinib e gefitinib, il marcatore biologico che sembra essere correlato a migliore outcome consiste nella mutazione dell'esone 19 e 21 di EGFR.

#### Bibliografia

- 1) Pirker R, Pereira JR, Szczesensa A, et al. *Cetuximab plus chemotherapy in patients with advanced non-small-cell lung cancer (FLEX): An open-label randomized phase III trial*. Lancet 2009; 373:1525–1531.
- 2) Lynch TJ, Patel T, Dreisbach L, et al. *Cetuximab and 1st-line taxane/carboplatin chemotherapy in advanced non-small-cell lung cancer: Results of the randomized phase multicenter III trial BMS099*. J Clin Oncol 2010; 28:911–917.
- 3) Thatcher N, Chang A, Parikh P, et al. *Gefitinib plus best supportive care in previously treated patients with refractory advanced non-small-cell lung cancer: Results from a randomised, placebo-controlled, multicentre study (Iressa Survival Evaluation in Lung Cancer)*. Lancet 2005; 366:1527–1537.
- 4) Shepherd FA, Rodrigues Pereira J, Ciuleanu T, et al. *Erlotinib in previously treated non-small-cell lung cancer*. N Engl J Med 2005; 353:123–132.
- 5) Tsao MS, Sakurada A, Cutz JC, et al. *Erlotinib in lung cancer: Molecular and clinical predictors of outcome*. N Engl J Med 2005; 353:133–144.
- 6) Zhu CQ, da Cunha Santos G, Ding K, et al. *Role of KRAS and EGFR as biomarkers of response to erlotinib in National Cancer Institute of Canada Clinical Trials Group study BR. 21*. J Clin Oncol 2008; 26:4268–4275.
- 7) Hirsch FR, Varella-Garcia M, Bunn PA Jr, et al. *Molecular predictors of outcome with gefitinib in a phase III placebo-controlled study in advanced non-small-cell lung cancer*. J Clin Oncol 2006; 24:5034–5042.
- 8) Douillard JY, Shepherd FA, Hirsh V, et al. *Molecular predictors of outcome with gefitinib and docetaxel in previously treated non-small cell lung cancer: Data from the randomized phase III INTEREST trial*. J Clin Oncol in press.
- 9) Mok TS, Wu YL, Thongprasert S, et al. *Gefitinib or carboplatin-paclitaxel in pulmonary adenocarcinoma*. N Engl J Med 2009; 361:947–957.
- 10) Khambata-Ford S, Harbison CT, Lowell L, et al. *K-Ras mutation status, EGFR mutation status and increased EGFR gene copy number do not predict for cetuximab benefit in BMS099, a phase III study of cetuximab and first-line taxane/carboplatin in advanced non-small cell lung cancer*. J Clin Oncol 2010; 28:918–927.

## TARGET THERAPY NEL NSCLC AVANZATO

### Introduzione

Più del 60% dei tumori polmonari viene diagnosticato quando la malattia è già in fase metastatica, quindi suscettibile della sola terapia medica; la prognosi nello stadio IV è infausta. Gli studi clinici hanno dimostrato che la chemioterapia a base di derivati del platino produce un tasso di risposta ancora relativamente basso <sup>(1)</sup>.

Le nuove conoscenze sui meccanismi coinvolti nel processo di trasformazione e progressione tumorale ed il riconoscimento delle proteine coinvolte nella regolazione di questi processi, ha aperto una nuova era nella formulazione e nella valutazione clinica di nuovi farmaci: le terapie mirate. Le proteine che regolano la proliferazione, la differenziazione, l'apoptosi e l'invasività cellulare sono alla base della trasformazione neoplastica e sono il bersaglio di questo nuovo approccio terapeutico. Come atteso i maggiori sforzi si sono concentrati nel trattamento delle neoplasie più frequenti.

