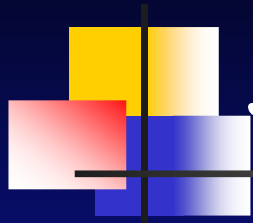


# Il carcinoma polmonare



# Statistiche

---

- Nuovi casi stimati e morti da carcinoma polmonare negli Stati Uniti nel 2009
  - Nuovi casi 219.440
  - Morti: 159.390
- Periodo 1995-2001
  - Probabilità di sopravvivenza a 5 anni complessivamente pari al 15.7%
  - malattia locale: 49%
  - Malattia locoregionale: 16%
  - Malattia metastatica: 2%

# Statistiche italiane

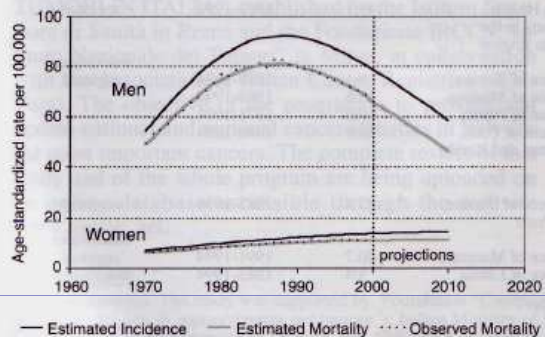


Figure 1 - Mortality and incidence estimates (grey and black continuous lines) for lung cancer in Italy in the period 1970-2010, compared to the national observed mortality data (dots). Age-standardized rates (European population) per 100,000 person years, age 0-84 years, both for men and women.

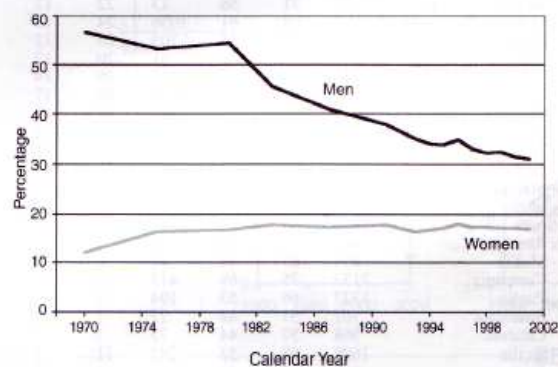


Figure 4 - Smoking prevalence trends in Italy in the period 1970-2001. Percentage values, WHO-European Health for all database.

| periodo | Decessi/anno |
|---------|--------------|
| 1960    | 10.000       |
| 1970    | 20.000       |
| 1980    | 30.000       |
| 2000    | 40.000       |

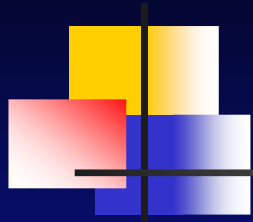


# Istologia

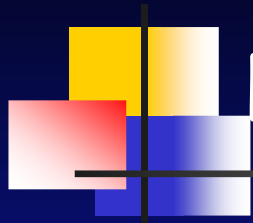
---

Approccio simile per la diagnosi, stadiazione, prognosi e trattamento

- Non-small cell lung cancer (NSCLC)
  - Carcinoma epidermoide o squamoso
  - Adenocarcinoma
  - Carcinoma a grandi cellule
- Small cell lung cancer (SCLC)



# Non small cell lung carcinoma



## Fattori di rischio

---

- Fumo di sigarette, pipa o sigari
- Esposizione indiretta al fumo di sigaretta, al radon, arsenico, asbesto, etere cloro-metilico, nickel, idrocarburi poli-ciclici aromatici, derivati dal radon, inquinamento atmosferico
- Asbesto sinergico con il fumo di sigaretta



# Screening

---

- Nessuno screening per la diagnosi precoce ha sinora influito sulla sopravvivenza
  - Radiogramma del torace con citologia sull'espettorato
  - TC a basse dosi
  - Screening con biomarcatori
- In corso di valutazione trial randomizzati con TC spirale a bassa dose



