



Università Campus Bio-Medico di Roma

Corso di dottorato di ricerca in PATOLOGIA
OSTEONCOLOGICA
XXVIII ciclo anno 2013

**STORIA NATURALE DELLE METASTASI OSSEE IN
PAZIENTI AFFETTI DA TUMORE POLMONARE NON A
PICCOLE CELLULE: STUDIO RETROSPETTICO
MULTICENTRICO**

ANGELA LANOTTE

Coordinatore
Prof Giuseppe Tonini

Tutore
Dott Alberto Di Martino

SOMMARIO

INTRODUZIONE	4
TUMORE DEL POLMONE	8
INTRODUZIONE	8
EPIDEMIOLOGIA.....	9
FATTORI DI RISCHIO	14
FUMO DI SIGARETTA	14
CANCEROGENI AMBIENTALI E PROFESSIONALI	17
PREDISPOSIZIONE GENETICA	18
MALATTIE POLMONARI.....	19
FATTORI ENDOCRINI NELLE DONNE	20
PREVENZIONE E SCREENING	20
PREVENZIONE PRIMARIA	20
PREVENZIONE SECONDARIA	20
ANATOMIA PATOLOGICA	22
CLASSIFICAZIONE WHO.....	22
ADENOCARCINOMA	24
CARCINOMA SQUAMOCELLULARE.....	26
CARCINOMA POLMONARE A GRANDI CELLULE.....	26
MICROCITOMA O SCLC.....	27
QUADRO CLINICO.....	28
ASPETTI GENERALI	28
SINTOMI POLMONARI.....	30
SINTOMI EXTRAPOLMONARI.....	31
PRESENZA DI METASTASI A DISTANZA	32
SINDROMI PARANEOPLASTICHE.....	33
DIAGNOSI.....	35
PRINCIPI GENERALI	35
RX TORACE.....	36
TOMOGRFIA ASSIALE COMPUTERIZZATA	36
TOMOGRFIA AD EMISSIONE DI POSITRONI (PET).....	36
ESAME CITOLOGICO DELL'ESCREATO	37
FIBROBRONCOSCOPIA	38
AGOASPIRATO TRANSTORACICO	38
STADIAZIONE	38

ESAMI STRUMENTALI PER LA STADIAZIONE DEI NSCLC	38
CLASSIFICAZIONE TNM DEI NSCLC	40
STADIAZIONE DEL MICROCITOMA	42
PROGNOSI	43
SOPRAVVIVENZA IN RELAZIONE A STADIO ED ISTOTIPO	43
FATTORI CLINICI PROGNOSTICI E PREDITTIVI	44
CARATTERIZZAZIONE MOLECOLARE: FATTORI PROGNOSTICI E PREDITTIVI	45
TRATTAMENTO	47
PRINCIPI GENERALI	47
METASTASI OSSEE	61
INTRODUZIONE	61
EPIDEMIOLOGIA E STORIA NATURALE	61
FISIOPATOLOGIA DELLE METASTASI OSSEE	65
METASTASI OSTEOLITICHE	66
METASTASI OSTEOADDENSANTI	67
QUADRO CLINICO	68
EVENTI SCHELETRICI CORRELATI (SRES)	69
FRATTURA PATOLOGICA	60
COMPRESSIONE MIDOLLARE	62
IPERCALCEMIA	62
ALTRE MANIFESTAZIONI	64
QUADRO CLINICO	64
FATTORI PROGNOSTICI	67
TRATTAMENTO DELLE METASTASI OSSEE	71
INTRODUZIONE	71
TERAPIA MEDICA	72
TERAPIA CHIRURGICA DELLE METASTASI OSSEE	84
RADIOTERAPIA DELLE METASTASI OSSEE	92
TERAPIA RADIOMETABOLICA DELLE METASTASI OSSEE	94
NUOVE TERAPIE LOCOREGIONALI: CEMENTOPLASTICA, TERMOABLAZIONE, CRIOABLAZIONE	96
ORTESI SPINALI	97
CONCLUSIONI	98
METASTASI OSSEE NEL TUMORE DEL POLMONE NON A PICCOLE CELLULE	100
EPIDEMIOLOGIA	100
QUADRO CLINICO E COMPLICANZE SCHELETRICHE	100
DIAGNOSI	103

Tesi di dottorato in Patologia osteoncologica, di Angela Lanotte,
discussa presso l'Università Campus Bio-Medico di Roma in data 29/07/2016.
La disseminazione e la riproduzione di questo documento sono consentite per scopi di didattica e ricerca,
a condizione che ne venga citata la fonte.

FATTORI PROGNOSTICI	103
TRATTAMENTO	105
BIFOSFONATI.....	105
DENOSUMAB	106
RADIOTERAPIA	108
CHIRURGIA.....	108
LO STUDIO	110
BACKGROUND	110
PAZIENTI E METODI	111
RISULTATI	113
OUTCOMES.....	117
DISCUSSIONE	117
CONCLUSIONI	119
BIBLIOGRAFIA	121

Tesi di dottorato in Patologia osteoncologica, di Angela Lanotte,
discussa presso l'Università Campus Bio-Medico di Roma in data 29/07/2016.
La disseminazione e la riproduzione di questo documento sono consentite per scopi di didattica e ricerca,
a condizione che ne venga citata la fonte.

*Ai miei amori,
ad Elena Sofia e Michele*

INTRODUZIONE

Il tumore del polmone è la principale causa di morte per neoplasia al mondo e le metastasi ossee sono localizzazioni di malattia che ne peggiorano ulteriormente la prognosi. I pazienti affetti vivono in media solo 6-7 mesi. La malattia neoplastica rappresenta la seconda causa di morte al mondo (preceduta dalle malattie cardiovascolari), ma i continui progressi effettuati dalla ricerca medica in ambito diagnostico-terapeutico, hanno reso il cancro una patologia diversa rispetto a ciò che questa “parola” descrive nell’opinione comune.

Oggi il tumore può ancora sconfiggere medici e pazienti, ma può anche essere sconfitto. E i successi sono numerosi, se consideriamo come nostri obiettivi non solo la guarigione del paziente, ma anche l’incremento dell’aspettativa e della qualità di vita.

Il nostro obiettivo, mediante uno studio osservazionale di tipo retrospettico condotto su 661 pazienti affetti da tumore del polmone non a piccole cellule con metastasi ossee, è stato quello di valutare la storia naturale della patologia per analizzare l’impatto del coinvolgimento metastatico dell’osso e studiare il ruolo di alcuni parametri clinico-patologici predittivi di outcome scheletrico.

Abbiamo preferito utilizzare uno studio osservazionale, ovvero un’indagine empirica che consiste nella rilevazione e nell’analisi di dati inerenti la patologia (fattori di rischio, eziopatogenesi, incidenza, prevalenza, morbilità, mortalità), la metodologia diagnostica ed i trattamenti terapeutici utilizzati, in cui i ricercatori non possono influenzare le scelte nei percorsi diagnostico-terapeutici, e allo stesso tempo uno studio retrospettico in quanto condotto sulla base della raccolta di documentazione preesistente allo studio stesso.

Inoltre si è trattato di uno studio clinico multicentrico, ovvero condotto secondo un unico protocollo svolto parallelamente in differenti sedi (cliniche, ospedali, università etc), pertanto condotto da più di un ricercatore ma in conformità agli stessi dettami operativi.

Nel nostro caso abbiamo quindi raccolto i dati di pazienti trattati presso 18 centri italiani, deceduti per tumore polmonare non a piccole cellule con metastasi ossee.

Angela Lanotte

Tesi di dottorato in Patologia osteoncologica, di Angela Lanotte,
discussa presso l'Università Campus Bio-Medico di Roma in data 29/07/2016.
La disseminazione e la riproduzione di questo documento sono consentite per scopi di didattica e ricerca,
a condizione che ne venga citata la fonte.

I risultati ottenuti assolutamente nuovi e, per molti aspetti, incoraggianti.

Angela Lanotte

Tesi di dottorato in Patologia osteoncologica, di Angela Lanotte,
discussa presso l'Università Campus Bio-Medico di Roma in data 29/07/2016.
La disseminazione e la riproduzione di questo documento sono consentite per scopi di didattica e ricerca,
a condizione che ne venga citata la fonte.

CAPITOLO I

TUMORE DEL POLMONE

TUMORE DEL POLMONE

INTRODUZIONE

Il tumore del polmone è la patologia neoplastica più diffusa al mondo e uno dei maggiori problemi di salute pubblica.

Solo 150 anni fa era considerata una patologia estremamente rara, dato che costituiva appena l'1% delle neoplasie osservate in corso di autopsia. Tuttavia, nel 1918 la percentuale salì al 10% e nel 1927 al 14%^[1]. Risale agli inizi del ventesimo secolo la prima raccolta di tutti i casi presenti in letteratura fino a quel momento: ne furono descritti 374^[2].

L'incidenza del tumore del polmone cominciò ad aumentare in modo esponenziale dopo la Prima Guerra Mondiale e da allora il trend si è mantenuto in sempre in aumento sino ai giorni nostri. Tale incremento di incidenza è stato ascritto nel tempo a diversi fattori di rischio, come l'aumento dell'inquinamento atmosferico dovuto ai gas e scarichi industriali, l'asfaltatura delle strade, l'aumento del traffico automobilistico, l'esposizione ai gas della Prima Guerra Mondiale, l'influenza pandemica del 1918 ed il contatto con il benzene. Solo anni dopo la Prima Guerra Mondiale il tabagismo acquisì maggiore importanza come fattore di rischio.

Fu il medico tedesco Fritz Lickint il primo a pubblicare un articolo sulla sospetta correlazione tra fumo di sigaretta e tumore del polmone^[1], sottolineata e validata poi definitivamente da uno storico articolo del 1950, pietra miliare della letteratura a riguardo, firmato da Doll e Hill^[3].

Da allora innumerevoli sono stati gli sforzi mirati ad arginare questa piaga della salute pubblica: molto si è fatto al fine di una estesa prevenzione primaria, sensibilizzando l'opinione pubblica e adottando leggi sempre più rigide per dissuadere dal tabagismo. Parallelamente, un intenso lavoro scientifico ha permesso di portare avanti trial per lo sviluppo e il miglioramento di tutte le tappe dell'iter diagnostico-terapeutico del tumore del polmone.

Le strategie di screening dei pazienti a rischio stanno dando risultati incoraggianti, pur se non del tutto soddisfacenti.

I nuovi strumenti diagnostici (TC multistrato, PET, nuovi marcatori tumorali, studi genomici) che permettono accuratezza e rapidità della diagnosi non sempre sono

efficaci nel diagnosticare precocemente tale patologia che presenta caratteristiche di sintomatologia aspecifica e tardiva.

Da un punto di vista terapeutico, i risultati della chirurgia, che mantiene un ruolo di primaria importanza, sono stati migliorati da nuovi approcci chemioterapici, farmaci biologici e nuove tecniche radioterapiche.

Sfortunatamente però, tutti questi sforzi hanno portato solo a minimi miglioramenti nella sopravvivenza. Infatti, una review centennale sul tumore del polmone lo descrive come una patologia “mai sentita da Ippocrate”^[4], rara fino a cento anni fa, esplosa dopo la seconda guerra mondiale, oggi tanto letale da essere considerata un “Big Killer” e che “sarebbe bello citare nella review bicentennale come nota storica a piè pagina”^[5].

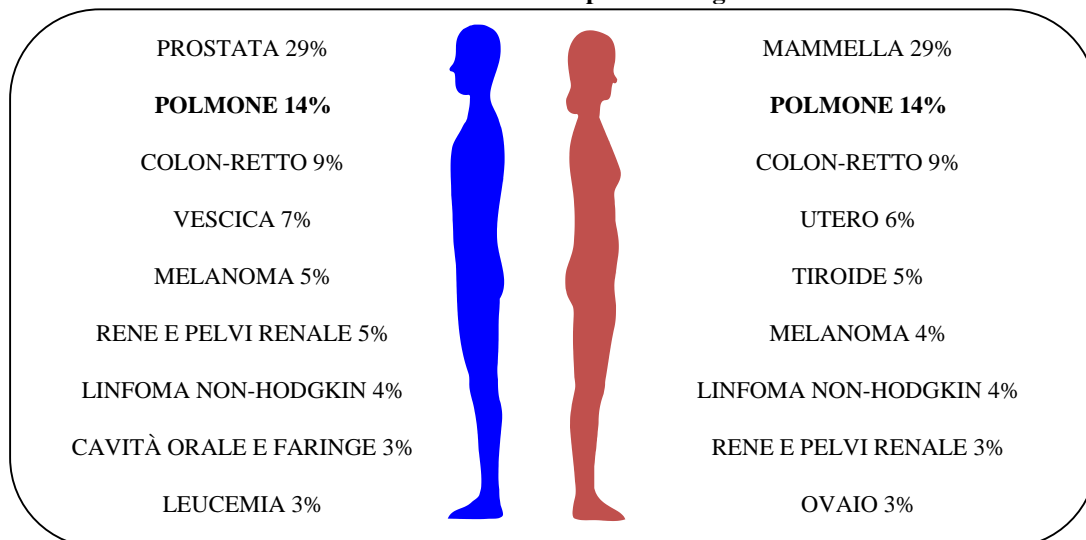
EPIDEMIOLOGIA

Secondo le stime del progetto GLOBOCAN 2008 della Organizzazione Mondiale della Sanità, il maggior numero di diagnosi tumorali (13% di tutte le diagnosi di tumore, 1.6 milioni di casi), nonché la mortalità cancro-correlata più elevata (18% delle morti per cancro, 1.4 milioni di pazienti) appartengono proprio al tumore del polmone. Incidenza e mortalità, però, subiscono notevoli variazioni se stratificate per diversi parametri: età, sesso, razza ed etnia, status socioeconomico, area geografica.

Stratificando i dati in base al sesso, si tratta della neoplasia maligna più comune negli uomini (1.1 milioni di casi, 16.5% del totale) con tassi di mortalità pari a 951000 casi l'anno (22.5% del totale). Nelle donne, meno colpite rispetto agli uomini, il tumore del polmone rappresenta la quarta più frequente causa di tumore al mondo (514000 casi l'anno, 8.5% di tutti i casi di tumore) e la seconda causa più comune di morte per neoplasia maligna (427000 morti, 12.8% del totale)^[6].

Secondo le più recenti stime dell'American Cancer Society (2012), negli USA il tumore del polmone è secondo per incidenza (preceduto dal tumore della prostata negli uomini e dal tumore della mammella nelle donne) ma il primo per mortalità in ambo i sessi. Nel sesso maschile è responsabile del 14% di tutte le diagnosi di tumore maligno (116470 nuovi casi) e del 29% dei decessi per neoplasia (87750 morti). Nel sesso femminile costituisce il 14% di tutti i casi di tumore (109690 casi) e il 26% dei decessi (72590 morti)^[7].

Prevalenza dei tumori per sede negli USA



Mortalità dei tumori per sede negli USA

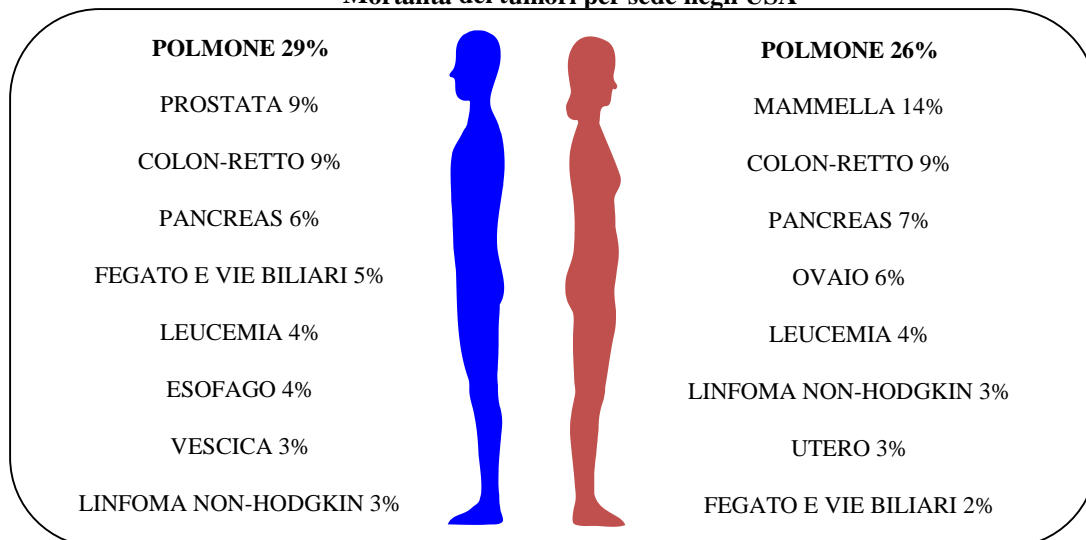


Figure 1-2. Prevalenza e mortalità per neoplasia negli USA
 Fonte: American Cancer Society, Cancer facts & figures, 2012

Dal punto di vista della distribuzione geografica, a livello mondiale il tumore del polmone ha un'incidenza maggiore nei Paesi sviluppati, soprattutto in Nord America (gli Stati Uniti contano il maggior numero di casi al mondo) ed in Europa; e meno comune nei Paesi in via di sviluppo, soprattutto in Africa ed in Sud America^[8].

Una distribuzione geografica ben precisa, associata da una differente incidenza della neoplasia polmonare a seconda del sesso, esiste anche in Europa. Nei maschi l'incidenza è particolarmente elevata negli stati dell'Europa orientale (Ungheria, Polonia, Russia), mentre negli stati dell'Europa settentrionale (Svezia, Norvegia,

Finlandia, Gran Bretagna, Islanda) l'incidenza è decisamente minore. Per le femmine la situazione è opposta: incidenza maggiore nell'Europa settentrionale, minima in quella orientale. La mortalità segue fedelmente la tendenza mostrata dall'incidenza^[9,10].

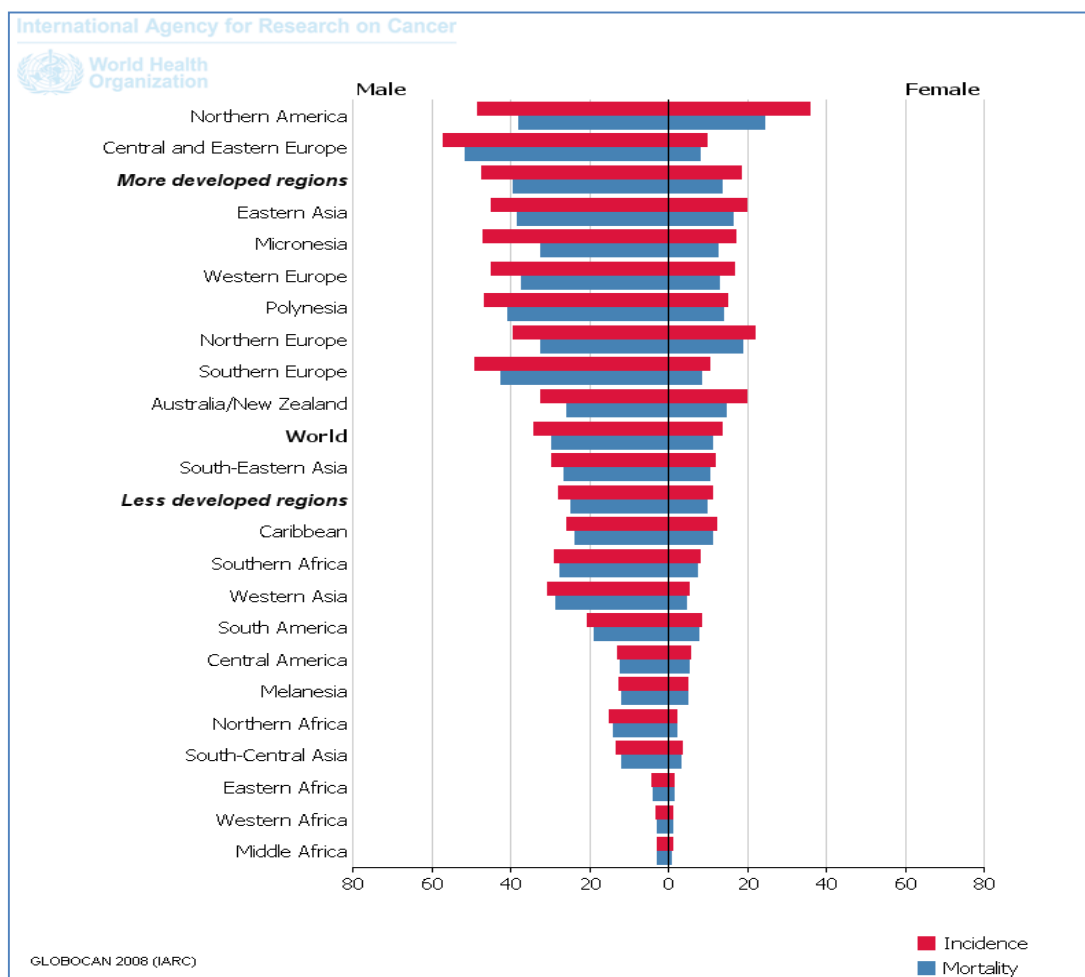


Figura 3. Incidenza mondiale del tumore polmonare. GLOBOCAN 2008 (IARC)

Variazioni epidemiologiche si registrano anche in rapporto alla razza/etnia. Tra gli uomini, sia i tassi di incidenza che di mortalità sono maggiori nella razza afro-americana rispetto alla razza bianca. Tali differenze sono meno marcate nel sesso femminile. In entrambi i sessi, il tumore polmonare è molto meno frequente nei soggetti di origine asiatica o ispanica^[11].

In Europa, il tumore del polmone è responsabile del 21% dei casi di cancro e del 29% di tutte le morti per neoplasia nell'uomo. Nel sesso femminile, le percentuali sono

sensibilmente inferiori, ma in continuo aumento: questo fenomeno è indubbiamente
ascrivibile alla progressiva diffusione dell'abitudine tabagica tra le donne^[11].

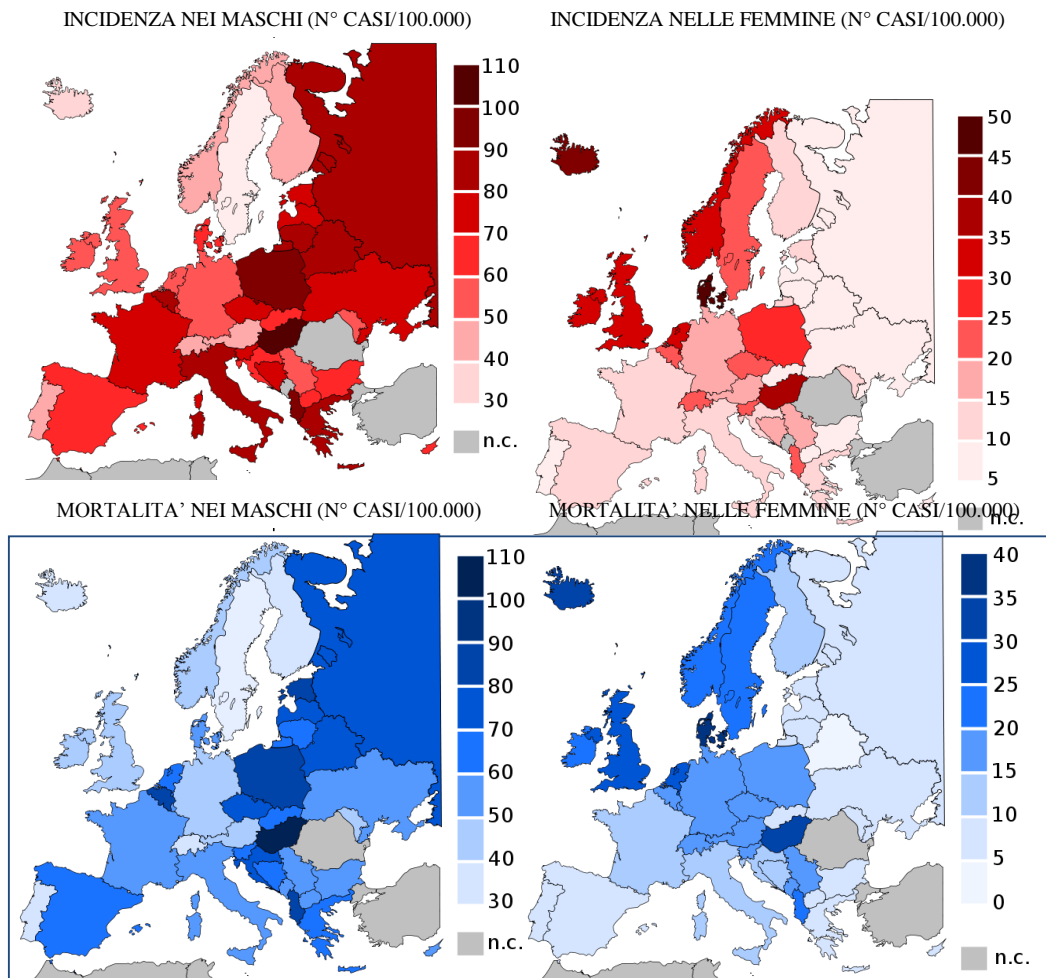


Figura 4. Incidenza e mortalità europee del tumore polmonare in base al sesso. Fonte: European Cancer Observatory

È verosimile, tuttavia, che tutte le differenze descritte finora come correlate alle aree geografiche, le diverse etnie non esprimano vere relazioni di causa-effetto, ma siano delle semplici associazioni dovute alla distribuzione di fattori confondenti, primo fra tutti l'abitudine tabagica, che giocano un ruolo determinante. Basti pensare ai dati di incidenza del tumore del polmone nel sesso femminile che, seppure ancora inferiore a quella maschile, è in costante aumento, parallelamente alla accentuazione dell'abitudine tabagica fra le donne (in contrapposizione con la tendenza alla stabilizzazione e addirittura alla diminuzione degli stessi dati negli uomini, passando da un rapporto M:F=5:1 degli ultimi decenni, ad una riduzione del rapporto attuale a 2.5:1)^[12]. Anche la variazione degli indici di mortalità è estremamente sintomatica di questa tendenza: dalla metà del secolo scorso, con l'introduzione delle misure di prevenzione per il fumo di sigaretta, si è osservata una lenta ma costante diminuzione del tasso di mortalità negli uomini, ma una tale diminuzione significativa non è ancora stata osservata nelle donne^[13]. Anzi, nell'ultimo decennio del secolo scorso le percentuali negli uomini si sono ridotte dell'1.9% per anno, contro un aumento dello 0.3% per anno nelle donne. Tanto è diffuso questo trend, da insinuare il fondato sospetto che, continuando su questa rotta, i due valori possano addirittura arrivare ad eguagliarsi nel prossimo decennio^[12].

Indipendentemente dai fattori, più o meno confondenti, considerati fin qui, occorre sottolineare che la popolazione interessata è quella di età superiore a 50 anni, che abbia fatto uso di tabacco. Il picco di incidenza si registra tra la quinta e la sesta decade di vita ma oltre un terzo dei nuovi casi è diagnosticato in soggetti di età superiore ai 70 anni.

In Italia, secondo i dati dell'Associazione Italiana Registro Tumori (AIRTUM), nel 2012 sono stimati 38500 nuovi casi di tumore al polmone, l'11% delle nuove diagnosi di tumore; più precisamente il 15% di queste negli uomini (al secondo posto dopo il tumore della prostata) e il 6% nelle donne (al terzo posto dopo i tumori di mammella e colon-retto). Si calcola che attualmente 1 uomo su 9 ed una donna su 36 possa sviluppare un tumore del polmone nel corso della vita. Tuttavia, considerando il progressivo invecchiamento della popolazione italiana, dunque l'aumento della popolazione in quelle fasce d'età più avanzate, dunque di per sé più a rischio di

sviluppo di tumori, le stime attuali prevedono un inevitabile incremento di questi dati (si stimano circa 45200 nuovi casi nel 2020, 52200 nel 2030).

Fra il 2006 e il 2008 si è registrata un'incidenza di tumore del polmone lievemente più alta nelle regioni settentrionali (72.9 casi/100000 abitanti l'anno), rispetto a quelle centrali (63.8 casi/100000 abitanti l'anno) e a quelle meridionali (65.4/100000 abitanti l'anno). Nelle donne questo divario sembra essere ben più evidente: 22.1 casi/100000 al Nord, 18/100000 al Centro, 13.3/100000 al Sud.

Oltre la diversa distribuzione geografica della malattia, le statistiche italiane hanno in comune con quelle mondiali considerate fin ora il diverso trend di incidenza nei due sessi, correlato peraltro anche qui al tabagismo. Si è registrata, infatti, una modesta riduzione di incidenza negli uomini a partire dal 1998 del 2.9% per anno (da 120 a 80 nuovi casi su 100000 abitanti dai primi anni '90 ad oggi). Nelle donne, invece, si è assistito ad un aumento dei nuovi casi dell'1.8% annuo nell'ultimo ventennio.

Anche l'età rappresenta un fattore discriminante: si può osservare un aumento di incidenza, seppur in percentuali diverse, in entrambi i sessi maggiormente fra i 50 e i 70 anni: 14% delle nuove diagnosi di tumore fra i 50 e i 69 anni (terzo posto dopo il tumore di prostata e colon-retto), 17% dopo i 70 anni (secondo posto dopo il tumore della prostata) negli uomini; 6% fra i 50 e i 69 anni (quarto posto per incidenza), 7% dopo i 70 anni (terzo posto) nelle donne. Profondamente diversa l'incidenza prima dei 49 anni nei due sessi: estremamente raro nelle donne, il tumore del polmone rappresenta il 6% delle nuove diagnosi di tumore negli uomini con meno di 49 anni.

I dati di mortalità non sono incoraggianti: prima causa di morte per tumore nel maschi (27% delle morti totali), terza causa nelle donne (11% del totale). Come per l'incidenza, è conservato il gradiente Nord-Sud, anche questa volta correlato alla diversa diffusione dell'abitudine tabagica^[14].

FATTORI DI RISCHIO

FUMO DI SIGARETTA

Il fumo di sigaretta costituisce il più importante fattore di rischio per l'insorgenza del tumore polmonare^[15] e si ritiene sia responsabile dell'87% dei casi osservati (90% negli uomini, 85% nelle donne)^[16], con un'incidenza che aumenta considerevolmente se l'esposizione inizia entro i primi 25 anni di età^[17]. In passato l'abitudine tabagica

era molto più diffusa nel sesso maschile, ma negli ultimi anni questa differenza si è sensibilmente ridotta: oggi si stimano oltre un milione di morti/anno in tutto il mondo a causa del fumo di sigaretta nel sesso femminile. Questi dati spiegano i trend di incidenza e mortalità, non a caso opposti tra i due sessi, come già descritto in precedenza.

Il rischio relativo è in stretta correlazione con il numero di sigarette/die, con la durata (in anni) dell'abitudine e con il contenuto di catrame. Il rischio relativo dei fumatori (considerati in toto) rispetto ai non fumatori è pari a 14 mentre quello dei forti fumatori (oltre le 20 sigarette al giorno) è di 20 volte. Per quanti smettono di fumare, il rischio si riduce progressivamente nel corso dei 10-15 anni successivi, con latenze sempre maggiori all'aumentare dell'età di interruzione dell'abitudine tabagica^[18].

Per i fumatori passivi, invece, gli ultimi studi collaborativi europei e le metanalisi dei dati di letteratura disponibili evidenziano un aumento del rischio tra il 20 ed il 50% rispetto ai non fumatori. Il rischio relativo del fumo passivo ha un valore dell'1.19^[19,20].

Il tabagismo, inoltre, non rappresenta solo un fattore di rischio per lo sviluppo di neoplasie polmonari, ma anche un importante elemento in grado di influenzarne la prognosi: infatti, soggetti non fumatori affetti da carcinoma polmonare hanno una maggiore percentuale di sopravvivenza a 5 anni rispetto ai fumatori^[21]. Analogamente, la cessazione del fumo in seguito alla diagnosi di tumore migliora notevolmente il profilo prognostico^[22].

Il potere oncogeno del fumo di sigaretta può essere poi suddiviso in una componente mainstream e una sidestream^[23], la prima, ad alte temperature, è quella generata da processi di inspirazione attiva. La seconda, a basse temperature, è il risultato della combustione spontanea della sigaretta. Ultimamente questa distinzione ha assunto un notevole peso epidemiologico, poiché recenti studi^[24] hanno dimostrato come la componente sidestream, che rappresenta per larga parte il fumo passivo (85%), sia potenzialmente più nociva rispetto alla componente mainstream (fumo attivo). Naturalmente, data la notevole diluizione nell'aria che il fumo passivo subisce prima di essere eventualmente inalato, l'aumento percentuale di rischio di contrarre patologie a cui è esposto chi lo assume resta notevolmente inferiore rispetto a quello del fumatore attivo. La connessione tra esposizione passiva e aumento del rischio è stata

Angela Lanotte

ulteriormente dimostrata da studi condotti negli USA^[25], in Europa^[26], in Gran Bretagna^[27] e in Australia^[28] che hanno documentato un aumento del rischio relativo nei soggetti esposti (soggetti che vivono o che lavorano con un fumatore attivo, soprattutto se combinati fra loro, senza una correlazione statisticamente significativa, però, con la durata dell'esposizione).

Secondo la IARC, il potere oncogeno del fumo di sigaretta è legato ad un notevole numero di sostanze cancerogene e/o irritanti. Quasi 4.000 sostanze sono state isolate e di queste più di 60 sostanze sono state classificate come cancerogene, tra cui 10 specie di idrocarburi policiclici aromatici (IPA), l'acroleina, 10 specie di N-nitrosamine e 11 composti (tra cui alcuni radiogenici come il Polonio-210) appartenenti allo IARC group 1 (gruppo di sostanze o miscele considerate sicuramente cancerogene per l'uomo secondo la classificazione della IARC dei carcinogeni umani^[29])^[30]. Il benzopirene è stato il primo IPA identificato nel fumo di sigaretta e la tossicità di queste classe di sostanze è dovuta al fatto che la loro ossidazione produce epossidi mutageni per la loro capacità di alchilare il DNA. Sostanze irritanti (come acido cianidrico, acetaldeide, formaldeide, ossido di azoto, ammoniaca, acroleina) danneggiano la funzione delle mucose dell'apparato respiratorio e, nel caso dell'acroleina, svolgono anche un ruolo significativo come agente mutageno nello sviluppo del cancro ai polmoni^[31]. Inoltre, la nicotina presente è in grado di deprimere la risposta immunitaria, diminuendo la capacità di sorveglianza e di uccisione delle cellule neoplastiche da parte dei linfociti T e dei linfociti NK^[32].

In generale, dunque, i meccanismi alla base dell'effetto delle sostanze cancerogene contenute nel fumo di sigaretta sono: il metabolismo dei cancerogeni, il trasporto di questi a livello del DNA umano, effetti sulla riparazione del DNA nonché la formazione e la persistenza di addotti, la relazione fra cancerogeni specifici e mutazioni in geni critici, mutazioni di sequenze geniche che conducono allo sviluppo del tumore del polmone. L'esposizione prolungata dei fumatori agli intermedi genotossici formati a partire dai cancerogeni del fumo di sigaretta è consistente e coerente con l'attuale conoscenza dell'induzione del tumore del polmone, come un processo che richiede molteplici mutazioni geniche.

Riuscendo a bloccare questo "horizontal pathway" di danno in qualsiasi punto, si dovrebbe riuscire a ridurre incidenza e mortalità del tumore del polmone. Quindi,

Angela Lanotte

prevenire la dipendenza da nicotina e intensificare le strategie per promuovere l'allontanamento della popolazione dall'abitudine tabagica rappresentano delle priorità^[33-35]. Un altro importante approccio è, infatti, la chemioprevenzione: esistono molti agenti che possono bloccare l'attivazione dei cancerogeni o stimolare la detossificazione^[36], altri inibiscono la cascata che porta alla formazione degli addotti^[37-40]. Anche l'adozione di questi agenti rappresenta una priorità importante nella riduzione dell'incidenza del tumore del polmone.

CANCEROGENI AMBIENTALI E PROFESSIONALI

Molte sostanze di origine lavorativa (Asbesto, Cromo, Arsenico, Berillio, Cloruro di vinile, Idrocarburi Aromatici Policiclici, Clorometilene, Radon e altri) sono riconosciute essere carcinogeni polmonari.

L'amianto (asbesto) è considerato un cancerogeno di tipo I sec. la IARC (1977). È noto come patogeno dell'asbestosi, ma è anche considerato fattore di rischio del mesotelioma pleurico maligno e del cancro al polmone, sebbene la correlazione asbesto-tumore sia molto più evidente nel primo caso (mesotelioma): i lavoratori dell'asbesto hanno un rischio quintuplicato di sviluppare carcinoma polmonare, mentre il rischio relativo di mesotelioma è oltre 1000 volte maggiore. Nel caso del tumore polmonare, è stato evidenziato un ruolo sinergico con il fumo di tabacco^[41]: mentre la sola esposizione all'amianto è in grado di aumentare il rischio di 5 volte, l'esposizione combinata con il fumo è in grado di aumentare il rischio di 50 volte. Invece, nel caso del mesotelioma, il fumo pare non modificare la cancerogenicità dell'asbesto^[42]. Il tempo di latenza, in media, è tra 25 e 44 anni; pertanto, nonostante l'uso dell'amianto sia stato bandito in Italia a partire dal 1992 (legge 257), si prevede nei prossimi anni un incremento dell'incidenza dei tumori ad esso correlati.

Il radon è un gas inodore ed incolore, generato dai processi di decadimento del radio, esso stesso prodotto del decadimento dell'uranio, presente diffusamente nella crosta terrestre (granito e minerali usati per la costruzione delle abitazioni), a livelli variabili in base alla località ed alla composizione relativa. È un elemento volatile e radioattivo, in grado di indurre mutazioni a carico del DNA e di rappresentare quindi un rischio concreto di neoplasia: ricerche recenti (2006) hanno promosso il radon come secondo fattore di rischio per lo sviluppo di cancro mortale al polmone^[43]. Questo perché i processi di decadimento del radon generano una serie di prodotti radioattivi a

breve emivita: polonio-214, polonio-218, bismuto-214 e piombo-214. La United States Environmental Protection Agency (EPA) ha stimato che negli USA in una 1 casa su 15 sono presenti livelli di radon che superano di almeno 4 picocurie per litro (pCi/L, o 148 Bq/m³) i limiti di sicurezza stabiliti^[44]. L'Iowa è lo stato con la più elevata concentrazione di radon nell'aria, con un aumento del rischio di sviluppo di cancro mortale del polmone superiore del 50% rispetto alla popolazione non esposta^[45]. L'esposizione italiana al radon all'interno degli edifici è mediamente di 77 Bq/m³, e si ritiene che essa sia responsabile del 1-5% dei casi di cancro. In base a questi dati, i decreti legislativi n. 230/1995 e n. 241/2000 impongono un'adeguata ventilazione degli edifici e la misurazione dei livelli di radiazione da radon cui sono sottoposti individui che lavorano nel sottosuolo.

Le radiazioni ionizzanti, somministrate ad alte dosi, sono cancerogene come dimostrato dall'alto tasso di incidenza di tumori (non solo polmonari) che si è verificato tra i sopravvissuti alla bomba atomica di Hiroshima e Kawasaki. In merito alle radiazioni utilizzate a fini diagnostico/terapeutici, nonostante molti studi le correlino ad un elevato rischio di tumore polmonare, resta incerta la forza di questa associazione^[46].

L'uranio è debolmente radioattivo, ma il tasso di carcinoma polmonare tra i minatori di uranio non fumatori è pari a 4 volte quello della popolazione generale e, tra i minatori fumatori, circa dieci volte superiore.

Benché non siano presenti ancora dati definitivi, anche l'esposizione allo smog e all'inquinamento atmosferico (prodotti della combustione dei derivati del petrolio e prodotti delle lavorazioni che comportano l'uso di metalli particolari come nichel e cromo) è chiamata in causa nella patogenesi del cancro del polmone^[47,48].

Infine, una dieta povera in carotenoidi, vitamina C, vitamina E e selenio, sembra correlarsi ad aumentato rischio: tali micronutrienti rivestirebbero un ruolo importante nell'antagonizzare l'azione cancerogena del tabacco, quali antiossidanti in grado di contrastare i radicali liberi prodotti dal fumo.

PREDISPOSIZIONE GENETICA

Esiste una vasta letteratura circa i polimorfismi attivanti oncogeni o inattivanti oncosoppressori, studiati come possibili meccanismi genetici alla base del tumore del polmone. La presenza di mutazioni ereditarie a carico di p53 (come nella sindrome di

Li-Fraumeni) e di Rb predispongono al carcinoma del polmone^[49]. Il gene GSTM1 codifica per la glutatione-S-transferasi, un enzima coinvolto nella detossificazione degli epossidi. Tale enzima è assente nel 50% della popolazione, in cui, secondo alcuni studi, vi è un odds ratio di 1.4 per il tumore del polmone^[50]. Il CYP2D6, invece, è un enzima importante per il metabolismo dei farmaci, ma anche della nicotina e delle nitrosamine. È stata osservata una stretta correlazione fra questo enzima e l'identificazione dei "poor metabolizers", un gruppo di soggetti che si suppone essere a basso rischio di tumore del polmone correlato al fumo di sigaretta^[51]. Sono stati studiati anche polimorfismi del CYP2E1, un enzima alcool-inducibile che attiva le nitrosamine^[52], e del CYP1A1, della famiglia del sistema enzimatico P450^[53], responsabile del metabolismo di alcuni farmaci, di composti aromatici e del benzopirene^[54]. Polimorfismi a carico del CYP1A1 comportano un alterato metabolismo dei composti cancerogeni presenti nel fumo di sigaretta, con maggiore suscettibilità al cancro per i soggetti che ereditano la variante enzimatica^[55]. In particolare alcuni dati suggeriscono che CYP1A1 e NAT2 sono più importanti nei deboli fumatori^[56], mentre CYP2D6 è più importante nei forti fumatori^[57,58]. Non ci sono dati riguardanti i non fumatori, ma si può ragionevolmente supporre che in questa popolazione i geni che agiscono attivando o eliminando i cancerogeni del fumo di sigaretta siano irrilevanti.

MALATTIE POLMONARI

Processi infiammatori cronici quali asma, bronchite cronica, enfisema, tubercolosi, pleurite e polmonite aumentano il rischio di sviluppo di un tumore maligno del polmone in percentuali statisticamente significative^[59]. La presenza di BPCO si associa, talvolta, ad una notevole esposizione al fumo di sigaretta^[60]; conseguentemente, questi soggetti hanno una probabilità maggiore di sviluppo di cancro del polmone. Una pregressa tubercolosi, invece, rappresenta un rischio a sé stante per lo sviluppo di cancro polmonare; tale evento prende il nome di carcinoma su cicatrice^[61], che descrive l'innescò del processo neoplasico nel sito polmonare nel quale è avvenuto il processo tubercolare.

FATTORI ENDOCRINI NELLE DONNE

La possibilità che fattori endocrini possano giocare un ruolo nella genesi del tumore del polmone nelle donne è stato supportato da molte evidenze^[62]. In primo luogo esiste una maggiore percentuale di adenocarcinomi dei non fumatori tra le donne piuttosto che tra gli uomini con il cancro ai polmoni. Inoltre, in alcuni tumori del polmone sono presenti i recettori degli steroidi (gli steroidi, come glucocorticoidi ed estrogeni, regolano la differenziazione e il metabolismo delle cellule epiteliali polmonari); vari studi hanno evidenziato una variazione nei recettori degli steroidi in alcuni tipi di cellule tumorali del polmone^[63]. Un'altra evidenza a sostegno di questa ipotesi è l'aumento del rischio di tumore del polmone fra le donne sopravvissute ad un primo tumore degli organi dell'apparato riproduttivo^[64,65]. In ultimo poche evidenze associano cicli mestruali brevi e menopausa tardiva con il tumore del polmone^[66].

PREVENZIONE E SCREENING

PREVENZIONE PRIMARIA

La diminuzione nella mortalità per tumore del polmone nell'ultimo decennio sta seguendo la modificazione dell'abitudine al fumo nei maschi, ed in particolare l'aumento del numero di ex fumatori. Vi è evidenza che programmi organizzati dai medici di medicina generale, volti a diminuire la proporzione di fumatori, riescano ad essere utili. Più controversa è l'evidenza di efficacia di campagne antifumo nelle scuole: esse sembrano raggiungere il loro obiettivo solo in presenza di particolari professionalità ed organizzazione della campagna stessa. Non quantificato in letteratura è l'effetto delle campagne antifumo tramite i mass-media, mentre è evidenziato che l'abitudine al fumo dei genitori aumenta la probabilità dell'abitudine al fumo dei figli.

Allo stato attuale, dunque, l'unica strategia valida di prevenzione del tumore polmonare è rappresentata dall'astensione dai fattori di rischio noti (prevenzione primaria): evitare il fumo di sigaretta e ridurre l'esposizione ai cancerogeni di tipo lavorativo-ambientale.

PREVENZIONE SECONDARIA

Prevalenza e mortalità giustificano l'assoluta necessità della programmazione di idonei progetti di screening del carcinoma polmonare in fase precoce asintomatica

nella popolazione considerata ad alto rischio: fumatori di un pacchetto sigarette/die di età superiore a 50 anni, soggetti professionalmente esposti a carcinogeni respiratori, soggetti già sottoposti precedentemente ad exeresi radicale di carcinoma della testa e del collo, polmonare o delle vie digestive superiori.

Gli unici test diagnostici, sino ad oggi disponibili, con caratteristiche idonee per indagini di screening sono la radiografia del torace e l'esame citologico dell'escreato. Purtroppo, nell'ambito di studi clinici condotti nel corso degli ultimi 30 anni, questi esami, impiegati singolarmente o in combinazione, hanno dimostrato, una scarsa sensibilità diagnostica. Nel confronto con quanto osservato in individui ove la diagnosi è posta sulla base del quadro clinico, in quelli sottoposti a screening aumenta la percentuale di diagnosi di neoplasie in stadio iniziale, non registrandosi tuttavia significative modificazioni della mortalità. Inoltre, l'apparente aumento di sopravvivenza è frutto dell'anticipo diagnostico, senza che risulti modificata la storia naturale della malattia^[67].