### Agenti anti-EGFR

La ricerca preclinica ha, quindi, evidenziato possibili bersagli terapeutici (target). Il più studiato è un recettore transmembrana tirosinchinasi-correlato membro della famiglia ErbB, l'EGFR, la cui espressione è stata ampiamente studiata in tutti i tumori ed ha consentito lo sviluppo di diverse molecole target soprattutto nel tumore del polmone e nel tumore del colon. L'EGFR è una glicoproteina di membrana che lega specifici ligandi, come l'EGF (epidermal growth factor) ed il TGF $\alpha$  (transformin

**Danilo Rocco**

Alfonso Illiano

Ciro Battiloro

Rosa Cantile

*Pneumologia Oncologica*

*A.O.R.N. "V. Monaldi", Napoli*

growth factor alpha) nel suo dominio extracellulare.

Questa interazione conduce alla omodimerizzazione con altri EGFR o alla eterodimerizzazione con altri recettori della famiglia degli EGFR con conseguente fosforilazione del dominio intracellulare tirosin-chinasico, che è il promotore di una cascata di segnali intracellulari che regolano la proliferazione, la migrazione, l'adesione, la differenziazione e la sopravvivenza della cellula. Nell'ambito degli anti-EGFR sono stati sviluppati anticorpi monoclonali diretti contro il dominio extracellulare del recettore (Cetuximab, Panitumumab) e piccole molecole inibitori del dominio intracellulare tirosin-chinasico (TKI: Gefitinib, Erlotinib).

Queste ultime sono due piccole molecole somministrate per via orale. Numerosi studi sono stati condotti per sperimentare l'efficacia dell'impiego di entrambi i farmaci nel trattamento di I linea dei pazienti con carcinoma del polmone non a piccole cellule avanzato. A dispetto dei promettenti risultati preclinici, che evidenziavano sinergismo tra tali farmaci e la chemioterapia, quattro studi randomizzati di fase III che hanno valutato l'efficacia di Gefitinib o Erlotinib in aggiunta al trattamento chemioterapico di I linea, hanno prodotto risultati completamente negativi<sup>(2,5)</sup>. I risultati migliori si sono ottenuti utilizzando i TKI come agenti singoli nei pazienti pretrattati<sup>(6,7)</sup>.

È oggi conosciuto che la presenza di mutazioni, in particolare la delezione dell'esone 19 e la sostituzione sull'esone 21 (L858R), dell'EGFR conferisce sensibilità a Gefitinib ed Erlotinib, lo studio randomizzato di fase III denominato IPASS (Iressa Pan-ASia -Study) ha confrontato il gefitinib verso carboplatino+paclitaxel, in I linea, in 1.217 pazienti con etnia asiatica e selezionati in base ad alcune caratteristiche cliniche (adenocarcinoma, pazienti non fumatori oppure ex fumatori con storia di fumo leggero), senza selezione in base alla mutazione<sup>(8)</sup>. Lo studio era di non inferiorità di Gefitinib rispetto alla chemioterapia e obiettivo primario era la PFS.

L'ipotesi dello studio era che, in una popolazione con elevata probabilità di presenza di mutazione e quindi di attività del gefitinib, l'inibitore potesse rivelarsi efficace quanto la chemioterapia. Il risultato nella popolazione generale ha dimostrato la non inferiorità, ed il gefitinib ha ottenuto una superiorità significativa in termini di PFS (HR 0.74 IC 95%). L'analisi mutazionale, effettuata in una parte dei pazienti dove era disponibile e idoneo il campione, ha rivelato come c'era da aspettarsi, che nei pazienti con mutazione il TKI è stato superiore alla chemioterapia nel prolungare il PFS il contrario è successo nei pazienti wild-type (senza mutazione dell'EGFR). I dati sulla sopravvivenza globale non sono ancora disponibili. Nel luglio del 2009 l'EMA ha approvato il Gefitinib per il trattamento del NSCLC avanzato, in tutte le linee di trattamento limitatamente ai casi con mutazione dell'EGFR. Attualmente è in corso uno studio denominato EURTAC, che randomizza pazienti occidentali con mutazione di EGFR tra Erlotinib e chemioterapia a base di platino nel trattamento di I linea, con finalità registrative. Interessante è il ruolo che tali farmaci possono assumere nella terapia di mantenimento (studi SATURN e ATLAS). La determinazione dello stato mutazionale si rende necessaria per la scelta della migliore strategia terapeutica, ed è da pochi giorni attivo in Italia un network per la determinazione di tale mutazione, che garantisce un supporto logistico ai centri che si occupano della terapia del tumore polmonare. Tale determinazione sarà sempre più importante alla luce anche della comparsa, sullo scenario terapeutico del tumore polmonare non a piccole cellule, di nuovi farmaci, tra essi il BIBW 2992 che è un inibitore irreversibile dell'EGFR. Tale inibitore è in grado di eludere la resistenza indotta dalla mutazione denominata T790, che è responsabile della resistenza ai TKI tradizionali. Per quanto riguarda il Cetuximab, nonostante i risultati positivi, statisticamente significativi, dello studio FLEX, l'EMA non ha dato l'approvazione per il trattamento in I linea in associazione con chemioterapia.