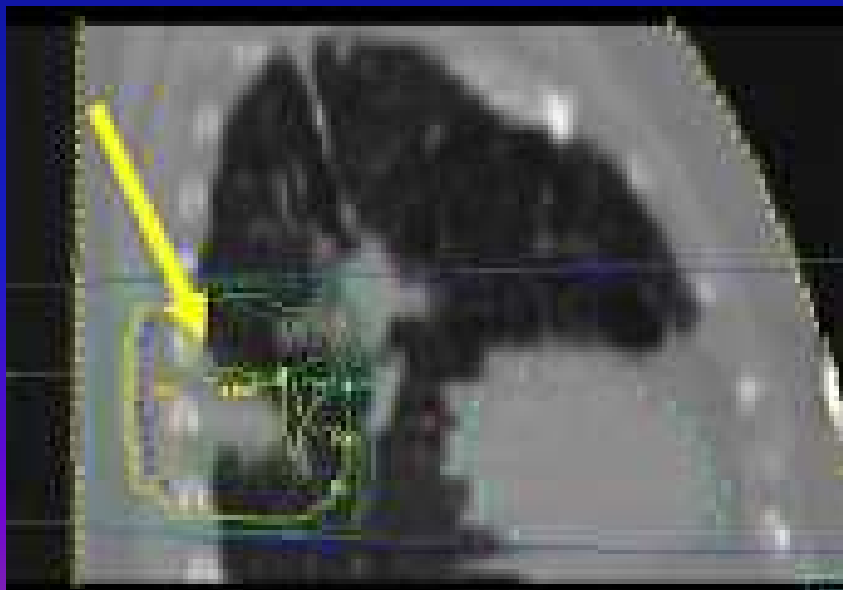
# Sintomatologia d'esordio

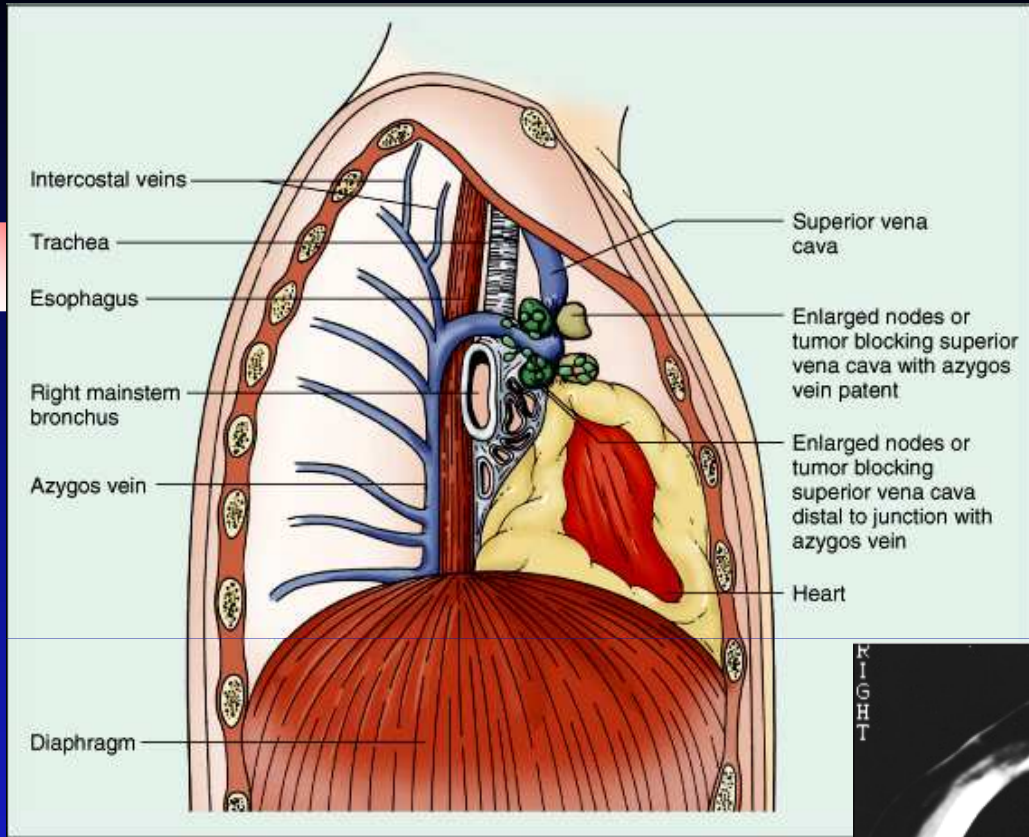
---

|  |      |
|--|------|
| Tosse  | 70%  |
| Dispnea  | 43%  |
| Emoftoe  | 41%  |
| Dolore toracico  | 40%  |
| Adenopatie superficiali, epatomegalia, sintomi neurologici, disfonia (n. ricorrente) | <10% |

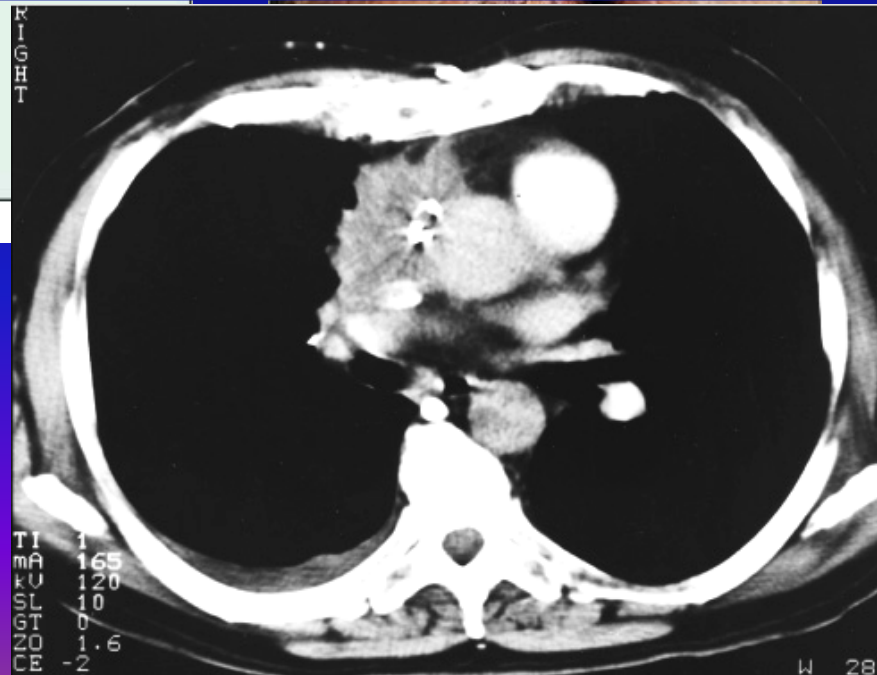
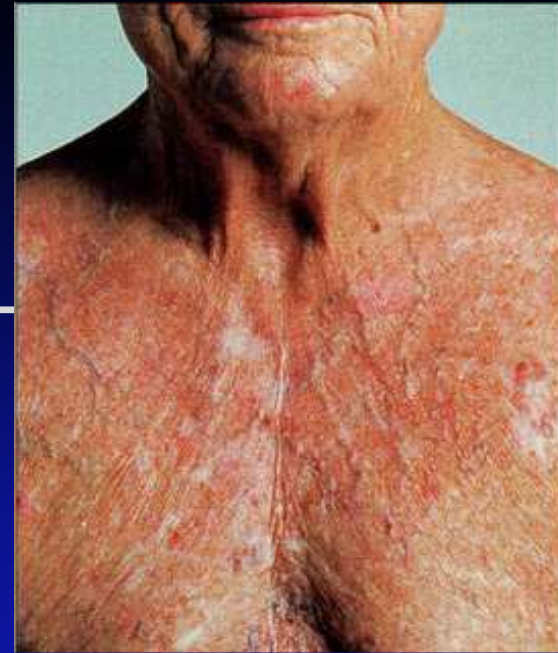


# Dolore toracico





Copyright © 2004, 2000, 1995 by Elsevier Inc.