Negli ultimi anni, studi pilota osservazionali di tipo prospettico condotti in individui forti fumatori hanno dimostrato la superiore sensibilità della TC spirale rispetto alla semplice radiografia del torace nell'individuare noduli polmonari neoplastici in soggetti asintomatici^[68].

Uno studio intrapreso nel 2002 dal National Cancer Institute (National Lung Screening Trial) ha documentato una possibile riduzione di mortalità (del 20% circa) in pazienti ad alto rischio, sottoposti a controlli periodici sistematici con TC spirale a basso contenuto di radiazioni, rispetto al gruppo di controllo che eseguiva soltanto radiografie del torace^[69]. Le conclusioni dello studio sono estremamente incoraggianti ma non sufficienti ancora per raccomandare la TC spirale come procedura di screening di routine nei forti fumatori.

Nei pazienti a rischio elevato (> 50 anni, > 20 sigarette/die e lunga esposizione) dovrebbe essere presa in considerazione la partecipazione a trial clinici randomizzati di screening attualmente in corso anche nel nostro Paese.

Dagli studi ancora in corso si attendono risposte su varie questioni aperte come la valutazione dei costi e benefici dell'esame, il tasso di falsi positivi, il peso della sovra-diagnosi e degli effetti collaterali dello screening (soprattutto dovuti all'eccesso di TC

e all'utilizzo di indagini invasive per tipizzare noduli polmonari di incerto significato e quindi per ridurre il numero dei falsi positivi).

Probabilmente, in futuro, per ovviare ad alcuni di questi problemi, si potrà ricorrere anche a nuovi test diagnostici, come l'analisi dei miRNA, piccole molecole di RNA con funzione regolatrice all'interno di numerosi pathway. Uno studio del 2011^[70] ha analizzato il profilo di espressione dei miRNA nel tessuto tumorale polmonare, nel parenchima sano e nel plasma. È stata ricercata la correlazione di alcuni miRNA con l'istologia del tumore, l'aggressività della malattia, l'outcome clinico ed i risultati ottenuti allo screening con TC spirale. I risultati ottenuti hanno mostrato la connessione dell'espressione di alcuni miRNA, identificati già prima dello sviluppo del tumore del polmone, con la storia naturale e la prognosi della patologia. È stato concluso, pertanto, che questi marker possono essere potenzialmente utili nella selezione dei soggetti ad alto rischio che necessitano di essere inseriti in un programma di controllo con TC spirale; e sono sicuramente d'aiuto per avviare questi individui a programmi di disassuefazione dal fumo con supporto farmacologico. Inoltre, la firma di una neoplasia potenzialmente aggressiva, rappresentata da specifici miRNA, potrebbe aiutare nel management dei frequenti noduli identificati in stadio precoce nei trial che prevedono programmi di screening mediante TC, migliorando gli algoritmi diagnostici.

Considerando, quindi, le caratteristiche di non-invasività e riproducibilità dei test per l'identificazione dei miRNA nel plasma, questi nuovi biomarker potrebbero essere utilizzati nella pratica clinica per evitare la sovra-diagnosi e l'overtreatment di neoformazioni a basso rischio e la diagnosi tardiva di neoplasie ad alta malignità e precocemente metastatiche.

ANATOMIA PATOLOGICA

CLASSIFICAZIONE WHO

La classificazione istopatologica raccomandata è quella della WHO, periodicamente aggiornata a cura di un Comitato di Esperti internazionali, rispondendo alla necessità di stratificare i pazienti secondo parametri istologici e molecolari per indirizzarli verso terapie personalizzate e trial clinici^[71].

Oltre il 95% delle neoplasie maligne è riconducibile a quattro istotipi principali: Carcinoma squamoso (CS), Adenocarcinoma (A), Carcinoma a grandi cellule (CAGC) e carcinoma a Piccole Cellule o Microcitoma (CAPC)^[72]. Sarcomi e linfomi costituiscono appena lo 0.5%^[73]. La restante parte (meno del 5%) è invece rappresentata da tumori benigni (amartoma) o a basso grado di malignità (carcinoidi)^[55].

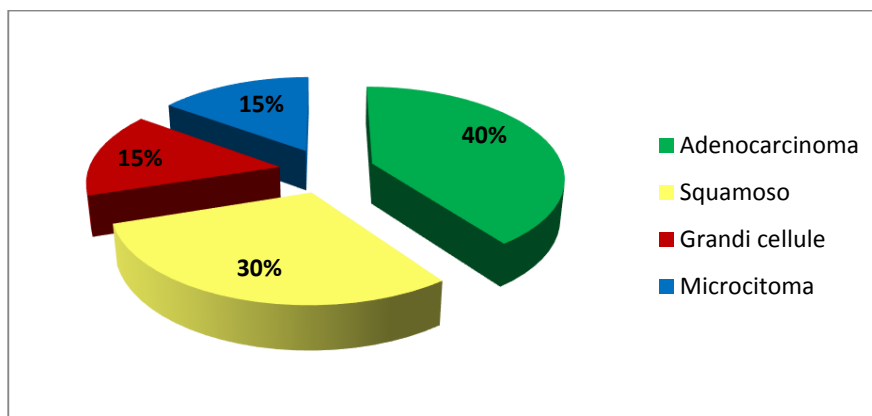


Figura 5. Incidenza per istotipo del tumore polmonare (Wahbah 2007)

In conseguenza dell'uniformità terapeutica, per caratteristiche biologiche e per la prognosi, il CS, l'A ed il CAGC sono genericamente raggruppati sotto il termine di Carcinoma Polmonare Non a Piccole Cellule (CPNPC) o NSCLC (Non Small Cells Lung Cancer).

Tra i tumori appartenenti alla categoria NSCLC, l'adenocarcinoma è oggi l'istotipo prevalente (50% dei casi), segue il carcinoma squamoso (25%), il carcinoma a grandi cellule (10%). Gli altri istotipi (sarcomatoidi, ghiandole salivari, carcinomi neuroendocrini) comprendono il 10% dei casi, restando la terminologia NOS in non più del 5% dei casi^[72].

Nel corso del secolo scorso si è assistito ad un importante cambiamento dei tassi di incidenza per istotipo. Nei primi decenni dall'inizio dell'epidemia di cancro del polmone causata dal fumo di sigaretta, l'istotipo più frequente era il carcinoma squamoso seguito dal carcinoma a piccole cellule; alla fine degli anni settanta le statistiche si sono progressivamente spostate verso l'adenocarcinoma, che rappresenta attualmente l'istotipo più comune di cancro del polmone, con prevalenze maggiori nelle donne (fumatrici e non fumatrici) e negli uomini non fumatori^[74]. L'incidenza

dell'adenocarcinoma è ancora oggi in aumento, specie nel sesso femminile. La gran parte degli studiosi concorda che tale fenomeno sia spiegato dai cambiamenti nelle caratteristiche del fumo di sigaretta, in particolare nel dosaggio e nelle dimensioni dei cancerogeni inalati, che favorirebbero la deposizione delle particelle inalate nelle vie più periferiche^[75,76].

ADENOCARCINOMA

Come detto, è l'istotipo più comune di carcinoma polmonare; più frequente nelle donne e nei non fumatori. È un tumore a prevalente sviluppo periferico, benché possa presentarsi anche in sede parailare^[77] con frequente coinvolgimento pleurico e versamento neoplastico consensuale. In questo istotipo sono frequenti la diffusione linfonodale loco-regionale, quella intraparenchimale ematica ed aerogena, nonché la precoce metastatizzazione a distanza.

È una neoplasia di origine epiteliale in cui è possibile osservare un certo grado di differenziazione verso l'epitelio ghiandolare, caratterizzato dalla presenza di strutture acinose o papillari e dalla produzione di mucina.

Fino ad un anno fa veniva considerata una variante, nota con il termine di carcinoma bronchiolo-alveolare (BAC): una neoplasia ad origine dai bronchioli terminali non particolarmente invasiva, caratterizzata dalla crescita cellulare lungo strutture preesistenti senza distruzione dell'architettura alveolare (crescita lepidica)^[55]. Di questa, ne venivano considerate due sottotipi: muciparo e non muciparo sulla base della secrezione, o meno, di mucina da parte delle cellule neoplastiche.

Oggi, alla luce di nuovi criteri classificativi, qui di seguito riportati, il carcinoma bronchioloalveolare non viene più considerato come variante istologica dell'adenocarcinoma.

Classificazione dell'adenocarcinoma polmonare

Nel febbraio 2011, Travis et al^[78] pubblicano una review che, sulla base dell'analisi di oltre 300 articoli, stabilisce una nuova classificazione dell'adenocarcinoma polmonare, accettata e sostenuta dall'International Association for the Study of Lung cancer, l'American Thoracic Society e l'European Respiratory Society. Alla luce delle analisi multidisciplinari e delle recenti scoperte molecolari ed immunoistochimiche,

viene riproposta una nuova definizione delle varianti istologiche nonché degli approcci diagnostico-terapeutici. In particolare, si introducono i seguenti criteri:

- sia l'istotipo misto che il carcinoma bronchioalveolare non vengono considerati varianti dell'adenocarcinoma
- viene definita iperplasia adenomatosa atipica, una lesione piccola (<0.5 cm) caratterizzata da proliferazione atipica degli pneumociti di tipo II o delle cellule di clara lungo le pareti alveolari o i bronchioli respiratori
- una lesione solitaria <3cm caratterizzata da crescita lepidica pura è definita adenocarcinoma in situ (AIS); invece una lesione <3cm con crescita lepidica predominante e foci di invasività non superiori a 5mm è definita adenocarcinoma minimamente invasivo (MIA)
- la resezione chirurgica sia dell'AIS che del MIA garantisce una sopravvivenza da malattia rispettivamente pari al 100% e a quasi il 100%
- sia l'AIS che il MIA sono solitamente di tipo non-mucinoso e solo raramente presentano pattern mucinoso
- l'adenocarcinoma invasivo viene classificato secondo i differenti istotipi: lepidico (che comprende BAC e forme miste), acinare, papillare, micropapillare e solido. La forma micropapillare è associata a prognosi infausta, mentre la variante lepidica è quella associata a prognosi più favorevole
- sono considerate varianti: l'adenocarcinoma mucinoso invasivo e i tipi colloide, fetale ed enterico
- in caso di adenocarcinoma in stadio avanzato è raccomandato lo studio delle mutazioni di EGFR in quanto rappresentano fattore predittivo di risposta al trattamento con TKi (Inibitori tirosin-chinasici) come l'Erlotinib ed il Gefitinib
- l'adenocarcinoma in stadio avanzato è responsivo al trattamento con premetrexed al contrario dell'istologia squamosa; analogamente, il bevacizumab è indicato nel trattamento dell'adenocarcinoma ma non in quello del tumore squamocellulare, in quanto correlato ad emorragie potenzialmente fatali.

CARCINOMA SQUAMOCELLULARE

Detto anche carcinoma epidermoide, è un tumore maligno che interessa prevalentemente le regioni ilari, originando dalle cellule basali dell'epitelio dei bronchi principali. È una forma a lenta crescita, che predilige i lobi polmonari superiori e che, fra tutti gli istotipi, presenta la maggiore correlazione con il tabagismo^[79].

Macroscopicamente, si presenta in genere come un'escrescenza verrucosa che origina dall'epitelio bronchiale e che può crescere fino ad occupare l'intero lume, provocando fenomeni di atelectasia o polmonite post-ostruttive. Può infiltrare la sottomucosa ed espandersi seguendo il tessuto peribronchiale in direzione mediastinica, dove appare radiograficamente come un'estesa opacità in sede parailare. Si presenta caratteristicamente come una massa "a cavolfiore", lobulata, di colore bianco-grigiastro e di consistenza dura, con possibili fenomeni necrotici ed emorragici nelle aree perilesionali.

All'esame microscopico, come tutti i carcinomi squamocellulari, è caratterizzato da cheratinizzazione, ben visibile per la presenza di elementi cellulari fusiformi intensamente eosinofili e totalmente, o quasi, privi di nucleo. La combinazione e l'intensa proliferazione di questi elementi intorno ad un punto porta alla formazione di perle cornee, identificabili come zone concentriche con elevatissima cheratinizzazione. Oltre alle perle cornee, un altro elemento microscopico è del tutto caratteristico di questo istotipo: le "spine intercellulari", ovvero delle estroflessioni che protrudono dalla membrana cellulare e che formano dei ponti intercellulari (desmosomi) che testimoniano, unitamente alla cheratinizzazione, la conversione dell'epitelio cilindrico bronchiale in un epitelio molto più simile a quello della cute.

La presenza di perle, di elementi squamosi e di spine delinea una forma ben differenziato; viceversa la loro assenza fa propendere verso un reperto di neoplasia scarsamente differenziata, con un grado maggiore di invasività^[80].

CARCINOMA POLMONARE A GRANDI CELLULE

La diagnosi di carcinoma a grandi cellule è in genere una diagnosi di esclusione di CS, A e CAPC^[72]. Viene infatti definito come una neoplasia polmonare altrimenti non identificabile nell'ambito di carcinoma squamocellulare o adenocarcinoma. Si presenta spesso come una grande massa tumorale ampiamente necrotica. Sia l'andamento biologico che la risposta alla terapia di questo istotipo sono molto simili

a quelli dell'adenocarcinoma. Come quest'ultimo interessa generalmente le sedi periferiche sebbene possa presentarsi anche a livello para-ilare. Si differenzia, tuttavia, per le caratteristiche istologiche: è formato da elementi cellulari poligonali e di grandi dimensioni, con nuclei vescicolari e nucleoli prominenti^[81]. Tuttavia, questa neoplasia può mostrare un certo grado di differenziazione neuroendocrina, confermata dall'aspetto di crescita organoide, con formazioni di trabecole e rosette molto simili a quelle osservate nel microcitoma^[82].

MICROCITOMA O SCLC

Questa variante istologica deve essere chiaramente distinta dai NSCLC: è un tumore estremamente maligno, con elevatissima mortalità, che si sviluppa in un contesto patogenetico molecolare differente. È una neoplasia polmonare che mostra una differenziazione neuroendocrina, proprietà confermata dalla presenza di marcatori come la cromogranina o la sinaptofisina.

Mostra correlazione con il fumo di sigaretta e si sviluppa nei due terzi dei casi in sede ilare, al pari del carcinoma epidermoide, coinvolgendo precocemente le strutture tracheali e mediastiniche. Tipicamente la massa tumorale si localizza a livello peribronchiale, con infiltrazione della sottomucosa bronchiale e i tessuti circostanti. L'ostruzione bronchiale è causata, generalmente, dalla compressione circonferenziale, anche se raramente vi può essere una crescita endobronchiale. Frequentemente si riscontra un'estesa metastatizzazione linfonodale^[83,84]. È, tra tutti, il tumore polmonare più di frequente associato a sindromi paraneoplastiche e, nonostante mostri chemio- e radio-sensibilità, è la variante istologica più aggressiva, con una sopravvivenza a 5 anni di solo il 6% in presenza di trattamento.

Da un punto di vista microscopico, le cellule appaiono piccole e rotondeggianti, con scarso citoplasma e membrana cellulare ben definita, con cromatina nucleare finemente granulare (aspetto "a sale e pepe"); si organizzano formando strutture a palizzata con zone di necrosi e con elevatissima conta mitotica, fattore che testimonia il basso grado di differenziazione e l'elevata malignità^[81,85,86].

QUADRO CLINICO

ASPETTI GENERALI

Il principale motivo dell'elevata mortalità associata al tumore del polmone risiede nel fatto che la sintomatologia di tale malattia è tardiva e sfumata e, quando compare, la neoplasia è, in genere, già in fase avanzata. Al momento della diagnosi circa il 95% dei pazienti sono sintomatici: un terzo lamenta sintomi legati alla presenza della massa neoplastica, un terzo per la presenza di metastasi ed un terzo ha sintomi generici ed aspecifici non necessariamente legati direttamente alla presenza del tumore (anoressia, calo ponderale, sindromi paraneoplastiche)^[87]. È evidente dunque, che in una larga percentuale di essi la malattia è già in una fase con evidenza clinica di diffusione e, come tale, non più suscettibile di trattamento radicale^[88].

L'esordio clinico è quanto mai multiforme. In termini di frequenza il sintomo più frequente è la tosse, seguono calo ponderale, dispnea e dolore toracico. Tuttavia, come detto, il quadro clinico può essere vario e del tutto aspecifico.

Vengono riportati in Tabella 1 i sintomi più frequenti, con i relativi dati di incidenza e i meccanismi patogenetici che ne stanno alla base^[89].

Segni e sintomi	Frequenza (%)	Cause
Tosse	75	Ostruzione, compressione, infiltrazione, infezione delle vie aeree
Calo ponderale	68	Cancro in stadio avanzato, metastasi epatiche
Dispnea	58-60	Ostruzione delle vie aeree, versamento pleurico, paralisi emidiaframmatica
Dolore toracico	45-49	Compressione dei nervi toracici, infiltrazione del plesso brachiale
Emottisi	29-35	Infiltrazione neoplastica delle vie aeree
Dolore osseo	25	Metastasi ossee
Ippocratismo digitale	20	Sindrome paraneoplastica, deposito di osteoide e osteogenesi a livello delle ossa digitali
Febbre	15-20	Polmonite, metastasi epatiche, FUO
Astenia	10	Neuropatia periferica, sindrome miastenica
Disfagia	2	Compressione o infiltrazione dell'esofago
Sibili espiratori	2	Ostruzione bronchiale o tracheale

Tabella 1. Segni e sintomi: incidenza e patogenesi. (Scagliotti 2001)

Schematicamente, i sintomi del tumore del polmone vengono classificati in sintomi legati direttamente alla presenza della massa neoplastica, polmonari ed extrapolmonari, in sintomi legati a sindromi paraneoplastiche associate alla neoplasia, e in sintomi dovuti alla presenza di localizzazioni secondarie^[88].

Origine	Sintomi	
Massa tumorale	Polmonari	Tosse
		Emottisi o Emoftoe
		Dispnea
		Polmoniti recidivanti
	Extrapolmonari	Dispnea
		Dolore toracico
		Sindrome della vena cava superiore
		Sindrome di Pancoast
		Disfonia
	Metastasi	Dolore osseo, fratture patologiche
Deficit neurologici		
Insufficienza surrenalica		
Neoformazioni cutanee		
Sindromi paraneoplastiche		

Tabella 2. Sintomi locali e sistemici del tumore polmonare. (Baisi 2008)

SINTOMI POLMONARI

I cosiddetti sintomi polmonari sono dovuti alla presenza della massa neoplastica in prossimità dell'albero tracheo-bronchiale e sono più frequenti nelle neoplasie a localizzazione centrale (carcinoma squamocellulare e microcitoma). La tosse, dovuta alla infiltrazione intrinseca o estrinseca di un bronco, è generalmente secca, stizzosa e insistente. Può essere associata ad emissione di sangue (emoftoe o emottisi) per rottura dei numerosi esili capillari che percorrono la superficie del tumore^[90]. La dispnea può essere dovuta all'occlusione da parte della neoplasia di un bronco principale o, più frequentemente, alla comparsa di un versamento pleurico. Episodi di broncopolmoniti recidivanti possono essere dovuti alla sub occlusione di un bronco da parte della neoplasia che provoca ristagno di secrezioni e quindi facilita l'insorgenza di sovrainfezioni batteriche. L'ostruzione completa del lume può portare allo sviluppo di

atelectasia (collasso) del parenchima polmonare a valle. Con la crescita, il tumore può andare incontro ad escavazione con formazione di cavità ascessuali nel contesto della neoplasia stessa (cancro ascesso).

SINTOMI EXTRAPOLMONARI

Sono considerati “extrapolmonari” quei sintomi legati all’invasione, alla compressione ed alla infiltrazione neoplastica delle strutture vicine. L’infiltrazione della parete toracica è tipica delle neoplasie periferiche, più spesso adenocarcinomi: quando la neoplasia interessa la pleura parietale provoca dolore che diventa progressivamente più intenso man mano che viene interessata la fascia endotoracica, le coste, i muscoli ed i nervi. Per lo stesso motivo, si può sviluppare un versamento pleurico (e relativa grave dispnea) spesso di carattere essudativo e francamente emorragico. Il coinvolgimento della parete toracica può inoltre dar luogo a dispnea in seguito ad insufficienza respiratoria di tipo restrittivo.

Tumori che originano dalle porzioni superiori del polmone (tumore di Pancoast), possono dar origine ad un quadro sindromico definito sindrome di Pancoast o sindrome del tumore del solco superiore, caratterizzato dal coinvolgimento compressivo od infiltrativo dell’ottavo nervo cervicale e del primo-secondo nervo toracico. La sindrome si manifesta con dolore alla spalla che si irradia lungo il lato ulnare dell’arto superiore corrispondente^[91]. Il quadro può essere confermato da una radiografia che dimostri l’opacità apicale e l’infiltrazione della prima o seconda costa. Il coinvolgimento delle strutture nervose simpatiche del plesso brachiale è causa della sindrome di Bernard-Horner, caratterizzata dalla triade miosi, ptosi ed enoftalmo nel lato colpito^[92].

La presenza di metastasi linfonodali o l’espansione della neoplasia stessa possono presentarsi con segni e sintomi (dovuti alla compressione o all’infiltrazione degli organi confinanti) che nell’insieme vengono considerati con il nome complessivo di sindrome mediastinica. L’infiltrazione dell’esofago da parte dei linfonodi peritracheali può provocare disfagia, con rigurgito e possibile scialorrea, segno che correla con malattia avanzata e prognosi infausta^[93]. L’interessamento della trachea o dei bronchi principali può esitare in un quadro dispnoico con tosse irritativa ed emoftoe.

Più comune e drammatico è invece l’interessamento della vena cava superiore. In questo caso la sintomatologia è caratterizzata da edema al volto e agli arti superiori,

obnubilamento, cefalea, turgore giugulare e cianosi dei distretti superiori, in un quadro che viene definito sindrome della vena cava superiore. Ostruzione della vena cava è generalmente dovuta alla compressione da parte de tumore stesso, ma, seppur raramente, può essere altresì causata da un trombo intraluminale^[94].

Un po' meno frequente, ma rilevante ai fini prognostici, è il quadro clinico derivante dalla compromissione delle strutture nervose mediastiniche. Le neoplasie polmonari possono infatti provocare singhiozzo ed ipomobilità diaframmatica per interessamento del nervo ricorrente, tosse stizzosa e marcata bradicardia per lesione del nervo vago e infine disfonia per paralisi del nervo ricorrente laringeo.

PRESENZA DI METASTASI A DISTANZA

I sintomi da metastasi sono ovviamente quanto mai variabili. Il carcinoma del polmone metastatizza caratteristicamente al cervello, ai surreni, alle ossa e al fegato. Meno frequentemente, le metastasi possono presentarsi anche nello stesso polmone, a livello cutaneo, nei reni e al pericardio^[95].

Le metastasi al cervello possono esordire, in genere, con sintomi focali, parestesie, scosse cloniche, epilessia od altri disturbi del movimento. Possono manifestarsi anche con cefalea, nausea, vomito da ipertensione endocranica, delirium e alterazioni dello stato di coscienza. Il surrene rappresenta un sito di metastasi specifico per il carcinoma del polmone e per altre poche forme neoplastiche. Possono essere asintomatiche o provocare effetti metabolici che si contestualizzano in una sindrome di Addison. Le metastasi ossee possono decorrere in maniera asintomatica o associarsi a dolore e a SRE (Skeletal Related Events), di cui, il più comune è rappresentato da fratture patologiche. Le metastasi epatiche decorrono, in genere, in maniera clinicamente silente e costituiscono spesso un riscontro accidentale. In fase molto avanzata di malattia, le metastasi possono riscontrarsi in sedi meno frequenti quali cute, pericardio, tratto gastrointestinale e reni, con sintomi e segni relativi all'organo coinvolto.

Sede di metastasi	Frequenza
Linfonodi	> 90%
Sistema Nervoso Centrale	0-20%

Fegato	1-35%
Ossa	25%
Surrene	2-22%
Polmoni	10%
Tratto gastrointestinale	12%
Reni	10-1%5
Cuore (incluso pericardio)	20%
Cute e tessuti molli	1-3%

Tabella 3. Sedi e frequenza delle metastasi da tumore polmonare. (Scagliotti 2001)

SINDROMI PARANEOPLASTICHE

Una sindrome paraneoplastica è un'entità clinico-patologica dovuta alla presenza di un tumore nell'organismo ma che non è conseguenza dell'invasività locale o dello sviluppo di metastasi^[96]. Può altrimenti essere definita come l'insieme dei segni, dei sintomi e delle alterazioni morfologico-funzionali che un tumore è in grado di dare a distanza dalla sede di sviluppo primitivo o di sviluppo delle metastasi^[97]. In questo senso, un carcinoma del polmone può essere scoperto in seguito all'evidenza clinica di questi quadri patologici^[98]. Le sindromi paraneoplastiche compaiono in circa il 2% dei pazienti e si manifestano, più spesso, in presenza di microcitoma polmonare. Possono comparire in qualunque fase della malattia e, a volte, come nel caso dell'osteopatia ipertrofica pneumica (dita a bacchetta di tamburo), precederne anche di mesi l'esordio clinico.

Quelle di maggiore rilevanza sono la sindrome di Lambert-Eaton (disordine autoimmune caratterizzato da affaticabilità muscolare dovuta dalla presenza di autoanticorpi diretti verso i canali per il calcio a dipendenza di voltaggio), l'ipercalcemia (dovuta alla produzione da parte del tumore di PTHrP)^[99] e la sindrome da inappropriata secrezione di ADH (secrezione da parte del tumore di ormone anti-diuretico)^[100]. Le sindromi paraneoplastiche descritte in letteratura sono tuttavia numerosissime; in tabella 4 sono riportate le principali^[88].

Tipologia	Sindrome
-----------	----------

Sindromi endocrine	S. di Cushing S. da deficit di ADH S. da carcinoide Ginecomastia Ipercalcemia Ipesекреzione di TSH Iperprolattinemia Ipoglicemia Ipertiroidismo
Sindromi neurologiche	Encefalopatie Degenerazione cerebellare subacuta Leucoencefalopatia progressiva Polimiosite S. di Lambert-Eaton Neurite ottica
Sindromi scheletriche	Osteoartropatia ipertrofizzante pneumica
Sindromi ematologiche	Anemia Reazioni leucemoidi Trombocitosi/ Trombocitopenia Eosinofilia CID
Sindromi cutanee	Ipercheratosi Dermatomiosite Iperpigmentazioni
Altre	Sindrome nefrosica Ipouricemia Iperamilasemia Anoressia Cachessia Febbre

Tabella 4. Sindromi paraneoplastiche associate al tumore del polmone. (Baisi 2008)

DIAGNOSI

PRINCIPI GENERALI

La prima formulazione di una diagnosi di carcinoma polmonare avviene solitamente sulla base di un radiogramma toracico e di un successivo esame TC, anche se una buona parte di pazienti giunge all'osservazione del medico accusando già sintomi sistemici.

Secondo i dati raccolti in letteratura, in una piccola percentuale di pazienti (5-12%) l'iter diagnostico è innescato da un'anomalia rilevata ad un Rx torace occasionale, eseguito per altro motivo. Nella maggior parte dei casi, invece, è la sintomatologia a dare avvio agli approfondimenti diagnostici^[101]. Essendo questa, come ricordato in precedenza, generalmente tardiva, ne deriva che la diagnosi di tumore polmonare è più di frequente formulata in fase avanzata di malattia.

Un approccio di tipo sequenziale alla diagnosi di carcinoma polmonare richiede un razionale impiego delle metodiche a disposizione.

Al sospetto di carcinoma polmonare suffragato dalla sintomatologia riferita dal paziente e dai dati clinici raccolti nell'esame obiettivo, fa sempre seguito un Rx torace obbligatoriamente in due proiezioni, possibilmente confrontato con radiogrammi precedenti, citologie dell'espettorato e l'esecuzione di esami ematochimici completi. Qualora, alle prime indagini, il sospetto di carcinoma polmonare non venga confermato, il paziente sarà sottoposto a follow-up radiologico soprattutto se soggetto a rischio per età, abitudini voluttuarie, esposizione a carcinogeni ambientali.

Nel caso in cui invece il sospetto clinico venga confermato, a tali indagini di prima linea dovranno far seguito una più accurata definizione dell'estensione della lesione mediante TC, l'esecuzione della fibrobroncoscopia (con accertamento dell'eventuale estensione endobronchiale della lesione), la definizione di natura dell'addensamento toracico tramite l'esame cito-istologico, la valutazione dell'entità della estensione intratoracica od extratoracica della lesione^[72].

A tal proposito, le difficoltà diagnostiche della prima fase per la definizione della natura della/e lesione/i sono differenti in rapporto alla collocazione centrale o periferica del tumore primitivo.

Per le lesioni centrali la diagnosi patologica si ottiene mediante citologia dell'espettorato o biopsia/brushing/broncoaspirato in corso di fibrobroncoscopia.

Per le lesioni periferiche può essere necessario il ricorso all'agobiopsia/agoaspirato transtoracica/o sotto guida radiologica. Tuttavia, in una esigua minoranza dei casi (meno del 5%), a dispetto di qualsiasi procedura diagnostica, la diagnosi citologica di neoplasia resta indeterminabile^[72].

RX TORACE

La radiografia del torace è in genere l'esame strumentale di prima linea sul quale si formula la prima ipotesi di presenza di un tumore polmonare. Deve essere eseguita in due proiezioni, postero-anteriore e latero-laterale. In tal modo è possibile avere una visione tridimensionale e localizzare una neoformazione in modo esatto.

Generalmente all'esame radiografico la neoplasia si presenta come un nodulo o addensamento opaco, dai contorni irregolari e mal definiti ("a corona radiata") nell'ambito del parenchima polmonare^[102]; può associarsi ad atelettasia, versamento pleurico, calcificazioni, metastasi polmonari ed interessamento delle strutture adiacenti.

TOMOGRAFIA ASSIALE COMPUTERIZZATA

La TC svolge innegabilmente un ruolo di assoluto primo piano sia in fase di definizione diagnostica che di stadiazione.

Lesioni sospette all'esame radiografico necessitano di ulteriore approfondimento diagnostico con TC torace, esame che consente una più accurata definizione del numero e dell'estensione della/e lesioni, nonché l'identificazione di eventuali adenopatie secondarie in sede mediastinica, infiltrazione della parete toracica, versamento pleurico e interessamento delle strutture adiacenti^[102].

In verità, la TC deve essere eseguita con l'impiego di mdc e dovrebbe includere, oltre al torace, l'addome superiore, così da verificare nella stessa seduta l'eventuale interessamento del fegato e dei surreni. Più discussa è l'opportunità di estendere fin dall'inizio dell'iter diagnostico l'esame TC encefalo nei pazienti clinicamente asintomatici, esame comunque consigliato secondo la pratica corrente nel nostro paese^[72].

TOMOGRAFIA AD EMISSIONE DI POSITRONI (PET)

Nel corso degli ultimi anni si è progressivamente affermato un ruolo significativo per la tomografia ad emissione di positroni con 18-fluoro-desossiglucosio (PET con

^{18}FDG) sia nell'iter diagnostico del nodulo polmonare isolato che nella stadiazione del carcinoma polmonare.

La TC con mdc è considerata nell'ambito della diagnostica per immagini il test più sensibile per lo studio del nodulo polmonare (sensibilità 98-100%) sebbene abbia una specificità non così elevata (29-93%).

La RM ha mostrato analoga sensibilità ma specificità maggiore^[72].

Tuttavia, la più accurata determinazione del nodulo polmonare singolo si ottiene proprio attraverso la PET: una meta-analisi su 450 noduli polmonari ha evidenziato valori mediani di sensibilità del 98% e di specificità dell'83%^[103]. Secondo alcuni Autori, l'inserimento di tale esame nell'iter diagnostico del nodulo polmonare potrebbe consentire di ridurre il ricorso a metodiche invasive con vantaggi in termine di riduzione dei costi^[104].

Poiché la risoluzione delle apparecchiature PET attualmente disponibili è attorno ai 5-7 mm, non è possibile rilevare noduli di dimensioni inferiori; inoltre la concentrazione di ^{18}FDG è inferiore a quella reale per noduli di dimensioni inferiori al doppio della risoluzione del sistema (10-15mm), a causa dell'effetto del volume parziale. Pertanto la sensibilità della PET con ^{18}FDG è nettamente ridotta per i noduli di dimensioni inferiori a 8-10mm^[105]. Viceversa, noduli di dimensioni superiori al centimetro dovrebbero essere valutati in prima istanza con questo esame^[106], sebbene resti comunque cruciale la necessità di ottenere una campionatura cito-istologica del nodulo.

Poiché il ^{18}FDG può essere captato da numerosi processi infiammatori quali TBC, sarcoidosi, polmonite, noduli reumatoidi, la PET risulta di limitata utilità nella valutazione dei noduli polmonari multipli.

ESAME CITOLOGICO DELL'ESCREATO

L'esame citologico dell'escreato è il metodo diagnostico non invasivo da utilizzare ogni qualvolta si sospetti una neoplasia polmonare. La specificità del test, quando eseguito correttamente, risulta essere pari al 99% con una sensibilità del 66%, ma maggiore nelle lesioni centrali (71%) che in quelle periferiche (49%)^[107].

FIBROBRONCOSCOPIA

La fibrobroncoscopia è una metodica strumentale fondamentale per la diagnosi e la stadiazione del carcinoma polmonare. È considerata la procedura diagnostica di elezione per la tipizzazione istologica delle lesioni centrali endoscopicamente visibili in quanto consente l'esecuzione di lavaggi bronchiali, spazzolato, agoaspirato e biopsia della lesione. Nelle lesioni centrali la sensibilità diagnostica arriva, combinando le diverse metodiche di prelievo, all'88%; in quelle periferiche la sensibilità è inferiore e pari al 69%. L'agoaspirato trans-bronchiale risulta comunque utile nelle lesioni periferiche sotto guida fluoroscopia, mentre la biopsia trans-bronchiale/trans-tracheale si è rivelata un valido strumento di stadiazione della malattia^[108], con il vantaggio rilevante di procedere alla stadiazione dell'N con una indagine ambulatoriale incruenta e di agevolare un'eventuale mediastinoscopia di ristadiazione. Per tali motivi, secondo le linee guida nazionali, la broncoscopia è sempre indicata (in assenza di controindicazioni gravi) in pazienti con sospetta lesione neoplastica alla TC^[72].

AGOASPIRATO TRANSTORACICO

L'agoaspirato trans-toracico TC guidato è la procedura di elezione per le lesioni periferiche, ma risente di alcune controindicazioni quali: enfisema grave, polmone unico, insufficienza respiratoria, diatesi emorragica.

Inoltre, è una metodica invasiva che può comportare alcune complicanze: emoftoe (5%), pneumotorace (10-20%), necessità di drenaggio toracico (5-10%)^[109].

Tuttavia, il suo utilizzo risulta necessario in presenza di neoplasie non direttamente accessibili alla visione endoscopica. La sensibilità diagnostica è in funzione del diametro della lesione: bassa per lesioni con DT < 2 cm, ma prossima al 95% per quelle di diametro > 2 cm.

STADIAZIONE

ESAMI STRUMENTALI PER LA STADIAZIONE DEI NSCLC

Una volta accertata la diagnosi cito-istologica della neoplasia occorre stabilire la sua estensione intratoracica e l'eventuale interessamento linfonodale e metastatico a distanza.

La definizione di estensione del fattore T (estensione locale della neoplasia) si ottiene mediante radiografia del torace, TC toracica e fibrobroncoscopia. La radiografia fornisce informazioni poco accurate, pertanto deve essere seguita da una TC che è indubbiamente più accurata nel valutare dimensioni ed estensione regionale del tumore. Tale esame, tuttavia, incontra dei limiti soprattutto nella distinzione fra T3 e T4, quando l'invasione riguarda la parete toracica o le strutture mediastiniche. In questi casi selezionati trova applicazione la RMN che ha mostrato un'accuratezza maggiore^[110].

La valutazione del coinvolgimento linfonodale (fattore N) richiede il differente combinarsi di esame radiografico del torace nelle due proiezioni ortogonali, TC e/o RMN e/o PET, agoaspirato trans-bronchiale e/o mediastinoscopia e/o video toracoscopia^[72]. Tale valutazione è routinariamente basata sui risultati dell'indagine TC che mostra, per adenopatie comprese tra 1 e 2 cm, una sensibilità ed una accuratezza medie del 65-70%. Di maggiore utilità sarebbe la PET con ¹⁸FDG o la combinazione dei due esami (PET-TC)^[111,112]. Metanalisi su un elevato numero di pazienti studiati hanno evidenziato un'accuratezza diagnostica della PET nettamente superiore rispetto alla TC^[113]. Uno studio prospettico ha dimostrato che la PET, quando aggiunto al tradizionale work-up radiologico, può consentire di ridurre il numero di toracotomie inutili in un paziente su 5 e che l'elevato valore predittivo può consentire di evitare la mediastinoscopia nei tumori non-centrali^[114].

Altri Autori ritengono invece che il valore predittivo della PET non sia ancora sufficientemente elevato per evitare la mediastinoscopia e sottolineano come i limiti di specificità dell'esame funzionale rendano comunque necessaria una conferma biptica in caso di reperto positivo^[115]. Le linee guida dell'ASCO 2004, raccomandano infatti l'impiego della FDG-PET in caso di assenza di lesioni metastatiche alla TAC e confermano la necessità di una biopsia dei linfonodi mediastinici sia in presenza di positività CT-PET che in caso di reperti negativi solo se esiste una chiara indicazione clinica. Ad oggi, quindi, la mediastinoscopia con prelievo istologico è l'indagine di riferimento che consente di accertare la presenza di invasione neoplastica dei linfonodi mediastinici. Tuttavia, linfadenopatie preaortiche o sottoaortiche possono non essere raggiunte. In tal caso è indicata una mediastinotomia anteriore. Infine, nei casi di stazioni linfonodali non accessibili con le metodiche sovraesposte, può trovare

impiego la video-toracosopia. Questo esame oltre a consentire la biopsia delle stazioni linfonodali, consente di accertare la presenza di metastasi pleuriche mediante prelievi bioptici sulle pleure.

La presenza di metastasi extratoraciche (M) può essere invece accertata mediante esame TC e/o ecografia addominale e/o RMN e/o PET. È bene ricordare che una valutazione diagnostica indiscriminata per accertare la presenza di metastasi a distanza non è al momento giustificabile in pazienti asintomatici e con esami ematochimici nella norma (enzimologia epatica, calcio, fosforo, fosfatasi alcalina, LDH). Analogamente, la scintigrafia ossea (che ha mostrato un'accuratezza maggiore rispetto alla PET nell'identificazione delle metastasi ossee)^[116] trova indicazione unicamente in pazienti con dolore osseo, dolore toracico e/o ipercalcemia e/o elevati valori di fosfatasi alcalina, ed in assenza di PET. Allo stesso modo, la TC e la RMN del cranio con mdc andrebbero effettuate nel caso di pazienti con segni e sintomi di interessamento del sistema nervoso centrale ad eccezione dei casi di adenocarcinoma, data la frequente metastatizzazione precoce, e nel caso di coinvolgimento linfonodale N2 clinicamente evidente^[72]. La PET è l'esame più accurato per la diagnosi delle metastasi surrenaliche (sensibilità dal 93% al 100% e specificità dall'80% al 100%) e, come tale, trova indicazione in quei casi in cui viene rilevato alla ecografia o alla TC un ingrandimento surrenalico isolato^[117]. Al contrario, questo esame non è utile per la diagnosi di metastasi cerebrali in quanto l'accumulo di ¹⁸FDG a livello del tessuto encefalico può ostacolarne la visualizzazione. Sono quindi da preferire, in questi casi, TC o RMN encefalo.

CLASSIFICAZIONE TNM DEI NSCLC

La stadiazione del carcinoma polmonare, secondo il sistema TNM è un mezzo universalmente accettato per stimare la prognosi, definire la terapia più adatta e valutare i risultati. Il sistema classificativo consente una descrizione dell'estensione anatomica della malattia neoplastica (T), del coinvolgimento linfonodale (N) e delle metastasi a distanza (M). Tale sistema trova attualmente consenso universale ed è stato recentemente aggiornato con un importante lavoro dell'International Association for the Study of Lung Cancer (IASLC)^[118,119].

TNM 7th edition

Estensione e localizzazione del tumore - T	
Tx	tumore primitivo non accertato, o tumore provato dalla presenza di cellule maligne nell'escreato o nel liquido del lavaggio bronchiolo-alveolare ma non visualizzato all'indagini morfologiche o alla broncoscopia
T0	assenza di tumore
Tis	carcinoma in situ
T1	tumore confinato all'interno del polmone o della pleura viscerale con un diametro massimo pari o inferiore a 3 cm, in assenza di evidenza broncoscopia di invasione prossimale al bronco lobare
T1a	tumore con diametro maggiore pari o inferiore a 2 cm
T1b	tumore con diametro maggiore compreso tra 2 e 3 cm
T2	tumore di dimensioni maggiori di 3 cm ma inferiori a 7 cm; o tumore con almeno una delle seguenti caratteristiche: coinvolgimento del bronco principale ma distante più di 2 cm dalla carena; invasione della pleura viscerale; presenza di atelectasia o di polmonite ostruttiva che non coinvolge l'intero polmone
T2a	tumore con diametro maggiore compreso tra 3 e 5 cm
T2b	tumore con diametro maggiore compreso tra 5 e 7 cm
T3	tumore con diametro maggiore di 7 cm o che presenta almeno una delle seguenti caratteristiche: invade almeno una delle seguenti strutture: parete toracica (inclusi i tumori del solco superiore), diaframma, nervo frenico, pleura parietale, pericardio parietale; tumore che coinvolge il bronco principale a meno di 2 cm dalla carena senza coinvolgimento della stessa; tumore associato ad atelettasia o polmonite ostruttiva che interessa l'intero polmone; presenza di noduli satelliti nello stesso lobo
T4	tumore di qualsiasi dimensione che invade almeno una delle seguenti strutture: mediastino, cuore, grandi vasi mediastinici, trachea, nervo ricorrente laringeo, esofago, corpo vertebrale, carena; o tumore con noduli tumorali satelliti in uno dei lobi omolaterali differente da quello della neoplasia primitiva
Coinvolgimento linfonodale - N	
Nx	metastasi linfonodali non rilevabili
N0	assenza di metastasi linfonodali
N1	coinvolgimento dei linfonodi peribronchiali omolaterali e/o linfonodi ilari omolaterali
N2	metastasi nei linfonodi mediastinici omolaterali e/o linfonodi carenali
N3	metastasi nei linfonodi mediastinici contro laterali, ilari contro laterali, scaleni omolaterali o contro laterali, o linfonodi sopraclaveari
Presenza di metastasi - M	
Mx	metastasi a distanza non rilevabili
M0	assenza di metastasi
M1	presenza di metastasi a distanza
M1a	noduli nel polmone controlaterale, noduli pleurici o versamento pleurico o pericardico maligno
M1b	metastasi a distanza

Tabella 5. TNM

Stage grouping			
Carcinoma occulto	Tx	N0	M0
Stadio 0	Tis	N0	M0
Stadio IA	T1	N0	M0
Stadio IB	T2a	N0	M0
Stadio IIA	T1a,b	N1	M0
	T2a	N1	M0
	T2b	N0	M0
Stadio IIB	T2b	N1	M0
	T3	N0	M0
Stadio IIIA	T1a,b	N2	M0
	T2a,b	N2	M0
	T3	N1,2	M0
	T4	N0,1	M0
Stadio IIIB	T4	N2	M0
	Ogni T	N3	M0
Stadio IV	Ogni T	Ogni N	M1

Tabella 6. Stadiazione

Grading	
Gx	Grado di differenziazione non può essere accertato
G1	Ben differenziato
G2	Moderatamente differenziato
G3	Scarsamente differenziato

Tabella 7. Grading

STADIAZIONE DEL MICROCITOMA

Per quanto concerne la stadiazione del microcitoma viene adottata la classificazione del Veterans Administration Lung Cancer Study Group (VALCSG) che distingue:

- malattia limitata: microcitoma confinato ad un solo emitorace con o senza interessamento linfonodale omolaterale e senza versamento pleurico
- malattia estesa: qualunque condizione diversa dalla precedente.

PROGNOSI

SOPRAVVIVENZA IN RELAZIONE A STADIO ED ISTOTIPO

La sopravvivenza tra i pazienti con tumore al polmone rimane bassa, con sopravvivenze in Europa a cinque anni del 10%, senza differenze tra i sessi ^[120].

La prognosi dipende chiaramente dal tipo istologico e dallo stadio alla diagnosi.

Il microcitoma è notoriamente l'istotipo associato alla prognosi più infausta con tassi di sopravvivenza a 5 anni pari a <5%. La chemioterapia e la radioterapia assicurano una durata mediana di sopravvivenza a 2 e 5 anni del 10-40% e del 6-12%. Viceversa, in assenza di trattamento, l'aspettativa di vita è solo di 2-4 mesi ^[121].

Quanto ai tumori polmonari non a piccole cellule, la sopravvivenza dipende soprattutto dalla classificazione benché deve essere sempre considerata la presenza di patologie concomitanti e l'indice di Karnofsky calcolato per il paziente in osservazione ^[122]. Globalmente la sopravvivenza a 5 anni è di circa il 15% ^[123].

Come detto in precedenza, l'elevata mortalità di questa neoplasia è, almeno in parte, spiegata dalla tardività della diagnosi. Solo il 20% dei pazienti presenta la malattia allo stadio I e il 5% allo stadio II; molti pazienti si presentano con una malattia localmente avanzata (stadio III), ma almeno il 40% si presenta in fase metastatica (stadio IV) ^[123].