#### **Inibitori dell'angiogenesi**

Un'altra classe di molecole che ha dimostrato una promettente attività clinica, è rappresentata dagli inibitori dell'angiogenesi.

Il processo dell'angiogenesi è regolato da un delicato bilancio tra fattori proangiogenici e fattori antiangiogenici, che vengono rilasciati dal tumore e dalle cellule sane, tra cui cellule endoteliali, periciti, cellule del sistema immunitario; il più potente fattore proangiogenico è il vascular endothelial growth factor (VEGF).

Il farmaco più studiato attualmente è il **Bevacizumab**, un anticorpo monoclonale umanizzato diretto contro il VEGF. I risultati incoraggianti in altre neoplasie hanno fatto sì che il farmaco venisse testato

anche nel NSCLC. Sia lo studio nordamericano ECOG 4599 (con un vantaggio in sopravvivenza mediana di 2 mesi) sia lo studio europeo AVAIL (con un vantaggio significativo della PFS di 0.6 mesi) sono stati statisticamente positivi ed hanno condotto alla registrazione del farmaco in I linea<sup>(10,11)</sup>. I farmaci citati in questo articolo sono solo alcuni agenti continuamente in studio nel trattamento del tumore del polmone e la ricerca biologica e farmacologia è in continuo sviluppo al fine di identificare agenti con la maggiore efficacia e la minore tossicità.

#### Bibliografia

- 1) Govindan R, Page N, Morgensztern D, et al. *Changing epidemiology of small-cell lung cancer in the United States over the last 30 years: analysis of the Surveillance, Epidemiologic, and End Results database*. J Clin Oncol 2006; 24:4539-4544.
- 2) Giaccone G, Herbst RS, Manegold C, et al. *Gefitinib in combination with gemcitabine and cisplatin in advanced non-small-cell lung cancer: A phase III trial-(INTACT 1)*. J Clin Oncol 2004; 22: 777-784.
- 3) Herbst RS, Giaccone G, Schiller JH, et al. *Gefitinib in combination with paclitaxel and carboplatin in advanced non-small-cell lung cancer: a phase III trial – (INTACT 2)*. J Clin Oncol 2004; 22:785-794.
- 4) Herbst RS, Prager D, Hermann R, et al. *TRIBUTE - a phase III trial of erlotinib HCl (OSI-774) combined with carboplatin and paclitaxel (CP) chemotherapy in advanced non-small cell lung cancer (NSCLC)*. Proc Am Soc Clin Oncol 2004;23:617. abstract.
- 5) Gatzemeier U, Pluzanska A, Szczesna A, et al. *Results of a phase III trial of erlotinib (OSI-774) combined with cisplatin and gemcitabine (GC) chemotherapy in advanced non-small cell lung cancer (TALENT)*. Proc Am Soc Clin Oncol 2004;23:617. abstract.
- 6) Kim ES, Hirsh V, Mok TS, et al. *Gefitinib versus docetaxel in previously treated (INTEREST): a randomised phase III trial*. Lancet 2008; 372:1809-1818.
- 7) Shepherd FA, Pereira J, Ciuleanu E. et al. *A randomized placebo-controlled trial of erlotinib in patients with advanced non-small cell lung cancer (NSCLC) following failure on 1<sup>st</sup> line or 2<sup>nd</sup> line chemotherapy. A National Cancer Institute of Canada Clinical Trials Group (NCICCTG) trial*. J Clin Oncol 2004; 22:622s (abstr 7022)10.
- 8) Mok TS, Wu YL, Thongprasert S, et al. *Gefitinib or carboplatin-paclitaxel in pulmonary adenocarcinoma*. N Engl J Med 2009; 361:947-957.
- 9) Pirker R, Szczesna A, von Pawel J, et al. *FLEX: A randomized, multicenter, phase III study of cetuximab in combination with cisplatin/vinorelbine (CV) versus CV alone in the first-line treatment of patients with advanced non-small cell lung cancer (NSCLC)*. J Clin Oncol 2008; 26(18S):1006s (abstr 3).
- 10) Sandler A, Gray R, Perry MC, et al. *Paclitaxel- carboplatin alone or with bevacizumab for non small cell lung cancer*. N Engl J Med 2006; 355: 2542-2550.
- 11) Reck M, von Pawel J, Zatlokal P, et al. *Phase III trial of cisplatin plus gemcitabine with either placebo or bevacizumab as first-line therapy for nonsquamous non-small-cell lung cancer: AVAIL*. J Clin Oncol 2009;27(8):1227-34.

