

**Diagnostica per immagini nello studio dei  
carcinomi bronchiali: aspetti tecnici e revisione  
della nostra casistica.**

Adragna Vincenzo, Lemmi Angelo

**ABSTRACT**

The term carcinoid was historically coined by Oberndorfer a German scientist in 1907 to define a series of bowel cancer less aggressive than the already known clinical cancer; this terminology since it is no longer abandoned.

The results from bronchial carcinoid cells of Kulchitsky or totipotent cells of the bronchial epithelium and has histological neuroendocrine features with capacity of synthesis of serotonin, adrenocorticotropic hormone, somatostatin, and bradykinin. The WHO in 1999, based on structural features, ultrastructural,

morphological and immunohistochemical, classified them into 4 main groups which include:

- typical carcinoid;
- atypical carcinoid;
- a large cell neuroendocrine carcinoma (LCNEC);
- small cell carcinoma (SCLC)

All 4 types are considered malignant, with the possibility of metastasis and recurrence after surgical resection.

The typical and atypical carcinoids are characterized respectively by low and intermediate grade malignancies, a LCNEC such as SCLC are characterized by a high degree of malignancy.

From a clinical point of view represented by the main symptoms are coughing, wheezing, chest pain, recurrent infections, obstructive pneumonia and hemoptysis in half the cases, but it rarely has the syndrome and Cushing and the syndrome from carcinoid.

In the study of bronchial carcinoids we will use different techniques for diagnosis, various diagnostic methods available for carcinoids are:

- tumor markers;
- the imaging modalities: Radiography (XR), Computed Tomography (CT), Nuclear Magnetic Resonance (NMR) and virtual bronchoscopy;
- the functional imaging modalities: the somatostatin receptor Scintigraphy (SRS) and Positron Emission Tomography (PET).

The chest X-ray examination is the first imaging study that is performed when there is suspicion of a bronchial primary neoplasm or metastatic; when the information coming from the chest radiography is not useful in many cases, you must proceed with second-level examinations, and especially by Computed Tomography (CT), an imaging technique that uses ionizing radiation to generate axial images of a section body, overcoming the two-dimensional representation of images, instead characterizing the conventional radiology and providing a representation is completely free of overlap.

In relation to the turbulent developments in technology occurred in the last decade with the advent of multidetector spiral CT (TCMS), has reached a significant improvement in spatial

resolution, thus assuming a central role in diagnostics and staging of this type of cancer, pending the development of promising techniques of molecular biology.

CT does ensure a good spatial resolution and a good resolution to high contrast, greater sensitivity in identifying bronchial lesions even a few millimeters.

Then the CT examination is very sensitive in the initial assessment that the follow-up of bronchial neuroendocrine tumors, among them, the typical and atypical carcinoids are confirmed to be malignant tumors with the capacity of local recurrence and presenting at the time of initial diagnosis of metastasis mostly limphonodal.

From the literature is finally emphasized that carcinoids, in contrast with what previously thought, show a indolent trend with recurrences or metastases to distant many years after the first discovery of the tumor, thus requiring a clinical and strumental follow-up, employing more than 15 years from surgery.

The manner and timing of follow-up is not currently consistent in the literature was variable in different centers of reference for which is desirable being standardized.

## INDICE

INTRODUZIONE .....	pag.	6
1. ANATOMIA PATOLOGICA .....	“	12
2. TECNICHE DI DIAGNOSI .....	“	34
2.1 Markers tumorali .....	“	34
2.2 Tecniche d’imaging .....	“	47
2.3 Tecniche d’imaging funzionale .....	“	57
3. SEMEIOTICA RADIOLOGICA .....	“	64
3.1 Semeiotica carcinoidi broncopolmonari .....	“	64
3.2 Semeiotica LCNEC .....	“	80
3.3 Semeiotica SCLC .....	“	83
3.4 Carcinoidi timici .....	“	90
4. CASISTICA .....	“	93

5. CONCLUSIONI .....	“ 102
6. BIBLIOGRAFIA .....	“ 104
7. SITI CONSULTATI .....	“ 111

## INTRODUZIONE

Le prime descrizioni di patologie neuroendocrine sono riportate nel Vecchio Testamento ed in un papiro medico egiziano risalente al 1552 a.C. noto come “Papiro Ebers”, ove sono segnalati casi di acromegalia e/o gigantismo, di diabete mellito e di neurofibromatosi di tipo 1.