Sulla base di una larga serie di resezioni radicali di NSCLC stadio I e II, i tassi di sopravvivenza a 5 anni si assestano tra il 60 e l'80% per il primo stadio e tra 40 e 50% per la malattia allo stadio II ^[124]. La prognosi per lo stadio III dipende dall'estensione della malattia a livello linfonodale (il numero e i livelli linfonodali coinvolti), su un periodo di 5 anni, e varia dal 5% in pazienti con una mediastinoscopia positiva per la patologia N2 al 20-50% in pazienti con un limitato stadio IIIA ^[125]. Quando le metastasi linfonodali progrediscono oltre l'emittoce omolaterale (N3 o stadio IIIB), la sopravvivenza è molto scarsa (solo il 5% dei pazienti è vivo a cinque anni) ^[126]. La sopravvivenza media per pazienti con carcinoma polmonare in stadio IV non trattato è di soli 4-5 mesi (solo il 10% è vivo ad un anno). In presenza di trattamento la sopravvivenza media è di circa un anno (7-12 mesi) ^[127,128].

Stadio	Frequenza alla diagnosi (%) ^[123]	Sopravvivenza a 5 anni ^[72]
Stadio IA	7	70-80%

Stadio IB	13	60-70%
Stadio II	5	40-50%
Stadio IIIa	8	13-23%
Stadio IIIb	19	5%
Stadio IV	46	<1%

Tabella 8. Frequenza alla diagnosi e sopravvivenza a 5 anni. Linee Guida AIOM 2009 e Cancer Statistics (Ahmedin 2009)

FATTORI CLINICI PROGNOSTICI E PREDITTIVI

L' International Association for the study of Lung Cancer (IASLC) ha confermato che nel NSCLC avanzato il performance status è l'elemento cardine per la valutazione della prognosi^[122]. Per il I stadio una comorbidità grave o moderata secondo la classificazione di Feinstein (che considera la scala dispnea-sforzo di Yale), influenza negativamente solo la sopravvivenza senza influenzare l'intervallo libero da malattia^[129]. La classificazione della comorbidità secondo la classificazione di Charlson (che utilizza i criteri di Boston per la valutazione quantitativa dell'insufficienza cardiaca) mostra lo stesso impatto sulla sopravvivenza per indici maggiori o uguali a 3^[130]. Sulla base di analisi multivariate, un performance status iniziale tra l'80 e il 100% è stato altresì legato a maggiori probabilità di un tasso di risposta oggettiva e di migliore sopravvivenza.

Lo stadio è stato evidenziato come secondo fattore prognostico maggiore primariamente in Europa, dove i trial includono spesso pazienti allo stadio III o IV; ed è anche correlato con la risposta: i pazienti allo stadio III rispondono meglio alla chemioterapia rispetto a quelli allo stadio IV.

Altri fattori prognostici che non sono riconosciuti all'unanimità sono: la perdita di peso (più del 10% del peso corporeo in sei mesi), il sesso, elevati valori di LDH, ipoalbuminemia, ma probabilmente non l'età. Comunque, è difficile dimostrare il loro valore sulla sopravvivenza in analisi multivariate^[131]. Anche il riscontro di iposodiemia, e il coesistere di sindromi paraneoplastiche, specie la sindrome da inappropriata secrezione di ADH, correlano con una prognosi sfavorevole^[72].

Fattori prognostici conosciuti nella resezione chirurgica in pazienti allo stadio I e III (T1 vs T2 vs T3) sono: la dimensione del tumore, l'età (70 anni), il sesso (donne vs uomini), la completezza della resezione, il tipo istologico (istologia squamosa vs non

squamosa), il numero e la sede dei linfonodi. Le metastasi ai linfonodi ilari hanno una prognosi peggiore rispetto alle metastasi ai linfonodi lobari e segmentali^[132]. Quanto allo stadio IV, pazienti con metastasi in multipli siti distanti hanno una prognosi peggiore rispetto a pazienti con metastasi in unica sede, e rispondono meno ai trattamenti disponibili (per esempio, la resezione chirurgica di singole lesioni cerebrali o lesioni epatiche). La presenza di metastasi ossee è considerato un fattore predittivo negativo di risposta alla terapia oltre che evento prognostico sfavorevole^[133].

CARATTERIZZAZIONE MOLECOLARE: FATTORI PROGNOSTICI E PREDITTIVI

Il meeting IASLC del 1993 concordò sulla necessità di indagare e fornire dati biologici sui tumori in campioni tumorali e in tessuti normali. Recenti progressi nella genetica molecolare hanno condotto allo sviluppo di un modello di oncogeni dominanti e all'inattivazione di geni tumorali oncosoppressori. Ad esempio, negli ultimi anni lo studio delle caratteristiche molecolari dei tumori del polmone ha messo in evidenza un ruolo specifico di alcuni geni legati alla proliferazione cellulare nella classificazione, prognosi e terapia dei NSCLC, soprattutto degli adenocarcinomi.

In particolare, è di notevole rilevanza, ai fini di una target-therapy, l'iperespressione di EGFR (Epidermal Growth Factor Receptor) appartenente alla erb family, gruppo di geni (tra cui anche HER₂, HER₃ e HER₄) coinvolti nel controllo della proliferazione cellulare. Nei NSCLC ed in particolare nel 10-15% degli adenocarcinomi dei caucasici e nel 40% degli asiatici sono state identificate mutazioni attivanti EGFR quali la delezione dell'esone 19 o mutazioni dell'esone 21 che rappresentano bersagli molecolari specifici per gli inibitori di tirosinchinasi (gefitinib, erlotinib) e possono essere studiate per selezionare i pazienti candidabili al trattamento. L'iperespressione di EGFR, la sua amplificazione e mutazione sono particolarmente frequenti, se non esclusive, degli adenocarcinomi dei non fumatori. Oggi, lo studio della mutazione di EGFR mediante la sequenza dell'esone 18-21 deve essere considerata la metodica più attendibile per l'identificazione di pazienti ad alta probabilità di risposta ai TKi^[134,135,136].

Tumori polmonari non presentanti mutazioni attivanti EGFR o K-ras possono invece esprimere il gene ALK^[137]. Questo gene, identificato nel 2007, dà origine a una proteina di fusione, chiamata EML4-ALK, che stimola la crescita tumorale. La traslocazione EML4-ALK è rara, essendo presente solo nel 2-7% dei tumori polmonari

non-piccole cellule, ed è più frequente in pazienti non fumatori, e nei pazienti con adenocarcinoma^[138]. Si calcola che solo negli USA i pazienti con tumore al polmone e mutazione ALK siano circa 10000^[139].

L'oncogene K-ras è un componente centrale del sistema di trasduzione del segnale a valle dell'EGFR e ha un ruolo critico nella regolazione della crescita cellulare. Sembra che mutazioni di questo oncogene possano aumentare il potenziale maligno delle cellule cancerogene del polmone. È stata dimostrata da diversi studi una forte associazione tra tali mutazioni e la sopravvivenza nel NSCLC, principalmente nei tumori resecati, anche se non è stato dimostrato così chiaramente nella patologia metastatica. Mutazioni di K-Ras, sono presenti soprattutto nell'adenocarcinoma polmonare (20-40% di tutti gli adenocarcinomi)^[140], benché rappresentino un'alterazione tipica (15-20%) di tutte le forme di NSCLC^[141]. Tali mutazioni si associano molto strettamente all'abitudine al fumo di sigaretta e alla resistenza insorta durante il trattamento chemioterapico^[142]. Comunque, l'analisi di queste mutazioni in 488 pazienti con tumore del polmone non a piccole cellule completamente resecato, ha mostrato che K-ras può essere un fattore prognostico debole^[143]. Pertanto, dovrebbero essere poste ulteriori questioni in studi successivi per definire il valore di K-ras nella sopravvivenza in NSCLC.

Bcl-2 è un oncogene che inibisce l'apoptosi; la sua sovraespressione è associata a una prognosi sfavorevole e alla resistenza ai farmaci come alcuni chemioterapici quali CPT-11 e MMC^[144,145].

Inoltre, la resistenza a molti farmaci sembra possa essere causata dalla glicoproteina P (multidrug-resistant protein 1, MRP-1), codificata dal gene MRP-1^[145]. Sia la frequenza della sovraespressione di MRP-1 nel cancro al polmone che la relazione tra la chemioresistenza ed espressione di questa proteina rimangono tuttavia ancora poco chiare.

Mutazioni di p53 sono presenti in circa il 50% di NSCLC^[146]. Il gene p53 può giocare un ruolo nella progressione del tumore, anche se sono stati riportati risultati controversi in merito al valore predittivo nella diminuzione della sopravvivenza in pazienti con NSCLC resecabile chirurgicamente^[143].

Anche la neovascolarizzazione gioca un ruolo critico nella crescita del tumore, nell'invasione precoce e nella formazione di metastasi. L'espressione di VEGF

(principale fattore angiogenetico) nell'NSCLC, tanto quanto la conta dei microvasi (come misura della neovascolarizzazione), sono stati individuati come fattori prognostici indipendenti^[147]. È stato inoltre dimostrato che il processo di angiogenesi sostenuto dal VEGF avviene nelle fasi precoci della tumorigenesi del carcinoma polmonare^[148], con pesanti implicazioni nella storia naturale di queste neoplasie.

L'instabilità dei microsatelliti e la LOH di regioni cromosomiche che riguardano geni soppressori tumorali che coinvolgono 3p, 5q, 8p, 9p, 11p, 13q, 17p e 18q sono sotto osservazione.

Nessuno di questi marker, ad eccezione delle mutazioni attivanti EGFR, è stato finora utilizzato nelle stadiazioni di routine per determinare la prognosi di tumori polmonari non a piccole cellule resecati e per le decisioni sul trattamento (come per l'uso di chemioterapia adiuvante o neoadiuvante).

È pensabile tuttavia, che in futuro alcune alterazioni genetiche come l'attivazione dell'oncogene ras, le mutazioni di p53 e l'instabilità genomica dei microsatelliti possano servire come strumenti prognostici predittivi per la chemio resistenza.

TRATTAMENTO

PRINCIPI GENERALI

Le scelte terapeutiche sono determinate fundamentalmente dall'istotipo (a piccole cellule o non a piccole cellule) e dallo stadio di presentazione. Le opzioni sono rappresentate dalla chirurgia, dalla radioterapia e dalla terapia medica con chemioterapici e farmaci a bersaglio molecolare, quali gli antiangiogenetici e gli inibitori della attività del recettore per Epithelial Growth Factor (EGFR).

Nei NSCLC la chirurgia è il trattamento di scelta per tumori localizzati fino allo stadio IIIA e l'utilizzo della chemioterapia adiuvante si è dimostrato utile nell'incrementare la sopravvivenza dei pazienti operati^[149]. La radioterapia, invece, può essere impiegata con intento curativo per pazienti con tumori localizzati non candidabili alla chirurgia. Nei pazienti in stadio IIIB l'approccio migliore è rappresentato dalla chemioterapia in associazione alla radioterapia. Regimi chemioterapici a base di un platino-derivato associato a farmaci di cosiddetta nuova generazione (taxani, gemcitabina, vinorelbina, pemetrexed) rappresentano invece lo standard terapeutico dei pazienti con tumore polmonare metastatico. Tuttavia, i più

importanti risultati negli ultimi anni nella terapia dei tumori del polmone sono stati ottenuti con le terapie a bersaglio molecolare: interessanti prospettive in termini di aumento della sopravvivenza sono state evidenziate da studi di associazione di chemioterapia con l'antiangiogenetico bevacizumab, l'anticorpo monoclonale anti EGFR cetuximab^[150,151] e gli inibitori delle tirosinchinasi gefitinib ed erlotinib^[152,153]. In particolare, studi randomizzati hanno affermato il ruolo dei TKi come trattamento di prima linea nei pazienti con le mutazioni attivanti EGFR^[154,155]. Dati altrettanto incoraggianti derivano dall'uso di crizotinib in pazienti presentanti il gene di fusione ALK-EML4. Due studi pubblicati su NEJM hanno dimostrato che il crizotinib, inibitore di ALK attivo, con somministrazione bis in die per via orale, riduce in modo significativo il volume tumorale in pazienti che presentano questo tipo di mutazione. L'efficacia e la sicurezza di crizotinib sono state stabilite nel corso di due studi in braccio singolo che hanno arruolato un totale di 255 pazienti con tumore al polmone NSCLC in fase avanzata e che presentava la mutazione ALK. Uno di questi studi ha evidenziato come il farmaco è stato in grado di ridurre in modo significativo il volume tumorale nel 57% degli 82 pazienti arruolati. Di questi pazienti, circa il 90% aveva ricevuto dei trattamenti precedenti per la patologia^[139].

Nel microcitoma le strategie terapeutiche sono differenti: la chemioterapia, da sola o in associazione alla radioterapia, rappresenta ancora oggi il trattamento di scelta determinando un elevato tasso di remissioni di malattia: una sopravvivenza libera da malattia superiore a cinque anni è raggiungibile nel 10% dei pazienti con malattia limitata. Tuttavia, peculiarità di tale neoplasia è l'elevato tasso di recidive. Nei pazienti con malattia estesa la sopravvivenza mediana si attesta intorno ai 7-10 mesi, senza miglioramenti ottenuti nell'ultimo decennio^[156].

TRATTAMENTO DEL NON SMALL CELL LUNG CANCER (NSCLC)

Stadio 0 (Tis)

L'intervento chirurgico è raccomandato se si riscontra una citologia positiva in un unico lobo. La sopravvivenza a 5 anni è del 100% dopo la resezione. Se l'esame del campione citologico non è localizzato nel sito del tumore sono raccomandate una broncoscopia e un RX torace ogni 3 mesi. La broncoscopia fluorescente o una scansione spirale TC a basse dosi rappresenta un'alternativa diagnostica.

Stadio I operabile

Il primo stadio della malattia include tumori T1 (Ia) e T2 (Ib) senza l'evidenza di coinvolgimento linfonodale. La sopravvivenza a 5 anni con la migliore chirurgia è del 70% (75-80% per i pazienti con stadio IA/T1N0 e il 60-70% per quelli in stadio IB/T2N0)^[157].

Il trattamento di scelta è una chirurgia a scopo curativo. La resezione completa può essere ottenuta con la lobectomia, con una rimozione dei linfonodi ilari e conclusa con la dissezione del linfonodo mediastinico omolaterale. La lobectomia è l'intervento ottimale in quanto ha dimostrato essere superiore in termini di controllo locale e mortalità in relazione al cancro a confronto con resezioni atipiche o segmentectomie^[158]. Queste ultime sono giustificate solo in pazienti con ridotta riserva funzionale respiratoria che non tollererebbero una resezione lobare.

Il ruolo della resezione per via toracoscopia nei tumori polmonari in stadio I è ancora controverso e la maggior parte degli studi non sembra indicare un beneficio in termini di ospedalizzazione, dolore post-operatorio e morbilità rispetto alla toracotomia. Pertanto, la via toracoscopica non è al momento raccomandata nel trattamento dei carcinomi primitivi del polmone in stadio precoce^[72].

Sia la radioterapia preoperatoria che quella postoperatoria non sono indicate in quanto si associano ad una riduzione della sopravvivenza^[159].

Anche la chemioterapia adiuvante non è raccomandata nei NSCLC allo stadio IA e allo stadio IB, sebbene il suo ruolo in quest'ultimo sia ancora sotto indagine. The Lung Adjuvant Cisplatin Evaluation (LACE) Collaborative Group^[160] ha raccolto e riunito i dati di pazienti provenienti da 5 grandi studi: tra i 347 pazienti con NSCLC allo stadio IA non ci sono stati benefici di sopravvivenza con l'utilizzo di cisplatino; tra i 1371

pazienti allo stadio IB è stato osservato solo una blanda tendenza verso il miglioramento nella sopravvivenza.

Stadio II operabile

La maggior parte degli stadi II sono diagnosticati solo dopo un esame patologico e il tasso di sopravvivenza a 5 anni, se la resezione è completa, è del 34-55% nel T1N1, 24-40% nel T2N1 e 22-50% nel T3N0. La dimensione del tumore, l'istologia (squamoso vs non squamoso), il numero e la dislocazione dei linfonodi sono variabili significative, da un punto di vista prognostico, dopo la resezione completa^[157].

Il trattamento di scelta è la chirurgia. La resezione completa può essere ottenuta con la lobectomia, la rimozione dei linfonodi ilari e la dissezione del linfonodo mediastinico. L'intervento chirurgico è indicato anche per il tumore T3. I tumori che invadono la pleura parietale o la parete toracica (T3) ricadono nello stadio IIB e IIIA in accordo con la presenza di malattia linfonodale (T3N0 sono classificati come stadio IIB, T3N1 o T3N2 sono classificati come stadio IIIA). La malattia con infiltrazione della parete toracica, considerando anche il coinvolgimento alle coste, è considerata potenzialmente resecabile. Queste resezioni includono la parete toracica, il diaframma, il pericardio^[161]. La sopravvivenza dei pazienti completamente resecati (R0) dipende dall'estensione del coinvolgimento linfonodale e, molto meno, dalla profondità dell'invasione nella parete toracica (solo invasione della pleura parietale o anche invasione della parete toracica o della muscolatura o delle coste).

Analogamente nei tumori al I stadio, la radioterapia toracica post operatoria (PORT) non è raccomandata^[159] perché ha effetti nocivi sulla sopravvivenza. In verità, negli anni '80 la radioterapia post-operatoria è stata a lungo adoperata quale trattamento adiuvante pur in assenza di evidenze cliniche importanti, finché una metanalisi (Postoperative radiotherapy meta-analysis) ha dimostrato un effetto negativo di tale approccio sulla sopravvivenza, con il 21% di incremento relativo di morte, equivalente ad un aumento del rischio di morte assoluto del 7% a 2 anni ed una riduzione della sopravvivenza dal 55% al 48%.

La chemioterapia adiuvante a base di platino è invece indicata in pazienti con buon performance status in quanto ha portato una riduzione del rischio di morte del 27%^[160].

Stadio I e II inoperabile (unfit)

Nei pazienti con una patologia stadio I e II giudicato inoperabile a causa di comorbidità non legata al tumore, il trattamento di scelta è rappresentato dalla radioterapia. Con la radioterapia standard, riportando i dati del Database Cochrane^[162], nel complesso la sopravvivenza a 3 anni è del 17-55% e a 5 anni del 0-42%, mentre per quel che riguarda la sopravvivenza cancro correlata è del 22-56% a 3 anni e del 13-39% a 5 anni. Grandi differenze sono date dalla comorbilità, dalla scarsa correlazione tra stadiazione clinica e patologica e dalla sottostima degli stadi clinici (N e M). In generale, si ottengono risultati migliori con lesioni più piccole e in pazienti che ricevono dosi più alte. Risultati migliori rispetto alla radioterapia convenzionale in termini di controllo locale e sopravvivenza sono oggi ottenibili con la radioterapia stereotassica. Esiste una notevole eterogeneità di frazionamenti utilizzati dalle diverse istituzioni; in ogni caso, nei pazienti che hanno ricevuto una dose biologicamente equivalente (BED) > 100Gy, la percentuale di recidiva locale risulta inferiore al 10%^[72].

Stadio IIIA operabile

Lo stadio IIIA del tumore al polmone non a piccole cellule è un gruppo eterogeneo che include pazienti con lesioni T1-T2-T3 con lesioni linfonodali ipsilaterali mediastiniche così come i pazienti T3N1. Questo stadio varia da tumori apparentemente resecabili fino a malattie Bulky o con linfonodi N2 non resecabili. Le difficoltà sulla strategia di trattamento sono dovute sia alla grande eterogeneità delle presentazioni cliniche che alla miriade di possibilità di trattamenti e obiettivi prefissati (da "curativi" a palliativi).

Le possibilità della terapia chirurgica in questo stadio devono tener conto dell'entità dell'estensione del tumore primario e del grado di interessamento linfonodale. Si tenga presente che il 25% circa dei pazienti nei quali la stadiazione preoperatoria risulti negativa relativamente al parametro N, presenta, invece, all'intervento metastasi linfonodali; inoltre occorre considerare che la prognosi di questi pazienti è comunque migliore degli altri gruppi N2, con una sopravvivenza a 5 anni fino al 35%. Se il linfonodo metastatico è singolo ed è tecnicamente resecabile, l'intervento chirurgico può essere completato con una linfadenectomia mediastinica^[163].

La chirurgia è quindi la terapia di scelta per i tumori giudicati resecabili. La sopravvivenza in pazienti completamente resecati (R0) dipende dall'estensione del coinvolgimento linfonodale e molto meno dalla profondità dell'invasione della parete toracica (invasione della sola parete pleurica piuttosto che l'invasione della muscolatura della parete toracica o delle coste): la sopravvivenza a 5 anni del T3N0 può raggiungere il 38-50%, mentre è intorno al 30% per la patologia allo stadio T3N1 e al 15% per la patologia T3N2.

La chemioterapia adiuvante con cisplatino è una opzione standard in pazienti radicalmente resecati in buon performance status ^[160]. Il Lung Adjuvant Cisplatin Evaluation (LACE) Collaborative group ha dimostrato che, a 5 anni, il beneficio assoluto sulla sopravvivenza era del 4.2% (tasso di mortalità: 0.89%). Il beneficio varia con lo stadio, essendo maggiore nei pazienti con stadio II e IIIA (tasso di mortalità: 0,83%).

Mentre negli stadi I e II la RT postoperatoria è sconsigliata, nello stadio III risulta difficile formulare una raccomandazione specifica. Nel 2004, una review di un gruppo canadese ha mostrato assenza di un beneficio in sopravvivenza con l'utilizzo di PORT nella malattia in stadio IIIA completamente resecata ed una incertezza riguardo i dati sul controllo locale di malattia ^[164]. Successivamente, invece, studi di fase III del Lung Cancer Study group e del Medical Research Council Lung Cancer Working Party hanno dimostrato una significativa riduzione nel tasso di recidiva loco-regionale nel gruppo di pazienti N2 sottoposto a RT postoperatoria, con un miglioramento benché minimo sulla sopravvivenza globale. Inoltre, una recente analisi, per sottogruppi nell'ambito dello studio ANITA ed uno studio di popolazione americano hanno suggerito un possibile effetto positivo dell'approccio combinato radio-chemioterapico ^[165].

Ad oggi, quindi, la PORT sul mediastino dopo chemioterapia adiuvante è indicata per uso clinico individualizzato per ridurre il rischio di recidiva, in particolar modo per pazienti con un più alto rischio di recidiva locale. Il trattamento dovrebbe prevedere la somministrazione di una dose totale compresa tra i 50-54 Gy, con un frazionamento convenzionale (1.8-2 Gy/die), mediante tecnica conformazionale ad un volume bersaglio rappresentato dalle stazioni linfonodali ilo-mediastiniche coinvolte dalla malattia e da quelle più prossime per contiguità.

Stadio IIIA con malattia N2 potenzialmente resecabile

Quando la malattia N2 viene diagnosticata in sede preoperatoria, la chirurgia da sola ha indicazioni limitate. In questi pazienti è stato proposto l'impiego della terapia neoadiuvante costituita da chemioterapia o radio-chemioterapia, allo scopo di ottenere un down-staging e quindi di condurre la malattia ad uno stadio chirurgico. Anche se mancano evidenze conclusive che supportano la validità di tale approccio, la maggior parte degli studi di fase II e III indica un vantaggio in termini di sopravvivenza nei pazienti sottoposti a terapia di induzione seguita da chirurgia, con sopravvivenza a 5 anni, nei soggetti responsivi, fino al 35%. Questi pazienti dovrebbero pertanto essere trattati in centri multidisciplinari, con regimi terapeutici basati sulla combinazione di platinoidei con i farmaci di ultima (Gemcitabina o Vinorelbina o Taxani) o vecchia generazione (Mitomicina C, Vinblastina, Ifosfamida o Etoposide)^[166].

Una review sistematica Cochrane e la valutazione di varie metanalisi hanno permesso di valutare l'efficacia della chemioterapia neoadiuvante nei NSCLC: in 12 studi randomizzati che includevano 988 pazienti, la chemioterapia preoperatoria ha aumentato la sopravvivenza con un hazard ratio di 0.82, equivalente a un beneficio assoluto del 6%; aumentando soprattutto la sopravvivenza a 5 anni su tutti gli stadi della malattia dal 14 al 20%. Gli autori sostengono che quest'analisi è al momento la stima migliore dell'efficacia della chemioterapia preoperatoria, ma si basa su un esiguo numero di studi e pazienti.

Studi più recenti come EORTC 08941^[167] e RTOG9309^[168], hanno confrontato la chemioterapia di induzione (con o senza radioterapia) seguita da chirurgia con la sola chemio-radioterapia. Nello studio EORTC, 579 pazienti con una malattia in stadio IIIA confermato istologicamente sono stati trattati con 3 cicli di chemioterapia a base di cisplatino (principalmente cisplatino/gemcitabina); i 332 pazienti che hanno risposto alla terapia sono stati conseguentemente assegnati in maniera casuale alla resezione (+/- PORT) o alla sola radioterapia (60 Gy). Nel braccio chirurgico, solo il 50% dei pazienti ha subito una resezione radicale, il 42% ha subito un down-staging patologico, il 5% una risposta patologica completa, il 4% è andato incontro ad exitus dopo l'intervento. Morbilità e mortalità secondarie a radioterapia sono state minime, solo un paziente è morto in seguito ad una polmonite attinica. Mediamente, la sopravvivenza complessiva (16% vs 14% a 5 anni) e la PFS sono stati simili in entrambi i gruppi.

Nello studio RTOG, 396 pazienti con patologia allo stadio IIIA provato istologicamente, tecnicamente resecabili, sono stati randomizzati a radio-chemioterapia concomitante (due cicli cisplatino/etoposide e 45 Gy RT) seguita da intervento e due cicli di chemioterapia post operatoria, a confronto con la sola radio-chemioterapia concomitante (due cicli di cisplatino/etoposide e 61 Gy RT). Nel braccio chirurgico, il 46% ha avuto una risposta patologica con riduzione dello stadio, il 18% una risposta patologica completa, l'8% è andato incontro ad exitus dopo l'intervento (il 26% dopo pneumotomia). Nel braccio radioterapico, la mortalità legata al trattamento è stata del 2%. La PFS è risultata migliore nel braccio chirurgico, ma nel complesso la sopravvivenza si è dimostrata simile (27% vs 20% a 5 anni).

Sulla base di tali dati sia la chemioterapia che la radioterapia di induzione hanno ottenuto indicazione nel trattamento del tumore del polmone in stadio IIIA con malattia N2 potenzialmente resecabile: tre cicli di chemioterapia a base di platino (platino/gemcitabina) seguiti da radioterapia (60 Gy) o radio-chemioterapia concomitante (due cicli di cisplatino/etoposide e 61 Gy RT).

Stadio IIIA con malattia N2 non resecabile

Quando la malattia N2 appare voluminosa, con più stazioni linfonodali coinvolte, ad interessamento extracapsulare, la chirurgia non trova indicazione. In questi pazienti, se le condizioni cliniche lo permettono, i migliori risultati sono stati ottenuti con l'associazione di radio-chemioterapia, con sopravvivenze a 5 anni del 16%^[169].

I pazienti, in cui la terapia di induzione abbia consentito il down-staging con eradicazione dell'interessamento mediastinico documentato istologicamente, possono andare incontro ad intervento chirurgico con prognosi relativamente favorevole.

Tumori del solco superiore (Tumori di Pancoast)

Sono i tumori che interessano l'apice polmonare e le ultime radici del plesso brachiale e che, clinicamente, si manifestano con algie alla spalla e al braccio (lato ulnare), parestesie e possibile sindrome di Claude Bernard-Horner. Sono caratterizzati da una tendenza precoce all'invasione locale e solo tardivamente dalla diffusione linfatica ed ematica.

Il trattamento di queste neoplasie deve essere preceduto da un'accurata valutazione dei linfonodi mediastinici mediante mediastinoscopia e/o PET. Nel caso di invasione

linfonodale assente o limitata (N0-N1) è raccomandato un trattamento radio-chemioterapico neoadiuvante con doppietta chemioterapica a base di platino seguito da chirurgia radicale. La resezione dovrebbe consistere in una lobectomia ed asportazione in blocco delle strutture della parete toracica interessata dal tumore. Se il coinvolgimento linfonodale è maggiore (N2) si deve invece limitare il trattamento all'associazione radio-chemioterapica^[170].

Stadio IIIB

Lo stadio IIIB include neoplasie polmonari localmente estese che, nella stragrande maggioranza dei casi, non sono resecabili. La chirurgia può essere indicata solo per pazienti accuratamente selezionati con nodulo/i tumorale/i satellite all'interno dello stesso lobo. In tutti gli altri casi, l'approccio terapeutico di scelta è rappresentato dalla combinazione di chemioterapia a base di platino e radioterapia^[72].

Nel 1995-1996 tre metanalisi che riguardavano oltre 50 piccoli studi hanno concluso che l'aggiunta di chemioterapia alla radioterapia, somministrata sia in maniera concomitante che sequenziale, offriva un piccolo ma significativo beneficio in termini di sopravvivenza nei NSCLC non resecabili localmente avanzati (diminuzione dal 10 al 20% nel rischio di morte, soglia principale nell'aspettativa di sopravvivenza di circa 2 mesi). Più recentemente, quattro studi randomizzati hanno dimostrato una modesta superiorità in termini di sopravvivenza mediana della radio-chemioterapia concomitante rispetto a quella sequenziale^[171,172].

Secondo le linee attuali, la radioterapia toracica dovrebbe eseguirsi con dosi totali pari o superiori a 60 Gy in 30 frazioni giornaliere in un periodo di sei settimane in successione od in concomitanza ad una chemioterapia di combinazione contenente cisplatino. Purtroppo, la notevole tossicità di questo trattamento ne limita fortemente l'impiego routinario, imponendo una adeguata selezione dei pazienti. Oggi, l'approccio radio-chemioterapico concomitante può essere pertanto indicato in pazienti con buon performance status (scala ECOG 0-1), minima perdita di peso (meno del 5% nei tre mesi precedenti la diagnosi di neoplasia polmonare) e assenza di versamento pleurico o metastasi sopraclaveari^[173].

Pazienti in stadio IIIA e IIIB unfit

Pazienti unfit sintomatici (dispnea, tosse, emottisi e dolore) possono godere della sola radioterapia palliativa (più di 50 Gy). Ma la stessa radioterapia può essere considerata solo nei pazienti in cui il volume bersaglio non sia proibitivo per le complicanze e quando non c'è il rischio di fistolizzazione esofagea. Inoltre, il PS dei pazienti deve essere 0-2 e la funzione polmonare deve essere adeguata ($FEV_1 > 1$ L/s). I risultati sono comunque deludenti: progressione locale e diffusione a distanza in oltre il 70% dei casi con tasso di sopravvivenza a 5 anni inferiore al 5%^[173].

Stadio IV (patologia metastatica)

Per i pazienti con tumore polmonare al IV stadio le opzioni terapeutiche includono la chemioterapia tradizionale, le terapie a bersaglio molecolare o la terapia di supporto, comprensiva della radioterapia ad intento palliativo. Per questi pazienti il trattamento sistemico offre la possibilità di controllare la sintomatologia correlata al tumore, migliorare la sopravvivenza e la qualità di vita.

Una metanalisi degli studi riguardanti la chemioterapia nel NSCLC metastatico ha dimostrato che pazienti sottoposti a chemioterapia contenente cisplatino mostrano nel primo anno dalla diagnosi una riduzione statisticamente significativa del tasso di mortalità pari al 27% rispetto ai pazienti trattati con la sola terapia di supporto. Tale riduzione si traduce in un prolungamento assoluto della sopravvivenza mediana di due mesi ed in un aumento del 10% della sopravvivenza ad un anno. Complessivamente, la sopravvivenza media è intorno a 8-10 mesi e la sopravvivenza a 1 anno è del 30-40% negli studi più recenti.

Il trattamento chemioterapico prevede attualmente la possibilità di scelta fra varie combinazioni contenenti derivanti del platino la cui efficacia è stata provata nell'ambito di studi randomizzati nel confronto con combinazioni ritenute "standard" che a loro volta avevano precedentemente dimostrato la loro superiorità nei confronti della sola terapia di supporto. I regimi di ultima generazione si basano sulla chemioterapia contenente platino con uno solo dei nuovi farmaci, gemcitabina, taxani o vinorelbina^[174]. Per quanto riguarda l'impiego del cisplatino o del carboplatino negli schemi di combinazione, una metanalisi sui dati degli studi prospettici, presentata all'ASCO nel 2006, ha dimostrato una lieve superiorità del cisplatino nei confronti del carboplatino, al costo di una minore maneggevolezza e tollerabilità^[175]. L'aggiunta di

un terzo farmaco chemioterapico citotossico avrebbe un debole effetto sulla risposta tumorale, nessun effetto sulla sopravvivenza e sembra essere debilitante^[176].

Pertanto, allo stato attuale, regimi a due farmaci contenenti platino e gemcitabina o taxani o vinorelbina rappresentano il trattamento standard del NSCLC disseminato. La durata ottimale del trattamento è breve, 4-6 cicli. Non esistono evidenze a favore di un protrarsi della chemioterapia oltre il limite dei 5-6 cicli^[72].

Negli ultimi anni alcuni studi prospettici hanno riproposto l'istologia come possibile fattore discriminante per la scelta terapeutica. Il pemetrexed, ad esempio, si è rivelato attivo in seconda linea negli adenocarcinomi, in 3 analisi retrospettive di studi randomizzati, e così anche in uno studio prospettico in prima linea^[177]. Sulla base di questi dati il pemetrexed è stato registrato in tutto il mondo in associazione al cisplatino per la prima linea di terapia negli adenocarcinomi e negli anaplastici a grandi cellule.

Inoltre, nel NSCLC ad istologia non squamosa, l'aggiunta del bevacizumab a carboplatino/paclitaxel ed a cisplatino/gemcitabina in due ampi studi prospettici, il primo nordamericano ed il secondo prevalentemente europeo, ha determinato un significativo miglioramento della sopravvivenza libera da malattia e della sopravvivenza mediana, superando per la prima volta il valore di 12 mesi^[178]. Il bevacizumab è quindi disponibile in associazione alla chemioterapia in prima linea nel NSCLC non squamoso.

Nell'ambito dei nuovi farmaci biologici inibitori di EGFR, un ruolo importante viene svolto dal Cetuximab, che nello studio FLEX è stato confrontato (insieme ad una chemioterapia rappresentata da cisplatino/vinorelbina) con la sola chemioterapia in pazienti che esprimevano una positività di membrana per EGFR. Lo studio randomizzato ha dimostrato un vantaggio di due mesi in sopravvivenza anche se gravato da importante tossicità midollare^[179]. A causa dell'esiguo miglioramento in termini di PFS e OS determinato dall'aggiunta di cetuximab alla terapia standard e della maggiore tossicità mostrata dalla suddetta combinazione, cetuximab non ha ottenuto la registrazione dalla FDA e dall'EMA.

Analogamente, uno studio prospettico svolto in Asia (studio IPASS), seguito da ulteriori tre studi asiatici, in pazienti non fumatori ed in minima parte ex fumatori ha documentato una equivalente efficacia tra gefitinib e chemioterapia con un netto

vantaggio in risposta terapeutica e PFS nei casi che presentavano la mutazione dell'esone 18-21. In base a questi dati gefitinib può essere considerato una valida alternativa in prima linea nei pazienti che presentino mutazioni di EGFR, nell'esone 18-21^[180].

In occasione del 47° meeting annuale ASCO sono stati presentati i risultati di EURTAC, il primo studio di fase III in cui pazienti caucasici affetti da NSCLC non squamoso EGFR mut+ venivano randomizzati a ricevere erlotinib vs doppietta chemioterapica a base di platino in I linea. Questo studio ha dimostrato che la terapia di prima linea con erlotinib ha quasi raddoppiato il periodo di sopravvivenza libera da progressione della malattia nei pazienti affetti da NSCLC con mutazione del recettore EGFR, rispetto a quelli trattati con chemioterapia (PFS rispettivamente 9.7 mesi e 5.2 mesi)^[181]. Erlotinib è il solo inibitore di EGFR approvato sia dall'European Medicines Agency (EMA) sia dalla Food and Drug Administration (FDA) statunitense per pazienti affetti da NSCLC avanzato o metastatico, indipendentemente dalla mutazione dell'EGFR, sia per l'impiego immediato dopo il trattamento chemioterapico iniziale (prima linea), sia per soggetti non selezionati per lo stato mutazionale di EGFR in cui la malattia è progredita dopo almeno un ciclo di chemioterapia tradizionale (seconda o terza linea)^[182].

Infine, risultati molto incoraggianti derivano dall'utilizzo di Crizotinib, inibitore del gene di fusione EML4-ALK, attivo per via orale, nei pazienti con NSCLC e ALK riarrangiato: si è osservato un Overall Response Rate (ORR) del 57%. I risultati promettenti, pubblicati dal New England Journal of Medicine nel 2010^[139], sono stati ottenuti con un piccolo studio cui hanno preso parte 82 pazienti con NSCLC che presentavano riarrangiamento del gene ALK ed erano non fumatori o avevano smesso di fumare. Dopo otto settimane di trattamento con Crizotinib 250 mg due volte al giorno, l'87% dei pazienti ha risposto al farmaco o ha mostrato una stabilizzazione della malattia. Circa il 90% di questi pazienti, erano già stati notevolmente pretrattati; in questi casi ci si sarebbe attesa una risposta intorno al 10%.

NSCLC e terapia di seconda linea

Negli ultimi anni alcuni importanti studi hanno definito meglio il ruolo della chemioterapia di II linea nel trattamento del carcinoma polmonare non a piccole cellule dopo il fallimento di una prima linea contenente derivati del platino.

Grazie ai risultati ottenuti da uno studio randomizzato che ha incluso circa 500 pazienti, sia il pemetrexed che il docetaxel sono stati riconosciuti da FDA e EMEA quali principi attivi per la terapia di II linea^[183].

Inoltre, una serie di studi hanno messo in evidenza il ruolo delle terapie a bersaglio molecolare; in particolare, è stata ripetutamente dimostrata l'utilità di farmaci inibitori delle tirosin-chinasi. Uno studio randomizzato di fase III ha dimostrato in oltre 700 casi di progressione dopo chemioterapia con platino, un vantaggio significativo in sopravvivenza per Erlotinib, inibitore di EGFR, nei confronti del braccio di pazienti trattato con placebo^[184]. Il farmaco ha così ottenuto la registrazione negli USA e in Europa quale trattamento successivo alla I linea.

In precedenza, il gefitinib, farmaco della stessa famiglia, aveva documentato un'importante attività in seconda e terza linea nel NSCLC in due studi randomizzati in fase II. Il farmaco ha poi ricevuto una restrizione al trattamento per non aver dimostrato una superiorità di efficacia verso la terapia di supporto in un recente studio di fase III. Tuttavia, recentemente è stato pubblicato uno studio prospettico di confronto TKI (gefitinib) e docetaxel (INTEREST) in II-III linea di trattamento disegnato sul principio di non inferiorità che ha dimostrato un'assoluta equivalenza in sopravvivenza assoluta, in una popolazione non selezionata di 1500 pazienti^[185]. In base a questo studio gefitinib ha ottenuto la registrazione in II linea in Asia ma non in Europa e negli Stati Uniti.

TRATTAMENTO DEL MICROCITOMA

Malattia limitata

Sin dal momento della prima diagnosi, il microcitoma è da ritenersi malattia disseminata e, di conseguenza il ruolo svolto dalla chemioterapia, anche in considerazione dell'elevata chemiosensibilità, è di fondamentale importanza. La chemioterapia rappresenta infatti, in associazione alla radioterapia, la terapia di scelta. La chirurgia è attualmente proponibile solo per pazienti con microcitoma in stadio molto limitato sebbene non vi siano studi che abbiano dimostrato un'efficacia significativa nel migliorare la sopravvivenza dei pazienti.

La chemioterapia da sola pur essendo in grado di produrre elevati tassi di risposte è gravata da un considerevole tasso di ricadute a livello intratoracico. È pertanto

necessario associare la radioterapia la quale determina un incremento del controllo locale del 25%, che si traduce in un aumento della sopravvivenza libera da malattia a 2 anni del 13% ed in un miglioramento della sopravvivenza globale a tre anni del 5.4%, specie nei pazienti di età inferiore a 55 anni. Complessivamente, il trattamento combinato chemio-radioterapico assicura un tasso di risposte (complete e parziali) compreso tra l'80% e il 95%, con il 40-70% di remissioni complete, una durata mediana di sopravvivenza fra i 12 e i 20 mesi, e una sopravvivenza a 2 e 5 anni rispettivamente del 10-40% e del 6-12%^[72]. Studi randomizzati hanno dimostrato che il trattamento polichemioterapico è superiore alla monochemioterapia. Combinazioni di 2-3 farmaci, somministrate ogni tre settimane, per un massimo di 5-6 cicli, sono da considerare trattamento standard. Le combinazioni polichemioterapiche impiegano i farmaci dimostratisi singolarmente più attivi, sfruttando meccanismi d'azione e tossicità differenziate: ciclofosfamide, ifosfamide, cisplatino, carboplatino, antracicline, etoposide, teniposide, vincristina^[186]. Non è provata la superiorità di una combinazione rispetto alle altre.

Quanto alla radioterapia, le risultanze degli studi clinici randomizzati indicano che elevate dosi totali di irradiazione toracica si associano ad un miglioramento del controllo locale e ad una migliore sopravvivenza libera da malattia. Benché la dose totale ottimale non sia ancora stata stabilita, si raccomandano dosi complessive uguali o superiori a 50 Gy in 25 frazioni giornaliere somministrate in cinque settimane. Esistono dati contrastanti a riguardo del tempo di inizio della radioterapia in relazione a quello della chemioterapia, ma evidenze cliniche recenti e considerazioni teoriche sono a favore di un'integrazione precoce (sopravvivenza a 5 anni, 20% per la radioterapia precoce versus 11% per la radioterapia tardiva)^[187].

Poiché l'incidenza di metastasi encefaliche nel SCLC è elevata (10% alla diagnosi e 50-70% successivamente), nei pazienti con malattia limitata ed in risposta dopo chemio-radioterapia è indicato il trattamento radioterapico encefalico profilattico da effettuarsi comunque al termine del trattamento di induzione^[188].

Nonostante l'elevata chemio e radiosensibilità del microcitoma, la maggioranza dei pazienti tende a recidivare dopo un trattamento di prima linea entro un anno, e la ripresa di malattia è solitamente associata ad una aspettativa di vita limitata. Terapie di seconda linea prevedono l'impiego di topotecan o di platino-derivati, alchilanti e

antracicline qualora non precedentemente impiegati. Tuttavia, il tasso di risposta nella malattia recidivante è nettamente inferiore rispetto a quello che si osserva in prima linea. Viceversa, i pazienti con pregresso microcitoma vivi e liberi da malattia a 5 anni dalla diagnosi sono da considerarsi guariti seppur ad altissimo rischio di sviluppare un secondo tumore fumo-correlato, per lo più ad istologia NSCLC.

Malattia estesa

La polichemioterapia è il trattamento di scelta sebbene i risultati che si possono ottenere sono decisamente inferiori a quelli ottenuti nello stadio limitato: il tasso di risposte è compreso tra il 65% e l'85%, con il 15%-30% di risposte complete; la sopravvivenza mediana è inferiore ai 12 mesi e quella a 2 anni è compresa tra lo 0 e il 5%. I farmaci utilizzati sono gli stessi di quelli impiegati nella malattia limitata. Le principali combinazioni chemioterapiche prevedono l'associazione di cisplatino-etoposide o di ciclofosfamide-adiramicina-vincristina (o etoposide). Nessuna altra combinazione si è dimostrata superiore^[186]. La durata ottimale del trattamento è oggetto di controversia. Comunemente negli studi clinici si somministrano 6 cicli, mentre nella pratica clinica ci si limita a 4-6 cicli.

La terapia radiante può svolgere un ruolo palliativo nel controllo delle metastasi cerebrali, delle sindromi da compressione della vena cava superiore, nelle metastasi ossee e nelle compressioni midollari da metastasi vertebrali.

TRATTAMENTO DEL TUMORE POLMONARE NELL' ANZIANO

Il carcinoma polmonare può essere considerato un tumore tipico dell'età avanzata. Oltre il 50% dei pazienti sono ultrasessantacinquenni e circa il 30% sono ultrasessantenni.

Negli anziani sembra che la neoplasia sia diagnosticata più precocemente, eppure, i pazienti presentano una prognosi peggiore rispetto ai più giovani. Questo fenomeno è ascrivibile sicuramente all'età, alle alterazioni organiche età-correlate e alla presenza di comorbidità. Questi fattori possono indubbiamente influire sulla prognosi e sulle scelte terapeutiche. Di fatto, mentre l'iter diagnostico dell'anziano, ai fini della stadiazione del carcinoma polmonare, non differisce da quello del paziente giovane, l'approccio terapeutico può essere invece sostanzialmente differente.

Trattamento del NSCLC nell'anziano

Nei primi stadi non si registrano sostanziali differenze nell'approccio terapeutico. La chirurgia, se fattibile, dà risultati di sopravvivenza sovrapponibili a quelli dei più giovani e, laddove l'intervento non sia fattibile a causa delle comorbidità, la radioterapia rappresenta una valida alternativa.

Negli stadi I e II la RT adiuvante è controindicata così come nei giovani in quanto si associa ad una riduzione della sopravvivenza. È nell'impiego della chemioterapia adiuvante che si registrano le principali differenze. È disponibile un'analisi retrospettiva condotta su 155 pazienti anziani radicalmente operati, allo stadio IB e II e randomizzati nello studio JBR^[189]. La chemioterapia, che consisteva nella combinazione di cisplatino e vinorelbina, ha prolungato in maniera statisticamente significativa la sopravvivenza rispetto agli anziani del braccio di controllo. Tuttavia, nonostante i pazienti abbiano ricevuto dosi di farmaco inferiori rispetto a quelle comunemente somministrate, hanno riportato una tossicità simile ai pazienti più giovani. Inoltre, le percentuali di pazienti anziani che non hanno completato il trattamento sono state statisticamente superiori. Alla luce di tali dati, del maggior tasso di tossicità e di una minore compliance alla terapia, sarebbe quindi necessario valutare in studi specifici per gli anziani degli schemi a base di platino modificati o con dosi ridotte.