Copyright © 2004, 2000, 1995 by Elsevier Inc.

# Sindrome cavale

# Sindrome di Pancoast



## Paralisi ricorrente

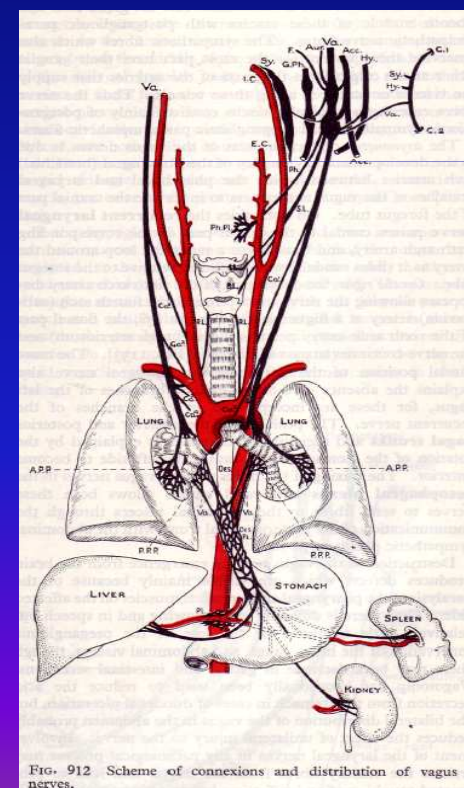


Fig. 912 Scheme of connexions and distribution of vagus nerves.

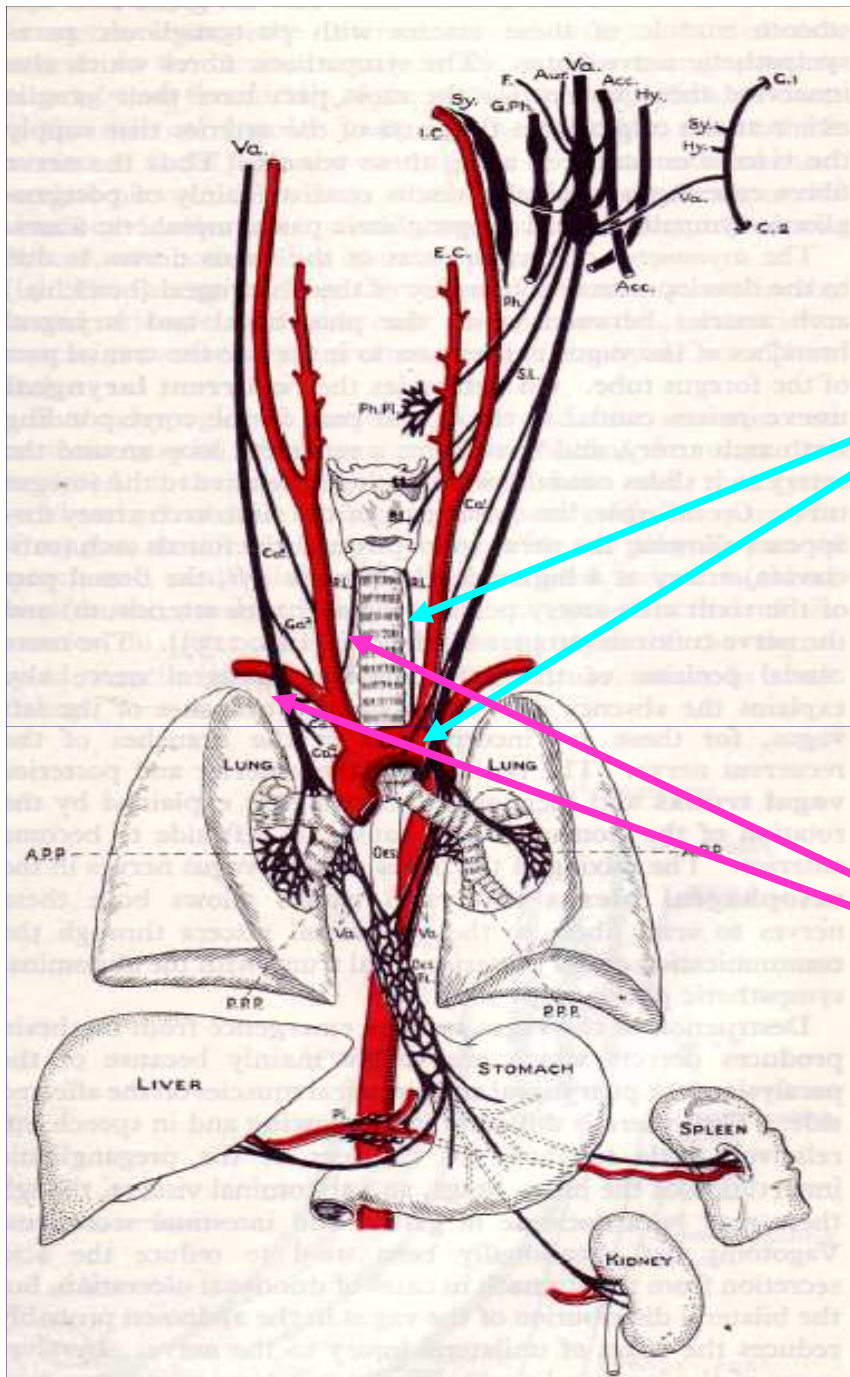


FIG. 912 Scheme of connexions and distribution of vagus nerves.

Ricorrente sx

Ricorrente dx



# Fattori prognostici

---

- Presenza di sintomi polmonari
- Tumori di diametro > 3 cm
- Istologia non squamosa
- Metastasi linfonodali multiple
- Invasione vascolare



# Stadiazione clinica

---

- Anamnesi
- Esame clinico
- Esami di laboratorio di routine
- Radiogramma del torace
- TC con mdc al torace e addome
  
- **TC-PET con FDG** (superiore alla TC con mdc nella diagnosi di adenopatie mediastiniche)
  
- TC/RM encefalo in caso di fattori di rischio per metastasi o in caso di stadio III candidato a trattamenti aggressivi



# Sospetto carcinoma

## Accertamento istologico

---

### ■ Periferico

- Biopsia TC guidata
- Broncoscopia
- Toracoscopia?
- Toracotomia?