## IL TRATTAMENTO ENDOSCOPICO

### Generalità

La broncoscopia operativa ha avuto un grande impulso negli ultimi 10 anni grazie all'avvento del laser e delle protesi endobronchiali che hanno consentito di trattare con efficacia e sicurezza lesioni tracheobronchiali ostruenti neoplastiche maligne o benigne ed infiammatorie (stenosi cicatriziali, granulomi ecc.) altrimenti non trattabili. In endoscopia operativa oltre alla resezione endoscopica laser-assistita che è la più utilizzata e viene trattata per esteso, vengono utilizzate altre metodiche come la brachiterapia, la crioterapia, l'elettrocauterizzazione, la fototerapia e la dilatazione broncoscopia con palloncino.

### Tecnica di esecuzione

La broncoscopia operativa ed in particolare la disostruzione tracheobronchiale laser assistita può essere considerata una procedura chirurgica e viene eseguita per mezzo di un broncoscopio rigido sotto anestesia generale. L'applicazione laser usando un broncoscopio a fibre ottiche dovrebbe essere limitata per rifinire interventi eseguiti con il rigido o passando attraverso il rigido per raggiungere sedi difficilmente accessibili. L'anestesia generale permette il massimo controllo della ventilazione, che è necessario per prevenire l'ipossiemia e permette un trattamento immediato delle complicanze. Per ventilare il paziente può essere usato un ventilatore a pressione positiva o, nei casi che lo permettono, una ventilazione esterna a pressione negativa intermittente.

### Procedura:

1. Preparazione del paziente per l'anestesia generale ed esecuzione dell'anestesia locale con laringoscopia diretta da parte da parte dell'anestesista;
2. induzione dell'anestesia generale;

### Lorenzo Corbetta

SOD di Broncologia  
 Diagnostico-Interventistica  
 Azienda Ospedaliero-Universitaria  
 Careggi, Firenze

3. inserimento del tubo endoscopico rigido;
4. trattamento endoscopico usando il laser a una regolazione di bassa potenza (meno di 30W per il laser YAG-Nd) per coagulare il tumore rimuovendo la porzione endoluminale della lesione con la punta a becco di flauto del broncoscopio rigido (coring out), le pinze da biopsia e il tubo d'aspirazione. Le regolazioni ad alta potenza (50W) sono impiegate invece per vaporizzare il tumore residuo. Alla fine della procedura, la base della lesione viene esposta a regolazioni a bassa potenza a lunga durata (20-30W per 4-5- secondi) per ottenere l'effetto citocida all'interno della massa tumorale e al di fuori delle pareti delle vie aeree. Per quanto riguarda le stenosi tracheali postintubazioni, il laser viene usato per eseguire incisioni radiali ed è associato ad una dilatazione meccanica di calibro progressivo. Il laser può essere usato in modalità a contatto o non a contatto;
5. eventuale posizionamento di protesi endobronchiale;
6. risveglio del paziente e rimozione del tubo endoscopico quando il paziente riprende un'autonomia respiratoria.