Nello stadio III inoperabile il trattamento di scelta è rappresentato dall'associazione radio-chemioterapia: una metanalisi con dati su più di 3000 pazienti ha dimostrato un vantaggio in termini di sopravvivenza a cinque anni del 2% e non è stata individuata alcuna differenza in termini di beneficio della chemioterapia in rapporto all'età^[190]. Tuttavia, è da considerare che gli anziani hanno un maggior rischio di sviluppare effetti collaterali, soprattutto mielotossicità ed esofagiti.

Per quanto riguarda invece la malattia avanzata (IV stadio), diversi studi prospettici randomizzati di fase III sono stati condotti specificatamente nel paziente anziano. I farmaci considerati (vinorelbina^[191], docetaxel^[192], gemcitabina^[193]) hanno tutti dimostrato un miglioramento della sopravvivenza ed un profilo di tossicità sostanzialmente accettabile. Anche regimi a base di platino non hanno mostrato differenze nella sopravvivenza tra i pazienti anziani e quelli più giovani. Tuttavia il rischio di un trattamento aggressivo, specie se di tipo polichemioterapico, è quello di indurre una tossicità maggiore e peggiorare la compliance e il quadro clinico generale. In sostanza, questi studi suggeriscono che l'età avanzata di per sé non dovrebbe precludere un trattamento chemioterapico, ma l'evidenza clinica ci dice che la monochemioterapia con farmaci di terza generazione dovrebbe essere considerata una scelta ragionevole.

Trattamento del microcitoma nell'anziano

Nella malattia limitata il trattamento è analogo a quello descritto per il paziente giovane: chemioterapia associata alla radioterapia concomitante sul torace e, nei casi di remissione completa, all'irradiazione profilattica dell'encefalo. Tuttavia, il vantaggio in sopravvivenza dato dall'aggiunta della radioterapia toracica alla chemioterapia è moderato ($5,4 \pm 1,4\%$ a 3 anni) e si riduce progressivamente all'aumentare dell'età^[194].

Nella fase di malattia estesa il solo trattamento indicato è la chemioterapia mentre la radioterapia assume solo un ruolo palliativo^[186]. Le evidenze cliniche suggeriscono un approccio terapeutico analogo a quello dei più giovani soprattutto in pazienti anziani "fit". Negli anziani "unfit" l'obiettivo è essenzialmente palliativo pertanto, la monochemioterapia è da preferire alla polichemioterapia ed il farmaco più opportuno dovrebbe essere valutato in base alle condizioni cliniche del paziente.

FOLLOW UP

Con l'esclusione dei pazienti che afferiscono a studi clinici controllati dove la cadenza del follow-up è fissata dal protocollo di studio, per il carcinoma polmonare non ci sono evidenze sicure sull'utilità di eseguire un follow-up, più o meno stretto, ai pazienti sottoposti ad intervento chirurgico, né indicazioni su quali indagini da eseguire, con la sola eccezione del microcitoma in recidiva tardiva^[72]. Ad esempio, nonostante l'impiego di marcatori (TPA, CYFRA21, NSE e CEA) abbia dimostrato sensibilità e specificità pari all'86% ed 89% nell'identificare la progressione della malattia, il loro impiego routinario non è attualmente raccomandato.

Tuttavia, pazienti sottoposti a terapia primaria potrebbero essere sottoposti a controlli di follow-up trimestrali per i primi due anni, allorchè è attesa la comparsa della maggioranza delle recidive, successivamente a cadenze semestrali.

Gli obiettivi sono sostanzialmente due:

1. gestione delle complicanze del trattamento primario;
2. identificazione di eventuali recidive.

Le recidive o le metastasi nei pazienti operati per NSCLC sono molto frequenti, anche negli stadi iniziali. In pazienti con stadio I di malattia, confermato alla chirurgia, sono stati riportati tassi di recidiva a 5 anni superiori al 39%^[195]. La maggior parte di queste recidive sono costituite da metastasi a distanza. In pazienti con interessamento linfonodale, il tasso di recidiva aumenta notevolmente e le recidive probabilmente si verificano più precocemente^[196].

Inoltre, è stato calcolato che il rischio approssimativo di sviluppare un nuovo cancro polmonare primitivo dopo terapia ad intento curativo è per l'NSCLC dell'1-2% per paziente/anno e che i tumori metacroni presentano generalmente la stessa istologia del tumore primitivo^[197].

Alla luce di questi dati, sono state pubblicate quattro linee guida che includono raccomandazioni specifiche per il follow-up di pazienti operati di NSCLC. Due di queste linee guida indicano anche raccomandazioni specifiche per pazienti con microcitoma polmonare.

Fonte	Valutazione di base	Sorveglianza		
		Primi 2 anni	Anni 3-5	Dopo 5 anni
ASCO ^[198]	TC 3 mesi post-terapia	Anamnesi, EO a 3 mesi; Rx a 12 mesi	Anamnesi, EO a 6 mesi; Rx a 12 mesi	Anamnesi, EO, Rx a 12 mesi
ACR ^[199]		Anamnesi, EO, Rx a 2-4 mesi	Anamnesi, EO, Rx a 6 mesi	Anamnesi, EO, Rx a 12 mesi
NCCN ^[200]		Anamnesi, EO, Rx a 3-4 mesi; TC spirale a 12 mesi	Anamnesi, EO, Rx a 6 mesi; TC spirale a 12 mesi	Anamnesi, EO, Rx, TC spirale a 12 mesi
ACCC ^[201]		Anamnesi, EO, Rx, EE a 3 mesi	Anamnesi, EO, Rx, EE a 6 mesi	Anamnesi, EO, Rx, EE a 12 mesi
ASCO=American Society of Clinical Oncology; ACR=American College of Radiology; NCCN=National Comprehensive Cancer Network; ACCC=Association of Community Cancer Centers; EO=esame obiettivo; EE=esami ematochimici.				

Tabella 8. Raccomandazioni specifiche per metodi di follow-up in pazienti con NSCLC dopo terapia con intento curativo

Fonte	Sorveglianza		
	Primi 2 anni	Anni 3-5	Dopo 5 anni
NCCN ^[200]	Anamnesi, EO, Rx ogni 2-3 mesi	Anamnesi, EO, Rx ogni 6 mesi	Anamnesi, EO, Rx ogni 12 mesi
ACCC ^[201]	Anamnesi, EO, Rx, EE ogni 3 mesi	Anamnesi, EO, Rx, EE ogni 6 mesi	Anamnesi, EO, Rx, EE ogni 12 mesi

Tabella 9. Raccomandazioni specifiche per metodi di follow-up in pazienti con microcitoma polmonare dopo terapia con intento curativo.

CAPITOLO II

METASTASI OSSEE

METASTASI OSSEE

INTRODUZIONE

La sopravvivenza dei pazienti affetti da patologia neoplastica maligna è in continuo aumento, grazie ai progressi nella diagnosi e trattamento. Questo si è accompagnato ad un incremento nell'incidenza delle localizzazioni metastatiche di malattia, che oggi sono la maggiore causa di morbilità nei pazienti con cancro, per impatto epidemiologico e clinico^[202-204].

Lo scheletro rappresenta la terza sede più frequente di metastatizzazione, preceduta solo da polmone e fegato. Le lesioni metastatiche costituiscono, infatti, la causa principale di coinvolgimento neoplastico dell'osso^[205]. Per questo, l'adeguato trattamento delle metastasi ossee rientra ormai nel corretto approccio ai pazienti oncologici, il cui prolungamento della sopravvivenza deve necessariamente accompagnarsi al trattamento ed alla prevenzione delle complicanze, al fine di migliorarne qualità di vita e prognosi. Il trattamento delle metastasi ossee si è molto evoluto negli ultimi anni. Oltre alle classiche terapie antitumorali ed un trattamento multidisciplinare che coinvolge diverse figure professionali, oggi sono disponibili farmaci a bersaglio per l'osso (Bone Targeted Therapy).

Gli studi condotti fino ad oggi hanno permesso di comprendere meglio, dal punto di vista molecolare, il processo di metastatizzazione ed il possibile ruolo del tessuto osseo come nicchia premetastatica^[206,207]. La ricerca attuale sta studiando il ruolo delle molecole che favoriscono questo processo allo scopo di prevenire la formazione delle metastasi, una delle cause principali di morte del paziente oncologico^[208].

EPIDEMIOLOGIA E STORIA NATURALE

Secondo l'American Cancer Society ogni anno si registrano negli USA 1,5 milioni di nuovi casi di carcinoma e almeno la metà di questi sono neoplasie con tendenza a dare localizzazioni scheletriche. Per quanto riguarda il nostro Paese è possibile stimare un'incidenza annuale di metastasi ossee di 35.000 nuovi casi all'anno^[209].

Circa l'80% delle metastasi ossee è sostenute dai tumori della mammella, della prostata, del polmone, del rene e della tiroide^[210]. Ciò è dovuto sostanzialmente all'elevato tropismo di questi tumori per il tessuto osseo, alla loro elevata incidenza ed

alla lunga sopravvivenza dei pazienti. A questi devono essere aggiunte le neoplasie della serie ematologica che, pur non essendo carcinomi, danno localizzazioni ossee simili alle metastasi; in particolare, nel mieloma le localizzazioni ossee sono frequentissime (in circa il 95% dei casi) e hanno notevole impatto sulla qualità della vita e sulla sopravvivenza.

Neoplasia primitiva	Frequenza lesioni scheletriche (%)
Mieloma	95%
Mammella	65-75%
Prostata	65-75%
Tiroide	60%
Polmone	30-40%
Rene	20-25%

Tabella 10. Frequenza di localizzazioni scheletriche per tipo di tumore primitivo in pazienti affetti da neoplasia in stadio avanzato

Circa il 20% dei pazienti con tumore metastatico sviluppa metastasi ossee clinicamente evidenti durante la storia naturale della malattia, mentre un altro 50% di tali localizzazioni può essere riscontrato all'autopsia.

Le metastasi scheletriche compaiono comunemente dopo la diagnosi di tumore primitivo, ma in almeno il 20% dei casi sono la prima lesione riscontrata.

Sebbene qualsiasi segmento osseo possa essere sede di metastasi, lo scheletro assiale (cranio, rachide, coste e bacino) è coinvolto più frequentemente di quello appendicolare (le estremità). Alcuni tumori prediligono specifiche sedi ossee: il carcinoma prostatico, per esempio, metastatizza frequentemente al rachide. Le metastasi alla colonna vertebrale possono interessare qualsiasi tratto, ma più frequentemente il rachide dorsale. Le metastasi appendicolari si trovano, generalmente, nella parte prossimale del femore (25% di tutte le localizzazioni ossee). L'omero è la sede più frequente di metastasi ossea all'arto superiore. Le localizzazioni agli arti superiori costituiscono dal 10 al 15% di tutte le sedi metastatiche ossee. Le metastasi alle ossa delle mani e dei piedi sono infrequenti e sono sostenute soprattutto dal tumore del polmone^[211].

L'osso è il più comune sito di metastatizzazione del carcinoma mammario; almeno l'80% dei pazienti che sviluppano un carcinoma mammario metastatico andrà incontro ad un interessamento osseo nel corso della storia clinica della propria malattia^[212].

Sebbene la maggior parte dei pazienti presenti metastasi anche in altre sedi, circa il 15-17% non ha evidenza di malattia metastatica al di fuori dell'osso, che rappresenta il primo sito di metastasi in oltre il 50% dei pazienti che ricadono a livello sistemico. La sopravvivenza, dal momento in cui vengono diagnosticate le metastasi ossee, è influenzata soprattutto dalla coesistenza o meno di altre lesioni secondarie al di fuori della sede scheletrica. Nonostante sussista un'ampia variabilità nella sopravvivenza dopo la diagnosi di metastasi ossee nel carcinoma mammario, la maggior parte degli autori, riportano una mediana di 24-30 mesi. La sopravvivenza mediana dei pazienti con metastasi viscerali invece è di 2-3 mesi.

Oltre all'estensione delle metastasi ossee e all'assenza di concomitanti metastasi viscerali, sono noti altri fattori che influenzano la sopravvivenza dopo la diagnosi di lesioni ossee secondarie: la durata del periodo libero da malattia è un importante fattore prognostico sia in pre- che in post-menopausa^[213]; la presenza di metastasi osteodensanti all'esame radiografico come forma prevalente di metastasi ossea è stata associata ad un'aumentata sopravvivenza, in quanto possibile espressione di un più lento tasso di crescita tumorale. Purtroppo l'80% delle metastasi ossee da carcinoma mammario sono prevalentemente osteolitiche all'esordio. Lo sviluppo di osteosclerosi nelle sedi di pregresse lesioni osteolitiche, come risposta ad un trattamento della neoplasia, è stato associato ad un'aumentata sopravvivenza perché indica una regressione tumorale e una risposta rigenerativa dell'osso^[214].

Il cancro della prostata è una neoplasia in crescita, con un 15% di nuovi casi in più ogni 5 anni. La sede più frequente di metastasi nel carcinoma prostatico è l'osso. Studi che hanno incluso pazienti con carcinoma prostatico, sottoposti a trattamenti conservativi, hanno collegato lo stadio clinico e lo score di Gleason con lo sviluppo di metastasi ossee. I fattori di rischio per lo sviluppo di metastasi ossee dopo prostatectomia radicale sono: Gleason ≥ 7 , la presenza di invasione delle vescichette seminali o linfonodi metastatici e la recidiva biochimica entro 2 anni dalla chirurgia^[203].

Il carcinoma prostatico invade inizialmente le strutture linfatiche del bacino e può precocemente colonizzare le ossa dello scheletro assiale, in quanto i plessi venosi periprostatici comunicano con il sistema venoso vertebrale attraverso il plesso venoso di Batson^[215]. Alla base delle localizzazioni ossee non vi sono solo fattori anatomici, ma anche biomolecolari^[216]. Le sedi più frequenti, in ordine decrescente, sono: la

colonna vertebrale, le coste, le estremità. Il 90% delle lesioni ossee secondarie al tumore prostatico sono di natura prevalentemente osteoaddensante. I pazienti con metastasi ossee hanno relativamente lunga sopravvivenza, questo facilita l'insorgenza di complicanze scheletriche. Infatti oltre al dolore osseo, vengono segnalati la soppressione midollare, l'ipercalcemia, le fratture patologiche e con minore frequenza la compressione midollare. La sopravvivenza a 1, 2 e 5 anni è di 89.1%, 60.9% e 49.8% rispettivamente, con sopravvivenza mediana di 48.5 mesi dei pazienti con metastasi ossee da carcinoma prostatico^[217].

Il tumore del polmone non a piccole cellule, dopo un periodo variabile di crescita a livello della parete bronchiale, invade il parenchima polmonare circostante, i tessuti e gli organi vicini. Successivamente può diffondere per via linfatica ai linfonodi locoregionali o per via ematica, determinando l'insorgenza di metastasi a distanza. I siti metastatici più frequenti sono l'osso, il fegato, le ghiandole surrenali e il cervello^[218]. Il tumore a piccole cellule differisce profondamente per storia naturale e decorso clinico dalle altre neoplasie polmonari: va considerato una malattia sistemica sin dalla diagnosi per la tendenza a sviluppare metastasi a distanza (spesso note fin dalla diagnosi del primitivo). Si stima, infatti, che nel 27-41% dei casi sono presenti metastasi ossee alla diagnosi e nel 9-13% sono l'unico sito di localizzazione secondaria. All'autopsia, invece, vengono riscontrate nel 54% dei casi^[219].

Dal punto di vista clinico, le metastasi ossee sono più frequenti nel SCLC rispetto al NSCLC; in quest'ultimo sono più frequenti nell'adenocarcinoma rispetto all'istotipo squamoso^[220]. Meno del 10% dei pazienti con metastasi ossee da tumore polmonare sopravvive a 2 anni dalla diagnosi e quando la malattia metastatica diventa sintomatica, i pazienti hanno una sopravvivenza di pochi mesi.

Se circa il 25% dei pazienti con metastasi ossee rimane asintomatico, nel restante 75% le localizzazioni ossee si rendono responsabili di una serie di complicanze che vengono definite eventi scheletrici correlati (SRE – Skeletal Related Events)^[221]. Essi comprendono frattura patologica, ipercalcemia, radioterapia su un segmento osseo sede di metastasi, chirurgia ortopedica e compressione midollare.

Il dolore rappresenta il sintomo più importante per frequenza^[222], per le problematiche di gestione e le conseguenze socio-economiche che ne derivano. La frequenza delle altre complicanze maggiori dipende dalla natura osteolitica od osteoaddensante delle lesioni, dalle sedi, dalla gestione e dal trattamento. Diversi studi

hanno dimostrato come gli eventi scheletrici ed il dolore siano direttamente correlati ad incremento della mortalità e ad un netto peggioramento della qualità di vita del paziente riducendone l'autonomia funzionale e peggiorandone lo stato psicologico^[223].

Per tali motivi è necessario identificare percorsi diagnostico-terapeutici specifici, capaci di identificare i pazienti a rischio, riconoscere precocemente il coinvolgimento osseo ed instaurare una terapia adeguata, finalizzata al controllo del dolore e alla prevenzione degli SRE, al miglioramento della qualità di vita, nonché ad un aumento della sopravvivenza dei pazienti.

FISIOPATOLOGIA DELLE METASTASI OSSEE

L'omeostasi ossea, nel corso di tutta la vita, viene mantenuta principalmente dall'equilibrio fra l'attività degli osteoclasti, di origine monocito-macrofagica, e quella degli osteoblasti, di origine mesenchimale, nonché dei loro precursori. Il rimodellamento osseo consiste in un continuo alternarsi di riassorbimento e neoapposizione ad opera di queste cellule. Questo processo è condizionato da vari fattori, fra i quali vi sono fattori genetici, iatrogeni e l'età stessa. I tre ormoni principali coinvolti sono: la vitamina D₃ (1,25-diidrossicolecalciferolo o calcitriolo) ed il PTH (paratormone) che aumentano il riassorbimento dell'osso e la calcitonina che lo riduce. Inoltre, l'equilibrio fra riassorbimento e neoformazione è regolato da molteplici fattori umorali, fra cui numerose citochine e fattori di crescita, e può essere alterato in presenza di malattie quali l'iperparatiroidismo primitivo, il morbo di Paget, l'osteoporosi e le patologie neoplastiche.

Le neoplasie possono coinvolgere il tessuto osseo in due modi:

- comportando un aumentato riassorbimento osseo, localizzato o diffuso
- causando un aumento della neoformazione ossea.

Nel primo caso si tratterà di metastasi di natura osteolitica, nel secondo osteoaddensante. Tuttavia, nella maggior parte delle neoplasie con interessamento osseo si ha un contemporaneo coinvolgimento sia del riassorbimento che della neoformazione ossea (metastasi ossee miste)^[224].

La neoplasia può metastatizzare all'osso attraverso diverse vie di propagazione: la più frequente è quella ematogena, in particolare venosa per le lesioni del rachide, ed arteriose per quelle dei cingoli dapprima prossimali (spalla e bacino) poi distali

(gomito e ginocchio); meno frequenti sono quelle per contiguità e ancor più rare quelle per diffusione linfatica.

METASTASI OSTEOLITICHE

Le metastasi osteolitiche sono correlate all'attivazione degli osteoclasti, cellule ematopoietiche derivate dalle CFU-GM (Colony Forming Unit-Granulocyte/Macrophage). Gli osteoclasti attivati riassorbono l'osso mediante la secrezione di proteasi (catepsina K), che dissolvono la matrice, e di acidi, che liberano la componente minerale.

Le cellule neoplastiche attraversano le pareti vasali e raggiungono le sedi ossee in risposta a stimoli chemiotattici (frammenti del collagene di tipo 1, frammenti della proteina ossea osteocalcina, TGF-beta, PDGF)^[225]. Una volta raggiunto lo stroma midollare dell'osso, esse producono fattori denominati OAFs (Osteoclast-Activating Factors) che stimolano la formazione degli osteoclasti. Il principale di questi fattori è il PTH-rP (Parathyroid hormone-related protein)^[226], che induce gli osteoblasti e altre cellule dello stroma midollare a secernere RANK-L (Receptor activator of Nuclear Factor kappa-B ligand); il RANK-L si lega al recettore specifico RANK espresso dai precursori degli osteoclasti, stimolandone il differenziamento. Si attiva così l'osteoclastogenesi^[227,228]. L'osteoclasta maturo, a sua volta, produce fattori di crescita che stimolano la proliferazione delle cellule neoplastiche stabilendo pertanto un "circolo vizioso" che favorisce la crescita neoplastica^[229].

La produzione di PTH-rP è favorita anche dal TGF-beta (Trasforming Growth Factor-beta), presente nel microambiente osseo, che riveste quindi un ruolo determinante nella formazione delle metastasi ossee.

Un'altra citochina essenziale per la biologia dell'osteoclasta è l'OPG (osteoprotegerina), che lega il RANK-L e ne inibisce la funzione^[230,231]. Sia l'OPG che il RANK-L sono citochine appartenenti alla famiglia del TNF (Tumor Necrosis Factor)/TNF-R e hanno un ruolo chiave nella modulazione della fase finale dell'osteoclastogenesi con funzioni opposte^[232].

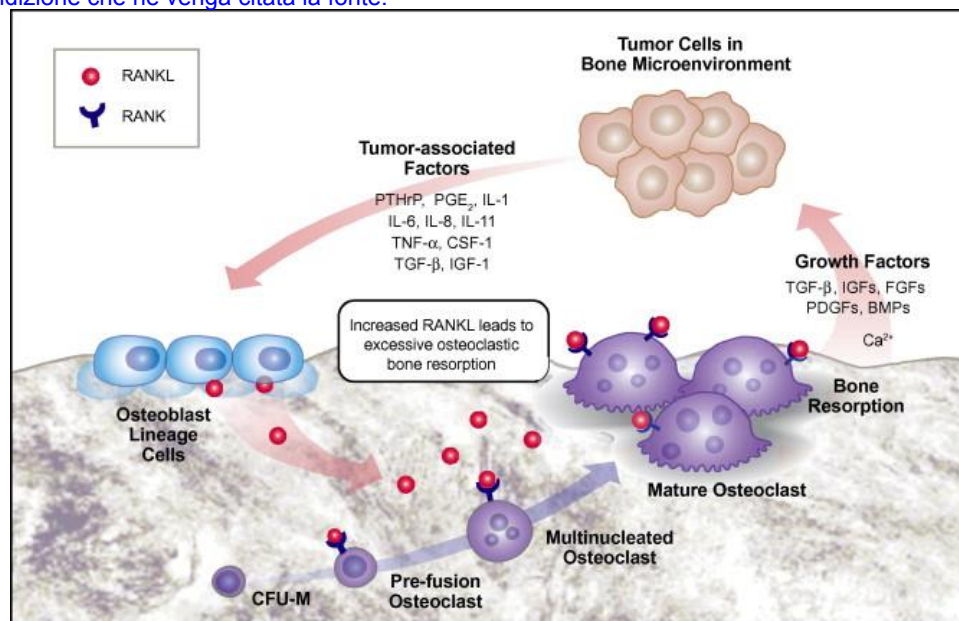


Figura 6. I fattori pro-osteolitici secreti dalle cellule tumorali (PTHrP, IL-1, IL-8, IL-11, RANKL, TNF- α e PGE) promuovono l'osteolisi stimolando la formazione e la maturazione degli osteoclasti. Il riassorbimento osseo da parte degli osteoclasti attivati determina la liberazione di fattori di crescita (BMP, IGF a TGF- β) che stimolano a loro volta la proliferazione delle cellule neoplastiche. Queste ultime sono quindi stimolate a produrre ulteriormente i fattori pro-osteolitici alimentando così un circolo vizioso che favorisce la crescita delle metastasi scheletriche.

METASTASI OSTEOADDENSANTI

Le metastasi osteoblastiche o osteoaddensanti sono caratteristiche del tumore prostatico. La loro patogenesi è molto complessa e solo in parte chiarita; oggi si sa che si formano per un'abnorme stimolazione degli osteoblasti, che depongono osteoide in eccesso che poi si mineralizza.

Sono stati classificati molti fattori di crescita per gli osteoblasti prodotti dalle cellule tumorali come il TGF-beta, l'FGF (Fibroblast Growth Factor) e le BMPs (Bone morphogenetic proteins)^[229].

Nelle lesioni addensanti coesiste una componente litica, in quanto la neoformazione di tessuto osseo può avvenire in siti diversi, anche se contigui, alla zona di riassorbimento patologico.

Questo può spigare, anche se solo in parte, l'attività dei bifosfonati di terza generazione nelle lesioni osteoblastiche.

QUADRO CLINICO

Come precedentemente accennato, circa il 25% dei pazienti con metastasi ossee rimane asintomatico. La diagnosi, in questi pazienti, è del tutto occasionale e viene effettuata grazie ad esami di routine o durante la stadiazione del tumore primitivo. Nel restante 75% le localizzazioni ossee sono responsabili, dal punto di vista clinico, di una serie di complicanze. Il dolore è il sintomo più frequente. La frequenza delle altre complicanze maggiori (frattura patologica, la compressione midollare e l'ipercalcemia) dipende dalla natura osteolitica o osteoaddensante delle lesioni ossee, dalla sede, dalla salute pregressa dell'osso e dal trattamento, anche di tipo preventivo. Le lesioni prevalentemente osteolitiche (secondarie a tumore della mammella, del polmone, della tiroide o dei reni) predispongono a complicanze serie, come le fratture patologiche e l'ipercalcemia. Pazienti con prevalenza di lesioni osteoaddensanti (tumore della prostata), hanno una predisposizione minore a tali complicanze, ma non ne sono esenti. L'ipercalcemia è rara in questi pazienti; sono stati segnalati, piuttosto, casi di ipocalcemia^[204].

Il dolore da metastasi ossee è il sintomo più frequente: è presente in circa il 50% dei pazienti al momento della diagnosi di malattia scheletrica e nel 15% dei casi è addirittura responsabile della diagnosi di neoplasia primitiva; infine, almeno il 75% dei pazienti lamenta dolore osseo durante la storia naturale della malattia^[221,222].

Può essere acuto o cronico e di intensità variabile, spesso associato al movimento; ma la sua presenza non sembra correlare con il tipo di tumore, la sede, il numero e l'entità delle metastasi. Infatti, la relazione tra sintomatologia algica ed invasione dell'osso da parte della neoplasia al momento non è completamente chiara. Sono state ipotizzate alcune teorie: in particolare si ritiene che il principale meccanismo che possa spiegare il dolore causato dalle metastasi ossee sia il processo erosivo dovuto all'aumentata attività osteoclastica. Sembra, inoltre, che gli osteoclasti siano in grado di rilasciare fattori biochimici quali prostaglandina E2, bradichinine, interleuchine ed endotelina, che possono mediare l'insorgenza di dolore^[233,234].

La sintomatologia algica non è di facile gestione, a causa della sua genesi multifattoriale^[235], ed è un problema rilevante nella sanità pubblica, data la prevalenza nella popolazione, nonché gli effetti sul paziente stesso e sulla collettività, con sostanziale perdita nella produttività.

EVENTI SCHELETRICI CORRELATI (SRES)

Le complicanze cliniche delle metastasi ossee sono denominate eventi scheletrici correlati (SREs – Skeletal Related Events). Esse comprendono: frattura patologica, compressione midollare, radioterapia su un segmento osseo, chirurgia ortopedica e ipercalcemia.

In assenza di trattamento, tali complicanze insorgeranno nella stragrande maggioranza dei pazienti. In particolare, secondo uno studio che ne ha analizzato l'incidenza in presenza e in assenza di trattamento: tra i pazienti non trattati, il 70% ha sviluppato complicanze durante la storia naturale della malattia. Le fratture rappresentano l'evento più frequente (52%), seguono radioterapia su un segmento osseo (43%), chirurgia ortopedica (11%), compressione midollare (3%) e ipercalcemia (<1%)^[236].

Uno studio successivo sostiene che l'incidenza varia a seconda del tumore primitivo: il tumore del rene è quello con la maggiore probabilità di complicarsi con SRE (79% dei pazienti), ma anche le metastasi ossee secondarie a tumore della mammella, della prostata e del polmone hanno un'incidenza di complicanze di circa il 50% nei pazienti che non ricevono trattamento^[237]. Inoltre, i pazienti che vivono più a lungo sono anche quelli che hanno un rischio maggiore di sviluppare più SRE nel corso della malattia e il tempo di comparsa del primo evento scheletrico è generalmente molto breve o comunque inferiore a 12 mesi.

Gli eventi scheletrici ed il dolore hanno dimostrato in diversi studi di peggiorare in maniera significativa la qualità di vita del paziente^[223]. Sono ormai chiare le evidenze cliniche di una correlazione diretta fra SRE e incremento della mortalità nel tumore della mammella, della prostata, del polmone e nel mieloma multiplo.

Ne deriva che uno dei principali obiettivi della terapia, se non il più importante, è proprio la prevenzione degli eventi scheletrici correlati: qualsiasi farmaco riduca l'incidenza o ritardi la comparsa di eventi scheletrici può essere considerato un farmaco efficace, in quanto migliora la qualità di vita del paziente e, in taluni casi, anche la prognosi.

FRATTURA PATOLOGICA

La frattura è una interruzione dell'integrità strutturale dell'osso. Essa può essere di natura traumatica o spontanea (patologica). La frattura patologica, al contrario di quella benigna, può avvenire senza nessun trauma o per minime sollecitazioni meccaniche (movimenti bruschi o colpi di tosse). È questo il caso delle metastasi ossee. Si tratta di un evento scheletrico che correla indubbiamente con una ridotta qualità di vita ma, talvolta, anche con una riduzione della sopravvivenza^[238]. Il carcinoma della mammella è responsabile della più alta percentuale di fratture (53%), seguono, in ordine decrescente di frequenza, il tumore del rene, del polmone, della tiroide e della prostata.

Le fratture patologiche, causando un dolore di grado severo e una prolungata immobilità, rappresentano una complicanza temibile.

Nel 10% dei pazienti con metastasi ossee, le fratture si verificano a livello delle ossa lunghe. Questi pazienti (soprattutto quando è interessato il femore) sperimentano un dolore di grado severo e necessitano di ospedalizzazione, di immobilizzazione e di un immediato trattamento, quando possibile, chirurgico. La mediana di sopravvivenza, in questo gruppo di pazienti, è all'incirca di 12 mesi.

Se si considerano anche le fratture di altre sedi, in particolare delle coste e delle vertebre, la percentuale di fratture patologiche aumenta al 50% circa.

La sopravvivenza dopo una frattura patologica può essere migliorata trattando il paziente con chirurgia, radioterapia e/o trattamento sistemico. Una valutazione attenta delle condizioni generali, del Performance Status, e della prognosi è importante prima di qualsiasi decisione terapeutica vista l'alta morbilità perioperatoria^[204].

Per questi motivi, nel corso dell'iter diagnostico e del follow up dei pazienti affetti da metastasi scheletriche si rende opportuno valutare il rischio di frattura, al fine di avviare il paziente ad un trattamento specifico (medico, radioterapico o chirurgico) che ne prevenga il verificarsi e le complicanze ad essa associate.

I parametri tradizionalmente proposti come indicatori del rischio di frattura degli arti sono: una lesione di dimensioni maggiori di 25 mm, una lesione interessante più del 50% della circonferenza o del diametro dell'osso, l'aspetto osteolitico, il dolore ingravescente (in particolare se successivo anche al trattamento radioterapico)^[239]. Il sistema di valutazione del rischio di frattura più noto, per quanto riguarda le ossa

appendicolari, è quello proposto da Mirels nel 1989, con un sistema a punti che tiene conto della sede anatomica, del grado del dolore, dell'aspetto radiografico (litico, misto o addensante) e della dimensione della lesione rispetto al diametro del segmento osseo^[240]. L'autore, sulla base della sua casistica, riporta per il sistema proposto una sensibilità dell'85% e una specificità del 35%. Dati analoghi sono riportati da una rivalutazione dell'efficacia del punteggio di Mirels pubblicata nel 2003 da Damron et al, che riportano una sensibilità del 91% ed una specificità del 35%^[241].

Variabile	1 punto	2 punti	3 punti
Sede	Bacino superiore	Bacino inferiore	Peritrocantérica
Dolore	Lieve	Moderato	Funzionale
Lesione	Osteoaddensante	Mista	Osteolitica
Dimensione	< 1/3	1/3 – 2/3	> 2/3

- < 8 punti: rischio di frattura inferiore al 5%
- 8 punti: rischio di frattura pari al 15%
- > 8 punti: elevato rischio di frattura e necessità di trattamento preventivo

Tabella 11. Valutazione del rischio di frattura: score di Mirels

Altri Autori hanno proposto l'aggiunta di ulteriori parametri al sistema proposto da Mirels, suggerendo, in particolare, come criteri di rischio aggiuntivo: la localizzazione al femore sopra il piccolo trocantere e sulla metà prossimale dell'omero, l'istotipo mammella, l'assenza di trattamento con bifosfonati e la presenza di osteoporosi primaria o secondaria^[242].

Alcuni studi specifici hanno evidenziato la scarsa affidabilità di tutti i sopra indicati parametri di valutazione del rischio di frattura in una lesione metastatica. Ad esempio, Van Der Linde et al, nel 2004 hanno presentato un interessante studio in cui, su 102 pazienti, è stata valutata la correlazione tra frattura e presenza dei fattori di rischio indicati dagli autori precedenti: fra tutti, l'unico criterio che risulta statisticamente significativo è l'interessamento longitudinale della corticale maggiore di 30 mm^[243,244].

Questi dati sottolineano che, ad oggi, non abbiamo elementi di valutazione oggettiva del rischio di frattura di una singola lesione. I parametri più significativi, sia pur non assoluti, continuano ad essere l'estensione dell'osteolisi superiore al 50% del diametro osseo, una sua estensione longitudinale maggiore di 25-30 mm e il dolore (in particolare sotto carico).

Per tale motivo, l'esame più utile nella valutazione del rischio di frattura è sicuramente la TAC, che ci dà la migliore e più precisa rappresentazione delle corticali e dell'estensione dell'osteolisi.

COMPRESSIONE MIDOLLARE

La compressione del midollo spinale o della cauda equina, in pazienti con malattia metastatica alla colonna vertebrale, è un'emergenza medica, che richiede immediata diagnosi e trattamento. Essa è caratterizzata dalla pressione meccanica esercitata da masse tumorali che, in base alla loro ubicazione, sono classificate come extradurali, intramurali e intramidollari.

Il tratto di midollo più frequentemente colpito è quello dorsale, seguito dal lombare e dal cervicale.

Nelle metastasi epidurali il dolore posteriore (back pain) è il sintomo di esordio più comune e compare nella maggior parte dei casi con compressione midollare.

Di solito, successivamente al dolore, compaiono i segni tipici della mielopatia, quali: deficit sensitivi (parestesia), disturbi motori (dall'astenia alla paraplegia, alla tetraplegia) e alterazioni del sistema nervoso autonomo (ritenzione urinaria, stipsi, impotenza).

La prognosi dei pazienti con compressione midollare è generalmente infausta. Sono stati individuati alcuni possibili indicatori clinici di prognosi favorevole: precocità della diagnosi e del successivo approccio terapeutico multidisciplinare alla sindrome complessiva; tempo intercorrente tra esordio della stessa e diagnosi del tumore primitivo, condizione motoria prima e dopo il trattamento; coinvolgimento di un'unica vertebra anziché di più metameri^[204].

I tumori che più sviluppano compressioni midollari sono quelli della mammella, del polmone, della prostata e del rene.

Il trattamento deve essere il più precoce possibile al fine di evitare la paraplegia o la tetraplegia e prevede l'utilizzo della chirurgia e/o della radioterapia associata a corticosteroidi.

IPERCALCEMIA

Si definisce ipercalcemia una condizione clinica in cui il livello plasmatico di calcio è superiore a 10,5 mg/dl. È la più comune complicanza metabolica associata a tumore e può essere potenzialmente fatale. Raramente è un sintomo d'esordio di una neoplasia,

ma la sua prevalenza nei pazienti neoplastici è di circa 15-20 casi ogni 100000. Le neoplasie che sono più spesso associate a questo disturbo sono il mieloma, le neoplasie del polmone, della mammella, del rene e della prostata^[245].

Possono sviluppare ipercalcemia neoplastica pazienti con o senza metastasi ossee. Nell'80-85% dei casi vi è evidenza di metastasi ossee e il 5-10% dei pazienti con metastasi ossee sviluppa ipercalcemia. Nel restante 15-20% in cui non vi è evidenza di malattia scheletrica, l'ipercalcemia rappresenta una manifestazione paraneoplastica, dovuta alla abnorme produzione di fattori solubili circolanti e di alcune citochine prodotte dalle cellule tumorali, che accelerano il rimaneggiamento osseo e portano ad un rilascio eccessivo di calcio nella circolazione sanguigna. Il fattore più importante è il PTH-rP, peptide con azione analoga al paratormone.

Le manifestazioni cliniche possono presentare un'ampia varietà di segni e sintomi quali affaticamento, letargia, stipsi e nausea fino ad arrivare a stupore e coma. In relazione ai valori plasmatici di calcio e al quadro clinico che ne deriva, l'ipercalcemia è classificata in:

- ipercalcemia lieve, per valori plasmatici di calcio tra 10,5 e 12 mg/dL: è una condizione asintomatica o paucisintomatica
- ipercalcemia moderata, per valori plasmatici di calcio compresi tra 12 e 15 mg/dL: si manifesta con astenia, vomito, poliuria, calcoli, perdita di peso, stipsi e lievi alterazioni dello stato mentale
- ipercalcemia severa o crisi ipercalcemica, per valori plasmatici di calcio superiori a 15 mg/dL: è caratterizzata da nausea severa, vomito, disidratazione, insufficienza renale, obnubilamento del sensorio, letargia, confusione fino al coma.

Il trattamento prevede l'idratazione con soluzione fisiologica per via endovenosa nelle forme lievi e la somministrazione di diuretici dell'ansa, steroidi, calcitonina e bifosfonati nelle forme più gravi. Questi ultimi sembrano aver modificato la storia naturale di questo squilibrio metabolico, tuttavia, dal momento che i pazienti colpiti sono più frequentemente in stadio di malattia avanzata, la prognosi è severa e la maggior parte muore entro 6 mesi. L'exitus, se correlato all'ipercalcemia, è in genere dovuto ad arresto cardiaco poiché valori plasmatici di calcio elevati si correlano ad un accorciamento del QT con conseguente aumentato rischio di sviluppare aritmie letali.

ALTRE MANIFESTAZIONI

Soppressione midollare

L'invasione del midollo osseo da parte delle cellule neoplastiche può sopprimere l'emopoiesi. L'eritropoiesi e la piastrinopoiesi sono più colpite rispetto alla granulopoiesi. La citopenia periferica può essere di vari gradi, da lieve a grave^[204].

Effetti sistemici

Gli effetti sistemici, tra cui il decadimento generale, la diminuzione delle attività e della mobilità, che compaiono spesso nei pazienti con metastasi ossee, non fanno altro che peggiorare le altre complicanze, tra cui l'ipercalcemia, e possono provocare atelectasie polmonari con processi infettivi, tromboembolie, coagulazione intravascolare disseminata, ulcere cutanee, con conseguente peggioramento del performance status e diminuzione delle possibilità terapeutiche. Tutti questi fattori sono alla base della prognosi infausta di questi pazienti^[204].

QUADRO CLINICO

Diagnosi clinica

Il più frequente sintomo di esordio in pazienti con metastasi è il dolore scheletrico. Il dolore può precedere anche di molto la comparsa di alterazioni fisiche obiettivabili, sierologiche o radiografiche. Nella maggior parte dei pazienti il dolore non si allevia con il riposo, anzi spesso è esacerbato nelle ore notturne. L'improvvisa comparsa di dolore dopo traumi di lieve entità può indicare la comparsa di una frattura patologica; le lesioni metastatiche che interessano la colonna vertebrale possono manifestarsi con dolore radicolare e deficit neurologici. L'approccio diagnostico, nel caso in cui si sospetti la presenza di metastasi ossee, prevede un accurato esame obiettivo, che può rilevare la presenza di un segmento osseo dolorabile o un'alterazione funzionale. Se la lesione ha oltrepassato la corticale può anche essere apprezzabile una tumefazione dei tessuti molli superficiali, accompagnata, a volte, da arrossamento, edema, contrattura antalgica o deficit neurologici.

Gli **esami di laboratorio**, pur essendo meno sensibili e specifici delle indagini radiologiche, sono comunque dei buoni indicatori dell'attività osteoblastica ed osteoclastica. Fra i più importanti:

- calcemia

- fosfatasi alcalina (isoenzima osseo), utile per il monitoraggio dell'attività osteoblastica
- prodotti di degradazione del collagene (considerati affidabili come marcatori di attività osteoclastica, sebbene non utilizzati nella routine clinica) come: piridinolina e deossipiridinolina; NTX (telo peptide N-terminale del procollagene di tipo I) o CTX (telo peptide C-terminale del procollagene di tipo I) urinari o sierici. L'incremento di questi ultimi, però, non permette di formulare una diagnosi differenziale con altre lesioni ossee^[246]. L'idrossiprolina, invece, fornisce indicazioni utili solo nelle condizioni in cui la velocità di ricambio osseo è fortemente accelerata. L'osteocalcina, la più importante proteina della matrice ossea dopo il collagene, è coinvolta sia nei meccanismi di formazione che di riassorbimento osseo ed è potenzialmente un buon marker, ma i risultati sulle metastasi ossee non sono concordi^[247].

È tuttora in corso l'identificazione di altri marcatori circolanti per la diagnosi di metastasi ossee^[248].

Diagnosi strumentale

La diagnostica del paziente oncologico con metastasi ossee, ai fini di un corretto iter terapeutico, deve tener conto di alcuni esami strumentali fondamentali. Ci si avvale di varie metodiche radiologiche e radioisotopiche:

- **Radiografia standard (Rx):** una lesione è visibile quando almeno il 30-40% della massa ossea è andata distrutta. È in grado di individuare sede, numero e dimensioni delle lesioni scheletriche ma i valori di sensibilità e specificità non sono paragonabili a quelli della TAC.
- **Scintigrafia scheletrica:** è l'esame diagnostico più impiegato per l'individuazione delle metastasi ossee. Tale metodica serve a valutare l'estensione dell'interessamento scheletrico metastatico ed è positiva nel 14-34% dei pazienti con radiografie negative.
- **Tomografia assiale computerizzata (TC):** è più sensibile della radiografia standard e permette di definire in modo più preciso numero, estensione, tipo di metastasi (osteolitica, addensante o mista) ed entità del danno corticale.

- **Risonanza magnetica nucleare (RM):** è l'esame più accurato nella valutazione dei rapporti con i tessuti molli circostanti. È particolarmente indicata nello studio delle metastasi vertebrali per definire l'estensione paravertebrale e l'interessamento del midollo spinale.
- **Tomografia ad emissione di positroni (PET):** sebbene non sia un esame disponibile in tutti i centri, è tuttavia quello con la miglior accuratezza diagnostica, seguita dalla scintigrafia, dalla TC e dalla RM ossea^[249].

Negli ultimi anni indagini ibride di radiologia e medicina nucleare sono entrate nella pratica clinica, come la PET/TC che studia sia l'osso che i tessuti extraossei rilevando sia l'attività metabolica che la morfologia con la TC. I traccianti sono in continua evoluzione, ed oltre ad aumentare la sensibilità dell'indagine, ne aumentano anche la specificità. Esempi sono: il Fluorodesossiglucosio nei tumori della mammella e del polmone, la colina nel tumore della prostata e il Gallio nei tumori neuroendocrini^[250].

L'approccio diagnostico in un paziente con dolore osseo è diverso nel caso in cui il paziente sia già affetto da una malattia neoplastica nota o in un paziente senza una storia precedente di neoplasia. Nel primo caso è necessaria un'attenta valutazione radiologica della regione ossea sede di dolore: con questa metodica è possibile mettere in evidenza una distruzione ossea (lesioni osteolitiche) o nuova formazione ossea (lesioni osteoblastiche). La scintigrafia ossea consente una valutazione aggiuntiva che ha lo scopo di identificare lesioni asintomatiche o radiologicamente non dimostrabili. Nei pazienti con dolore osseo e con diagnosi radiografica di metastasi ossee, ma senza una precedente storia di neoplasia, l'approccio diagnostico prevede un'accurata valutazione clinico-anamnestica, indagini di laboratorio con dosaggio dei principali marker tumorali, una radiografia del torace e di ogni segmento scheletrico dolorabile e un esame ecografico dell'addome. Nella maggior parte dei casi in questi pazienti sono necessari anche un studio TC total body e una scintigrafia ossea; in caso di negatività è consigliabile inoltre eseguire una valutazione endoscopica del tratto gastroenterico. Oggi l'indagine PET/TC, ove esista un sospetto di malattia proliferativa sensibile all'indagine, può anticipare e sostituire le indagini radiologiche e di medicina nucleare^[246,250].

Diagnosi cito-istologica

La diagnosi definitiva di una metastasi ossea è anatomo-patologica. Materiale diagnostico da una lesione ossea può essere ottenuto in una delle tre seguenti modalità^[251]:

- Biopsia a cielo aperto
- Agoaspirato midollare e osseo (FNA: Fine Needle Aspiration)
- Agobiopsia TC guidata transcutanea (core and trocar biopsy).

La biopsia ossea trova indicazione in presenza di lesione sospetta alle indagini radiologiche, lesioni isolate di origine ignota o in caso di necessità di riassessment del tumore primitivo non biopsizzabile.

L'esame istologico ha due scopi: permettere una diagnosi di origine della metastasi ossea e migliorare la caratterizzazione biologica allo scopo di programmare un'adeguata impostazione terapeutica.

Attualmente, la ricerca di metastasi ossee è fortemente raccomandata, soprattutto in caso di diagnosi di tumore mammario, prostatico, renale, polmonare e tiroideo in fase avanzata. È comunque sempre raccomandata in caso di sospetto clinico o laboratoristico: le evidenze cliniche suggeriscono di sottoporre tutti i pazienti che presentano dolore osseo o caratteristiche cliniche compatibili con la presenza di metastasi ad una scintigrafia ossea.