### ■ Centrale

- Citologia
- Broncoscopia (biopsia, brushing, lavaggio)
- Biopsia TC guidata ?
- Toracotomia?



# Stadiazione patologica

---

- Studio del tumore
- Margini di resezione
- linfonodi



## RAGGRUPPAMENTO IN STADI

| Sesta Edizione              | Settima Edizione |     |    |    |    |
|-----------------------------|------------------|-----|----|----|----|
| T/M                         | T/M              | N0  | N1 | N2 | N3 |
| T1 ( $\leq 2\text{cm}$ )    | T1a              | 1A  | 2A | 3A | 3B |
| T1 ( $> 2-3\text{cm}$ )     | T1b              | 1A  | 2A | 3A | 3B |
| T2 ( $\leq 5\text{cm}$ )    | T2a              | 1B  | 2A | 3A | 3B |
| T2 ( $> 5-7\text{cm}$ )     | T2b              | 2A  | 2B | 3A | 3B |
| T2 ( $> 7\text{cm}$ )       | T3               | 2B  | 3A | 3A | 3B |
| T3 (per invasione)          |                  | 2B  | 3A | 3A | 3B |
| T4 (per noduli stesso lobo) |                  | 2B  | 3A | 3A | 3B |
| T4 (per estensione)         | T4               | 3A  | 3A | 3B | 3B |
| M1 (polmone omolaterale)    |                  | 3A  | 3A | 3B | 3B |
| T4 (versamento pleurico n.) | M1a              | 4   | 4  | 4  | 4  |
| M1 (polmone controlaterale) |                  | 4   | 4  | 4  | 4  |
| M1 (a distanza)             |                  | M1b | 4  | 4  | 4  |



# Strategie terapeutiche

---

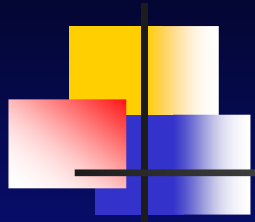
- Malattia resecabile (stadio I, II ed alcuni III)
  - Chirurgia +/- chemioterapia adiuvante basata su cisplatino
- Malattia localmente avanzata, non resecabile (T3-4 o N2-N3)
  - Radioterapia +/- chemioterapia adiuvante basata su cisplatino
  - T3 o N2 selezionati: chirurgia +/- chemioterapia pre-post operatorio o chemioradioterapia
- Malattia metastatica
  - Chemioterapia: migliora la sopravvivenza e i sintomi
  - Radioterapia: a titolo sintomatico



# Tumori del solco superiore

---

- Radioterapia e chirurgia
- Radioterapia esclusiva
- Chirurgia esclusiva (casi selezionati)
- Chemio-radioterapia e chirurgia
- Trial clinici di modalità terapeutiche combinate



# Small cell lung carcinoma



## Caratteristiche generali

---

- 15% dei carcinomi broncogenici
- Senza trattamento: mediana di sopravvivenza 2-4 mesi
- Maggiore sensibilità alla chemioterapia e alla radioterapia
- Guarigione difficile da ottenere per una maggiore tendenza alla diffusione metastatica
- Spesso associato con sindrome paraneoplastiche



## Stadio di malattia limitato

---

- Alla diagnosi circa il 30% dei pazienti hanno tumore confinato all'emitorace di origine, mediastino o linfonodi sovraclaveari
- Mediana di sopravvivenza da 16 a 24 mesi
- Probabilità di sopravvivenza a 5 anni del 14%
- Fumare in corso di terapia riduce le probabilità di sopravvivenza



## Stadio di malattia limitato

---

- Standard di trattamento: chemioterapia (platino ed etoposide) combinata con la radioterapia toracica
- L'aggiunta della radioterapia migliora del 5% a 3 anni la sopravvivenza rispetto alla sola chemioterapia
- Irradiazione profilattica encefalica nei casi con risposta completa alla chemio-radioterapia
- Resezione chirurgica seguita da chemioterapia + radioterapia toracica (+ PCI in caso di RC) nei pazienti in stadio I

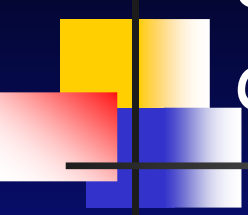


## Irradiazione cranica profilattica (PCI)

---

- Rischio di sviluppare metastasi encefaliche con malattia controllata al di fuori del SNC: 60%
- La PCI riduce del 50% la probabilità di sviluppare metastasi
- Metanalisi in pazienti in RC. L'aggiunta di PCI:
  - Riduce l'incidenza di metastasi encefaliche
  - Migliora la DFS
  - Migliora la OS (a 3 anni dal 15 al 21% con PCI)