### Applicazioni

Le patologie passibili di trattamento endoscopico possono essere divise in tre gruppi: **1. neoplasie maligne a scopo palliativo**, **2. neoplasie benigne** e **3. stenosi tracheali iatrogene e altre patologie a scopo curativo**. In Tabella 1 sono elencati i trattamenti endoscopici più appropriati per ciascuna situazione patologica secondo le indicazioni del Gruppo di Studio AIPO di Endoscopia Toracica. **Neoplasie maligne:** la disostruzione tracheobronchiale laser assistita per i tumori maligni è esclusivamente palliativa e si esegue solo nei casi non trattabili chirurgicamente. Il 30% dei tumori polmonari causa ostruzione alla trachea e ai bronchi principali con conseguenti difficoltà respiratoria, sanguinamento ed infezioni e spesso il trattamento convenzionale con la chemioterapia o una radioterapia da risultati insoddisfacenti per quanto riguarda la componente endobronchiale del tumore. Lo scopo principale della terapia endobronchiale è di ricanalizzare le strutture tracheobronchiali ostruite per ristabilire una ventilazione adeguata e/o drenare le secrezioni poststenosi riducendo i disturbi del paziente. I risultati migliori sono ottenuti nei tumori della trachea o nei bronchi principali, che sono anche le sedi dove l'ostruzione può causare le più gravi difficoltà respiratorie. Il trattamento endoscopico dipende dalla sede, dal grado e dalle caratteristiche dell'ostruzione con preferenza per la laserterapia nelle lesioni vegetanti e voluminose mentre le protesi endobronchiali risultano più indicate nelle stenosi da compressione entrinseca.

Tabella 1

**Carcinoma broncogeno: scelta del trattamento endoscopico**

Tumore	Laser	Terapia fotodinamica	Crioterapia	Protesi	Brachiterapia
Ostruente la trachea e/o grossi bronchi, dispneizzante	+++	NO	NO	se la parete è instabile	NO
Parzialmente ostruente, non dispneizzante	+++	++	++	se la parete è instabile	+++
Infiltrante	+	++	+++	se la parete è instabile	+++
In situ o microinvasivo	+++	+++	+++	NO	++
Emorragico	+++ Immediato	?	+++ ritardato	possibile	+++ ritardato
Estrinseco, compressivo	NO	NO	NO	+++	possibile

### Attrezzatura per disostruzione laser-assistita

**1. Il broncoscopio rigido:** La broncoscopia con strumento rigido è stata rivalutata negli ultimi anni per gli interventi endoscopici come l'estrazione dei corpi estranei e la disostruzione bronchiale laser-assistita. La metodica è notevolmente più complessa della broncoscopia flessibile e deve essere eseguita in una sala attrezzata per anestesia generale. Il vantaggio dello strumento rigido è che le vie aeree sono tenute pervie ed è facile mantenere la ventilazione, il calibro maggiore permette l'utilizzo di una migliore strumentazione intraluminare e maggiore sicurezza ed è possibile eseguire biopsie di maggiori dimensioni e rimuovere la maggior parte dei corpi estranei con maggior sicurezza, specialmente nei bambini.

Tabella 2

**Vantaggi del broncoscopio rigido**

Ampia visione operatoria
Possibilità di ventilare il paziente
Più semplice controllo delle emorragie massive
Facile aspirazione di secrezioni, sangue e fumo
Possibilità di asportare dalla base (coring out) tumori voluminosi
Uso simultaneo di svariati strumenti (ottica, laser, pinze, fibroscopio, tubo per aspirazione)
Possibile inserimento di protesi al silicone o metalliche