La prima grossolana descrizione patologica si deve a Langerhans nel 1867. Due anni dopo Langerhans osservò nel pancreas aggregati di cellule altamente organizzati che nominò *insulae*.

Il termine carcinoidale è stato coniato dallo scienziato tedesco *Oberndorfer* nel 1907 ("des Karzinoide des Dundarms" sulla

rivista "Virchow Archiv") per definire una serie di tumori dell'intestino di minore aggressività clinica rispetto ai già noti carcinomi; questa terminologia da allora non è più stata abbandonata.

Nel 1914 *Gosset* e *Masson* ipotizzarono che i carcinoidi derivassero dalle cellule enterocromaffini (EC) del tratto gastrointestinale.

Invece *Heidenhain*, *Kulchitsky* e *Feyrter*, negli anni seguenti, dimostrarono che le cellule EC erano presenti non solo nel tratto gastroenteropancreatico, ma anche in molti altri distretti anatomici.

La prima vera e propria descrizione del carcinoma endobronchiale fu fatta da *R.Laennec* nel 1931.

Il carcinoide bronchiale deriva dalle cellule del Kulchitsky o cellule totipotenti dell'epitelio bronchiale e possiede delle caratteristiche istologiche neuroendocrine con capacità di sintesi di serotonina, di ormoni adrenocorticotropi, somatostatina e bradichinina.

La WHO (World Health Organization) nel 1999, in base a delle caratteristiche strutturali, ultrastrutturali, morfologiche e immunoistochimiche, li ha classificati in 4 gruppi principali che comprendono:

- *carcinoidi tipici;*
- *carcinoidi atipici;*
- *carcinomi neuroendocrini a larghe cellule;*
- *carcinomi a piccole cellule o microcitomi.*

Tutti sono considerati maligni, con possibilità di metastatizzazione e recidiva dopo la resezione chirurgica.

I carcinoidi tipici e quelli atipici presentano rispettivamente un grado di malignità basso ed intermedio; i carcinomi neuroendocrini a larghe cellule sono un sottogruppo dei carcinomi a grandi cellule, caratterizzati da un alto grado di malignità così come i carcinomi polmonari a piccole cellule o microcitomi, che rappresentano una categoria indipendente caratterizzata anch'essa da un alto grado di malignità.

L'insieme dei carcinoidi broncopolmonari tipici ed atipici costituisce l'1.2% delle neoplasie primitive polmonari, la loro



incidenza negli Stati Uniti è aumentata rapidamente negli ultimi 30 anni, circa del 6% all'anno, fino a raggiungere il valore di 1,57 su 100.000 abitanti nel 2003.

I carcinoidi broncopolmonari sono più frequenti nella popolazione bianca rispetto a quella nera e negli asiatici rispetto ai non-asiatici, sono meno comuni negli ispanici rispetto ai non-ispanici; queste neoplasie colpiscono prevalentemente persone di età compresa tra i 50 e 60 anni, ma possono presentarsi in qualsiasi età tanto da costituire la neoplasia polmonare più frequente nell'età pediatrica; presentano un rapporto di incidenza M/F di 48 / 52, con una prognosi che negli ultimi 30 anni ha conosciuto un progressivo peggioramento con una sopravvivenza a 5 anni che è passata dall'84.7% al 47.3%<sup>17</sup>, caratteristica dovuta ad un maggior uso di marcatori neuroendocrini nella routine istopatologica, che ha portato all'identificazione di ulteriori carcinoidi broncopolmonari scarsamente differenziati<sup>26</sup>. Secondo i dati pubblicati dall'Istituto di Sorveglianza, Epidemiologia e Risultati finali (SEER) nel 2007, nei carcinoidi

tipici, la sopravvivenza a 5 anni è dell'87%, mentre nelle forme atipiche cala drasticamente al 44%.

