

Stadiazione	<p>La stadiazione è il percorso che permette di valutare l'effettiva diffusione del tumore del polmone in altri organi. Il carcinoma polmonare a piccole cellule viene stadiato secondo i parametri di "malattia limitata", ovvero localizzata a torace, mediastino e linfonodi regionali; e di "malattia estesa" con metastasi a distanza.</p> <p>Il carcinoma polmonare non a piccole cellule viene classificato in 4 stadi, la cui gravità e complessità di cura aumenta dal più basso al più alto.</p>
Tipizzazione, biomarcatori e test molecolari	<p>I tumori del polmone si differenziano anche per la presenza o l'assenza di mutazioni presenti in alcuni geni, che oggi è possibile identificare studiando le cellule del tumore. Questo tipo di mutazioni sono rilevabili attraverso la presenza di biomarcatori. Il percorso che permette di identificare queste caratteristiche specifiche del tumore si chiama tipizzazione. Le mutazioni, una volta individuate, possono diventare un preciso bersaglio molecolare sul quale costruire e indirizzare la terapia a bersaglio molecolare.</p> <p>Il medico in alcuni casi prescrive quindi un test molecolare, che permette di individuare il cosiddetto profilo molecolare della malattia.</p> <p>I biomarcatori (segni distintivi/mutazioni geniche) utilizzati nella pratica clinica, ossia per i quali attualmente si dispone di trattamenti standard sono:</p> <ul style="list-style-type: none"> ● mutazione del gene di EGFR (Epidermal Growth Factor Receptor), presente nel 10-15% dei pazienti con adenocarcinoma polmonare in stadio avanzato; ● riarrangiamento del gene ALK (Anaplastic Lymphoma Kinase), presente nel 5% dei pazienti con tumore del polmone in stadio avanzato, in particolare adenocarcinomi; ● riarrangiamento del gene ROS1, presente nell'1-2% dei pazienti con tumore del polmone in stadio avanzato; ● marcatore PD-L1 (Programmed Death Ligand 1) proteina di superficie che ostacola il sistema immunitario, la cui iperespressione candida i pazienti al trattamento con farmaci immunoterapici.
Terapie	<p>L'oncologo, una volta completato il percorso diagnostico, può scegliere la terapia più appropriata tra le molte disponibili:</p> <ul style="list-style-type: none"> ▶ chirurgia – ha lo scopo di rimuovere il tumore: è indicata nei pazienti in buone condizioni generali e nelle fasi iniziali della malattia, quando il tumore è di dimensioni relativamente contenute e non si è diffuso a distanza; ▶ radioterapia – utilizzata per ridurre il rischio di una recidiva locale della malattia dopo la chirurgia oppure da sola o unitamente alla chemioterapia per curare la malattia non operabile ma priva di metastasi, oppure ancora viene impiegata su vari distretti (osso, cerebrale, etc.) per un controllo locale della malattia e per migliorare alcuni sintomi; ▶ chemioterapia – terapia sistemica somministrata per bocca o per endovena, che impiega farmaci cosiddetti antiblastici o citotossici, capaci di inibire la crescita delle cellule tumorali o di ucciderle; ▶ immunoterapia – i farmaci di questa classe agiscono sfruttando l'attività del sistema immunitario per aggredire le cellule tumorali. Nelle neoplasie polmonari, si sono dimostrati in grado di riattivare la risposta immunitaria dell'organismo contro il tumore inibendo i cosiddetti checkpoint immunitari, un meccanismo che ha il compito di controllare e "frenare" l'attività del sistema immunitario; ▶ terapie a bersaglio molecolare – mirate al bersaglio molecolare (mutazione genica) presente nelle cellule tumorali, inibiscono la crescita e la diffusione del tumore.
	<p>Fonti Parkin DM. Global lung cancer statistics, 2002. CA Cancer J Clin 2005; 55: 74-108. AIOM – AIRTUM. I numeri del cancro in Italia 2018. WALCE Opuscoli sul tumore del polmone.</p>

Tumore polmonare: le tappe del percorso diagnostico per scegliere la terapia più appropriata

A colloquio con **Marina Chiara Garassino**

*Responsabile Struttura di Oncologia Toracica,
Dipartimento di Oncologia Medica, Fondazione IRCCS
Istituto Nazionale dei Tumori di Milano*

Quali sono i passaggi fondamentali del percorso diagnostico del tumore polmonare non a piccole cellule?

Rispetto all'accertamento diagnostico di questo tipo di tumore, è utile considerare almeno tre categorie di pazienti.

La prima categoria comprende i pazienti con malattia molto precoce, caratterizzata da un tumore localizzato potenzialmente operabile. In questo caso gli esami necessari sono la TAC, la PET e la TAC cerebrale. Inoltre, è sufficiente sapere che si tratta di un tumore del polmone non a piccole cellule. Dopo questi accertamenti, i pazienti possono essere operati o possono ricevere una radioterapia radicale, senza che vi sia necessità di ulteriori indicazioni di tipo molecolare (per esempio, EGFR, ALK, ROS1) o di espressione del PD-L1.