**2. I Laser per broncoscopia:** la parola laser è un acronimo per Light Amplification of Stimulated Emission of Radiation. I tessuti assorbono la luce intensa del laser e l'energia dissipata in forma di calore. L'interazione tessuto/luce determina la distruzione e la coagulazione tissutale. La laser terapia può essere eseguita sia con broncoscopio flessibile che rigido con preferenza per il secondo per la possibilità di eseguire con questo la dilatazione bronchiale e la resezione di tessuto nella stessa seduta. L'indicazione principale all'uso del laser per la resezione broncoscopica è la lesione vegetante delle vie aeree centrali. Inoltre, può essere usato per il trattamento del carcinoma in situ. I rischi sono l'emorragia, la formazione di fistole e la perforazione della parete bronchiale, l'ustione e il pneumotorace. Il laser ideale per la broncoscopia dovrebbe essere trasmissibile da una fibra, sicuro, portatile e facile da regolare per raggiungere risultati clinici diversi, un'eccellente potere di coagulazione per trattare le emorragie, una capacità di resezione differente a seconda della patologia da trattare, un'elevata capacità di penetrazione senza perdita di potenza per ottenere un effetto citolitico. Il laser più utilizzato è il Neodymium: yttrium-aluminum garnet (Nd: YAG). È un laser di vetro. La sostanza attiva è un cristallo YAG arricchito da Nd. La sua lunghezza d'onda è 1,064 nm che può essere trasmessa alla profondità di 1-1,5 cm. È più adatto per l'uso in broncologia, poiché è erogato attraverso una fibra di quarzo flessibile con sufficiente potenza per vaporizzare il tessuto producendo anche un buon effetto coagulante. Il laser YAG emette nel range infra-rosso ed è invisibile ma un laser a elio-neon per allineamento con la lunghezza d'onda di 633 nm permette di mirare l'obiettivo. La potenza può raggiungere 100 W, ma nelle applicazioni mediche correnti è sufficiente una potenza massima di 60 W.

Altri laser: Laser ad Argon: la stimolazione di questo gas raro produce una radiazione sul blu-verde della luce visibile (lunghezza d'onda 488 o 514 nm). Queste lunghezze d'onda penetrano solo per 1-2 mm. La sua energia viene assorbita dall'emoglobina, e perciò ha un buon effetto coagulante, ma bassa efficacia nella vaporizzazione dei tessuti, a meno che non venga usata una modalità a contatto. Laser a diodi. Questi laser di nuova concezione si servono della tecnologia dei semiconduttori a diodo. La tecnologia a diodi riduce i problemi correlati alla complessità della cavità laser, permettendo la realizzazione di laser portatili compatti ad elevata potenza raffreddati ad aria. I laser a diodo ad alluminio gallio arsenico (AlGaAs) emettono ad una lunghezza d'onda di 810 nm fino a 60 W, permettendo una sufficiente vaporizzazione ed una buona coagulazione.

**3. Le protesi tracheobronchiali:** Le protesi tracheobronchiali sono utilizzate per ricanalizzare e mantenere pervie le vie aeree in caso di compressione maligna o di stenosi cicatriziale, per stabilizzare strutture malaciche e per trattare le fistole tracheo-esofagee.

Sono disponibili una vasta gamma di protesi: le protesi di Dumon sono quelle di polimero più comuni e devono essere inserite con uno strumento rigido. Le protesi di metallo possono essere posizionate usando un broncoscopio flessibile anche se deve essere disponibile un broncoscopio rigido per eventuali complicanze. I modelli più recenti come le protesi Ultraflex di nitinolo e la più recente protesi "Silmet" e "Alveolus" in metallo completamente ricoperta di polimero. I problemi più spesso riscontrati sono la mucostasi, la migrazione e lo sviluppo di tessuto di granulazione. Le protesi di polimero e quelle metalliche completamente rivestite possono essere riposizionate, rimosse o sostituite in ogni momento, il che rende la procedura reversibile e sicura.

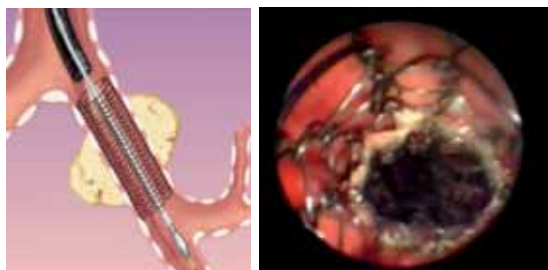
Figura 1

**Stent metallici auto espandibili completamente rivestiti "SILMET"**



Figura 2

**Posizionamento stent metallici parzialmente rivestiti "Ultraflex"**



**Bibliografia consigliata**

Standard Operativi e Linee Guida in Endoscopia Toracica. Documento elaborato dal Gruppo di Studio "Endoscopia Toracica" dell'Associazione Italiana Pneumologi Ospedalieri (AIPO) e ufficializzato alla Consensus Conference Bologna 18-19 Aprile 1997. *Rass Patol App Respir* 1997; 12:293-355.

