



DIAGNOSI CITO-ISTOLOGICA

Al fine di stabilire il trattamento, una volta valutata l'estensione della malattia è fondamentale definire la natura della stessa mediante una diagnosi citologica (prelevando campioni costituiti essenzialmente da cellule) o istologica (prelevando campioni di tessuto tumorale). In considerazione della necessità di informazioni che oggi occorrono grazie alla disponibilità nella pratica clinica di nuovi farmaci a bersaglio molecolare e dell'immunoterapia, quando possibile si cerca sempre di ottenere una diagnosi istologica, di modo da avere più materiale possibile da valutare. La disponibilità di campioni di tessuto tumorale, poi, è spesso un criterio di inclusione per partecipare ad una sperimentazione clinica controllata con nuovi farmaci. Inoltre, con l'avvento di nuove terapie che possono superare le resistenze acquisite dalla neoplasia ad un determinato trattamento e considerate le modifiche nella biologia del tumore stesso nel corso del tempo e dei trattamenti eseguiti, sempre più spesso si cerca di effettuare una nuova biopsia (soprattutto in alcuni istotipi) prima di modificare la strategia terapeutica. La procedura diagnostica propedeutica per la diagnosi cito-istologica è strettamente correlata con la sede e le dimensioni della lesione e andrebbe definita dopo discussione multidisciplinare con endoscopista e radiologo interventista.

Esame citologico dell'escreato

L'esame citologico dell'escreato è un metodo diagnostico non invasivo che consiste nella ricerca di cellule tumorali maligne all'interno di almeno 3 campioni di espettorato. Al di là dell'esiguità del materiale eventualmente disponibile, il limite è rappresentato dalla ridotta sensibilità rispetto alle procedure più invasive, in particolare per quanto riguarda le neoplasie periferiche.

Toracentesi e pericardiocentesi

A volte le neoplasie polmonari esordiscono con un versamento pleurico (liquido nei foglietti che rivestono i polmoni) o, meno frequentemente, con un versamento pericardico (liquido nella guaina di rivestimento del cuore). In questi casi la toracentesi e/o la pericardiocentesi (aspirazione del liquido dalla pleura o dal pericardio mediante aghi posizionati dall'esterno del torace) non solo svolgono un ruolo terapeutico, ma in una percentuale variabile (30-80% dei casi) consentono di ottenere la diagnosi della malattia mediante l'esame citologico del liquido prelevato.

Broncoscopia

La broncoscopia rappresenta una procedura fondamentale nella diagnosi del carcinoma polmonare. Consente una diagnosi istologica mediante l'utilizzo di pinze biottiche, a cui possono essere

associati gli esami citologici del lavaggio bronchiolo-alveolare (si esegue prima un lavaggio dei bronchi e poi aspirazione del liquido del lavaggio per la ricerca di eventuali cellule neoplastiche) e del brushing (sfregatura sulla superficie dei bronchi tramite una apposita spazzola per analizzare le cellule bronchiali superficiali). La sensibilità è maggiore per le neoplasie centrali dove arriva al 90%, bassa per quelle periferiche di dimensioni inferiori ai due cm.

Nei tumori a prevalente sviluppo sottomucoso/peribronchiale oppure per le lesioni periferiche può essere utile l'agoaspirato transbronchiale (TBNA), coadiuvato da sistemi di guida quali la fluoroscopia o una sonda ecografica (EBUS). Il TBNA può, inoltre, consentire di campionare i linfonodi mediastinici.

Altri vantaggi della broncoscopia sono la possibilità di esplorare le vie aeree (valutando eventuale interessamento di grossi bronchi o presenza di neoplasie broncogene centrali sincrone) e la ridotta incidenza di complicanze; la più comune è l'emorragia, generalmente di lieve entità, seguita dal pneumotorace (raccolta di aria nel cavo pleurico), comunque molto meno frequente rispetto all'approccio percutaneo.