Il carcinoma neuroendocrino a larghe cellule rappresenta l'1-3% delle neoplasie maligne polmonari, con rapporto di incidenza M/F di 4 / 1, il picco massimo di incidenza è all'età di 70 anni mentre la sopravvivenza a 5 anni varia nelle diverse casistiche dal 15 al 57%.

Il microcitoma invece rappresenta il 10% di tutti i tumori polmonari con un picco di incidenza massimo tra 60 e 70 anni, con la sopravvivenza a 5 anni che cala drasticamente fino al 4.8%.

I carcinoidi tipici ed atipici non presentano una chiara relazione con l'esposizione al tabagismo, mentre questa invece è costante nei carcinomi neuroendocrini a larghe cellule e nei microcitomi.

Da un punto di vista clinico i sintomi principali sono rappresentati da tosse, dispnea (presente nel 40% dei casi) e da dolore toracico, che è la manifestazione di insorgenza nel 20 % dei casi, dalle infezioni ricorrenti, da polmoniti ostruttive ed emottisi nella metà dei casi, da asma e da wheezing che nelle

forme centrali è la manifestazione d'esordio in più del 65% dei casi; raramente invece si ha una produzione ormonale ectopica, più che altro di adrenocorticotropina; la sindrome di Cushing si manifesta nel 2% dei casi, mentre la sindrome da carcinoide solo nell'1-3% dei casi e solo quando ci sono metastasi a livello epatico, un quarto dei casi è totalmente asintomatico.

## 1. ANATOMIA PATOLOGICA

I tumori neuroendocrini sono un gruppo eterogeneo di neoplasie che originano da cellule neuronali ed endocrine, distribuite ampiamente in tutto l'organismo, che condividono un fenotipo comune caratterizzato dall'espressione di particolari proteine, quali la Cromogranina A (CgA), l'enzima neuronale specifico (NSE) e la sinaptofisina, oltre che da prodotti di secrezione ormonale specifici per ciascun citotipo. Questi tumori possono svilupparsi da cellule neuroendocrine costituenti un organo ben definito, come pancreas (neoplasie insulari), tiroide (carcinoma midollare), surrene (feocromocitoma), oppure derivare da cellule neuroendocrine che si trovano in organi o tessuti non endocrini, come tratto gastroenterico, polmone, timo, ecc.

Vari stimoli come bronchite cronica ed enfisema, possono risultare in una iperplasia delle cellule neuroendocrine, tuttavia a nessuno di questi stimoli è attualmente riconosciuto un ruolo nello sviluppo dei carcinoidi. L'unica condizione clinica riconosciuta come forma pre-invasiva dei carcinoidi bronchiali è l'iperplasia diffusa idiopatica delle cellule neuroendocrine (DIPNECH).

Numerosi parametri sia molecolari che immunoistochimici come l'espressione di Ki67, accumulo di p53 nucleare, sovraespressione di oncoproteine, fattori di crescita, produzione ormonale eutopica ed eterotopica sono stati oggetto di studio, ma i meccanismi biologici coinvolti nella patogenesi, nella crescita e nell'acquisizione di capacità metastatiche dei tumori neuroendocrini non sono ancora ben definiti.

Ad oggi, nonostante siano presenti alcuni studi sull'espressione del VEGF (fattore di crescita proangiogenetico) nei tumori neuroendocrini, il suo ruolo nella tumorigenesi, nella crescita tumorale e nello sviluppo di potenziale aggressivo rimane ancora da chiarire. Non sono presenti in letteratura studi sul possibile

valore prognostico del CD105 nei tumori neuroendocrini. I tumori endocrini del tratto gastroenterico, del pancreas e del polmone sono notoriamente ben vascolarizzati, ma non sono presenti dati sull'angiogenesi e sul suo significato biologico in questi tumori.