## Stadio avanzato (extensive-stage disease)

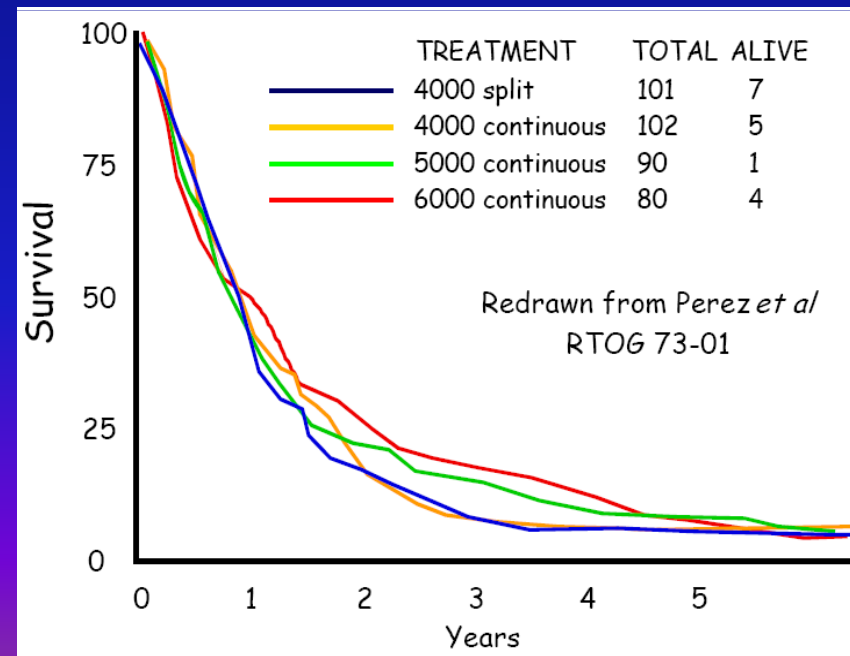
---

- Sopravvivenza mediana: 6-12 mesi con terapia
- Associazioni di chemioterapici +/- irradiazione craniale profilattica nei pazienti con RC
  - EP o EC: etoposide + cisplatino o carboplatino
  - Risposte in generale (RC e RP): 50-80%
  - Risposte complete: 0-30%
- La combinazione di chemioterapia e radioterapia toracica non sembra aumentare la sopravvivenza.
- Radioterapia alle sedi metastatiche probabilmente poco responsive alla chemioterapia: encefalo, lesioni epidurali e osse

## Problematiche della RT con intenti radicali nel carcinoma polmonare

### Necessità di dosi elevate (bassa radiosensibilità del NSCLC)

- 45 - 50 Gy pre-operatoria
- 50 - 54 Gy post-operatoria ( $\pm$  boost)
- 66 - 70 Gy (o più) radicale
- Evidenza di una relazione dose/risposta
- Tassi di controllo locale non soddisfacenti
- Controllo locale = sopravvivenza





## Necessità di dosi elevate

| Tumore                | Dimensione | Dose  | Controllo  |
|-----------------------|------------|-------|------------|
| Malattia microscopica | < 1 mm     | 50 Gy | Eccellente |
| Laringe               | 5-10 mm    | 70 Gy | Eccellente |
| Prostata              | 2-3 cm     | 78 Gy | Eccellente |
| Cervice               | 3-5 cm     | 85 Gy | Eccellente |
| NSCLC                 | 5-10 cm    | 60 Gy | Scarso     |

# Problematiche della RT con intenti radicali nel carcinoma polmonare

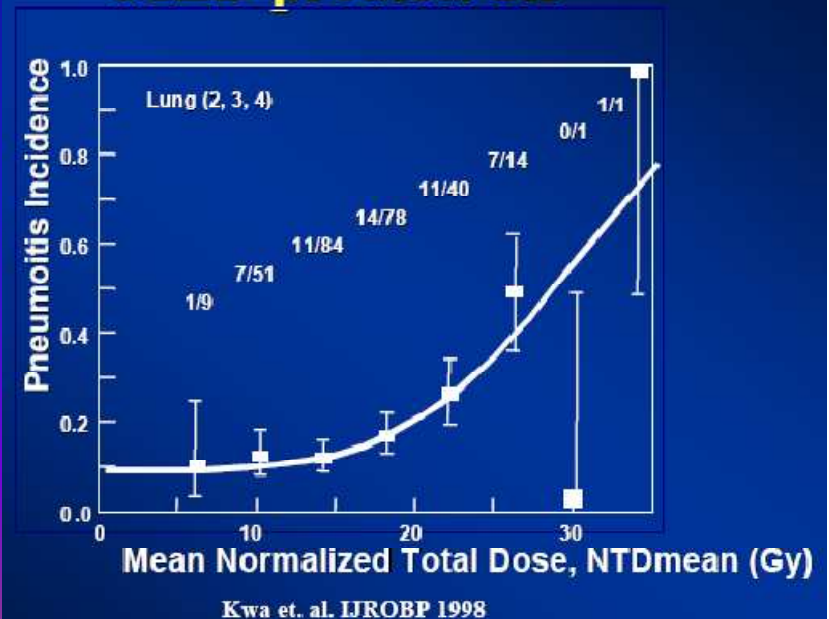
## Presenza di organi critici rilevanti

- midollo spinale (dose max < 46 Gy)
- polmone (V20 < 35%; dose media < 20 Gy)
- esofago (dose media < 34 Gy, dose max < 66 Gy)
- plesso brachiale (dose max < 66 Gy)
- cuore (dose media < 30 Gy)

|                         |       |          |          |       |
|-------------------------|-------|----------|----------|-------|
| V 20                    | < 22% | 22 - 31% | 32 - 40% | > 40% |
| Polmonite<br>$G \geq 2$ | 0     | 7%       | 13%      | 36%   |

Graham IJROBP 1999

## MLD predicts RP





## Problematiche della RT con intenti radicali nel carcinoma polmonare

---

### Esatta definizione del GTV

- a livello di T (distinzione fra tumore e flogosi o atelettasia)
- a livello di N (individuazione di N patologico)

### Movimenti fisiologici del GTV

### Corretta definizione del CTV

- margini a livello di T
- ottimizzazione dell'irradiazione linfonodale

### Selettività della irradiazione del PTV



Impatto della moderna tecnologia RT

## Esatta definizione del GTV

*Seminars in Radiation Oncology, Vol 14, No 1 (January), 2004: pp 27-40*

### Current ICRU Definitions of Volumes: Limitations and Future Directions

*James A. Purdy*



CT slice for lungcancer patient showing that the appropriate CT window and level settings (right frame) must be used to determine the maximum dimensions of the GTV. Note that a much smaller GTV would have been contoured with the settings used in the left frame.