L'obiettivo è quello di identificare le lesioni scheletriche il più precocemente possibile, anche in fase asintomatica; una diagnosi tardiva delle stesse comporterebbe la perdita di un'efficace opportunità terapeutica. È ormai noto, infatti, che i pazienti con metastasi ossee asintomatiche possono ricevere un beneficio maggiore quando trattati precocemente con bifosfonati rispetto ai pazienti trattati al momento dello sviluppo di lesioni ossee sintomatiche.

FATTORI PROGNOSTICI

Nel corso degli ultimi vent'anni, dalla revisione delle maggiori casistiche, sono stati identificati dei fattori prognostici, ed in alcuni casi sono stati proposti dei sistemi a punteggio, score system, per la stadiazione del paziente con metastasi scheletriche da carcinoma.

Nelle metastasi vertebrali, Tokuhashi et al consideravano come fattori prognostici le condizioni generali del paziente (performance status secondo Karnofsky), il numero

di metastasi vertebrali, la presenza ed il numero di metastasi viscerali, la sede del tumore primitivo ed i sintomi neurologici. Ad ogni parametro veniva assegnato un punteggio da 0 a 2 ed il punteggio finale definiva il valore prognostico. Un punteggio pari o superiore a 9 indicava una prognosi maggiore di 12 mesi, un punteggio pari o inferiore a 8 una prognosi inferiore a 12 mesi e un punteggio pari o inferiore a 5 una prognosi di meno di 3 mesi. Tuttavia lo studio si basava solo su 64 casi e non era stata trovata una significatività prognostica dei singoli parametri considerati^[252].

Nel 2001, Tomita et al hanno proposto uno score per le metastasi vertebrali basato su tre fattori prognostici. Veniva considerato il tipo di tumore primitivo (tre gruppi sulla base della rapidità di crescita), la presenza di metastasi viscerali (differenziabili in trattabili e intrattabili) ed il numero dei secondarismi ossei. Il sistema prevedeva l'assegnazione di un punteggio per ogni parametro ed il punteggio finale veniva considerato per la scelta terapeutica, dalla resezione vertebrale alle semplici cure palliative di supporto^[253].

Nella casistica di 165 pazienti di Hosono et al, all'analisi multivariata il fattore prognostico più significativo era il tipo di tumore primitivo, seguito dai deficit neurologici preoperatori e dal sintomo dolore. Recentemente, infatti, è stata più volte dimostrata l'importanza prognostica della sintomatologia clinica, con evidenze maggiori nelle metastasi vertebrali da carcinoma^[254].

Kataghiri et al, su una casistica di 350 pazienti, hanno invece identificato cinque fattori prognostici: tipo di tumore primitivo, condizioni generali del paziente (performance status secondo ECOG), metastasi viscerali e/o cerebrali, lesione scheletrica solitaria o multipla, precedente chemioterapia. Sommando i coefficienti di regressione stimati per ogni singolo parametro, gli autori hanno messo a punto un sistema a punteggio che ha dimostrato una valida correlazione statistica con la prognosi nella loro casistica. Con un punteggio inferiore o uguale a 2 la sopravvivenza ad un anno era dell'89% mentre con un punteggio uguale o maggiore di 6 era dell'11%^[255].

Un ulteriore studio multicentrico, condotto dallo Scandinavian Sarcoma Group (Hansen et al.), ha evidenziato quali fattori prognostici significativi per la sopravvivenza i seguenti parametri: tipo di tumore primitivo, frattura patologica, metastasi viscerali, valore di emoglobina < 7g/dL, condizioni generali del paziente (secondo Karnovsky)^[256].

Autore	Fattori prognostici
Tokuhashi et al. ^[252]	Tipo di tumore primitivo Performance status (Karnofsky) Numero di metastasi ossee Presenza e numero di metastasi viscerali Sintomi neurologici
Tomita et al. ^[253]	Tipo di tumore primitivo Presenza di metastasi viscerali Numero di metastasi ossee
Hosono et al. ^[254]	Tipo di tumore primitivo Deficit neurologici preoperatori Dolore
Katagiri et al. ^[255]	Tipo di tumore primitivo Performance status (ECOG) Presenza di metastasi viscerali e/o cerebrali Lesione scheletrica isolata o multipla Precedente chemioterapia
Hansen et al. ^[256]	Tipo di tumore primitivo Presenza di frattura patologica Presenza di metastasi viscerali Valore di emoglobina < 7g/dL Performance status (Karnofsky)

Tabella 12. Studi e fattori prognostici delle metastasi ossee.

Tipo di tumore primitivo

Il fattore prognostico più significativo e da tutti riconosciuto, come risulta evidente dagli studi sopra riportati, è il tipo di tumore primitivo. La considerazione di questo parametro rappresenta, pertanto, un evento cruciale nella valutazione prognostica e, conseguentemente, anche terapeutica della malattia scheletrica.

I tumori a crescita lenta vengono considerati, intuitivamente, a prognosi favorevole; quelli a crescita rapida, invece, a prognosi infausta. Tra i tumori a prognosi favorevole vengono solitamente inclusi il tumore della mammella, della prostata e della tiroide, sebbene dall'analisi condotta da Hansen et al. risulti che l'unico istotipo che realmente costituisce un fattore prognostico favorevole è il mieloma. È, invece, un tumore a prognosi sfavorevole il carcinoma polmonare, perché caratterizzato da aggressività biologica maggiore e da tassi di sopravvivenza inferiori. Il tumore renale è da alcuni autori considerato a prognosi favorevole e da altri a prognosi intermedia: in realtà è

opportuno distinguere tra tumore a cellule chiare che, se trattato in maniera adeguata e tempestiva, ha una prognosi favorevole e tumore della pelvi renale, di aspetto transizionale, a comportamento ben più aggressivo e prognosi peggiore.

Tuttavia, una schematizzazione assoluta è difficile, in quanto anche all'interno delle diverse neoplasie esistono istotipi differenti con differenti comportamenti biologici. La valutazione prognostica della malattia scheletrica non può pertanto affidarsi alla semplice considerazione dell'istotipo del tumore primitivo, ma deve piuttosto allargarsi all'analisi di ulteriori parametri biologici e che non caratterizzano la neoplasia.

Per il carcinoma prostatico, ad esempio, sono stati identificati, quali fattori prognostici, i seguenti: l'intervallo di tempo dalla diagnosi della metastasi alla chirurgia di questa, metastasi ossee all'esordio del carcinoma, numero di lesioni metastatiche, score di Gleason, positività alla cromogranina A^[257].

Analogamente, nel carcinoma della mammella sono considerati fattori prognostici negativi: l'estensione della disseminazione metastatica scheletrica, la presenza di metastasi viscerali, le dimensioni del tumore primitivo, la mancata risposta alla chemioterapia. Viceversa, sono considerati fattori prognostici favorevoli la presenza di recettori estrogenici e progestinici e un prolungato intervallo libero da malattia tra il tumore primitivo e la metastasi^[258].

Riguardo il tumore renale, la letteratura indica, quali fattori prognostici positivi, i seguenti: la presenza di metastasi scheletrica singola, le metastasi metacrone con intervallo libero da malattia superiore ad un anno, le metastasi dello scheletro degli arti, l'asportazione chirurgica della metastasi^[259].

Nel carcinoma tiroideo la prognosi dipende principalmente dalla differenziazione del tumore. il carcinoma differenziato ha una buona prognosi e raramente presenta metastasi scheletriche all'esordio, mentre il carcinoma indifferenziato e a cellule di Hurtle hanno una prognosi più sfavorevole. Sono considerati fattori prognostici negativi: età inferiore a 45 anni, istotipo papillare e avidità di iodio delle metastasi^[260].

Per quanto concerne il tumore polmonare, a causa dei bassi tassi di sopravvivenza, finora è risultato difficile valutare il significato prognostico dei singoli parametri. Tuttavia, nel tumore polmonare non a piccole cellule (NSCLC) è stato identificato il valore prognostico dell'espressione cellulare di proteine della matrice ossea. In particolare l'espressione della sialoproteina ossea da parte delle cellule tumorali è

risultata correlata al rischio di sviluppare metastasi ossee e ad una conseguente prognosi sfavorevole^[261].

Proteine della matrice ossea e marcatori del metabolismo osseo

Studi recenti hanno dimostrato che le cellule dei carcinomi con tendenza a dare metastasi scheletriche esprimono proteine della matrice ossea come l'osteonectina, l'osteopontina e la sialoproteina. In particolare, il dosaggio di quest'ultima attraverso la metodica RIA è stato proposto come marker per il rischio di sviluppo di metastasi ossee nel carcinoma della mammella.

Risultati ancora più incoraggianti suggeriscono invece un ruolo prognostico, oltre che diagnostico, per i marcatori del metabolismo osseo. La presenza di metastasi ossee induce un danno del collagene di tipo I, principale costituente della matrice organica dell'osso, con conseguente liberazione di molecole di degradazione come piridinolina, deossipiridinolina, N-telopeptide terminale del procollagene tipo 1 (NTX), rilevabile nelle urine e C-telopeptide terminale del procollagene tipo 1, dosabile nel sangue. Elevati livelli di questi marcatori sembrano associarsi ad un elevato rischio di sviluppare SRE, ad una più rapida progressione di malattia e ad un aumentato rischio di morte. Al contrario, bassi livelli di tali molecole rappresenterebbero un fattore prognostico positivo e un fattore predittivo positivo di risposta al trattamento con aminobifosfonati^[262].

TRATTAMENTO DELLE METASTASI OSSEE

INTRODUZIONE

Nel 75% dei casi, le localizzazioni ossee sono responsabili, dal punto di vista clinico, di una serie di complicanze, definite eventi scheletrici correlati (SRE)^[263,264], nonché di sintomatologia algica, frequente ed invalidante^[222]. Gli eventi scheletrici e il dolore hanno dimostrato in diversi studi di peggiorare in maniera significativa la qualità di vita del paziente, riducendone l'autonomia funzionale e peggiorando lo stato psico-emozionale dello stesso. Inoltre sono ormai chiare le evidenze cliniche di una correlazione diretta tra eventi scheletrici ed incremento della mortalità nel tumore della mammella, della prostata, del polmone e nel mieloma multiplo. Infine la gestione del paziente con metastasi ossee e delle sue complicanze rappresenta un problema centrale anche da un punto di vista della spesa sanitaria^[265].

Per tali motivi, i principali obiettivi della terapia delle metastasi ossee sono:

- controllo del dolore
- prevenzione degli eventi scheletrici correlati
- miglioramento della qualità di vita
- incremento della sopravvivenza

Per raggiungere tali obiettivi, come si evince in seguito, la gestione delle metastasi ossee deve essere multidisciplinare mediante il coinvolgimento di diverse figure professionali che si integrano tra loro^[266].

TERAPIA MEDICA

Bisfosfonati

I bifosfonati rappresentano il cardine della terapia medica delle metastasi ossee: le evidenze dimostrano che tali farmaci sono in grado di ridurre la morbilità scheletrica. Ad oggi, sono i farmaci più importanti, nonostante studi recenti abbiano introdotto nuove promettenti terapie, di pari efficacia, se non addirittura superiore. Il primo fra tutti è un farmaco biologico, il Denosumab.

I bifosfonati (BP, detti anche bisfosfonati o difosfonati) sono una classe di farmaci in grado di inibire il riassorbimento osseo. Il nome deriva da due gruppi fosforici che li caratterizzano a livello molecolare.

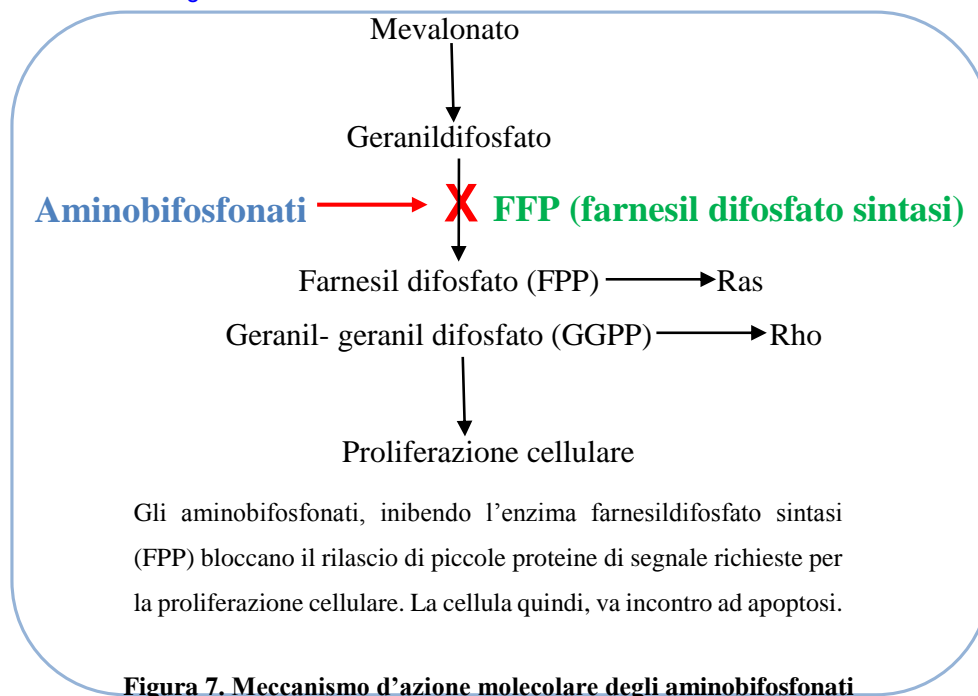
I bifosfonati sono derivati del pirofosfato a cui il ponte P-O-P è stato sostituito con un ponte P-C-P non idrolizzabile. A questo ponte sono collegate due catene laterali: la catena laterale lunga che determina la modalità d'azione e la potenza del farmaco e la catena laterale corta è responsabile della farmacocinetica del composto e della spiccata capacità di accumularsi nella matrice calcica dell'osso. Tali farmaci si suddividono, a seconda dell'assenza o della presenza di un atomo di azoto nella formula di struttura, rispettivamente in **bifosfonati non azotati** ed in **bifosfonati azotati**.

Queste molecole hanno azione diretta e indiretta sulle cellule neoplastiche; agiscono inibendo l'attività osteoclastica, inducendo l'apoptosi della cellula o inibendone la differenziazione e il reclutamento; inoltre hanno proprietà anti-angiogenetiche e sembrano modulare la risposta immunitaria e potenziare l'effetto antitumorale della chemioterapia e della radioterapia. L'esatto meccanismo d'azione non è ancora perfettamente chiaro, ma si sa che il principale bersaglio è rappresentato dall'osteoclasta, di cui viene inibita la funzione. Tuttavia, i meccanismi soggiacenti a

tale fenomeno sembrano essere differenti a seconda che si tratti di bifosfonati non azotati o aminobifosfonati. I primi vengono metabolizzati, a livello cellulare, in un composto in grado di competere con l'adenosina trifosfato (ATP), responsabile del metabolismo energetico della cellula, presentandosi come analoghi non idrolizzabili (pseudo-pirofosfati). A seguito di ciò l'osteoclasta va incontro ad esaurimento energetico e conseguente apoptosi.

Il gruppo dei bifosfonati azotati è costituito dagli aminobifosfonati, che presentano una maggiore affinità per l'osso e comprendono diverse molecole come l'alendronato, il risedronato, l'ibandronato, il pamidronato e l'acido zoledronico, il più utilizzato in ambito oncologico. Il principale meccanismo d'azione degli aminobifosfonati consiste nell'inibizione dell'enzima farnesil-pirofosfato sintetasi (FPP), facente parte della via metabolica dell'acido mevalonico. Il blocco di tale via fa sì che non vengano sintetizzati alcuni metaboliti (farnesil pirofosfato e geranyl pirofosfato) essenziali per consentire la modificazione post-traduzionale (chiamata prenilazione) delle piccole proteine G (small G proteins), come il proto-oncogene H-Ras ed il regolatore citoscheletrico Rho A. Senza "coda" prenilica, Ras e le proteine analoghe non possono ancorarsi alla membrana cellulare per stimolare le chinasi attivate dai mitogeni (Mitogen-Activated protein Kinases, MAPKs). Tutto ciò interferisce nella trasmissione dei segnali cellulari richiesti per la proliferazione, comportando alterazioni morfologiche che portano alla morte cellulare per apoptosi. A livello osseo questi farmaci vengono assorbiti dagli osteoclasti, inducendo apoptosi degli stessi e determinando una potente inibizione del riassorbimento osseo. A livello delle metastasi scheletriche gli aminobifosfonati sono capaci di determinare un'interruzione del processo riassorbitivo alla base della fragilità e, di conseguenza, una riduzione del rischio fratturativo.

Gli studi di patologia molecolare hanno dimostrato che l'azione sull'osso è reiterata, ciò spiega come mai una singola somministrazione di farmaco abbia effetti duraturi, anche mesi. Sembra, infatti, che in seguito all'attivazione dell'osteoclasta e alla conseguente dissoluzione dell'idrossiapatite, si abbia la liberazione dei bifosfonati precedentemente "seppelliti" nella matrice ossea e legati ai sali di calcio dell'osso. Una volta liberato, il farmaco viene nuovamente a contatto con gli osteoclasti di cui inibisce l'azione.



Le principali indicazioni al trattamento con bifosfonati sono: osteoporosi, osteite deformante (malattia di Paget dell'osso), mieloma multiplo e metastasi ossee. Se nei primi casi possono essere utilizzati i bifosfonati non azotati, in ambito oncologico vengono utilizzati esclusivamente gli aminobifosfonati: il farmaco di scelta è l'acido zoledronico o zoledronato (Zometa®).

Vi è massima evidenza che i bifosfonati siano efficaci nel controllo del dolore, nella prevenzione delle complicanze scheletriche, nel miglioramento della qualità di vita e, probabilmente, nell'incremento della sopravvivenza di pazienti affetti da metastasi ossee^[209].

L'efficacia dei bifosfonati è stata dimostrata in donne con carcinoma della mammella e metastasi ossee: si è assistito ad una riduzione del rischio di sviluppare complicanze scheletriche e ritardo della loro comparsa. Un'ampia metanalisi^[264] ha documentato che, confrontati con il placebo, i bifosfonati riducono il rischio di fratture non vertebrali (OR 0.80; 95% CI 0.64-0.99), di tutte le fratture (OR 0.75; 95% CI 0.61-0.93), di necessità di radioterapia (OR 0.65; 95% CI 0.54-0.79), di interventi di ortopedia (OR 0.59; 95% CI 0.43-0.83), e di ipercalcemia (OR 0.43; 95% CI 0.29-0.63). In nove studi, con inclusione di 2.189 donne con carcinoma della mammella avanzato e metastasi scheletriche evidenziate radiograficamente o con scintigrafia, il trattamento con BP ha indotto un riduzione del 21% (RR 0.79%; 95% CI 0.74-0.86)

del rischio di incorrere in una complicanza scheletrica. In una recente metanalisi della Cochrane^[266] sono stati analizzati 34 RCT (Randomised Controlled Trials). In 9 studi (2806 pazienti affette da carcinoma della mammella e metastasi ossee) l'uso dei Bisofosfonati, rispetto al placebo, ha ridotto il rischio di SRE del 15% (RR 85%; 95%CI 0.77-0.94, $p < 0.001$). Il beneficio era evidente per acido zoledronico (RR 0.59), per pamidronato (RR 0.77) e per ibandronato e.v. (RR 0.80). I BP hanno dimostrato, nel tumore della mammella, anche un effetto sul dolore e sulla qualità di vita. Tuttavia, non devono sostituire la terapia antalgica e non costituiscono la prima scelta nella terapia del dolore da metastasi scheletriche. Sono considerati di prima scelta gli aminobisfosfonati pamidronato, ibandronato e zoledronato, anche se vi sono dati che suggeriscono una superiorità dell'acido zoledronico sugli altri BP^[267]. Una metanalisi del 2008 riassume i risultati degli studi clinici randomizzati, in cui pazienti affetti da tumore prostatico metastatico allo scheletro in una fase di ormono-refrattarietà sono stati trattati con bifosfonati e confrontati con un gruppo di controllo (placebo o in aperto)^[268]. Tale metanalisi ha dimostrato come anche in questa patologia i BP, ed in particolare l'acido zoledronico^[269], siano in grado di ridurre l'incidenza e ritardare la comparsa degli SRE. Nel paziente con malattia ormono-sensibile non esistono al momento studi che abbiano valutato l'efficacia dei bifosfonati di ultima generazione come il pamidronato e l'acido zoledronico. Ancorché vi sia un chiaro razionale, i dati disponibili non consentono di raccomandare fortemente l'uso dei bisfosfonati nel paziente con metastasi ossee da carcinoma prostatico ormono-sensibile. In tal caso, l'uso di questi farmaci deve essere valutato caso per caso. Anche nel tumore della prostata i BP possono essere efficaci nel controllo del dolore osseo e nel migliorare la qualità di vita. L'efficacia dei BP nelle metastasi ossee in pazienti affetti da altre neoplasie solide (polmone, rene) non è stata valutata in studi clinici controllati. L'analisi di sottopopolazioni di pazienti inclusi in studi prospettici, hanno dimostrato come l'acido zoledronico sia in grado di ridurre la frequenza e di ritardare la comparsa degli SRE nei pazienti affetti da metastasi ossee da tumore del polmone e del rene^[270]. La durata ottimale del trattamento non è stata stabilita; il beneficio dello zoledronato e dell'ibandronato riportato negli studi è stato dimostrato per un periodo di trattamento di 2 anni, dopo i quali, in assenza di tossicità correlata, viene consigliato di valutare in base alle caratteristiche del singolo paziente. I dati in letteratura consigliano di iniziare la terapia con BP al momento della diagnosi scintigrafica e radiologica della/e

mestastasi ossea/e anche in assenza di sintomi. Le dosi e le schedule riportate di seguito sono quelle standard consigliate dagli studi clinici e dagli enti regolatori del farmaco^[209].

Aminobifosfonato	Dose e modalità di somministrazione
Zoledronato	4 mg in 15 minuti di infusione ogni 3-4 settimane
Pamidronato	90 mg in 1-2 ore di infusione ogni 4 settimane
Ibandronato	<ul style="list-style-type: none">• 6 mg in infusione di almeno 15 minuti ogni 3-4 settimane• 50 mg al giorno per os; le compresse devono essere assunte dopo digiuno notturno di almeno 6 ore e prima dell'assunzione di cibi e bevande al mattino (almeno 30 minuti)

Tabella 13. Dosi e schedule dei principali aminobifosfonati

Questa classe di farmaci ha un caratteristico profilo di tossicità prevedibile e generalmente gestibile^[271].

Con i farmaci assunti per via orale, i principali effetti avversi sono **gastro-intestinali**: diarrea, nausea e dolori addominali. Tra gli altri, si ricorda la possibilità di infiammazione ed erosione dell'esofago. Per tale motivo l'assunzione deve avvenire dopo digiuno di almeno sei ore e se ne sconsiglia l'uso in pazienti con patologie gastroesofagee. La frequenza di eventi avversi dei BP somministrati per via endovenosa si basa principalmente su dati estrapolati dagli studi di fase III e su dati retrospettivi di ampi database in cui sono stati registrati più frequentemente, quasi esclusivamente dopo la prima somministrazione, casi di **sindrome simil-influenzale** (9%) accompagnata da febbre (7.2%), dolore osseo (9.1%), astenia (4.1%) e rigidità (2.9%). Raramente possono verificarsi **disturbi oculari**: congiuntivite, uveite, sclerite, fotofobia, dolore, anomalie della visione e sclerite; in questi casi si rende necessaria una valutazione oftalmologica ed è prevista anche un'eventuale sospensione del trattamento, soprattutto in presenza di uveite o sclerite.

A questo, si accompagnano casi di **insufficienza renale** registrati nel 2.3% dei pazienti trattati con acido zoledronico o con pamidronato. È noto, infatti, che una terapia prolungata può associarsi ad un incremento della creatininemia. L'insufficienza renale è una temibile complicanza, ma la letteratura dimostra che la nefrotossicità da bifosfonati è prevedibile e dipende dalla dose e dalla velocità di

infusione. È dunque raccomandato il monitoraggio della funzionalità renale (dosaggio della creatinina) durante il trattamento e viene sconsigliato un aumento delle dosi o della velocità di infusione oltre a quanto previsto dalla schedula di trattamento, specie nei pazienti con funzionalità renale compromessa^[209].

L'**ipocalcemia** si può verificare principalmente nei pazienti non adeguatamente supplementari con vitamina D e calcio^[271]. Pertanto, in tutti i pazienti in trattamento con bifosfonati è raccomandata una supplementazione di calcio e vitamina D. È molto probabile che le dosi raccomandate: 500 mg di calcio e 400 UI non siano adeguate e debbano essere raddoppiate (si consigliano dosi giornaliere rispettivamente di 500mg e 1000UI). Per gli stessi motivi sono raccomandabili il monitoraggio della calcemia e l'assunzione di tali sostanze in formulazioni separate, giacché quelle associate (es. cacit), si associano ad una bassa compliance del paziente e ad una maggiore tossicità^[209].

L'**osteonecrosi della mandibola (ONJ)**, anche detta necrosi avascolare dell'osso farmaco indotta, viene definita come un'area di osso esposto nella mascella o nella mandibola che persiste per più di 6 settimane. È stata descritta per la prima volta in pazienti trattati per patologie oncologiche con terapie sistemiche comprendenti i BP nel 2003^[272]. La frequenza di ONJ è stata stimata in varie popolazioni di pazienti oncologici (0.73-2.4% dei pazienti trattati con BP per via endovenosa)^[270]. Le sedi di elezione sono la mandibola (più di frequente) e la mascella^[273]; non si annoverano segnalazioni di altri segmenti ossei coinvolti. Le ragioni di questa peculiare distribuzione topografica non sono note: è possibile che la mandibola e la mascella siano gli unici bersagli perché sono le uniche ossa del corpo umano costantemente esposte agli agenti esterni e a ripetuti microtraumi (masticare, inghiottire, parlare).

Anche i meccanismi biologici che sono alla base del processo patologico di questo fenomeno sono tuttora sconosciuti. Il sospetto è che il trattamento con bifosfonati, avendo tra gli altri un effetto antiangiogenetico, diminuisca l'irrorazione sanguigna dell'osso e, con ciò, faciliti lo sviluppo dell'osteonecrosi in presenza di banali focolai infettivi. Va inoltre segnalata la stretta somiglianza tra questa osteonecrosi e l'antica fosfocrosi della mandibola (mandibola da fosforo) dei lavoratori delle fabbriche di fiammiferi. Secondo un'ipotesi recente, la struttura chimica dei bifosfonati (che comprende atomi di fosforo legati ad altri di carbonio) potrebbe essere la causa della

osteonecrosi con un meccanismo simile all'esposizione professionale dei lavoratori del fosforo; da qui anche il nome di "bi-phossy jaw" (mandibola da BF)^[273].

L'ONJ può restare asintomatica per molte settimane o mesi. Nella maggioranza dei casi è tuttavia causa di dolore severo solitamente causato dalla sovrainfezione dell'osso necrotico. Altri segni e sintomi includono edema e infezione dei tessuti molli, caduta di denti, drenaggio e osso esposto, che possono avvenire spontaneamente o più frequentemente nel sito di una precedente estrazione dentaria.

I precisi fattori di rischio non sono stati chiaramente identificati. Sembrano, tuttavia, correlati allo sviluppo di tale complicanza i seguenti fattori: radioterapia della testa e del collo, malattia periodontale, chirurgia sull'osso macellare, presenza di regioni edentule e di protesi, patologie del cavo orale, infezioni loco-regionali o sistemiche, chemioterapia, terapie concomitanti con corticosteroidi ed istologia tumorale (il mieloma multiplo è più di sovente associato ad ONJ rispetto agli altri tumori solidi).

Sembra, infine, che il rischio sia maggiore nei pazienti trattati con acido zoledronico o pamidronato rispetto a quelli trattati con altri bifosfonati, nei pazienti che assumono il farmaco per via endovenosa rispetto a quelli che lo assumono per via orale, e in quelli sottoposti al trattamento per almeno un anno^[274].

La diagnosi è posta mediante l'evidenza clinica e gli esami ortopantomografici per escludere altre eziologie (cisti o denti inclusi). Segni radiografici caratteristici riguardano la presenza di lesioni osteolitiche consistenti con la perdita ossea. La biopsia è consigliata solo per escludere lesioni metastatiche.

Le complicanze possono essere severe e comprendono la sovrainfezione (spesso da *Actinomyces*), esposizioni estese dell'osso, deiscenza, sequestro dell'osso, osteomielite acuta e fratture patologiche.

Allo stato attuale non esiste un unico approccio terapeutico che possa definirsi risolutivo per il trattamento dell'ONJ. Pertanto, un consulto tra chirurgo maxillofaciale, oncologo e dentista è fortemente consigliato, poiché la stretta combinazione delle cure dentarie ed oncologiche è critica per prevenzione ottimale dell'ONJ e un trattamento adeguato della patologia neoplastica di base. Al momento, in generale si interviene soprattutto con terapie di supporto, volte al controllo del dolore e al contenimento delle infezioni concomitanti e del progredire della malattia, con un approccio il più possibile conservativo. Le difficoltà nel curare l'ONJ rendono

la sua prevenzione un obiettivo primario. Un'adeguata prevenzione odontoiatrica, prima di iniziare la terapia con BP e durante tutto il periodo del trattamento, ha dimostrato di ridurre in maniera significativa la frequenza di questa complicanza^[272].

Nel caso di interventi non invasivi non è necessario interrompere il trattamento con bifosfonati, mentre si consiglia di sospenderlo nel caso di interventi chirurgici fino alla guarigione delle ferite.

Denosumab

Il Pathway RANK/RANKL/OPG svolge un ruolo chiave nell'osteoclastogenesi, partecipando alla regolazione del riassorbimento osseo. In particolare, il ligando RANK (receptor activator of NF kappa B), appartenente alla superfamiglia del TNF, è il mediatore essenziale della formazione, funzione e sopravvivenza dell'osteoclasta. RANKL è espresso sia in una forma di membrana, sulla superficie di cellule stromali/osteoblasti che, sia in una forma solubile che, legandosi al suo recettore RANK (espresso sulle cellule della linea osteoclastica), stimola l'attivazione e la differenziazione degli osteoclasti e ne inibisce l'apoptosi. L'osteoprotegerina (OPG) è invece in grado di legare RANKL e di inibirne la funzione, portando così ad una inibizione del riassorbimento osseo. L'incremento del rapporto RANKL/OPG è alla base dell'incremento del riassorbimento osseo, fenomeno che si verifica nell'osteoporosi indotta da trattamenti antineoplastici, ma che costituisce anche un fenomeno importante nella formazione delle metastasi ossee e nel loro mantenimento^[275]. Inoltre, esistono delle prime evidenze che mostrano come, in alcuni istotipi tumorali nell'uomo, l'espressione di RANK/RANKL sia presente anche sulle cellule tumorali^[276] e sia incrementata, a livello delle metastasi ossee, rispetto alla corrispondente neoplasia primitiva^[277]. Recentemente è stato sintetizzato un anticorpo monoclonale interamente umanizzato, il denosumab, noto anche come AMG 162, che ha la capacità di legarsi a RANKL con alta affinità e specificità, inibendo conseguentemente, l'azione di RANKL. La dose prevista per il trattamento delle metastasi ossee è di 120 mg sottocute ogni 28 giorni. Recentemente sono stati pubblicati tre studi clinici di fase III randomizzati che avevano l'obiettivo di confrontare l'efficacia del denosumab con quella dell'acido zoledronico nel setting metastatico del tumore della mammella, dei tumori solidi (eccetto mammella e prostata) e del tumore della prostata^[278,279,280]. Tutti e tre gli studi hanno evidenziato

la non inferiorità del denosumab e, nella neoplasia mammaria e prostatica, superiore rispetto all'acido zoledronico nel ritardare la comparsa del primo SRE e anche dei successivi SRE. Nello studio di Scagliotti del 2011, che comprendeva gli altri tumori solidi, la sottoanalisi dei pazienti affetti da neoplasia del polmone ha evidenziato come il denosumab, oltre ad essere non inferiore, è anche superiore rispetto all'acido zoledronico nel ritardare il primo e i successivi SRE. L'incidenza dell'osteonecrosi della mandibola non è risultata significativamente differente rispetto a quella riscontrata nei pazienti trattati con acido zoledronico, anche se si è osservato in tutti e tre gli studi un trend di incremento di incidenza nel braccio di trattamento con denosumab^[278,279,280]. Il rischio di ipocalcemia è sostanzialmente analogo; pertanto, è prevista, anche in questo caso, una supplementazione di calcio e vitamina D. Un vantaggio importante è invece rappresentato dalla bassa incidenza di insufficienza renale che, al contrario, rappresenta una delle principali cause di sospensione del trattamento con aminobifosfonati. Esiste, inoltre, sufficiente evidenza scientifica a supporto di un effetto antalgico del denosumab in pazienti con dolore da metastasi ossee. Una recente analisi integrata ha mostrato una superiorità del denosumab, rispetto all'acido zoledronico, nel ritardare la comparsa del dolore osseo moderato/severo^[281]. Anche per questo farmaco i dati in letteratura consigliano di iniziare la somministrazione al momento della diagnosi scintigrafica e radiologica della/e metastasi ossea/e anche in assenza di sintomi. La durata di somministrazione ancora non è chiara, anche se il consiglio è quello di continuare la terapia fino a deterioramento delle condizioni generali per il peggioramento della malattia. Un recente studio di fase III ha dimostrato che la somministrazione precoce di denosumab in pazienti affetti da neoplasia prostatica nella fase di resistenza alla castrazione e in assenza di metastasi ossee è capace di ridurre l'incidenza e ritardare la comparsa delle stesse metastasi ossee, suggerendo un'azione antitumorale della molecola^[282]. L'introduzione, nella pratica clinica, di questa nuova molecola rappresenta un'evoluzione delle precedenti terapie basata sull'uso di un farmaco diretto contro un target molecolare specifico.

Definita ormai l'efficacia del denosumab nella prevenzione degli eventi scheletrici correlati, ora alcuni studi sono volti a valutarne l'impatto sulla sopravvivenza. Risultati sorprendenti derivano da uno studio italiano randomizzato di fase III presentato alla terza European Lung Cancer Conference (ELCC) a Ginevra (Scagliotti et al, 2012)^[283]:

i pazienti colpiti da tumore al polmone con metastasi ossee trattati con denosumab hanno mostrato una sopravvivenza globale maggiore rispetto a quelli trattati con acido zoledronico. Naturalmente, sono comunque necessari ulteriori studi per confermare questi risultati e definire con certezza l'effetto del farmaco sulla sopravvivenza globale.

Prospettive future

Il Denosumab è attualmente il primo e unico farmaco biologico approvato per il trattamento delle metastasi ossee. Tuttavia, è doveroso ricordare alcune nuovi farmaci in via di sperimentazione che agiscono su altri target molecolari^[284], che sembrano possedere importanti e promettenti proprietà antineoplastiche:

- **Odanacatib**: inibitore specifico della catepsina K, una proteasi responsabile della degradazione del collagene di tipo I altamente espressa dalle cellule osteoclastiche. Uno studio randomizzato ha dimostrato che il farmaco è in grado di sopprimere i livelli di NTX urinario in maniera analoga all'acido zoledronico in donne affette da tumore della mammella metastatico, suggerendone potenzialità terapeutiche nella trattamento delle metastasi ossee^[285].
- **Zibotentan**: antagonista del recettore dell'endotelina α , una proteina implicata nella stimolazione della proliferazione neoplastica. L'attività antineoplastica di questa molecola, seppur con alcune controversie in letteratura, sembra essere dimostrata in associazione al docetaxel nel trattamento del tumore prostatico metastatico ormono-refrattario^[286].
- **Saracatanib e dasatanib**: inibitori tirosin-chinasici di Src, una proteina di segnale che favorisce la crescita cellulare. Sembrano avere proprietà antineoplastiche e specifiche per l'osso; se ne valuta l'efficacia soprattutto nel trattamento delle metastasi scheletriche nel tumore prostatico e mammario^[287].
- **Abiraterone**: farmaco orale che inibisce due enzimi surrenalici (la 17-alfa-idrolasi e la C17,20-liasi), responsabili della produzione surrenalica degli androgeni. È stato ampiamente studiato nei pazienti con tumore della prostata metastatico non responsivo all'ormonoterapia e alla chemioterapia a base di docetaxel. Lo studio clinico pubblicato a maggio 2011 su

NEJM^[288] ha dimostrato come questo farmaco sia capace di prolungare la sopravvivenza rispetto al placebo di circa 4 mesi, oltre a far diminuire il valore del PSA di cinque volte (29% vs 6%) e raddoppiare la riduzione dei sintomi legati alla presenza del tumore come il dolore (44% vs 29%), migliorando quindi la qualità di vita dei pazienti trattati.

- **Enzalutamide (MDV 3100):** farmaco di ultima generazione capace di legare il recettore per gli androgeni, di impedirne il trasporto a livello nucleare, con funzione de-regolatrice sul DNA. Tale farmaco ha recentemente dimostrato di incrementare la sopravvivenza e di ritardare la comparsa di eventi scheletrici nel paziente affetto da neoplasia prostatica metastatica in fase di resistenza alla castrazione^[289]
- **Cabozantinib:** farmaco a target molecolare attivo nel tumore della prostata, è un inibitore di c-met e del pathway di VEGF che ha dimostrato di indurre un elevato tasso di risposte obiettive a livello delle metastasi ossee di pazienti affetti da neoplasia prostatica in fase di resistenza alla castrazione^[290].

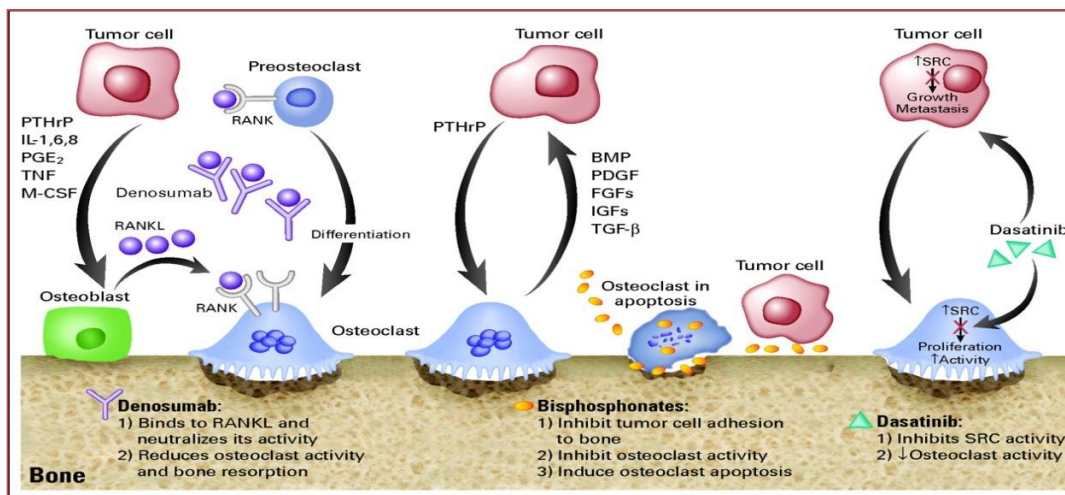


Figura 8. Target molecolari e meccanismo di azione di denosumab, bifosfonati e dasatinib.

Supplementazione con vitamina D e calcio durante la terapia con farmaci inibenti l'attività osteoclastica

L'ipovitaminosi D è frequente nella popolazione generale sana e riguarda non solo le persone anziane. Valutazioni di vitamina D nel paziente oncologico hanno

dimostrato una elevata prevalenza di questa malattia carenziale (con tassi che arrivano anche a più dell'80% di tutti i pazienti oncologici).

Valori di vitamina D circolanti	Significato clinico
≥ 30 ng/mL	Livelli normali di vitamina D
10 – 30 ng/mL	Insufficienza di vitamina D
≤ 10 ng/mL	Deficienza di vitamina D

Tabella 14. Livelli circolanti di vitamina D

L'ipovitaminosi D conduce ad un ridotto assorbimento intestinale di calcio, si associa ad un aumentato turnover osseo e ad una riduzione delle forza muscolare aumentando il rischio di caduta. Inoltre, tale condizione porta anche ad un incremento dei livelli circolanti di paratormone (PTH) e di PTH-related protein, con effetto proliferativo nei confronti delle cellule tumorali. Per tale motivo, un iperparatiroidismo secondario ad un deficit di vitamina D, potrebbe portare ad un peggioramento della prognosi del paziente. Infine, quando ad un paziente con ipovitaminosi D viene somministrato un potente bisfosfonato o il denosumab, vi è un incremento significativo del rischio di ipocalcemia, in taluni casi anche severa e sintomatica^[291,292]. Per tutti questi motivi, durante tali terapie è indispensabile una supplementazione di calcio e vitamina. Le dosi giornaliere consigliate sono le seguenti: 800-1000 UI di vitamina D (25-idrossicolecalciferolo) e 1000-1200 mg di calcio allo scopo di prevenire l'ipovitaminosi D. È anche raccomandato il monitoraggio della calcemia (ionizzata o corretta per albumina) durante il trattamento con bisfosfonati o denosumab al fine di correggere valori ipocalcemici severi.

Trattamento dell'ipercalcemia maligna

L'ipercalcemia maligna è una condizione clinica caratterizzata da un rialzo costante e progressivo dei livelli di calcio nel sangue, che si manifesta in pazienti affetti da tumori maligni. L'ipercalcemia è, di per sé, una condizione che accomuna molte patologie maligne e può comparire in conseguenza di molte situazioni cliniche (ad esempio come manifestazione paraneoplastica o in presenza di metastasi ossee).

L'ipercalcemia, infatti, spesso si manifesta come complicanza di tumori maligni con metastasi alle ossa. Si suppone che le cellule tumorali, oltre ad attaccare e distruggere l'osso liberando, così, elevate quantità di calcio nel sangue, siano in grado

di produrre PTH-rp, che agisce sul rene inducendolo a trattenere il calcio che, in questo modo, tende ad accumularsi a livello ematico in grande quantità. Tutti i tumori solidi con metastasi ossee possono indurre ipercalcemia, anche se i tumori renali e i tumori squamosi del polmone hanno un maggiore rischio di indurre questa complicanza. I sintomi principali variano in funzione dei livelli di calcemia e possono essere a carico di diversi apparati: perdita della capacità di concentrazione, sonnolenza, debolezza muscolare (a volte fino alla paralisi), vari tipi di alterazione della coscienza, anoressia, nausea, vomito, stipsi, dolori allo stomaco e all'addome dovuti ad ulcere e pancreatiti, disidratazione, forte sete inestinguibile ed aumento del volume di urine emesse, ipertensione e rallentamento del ritmo cardiaco. La terapia dell'ipercalcemia deve prima di tutto tener conto della patologia di base, attraverso l'utilizzo di farmaci antitumorali che possono migliorare la stessa ipercalcemia. In secondo luogo, è molto importante sorvegliare le perdite di liquidi che si instaurano, in quanto la disidratazione conseguente potrebbe avere effetti molto gravi: ciò viene di solito ottenuto mediante somministrazione di liquidi per via endovenosa (idratazione). Ma la terapia specifica dell'ipercalcemia si basa sull'uso degli aminobisfosfonati per via endovenosa, capaci di ridurre in tempi brevi i livelli di calcemia mediante un'inibizione veloce e potente dell'attività di riassorbimento osseo e, di conseguenza, del rilascio di calcio in circolo. Il pamidronato e l'acido zoledronico si sono dimostrati i farmaci più attivi^[266]. Generalmente è sufficiente somministrare un'unica dose di farmaco per osservare, nelle ore successive, una normalizzazione della calcemia. Recentemente anche il denosumab ha dimostrato di essere efficace nel trattamento dell'ipercalcemia maligna in corso di metastasi ossee^[293].

TERAPIA CHIRURGICA DELLE METASTASI OSSEE

L'indicazione ad un approccio chirurgico deve tenere in considerazione la prognosi e la qualità di vita residua. Gli obiettivi principali del trattamento delle metastasi scheletriche sono:

- prevenzione e cura delle fratture patologiche delle ossa lunghe
- prevenzione e cura della compressione midollare spinale
- controllo del dolore
- garantire una qualità di vita il più possibile adeguata
- preservare o ripristinare la funzione articolare e la stabilità segmentaria

- controllo locale della lesione metastatica.

Ciascun obiettivo può variare a seconda del singolo paziente e delle sue condizioni generali. In presenza di qualsiasi dubbio diagnostico, ma anche come corretto protocollo, è comunque sempre raccomandabile eseguire una biopsia, anche estemporanea, della lesione ossea. Può essere effettuata anche all'atto dell'intervento chirurgico e, in caso ci sia il dubbio di nuova primitività, occorre fermarsi alla biopsia, attendendo poi l'istologico definitivo per ottimizzare la pianificazione del trattamento corretto. In base alle caratteristiche del paziente, della neoplasia e della lesione metastatica, si possono distinguere differenti classi di pazienti metastatici, con diversa indicazione alla chirurgia ed alla tecnica da utilizzare^[294].

La chirurgia deve essere "curativa" nei pazienti ad ottima prognosi e stato generale o con lesione metastatica isolata. In questi casi la lesione viene trattata, come un tumore primitivo dello scheletro, con exeresi completa. Nei casi in cui non sia possibile un'exeresi radicale, la finalità deve essere la riduzione del rischio di frattura o di instabilità della colonna.

Occorre differenziare, però, tra metastasi alla colonna vertebrale e metastasi dello scheletro degli arti e della pelvi: i principi generali sono sovrapponibili, ma le tipologie di trattamento, ovviamente, differiscono.

Metastasi allo scheletro appendicolare

Risale al 2001 il protocollo proposto da Capanna^[295] sul trattamento delle metastasi dello scheletro periferico da carcinoma. Gli obiettivi sono: offrire al paziente metastatico un trattamento individualizzato adeguato, evitando interventi insufficienti o eccessivamente aggressivi; ottenere il controllo del dolore; prevenire e trattare le fratture patologiche affinché, alla prolungata sopravvivenza di questi pazienti, corrisponda un'adeguata qualità di vita.