Agobiopsia transtoracica

Per le lesioni periferiche di diametro superiore ai 2 cm, l'approccio percutaneo (introduzione di un ago dall'esterno del torace all'interno del polmone, in anestesia locale a paziente sveglio) TC-guidato ha una sensibilità diagnostica di circa il 95%. L'esame viene generalmente eseguito dal radiologo interventista, la cui esperienza è molto importante sia per ottenere il campionamento di un tessuto quantitativamente e qualitativamente adeguato per la diagnosi e le indagini biomolecolari, sia per ridurre le complicanze. La biopsia percutanea è, infatti, minata dal rischio di emoftoe (emissione di sangue dalla bocca proveniente dalle vie aeree) in circa il 5% dei casi e di pneumotorace nel 10-20% dei casi; di questi, circa il 10% necessita di drenaggio che, rimuovendo l'aria dal cavo pleurico, consente la riespansione del polmone. Per tali motivi l'agobiopsia transtoracica è controindicata nei pazienti con grave enfisema, severa insufficienza respiratoria o in quelli con un solo polmone residuo dopo pregressa pneumonectomia (asportazione totale di un polmone).

Nei pochi casi in cui la broncoscopia con TBNA e l'agobiopsia transtoracica non consentono di ottenere una diagnosi, in presenza di un sospetto clinico il paziente è candidato ad approcci più invasivi quali la mediastinoscopia o la videotoracosopia.

Mediastinoscopia

La mediastinoscopia è un esame endoscopico che viene praticato attraverso una piccola incisione chirurgica a livello del giugulo per analizzare i linfonodi mediastinici. Tale tecnica è estremamente importante nel percorso diagnostico, ma è un vero e proprio intervento chirurgico in anestesia generale, per cui si riserva a casi selezionati dove non è possibile fare la diagnosi con altre metodiche meno invasive oppure a pazienti per i quali si voglia escludere la presenza di metastasi ai linfonodi mediastinici in previsione di un intervento chirurgico radicale. Negli ultimi anni, l'utilizzo dell'EBUS-TBNA ha ridotto il numero di mediastinoscopie finalizzate alla stadiazione.

Toracosopia

La toracosopia o pleuroscopia viene utilizzata per visualizzare lo spazio pleurico, con conseguente biopsia mirata di lesioni sospette. Anche in questo caso si tratta di un intervento chirurgico in anestesia generale che, con le nuove tecniche video-assistite, consente l'escissione di noduli periferici o di linfonodi e svolge, quindi, anche un ruolo curativo in casi selezionati. La toracosopia è in grado di contribuire alla stadiazione chirurgica del carcinoma polmonare localmente avanzato e, qualora clinicamente indicato (ad esempio nei casi di versamento pleurico massivo recidivante), mediante toracosopia si può eseguire la pleurodesi, l'intervento, cioè, di "incollare" i foglietti pleurici con talcaggio.

Biopsia liquida

Ad oggi, la biopsia tissutale rimane ancora indispensabile per ottenere la diagnosi istologica e scegliere il percorso di cura. Tuttavia, mediante lo studio del DNA tumorale circolante ottenuto da un campione di sangue (plasma), già ora si può analizzare lo stato mutazionale di EGFR. EGFR è un gene mutato in circa il 15% dei pazienti affetti da adenocarcinoma polmonare e per cui esistono dei farmaci specifici (gefitinib, erlotinib, afatinib) che hanno dimostrato di essere più efficaci e meno tossici rispetto alla chemioterapia tradizionale. E' già disponibile nella pratica clinica un farmaco (osimertinib) capace di superare il principale meccanismo di resistenza ai suddetti farmaci, la mutazione T790M a carico dell'esone 20. Con una sensibilità di circa il 60-70%, mediante la biopsia liquida e quindi in pratica mediante un semplice prelievo venoso, si può cercare di identificare tale mutazione e consentire eventualmente al paziente di iniziare un trattamento più efficace, senza la necessità di sottoporsi ad una nuova biopsia tissutale. In Italia, al momento, tale analisi è disponibile solo in alcuni centri selezionati.