E' ormai noto che l'angiogenesi gioca un ruolo importante nella transizione dal tessuto normale a lesioni preneoplastiche ed eventualmente neoplastiche. La neoangiogenesi inoltre è stata dimostrata essere un fattore prognostico indipendente sia per la sopravvivenza totale che per la sopravvivenza libera da malattia. La densità microvascolare (MVD) è il valore medio del numero di microvasi ottenuti usando uno specifico obiettivo (ingrandimento al microscopio) con un diametro di campo noto, e contando un numero limitato di campi nelle zone selezionate soggettivamente come altamente vascolarizzate (hot spots).

Il criterio generalmente accettato per determinare il profilo microvascolare è la colorazione con un marker endoteliale che possa discriminare il profilo microvascolare intratumorale dal profilo microvascolare adiacente. I marker endoteliali usualmente

impiegati per marcare i microvasi sono il fattore VIII, il CD34, il CD31 e il CD105. Recentemente la MVD è stata correlata alla sopravvivenza libera da recidive, dimostrando che un'aumentata MVD è predittiva di scarsa sopravvivenza. Si ritiene che la MVD rifletta l'intensità dell'angiogenesi tumorale. Numerosi studi hanno dimostrato la correlazione della MVD con i fattori di crescita neoangiogenetici come il VEGF, suggerendo che la MVD permette di ottenere importanti informazioni sul grado e sulla funzionalità della vascolarizzazione tumorale.

I tumori neuroendocrini polmonari in base alle caratteristiche anatomico-patologiche e di tipo istologico vengono classificate in:

- *carcinoidi broncopolmonari;*
- *carcinomi neuroendocrini a larghe cellule;*
- *carcinomi a piccole cellule o microcitomi.*

I carcinoidi broncopolmonari (figura 1 e 2) si manifestano con delle lesioni, determinanti l'ostruzione delle vie aeree centrali, con conseguente sintomatologia ostruttiva includente tosse, dispnea ed emottisi; invece le lesioni periferiche vengono identificate occasionalmente con una semplice radiografia del

torace fatta su pazienti asintomatici <sup>27</sup>. Secondo lo studio di *Okike N. et al.*, l'85% dei carcinoidi sono localizzati centralmente nei bronchi principali e lobari, comportando di conseguenza l'ostruzione bronchiale delle vie aeree con relativo danneggiamento dei tessuti circostanti <sup>22</sup>.

I carcinoidi si possono manifestare come lesioni ben delineate di forma ovale, noduli periferici o ilari (con dimensioni inferiori ai 3 cm) oppure sotto forma di masse (superiori ai 3 cm).

Nei carcinoidi broncopulmonari la presenza di calcificazioni è abbastanza comune, mentre il coinvolgimento dei linfonodi regionali varia dal 5-15% nei carcinoidi tipici, fino al 35-40% dei carcinoidi atipici; la presenza di metastasi a distanza differiscono sulla base del diverso potenziale di aggressività biologica, per cui sono abbastanza rare nei carcinoidi tipici ed invece più frequenti in quelli atipici (nel 20-30% dei casi) <sup>1</sup>.

I tumori spesso mostrano un notevole enhancement in quanto hanno una spiccata vascolarizzazione; sebbene i carcinoidi atipici tenda ad essere periferici, ci può essere una forte sovrapposizione



di localizzazione con i carcinoidi tipici e quindi possono essere indistinguibili dal punto di vista radiologico <sup>3</sup>.

I carcinoidi si presentano come masse ben delineate di colore giallo-marrone o rosse in superficie, dipendenti dall'entità della vascolarizzazione.

La necrosi è presente in prevalenza nei carcinoidi atipici, di tipo puntato e si verifica di solito al centro della cavità tumorale con dimensioni che variano da 0,5 a 10 cm, mentre nei carcinoidi tipici è meno rappresentata, quindi la presenza o meno di necrosi consente di distinguere i carcinoidi tipici da quelli atipici.