Brutinel WM, Cortese DA, McDougall JC, et al. A two-year experience with the neodymium YAG laser in endobronchial obstruction. *Chest* 1987; 91(2): 159-65

Cavaliere S, Foccoli P, Farina PL. Nd:YAG laser bronchoscopy. A five-year experience with 1,396 applications 1,000 patients. *Chest* 1988; 94(1): 15-21

Cavaliere S, Venuta F, Foccoli P, et al. Endoscopic treatment of malignant airway obstructions in 2,008 patients. *Chest* 1996; 110(6): 1536-42.

Dumon J, Cavaliere S, Diaz J. Seven year experience with Dumon prosthesis. *J Bronchol* 1996; 3: 6-10.

Dumon JF. A dedicated tracheobronchial stent. *Chest* 1990; 97(2): 328-32.

Dumon JF, Shapshay S, Bourcereau J, et al. Principles for safety in application of neodymium-YAG laser in bronchology. *Chest* 1984; 86(2):163-8.

Becker H. Stenting of the central airways. *J Bronchol* 1995; 2: 98-106.

Strausz J. Management of postintubation tracheal stenosis with stent implantation. *J Bronchol* 1997; 4:294-296.

## IL PERCORSO DIAGNOSTICO TERAPEUTICO DEL PAZIENTE AFFETTO DA NSCLC

L'iter diagnostico e terapeutico del tumore polmonare ha subito nel corso degli anni lenti, ma importanti cambiamenti: 1) le metodiche biotiche endobronchiali e transtoraciche associate alle nuove tecniche radiologiche (Tac-Pet) hanno permesso di raggiungere buone percentuali di diagnosi, 2) la terapia del tumore del polmone ha ricevuto un notevole impulso dopo la metanalisi del 1995 <sup>(1)</sup> ove si evidenziava un vantaggio della chemioterapia rispetto alla sola terapia di supporto. I nuovi farmaci di 3° generazione, ma soprattutto la scoperta di farmaci biomolecolari hanno dato nuova speranza ai medici di poter migliorare la qualità di vita e la sopravvivenza dei pazienti neoplastici. Negli anni precedenti varie erano le criticità che potevano interferire nella corretta gestione del sospetto di neoplasia ed eventuale terapia, in particolare:

- Ricovero dei pazienti in reparti non specialistici;
- Variabilità dell'iter diagnostico e dei tempi di esecuzione di alcuni esami e refertazione;
- Parziale e spesso non coordinato coinvolgimento dei vari specialisti;
- Ricorso a specialisti o strutture extraregione;
- Scarso coinvolgimento dei medici di famiglia nelle decisioni terapeutiche e difficile condivisione dell'assistenza al paziente.

Si è pertanto cercato di definire degli obiettivi (chi, dove e come gestire il paziente) e creare le condizioni affinché i vari Specialisti coinvolti nella gestione di un paziente con neoplasia polmonare si organizzassero per produrre documenti per la valutazione ed il miglioramento dell'appropriatezza degli interventi sanitari: Percorsi Diagnostico Terapeutici (PDT). La Mission del Pneumologo Oncologo ha avuto certamente un grande vantaggio con la costituzione di team polispecialistici (condivisione delle esperienze, conoscenze, responsabilità) e la produzione di documenti condivisi di comportamento diagnostico/terapeutico elaborati mediante un processo di revisione sistemica della letteratura e di opinioni di esperti. Il PDT del Tumore polmonare ha sempre il pneumologo come responsabile della presa in carico del paziente, ma la programmazione degli esami diagnostici deve prevedere assolutamente il contributo dell'oncologo, del radiologo, del medico di medicina nucleare, del citologo, dell'anatomopatologo, del biologo, del chirurgo, non solo per la definizione istologica e la stadiazione, ma anche per la determinazione di caratteristiche immunoistochimiche e biologiche che potrebbero permettere di individuare pazienti responsivi o resistenti ad alcuni farmaci (programmazione mirata della terapia; riduzione di effetti collaterali; attenzione ad un giusto rapporto costi/benefici).