Il protocollo proposto prende in considerazione i principali fattori prognostici della malattia metastatica, distinti in biologici e meccanici (che caratterizzano le 4 classi delineate nelle linee guida SIOT 2008 per il trattamento delle metastasi ossee)^[294]. Le caratteristiche biologiche comprendono: aspettativa di vita (tipo di tumore primitivo); estensione della malattia (lesione unica o multipla); condizioni generali del paziente (performance status); intervallo libero di malattia. Le caratteristiche meccaniche sono: presenza o rischio di frattura patologica nelle ossa lunghe principali (sede e dimensioni

della lesione; tipo di lesione: litica o addensante); sensibilità prevista alle terapie non chirurgiche (chemioterapia, radioterapia, ormonoterapia, etc.). Quest'ultima è, in realtà, una caratteristica biologica del tumore, che ha, però, un significato biomeccanico, in quanto indica la possibilità di ristrutturazione del segmento osseo nel tempo e la conseguente stabilità meccanica^[209].

Sulla base dei parametri suddetti, i pazienti con metastasi ossee degli arti e dei cingoli pelvico e scapolare sono assegnati ad una delle seguenti quattro classi:

CLASSE 1	<ul style="list-style-type: none">• Metastasi solitarie• Tumore primitivo a buona prognosi (mammella, prostata, rene, tiroide differenziato)• Intervallo libero da malattia > 3 anni
CLASSE 2	<ul style="list-style-type: none">• Frattura patologica delle ossa lunghe
CLASSE 3	<ul style="list-style-type: none">• Rischio imminente di frattura patologica in ossa principali sotto carico
CLASSE 4	<ul style="list-style-type: none">• Lesioni addensanti• Lesioni litiche o miste in ossa non portanti (perone, coste, sterno, clavicola)• Lesioni osteolitiche delle ossa lunghe non a rischio imminente di frattura• Lesioni dell'ala iliaca, dell'arco pelvico anteriore o della scapola (eccetto classe 1)• Pazienti in cui l'estensione della lesione richiederebbe l'amputazione dell'arto

Tabella 15. I pazienti con metastasi ossee sono inseriti in queste 4 classi. (Linee guida SIOT 2008)

I pazienti delle classi 1,2 e 3 dovrebbero essere inviati in prima istanza al chirurgo ortopedico per il trattamento chirurgico e, in seguito, all'oncologo medico e/o radioterapista per le terapie adiuvanti. I pazienti in classe 4 dovrebbero essere trattati in prima istanza con terapie non chirurgiche ed in caso di fallimento meccanico (frattura patologica o progressione di malattia con lesione a rischio di frattura) o di dolore persistente dopo le terapie, rientrano nelle classi 2 e 3 e vengono trattati chirurgicamente^[239].

Nei pazienti di classe 1, trattandosi di pazienti a buona prognosi, il trattamento chirurgico prevede l'asportazione della lesione metastatica con margini i più ampi possibili e la ricostruzione stabile del segmento operato.

Quanto ai pazienti di classi 2 e 3, le modalità di trattamento sono dipendenti dal segmento osseo interessato. Se la lesione è localizzata a livello meta-epifisario dell'omero o del femore prossimale, dato l'elevato rischio di frattura patologica, il trattamento dovrebbe essere più aggressivo e prevedere la resezione e la ricostruzione con protesi modulari cementate, eventualmente seguite da radioterapia post-operatoria. Il rischio di fallimento meccanico è minore a livello del gomito, del ginocchio e dell'articolazione tibio-tarsica. In questi sedi, se la lesione interessa meno della metà della meta-epifisi, è possibile eseguire l'asportazione intralasionale del tumore (curettage) e il riempimento con cemento acrilico, seguiti da osteosintesi di rinforzo con placca. In caso di lesioni che interessano più della metà della meta-epifisi sono, invece, necessarie la resezione intra-articolare del segmento interessato e la ricostruzione con sistemi protesici modulari cementati dell'omero distale, del femore distale e della tibia prossimale o l'artrodesi della tibio-tarsica. Nelle lesioni diafisarie il trattamento è estremamente variabile e può prevedere interventi di osteosintesi semplice (con chiodo endomidollare e cemento), interventi di osteosintesi rinforzata con chiodo endomidollare e cemento, l'utilizzo di fissatori esterni fino alla resezione della lesione e la ricostruzione con sistemi protesici modulari cementati nei pazienti con lesioni a maggiore aggressività locale e che sono scarsamente radio-sensibili. La scelta dell'uno o dell'altro intervento dipende da diversi fattori: performance status, aspettativa di vita, sede della lesione, dimensioni della lesione e risposta prevista alle terapie non chirurgiche^[239].

Invece i pazienti della classe 4, come detto, devono essere subito inviati a trattamenti non chirurgici e solo in caso di fallimento meccanico (frattura patologica, progressione di malattia con lesione a rischio di frattura) o di dolore persistente non responsivo vengono trattati chirurgicamente.

Metastasi scheletriche del cingolo pelvico

La pelvi rappresenta la localizzazione più frequente di lesioni metastatiche da carcinoma, seconda solamente alla colonna vertebrale. Salvo rare eccezioni, il ruolo della chirurgia è essenzialmente di tipo palliativo ed è limitato alle lesioni dell'area periacetabolare, che possono compromettere la funzione ambulatoria. Non hanno, pertanto, indicazioni chirurgica le lesioni chemio/radio-sensibili che interessano la regione otturatoria o l'ala iliaca. In questi casi chemio e radioterapia sono le strategie

terapeutiche da preferire, anche a fronte delle frequenti complicanze e dell'elevata mortalità postoperatoria che caratterizzano la chirurgia ricostruttiva pelvica. Trovano, invece, indicazione all'intervento ortopedico i pazienti che presentano una lesione pericotiloidea con completa erosione dell'osso sub-condrale e con protrusi acetaboli patologici. L'intervento chirurgico, seppur variabile a seconda della gravità della lesione, consiste in genere in un'artroprotesi d'anca convenzionale, cementata o fissata con anelli di sostegno^[239].

Lesioni metastatiche spinali

Il rachide rappresenta la sede più comune di metastasi scheletriche. I corpi vertebrali vengono raggiunti prevalentemente per via ematogena e la sostituzione neoplastica del tessuto osseo causa un progressivo sovvertimento strutturale che comporta la perdita di stabilità nel segmento interessato e la compressione delle strutture nervose intracanalari.

La radioterapia (con l'ausilio di ortesi) rappresenta la terapia di scelta per pazienti con neoplasie radiosensibili e quadro neurologico stabile o con compressioni midollari prolungate e ridotta aspettativa di vita. La chirurgia dovrebbe, invece, essere utilizzata in pazienti che presentano alterazioni del quadro neurologico per compressione neurale, deformità spinale che provoca dolore ingravescente e/o compressione neurologica, instabilità spinale, deficit neurologico progressivo, in pazienti non responsivi alla radioterapia o recidivi dopo trattamento radiante e, infine, in caso di primitività sconosciuta per la quale serva un prelievo bioptico^[296].

In pratica, i pazienti che non presentano alterazioni neurologiche dovrebbero essere trattati con metodiche conservative (ortesi e radioterapia +/- chemioterapia), mentre l'intervento chirurgico dovrebbe essere considerato quando un paziente con metastasi spinali presenta deficit neurologico per compressione spinale; l'unica eccezione è rappresentata da pazienti con lesione singola a buona prognosi in cui è ragionevole pensare alla chirurgia anche in assenza di deficit neurologici evidenti.

La tecnica chirurgica più adeguata deve essere scelta tenendo conto di molti fattori: le condizioni generali del paziente, l'istotipo del tumore primitivo e la sua responsività alle terapie adiuvanti, la disseminazione della malattia, il quadro neurologico in atto^[297]. Schematicamente, si può dire che un paziente con malattia neoplastica disseminata, condizioni cliniche generali compromesse ed incipiente deficit

neurologico, verrà trattato con un intervento palliativo di decompressione e stabilizzazione, eventualmente seguito da radioterapia; all'opposto, in un paziente in buone condizioni cliniche generali, affetto da neoplasia primitiva a prognosi relativamente buona, che presenta una metastasi vertebrale isolata sintomatica, è ragionevole pensare ad un trattamento analogo a quello di un tumore primitivo. In questo caso l'asportazione completa della lesione necessita in genere di approcci combinati per via anteriore e posteriore; in seguito alla exeresi della neoplasia, si esegue una ricostruzione del difetto osseo e stabilizzazione segmentaria.

Procedure meno invasive, come la vertebroplastica e la cifoplastica, sono da considerare solo in pazienti con dolore intrattabile e non responsivo, o in pazienti con fratture patologiche il cui stato clinico non permette di eseguire interventi chirurgici tradizionali. In particolare, la vertebroplastica percutanea consiste nell'iniezione, in anestesia locale e per via percutanea, di pochi ml di polimetilmetacrilato (cemento biocompatibile) nel corpo vertebrale sotto guida TAC o fluoroscopica; questo cemento, consolidandosi in tempi molto brevi attraverso una reazione chimica in grado di sviluppare calore, determina la scomparsa del dolore e la stabilizzazione della vertebra fratturata. Invece, la cifoplastica percutanea viene eseguita inserendo un catetere a palloncino o un dilatatore meccanico nel corpo vertebrale attraverso una cannula metallica di maggiori dimensioni (generalmente 8G); viene, quindi, dilatato il corpo vertebrale nell'intento di ristabilirne la normale altezza e al termine viene iniettato il cemento per consolidare e stabilizzare la frattura.

Infine, pazienti non candidabili ad intervento chirurgico a causa della scadute condizioni cliniche generali, possono trarre beneficio dall'utilizzo di ortesi spinali (cervicali, dorsali, lombari), che rappresentano un valido coadiuvante sia nel perioperatorio che nel supporto di pazienti candidati a trattamento radio-chemioterapici primari^[209].

Trattamento della compressione spinale

La compressione spinale o meglio definita compressione midollare metastatica (CMM) è una delle più temibili complicanze dei tumori e, se non tempestivamente trattata, è la causa di un inesorabile e drammatico peggioramento della qualità di vita del paziente (Fig. 9).



Figura 9. Crollo vertebrale metastatico di L2 con compressione del canale in paziente affetto da NSCLC

La CMM, è caratterizzata da una sintomatologia dolorosa ingravescente a cui si associano deficit motori e sensoriali ed incontinenza sfinterica. Richiede un approccio sinergico e d'urgenza tra il medico curante ed il "team" di specialisti (oncologo medico, radioterapista oncologo, chirurgo, neuro-radiologo, algologo), al fine di effettuare una diagnosi precoce ed attuare una terapia che possa preservare le funzioni neurologiche del paziente prima che si instauri un danno neurologico irreversibile. La CMM viene definita come "qualsiasi compressione del sacco durale (midollo e/o cauda equina) e del suo contenuto da parte di una massa tumorale extradurale"^[298]. La sede principale di localizzazione è rappresentata dal rachide dorsale (60-80%), seguito dal lombosacrale (15-30%) e quindi da quello cervicale (<10%). Un considerevole gruppo di pazienti (10-38%) presenta, alla diagnosi di CMM, un interessamento di più metameri^[298]. Il dolore ("back pain") è il sintomo che accompagna la CMM nella quasi totalità dei casi e può precedere di settimane o mesi la diagnosi strumentale. L'ipostenia, o riduzione della forza, è il secondo sintomo in ordine di frequenza e fa

seguito alla sintomatologia dolorosa; l'ipostenia prelude alla plegia in un tempo variabile di ore o giorni. Il deficit sensoriale, meno invalidante rispetto al dolore ed al danno motorio, può essere sottostimato al momento della diagnosi, ma è anch'esso molto frequente. I disturbi sfinterici sono spesso associati ai deficit motori e si sviluppano in genere più tardivamente. La diagnosi e la terapia precoci della CMM rappresentano i principali fattori predittivi per la risposta al trattamento. Infatti, i pazienti che alla diagnosi sono in grado di deambulare e non accusano disturbi sfinterici, hanno una più alta probabilità di mantenere il proprio status e una più lunga sopravvivenza dopo terapia^[299]. La chirurgia e la radioterapia, da sole o in associazione, sono entrambe valide e consentono di ottenere pari risultati in termini di sopravvivenza e di miglioramento dello stato funzionale del paziente. Non esistono evidenze in letteratura della superiorità dell'uno o dell'altro approccio terapeutico: la scelta deve essere presa sulla base del singolo paziente e della singola situazione clinica (Fig. 10).

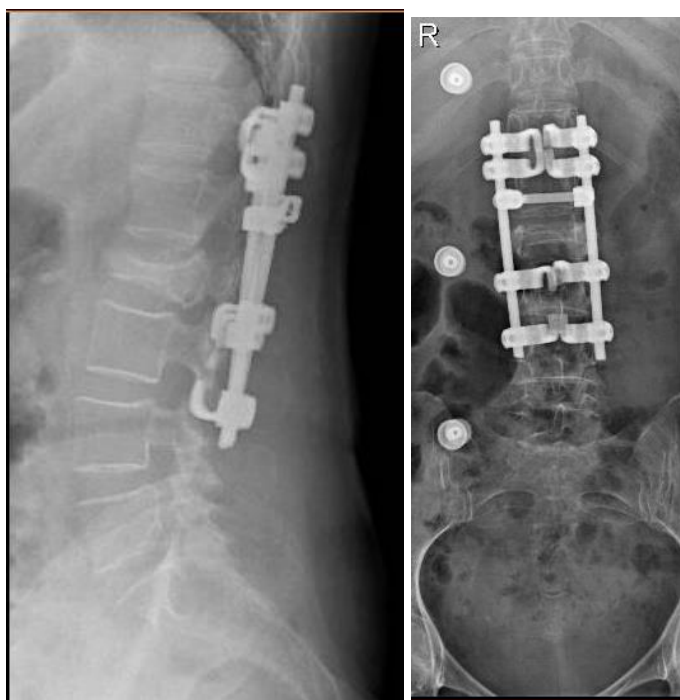


Figura 10. Paziente sottoposto ad intervento chirurgico di decompressione mediante laminectomia di L2, biopsia della lesione, e stabilizzazione L1-L4 con barre longitudinali, uncini laminari e connettore trasversale.

Per quanto riguarda il trattamento radioterapico, i pazienti con compressione midollare metastatica e prognosi favorevole hanno indicazione ad un trattamento radiante con un

ipofrazionamento prolungato del tipo 3-30 Gy . Al contrario, per i pazienti con compressione midollare metastatica e prognosi sfavorevole è indicato un trattamento radiante in dose unica (8 Gy)^[300].

RADIOTERAPIA DELLE METASTASI OSSEE

La radioterapia a fasci esterni rappresenta uno dei cardini del trattamento delle metastasi ossee. È indicata nel controllo del dolore, nella prevenzione delle fratture e nella compressione midollare. L'obiettivo è sostanzialmente palliativo sebbene studi recenti abbiano dimostrato anche un potenziale curativo nel trattamento di tumori oligometastatici^[301].

La radioterapia induce un effetto antalgico nel 75-85% dei casi. Nella maggior parte dei casi favorisce una scomparsa completa del dolore con l'abbandono o la riduzione dell'uso di analgesici e recupero della funzionalità del 30-50%. L'effetto antalgico è dovuto sia all'azione citocida sulle cellule neoplastiche, con riduzione dei fenomeni meccanici e biologici coinvolti nel danno osseo, sia all'induzione dell'apoptosi delle cellule normali radiosensibili, con inibizione dei mediatori chimici e riduzione della stimolazione degli osteoclasti. In alcuni casi, all'inizio del trattamento può comparire un iniziale aumento del dolore, causato dall'edema radio-indotto e dalla conseguente compressione dei tessuti sani vicini. Il tempo di risposta del dolore alla radioterapia è variabile: nel 25% dei casi la risposta avviene entro 2 giorni dall'inizio della radioterapia (risposta precoce), nel 50% entro le 4 settimane dal termine del trattamento, più tardivamente nella restante percentuale di pazienti. La durata mediana della risposta varia da 11 a 29 settimane^[302]. Per il controllo del dolore, non vi è differenza statisticamente significativa fra i trattamenti multifrazionati (1-2 settimane) e quelli in singola frazione^[303].

È possibile, in caso di ricomparsa del dolore, ritrattare lo stesso segmento osseo precedentemente irradiato, con percentuali di risposta globale e completa rispettivamente del 70% e del 30%^[304]. Solitamente, il retreatment risulta maggiormente efficace in pazienti che hanno avuto una risposta completa e più duratura al primo trattamento, rispetto a quelli che hanno avuto una risposta parziale o ai non responders. La percentuale di ritrattamento è significativamente più alta quando la prima radioterapia è stata erogata in seduta unica.

Riguardo all'ulteriore obiettivo della radioterapia, ovvero quello di prevenire le fratture patologiche, una metanalisi raccoglie i dati sull'incidenza di questo tipo di SRE in 2476 pazienti^[305]. L'incidenza di fratture patologiche è risultata più alta nei pazienti sottoposti a radioterapia con frazione singola di 8 Gy (3%) versus quelli sottoposti ad un trattamento multifrazionato, di 20 Gy in 5 frazioni o 30 Gy in 10 frazioni, (1.6%). Tale differenza non è risultata, però, statisticamente significativa e diversi oncologi in Europa e negli Stati Uniti continuano ad usare l'ipofrazionamento.

L'erogazione di alte dosi di radiazioni esercita un'azione tumoricida sulla lesione scheletrica; ciò determina la formazione di tessuto fibroso riparatorio, che può ricalcificare. Questo tessuto neo-cicatrizziale manca della tipica microarchitettura trabecolare responsabile della stabilità e della resistenza alle fratture; si potrebbe, pertanto, pensare che la radioterapia non possa garantire una sicura prevenzione delle fratture patologiche. Tale conclusione teorica viene, tuttavia, smentita dalla pratica clinica: vi sono evidenze che la radioterapia favorisca il processo di ricalcificazione delle lesioni osteolitiche e che la densità ossea, misurata mediante esame TAC, incrementi di oltre il 100% dopo solo 6 mesi dal termine del trattamento radioterapico, sia nelle strategie a singola frazione di 8 Gy che in quelle con frazioni multiple a basse dosi^[306].

La radioterapia viene infine utilizzata nel trattamento della compressione midollare, indicazione condivisa con la chirurgia. Sia la radioterapia che la chirurgia, da sole o in associazione, sono entrambe valide e consentono di ottenere pari risultati in termini di sopravvivenza e di miglioramento dello stato funzionale del paziente. Gli studi condotti con l'una o l'altra modalità terapeutica dimostrano come i pazienti che abbiano conseguito una risposta neurologica alla terapia, muoiano per la progressione sistemica di malattia piuttosto che per le complicanze neurologiche della compressione midollare^[209,307]. La scelta terapeutica deve essere, quindi, individualizzata; ma non è difficile ipotizzare che, grazie alla minore invasività del trattamento radiante, sia proprio quest'ultima l'opzione scelta per la maggior parte dei pazienti. D'altra parte, la chirurgia deve essere preferita in caso di peggioramento dello stato neurologico, instabilità della colonna o recidiva in sede precedentemente irradiata.

Quanto ai frazionamenti ed alle dosi da erogare, nei pazienti a prognosi favorevole e aspettativa di vita superiore a 6 mesi (istologia favorevole, buon performance status, assenza di deficit neurologico e malattia primitiva controllata) è indicato un

ipofrazionamento del tipo 3 Gy per 10 frazioni fino a 30 Gy in due settimane; invece, nei pazienti a prognosi sfavorevole è indicato un trattamento a dose unica (8Gy)^[209].

Radioterapia e bifosfonati

Vi sono evidenze cliniche e sperimentali che suggeriscono l'uso combinato degli aminobifosfonati e della radioterapia a fasci esterni. In questo modo si può ottenere un effetto additivo o superadditivo.

Tale effetto sembra essere dovuto all'azione aspecifica della radioterapia, che determina un danno sulle cellule tumorali e osteoclastiche a livello loco-regionale, a cui si aggiunge l'azione "selettiva" sull'attività osteoclastica espletata dagli aminobifosfonati^[209].

Alcuni studi ne hanno inoltre evidenziato un'azione sinergica oltre che additiva. In particolare, i bifosfonati avrebbero un effetto radiosensibilizzante: l'acido zoledronico rallenterebbe la progressione nel ciclo cellulare attraverso la fase S e determinerebbe un blocco in fase G2-M rendendo così le cellule più sensibili alle radiazioni^[308].

In verità, l'effetto potrebbe anche essere legato all'inibizione degli enzimi coinvolti nel pathway del mevalonato (farnesil-difosfato sintetasi), da cui deriva l'inibizione dell'attività della proteina Ras, la cui iperespressione si associa ad una maggiore radio-resistenza^[309].

Il beneficio clinico della combinazione di radioterapia e bifosfonati è stato valutato in pochi studi, ma tutti con risultati positivi che ne suggeriscono l'uso al fine di migliorare l'outcome dei pazienti. In particolare si registra un miglior controllo del dolore, una minore necessità di reirradiazione, una significativa riduzione dell'uso di analgesici, una adeguata prevenzione delle fratture patologiche e un basso profilo di tossicità.

Sono indubbiamente necessarie ulteriori valutazioni cliniche e sperimentali che possano confermare l'efficacia di tale combinazione, ma i dati in letteratura finora presenti sono molto incoraggianti e offrono affascinanti prospettive per il trattamento dei pazienti con metastasi scheletriche^[209].

TERAPIA RADIOMETABOLICA DELLE METASTASI OSSEE

La maggior parte dei pazienti con metastasi ossee presenta lesioni multiple. In presenza di metastasi ossee diffuse, la radioterapia a fasci esterni deve essere erogata su campi ampi. Ciò incrementa notevolmente il rischio di effetti collaterali sistemici,

in particolare gastroenterici ed ematologici che ne limitano le indicazioni. La radioterapia metabolica si basa sull'utilizzo di radionuclidi somministrati per via orale o parenterale, in grado di localizzarsi specificatamente nel sito delle metastasi e di emettere radiazioni ionizzanti (fotoni e radiazioni beta) in un percorso molto limitato. In pazienti con malattia metastatica estesa, la radioterapia metabolica, data la sua distribuzione sistemica, rappresenta quindi una valida opzione terapeutica.

Il vantaggio della terapia radiometabolica rispetto ad altre terapie locali o sistemiche è il cosiddetto elevato therapeutic ratio. Consiste nella possibilità di avere come bersaglio in maniera rapida, selettiva e contemporanea tutti i siti ossei metastatici coinvolti, con riduzione del dolore e ridotta tossicità. In aggiunta a questa primaria applicazione di effetto palliativo del dolore, studi recenti stanno lavorando sull'ipotesi di un'espansione terapeutica volta alla possibilità di un vero e proprio effetto tumoricida, con riduzione di estensione delle localizzazioni metastatiche ed indicazione quindi al trattamento di stadi precoci di metastatizzazione o di pazienti asintomatici. Lasciando tuttavia questa seconda ipotesi terapeutica alla necessità di validazione scientifica, gli studi al contrario dimostrano pienamente che l'effetto antalgico si ottiene in circa il 60 % dei pazienti trattati e completa remissione del dolore nel 10-25 % dei casi^[310,254].

Gli obiettivi del trattamento comprendono quindi: riduzione o remissione della sintomatologia dolorosa, miglioramento della qualità di vita, riduzione dosaggio degli oppioidi, con diminuita incidenza di effetti collaterali e costi terapeutici e, in futuro, riduzione della proliferazione neoplastica.

I radionuclidi più utilizzati per il trattamento antalgico delle metastasi ossee sono: lo **stronzio cloruro (Sr-89)**, il **samarium-EDTMP (Sm-153)** e, recentemente, il **radio-223**. La radioterapia metabolica con somministrazione di Sr-89 è efficace nel controllo del dolore nei pazienti con multiple metastasi ossee con intensità pari alla radioterapia a fasci esterni e trova la massima indicazione nel carcinoma prostatico ormono-refrattario plurimetastatizzato^[311]. Il Sm-153 può essere utilizzato per il trattamento di metastasi ossee osteoblastiche di diversi tumori. Il vantaggio dell'impiego del Sm-153 rispetto allo Sr-89 è legata alla più breve emivita del primo composto con conseguente minore tossicità, anche se non esistono studi che confrontano l'efficacia dei due radionuclidi^[312]. Infine il radio-223 ha dimostrato, in un recente studio di fase III randomizzato, nel carcinoma prostatico ormono-refrattario pretrattato con

chemioterapia, di incrementare la sopravvivenza dei pazienti e ritardare la comparsa degli SRE, oltre che esplicitare un effetto antalgico importante. Probabilmente, nei prossimi anni, questo radionuclide sostituirà gli altri radionuclidi nel trattamento del paziente affetto da neoplasia prostatica metastatica allo scheletro.

Indicazioni	Attuali	Controllo del dolore Miglioramento della qualità di vita Ridotto impiego di farmaci analgesici
	Possibili	Miglioramento della prognosi (effetto antitumorale) Riduzione dei markers tumorali
Controindicazioni	Assolute	Gravidanza e allattamento GFR < 30 ml/min Aspettativa di vita < 4 settimane Compressione midollare
	Relative	Citopenia pre-trattamento Leucocitosi (WBC>2400) Ridotta riserva midollare

Tabella 16. Indicazioni e controindicazioni al trattamento radio-metabolico

NUOVE TERAPIE LOCOREGIONALI: CEMENTOPLASTICA, TERMOABLAZIONE, CRIOABLAZIONE

La vertebroplastica percutanea o vertebroplastica è una procedura di radiologia interventistica con la quale vengono trattate le fratture vertebrali patologiche, attraverso l'iniezione di un "cemento" biocompatibile nel corpo della vertebra. Viene utilizzata per trattare le fratture vertebrali dovute a tumore primitivo o metastatico, ad osteoporosi o ad angiomi. Non è indicata nelle fratture traumatiche, negli schiacciamenti vertebrali di vecchia data o nelle fratture in cui vi sia il sospetto di infezione (osteomielite). Le principali indicazioni alla vertebroplastica sono: dolore intrattabile e non responsivo da lesione spinale metastatica, o fratture patologiche il cui stato clinico non permette di eseguire interventi chirurgici tradizionali. Consiste nell'iniezione, in anestesia locale, di pochi millilitri di polimetilmetacrilato (PMMA), cemento biocompatibile, attraverso l'introduzione di un ago metallico nel corpo della vertebra sotto guida C o fluoroscopica. Questo cemento, consolidandosi in tempi molto brevi attraverso una reazione chimica in grado di sviluppare calore, determina la scomparsa del dolore e la stabilizzazione della vertebra fratturata^[313]. L'utilizzo della

termoablazione a radiofrequenza (RF) per via percutanea, eventualmente unita alle capacità antalgiche e stabilizzatrici dell'iniezione intrasomatica di polimeri acrilati (cemento plastica), si è dimostrata essere sicura ed efficace nel trattamento delle metastasi ossee non passibili di asportazione chirurgica. La tecnica viene praticata utilizzando un elettrodo percorso da corrente elettrica alternata in grado di generare la denaturazione delle proteine e quindi la necrosi coagulativa della lesione e la trombosi del plesso venoso circostante. Se l'intervento viene condotto in maniera corretta, il sollievo dal dolore è piuttosto rapido e duraturo, con raggiungimento dell'apice del risultato entro la settimana successiva al trattamento. Il trattamento con RF delle metastasi ossee è stato proposto ed attuato solo da pochi anni, ma ha già ottenuto numerose conferme e notevoli consensi sulla efficacia nel controllo del dolore quando la radio e/o la chemioterapia non sono attuabili e/o efficaci e si voglia sostituire o integrare la terapia con oppiacei. Un altro vantaggio di questa tecnica è la possibilità di eseguirla sia su lesioni della colonna che su lesioni a carico di bacino e ossa lunghe^[314]. La crioablazione percutanea è una procedura mininvasiva di radiologia interventistica che ha una finalità palliativa quando utilizzata per trattare le metastasi ossee. Particolari aghi inseriti all'interno delle lesioni, sotto guida strumentale (ecografica, TC, RMN), sono capaci di sviluppare temperature bassissime (-180°C) che determinano un rapido congelamento e morte del tessuto tumorale. Tale procedura permette di determinare una citoriduzione della lesione ossea, ma soprattutto un'importante riduzione della sintomatologia dolorosa. La crioablazione, come le altre procedure mininvasive, viene eseguita in anestesia locale^[315].

ORTESI SPINALI

Le ortesi spinali rappresentano un importante presidio sanitario nel trattamento dei pazienti affetti da lesioni spinali metastatiche, sia nel perioperatorio sia come supporto in pazienti non candidabili ad intervento chirurgico a causa delle condizioni generali scadute o controindicazioni legate all'estensione della malattia. Il tipo di ortesi varia a seconda del livello spinale affetto o instabile, nonché a seconda che sia stato eseguito un gesto chirurgico a quel livello o meno. La scelta dell'ortesi è secondaria a tre principi: tipo di lesione (stabile o instabile), livello della lesione e funzione che deve svolgere l'ortesi (immobilizzazione cinetica, immobilizzazione e sostegno statico, immobilizzazione e sostegno + distrazione). In particolare, le ortesi hanno il compito

di stabilizzare, ridurre il carico e il dolore sul segmento scheletrico interessato e devono essere prescritte nei rischi di collasso vertebrale, frattura, in presenza di dolore o nei casi di instabilità della colonna. Le ortesi possono essere cervicali e dorsali alte o dorsali basse e lombari. Una recente metanalisi sull'uso delle ortesi spinali nei pazienti con compressione spinale metastatica ha evidenziato come non ci sia un livello elevato di evidenza sull'utilità delle stesse nel prevenire il dolore e nel controllare la stabilità della colonna. Sono necessari studi clinici controllati finalizzati a valutare l'utilità delle ortesi in questo specifico setting^[316].

CONCLUSIONI

Le metastasi ossee sono la causa maggiore di morbilità nei pazienti con cancro. Le complicanze principali sono dolore, fratture patologiche, compressione midollare, ipercalcemia e soppressione midollare. L'insieme di questi problemi è responsabile del peggioramento della qualità di vita e della prognosi dei pazienti, nonché dell'alto tasso di ospedalizzazione degli stassi, con tutte le conseguenze socio-economiche che ne possono derivare. Per tale motivo, è utile conoscere la storia naturale di questa sede complessa di metastasi. Si può, infatti, proporre ai pazienti un percorso interdisciplinare complesso, ma altrettanto semplice se si basa sulla collaborazione, il confronto, la preparazione e la disponibilità dei professionisti coinvolti in tutto l'iter diagnostico, terapeutico e assistenziale. La comprensione della storia naturale di questo processo metastatico osseo ha permesso negli ultimi anni il miglioramento dell'efficacia dei mezzi terapeutici nel prevenire le complicanze scheletriche, migliorando qualità di vita e prognosi dei pazienti, contenere la spesa sanitaria, identificare nuovi approcci terapeutici, che ci si augura, in un futuro prossimo, possano aiutare a prevenire la formazione delle metastasi non solo ossee, ed in questo modo alzare ulteriormente le possibilità di guarigione dei pazienti oncologici.

CAPITOLO III

METASTASI OSSEE NEL TUMORE DEL POLMONE NON A PICCOLE CELLULE

METASTASI OSSEE NEL TUMORE DEL POLMONE NON A PICCOLE CELLULE

EPIDEMIOLOGIA

Il tumore del polmone rappresenta la terza principale causa di metastasi ossee, dopo il tumore della mammella e della prostata.

L'incidenza di metastasi scheletriche è del 30-40%, sebbene studi autoptici abbiano evidenziato malattia ossea in almeno la metà dei pazienti deceduti per questa malattia^[317,318].

Inoltre, più del 55% delle metastasi ossee di origine sconosciuta è di pertinenza polmonare^[319]; motivo per cui, secondo Brage, quando la sede primitiva non è nota il polmone deve essere il primo sospetto^[320]. Questo dato ne spiega, almeno in parte, un altro: oltre il 60% dei pazienti affetti da neoplasia polmonare presenta metastasi scheletriche al momento della diagnosi^[321]. Questo fenomeno può essere dovuto a due fattori: in prima analisi, il corredo clinico del tumore polmonare è in genere aspecifico o sfumato e la diagnosi, di conseguenza, è spesso tardiva; in seconda battuta il coinvolgimento osseo è una delle principali cause di dolore e di evidenza clinica di malattia, rappresentando, in una percentuale non trascurabile di casi, la prima lesione riscontrata al momento della diagnosi.

In uno studio retrospettivo condotto su 259 pazienti affetti da NSCLC (Non-Small Cell Lung Cancer), lesioni ossee sono state osservate nel 30% dei casi, dei quali la metà ha sviluppato SRE (Skeletal Related Events) nel corso della malattia^[322].

Le evidenze scientifiche mostrano che anche nel tumore polmonare non a piccole cellule, già di per sé neoplasia a prognosi infausta e tassi di sopravvivenza in fase metastatica inferiore all'anno, le metastasi ossee e le complicanze ad esse correlate abbiano un impatto negativo sulla sopravvivenza e sulla qualità di vita.

QUADRO CLINICO E COMPLICANZE SCHELETRICHE

Le peculiarità osservate in questa neoplasia, a differenza di quanto descritto per gli altri tumori solidi metastatici all'osso, sono:

- **dolorabilità:** il dolore osseo è più frequente nei pazienti con neoplasia polmonare rispetto a quelli affetti da tumori mammari o prostatici

- **ipercalcemia:** elevata frequenza, soprattutto in presenza di istotipo squamoso
- **prognosi infausta:** la mediana di sopravvivenza dalla diagnosi di metastasi ossee è di soli 6-7 mesi.

Le sedi preferenziali di metastasi ossee da tumore polmonare non a piccole cellule sono, in ordine decrescente di frequenza: colonna vertebrale, coste, ossa del bacino e ossa lunghe prossimali (femore ed omero). Meno comune ma del tutto caratteristica è la localizzazione alle ossa della mano e del piede^[323].

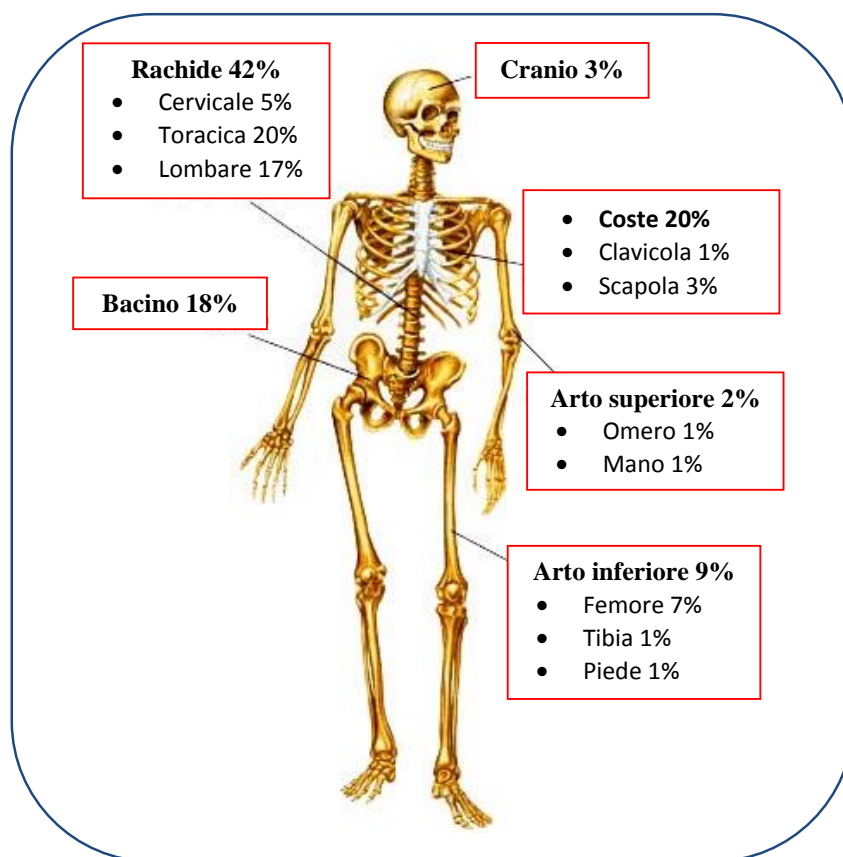


Figura 11. Sedi delle metastasi ossee nei pazienti affetti da NSCLC^[324]

Nella maggioranza dei casi, le lesioni sono multiple e di tipo osteolitico, sebbene possano osservarsi anche lesioni osteoblastiche o di tipo misto. È estremamente difficile pensare di poter trovare un'unica metastasi. Questa evenienza è tuttavia possibile, soprattutto a livello costale, omolateralmente al tumore primitivo.

La metà circa dei pazienti è asintomatica al momento della diagnosi. Il dolore è il sintomo più comune: almeno l'80% dei pazienti ne soffre al momento della diagnosi o, più spesso, nel corso della malattia e di solito rappresenta la prima manifestazione clinica della malattia ossea metastatica. Può essere di intensità variabile, è in genere ingravescente ed esacerbato dal movimento se le metastasi sono localizzate agli arti, mentre peggiora di notte e con il riposo a letto se sono interessate le vertebre. Può associarsi a deficit neurologici motori e sensitivi qualora vi sia compressione midollare e, talora, è invece acuto e improvviso in caso di frattura patologica^[233].

Complicanze scheletriche si riscontrano in oltre la metà dei pazienti. Il 55% va incontro ad almeno 1 SRE, il 20% sviluppa invece 2 o più eventi, con un tempo medio al primo SRE dalla diagnosi di metastasi ossee di 7.4 mesi^[325]. La radioterapia è la più comune, seguita dall'ipercalcemia, le fratture patologiche, la compressione midollare e la chirurgia.

L'ipercalcemia, nel tumore del polmone, presenta un'incidenza nettamente maggiore rispetto a quella registrata per gli altri tumori solidi. Si osserva nel 12-20% dei pazienti affetti da tumore polmonare non a piccole cellule, più frequentemente nell'istotipo squamoso rispetto all'adenocarcinoma^[326,327].

Nella maggioranza dei casi, le lesioni sono multiple e di tipo osteolitico, sebbene possano osservarsi anche lesioni osteoblastiche o di tipo misto. È estremamente difficile pensare di poter trovare un'unica metastasi. Questa evenienza è tuttavia possibile, soprattutto a livello costale, omolateralmente al tumore primitivo.

La metà circa dei pazienti è asintomatica al momento della diagnosi. Il dolore è il sintomo più comune: almeno l'80% dei pazienti ne soffre al momento della diagnosi o, più spesso, nel corso della malattia e di solito rappresenta la prima manifestazione clinica della malattia ossea metastatica. Può essere di intensità variabile, è in genere ingravescente ed esacerbato dal movimento se le metastasi sono localizzate agli arti, mentre peggiora di notte e con il riposo a letto se sono interessate le vertebre. Può associarsi a deficit neurologici motori e sensitivi qualora vi sia compressione midollare e, talora, è invece acuto e improvviso in caso di frattura patologica^[233].

Complicanze scheletriche si riscontrano in oltre la metà dei pazienti. Il 55% va incontro ad almeno 1 SRE, il 20% sviluppa invece 2 o più eventi, con un tempo medio al primo SRE dalla diagnosi di metastasi ossee di 7.4 mesi^[325]. La radioterapia è la più

comune, seguita dall'ipercalcemia, le fratture patologiche, la compressione midollare e la chirurgia.

L'ipercalcemia, nel tumore del polmone, presenta un'incidenza nettamente maggiore rispetto a quella registrata per gli altri tumori solidi. Si osserva nel 12-20% dei pazienti affetti da tumore polmonare non a piccole cellule, più frequentemente nell'istotipo squamoso rispetto all'adenocarcinoma^[326,327].

DIAGNOSI

Attenendosi alle attuali raccomandazioni ESMO, tutti i pazienti affetti da tumore polmonare non a piccole cellule con dolore osseo o caratteristiche cliniche compatibili con metastasi scheletriche dovrebbero essere sottoposti ad una scintigrafia scheletrica^[328].

Un iter diagnostico-stadiativo, volto alla ricerca della malattia scheletrica, sarebbe indicato anche in assenza di sintomatologia. Infatti, vi è ormai evidenza che i pazienti con metastasi ossee asintomatiche ricevono un beneficio maggiore quando trattati precocemente con bifosfonati rispetto a quelli trattati a partire dal momento in cui le metastasi diventano sintomatiche. Ne deriva che pazienti affetti da tumore polmonare dovrebbero essere sottoposti ad uno screening per la valutazione del coinvolgimento osseo metastatico al fine di diagnosticare le lesioni asintomatiche e di intraprendere precocemente il miglior percorso terapeutico.

La tomografia ad emissione di positroni (PET) è l'esame più accurato^[329]; seguono scintigrafia, TC e RMN. Uno studio pubblicato nel 2000 sul New England Journal of Medicine (Remge et al) ha dimostrato che la PET è l'unico esame in grado di identificare lesioni ossee non precedentemente diagnosticate con altri esami strumentali; l'accuratezza diagnostica è del 96%, decisamente superiore a quella della scintigrafia scheletrica (66%). La PET dovrebbe, quindi, essere l'esame di scelta, sebbene scintigrafia, TC e RMN rimangano esami più accessibili.

FATTORI PROGNOSTICI

Le metastasi ossee rappresentano notoriamente un fattore prognostico negativo nei pazienti affetti da tumore polmonare non a piccole cellule^[133]; allo stesso modo, si può affermare che il tumore polmonare non a piccole cellule rappresenta un fattore prognostico negativo nei pazienti affetti da metastasi ossee.

In poche parole, la presenza di metastasi scheletriche riduce ulteriormente la sopravvivenza in pazienti con un tumore che, già di per sé, garantisce basse aspettative di vita: la sopravvivenza media in questo setting di pazienti è di soli 6-7 mesi^[221].

Sebbene non ci siano parametri universalmente riconosciuti, si ritiene che un'attenta valutazione prognostica sia necessaria al fine di destinare i pazienti ad una strategia terapeutica adeguata.

Gli studi condotti a tale scopo sono pochi. La maggior parte dei dati presenti in letteratura fa riferimento ad analisi multivariate su pazienti affetti da lesioni scheletriche indipendentemente dal tumore primitivo. Quest'ultimo, al contrario, è proprio uno dei principali fattori prognostici da considerare, al pari del numero di metastasi scheletriche, della presenza di dolore, delle fratture patologiche e del performance status. Ne deriva che, a parità degli altri fattori, un paziente affetto da tumore polmonare (neoplasia con "poor prognosis") ha una prognosi peggiore di un paziente affetto da carcinoma prostatico (neoplasia con "good prognosis"). Quali siano, invece, i fattori prognostici specifici per il tumore polmonare non a piccole cellule metastatico all'osso è ancora un quesito che non ha univoca risposta. Dalla combinazione dei dati ottenuti da due studi, uno del 2008 (Hideshi Sugiura et al)^[324] e l'altro del 2012 (Bae HM et al)^[330] si possono individuare i fattori prognostici riportati nella tabella di seguito:

Fattori prognostici positivi	Fattori prognostici negativi
Età <60 anni	Età >60 anni
Sesso femminile	Sesso maschile
Adenocarcinoma	Tumore squamocellulare
Metastasi ossea singola	Metastasi ossee multiple
Metastasi ossee in siti non appendicolari	Metastasi ossee appendicolari
Assenza di fratture patologiche	Fratture patologiche
Buon performance status (ECOG 1,2)	Scarso performance status (ECOG >2)
Trattamento con TKi (Erlotinib, Gefitinib)	No trattamento con TKi
Chemioterapia	No chemioterapia

Tabella 17. Fattori prognostici positivi e negativi nei pazienti affetti da tumore polmonare non a piccole cellule con metastasi ossee

È bene infine ricordare l'importanza dei marcatori del riassorbimento osseo, come il C-telopeptide terminale del procollagene tipo 1 (CTX), dosabile nel sangue, e l' N-

teleopeptide terminale del procollagene tipo 1 (NTX), dosabile nelle urine. Sempre maggiori evidenze sembrano conferirvi un ruolo prognostico, oltre che predittivo, di risposta al trattamento con bifosfonati. Elevati livelli di questi marcatori si associano a progressione di malattia, alto rischio di sviluppare complicanze scheletriche ed aumentato rischio di morte; viceversa, livelli bassi sarebbero indicatori di prognosi favorevole o di risposta al trattamento con acido zoledronico^[331]. Attualmente, il dosaggio di questi marcatori non è una prassi routinaria nella gestione dei pazienti affetti da metastasi ossee; potrebbe, tuttavia, svolgere in un futuro prossimo un importante ruolo prognostico, oltre che predittivo positivo, di risposta al trattamento con bifosfonati.

TRATTAMENTO

Il trattamento delle metastasi ossee, nel tumore del polmone così come negli altri tumori solidi, richiede un approccio multidisciplinare, che si pone come obiettivo quello di destinare il paziente ad un percorso terapeutico adeguato, avente come fine il controllo del dolore, la prevenzione degli eventi scheletrici correlati, il miglioramento della qualità di vita e, quando possibile, un incremento della sopravvivenza.

Vi è, tuttavia, da considerare che il carcinoma del polmone è una neoplasia a prognosi severa, pertanto la scelta dell'uno o dell'altro trattamento non può esimersi da una attenta selezione dei pazienti e da una accurata valutazione di quale sia il reale beneficio per gli stessi.

BIFOSFONATI

Il primo studio che ha mostrato l'efficacia degli aminobifosfonati nel trattamento delle metastasi ossee in pazienti affetti da tumore polmonare non a piccole cellule è quello pubblicato da Rosen et al nel 2004^[270]. In questo trial di fase III, in cui la somministrazione di acido zoledronico veniva confrontata a quella di placebo, sono stati arruolati 509 pazienti, di cui 249 con NSCLC. La somministrazione del bifosfonato ha significativamente ridotto l'incidenza di SRE ed ha prolungato il tempo mediano dalla diagnosi di metastasi ossee alla comparsa del primo SRE di circa 4 mesi. Inoltre, secondo Andersen e Gill, alla "multiple event analysis" si evidenzia che, in pazienti con precedente SRE, l'acido zoledronico ha consentito una riduzione del 31%

del rischio di sviluppare altri SRE durante la durata dello studio ($p=0.009$) ed ha ridotto in maniera significativa anche il tasso annuo di morbidità scheletrica (1.96 vs 2.81 per anno vs placebo; $p=0.030$).