# CARCINOMA POLMONARE



Esatta definizione del GTV

# PET-CT

CT 01  
Fusion series: PT 01  
43/61  
-34.87/cm

Current point Image DICOM Info  
Slice thickness: 0.50 cm  
Offset: -34.87 cm  
Position: -25.00 cm  
-25.00 cm  
-34.87 cm  
Row cosine: 1.00 0.00 0.00  
Column cosine: 0.00 1.00 0.00

ROI  
Selected ROI/series: PTV CT 01 Vol. [cm³]: 71.4

Visualisation  
Visible  Solid  
Help   
Sliced  Opacity: 90 % Max  
Closure Close

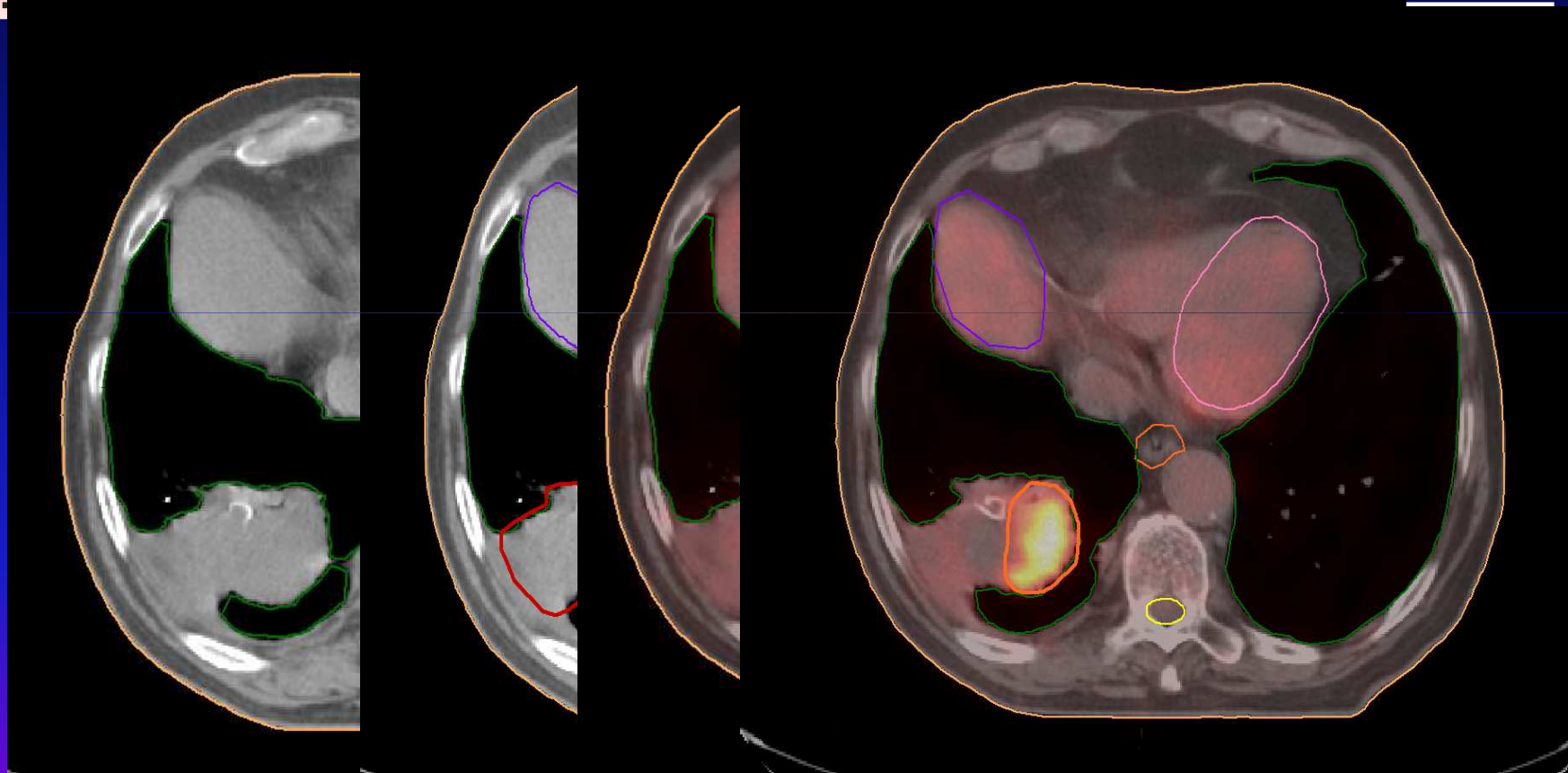
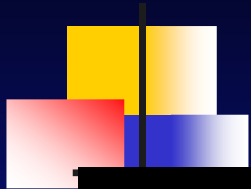
Voxel size: 0.20 cm  
Auto  Min Max

Fusion  
Fusion series: PT 01  
Registration: Identity  
Display  
 Vertical  Frame  
 Horizontal  Flip  
 Rectangle  
 Checkerboard 4  
 Spyglass  
 None  
Translucency 40%  
0% 100%