Dal punto di vista istologico i carcinoidi sono costituiti da cellule fusate, poligonali e con una moderata quantità di citoplasma, cromatina nucleare fine ed uno scarso numero di nucleoli.

I carcinoidi tipici sono caratterizzati da un numero di mitosi inferiore a 2 / 2 mm<sup>2</sup>, mentre per quelli atipici vi è un numero di mitosi compreso tra 2 e 10 / 2 mm<sup>2</sup>.

I pleiomorfismi ed altre variazioni patologiche possono essere di rilievo, ma non sono considerate affidabili per la differenziazione dei tipi di carcinoidi.

La maggior parte dei carcinoidi sono immunoreattivi per la pancitocheratina (anticorpo), mentre la differenziazione può essere confermata con l'utilizzo dei markers neuroendocrini (cromogranina, sinaptofisina e CD56) <sup>30</sup>.

I carcinoidi broncopolmonari spesso presentano una significativa componente endobronchiale la quale è facilmente accessibile da parte del broncoscopista con pinze e aghi; comunque si dovrà prestare molta attenzione a non provocare la necrosi da erosione, in quanto se presente, determina una prognosi peggiore.

Visto che la morfologia nucleare dei carcinoidi è simile a quella dei carcinomi a piccole cellule, bisogna effettuare delle biopsie per valutare il volume del citoplasma ed il numero di mitosi, in maniera tale da evitare una diagnosi errata.

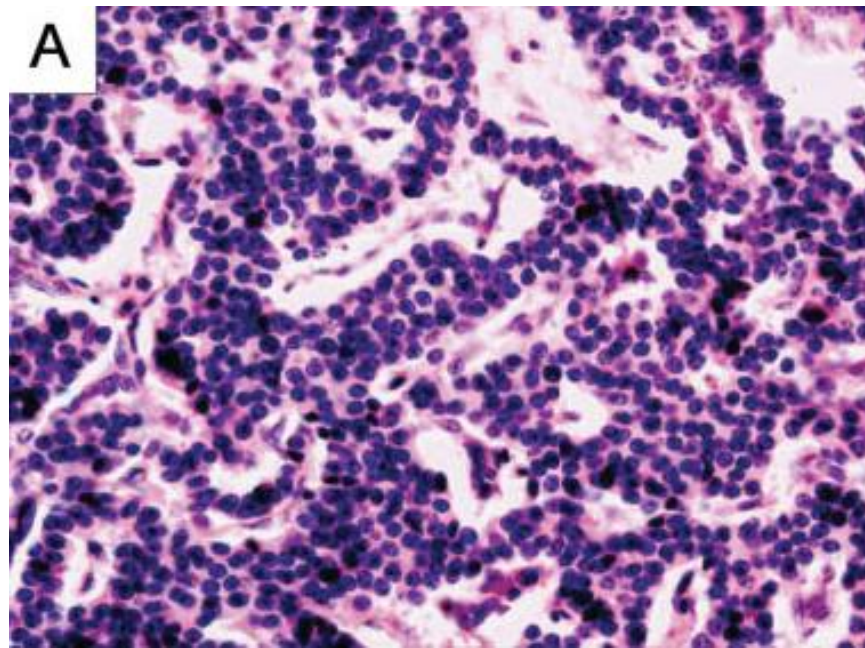


Fig. 1: carcinoide tipico con un modello di accrescimento enocrino, uniformità delle cellule ma senza necrosi.