Uno studio retrospettivo più recente^[332], che ha arruolato 144 pazienti affetti da NSCLC con elevati livelli di marcatori di turnover osseo (NTX urinario), ha evidenziato come l'utilizzo di acido zoledronico abbia significativamente ridotto sia l'incidenza di complicanze scheletriche (rischio relativo 0.62) che il rischio di morte (HR=0.65, $p=0.025$).

In un'altra analisi retrospettiva della US claims database (Hatoum et al, 2008), pazienti affetti da tumore polmonare non a piccole cellule che hanno ricevuto trattamento con acido zoledronico hanno avuto un rischio ridotto del 30-40% di sviluppare complicanze scheletriche rispetto ai pazienti non trattati.

Sono in atto altri studi randomizzati che si pongono come obiettivo quello di valutare l'utilità dell'acido zoledronico o di altri bifosfonati. Attualmente la letteratura scientifica non offre un ampio bagaglio di dati, ma vi sono evidenze sufficienti sull'utilità dell'utilizzo di questi farmaci nel trattamento delle metastasi ossee nei pazienti con NSCLC. Gli aminobisfosfonati possono offrire un adeguato controllo del dolore e una minore incidenza di complicanze scheletriche. Il loro utilizzo si renderebbe peraltro opportuno nei casi, non così infrequenti, di ipercalcemia maligna.

Tuttavia, rimane saldo il presupposto che la cattiva prognosi di questa malattia possa rendere non necessario il loro impiego in tutti i pazienti.

DENOSUMAB

Se poco numerosi sono gli studi effettuati sugli aminobifosfonati, ancor di meno sono quelli che hanno testato la somministrazione di denosumab nei pazienti con lesioni ossee da NSCLC.

Tuttavia, lo studio di Fizazi et al del 2009, che ne ha promosso per primo l'utilizzo in tumori solidi non mammari, ha mostrato una sua efficacia anche per i pazienti affetti da tumore polmonare^[333].

È del 2011, e tutto italiano, lo studio randomizzato di fase III coordinato da Giorgio Scagliotti che ha arruolato 811 pazienti colpiti da tumore al polmone con metastasi ossee che ha confrontato il denosumab con l'acido zoledronico^[283]: 702 pazienti avevano un tumore del polmone non a piccole cellule (NSCLC) e 109 un tumore del

polmone a piccole cellule (SCLC). La maggior parte dei pazienti (89%) in ciascun braccio di trattamento aveva già fatto una chemioterapia di prima linea, l'85% di quelli del gruppo denosumab e l'80% di quelli del gruppo acido zoledronico avevano un Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) performance status pari a 0 o 1. La sopravvivenza globale è stata superiore nei pazienti trattati con denosumab rispetto ai pazienti trattati con acido zoledronico: 8.9 mesi contro 7.7 mesi ($p = 0.01$). Inoltre, l'anticorpo è risultato superiore al bifosfonato in tutti i sottotipi di cancro. Dei 702 pazienti con NSCLC, la sopravvivenza globale è stata di 9.5 mesi nel gruppo denosumab contro 8.1 mesi nel gruppo acido zoledronico ($P = 0,01$); in quelli con carcinoma a cellule squamose, di 8.6 mesi nel gruppo denosumab contro 6.4 mesi nel gruppo acido zoledronico ($P = 0.035$), mentre in quelli con adenocarcinoma rispettivamente 9.6 mesi contro 8.2 mesi ($P = 0.075$).

I 109 pazienti con SCLC sono quelli che hanno ottenuto il minimo beneficio dal trattamento con entrambi i farmaci, tanto che la sopravvivenza globale è stata di 7.6 mesi con denosumab e 5,1 mesi con acido zoledronico ($P = 0.36$). L'aver effettuato già una chemioterapia di prima linea e l'ECOG performance status non hanno mostrato di influire sui risultati di sopravvivenza globale nei diversi gruppi.

L'incidenza degli eventi avversi è risultata simile per i due farmaci: 96.8% nel gruppo denosumab contro 95.4% nel gruppo acido zoledronico; tuttavia, la frequenza degli eventi avversi gravi è stata inferiore nei pazienti trattati con l'anticorpo monoclonale rispetto a quelli trattati con il bifosfonato: rispettivamente 66.0% contro 72.9%.

L'incidenza di osteonecrosi della mandibola è stata identica nei due gruppi, in ciascuno dei quali 3 pazienti hanno sviluppato questo effetto avverso, ma l'ipocalcemia è risultata più frequente nei pazienti trattati con denosumab (8,6 contro 3,8%).

L'endpoint effettivo di questo studio era il tempo di comparsa del primo SRE. L'analisi della sopravvivenza globale non era stata pianificata ma è stata effettuata perché nel corso dello studio i ricercatori hanno visto emergere un effetto significativo su questo outcome da parte di denosumab.

Naturalmente, sono ora necessari ulteriori studi per confermare questi risultati e definire con certezza l'effetto del farmaco sulla sopravvivenza globale. Intanto, le conclusioni di questo studio sembrano essere incoraggianti.

RADIOTERAPIA

Non esistono studi in cui sia stato indagato il ruolo della radioterapia nel trattamento delle metastasi ossee secondarie esclusivamente a neoplasie polmonari. Tuttavia, la quasi totalità degli studi presi in considerazione analizzano il trattamento delle metastasi scheletriche da tumori solidi, in cui sono ben rappresentati quelli del polmone. Valgono, pertanto, le considerazioni fatte in precedenza sull'utilizzo della radioterapia nel trattamento delle metastasi da tumori solidi.

Di fatto, la radioterapia è il rimedio più comune per il controllo del dolore (eccezion fatta per la terapia analgesica medica, prevalentemente oppiacei) e trova indicazione anche nella prevenzione delle fratture e nel trattamento della compressione midollare.

CHIRURGIA

Anche in questo caso non vi sono studi che abbiano analizzato il ruolo della chirurgia nei soli pazienti affetti da tumore polmonare con metastasi ossee. Gli obiettivi e le indicazioni sono gli stessi registrati per le altre neoplasie solide, ma è intuitivo che nel caso dei tumori polmonari metastatici all'osso la chirurgia abbia un ruolo più limitato. Può essere necessaria in caso di dolore incoercibile, fratture e compressione midollare complicata da interessamento neurologico, ma la scelta dell'intervento deve essere sempre ponderata valutandone rischi e benefici in relazione alla prognosi dei pazienti.



Figura 12. Trattamento chirurgico delle metastasi ossee allo scheletro appendicolare nei pazienti affetti da NSCLC

CAPITOLO IV

LO STUDIO

LO STUDIO

*Studio retrospettivo multicentrico sulla storia naturale delle metastasi ossee
in pazienti affetti da tumore del polmone non a piccole cellule.*

BACKGROUND

I recenti progressi scientifici nell'ambito della diagnosi e trattamento hanno consentito un incremento della sopravvivenza dei pazienti affetti da Non-Small Cell Lung Cancer (NSCLC) in stadio avanzato. Per tale ragione, la diagnosi di metastasi ossee rappresenta un problema clinico di crescente rilevanza.

Le neoplasie del polmone rappresentano la terza principale causa di metastasi ossee cancro-correlate, precedute dai tumori della mammella e della prostata. L'incidenza di lesioni scheletriche nei pazienti affetti è stimata intorno al 30-40%. Complessivamente i NSCLC rappresentano circa il 80-90% dei casi, i tumori a piccole cellule il restante 10-20%.

L'obiettivo del nostro studio è quello di valutare la storia naturale della malattia ossea nei pazienti affetti da tumore polmonare non a piccole cellule, al fine di analizzare l'impatto del coinvolgimento metastatico dell'osso ed esaminare il ruolo di alcuni parametri clinico-patologici predittivi di outcome scheletrico in questa neoplasia maligna a prognosi severa.

Studi analoghi sono stati effettuati soprattutto per tumori solidi diversi da quello polmonare, quali quello mammario, prostatico, renale e del colon; al contrario i dati presenti in letteratura per il NSCLC sono purtroppo scarsi e di non univoca interpretazione.

È noto che la presenza di lesioni ossee sia un fattore prognostico negativo in questo setting di pazienti, così come l'istologia NSCLC sia da considerare a sua volta un fattore prognostico negativo in presenza di metastasi scheletriche: complessivamente la sopravvivenza media è di soli 6-7 mesi.

Lo studio vuole fornire una valutazione complessiva delle caratteristiche cliniche di questa categoria di pazienti e dell'approccio terapeutico, considerando incidenza e tipo di complicanze scheletriche (SRE), nonché i trattamenti effettuati, allo scopo di

chiarire quanto questi ed altri eventuali parametri possano influire sulla qualità di vita e sulla sopravvivenza dei pazienti.

PAZIENTI E METODI

Per questo studio osservazionale sono stati coinvolti 18 centri in Italia:

- Policlinico Universitario Campus Bio-Medico, Roma
- AO San Camillo Forlanini, Roma
- AO Le Molinette, Torino
- IRCC Candiolo, Torino
- AO Civile di Legnano, Legnano
- AOUP Paolo Giaccone, Palermo
- AO San Vincenzo, Taormina
- AO Policlinico Umberto I, Roma
- AO San Giovanni di Dio, Frattamaggiore
- AO Belcolle, Viterbo
- AO S.S. Annunziata di Sora, Frosinone
- AO Fatebenefratelli, Milano
- IRST, Meldola
- IRCCS, Bari
- AO Universitaria di Modena, Modena
- AOOR Papardo-Piemonte, Messina
- AO Santa Chiara, Pisa
- AO Treviglio-Caravaggio, Treviglio.

Sono stati arruolati retrospettivamente 661 pazienti.

I criteri di inclusione prevedevano che i pazienti, di età maggiore di 18 anni e deceduti per cause secondarie alla neoplasia polmonare, fossero affetti da tumore polmonare non a piccole cellule istologicamente confermato; prevedevano, inoltre, che avessero sviluppato, al momento della diagnosi o durante la storia naturale di malattia, metastasi ossee confermate secondo criteri radiologici o istologici.

Sono stati esclusi dallo studio pazienti affetti da altra neoplasia, da neoplasia polmonare non confermata istologicamente o da SCLC e pazienti con lesioni ossee non confermate con criteri istologici o radiologici.

Sono stati analizzati i seguenti parametri:

- età alla diagnosi di tumore polmonare
- stadio e istotipo prevalente (adenocarcinoma o squamocellulare) al momento della diagnosi del tumore primitivo
- data e tempo di comparsa di metastasi viscerali ed ossee dalla diagnosi di tumore polmonare non a piccole cellule
- performance status secondo ECOG alla diagnosi di tumore polmonare ed alla diagnosi di metastasi ossee
- dolore alla diagnosi di metastasi scheletriche e massimo dolore avvertito nel corso della patologia (VAS 0-10)
- chirurgia sul tumore polmonare
- trattamento di I linea per la malattia metastatica: nessuna, chemioterapia o terapia con inibitori delle tirosin-chinasi (TKi, Erlotinib o Gefitinib)
- stato mutazionale di EGFR: non effettuato, wild type (WT) o mutato
- terapia biologica dopo la comparsa di metastasi ossee: nessuna o bevacizumab
- terapia a base di platino dopo la comparsa di metastasi ossee
- numero di metastasi ossee: singole o multiple
- sedi scheletriche interessate: rachide, bacino, ossa lunghe, altri segmenti ossei
- tipologia prevalente di lesione scheletrica: osteolitica, osteoblastica o mista
- numero e tipo di SRE: radioterapia, frattura patologica, chirurgia ortopedica, ipercalcemia e compressione midollare;
- tempo al I, II e III SRE dalla diagnosi di metastasi ossee
- sopravvivenza in mesi dalla diagnosi di malattia metastatica, dalla diagnosi di metastasi ossee e dal I SRE
- terapia con bifosfonati (acido zoledronico o altro)
- tempo dalla diagnosi di metastasi ossee all'inizio del trattamento e durata della terapia

- incidenza di osteonecrosi della mandibola.

Sono stati infine calcolati i tassi di sopravvivenza in relazione a ciascun parametro considerato.

RISULTATI

La mediana dell'età alla diagnosi di tumore polmonare non a piccole cellule era di 64 anni, con un range compreso tra 22 e 88 anni. L'adenocarcinoma rappresentava l'istotipo più comune (69.3%). Alla diagnosi, solo 20 pazienti erano in stadio I (3.1%), 24 pazienti (3.7%) era in stadio II, 48 (7.3%) in stadio IIIa, 45 (6.9%) in stadio IIIb ed il 79% (517 pazienti) in stadio IV. L'85% dei pazienti alla diagnosi aveva un ECOG performance status di 0-1: 251 pazienti (39.7%) ECOG PS 0 e 287 (45.3%) ECOG PS 1. 76 pazienti (12%) avevano un ECOG PS pari a 2 e 19 (3%) pari a 3. Lo stato dell'EGFR era sconosciuto nel 70.4% dei casi; nel restante 29.4%, in cui l'analisi dell'EGFR era nota, il 74.9% era wild type e il 25.1% mutato. Il 18.6% dei pazienti è andato incontro a resezione chirurgica del primitivo. La maggior parte dei pazienti ha ricevuto un trattamento di prima linea (91.7%): l'utilizzo di un regime chemioterapico è stato preferito nel 94.3% dei pazienti (nel 59.4% dei casi è stato scelto uno schema terapeutico a base di platino). Nel 30.6% dei pazienti è stato somministrato un inibitore delle tirosin chinasi (TKIs): gefitinib nel 22.1% dei casi ed erlotinib nel 77.9%.

Nel campione analizzato, il 16.2% dei pazienti presentava metastasi viscerali. Il 57.5% dei pazienti presentava evidenza di metastasi ossee alla diagnosi. Nei rimanenti casi, la mediana del tempo all'insorgenza delle metastasi ossee era di 9 mesi. L'ECOG performance status nei pazienti con metastasi ossee era 0 in 150 pazienti (23.1% dei casi); 339 pazienti (52.2%) aveva un ECOG PS di 1, 134 (20.6%) ECOG PS 2 e 27 (4.2%) ECOG PS di 3. Nel 78.3% dei casi le metastasi erano multiple e il 74.3% di queste era osteolitica; nel 14.3% erano miste e nell'11.4% osteoblasti che. Lo scheletro assiale era interessato nel 25.1% dei casi, le ossa pelviche nel 48.1% e gli arti nel 32.9%. Altri siti erano interessati nel 34.5% dei casi. Il 78% dei pazienti ha riportato sintomatologia algica correlata alle metastasi ossee. La mediana del valore alla Verbal Numerical Rating Scale (VNRS) per il dolore era 4; un valore ≥ 4 è stato riportato nel 44.3% dei casi. Tutti hanno, comunque, sofferto di dolore osseo nel corso della patologia con un valore mediano di dolore massimo registrato pari a 7 (il 79.2% dei pazienti hanno avuto un valore alla VNRS ≥ 4).

Gli SRE hanno caratterizzato la storia clinica del 57.7% dei pazienti: un singolo SRE nel 42.5%, due SRE nell'11.9%, solo il 3% ha avuto almeno 3 SRE. Il più comune primo, secondo e terzo SRE era rappresentato dalla necessità di effettuare radioterapia (rispettivamente 71.4%, 79.2% e 61.9%). A seguire, le fratture patologiche: 16.3%, 9.4% e 19% dei primi, secondi e terzi SRE. La mediana del tempo al primo SRE era 6 mesi. La mediana della sopravvivenza dalla diagnosi di metastasi ossee era 9.5 mesi e dal primo SRE era 7 mesi.

Tipo SRE	I SRE	II SRE	III SRE
Frattura patologica	16.3%	9.4%	19%
Compressione midollare	6%	2.1%	9.5%
Radioterapia	71.4%	79.2%	61.9%
Ipercalcemia	4.1%	4.2%	9.5%
Chirurgia	3.3%	5.2%	14.3%

Tabella 18. Frequenza SRE

Il 59.6% dei pazienti ha ricevuto bifosfonati. L'acido zoledronico è stato il più utilizzato (56.2%) e nel 33.4% dei casi la somministrazione è stata antecedente al primo SRE. Il 18.2% dei pazienti non ha avuto SRE dopo la somministrazione di acido zoledronico. Solo nell'1.4% dei casi (9 pazienti su 661) è stata riportata osteonecrosi della mandibola.

L'analisi univariata dei dati ha mostrato che 7 parametri, fra quelli esaminati, erano correlati al tempo alla comparsa di metastasi ossee; 2 di questi si sono dimostrati ancora significativi nell'analisi multivariata (Tabella 19 e 20). Inoltre, è stata fatta un'analisi univariata per ciascuno dei 14 parametri che sembravano essere correlati all'overall survival dalla diagnosi di metastasi ossee. Nell'analisi multivariata di questi dati, 3 hanno mantenuto la loro significatività (Tabella 21 e 22).

PARAMETRI	MEDIANA (mesi)	UNIVARIATA		
		P-value	95% CI	
Età	>64	5	0.046	3.021-6.979
	<64	7		5.503-8.497
ECOG PS alla diagnosi	0-1	7	0.012	5.928-8.072
	>2	2		0.000-4.191

Stadio alla diagnosi	I	16	<0.001	9.426-22.574
	II	19		2.197-35.803
	IIIA	12		9.739-14.261
	IIIB	7		4.863-9.137
	IV	4		3.363-4.637
Resezione chirurgica	Si	11	0.004	6.051-15.949
	No	6		4.788-7.212
Trattamento di prima linea	CT	6	0.087	5.142-6.858
	TKI	12		4.160-19.840
Metastasi alle ossa pelviche	Si	4.2	0.023	2.495-5.905
	No	8		5.835-10.165
Metastasi agli arti	Si	5	0.019	2.326-7.674
	No	7		5.447-8.553

Tabella 19. Parametri correlati al tempo trascorso dalla prima metastasi ossea: analisi univariata.

PARAMETRI		MEDIANA (mesi)	HR	MULTIVARIATA	
				<i>P-value</i>	95% CI
Stadio alla diagnosi	I	16	1.370	<0.001	1.234-1.521
	II	19			
	IIIA	12			
	IIIB	7			
	IV	4			
Resezione chirurgica	Si	11	0.727	0.053	0.527-1.004
	No	6			

Tabella 20. Parametri correlati al tempo trascorso dalla prima metastasi ossea: analisi multivariata.

PARAMETRI		MEDIANA	UNIVARIATA	
		(mesi)	P-value	95% CI
Età	>64	7	0.008	6.253-7.747
	<64	8		7.161-8.839
ECOG PS alla diagnosi	0-1	8	0.000	7.457-8.543
	>2	3.5		3.080-3.920
Istologia	Adenocarcinoma	8	<0.001	7.099-8.901
	Altri	6		5.312-6.688
Stadio alla diagnosi	I	14	0.004	9.639-18.631
	II	6		2.412-9.588
	IIIA	9		7.075-10.925
	IIIB	9		5.720-12.280
	IV	7		6.437-7.563
Trattamento di prima linea	Si	8	<0.001	7.463-8.537
	No	3		2.324-3.676
Chemioterapia a base di platino	Si	8	<0.001	7.081-8.919
	No	5		4.089-5.911
TKI in prima linea	Si	12	<0.001	10.466-
	No	6		13.534 5.395-6.605
ECOG PS alla diagnosi di metastasi ossee	0-1	8	<0.001	7.510-8.490
	>2	4		3.104-4.896
Numero di SRE	0	6	<0.001	5.403-6.597
	1	8		7.117-8.883
	2	10		7.330-12.670
	3	12.6		7.268-17.932
Frattura ossea come SRE	Si	7	0.040	5.026-8.974
	No	8		6.744-9.256
Compressione midollare come SRE	Si	7	0.008	4.740-9.260
	No	9		7.864-10.136
Somministrazione di Bifosfonato	Si	9	<0.001	8.046-9.954
	No	5		4.244-5.756
Somministrazione di Acido Zoledronico	Si	9	<0.001	8.120-9.880
	No	5		4.202-5.798
Somministrazione di Acido Zoledronico prima del primo SRE	Si	10	<0.001	8.594-11.406
	No	7		6.358-7.642

Tabella 21. Parametri correlati all'overall survival dalla diagnosi di metastasi ossee: analisi univariata

PARAMETRI		MEDIANA (mesi)	HR	MULTIVARIATA P-value 95% CI	
Istologia	Adenocarcinoma	8	1.296	0.049	1.001-1.677
	Altri	6			
Stadio alla diagnosi	I	14	1.174	0.010	1.039-1.327
	II	6			
	IIIA	9			
	IIIB	9			
	IV	7			
Chemioterapia a base di platino	Si	8	0.663	0.002	0.511-0.861
	No	5			

Tabella 21. Parametri correlati all'overall survival dalla diagnosi di metastasi ossee: analisi multivariata

OUTCOMES

La sopravvivenza mediana dei pazienti dalla diagnosi di malattia metastatica è stata di 8 mesi. La sopravvivenza mediana dalla diagnosi di metastasi ossee, 6 mesi.

La sopravvivenza mediana dei pazienti che non hanno avuto eventi scheletrici correlati è stata di 12 mesi, quelli che hanno invece sviluppato almeno un SRE hanno avuto una sopravvivenza mediana di 6 mesi. La sopravvivenza mediana dal I SRE è stata di 7 mesi per tutti pazienti con almeno una complicanza scheletrica.

Il tempo mediano al primo SRE dalla diagnosi di metastasi ossee è di 14 mesi nei pazienti trattati con bifosfonati, 7 mesi nei pazienti non trattati.

La sopravvivenza mediana dalla diagnosi di metastasi ossee nei pazienti trattati con bifosfonati è stata di 9 mesi, 5 mesi quella registrata nei pazienti non trattati con bifosfonati.

DISCUSSIONE

I dati inerenti l'epidemiologia del tumore polmonare non a piccole cellule sono coerenti con quelli trovati in letteratura: incidenza maggiore in età avanzata, sopravvivenza inferiore all'anno in fase metastatica, adenocarcinoma quale istotipo prevalente e prognosticamente favorevole rispetto allo squamoso.

Anche il riscontro di una sopravvivenza maggiore nei pazienti trattati con TKi (Erlotinib o Gefitinib) o bevacizumab in fase metastatica, rispetto a quelli trattati con

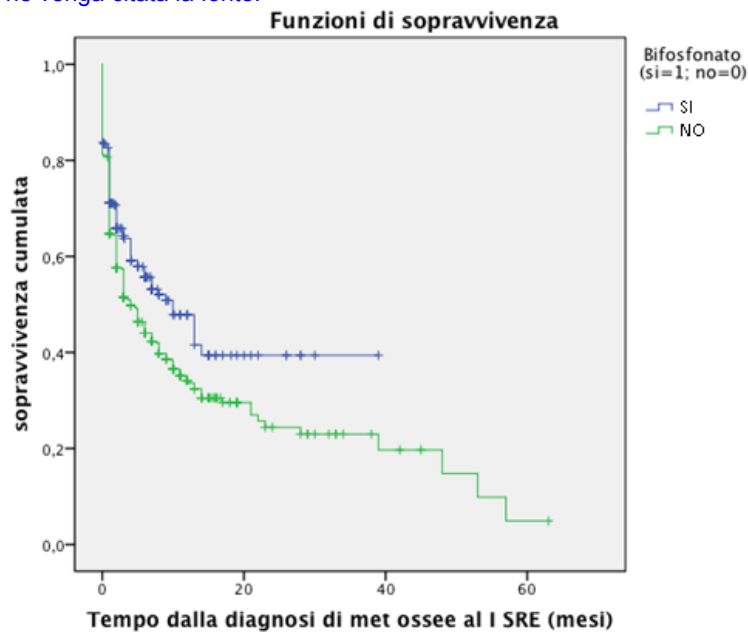
altre terapie sistemiche (chemioterapia tradizionale a base di derivati del platino), ne conferma e ne avvalora il loro utilizzo in questo setting di pazienti.

I dati clinici evidenziano come il dolore osseo sia il sintomo più frequente, interessando quasi tutti i pazienti alla diagnosi di metastasi ossee e tutti nel corso della patologia. In media il dolore massimo riscontrato nella storia naturale della patologia è un dolore di tipo moderato-severo.

Valutando il dolore osseo e il performance status dei pazienti (peggiore dall'insorgenza di metastasi ossee in circa il 17% dei pazienti) quali parametri di misurazione della qualità di vita, si ricava che le metastasi scheletriche abbiano peggiorato la qualità di vita dei pazienti. Le metastasi sono più frequentemente multiple ed osteolitiche e possono interessare qualsiasi segmento dello scheletro, prevalentemente il rachide e meno frequentemente ossa lunghe e ossa del bacino.

Complicanze scheletriche si verificano in più della metà dei casi. La radioterapia è l'evento scheletrico correlato più frequente essendo essa uno dei principali strumenti a scopo antalgico, sintomo predominante in questi pazienti. Meno comuni sono le fratture patologiche, la compressione midollare, la chirurgia ortopedica e l'ipercalcemia. Quest'ultima, secondo altri studi, dovrebbe riscontrarsi nel 12-20% dei pazienti affetti da tumore polmonare. Nel nostro caso solo un paziente ha riportato tale complicanza. Probabilmente perché la letteratura riporta un'incidenza di ipercalcemia in tutti i pazienti con tumore polmonare; al contrario, nel nostro studio sono stati arruolati solo pazienti affetti da NSCLC ma che avessero anche metastasi ossee, si tratta, pertanto, di pazienti che vengono, per la maggior parte, trattati con bifosfonati, farmaci di scelta per l'ipercalcemia maligna.

I bifosfonati hanno spostato in avanti di 7 mesi la comparsa del primo SRE dalla diagnosi di metastasi ossee rispetto ai pazienti non trattati (14 vs 7 mesi).



Quanto ai tassi di sopravvivenza i bifosfonati sembrano correlare con un aumento della sopravvivenza (9 vs 5 mesi). Tuttavia, questo dato può essere il risultato di un bias di selezione, dal momento che i bifosfonati vengono somministrati a pazienti con buon performance status.

Al contrario, i pazienti che non hanno sviluppato SRE nel corso della patologia hanno vissuto meno di quelli che invece hanno avuto almeno una complicanza scheletrica. Questo dato, apparentemente paradossale, potrebbe trovare spiegazione nella cattiva prognosi della patologia di base. In altri termini, il rischio di sviluppare una complicanza scheletrica nel corso della patologia sarebbe direttamente proporzionale alla sopravvivenza: i pazienti che vivono più a lungo hanno un rischio maggiore, quelli che vivono meno hanno rischio minore di sviluppare SRE. Secondo tale ipotesi, i pazienti che hanno sviluppato complicanze scheletriche, le hanno sviluppate perché sono vissuti più a lungo degli altri.

CONCLUSIONI

La nostra survey sulla storia naturale delle metastasi ossee nel NSCLC è la più ampia mai condotta.

I risultati sottolineano quanto, effettivamente, le metastasi ossee abbiano un impatto negativo sulla qualità di vita e sui parametri di sopravvivenza nei pazienti affetti da NSCLC.

I dati sono incoraggianti circa l'utilizzo dei bifosfonati, che potrebbero rappresentare una chance terapeutica per ritardare la comparsa degli SRE e migliorare la qualità di vita.

I dati più interessanti, tuttavia, sono stati quelli ottenuti dalle analisi statistiche dei dati: il nostro studio, infatti, ha avuto il merito di identificare per la prima volta parametri che correlano con il tempo allo sviluppo delle prime metastasi ossee e con la sopravvivenza dalla diagnosi di queste nella popolazione selezionata.

BIBLIOGRAFIA

1. Witschi, A short history of lung cancer. *Toxicological Science* 2001; 64:4-6
2. Adler I, Primary malignant growths of the lungs and bronchi. New York: Longmans, Green, and Company; 1912
3. Doll R, Hill AB, Smoking and carcinoma of the lung. *BMJ* 1950; 2:739-748
4. Johnston F, Hippocrates never heard of it: the anatomy of a modern epidemic. *Am Surg* 1985; 51:1-7
5. Spiro SG, Silvestri GA, One hundred years of lung cancer. *Am J Respir Crit Care Med.* 2005; 172(5):523-529
6. Ahmedin Jemal, DVM et al. Global Cancer Statistics. *CA Cancer J Clin* 2011; 9:61-69
7. American Cancer Society. Cancer facts & figures. 2012
8. IARC: GLOBOCAN 2002. Lyon, France: International Agency for Research on Cancer, 2002
9. Gender in lung Cancer and smoking research. Organizzazione Mondiale della Sanità (WHO), 2004
10. Ferlay J, Autier P, Boniol M et al; Estimates of the cancer incidence and mortality in Europe in 2006. *Annals of oncology, Febb* 2007; 18(3): 581-592
11. Molina JR, Yang P, Cassivi SD, Schild SE, Non-small cell lung cancer: epidemiology, risk factors, treatment, and survivorship. *Mayo Clinic*, 2008
12. Siegel R, Ward E, Brawley O, Jemal A, Cancer Statistics, 2011. *Ca Cancer J Clin* 2011; 61:212-236
13. Alberg AJ, Ford JG, Samet JM, Epidemiology of lung Cancer: ACCP evidence based clinical practice guideline. *Chest*, sept 2007; 132(3):29S-55S
14. I numeri del cancro in Italia, 2012. Associazione Italiana Oncologia Medica (AIOM) - Associazione Italiana dei Registri Tumori (AIRTUM)
15. Biesalski, HK, Bueno de Mesquita B, Chesson A et al., European Consensus Statement on Lung Cancer: risk factors and prevention. *Lung Cancer Panel. Ca cancer J clin*, 1998; 48(3):167-176
16. R Peto; Lopez AD, Boreham J et al. Mortality from smoking in developed countries 1950-2000: Indirect estimates from National Vital Statistics. Oxford University Press, 2006
17. Samet, JM, Wiggins CL, Humble CG, Pathak DR, Cigarette smoking and lung cancer in New Mexico. *Am Rev Respir Dis*, 1988; 137 (5):1110-1113
18. US Department of Health and Human Service. The Health Benefits of Smoking Cessation: a Report of the Surgeon General, 1990
19. Hirayama T. Cancer mortality in nonsmoking women with smoking husbands based on a large-scale cohort study in Japan. *Prev Med*, 1984 Nov; 13 (6):680-690
20. Wald N, Nanchahal K, Cuckle H, Thompson S. Lung cancer and passive smoking. *Br J Cancer*, 1990 Feb; 61 (2):337-338
21. Nordquist, LT, Simon GR, Cantor A et al. Improved survival in never-smokers vs current smokers with primary adenocarcinoma of the lung. *Chest*, agosto 2004; 126(2):347-351
22. Tammemagi, CM, Neslund-Dudas C, Simoff M, Kvale P, Smoking and lung cancer survival: the role of comorbidity and treatment. *Chest* 2004 Jan; 125(1):27-37
23. Hammond SK, Sorensen G, Youngstrom R et al. Occupational exposure to environmental tobacco smoke. *JAMA* 1995; 274:956-960
24. Schick, S, Glantz S, Philip Morris toxicological experiments with fresh sidestream smoke: more toxic than mainstream smoke. *Tobacco Control* 2005 Dec; 14(6):396-404
25. Centers for Disease Control and Prevention (2001 Dec). State-specific prevalence of current cigarette smoking among adults, and policies and attitudes about secondhand smoke—United States, 2000. *Morbidity and Mortality Weekly Report*; 50(49):1101-1106
26. Boffetta, P, Agudo A, Ahrens W et al. Multicenter case-control study of exposure to environmental tobacco smoke and lung cancer in Europe. *Journal of the National Cancer Institute* 1998 Oct; 90(19):1440-1450.
27. Report of the Scientific Committee on Tobacco and Health. Department of Health. Hackshaw, AK, Lung cancer and passive smoking. *Statistical Methods in Medical Research* 1998 Jun; 7 (2):119-136
28. National Health and Medical Research Council (1994 Apr). The health effects and regulation of passive smoking
29. Complete List of Agents evaluated and their classification, IARC 2006

30. International Agency for Research on Cancer, IARC Monographs on the Evaluation of Carcinogenic Risks to Humans, 83:59-60 (Tobacco smoke - composition) e seguenti, 2004
31. Feng, Z, Hu W, Hu Y, Tang M, Acrolein is a major cigarette-related lung cancer agent: Preferential binding at p53 mutational hotspots and inhibition of DNA repair. Proceedings of the National Academy of Sciences 2006 Oct; 103(42):15404-15409
32. Sopori M. Effects of cigarette smoke on the immune system. Nat Rev Immunol. 2002 May; 2 (5):372-377
33. Hurt RD, Dale LC, Fredrickson PA, Caldwell CC, Lee GA, Offord KP et al. Nicotine patch therapy for smoking cessation combined with physician advice and nurse follow-up. One-year outcome and percentage of nicotine replacement. JAMA 1994; 271:595-607
34. Hugles JR. The future of smoking cessation therapy in the United States. Addiction 1996; 91:1797-802
35. Emmons KM, Kawachi I, Barclay G. Tobacco control – a brief review of its history and progress for the future. Hematol Oncol Clin North Am 1997; 11:177-195
36. Hecht SS, Approaches to chemoprevention of lung cancer based on carcinogens in tobacco smoke. Environ Health Perspect 1997; 105 Suppl 4:955-63
37. Kelloff GJ, Boone CW, Crowell JA, Steele VE, Lubet RA, Doody LA, et al, New agents for cancer chemoprevention. J Cell Biochem Suppl 1996; 26:1-28
38. Wattenberg LW, Wiedmann TS, Estensen RD, Zimmerman CL, Steele VE, Kelloff GJ. Chemoprevention of pulmonary carcinogenesis by aerosolized budesonide in female A/J mice. Cancer Res 1997; 57:5489-5492
39. Hecht SS, Kenney PM, Wang M, Tushin N, Agarwal S, Rao AV et al. Evaluation of butylated hydroxyanisole, myo-inositol, curcumin, esculetin, resveratrol and lycopene as inhibitors of benzo[a]pyrene plus 4-(methylnitrosamino)-1-(3-pyridyl)-1-butanone induced lung tumorigenesis in A/J mice. Cancer Lett. In press 1998
40. You M, Bergman G. Preclinical and clinical models of lung cancer chemoprevention. Hematol Oncol Clin North Am 1998; 12:1037-1053
41. Darnton, AJ, McElvenny DM, Hodgson JT. Estimating the number of asbestos-related lung cancer deaths in Great Britain from 1980 to 2000. Annals of Occupational Hygiene, 2006 Gen; 50(1):29-38
42. Harrison - Principi di medicina interna, 16/ed di: D.L. Kasper, E. Braunwald, A.S. Fauci, S.L. Hauser, D.L. Longo, J.L. Jameson. ISBN: 9788838639296, Pub Date: September 2007
43. Catelinois O, Rogel A, Laurier D et al. Lung cancer attributable to indoor radon exposure in France: impact of the risk models and uncertainty analysis. Environ. Health Perspect. 2006 Sep; 114 (9): 1361-1366
44. United States Environmental Protection Agency. Radiation information: radon. ottobre 2006
45. Field, RW, Steck DJ, Smith BJ et al. Residential radon gas exposure and lung cancer: the Iowa Radon Lung Cancer Study. American Journal of Epidemiology 2000; 151(11):1091-1102
46. Boice JD Jr, Land CE, Preston DL, Ionizing radiation. In : Schottenfeld D, Fraumeni JF Jr, eds. Cancer epidemiology and prevention. 2nd ed. New York, NY: Oxford University Press, 1996: 319-54
47. Beeson WL, Abbey DE, Knutsen SF. Long-term concentrations of ambient air pollutants and incident lung cancer in California adults: results from the AHSMOG study. Adventist Health Study on Smog. Environ Health Perspect 1998 Dec; 106(12):813-822
48. Kleinjans JC, van Maanen JM, van Schooten FJ. Human respiratory disease: environmental carcinogens and lung cancer risk. Ciba Found Symp. 1993; 175:171-8; discussion 178-181
49. Schwartz AG. Genetic predisposition to lung cancer. Chest. 2004 May; 125(5 Suppl):86S-9S
50. Mc Williams JE, Sanderson BJS, Harris EL et a., Glutathione S-transferasi M1 (GSTM1) deficiency and lung cancer risk. Cancer Epidemiol Biomarkers Prev 1995; 4:589-594
51. Griese EU, Zanger UM, Bruderhanns U et al. Assesment of the predictive power of genotypes for the in-vivo catalytic function of CYP2D6 in a German population. Pharmacogenetics 1998; 8:15-26
52. Uematsu F, Ikawa S, Kikuchi H et al. Restriction fragment length polymorphism of the human CYP2E1 (cytochrome P450IIE1) gene and susceptibility to lung cancer: possible relation to low smoking exposure. Pharmacogenetics 1994; 4:58-63
53. Smith G, Stubbins MJ, Harries LW, Wolf CR, (dicembre 1998). Molecular genetics of the human cytochrome P450 monooxygenase superfamily. Xenobiotica 1998 Dec; 28(12):1129-65
54. Beresford AP, CYP1A1: friend or foe?. Drug metabolism reviews 1993; 25 (4): 503-17

55. Robbins e Cotran, Le basi patologiche delle malattie, 7a ed., Torino-Milano, Elsevier Masson, 2008
56. Vineis P, Bartsch H, Caporaso N, et al, Genetically based N-acetyltransferase metabolic polymorphism and low-level environmental exposure to carcinogens. *Nature* 1994; 369:154-6
57. Caporaso N, DeBaun MR, Rothman N, Lung cancer and CYP2D6 (the debrisoquine polymorphism): sources of heterogeneity in the proposed association. *Pharmacogenetics* 1995; 5 (suppl):S129-34
58. Bouchardy C, Benhamou S, Dayer P, The effect of tobacco on lung cancer risk depends on CYP2D6 activity. *Cancer Res* 1996; 56:251-3
59. Osann KE, Lung cancer in women: the importance of smoking, family history of cancer and medical history of respiratory disease. *Cancer Res* 1991; 51:4893-7
60. Lebowitz MD, Burrows B et al, Quantitative Relationships Between Cigarette Smoking and Chronic Productive Cough. *Int J Epidemiol.* 1977 Jun; 6(2):107-13
61. Limas C, Japaze H, Garcia-Bunuel R, "Scar" Carcinoma of The Lung. *Chest* 1971 Feb; 59 (2): 219-222
62. Brownson RC, Alavanja MCR, Caporaso N, et al, Family history of cancer and risk of lung cancer in lifetime nonsmokers and long-term ex-smokers. *Int J Epidemiol* 1991; 20:26-31
63. Chaudhuri PK, Thomas PA, Walker MJ, et al, Steroid receptors in human lung cancer cytosols. *Cancer Lett* 1982; 16:327-32
64. Harvey EB, Brinton LA, Second cancer following cancer of the breast in Connecticut, 1935-82. *Natl Cancer Inst Monogr* 1985; 68:99-112
65. Curtis RE, Hoover RN, Kleinerman RA, et al, Second cancer following cancer of the female genital system in Connecticut, 1935-82. *Natl Cancer Inst Monogr* 1985; 68:113-37
66. Gao YT, Blot WJ, Zheng W, et al, Lung cancer among Chinese women. *Int J Cancer* 1987; 40:604-9
67. Flehinger BJ, Melamed MR, Current status of screening for lung cancer. *Chest Surg Clin N Am* 1994 Feb; 4 (1):1-15
68. Lopes Pegna A et al, Design, recruitment and baseline results of the ITALUNG trial for lung cancer screening with low-dose CT. *Lung Cancer* 2009; 64 (1):34-40
69. The National Lung Screening Trial Research Team. Reduced Lung-Cancer Mortality with Low-Dose Computed Tomographic Screening. *N Engl J Med.* 2011 Aug 4; 365 (5):395-409
70. Boeri M et al, MicroRNA signatures in tissues and plasma predict development and prognosis of computed tomography detected lung cancer. *Proc Natl Acad Sci USA* 2011 Mar 1; 108 (9): 3713-8
71. Travis WD, Brambilla E, Noguchi M, et al. International Association for the Study of Lung Cancer/American Thoracic Society/European Respiratory Society international multidisciplinary classification of lung adenocarcinoma. *J Thoracic Oncol* 2011; 6:244-285
72. Crinò L et al. Neoplasie polmonari. Linee guida Aiom, 2012
73. Incidence e mortality, Lung Cancer. *Surveillance, Epidemiology and End Results*, 2009
74. Tyczynski JE, Bray F, Parkin DM. Lung Cancer in Europe in 2000: epidemiology, prevention, and early detection. *The Lancet Oncology* 2003 Jan; 4(1):45-55
75. Osann KE, Anton-Culver H, Kurosaki T, Taylor T. Sex differences in lung-cancer risk associated with cigarette smoking. *Int J Cancer.* 1993 Apr 22; 54(1):44-8
76. Freedman ND, Leitzmann MF, Hollenbeck AR, Schatzkin A, Abnet CC. Cigarette smoking and subsequent risk of lung cancer in men and women: analysis of a prospective cohort study. *Lancet Oncol.* 2008 Jul; 9(7):649-56
77. James O'D. McGee, Peter G. Isaacson, Nicholas A. Wright, et al. *Oxford Textbook of Pathology*, New York, Oxford University Press, USA 2007
78. William D. Travis et al. International Association for the Study of Lung Cancer/American Thoracic Society/European Respiratory Society International Multidisciplinary Classification of Lung Adenocarcinoma. *Journal of Thoracic Oncology* 2011 Feb; 6(2):244-285
79. Tomaszefski JF Jr, Connors AF Jr, Rosenthal ES, et al. Peripheral vs central squamous cell carcinoma of the lung. A comparison of clinical features, histopathology, and survival. *Arch Pathol Lab Med* 1990; 114:468-74
80. Funai K, Yokose T, Ishii G et al. Clinicopathologic characteristics of peripheral squamous cell carcinoma of the lung. *Am J Surg Pathol* 2003; 27:978-84
81. Travis WD, Brambilla E, Muller-Hermelink HK, et al. *Pathology and genetics: tumors of the lung, pleura, thymus and heart*. Lyon (France): IARC; 2004

82. James O'D. McGee, Peter G. Isaacson, Nicholas A., Wright, et al. Oxford Textbook of Pathology, New York, Oxford University Press, USA 2007
83. Kreisman H, Wolkove N, Quoix E. Small cell lung cancer presenting as a solitary pulmonary nodule. Chest 1992; 101:225-31
84. Gephardt GN, Grady KJ, Ahmad M, et al. Peripheral small cell undifferentiated carcinoma of the lung. Clinicopathologic features of 17 cases. Cancer 1988; 61:1002-8
85. Nicholson SA, Beasley MB, Brambilla E, et al. Small cell lung carcinoma (SCLC): a clinicopathologic study of 100 cases with surgical specimens. Am J Surg Pathol 2002; 26:1184-97
86. Travis WD. Advances in neuroendocrine lung tumors. Ann Oncol 2010; 21(7):65-71
87. Carbone PP, Frost JK, Feinstein AR, et al. Lung cancer: perspectives and prospects. Ann Intern. Med 1970
88. Baisi A, Nosotti M. Manuale di diagnosi e stadiazione dei tumori polmonari. (I edizione, 2008)
89. G.V. Scagliotti. Symptoms, signs and staging of lung cancer. Eur Respir Mon 2001; 17:86-119
90. Dioguardi; Sanna, Moderni aspetti di semeiotica medica, 5a ed., Roma, Società editrice universo, 2006
91. Jones DR, Detterbeck FC. Pancoast tumors of the lung. Curr Opin Pulm Med. 1998 Jul; 4(4):191-7
92. Adam and Victor's principles of neurology, New York, McGraw-Hill, 2001
93. Lövgren M, Tishelman C, Sprangers M, et al. Symptoms and problems with functioning among women and men with inoperable lung cancer--a longitudinal study. Lung Cancer 2008 Apr; 60(1):113-124
94. Nieto AF, Doty DB. Superior vena cava obstruction, clinical syndrome. Etiology and treatment. Curr Probl Surg 1988; 10:442-484
95. Greene, Frederick L. AJCC cancer staging manual, Berlin, Springer-Verlag, 2002
96. Gianni Bonadonna; Gioacchino Robustelli Della Cuna; Pinuccia Valgussa. Medicina oncologica (8ª edizione), Milano, Elsevier Masson, 2007
97. DeVita, Hellman, Lawrence. DeVita, Hellman and Rosenberg's Cancer: Principles & Practice of Oncology (8ª edizione), Lippincott Williams & Wilkins, 2008
98. Honnorat J, Antoine JC. Paraneoplastic neurological syndromes. Orphanet J Rare Dis. 2007 May 4; 2:22
99. Broadus AE, Mangin M, Ikeda K, et al. Humoral hypercalcemia of cancer. Identification of a novel parathyroid hormone-like peptide. N Engl J Med. 1988 Sep 1; 319(9):556-63
100. Bartter FC, Schwartz WB. The syndrome of inappropriate secretion of antidiuretic hormone. Am. J. Med; 42(5):790-806
101. Andersen HA, Prakash UBS. Diagnosis of Symptomatic lung cancer. Semin Resp Med 1982; 3:165-175
102. Harsell PR, Mc Dougall JC. Diagnostic tests for lung cancer. Mayo Clin Proc 1993; 68: 288-293
103. Gould MK, Maclean Cc, Kuschner WG et al. Accuracy of positron emission tomography for diagnosis of pulmonary nodules and mass lesions: a meta-analysis. JAMA 2001 Feb 21; 285(7):914-24
104. Gugiatti A, Grimaldi A, Rossetti C, De Marchis D, Borgonovi E, Fazio F. 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 2004; 48(1):49-61
105. Bastarrika G, et al. Early Lung Cancer Detection Using Spiral Computed Tomography and Positron Emission Tomography. Am J Respir Crit Care Med. 2005 Jun 15; 171(12):1378-83
106. Winer-Muram HT. The solitary pulmonary nodule. Radiology 2006 Apr; 239(1):34-39
107. Schreiber G, McCrory DC. Performance characteristics of different modalities for diagnosis of suspected lung cancer: summary of published evidence. Chest 2003 Jan; 123(1 Suppl):115S-128S
108. Mazzone P, Jain P, Arroliga AC, et al. Bronchoscopy and needle biopsy techniques for diagnosis and staging of lung cancer. Clinics in Chest Medicine 2002 Mar; 23(1): 137-158
109. Tan BB, Flaherty KR, et al. The solitary pulmonary nodule. Chest 2003 Jan; 123(1 Suppl):89S-96S
110. Dales RE, Stark RM, Raman S. Computed Tomography to stage lung cancer: approaching a controversy using meta-analysis. Am Rev Respir Dis. 1990; 141:1096-1101

