



CLASSIFICAZIONE ISTOLOGICA

I tumori polmonari secondo si dividono in benigni e **maligni** e questi ultimi si dividono in due gruppi principali: i carcinomi a piccole cellule o microcitomi (small-cell lung cancer-SCLC) che sono circa il 15-20% ed i carcinomi non a piccole cellule o non-microcitomi (non-small-cell lung cancer-NSCLC) che sono circa il 80%, che a loro volta si suddividono in tre istotipi principali: gli adenocarcinomi (50%), gli squamosi o epidermoidali (30%) e i tumori a grandi cellule (10%).

Classificazione istologica dei tumori polmonari

Benigni

- a. Papilloma
- b. Adenoma

Maligni invasivi

- a. Carcinoma a piccole cellule o microcitoma (SCLC) (20%)
- b. Carcinomi non a piccole cellule (NSCLC) (70%)
 1. Carcinoma squamocellulare o epidermoidale
 2. Adenocarcinoma (acinare, papillare, carcinoma bronchioloalveolare)
 3. Carcinoma a grandi cellule
 4. Misti
- c. Altri (10%)
 1. Carcinoma adeno-squamoso
 2. Carcinoma con elementi pleomorfi, sarcomatoidi, intestinali
 3. Tumore carcinoidi
 4. Tumori indifferenziati

I tumori polmonari si possono classificare anche in base alla sede di insorgenza rispetto ai polmoni e all'albero bronchiale. Generalmente il **carcinoma epidermoidale o squamoso** si sviluppa in sede ilare a partire dai bronchi e tende a crescere sia all'interno dell'albero bronchiale, ocludendolo, sia all'esterno verso il tessuto polmonare. Nelle fasi più avanzate della malattia questo tumore può, in circa il 25% dei casi, metastatizzare a livello dei surreni e del fegato e più frequentemente ai linfonodi ilari, mediastinici, alla pleura ed al polmone controlaterale. **Nell'adenocarcinoma polmonare**, invece, la malattia si presenta più frequentemente in sede periferica sviluppandosi a partire dalle ghiandole del parenchima polmonare. Questa sede può essere anche la sede di metastasi polmonari derivanti da tumori primitivi di altri organi (pancreas, rene, mammella e grosso

intestino), la cui diagnosi può essere effettuata grazie alla storia clinica del paziente e all' esame istologico. L'adenocarcinoma tende a metastatizzare con elevata frequenza (70-80%) ai linfonodi mediastinici, ai surreni, al fegato, alle ossa ed a livello cerebrale. Un suo sottotipo è rappresentato dall' **adenocarcinoma bronchioloalveolare** che deriva dalle cellule che tappezzano gli alveoli e che tende a diffondersi lungo le vie aeree.

Il **microcitoma (SCLC)** si sviluppa prevalentemente in sede bronchiale sottomucosa, ma, nonostante ciò, può esfoliare cellule maligne nel lume bronchiale rendendo attendibile, quanto quella istologica, la diagnosi citologica dell'escreato e del lavaggio bronchiale (90% di accuratezza). Al momento della diagnosi il SCLC è spesso disseminato e tende a metastatizzare ai linfonodi regionali, al midollo osseo, al fegato, al surrene e a livello cerebrale. Al momento la sua incidenza è in via di diminuzione (15%) in Europa. Specialmente questo tumore si può presentare anche con una sintomatologia non dovuta alla presenza della malattia nel polmone ma alla produzione di sostanze simil-ormonali che determinano degli effetti caratteristici per ciascuna sostanza prodotta (sindromi paraneoplastiche).

Un istotipo particolarmente controverso è rappresentato dal **carcinoma a grandi cellule** e dalla sua variante **carcinoma neuroendocrino a grandi cellule (LCNEC)**. L'incidenza di questi tumori è pari circa al 5-% di tutti i NSCLC. Per molti aspetti il comportamento clinico del LCNEC è simile a quello del SCLC.

Prognosi particolarmente infausta hanno gli istotipi **sarcomatoide, intestinale e scarsamente differenziato**, mentre spesso i **carcinoidi** sono caratterizzati da un andamento indolente.

CARATTERIZZAZIONE BIOMOLECOLARE DEI TUMORI POLMONARI

Negli ultimi dieci anni sono state identificate numerose alterazioni molecolari nel NSCLC che condizionano la biologia del tumore, alcune delle quali rappresentano un target terapeutico per trattamenti a bersaglio molecolare, mentre altre potrebbero rappresentarlo in futuro. In particolare, nell'adenocarcinoma polmonare sono state identificate mutazioni attivanti del gene K-RAS(20-30% dei casi), mutazioni attivanti del gene EGFR (10-15% dei pazienti caucasici e fino al 40% dei pazienti asiatici), riarrangiamenti del gene ALK (3-7% degli adenocarcinomi polmonari), riarrangiamenti del gene ROS1(1-2% degli adenocarcinomi polmonari) , riarrangiamenti del gene RET, mutazioni del gene BRAF, mutazioni od amplificazioni del gene HER2 o MET. Nei carcinomi squamosi sono state invece identificate alterazioni a carico dei geni FGFR1,PI3KCA,PTEN,PDGFR e DDR2.

Attualmente in Italia sono approvati e rimborsati farmaci per il trattamento dei soli pazienti con mutazioni di EGFR e riarrangiamenti di ALK che si sono dimostrati nettamente superiori alla chemioterapia standard nei pazienti con malattia avanzata. Pertanto tutti i pazienti con tumore polmonare NSCLC in fase avanzata ad istotipo non squamoso dovrebbero essere testati sempre fin dalla diagnosi per EGFR ed ALK. Il test dovrebbe essere esteso anche a tutti i pazienti ad istotipo squamoso non fumatori, data l'alta incidenza di queste aberrazioni genetiche in questo sottogruppo. Laddove possibile, una caratterizzazione biomolecolare più estesa può essere utile nell'identificare pazienti con alterazioni molecolari che potrebbero essere suscettibili di trattamento con farmaci a bersaglio molecolare nell'ambito di studi clinici .

A completamento della caratterizzazione biomolecolare, tutti i pazienti con tumore polmonare non microcitoma in fase avanzata devono essere testati al fine di valutare l'espressione della proteina PD-L1 sulle cellule neoplastiche. I pazienti con PD-L1 altamente espresso risultano essere particolarmente sensibili al trattamento con immunoterapia. Nello specifico, per i pazienti con NSCLC in fase avanzata in cui il PD-L1 è espresso su una percentuale di cellule tumorali maggiore

od uguale al 50%, indipendentemente dall'istotipo tumorale , l'immunoterapia con Pembrolizumab si è dimostrata superiore alla chemioterapia fin dalla I linea di trattamento, ed è attualmente approvata e rimborsata dal Sistema Sanitario Nazionale anche in Italia.