La seconda categoria è rappresentata dai pazienti con malattia cosiddetta "avanzata". Questi pazienti costituiscono la categoria che richiede la

COSA È IMPORTANTE SAPERE



Prendersi molta cura di sé e chiedere l'aiuto necessario



Smettere di fumare il prima possibile



Controllare il peso corporeo



Prendersi tutto il riposo necessario



Seguire una dieta equilibrata per recuperare le forze



Fare attività motoria di moderata intensità



Mantenersi attivi con passatempi

gestione forse più complessa del tumore del polmone in quanto non sono operabili, o almeno non lo sono al momento della diagnosi. In questi pazienti è necessario eseguire sempre una TAC e una PET, e valutare l'espressione della proteina PD-L1 sul tumore, la cui presenza o assenza seleziona i pazienti per l'immunoterapia. Quando tutti questi risultati sono stati acquisiti, e si ha ben chiara l'estensione della malattia sia a livello del polmone sia a livello del mediastino (ossia dello spazio esistente tra i due polmoni) è necessario e fondamentale che tutte le figure mediche coinvolte nel percorso diagnostico e di cura (oncologo, chirurgo, pneumologo, radioterapista e se possibile anche radiologo e medico nucleare) si riuniscano per decidere insieme la migliore strategia terapeutica per questa categoria di pazienti. Le possibilità di cura in questi casi sono costituite dai trattamenti riduttivi, chiamati anche "neoadiuvanti", rappresentati dalla chemioterapia seguita dalla chirurgia; se però il chirurgo non ritiene che i trattamenti riduttivi porteranno il paziente all'operabilità, allora si interviene da subito con un trattamento di chemioterapia e radioterapia e, qualora sia presente l'iperespressione di PD-L1, si sottopone il paziente ad un anno di immunoterapia.

Infine, la terza categoria è quella dei pazienti metastatici, che in assoluto richiedono più accertamenti diagnostici. In primo luogo va fatta la diagnosi di tumore del polmone non a piccole cellule eseguendo sia le indagini di imaging, come la TAC, la PET, la RM e/o la TAC cerebrale, sia i test per le alterazioni EGFR, ALK, ROS1 e la proteina PD-L1, che permettono di identificare il profilo molecolare e immunologico del tumore. Dopo l'accertamento diagnostico si profilano per questi pazienti tre grandi possibilità terapeutiche. La prima è rappresentata dai farmaci biologici specifici per alcune mutazioni geniche (EGFR, ALK e ROS-1), che sono attualmente in commercio e che garantiscono sopravvivenze lunghe con una buona qualità di vita. Negli ultimi due anni sono stati identificati tantissimi altri target rari, potenzialmente trattabili con le terapie a bersaglio molecolare. Questo significa che la diagnosi di tumore polmonare diventerà sempre più sofisticata e raffinata dal punto di vista molecolare. I pazienti con PD-L1 positivo (>50%), che non hanno alterazioni molecolari, vengono invece trattati con l'immunoterapia, mentre i pazienti con un valore di PD-L1 inferiore al 50% ricevono un trattamento chemioterapico, nell'attesa che diventino disponibili gli schemi di chemioterapia e immunoterapia.

Quali informazioni dovrebbe sempre ricevere il paziente per affrontare al meglio questa diagnosi?

All'Istituto Nazionale dei Tumori è attivo il Centro Accoglienza Neoplasie Toraciche, dove chirurgo, pneumologo e oncologo contemporaneamente accolgono il paziente e decidono quale sia il percorso diagnostico migliore per lui. I primi esami che vengono richiesti includono gli esami del sangue completi, la TAC (addominale, toracica e dell'encefalo), la PET e poi le diverse tipologie di biopsia (prevalentemente endoscopica o transtoracica).

La diagnosi di tumore del polmone non a piccole cellule è oggi molto raffinata, ma altresì può richiedere diversi giorni se non addirittura settimane di tempo per essere formulata. Il paziente è invece spesso convinto di poter ricevere una risposta in brevissimo tempo. Quindi, per prima cosa bisogna spiegare ai pazienti che è importante restare calmi, poi è fondamentale rassicurarli e spiegare loro che l'insieme delle informazioni di cui i medici hanno bisogno è complesso e laborioso dal punto di vista tecnico, e che non si possono prendere le decisioni più appropriate se non si conosce tutto del tumore. La cura del tumore polmonare offre oggi tantissime possibilità, con una significativa probabilità di allungare e migliorare la vita di questi pazienti, ma per ottenere questi risultati le terapie devono essere personalizzate al massimo e mirate a un preciso tipo di tumore polmonare.

Un'altra informazione importante da dare ai pazienti fumatori è quella di far capire loro l'importanza di smettere di fumare da subito e di supportarli al massimo perché riescano in questo obiettivo attraverso specifici programmi. Ci sono dati scientifici che dimostrano come qualsiasi tipo di trattamento funzioni meglio nei pazienti che non fumano più.

Quanto è importante l'approccio multidisciplinare nella gestione dei pazienti con tumore del polmone?

L'approccio multidisciplinare organizzato da noi, di primo acchito, e coordinato poi da un case-manager è fondamentale, perché costituisce una risorsa dal punto di vista clinico e organizzativo.

Questo approccio serve sia a prendere decisioni cliniche corrette, che si basano sulla reale estensione del tumore e sulle condizioni di salute generali del paziente, sia a ridurre i tempi di diagnosi e a curare meglio la persona. ■ ML