111. Gupta NC, Graeber GM, Rogers JS, et al. Comparative efficacy of positron emission tomography with 18FDG and computed tomographic scanning in preoperative staging of NSCLC. *Ann Surg* 1999; 229:286-291
112. Pieterman RM, van Putten JW, Meuzelaar JJ, et al. Preoperative staging of NSCLC with positron emission tomography. *N Engl J Med*. 2000; 343:254-261
113. Pozo-Rodríguez F, Martín de Nicolás JL, et al. Accuracy of helical computed tomography and [18F] fluorodeoxyglucose positron emission tomography for identifying lymph node mediastinal metastases in potentially resectable non-small-cell lung cancer. *J Clin Oncol*. 2005 Nov 20; 23(33):8348-56
114. van Tinteren H, Hoekstra OS, Smit EF, et al. Effectiveness of positron emission tomography in the preoperative assessment of patients with suspected non-small-cell lung cancer: the PLUS multicentre randomised trial. *Lancet*. 2002 Apr 20; 359(9315):1388-93
115. Gonzalez-Stawinski GV, Lemaire A, Merchant F, et al. A comparative analysis of positron emission tomography and mediastinoscopy in staging non-small cell lung cancer. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 2003 Dec; 126(6):1900-5
116. Kao CH, Hsieh JF, Tsai SC, et al. Comparison and discrepancy of 18F-2-deoxyglucose positron emission tomography and TC-99m MDP bone scan to detect bone metastases. *Anticancer Res*. 2000; 20(3B): 2189-92
117. Kumar R, Xiu Y, Yu JQ et al. 18F-FDG PET in evaluation of adrenal lesions in patients with lung cancer. *J Nucl Med* 2004 Dec; 45 (12): 2058-62
118. AJCC. *Cancer Staging Manual*. Seventh Edition. 2010
119. Goldstraw P, Crowley J, et al. 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 Aug; 2(8):706-14
120. Berrino F, Verdecchia A, Lutz J.M, Lombardo C, et al. Comparative cancer survival information in Europe; *European Journal of Cancer* 2009; 45:901-908
121. Perry MC, Herndon JE 3rd, Eaton WL, Green MR, for the cancer and Leukemia Group B. Thoracic radiation therapy added to chemotherapy for small-cell lung cancer: an update of cancer and leukemia Group B study 8083. *J Clin Oncol* 1998; 16:2466-67
122. Feld R, Borges M, Giner V, et al. Prognostic factors in non-small cell lung cancer. *Lung Cancer* 1994 Nov; 11 Suppl 3:S19-23
123. Jemal A, Siegel R, Ward E, Hao Y, Xu J, Thun MJ. Cancer statistics, 2009. *CA Cancer J Clin*. 2009 Jul-Aug; 59(4):225-49
124. Clifton F. Mountain (giugno 1997). Revisions in the International System for Staging Lung Cancer
125. Suzuki K, Nagai K, Yoshida J, et al. The prognosis of surgically resected N2 non-small cell lung cancer: the importance of clinical N status. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 1999 Jul; 118(1):145-53
126. Salah Abbasi and Ahmed Badheeb. Prognostic Factors in Advanced Non-Small-Cell Lung Cancer Patients: Patient Characteristics and Type of Chemotherapy. *Lung Cancer International* 2011
127. Non-Small Cell Lung Cancer Collaborative Group. Chemotherapy in non-small cell lung cancer: a meta-analysis using updated data on individual patients from 52 randomised clinical trials. *Non-small Cell Lung Cancer Collaborative Group*. *BMJ* 1995 Oct 7; 311(7010):899-909
128. Schiller JH, Harrington D, Belani CP, et al. Comparison of four chemotherapy regimens for advanced non-small-cell lung cancer. *N Engl J Med*. 2002 Jan 10; 346(2):92-8
129. Battafarano RJ, Piccirillo JF, et al. Impact of comorbidity on survival after surgical resection in patients with stage I non-small cell lung cancer. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2002; 123:280-287
130. Birim Ö, Kappetein AP, et al. Prognostic factors in non-small cell lung cancer surgery. *EJSO* 2006 Feb; 32(1):12-23
131. Brundage MD, Davies D, Mackillop WJ. Prognostic factors in non-small cell lung cancer: a decade of progress. *Chest* 2002; 122:1037-1057
132. Deslauriers J, Grégoire J. Clinical and surgical staging of non-small cell lung cancer. *Chest* 2000 Apr; 117(4 Suppl 1):96S-103S
133. O'Connell JP, Kris MG, Gralla RJ, et al. Frequency and prognostic importance of pretreatment clinical characteristics in patients with advanced non-small-cell lung cancer treated with combination chemotherapy. *J Clin Oncol*. 1986 Nov; 4(11):1604-14

134. Sequist LV, Joshi VA, Janne PA et al. Response to treatment and survival of patients with non-small cell lung cancer undergoing somatic EGFR mutation testing. *Oncologist* 2007; 12:90-8
135. Rosell R et al. Screening for Epidermal growth Factor Receptor mutation in Lung cancer. *N Engl J Med*. 361: 958-67, 2009
136. Gazdar AF. Personalized Medicine and Inhibition of EGFR Signaling in Lung Cancer. *N Engl J Med* 361:1018-20. 2009
137. Zhang X, Zhang S, Yang X, Yang J, et al. Fusion of EML4 and ALK is associated with development of lung adenocarcinomas lacking EGFR and KRAS mutations and is correlated with ALK expression. *Mol Cancer* 2010 Jul 13; 9:188
138. Soda M, Choi YL, Enomoto M, et al. Identification of the transforming EML4-ALK fusion gene in non-small-cell lung cancer. *Nature* 2007 Aug 2; 448(7153):561-6
139. Kwak EL, Bang YJ, Camidge DR, et al. Anaplastic lymphoma kinase inhibition in non-small-cell lung cancer. *N Engl J Med*. 2010 Oct 28; 363(18):1693-703
140. Bos JL. ras oncogenes in human cancer: a review. *Cancer Res*. 1989 Sep 1; 49(17):4682-9
141. Downward J. Targeting RAS signalling pathways in cancer therapy. *Nat Rev Cancer*. 2003 Jan; 3(1):11-22
142. Rotblat B, Ehrlich M, Haklai R, Kloog Y. The Ras inhibitor farnesylthiosalicylic acid (Salirasib) disrupts the spatiotemporal localization of active Ras: a potential treatment for cancer. *Methods Enzymol* 439:467-89
143. Schiller JH, Adak S, Feins RH, et al. Lack of prognostic significance of p53 and K-ras mutations in primary resected Non-Small-Cell Lung Cancer on E4592: a laboratory ancillary study on an Eastern Cooperative Oncology Group Prospective Randomized Trial of Postoperative Adjuvant Therapy. *JCO* 2001 January 15; 19
144. Bunn PA Jr, Soriano A, Johnson G, Heasley L. New therapeutic strategies for lung cancer: biology and molecular biology come of age. *Chest* 2000 Apr; 117(4 Suppl 1):163S-168S
145. Nishio, Kazuto MD; Nakamura, Takashi MD et al. Drug resistance in lung cancer. *Lung And Mediastinum* March 1999; 11(2):109
146. Salgia R and Skarin A T. Molecular abnormalities in lung cancer. *JCO* March 1998; 16:31207-1217
147. Brattström D, Bergqvist M, Hesselius P, Larsson A, Wagenius G, Brodin O. Serum VEGF and bFGF adds prognostic information in patients with normal platelet counts when sampled before, during and after treatment for locally advanced non-small cell lung cancer. *Lung Cancer* 2004 Jan; 43(1):55-62
148. Gazdar AF, Minna JD. Angiogenesis and the multistage development of lung cancers. *Clin Cancer Res*. 2000 May; 6(5):1611-2
149. Schrupp, et al. Non small cell lung cancer. In DeVita, Hellman, and Rosemberg's *Cancer: Principles & Practice of Oncology*, 9e 2011; cap 75:799-847
150. Sandler, A et al. Paclitaxel-carboplatin alone or with bevacizumab for non-small-cell lung cancer. *N Engl J Med* 2006 Dec 14; 355(24):2542-50
151. Pirker, R et al. Cetuximab plus chemotherapy in patients with advanced non-small cell lung cancer (FLEX): an open label randomised phase III trial. *Lancet* 2009 May 2; 373(9674):1525-31
152. Morita S, et al. Combined Survival Analysis of Prospective Clinical trials of Gefitinib for non small cell lung cancer with EGFR mutations. *Clin Cancer Res* 2009; 15(13):4493-98
153. Rosell R, et al. Screening for epidermal growth factor receptor mutations in lung cancer. *N Engl J Med* 2009; 361:958-67.
154. Maemondo M, et al. Gefitinib or chemotherapy for non small cell lung cancer with mutated EGFR. *N Engl J Med* 2010; 362(25):2380-8
155. Rosell, et al. Erlotinib versus chemotherapy (CT) in advanced non small cell lung cancer (NSCLC) patients (p) with epidermal growth factor receptor (EGFR) mutations: interim results of the European Erlotinib versus Chemotherapy (EURTAC) phase III randomised trial. *J Clin Oncol* 2011 Jun
156. Krug Lm, et al. Small cell neuroendocrine tumors of the lung. In DeVita, Hellman, and Rosemberg's *Cancer: principles & practice of Oncology*, 9e 2011; cap 76: 848-870
157. Deslauriers J, Grégoire J. Clinical and Surgical Staging of Non-Small Cell Lung Cancer. *Chest*. 2000 Apr; 117(4 Suppl 1):96S-103S
158. Landreneau RJ, Sugarbaker DJ, et al. Wedge resection versus lobectomy for stage I (T1 N0 M0) non-small-cell lung cancer. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 1997 Apr; 113(4):691-8; discussion 698-700

159. Burdett S, Stewart L; PORT Meta-analysis Group. Postoperative radiotherapy in non-small-cell lung cancer: update of an individual patient data meta-analysis. *Lung Cancer*. 2005 Jan; 47(1):81-3
160. Pignon JP, Tribodet H, Scagliotti GV, Douillard JY, Shepherd FA, Stephens RJ, et al. Lung Adjuvant Cisplatin Evaluation (LACE): A pooled analysis of five randomized clinical trials including 4,584 patients. 2006 ASCO Annual Meeting
161. Boffa DJ et al. Data from the Society of Thoracic Surgeons, General Thoracic Surgery database: the surgical management of primary lung tumours. *J Thoracic Cardiovascular Surgery* 2008; 135:247-254
162. Rowell NP, Williams CJ. Radical radiotherapy for stage I/II non-small cell lung cancer in patients not sufficiently fit for or declining surgery (medically inoperable): a systematic review. *Thorax* 2001; 56:628-638
163. Izbicki JR, Passlick B, Karg O, et al. Impact of radical systematic mediastinal lymphadenectomy on tumour staging in lung cancer. *Ann Thorac Surg* 1995; 59:109-214
164. Okawara G, Ung YC, et al. Postoperative radiotherapy in stage II or IIIA completely resected non-small cell lung cancer: a systematic review and practice guideline. *Lung Cancer* 2004 Apr; 44(1):1-11
165. Pisters KM, Evans WK, Azzoli CG, et al. Cancer Care Ontario and American Society of Clinical Oncology Adjuvant Chemotherapy and Adjuvant Radiation Therapy for Stages I-IIIa Resectable Non-Small-Cell Lung Cancer Guideline. *JCO* 2007 Dec 1; 25(34):5506-18
166. Depierre A., Milleron B, Moro-Sibilat D, et al. Preoperative chemotherapy followed by surgery compared with primary surgery in resectable stage I (except T1N0), II, and IIIa non-small-cell lung cancer. *J Clin Oncol* 2001; 20:247-253
167. van Meerbeek JP, Kramer GW, et al. Randomized controlled trial of resection versus radiotherapy after induction chemotherapy in stage IIIA-N2 non-small-cell lung cancer. *J Natl Cancer Inst*. 2007 Mar 21; 99(6):442-50
168. Albain KS, Scott CB, Rusch VR, et al. Phase III comparison of concurrent chemotherapy plus radiotherapy (CT/RT) and CT/RT followed by surgical resection for stage IIIa (pN-2) non-small-cell lung cancer (NSCLC): Initial results from intergroup trial 0139 (RTOG 9309). *Proc Am Soc Clin Oncol* 2003; 22:621
169. Rudolf M. Huber, Michael Flentje, Michael Schmidt, et al. Simultaneous Chemoradiotherapy Compared With Radiotherapy Alone After Induction Chemotherapy in Inoperable Stage IIIA or IIIB Non-Small-Cell Lung Cancer: Study CTRT99/97 by the Bronchial Carcinoma Therapy Group. *JCO* 2006 Sep 20; 24 no. 27, 4397-4404
170. Rush VW, Giroux D, Kraut MJ, et al. Induction chemoradiotherapy and surgical resection for non small cell lung carcinomas of the superior sulcus (pancoast tumours). *Proceedings ASCO* 2003; 22:634
171. Atagi S, Kawahara M, et al. Phase II Trial of Daily Low-dose Carboplatin and Thoracic Radiotherapy in Elderly Patients with Locally Advanced Non-small Cell Lung Cancer. *Jpn J Clin Oncol*. 2000 Feb; 30(2):59-64
172. Mitchell Machtay, M.D., Chuanchieh Hsu et al. Effect of overall treatment time on outcomes after concurrent chemoradiation for locally advanced non-small-cell lung carcinoma: Analysis of the Radiation Therapy Oncology Group (RTOG) experience. *International Journal of Radiation Oncology Biology Physics* 2005 Nov 1; 63(3):667-671
173. Crinò L, Weder W, van Meerbeek J, Felip E; ESMO Guidelines Working Group. Early stage and locally advanced non small cell lung cancer: ESMO clinical practice guidelines for diagnosis, treatment and follow up. *Clinical practice guidelines*. *Ann Oncol*. 2010 May; 21 Suppl 5:v103-15
174. Schiller, et al. Comparison of four chemotherapy regimens for advanced NSCLC. *N Engl J. Med* 2002; 346(2): 92-98
175. Ardizzoni A, et al. Cisca (cisplatin versus carboplatino) meta-analysis: an individual patient data meta-analysis comparing cisplatin versus carboplatino-based chemotherapy in first-line treatment of advanced NSCLC. Abs.t 7011, p3666s, *Proc ASCO* 2006
176. Catherine Delbaldo et al. Second or third additional chemotherapy drug for non-small cell lung cancer in patients with advanced disease. Editorial Group: Cochrane Lung Cancer Group. Published Online: 21 JAN 2009. DOI: 10.1002/14651858.CD004569.pub2
177. Scagliotti GV, Parikh P, von Pawel J, et al. Phase III study comparing cisplatin plus gemcitabine with cisplatin plus pemetrexed in chemotherapy-naïve patients with advanced stage non small cell lung cancer. *Clin Oncol*. 2008 Jul 20; 26 (21): 3543-51

178. 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 Dec 14; 355 (24): 2542-50
179. Pirker R, Pereira JR, et al; FLEX Study team. Cetuximab plus chemotherapy in patients with advanced non small cell lung cancer (FLEX): an open label randomised phase III trial. *Lancet*. 2009 May 2; 373 (9674): 1525-31
180. Mok TS et al. Gefitinib or carboplatin Paclitaxel in Pulmonary Adenocarcinoma. *N Engl J Med* 36:947-57, 2009
181. Rosell R, Gervais R, Vergnenegre A, et al. Erlotinib Versus Chemotherapy (CT) in Advanced Non-small Cell Lung Cancer (NSCLC) Patients (p) With Epidermal Growth Factor receptor (EGFR) Mutations: Interim Results of the European Erlotinib Versus Chemotherapy (EURTAC) Phase III Randomized Trial. Program and abstracts of the American Society of Clinical Oncology® June 3-7, 2011; Chicago, Illinois. Abstract 750
182. Vicki Leigh Keedy, Sarah Temin et al. American Society of Clinical Oncology provisional Clinical Opinion: Epidermal growth factor receptor (EGFR) Mutation testing for patients with advanced non small cell lung cancer considering first line EGFR Tyrosine kinase Inhibition therapy. *Journal of Clinical Oncology*. 2011. Doi:10.1200/JCO.2010.33.1280
183. Nasser Hanna, Frances A. Shepherd, Frank V. Fossella, Jose R. Pereira et al. Randomized Phase III Trial of Pemetrexed Versus Docetaxel in Patients With Non-Small-Cell Lung Cancer Previously Treated With Chemotherapy. *JCO* May 1, 2004 vol. 22 no. 91589-1597. doi: 10.1200/JCO.2004.08.163
184. Shepherd FA, Pereira JR, Ciuleanu T, et al. Erlotinib in previously non small cell lung cancer. *N Engl J Med* 2005; 353:123-32
185. Kim ES, Hirsh V, Mok T, et al. Gefitinib versus docetaxel in previously treated non small cell lung cancer (INTEREST): a randomised phase III trial. *Lancet*. 2008 Nov 22; 372 (9652):1809-18
186. M. Sørensen, M. Pijls-Johannesma, E. Felip et al. Small-cell lung cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol* (2010) 21 (suppl 5):v120-v125. doi: 10.1093
187. De Ruysscher et al. Time between the first day of chemotherapy and the last day of chest irradiation is the most important predictor of survival in limited disease small cell lung cancer. *J Clin Oncol*, 2006; 24, 1057-1063
188. Auperin A, Arriagada R et al. For the Prophylactic cranial Irradiation Overview Collaboration Group. Prophylactic cranial irradiation for patients with small cell lung cancer in complete remission. *New Engl J Med* 1999; 341: 476-84
189. Pepe C, Hasan et al. Adjuvant vinorelbine and cisplatin in elderly patients: National cancer institute of Canada and Intergroup Study JBR.10 *J Clin Oncol* 2007; 25:1553-1561
190. Non small cell lung cancer Collaborative group. Chemotherapy in non small cell lung cancer: a meta-analysis using updated data on individual patients from 52 randomised clinical trials. *Br Med J* 1995; 311:899-909
191. Elderly Lung Cancer Vinorelbine Italian Study Group. Effects of vinorelbine on quality of life and survival of elderly patients with advanced non small cell lung cancer. *J Natl Cancer Inst* 1999; 91:66-72
192. Kudoh S, Takeda K, et al. Phase III study of docetaxel compared with vinorelbine in elderly patients with advanced non small cell lung cancer: results of the West Japan Thoracic Oncology Group trial. (WJOG 9904). *J Clin Oncol* 2006; 24: 3657-3663
193. Gridelli C, Perrone F, et al. Chemotherapy for elderly patients with advanced non small cell lung cancer: the Multicenter Italian Lung Cancer in the Elderly Study (MILES) Phase III randomized trial. *J Natl Cancer Inst* 2003; 95:362-372
194. Pignon JP, Arriagada R, Ihde DC, et al. A meta-analysis of thoracic radiotherapy for small cell lung cancer. *New Engl J Med* 1992; 327: 1618-1624
195. Martini N, Bains MS, Burt ME et al. Incidence of local recurrence and second primary tumors in resected stage I lung cancer. *Thorac Cardiovasc Surg* 1995; 109:120-129
196. Baldini EH, DeCamp MM, Katz MS et al. Patterns of recurrence and outcome for patients with clinical stage II non-small-cell lung cancer. *Am J Clin Oncol* 1999; 22:8-14
197. Johnson BE. Second lung cancers in patients after treatment for an initial lung cancer. *J Natl Cancer Inst* 1998; 90:1335-1345
198. American Society of Clinical Oncology. Clinical practice guidelines for the treatment of unresectable non-small-cell lung cancer: adopted on May 16, 1997 by the American Society of Clinical Oncology. *J Clin Oncol* 1997; 15:2996-3018

199. American College of Radiology. Follow-up of non-small cell lung cancer: appropriateness criteria 1999. American College of Radiology Reston, VA
200. National Comprehensive Cancer Network. Practice guidelines for non-small-cell lung cancer 2000. National Comprehensive Cancer Network Rockledge, PA
201. Association of Community Cancer Centers. Oncology patient management guidelines, Association of Community Cancer Centers Rockville, MD
202. Amadori D, Ibrahim T, Fabbri M. Storia Naturale Ed Epidemiologia. In: Amadori D, Cascinu S, Conte PF, eds. Osteoncologia, Un Approccio Multidisciplinare. Milan: Excerpta Medica; 2003:29-41
203. Amadori D, Ibrahim T, Fabbri M. Clinica E Complicanze Delle Metastasi Ossee. In: Amadori D, Cascinu S, Conte PF, eds. Osteoncologia, Un Approccio Multidisciplinare. Milan: Excerpta Medica; 2003:59-69
204. Ibrahim T, Mercatali L, Casade R, Sabbatini R. Clinical manifestation. In: Amadori D, Cascinu S, Conte PF, Ibrahim T, eds. Osteo-Oncology Textbook. Ed. Poletto 2010
205. Hage WD, Aboulaflia AJ, Aboulaflia DM. Incidence, location and diagnostic evaluation of metastatic bone disease. Orthop Clin North Am 2000; 31:515-528
206. Bertoldo F, Flamini E, Santini D, Ibrahim T. Physiopathology of bone metastases. In: Amadori D, Cascinu S, Conte PF, Ibrahim T, eds. Osteo-Oncology Textbook. Ed. Poletto 2010
207. Ibrahim T, Flamini E, Mercatali L, Sacanna E, Serra P, Amadori D. Pathogenesis of osteoblastic bone metastases from prostate cancer. Cancer. 2010 Mar 15; 116(6):1406-18. Review. Erratum in: Cancer. 2010. May 15; 116(10):2503
208. Santini D, Vincenzi B, Pantano F, Tonini G, Bertoldo F. Targeting bone metastases starting from the preneoplastic niche: home sweet home. Breast Cancer Res. 201. Aug 16; 13(4):111. Review
209. Santini D, Berruti A, Bertoldo F, Denaro V, Ibrahim T, Ripamonti C, Trodella L et al. Trattamento delle metastasi ossee. Linee guida AIOM. 2010
210. Tubiana, Hulin M. Incidence, prevalence and distribution of bone metastases. Bone 1991; 12 suppl 1:59-10
211. Berardi R, Pierantoni C, Scartozzi M, Cascinu S. Natural history and epidemiology. In: Amadori D, Cascinu S, Conte PF, Ibrahim T, eds. Osteo-Oncology Textbook. Ed. Poletto 2010
212. Rubens RD. Bone metastases, Incidence and complication. In: Rubens RD, Munday GR eds. Cancer and the Skeleton. London: Martin Dunitz, 33-42, 2000
213. Berardi R, Pierantoni C, Scartozzi M, Cascinu S. Natural history and epidemiology. In: Amadori D, Cascinu S, Conte PF, Ibrahim T, eds. Osteo-Oncology Textbook. Ed. Poletto 2010
214. Major PP, Cook RJ, Lipton A, Smith MR, Terpos E, Coleman RE. Natural history of malignant bone disease in breast cancer and the use of cumulative mean functions to measure skeletal morbidity. BMC Cancer 2009 Aug 6; 9:272
215. Batson OV. The function of the vertebral veins and their role in the spread of metastases. Ann Surg 1940; 112:138-49
216. Cher ML. Mechanisms governing bone metastasis in prostate cancer. Current Opinion in Oncology 2001; 11:483-8
217. He J, Zeng ZC, Yang P, Chen B, Jiang W, Du SS. Clinical features and prognostic factors for patients with bone metastases from prostate cancer. Asian J Androl. 2012 May; 14(3):505-8
218. Ginsberg RJ, Vokes EE, Rosenzweig K. Non-Small Cell Lung Cancer. In: De Vita VT, Hellman S Jr, Rosenberg SA. Cancer, Principles and Practice of Oncology, Ed Lippincott Wand W, 931-2, 2001
219. Argiris A, Murren J. Staging and prognosis of small cell lung cancer. Cancer J, 2000
220. Hanagiri T, Kodate M, Nagashima A et al. Bone metastasis after a resection of stage I and II primary lung cancer. Lung Cancer 2000; 27(3):199-204
221. Coleman RE. Skeletal complications of malignancy. Cancer. 1997 Oct 15; 80(8suppl):1588-94
222. Coleman RE. Clinical features of metastatic bone disease and risk of skeletal morbidity. Clin Cancer Res 2006 Oct 15; 12 (20 pt 2): 62435-62495
223. Weinfurt KP et al. The significance of skeletal-related events for the health-related quality of life of patients with metastatic prostate cancer. Ann Oncol 2005 Apr; 16(4):579-84
224. Roodman David G et al. Mechanisms of bone metastasis. N Engl J Med 2004; 350:1655-64
225. Hauschka PV, et al. Growth factors in bone matrix. Isolation of multiple types by affinity chromatography on heparin-Sepharose. J Biol Chem. 1986 Sep 25; 261(27):12665-74

226. Yasuda H et al. Osteoclast differentiation factor is a ligand for osteoprotegerin/osteoclastogenesis – inhibitory factor and is identical to TRANCE / RANKL. *Proc Natl Acad Sci USA* 1998; 139:3597-602
227. Michigami T, et al. Receptor activator of nuclear factor kappaB ligand (RANKL) is a key molecule of osteoclast formation for bone metastasis in a newly developed model of human neuroblastoma. *Cancer Res.* 2001 Feb 15; 61(4):1637-44
228. Dougall WC, Chaisson M. The RANK/RANKL/OPG triad in cancer-induced bone diseases. *Cancer Metastasis Rev.* 2006 Dec; 25(4):541-9
229. Guise TA, et al. Basic mechanisms responsible for osteolytic and osteoblastic bone metastases. *Clin Cancer Res.* 2006 Oct 15; 12(20 Pt 2):6213s-6216s
230. Hofbauer LC, Heufelder AE. Osteoprotegerin and its cognate ligand: a new paradigm of osteoclastogenesis. *Eur J Endocrinol* 1998; 139:152-4
231. Simonet WS, Lacey DL, et al. Osteoprotegerin: a novel secreted protein involved in the regulation of bone density. *Cell* 1997; 89:309-19
232. Boyle WJ, Simonet WS, et al. Osteoclast differentiation and activation. *Nature* 2003; 423:337-342
233. Mercadante S. Malignant Bone Pain: pathophysiology and treatment. *Pain* 1997; 69:1-18
234. Hoskin PJ, et al. Effect of local radiotherapy for bone pain on urinary markers of osteoclast activity. *Lancet* 2000; 355(9213):1428-9
235. Corli O, Maltoni M. Pain and bone metastases. In: Amadori D, Cascinu S, Conte PF, Ibrahim T, eds. *Osteo-Oncology Textbook*. Ed. Poletto 2010
236. Lipton A et al. Pamidronate prevents skeletal complication and is effective palliative treatment in women with breast carcinoma and osteolytic bone metastases. *Cancer* 2000; 88(5):1082-1090
237. Kohno N et al. Zoledronic acid significantly reduces skeletal complications compared with placebo in Japanese women with bone metastases from breast cancer: a randomized placebo-controlled trial. *JCO* 2005; 23:3314-3321
238. Saad F, Lipton et al. Pathologic fractures correlate with reduced survival in patients with malignant bone disease. *Cancer* 2007; 110:1860-1867
239. Piccioli A, Capanna R. Il trattamento delle metastasi ossee. Linee guida SIOT, 2008
240. Mirels. Metastatic disease in long bones: a proposed scoring system for diagnosis impending pathologic fractures. *Clin orthop* 1989; 249:256-64
241. Damron TA, et al. Clinical evaluation of Mirel's rating system for impending orthopedic fractures. *Clin orthop res* 2003 Oct; (415 suppl):s201-7
242. Patel B et al. Evaluation of the risk of pathologic fractures secondary to metastatic bone disease. *Orthopedics* 2001; 24(6):612-7
243. Van Der Linden et al. Comparative analysis of risk factors for pathological fracture with femoral metastases. Results based on a randomised trial of radiotherapy. *J Bone Joint Surg.* 2004; 86B:566-73
244. Menck H et al. Metastasis size in pathological femoral fractures. *Acta Orthop Scand* 1989; 59:151-154
245. Stewart AF et al. Hypercalcemia associated with cancer. *N Engl J Med* 2005; 4:352
246. Faggioni L, Caramella D, Bartolozzi C. Imaging diagnosis. In: Amadori D, Cascinu S, Conte PF, Ibrahim T, eds. *Osteo-Oncology Textbook*. Ed. Poletto 2010
247. Brown JE et al. Bone turnover markers as predictors of skeletal complications in prostate cancer, lung cancer and other solid tumors. *J Nat Cancer Inst* 2005; 97:59-69
248. Mercatali L, Ibrahim T, Sacanna E et al. Bone metastases detection by circulating biomarkers: OPG and RANKL. *Int J Oncol.* 2011 Jul; 39(1):255-61
249. Kosteva J, Langer C. The changing landscape of the medical management of skeletal metastases in non small cell lung cancer. *Curr opin oncol* 2008; 20:155-161
250. Paganelli G, De Cicco C. Nuclear Medicine. In: Amadori D, Cascinu S, Conte PF, Ibrahim T, eds. *Osteo-Oncology Textbook*. Ed. Poletto 2010
251. Bertoni F, Bacchini P, Unni K. Anatomopathological diagnosis. In: Amadori D, Cascinu S, Conte PF, Ibrahim T, eds. *Osteo-Oncology Textbook*. Ed. Poletto 2010
252. Tokuhashi, et al. A revised scoring system for preoperative evaluation of metastatic spine tumor prognosis. *Spine* 2005; 30(19):2186-2191
253. Tomita K, et al. Surgical strategies for spinal metastasis. *Spine* 2001; 26:298-306
254. Hosono N, et al. Predicting pathologic fracture risk in the management of metastatic bone defects. *Clin orthop relat res*, 1995; (312):120-35

255. Katogiri H, et al. Prognostic factors and scoring system for patients with skeletal metastasis. *J Bone Joint Surg Br.* 2005 May; 87(5):698-703
256. Hansen, et al. The scandinavian sarcoma group skeletal metastasis register. Serviva after surgery for bone metastases in the pelvis and extremities. *Acta Orthop Scand* 2004; 75:11-15
257. Cheville JC, et al. Metastatic prostate carcinoma to bone. Clinical and pathologic associated with cancer-specific serviva. *Cancer* 2002 Sep 1; 95(5):1028-36
258. Jimeno A et al. Initially metastatic breast carcinoma has a distinct disease pattern but an equivalent outcome compared with recurrent metastatic breast carcinoma. *Cancer* 2004; 100:1833-42
259. Durr HR et al. Surgical treatment of osseous metastases in patients with renal carcinoma. *Clin Orthop Relat Res.* 1999 Oct; 367:283-90
260. Haq M et al. Differentiated thyroid carcinoma with distant metastasis at presentation: prognostic factors and outcome. *Clin Endocrinology*, 2005; 63(1):87-93
261. Papotti M et al. Bone sialoprotein is predictive of bone metastases in respectable non small cell lung cancer: a retrospective case control study. *J Clin Oncol* 2006; 24:4818-4824
262. Lipton A et al. Use of markers of bone turnover for monitoring bone metastasis and the response to therapy. *Semin Oncol* 2001; 28:51-59
263. Weinfurt KP, Li Y, Castel LD, Saad F, Timbie JW, Glendenning GA, Schulman KA. The significance of skeletal-related events for the health-related quality of life of patients with metastatic prostate cancer. *Ann Oncol.* 2005 Apr; 16(4):579-84
264. Ross JR, Saunders Y, Edmonds PM, et al. Systematic review of role of bisphosphonates on skeletal morbidity in metastatic cancer. *BMJ* 2003 Aug 30; 327(7413):469
265. Ibrahim T, Flamini E, Fabbri L, et al. Multidisciplinary approach to the treatment of bone metastases: Osteo-Oncology Center, a new organizational model. *Tumori* 2009 May-Jun; 95(3):291-7
266. Wong MH, Stockler MR, Pavlakis N. Bisphosphonates and other bone agents for breast cancer. *Cochrane Database Syst Rev.* 2012 Feb 15; 2:CD003474
267. Rosen LS, Gordon D, Kaminski, M et al. Long term efficacy and safety of zoledronic acid compared with pamidronate disodium in the treatment of skeletal complications in patients with advanced multiple myeloma or breast cancer: a randomized, double-blind, multicenter, comparative trial. *Cancer* 2003; 98:1735-1744
268. Yuen KK, Shelley M, Sze WM, Wilt T, Mason MD. Bisphosphonates for advanced prostate cancer (Review). *The Cochrane collaboration* 2008
269. Saad F, Gleason DM, Murray R. A randomized, placebo-controlled trial of zoledronic acid in patients with hormone-refractory metastatic prostate carcinoma. *J Natl Cancer Inst* 2002; 94:1458-1468
270. Rosen LS, Gordon D, Tchekmedyian NS, et al. Long-term efficacy and safety of zoledronic acid in the treatment of skeletal metastases in patients with non small cell lung carcinoma and other solid tumors: a randomized, Phase III, double-blind, placebo-controlled trial. *Cancer* 2004 Jun 15; 100(12):2613-21
271. Van Poznak CH, Temin S, Yee GC, et al. American Society of Clinical Oncology executive summary of the clinical practice guideline update on the role of bone-modifying agents in metastatic breast cancer. *J Clin Oncol.* 2011; 29(9):1221-7
272. Ruggiero S et al. Practical guidelines for the prevention, diagnosis, and treatment of osteonecrosis of the jaw in patients with cancer. *J of Oncol Practice* 2006; 2:7-15
273. Hellstein JW, Marek CL. Bisphosphonate osteochemonecrosis (bis-phossy jaw): is this phossy jaw of the 21st century? *J Oral Maxillofac Surg* 2005; 63(5):682-9
274. Woo SB, Hellstein JW, Kalmar JR. Narrative [corrected] review: bisphosphonates and osteonecrosis of the jaws. *Ann Intern Med* 2006; 144(10):753-61, Erratum in: *Ann Intern Med* 2006; 145(3):235
275. Vega D, Maalouf NM, Sakhaee K. CLINICAL Review #: the role of receptor activator of nuclear factor-kappaB (RANK)/RANK ligand/osteoprotegerin: clinical implications. *J Clin Endocrinol Metab.* 2007 Dec; 92(12):4514-21
276. Ibrahim T, Sacanna E, Gaudio M et al. Role of RANK, RANKL, OPG, and CXCR4 tissue markers in predicting bone metastases in breast cancer patients. *Clin Breast Cancer.* 2011 Dec; 11(6):369-75
277. Santini D, Perrone G, Roato I, et al. Expression pattern of receptor activator of NFκB (RANK) in a series of primary solid tumors and related bone metastases. *J Cell Physiol.* 2011 Mar; 226(3):780-4

278. Stopeck A., Lipton A, Body JJ et al. Denosumab compared with zoledronic acid for the treatment of bone metastases in patients with advanced breast cancer: a randomized, double-blind study. *Clin Oncol.* 2010 Dec 10; 28(35):5132-9
279. Henry DH, Costa L, Goldwasser F, et al. Randomized, double-blind study of denosumab versus zoledronic acid in the treatment of bone metastases in patients with advanced cancer (excluding breast and prostate cancer) or multiple myeloma. *J Clin Oncol.* 2011; 29: 1125-32
280. Fizazi K, Carducci M, Smith M, et al. Denosumab versus zoledronic acid for treatment of bone metastases in men with castration-resistant prostate cancer: a randomised, double-blind study. *Lancet* 2011; 377: 813-22
281. Cleeland CS, et al. Pain outcomes in patients with advanced breast cancer and bone metastases: Results from a randomized, double-blind study of denosumab and zoledronic acid. *Cancer* 2013 Feb 15; 119(4):832-8
282. Smith MR, Saad F, Coleman R, Shore N et al. Denosumab and bone-metastasis-free survival in men with castration-resistant prostate cancer: results of a phase 3, randomised, placebo-controlled trial. *Lancet* 2012 Jan 7; 379(9810):39-46
283. Scagliotti V, et al. Effect of Denosumab Versus Zoledronic Acid on Overall Survival in Patients With Lung Cancer and Bone Metastases: Results From a Randomized Phase 3 Study. *ELCC 2012*, abstract 168°
284. Santini D et al. New molecular targets in bone metastases. *Cancer Treat Reviews* 2010; 36(3):s3-s10
285. Anders BJ, et al. The Cathepsin K inhibitor odanacatib suppresses bone resorption in women with breast cancer and established bone metastases: results of a 4-week, double-blind, randomized, controlled trial. *Clin Breast Cancer.* 2010 Dec 1; 10(6):452-8
286. Donald L, Trump et al. Preliminary study of the specific endothelin A receptor antagonist zibotentan in combination with docetaxel in patients with metastatic castration-resistant prostate cancer. *Prostate* 2011 Sep; 71(12):1264-75
287. Saad F, Lipton A. SRC kinase inhibition: Targeting bone metastases and tumor growth in prostate and breast cancer. *Cancer treatment reviews* 2010; 36(2):177-184
288. De Bono JS, Logothetis CJ, Molina A, et al. Abiraterone and increased survival in metastatic prostate cancer. *N Engl J Med* 2011; 364:1995-2005
289. Scher HI, Fizazi K, Saad F, et al. Increased survival with enzalutamide in prostate cancer after chemotherapy. *N Engl J Med.* 2012 Sep 27; 367(13):1187-97
290. Smith DC, Smith MR, Sweeney C, et al. Cabozantinib in patients with advanced prostate cancer: results of a phase II randomized discontinuation trial. *J Clin Oncol.* 2013 Feb 1; 31(4):412-9
291. Rosen CJ, Brown S. Severe hypocalcemia after intravenous bisphosphonate therapy in occult vitamin D deficiency. *N Engl J Med.* 2003; 348:1503
292. Buttigliero C, Monagheddu C, et al. Prognostic role of vitamin D status and efficacy of vitamin D supplementation in cancer patients: a systematic review. *Oncologist* 2011; 16:1215-27
293. Kostenuik PJ, Nguyen HQ, McCabe J, et al. Denosumab, a fully human monoclonal antibody to RANKL, inhibits bone resorption and increases BMD in knock-in mice that express chimeric (murine/human) RANKL. *J Bone Miner Res.* 2009 Feb; 24(2):182-95
294. Piccioli A, et al, eds. Il trattamento delle metastasi ossee. Linee guida della Società Italiana di Ortopedia e Traumatologia. SIOT; 2008
295. Capanna R, Campanacci DA. The treatment of metastasis in appendicular skeleton. *J Bone and Joint Surg Br* 2001; 83(4):471-81
296. Singh K, et al. Current concepts in the management of metastatic spinal disease. The role of minimally-invasive approaches. *J Bone Joint Surg Br.* 2006; 88(4):434-442
297. Tomita K et al. Surgical strategy for spinal metastases. *Spine* 2001; 26(3):298-306
298. Prasad D, Schiff D. Malignant spinal-cord compression. *Lancet Oncol* 2005; 6:15-24
299. Helweg-Larsen S, Sorensen PS, Kreiner S. Prognostic factors in metastatic spinal cord compression: a prospective study using multivariate analysis of variable influencing survival and gait function in 153 patients. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2000; 46:1163-1169
300. Rades D, Kukas JA, Veniga T, et al: Evaluation of five schedules and prognostic factors for metastatic spinal cord compression. *J Clin Oncol* 2005; 23:3366-3375
301. Milano MT, et al. Oligometastatic breast cancer treated with curative-intent stereotactic body radiation therapy. *Breast Cancer Res Treat.* 2009 Jun; 115(3):601-8
302. Tong D, Gillik L, Hendrickson Fr. The palliation of symptomatic osseous metastases: final results of the RTOG. *Cancer* 1982; 50:893-899

303. Wu JS, Wong R, Johnston M, et al. Meta-analysis of dose-fractionation radiotherapy trials for the palliation of painful bone metastases. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2003 Mar 1; 55(3):594-605
304. Jeremic B, Shibamoto Y, Igrutinovic I. Single 4 Gy re-irradiation for painful bone metastasis following single fraction radiotherapy. *Radiother Oncol.* 1999 Aug; 52(2):123-7
305. Sze WM, Shelley: Palliation of metastatic bone pain; Single fraction versus multifraction radiotherapy: a systemic review of randomized trials. *Clinical Oncol* 2003; 15: 345-352
306. Koswing S, Budach V. Recalcification and pain relief following radiotherapy for bone metastases: a randomized trial of 2 different fraction schedules (10 x 3 Gy vs 1 x 8 Gy). *Strahlenther Onkol.* 1999 Oct; 175(10):500-8
307. Young RF, et al. Treatment of spinal epidural metastases: randomised prospective comparison of laminectomy and radiotherapy. *J Neurosurg* 1980; 53:741-748
308. Ural Au, et al. The bisphosphonate zoledronic acids induces cytotoxicity in human myeloma cell lines with enhancing effects of dexamethasone and thalidomide. *Int J Hematolog.* 2003; 78(5):443-9
309. Bernhard EJ, et al. The farnesyltransferase inhibitor FTI-277 radiosensitizes H-ras transformed rat embryo fibroblast. *Cancer Res.* 1996; 56(8):1727-30
310. Pandit-Taskar N, Batraki M, Divgi CR. Radiopharmaceutical therapy for palliation of bone pain from osseous metastasis. *J Nucl Med.* 2004; 45(8):1358-65
311. Quilty PM, Kirk D, Bolger JJ, et al. A comparison of the palliative effects of strontium-89 and external beam radiotherapy in metastatic prostate cancer. *Radiother Oncol* 1994; 31:33-40
312. Farhanghi M, Holmes RA, Volkert WA, Logan KW. Samarium-153-EDTMP: pharmacokinetic, toxicity and pain response using an escalating dose schedule in treatment of metastatic bone cancer. *J Nucl Med.* 1992; 33:1451-1458
313. Burton AW, Reddy SK, et al. Percutaneous vertebroplasty a technique to treat refractory spinal pain in the setting of advanced metastatic cancer: a case series. *J Pain Symptom Manage* 2005; 30(1):87-95
314. Dupuy DE, Liu D, Hartfeil D, et al. Percutaneous radiofrequency ablation of painful osseous metastases: a multicenter American College of Radiology Imaging Network trial. *Cancer* 2010 Feb 15; 116(4):989-97
315. Simon CJ, Dupuy DE. Percutaneous minimally invasive therapies in the treatment of bone tumors: thermal ablation. *Semin Musculoskelet Radiol.* 2006 Jun; 10(2):137-44
316. Lee SH, Cox KM, Grant R, Kennedy C, Kilbride L. Patient positioning (mobilisation) and bracing for pain relief and spinal stability in metastatic spinal cord compression in adults. *Cochrane Database Syst Rev.* 2012
317. Quint LE, et al. Distribution of distant metastases from newly diagnosed non-small cell lung cancer. *Ann Thor Surg* 1996; 62:246-250
318. Nottebaert M, et al. Metastatic disease from occult carcinoma: a profile. *Int Orthop* 1989; 13:119-123
319. Rougraff BT, et al. Skeletal metastasis of unknown origin. A prospective study of diagnostic strategy. *J Bone Joint Surg Am* 1993; 75(9):1276-81
320. Brage ME, Simon MA. Evaluation, prognosis, and medical treatment consideration of metastatic bone tumors. *Orthopedics* 1992; 15(5):589-96
321. Kosteva J, Langer C. Incidence and distribution of skeletal metastases in the era of PET. *Lung Cancer* 2004; 46:S45
322. Tsuya A, et al. Skeletal metastases in non-small-cell lung cancer: a retrospective study. *Lung Cancer* 2007; 57:229-232
323. Eugene Libson, Ronald A. Bloom, Janet E. Husband and Dennis J. Stoker. Metastatic tumours of bones of the hand and foot. *Skeletal Radiology* 1987; 16(5):387-392
324. Hideshi Sugiura, et al. Predictors of survival in patients with bone metastases of lung cancer. *Clin Orthop Relat Res.* 2008; 466:729-736
325. Corey J, Langer MD. Early detection, management and evidence-based clinical guidelines for bone metastases: a 2006 update
326. Bender RA, Hansen H. Hypercalcemia in bronchogenic carcinoma. A prospective study of 200 patients. *Ann Intern Med* 1974; 80:205-208
327. Coggeshall J, Merrill W, Hande K, Des Prez R. Implications of hypercalcemia with respect to diagnosis and treatment of lung cancer. *Am J Med* 1986; 80:325-32
328. D'Addario G, Felip E. Non small cell lung cancer: ESMO clinical recommendations for diagnosis treatment and follow up. *Ann Oncol* 2008; 19(Suppl 2):ii39-ii40

329. Remge M, Pieterman MD, John WG et al. Preoperative staging of non-small cell lung cancer with positron emission tomography. *N Engl J Med* 2000; 343:254-261
330. Bae HM, et al. Prognostic factors for non-small cell lung cancer with bone metastases at the time of diagnosis. *Lung Cancer* 2012, Jun 4
331. Brown JE, et al. Bone turnover markers as predictors of skeletal complications in prostate cancer, lung cancer and other solid tumours. *J Natl cancer Inst.* 2005; 97:59-69
332. Hirsch, et al. Zoledronic acid and survival in patient with metastatic bone disease from lung cancer and elevated markers of osteoclast activity. *J Thorac Oncol* 2008; 3:228-236
333. Fizazi K, Lipton A et al. Randomized phase II trial of denosumab in patients with bone metastases from prostate cancer, breast cancer or other neoplasms after biphosphonates. *J clin Oncol.* 2009 Apr 1; 27(10):1564-1571