Grayscale  
Centre 15055  
Width 30702  
Pet #2  
Apply to all  
Edit



## Esatta definizione del GTV PET-CT

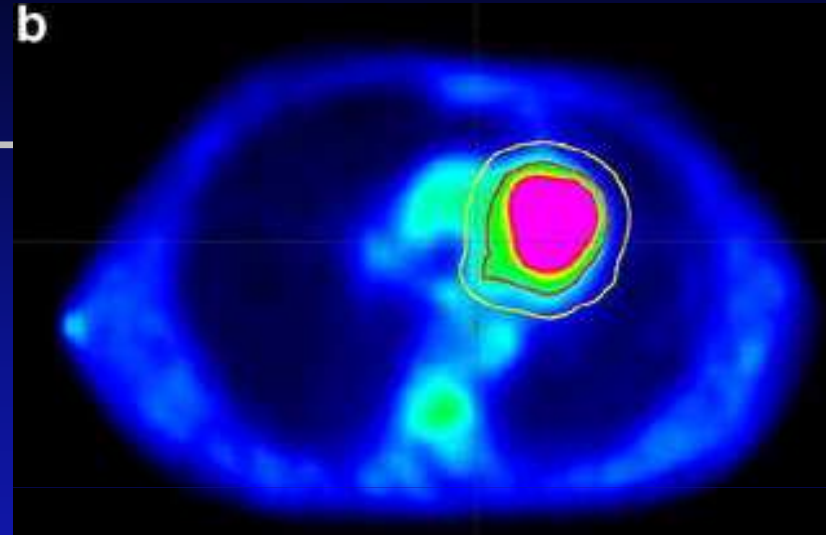


# PET-CT

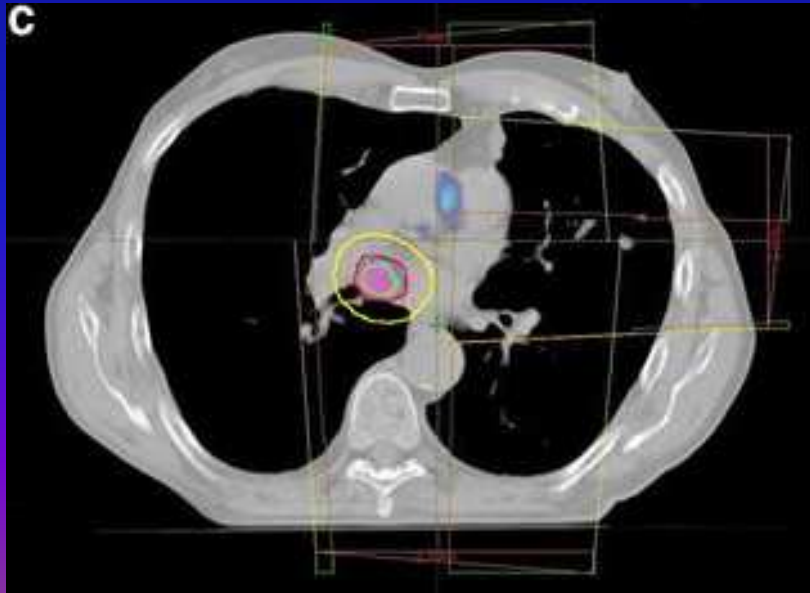
a



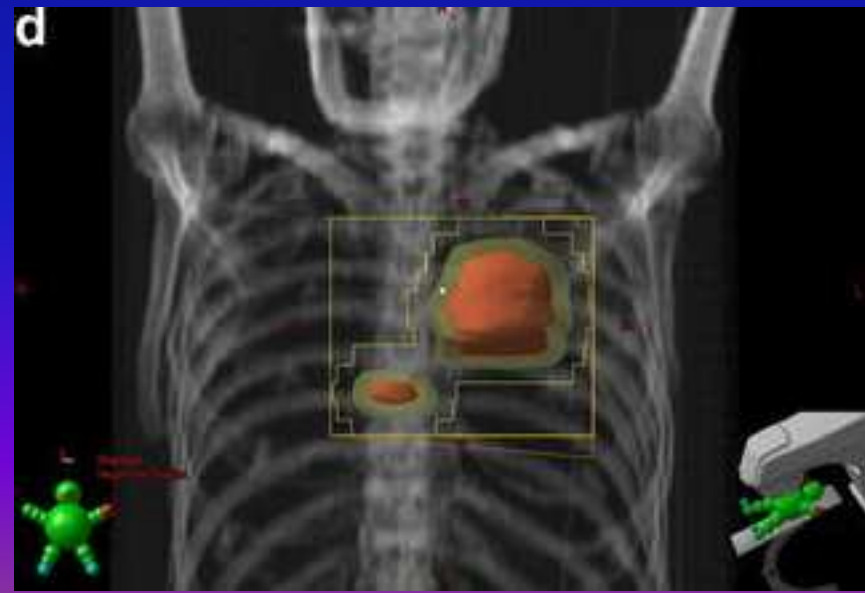
b



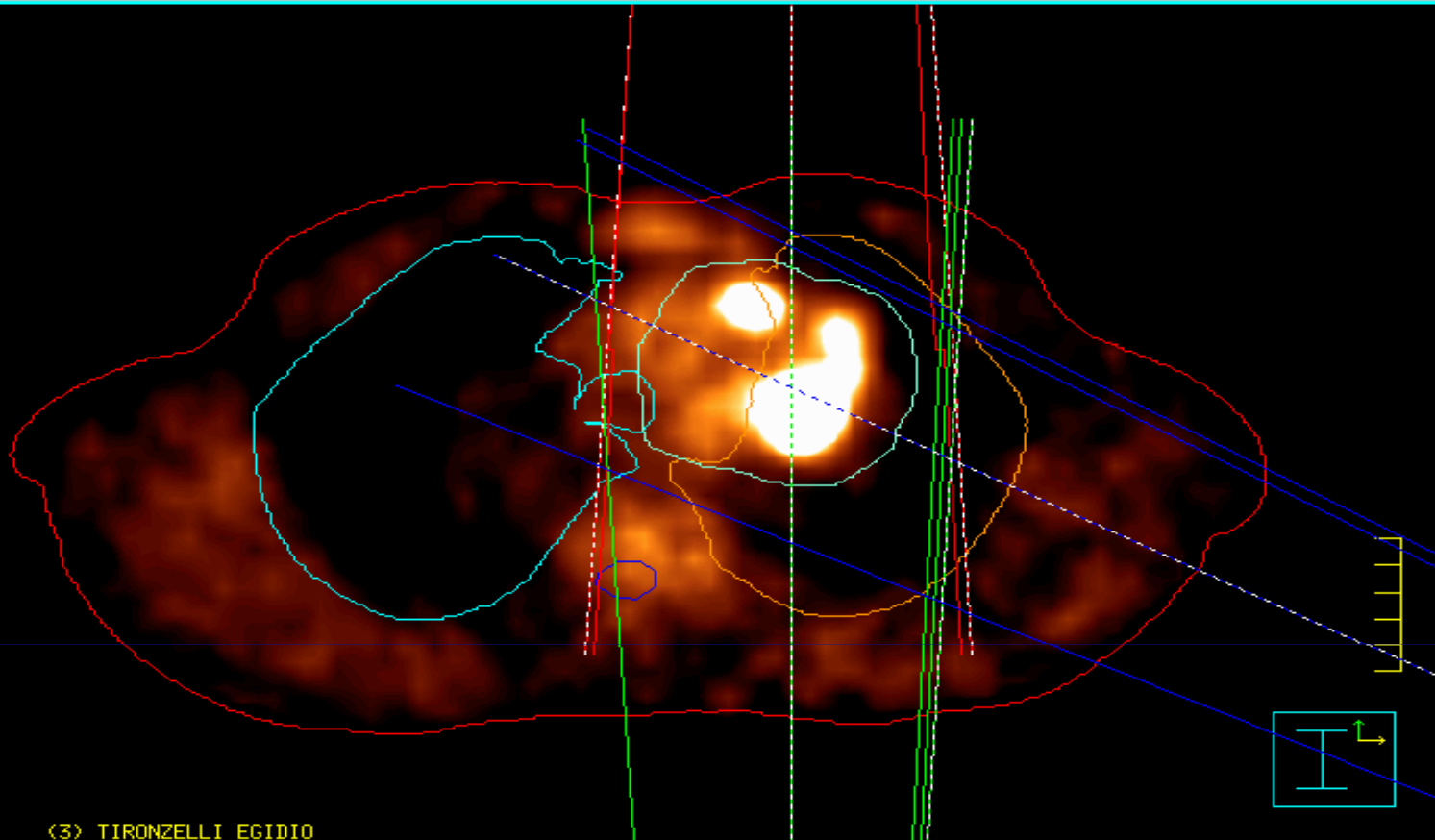
c



d

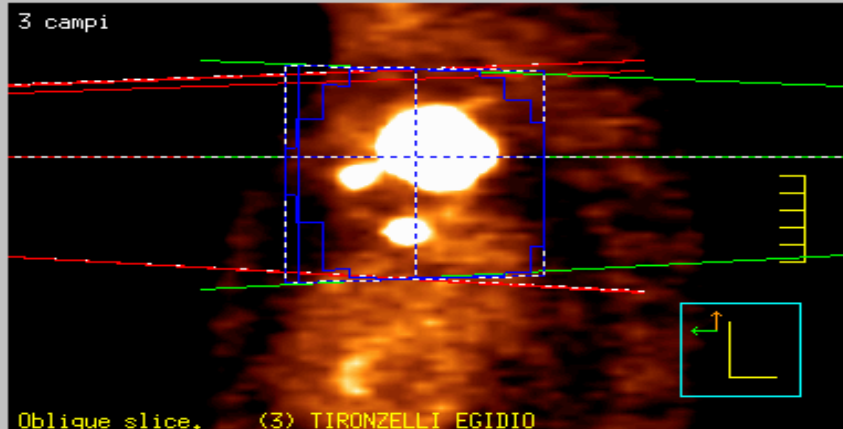


3 campi



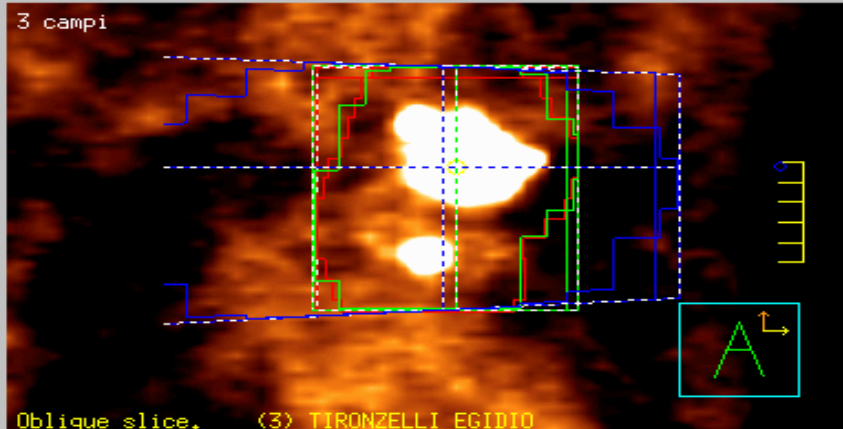
Oblique slice. (3) TIRONZELLI EGIDIO

3 campi




Oblique slice. (3) TIRONZELLI EGIDIO

3 campi



Oblique slice. (3) TIRONZELLI EGIDIO



## RT Stereotassica: problematiche cliniche e tecniche

---

### Corretta definizione del GTV

- Studio TC con finestra per parenchima, 4D-CT, PET
- Irradiazione del solo GTV → PTV
- Non irradiazione prudenziale di NO

### Controllo dei movimenti respiratori

- Tracking
- Gating respiratorio
- Limitazione del respiro (compressione addominale)

### Selettività nella distribuzione della dose

- Tecniche multiportali
- Utilizzo di fasci non coplanari
- Tecniche cinetiche ad archi multipli

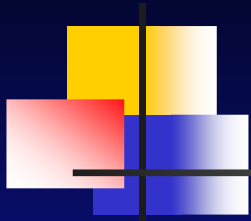


*High tech nella RT del ca. polmone:  
considerazioni conclusive*

---

- Con RT "tradizionale" tassi elevati di fallimento locale  
→ bassa sopravvivenza. Nel NSCLC  $\uparrow$  LC  $\rightarrow$   $\uparrow$  SV
- L'aumento della dose che è possibile dare al PTV con moderna tecnologia RT ha migliorato i risultati (LC e sopravvivenza)
- L'aumento della dose può comportare un aumento della tossicità acuta e tardiva:
  - alte dosi nei tessuti sani limitrofi al GTV (SBRT)
  - basse dosi a estesi volumi di polmone e cuore (IMRT)

## *High tech nella RT del ca. polmone: considerazioni conclusive*



- Un trattamento radioterapico "aggressivo" richiede una accurata selezione dei pazienti (età, PS, comorbidità), un adeguato studio del tumore ed una valutazione del bilancio costo-beneficio del trattamento.
- Nella analisi del bilancio costo-beneficio è necessario valutare anche gli aspetti logistici ed economici (consumo di risorse) che comporta l'utilizzo delle moderne tecnologie.



# Conclusioni

---

- Il progresso più importante è la riduzione dei fattori di rischio: in primis smettere di fumare
- Sino ad oggi le terapie proposte, nel complesso, danno risultati abbastanza deludenti