

Cancro del polmone

Il cancro del polmone è la seconda neoplasia maligna nei maschi rappresentando il 21% dei nuovi casi di tumore ed il 30% delle morti totali per cancro.

Negli ultimi anni a seguito delle variate abitudini di stile di vita del sesso femminile si è ristretta la differenza di incidenza di questa patologia tra i due sessi.

Le campagne di dissuasione al tabagismo ha portato a stimare nel 10% il calo globale dell'incidenza di cancro del polmone. L'età di maggior incidenza è dopo i 65 anni di età con il 55% del totale delle diagnosi. La sopravvivenza a cinque anni è andata leggermente aumentando soprattutto per lo screening e quindi le diagnosi precoci che consentono una chirurgia radicale. Il fumo di tabacco è attualmente considerato il più importante fattore di rischio anche se la comparsa della patologia nei non fumatori ha aperto la strada a varie ipotesi tra cui ha preso campo il cosiddetto fumo "passivo" che grazie alle restrizioni sui luoghi ove poter fumare chiarirà in futuro l'esatta dimensione del problema. L'inquinamento ambientale gioca certamente un ruolo importante quale fattore di rischio. Esiste anche un fattore di rischio lavorativo per il contatto con sostanze quali l'asbesto, il cromo, il cloruro di vinile, gli idrocarburi aromatici policiclici, l'arsenico, il radon ed altri. Con l'affinamento delle tecniche si è oggi stabilito per il cancro del polmone anche delle cause genetiche che per altro sono ancora in corso di ampia verifica.

Lo screening viene effettuato tramite la radiografia del torace e la ricerca di cellule atipiche nell'espettorato; personalmente ritengo che nei soggetti a rischio si dovrebbe effettuare una Tc senza mezzo di contrasto data la scarsissima sensibilità della radiografia standard. Questo potrebbe essere inizialmente sfavorevole in termini di costo ma verrebbe certamente recuperato grazie ad una migliore prognosi globale dovuta alla maggior precocità di diagnosi.

Dal punto di vista istologico se ne riconoscono cinque diversi tipi: carcinoma a piccole cellule o microcitoma, carcinoma spinocellulare, carcinoma anaplastico a grandi cellule, adenocarcinoma e carcinoma bronchiolo-alveolare. La suddivisione oggi utilizzata, in riferimento alla risposta terapeutica, divide il cancro polmonare in due gruppi a piccole cellule e non a piccole cellule.

Dal punto di vista della caratterizzazione molecolare per arrivare al clone progenitore canceroso si verifica un processo multifasico caratterizzato da mutazioni, delezioni ed amplificazioni geniche associate a fenomeni epigenetici quali la metilazione. Alterazioni di proteine deputate alla regolazione del punto di restrizione, in particolare la perdita di funzione delle vie P53-P21 waff ed rb-ciclina D/E-P16, sono punti cruciali nella carcinogenesi polmonare. Analogamente sembra abbiano grande importanza l'integrità telomerica ed il Kras, mentre oramai è consolidata la conoscenza della mutazione che porta ad un set recettoriale patologico.

La diagnosi biptica viene effettuata tramite la broncoscopia, la biopsia trans-toracica Tc-giudata o la mediastinoscopia quando indicata. Un ruolo importante nella diagnostica attuale è giocato dalla Tc-PET che consente una stadiazione più precisa e quindi l'invio o meno del paziente a trattamento chirurgico.

Il tipo istologico di cancro polmonare che oggi può trarre un beneficio significativo dalle terapie mediche convenzionali è quello a piccole cellule o microcitoma.

La stadiazione del cancro del polmone, nella pratica clinica, è importante solo per definire se operabile o meno le altre stadiazioni hanno solo mero valore prognostico in termini di sopravvivenza. Nel cancro a piccole cellule la stadiazione condiziona l'impatto terapeutico. Nelle forme iniziali con interessamento linfonodale omolaterale la terapia di scelta è quella radioterapica.

La chirurgia, per le caratteristiche biologiche del microcitoma non viene più praticata.

La terapia medica si basa su trattamenti chemioterapici a base di derivati del platino in associazione con altre molecole come la gemcitabina, l'etoposide, etc.

Il risultato terapeutico ottenuto viene consolidato con radioterapia sul residuo di malattia.

L'esordio di questa forma neoplastica è spesso di tipo neurologico con comparsa di crisi comiziali o disturbi dell'equilibrio dovuti a precoci localizzazioni metastatiche cerebrali di malattia. In questo caso trova indicazione la radioterapia total brain in caso di localizzazioni multiple oppure nel tentativo iniziale di ridurre le dimensioni delle due-tre lesioni presenti per agire in un secondo tempo con la radiochirurgia stereotassica (una radioterapia mirata sulla lesione). In caso di lesione singola o comunque per un massimo di tre lesioni con dimensioni non superiori ai due centimetri si deve porre come indicazione iniziale la radiochirurgia stereotassica. In casi selezionati è stata proposta la radiochirurgia nelle sue varie tecnologie sulla lesione principale, la validità di questo trattamento è ancora in corso di valutazione.

In lavori clinici attuali si è dimostrato come l'associazione tra la radioterapia, nelle sue varie proposte tecnologiche, e farmaci ad effetto inibitorio sul recettore EGF portino ad un effetto radioterapico citoriduttivo più efficace.

Gli altri tipi istologici di tumore polmonare traggono minori effetti positivi dalle terapie protocollari proposte eccettuata la chirurgia laddove la diagnosi sia precoce e la stadiazione favorevole. Questo consente una radicalizzazione macroscopica. In questo caso la sopravvivenza a cinque anni risulta intorno al 50%, il dato poco si sposta (senza rilievo statistico) se si applicano terapie adiuvanti post-operatorie convenzionali anche se per queste, specialmente la radioterapia, è consuetudine darne indicazione.

L'inserimento di molecole farmacologiche a blocco recettoriale come il bevacizumab sono ancora in corso di verifica, presentando nell'emottisi (emorragia bronchiale o polmonare) un evento avverso pericoloso; una preventiva valutazione TC specifica consente di predire in parte questo evento.

Sono state testate altre molecole a blocco recettoriale:

gefitinib (IRESSA) che ha presentato limitazioni di efficacia per la isoforma recettoriale legata alle caratteristiche della mutazione del gene che viene studiata tramite il gene profile.

Negli U.S.A. si è sospesa la somministrazione dell'IRESSA a nuovi pazienti lasciando in cura solo quelli con risultato clinico positivo (stabilità o remissione parziale),

erlotinib (TARCEVA) dimostratosi più efficace del precedente, in monosomministrazione post-chemioterapica, ha evidenziato comunque un impatto terapeutico dubbio,

lapatinib (TYVERB) utilizzato in alcuni trials clinici per le sue caratteristiche che lo rendono diverso dai due precedenti potrebbe rappresentare una molecola farmacologia di interesse anche sulla base dei dati preliminari sinora raccolti.

cetuximab (ERBITUX), inibitore EGFR sul dominio extracitoplasmatico, testato in associazione con vari ed usuali chemioterapici non ha evidenziato risposte incoraggianti a fronte d'importanti effetti collaterali.

Alcuni lavori recenti hanno evidenziato la necessità di valutare l'impatto terapeutico che si potrebbe ottenere con il blocco dell' IGFR tramite molecole come il pegvisomant o la riduzione della concentrazione ematica di IGF indotta dall'octreotide, dal lanreotide e dal vapreotide, oltre agli altri effetti noti per queste molacole.

(Vedi su schemi terapeutici PICURO le modalità di applicazione della mia terapia - Picuro8)

Maurizio Pianezza