Tabella 1

### PDT TUMORE POLMONE

1° STEP	Pneumologo
	<ul style="list-style-type: none"> <li>■ Anamnesi accurata (<i>sintomi, fumo, comorbidità, sesso, età, etnia, PS</i>)</li> <li>■ Diagnosi differenziale con altre patologie respiratorie</li> <li>■ Valutazione funzionalità cardio-respiratoria</li> <li>■ Tac torace-addome con mezzo di contrasto</li> </ul>
	<i>Validazione del sospetto clinico di neoplasia</i>

Tabella 2

### PDT TUMORE POLMONE

2° STEP	Pneumologo/Radiologo/Oncologo/Chirurgo	3° STEP	Citologo/Biologo/Anatomopatologo
	<ul style="list-style-type: none"> <li>■ Fibrobroncoscopia (biopsie, TBNA per T e N)</li> <li>■ TTNA tac guidata</li> <li>■ PET/TC</li> <li>■ Mediastinoscopia</li> <li>■ EBUS/FNA, EUS-FNA, RMC</li> </ul>		<ul style="list-style-type: none"> <li>■ Colorazione (MGG-PAP-HE)</li> <li>■ Immunocito-istochimica (TTF-1, P63, CK7)</li> <li>■ Ibridazione in situ (FISH)</li> <li>■ Mutazione DNA</li> </ul>
	<i>Validazione del sospetto clinico di neoplasia</i>		<i>Diagnosi cito-istopatologica e caratterizzazione molecolare</i>

Terapia mirata

**Gian Carlo Cacciani**

S.S.D. Day Hospital Pneumologico,  
Dipartimento Cardio Polmonare  
Azienda Ospedaliero-Universitaria  
di Parma



Generalmente i PDT vengono determinati a livello locale mediante consenso multidisciplinare, non indicano un processo di cura ideale, ma sono strettamente connessi alla pratica ed alle possibilità delle singole strutture in cui sono generati. La creazione e la implementazione dei PDT mirano principalmente a promuovere la cooperazione tra i clinici di diverse specializzazioni e tra i diversi reparti ed a favorire l'informazione dei pazienti e la comunicazione tra pazienti ed operatori sanitari. Anche a Parma dal 1996 si è iniziata una collaborazione tra i vari specialisti (GIOT: Gruppo Interdipartimentale di Oncologia Toracica) per migliorare le conoscenze, ridurre al minimo la variabilità decisionale, garantire la appropriatezza degli interventi basandosi sui livelli di evidenza e sulla forza di raccomandazione riportati nelle Linee Guida delle più importanti Società Scientifiche<sup>(2-3)</sup>. Il PDT è inserito negli obiettivi di budget aziendale (Decreto legislativo 228/99-Piano SN 98-2000: adozione di linee guida come richiamo all'utilizzo efficiente ed efficace delle risorse disponibili e come miglioramento della appropriatezza delle prescrizioni) e sottoposto ad aggiornamenti anche in base alle raccomandazioni del Gruppo Regionale Farmaci Oncologici (GReFO). Il documento del PDT riporta i farmaci e gli schemi di terapia da applicare in relazione ai vari stadi della malattia ed alle caratteristiche dei pazienti. Incontri settimanali e la stesura di un documento, da inserire nella cartella clinica del paziente, che riporta la proposta diagnostica e/o terapeutica del Gruppo, testimoniano la applicazione del PDT nella pratica clinica e l'impegno a garantire la multidisciplinarietà nella gestione del tumore polmonare.

Pertanto diviene indispensabile che nelle sedi ospedaliero/universitarie che trattano il tumore del polmone sia presente una Task Force (Unit Lung) che applichi tecniche diagnostiche e terapeutiche discusse e validate nel Percorso Diagnostico Terapeutico.

#### **Bibliografia**

- 1) Non Small cell lung Cancer Collaborative Group. *Chemotherapy in NSCLC: a meta analysis using update data on individual patients from 52 randomized clinical trials.* Br Med J 1995;311:899-909.
- 2) D'Addario G, Felip E. *Non-small-cell lung cancer: ESMO Clinical Recommendations for diagnosis, treatment and follow-up.* Ann Oncol 2009;20 (suppl 4):68-70.
- 3) *NCCN Clinical practice Guidelines in Oncology. V2.2009.* www.nccn.org.