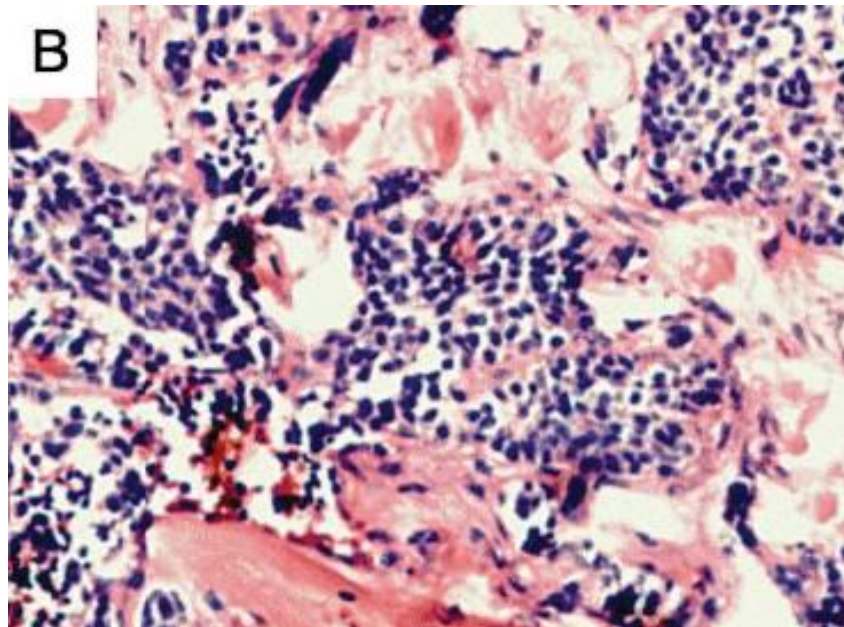


Fig. 2: carcinoide atipico con pleomorfismi nucleari, incremento della cellularità, architettura disorganizzata e piccole aree di necrosi

- I carcinomi neuroendocrini a larghe cellule (figura 3) rappresentano circa il 3% dei casi di cancro ai polmoni, colpiscono prevalentemente pazienti di sesso maschile, fumatori di sigarette nel sesto decennio della vita <sup>25</sup>.

Questo tipo di carcinomi sono caratterizzati dall'associazione con sindromi paraneoplastiche (morbo di Cushing da ipersecrezione di ACTH, sindrome da ipersecrezione di ormone natriuretico ed altre ancora) <sup>11</sup>.

I sintomi prodotti dal tumore primario sono simili a quelli prodotti da altri carcinomi polmonari e variano a seconda della localizzazione.

Circa l'80% dei carcinomi neuroendocrini a larghe cellule appaiono in prevalenza come noduli periferici o masse, raramente come masse centrali contigue al mediastino.

I carcinomi a larghe cellule presentano un interessamento linfonodale nel 60-80% dei casi e metastasi a distanza nel 50% dei casi.

I carcinomi neuroendocrini a larghe cellule dal punto di vista istologico sono composti da grandi cellule poligonali con margini

ben definiti, nucleo rotondeggiante, basso rapporto nucleare citoplasmatico, vescicolare, cromatina granulare fine e nucleolo prominente, inoltre possono essere disposte in aggregati trabecolari o nodulari con evidenti palizzate periferiche, caratteristiche che indubbiamente facilitano la distinzione dei carcinomi neuroendocrini a larghe cellule.

Tuttavia, queste caratteristiche spesso sono minime, rendendo difficile la distinzione del carcinoma polmonare a larghe cellule dalle altre forme tumorali.

In alcuni casi, le formazioni a rosetta sono i soli marcatori istologici per la differenziazione neuroendocrina.

Questi carcinomi sono caratterizzati da un elevato indice mitotico, il quale presenta valori superiori a 10 mitosi / 2 mm<sup>2</sup><sup>29</sup>.

La diagnosi istologica di questi carcinomi richiede la coesistenza di due criteri, ossia la dimostrazione della morfologia neuroendocrina attraverso il microscopio ottico e la colorazione immunohistochimica positiva per uno o più marcatori neuroendocrini.

La cromogranina, sinaptofisina ed il CD56 (N-CAM ) sono i più sensibili e specifici marcatori neuroendocrini.

Un marcatore positivo è sufficiente per la diagnosi se la colorazione è netta; tuttavia, nella maggior parte dei casi diversi marcatori saranno reattivi <sup>28</sup>.

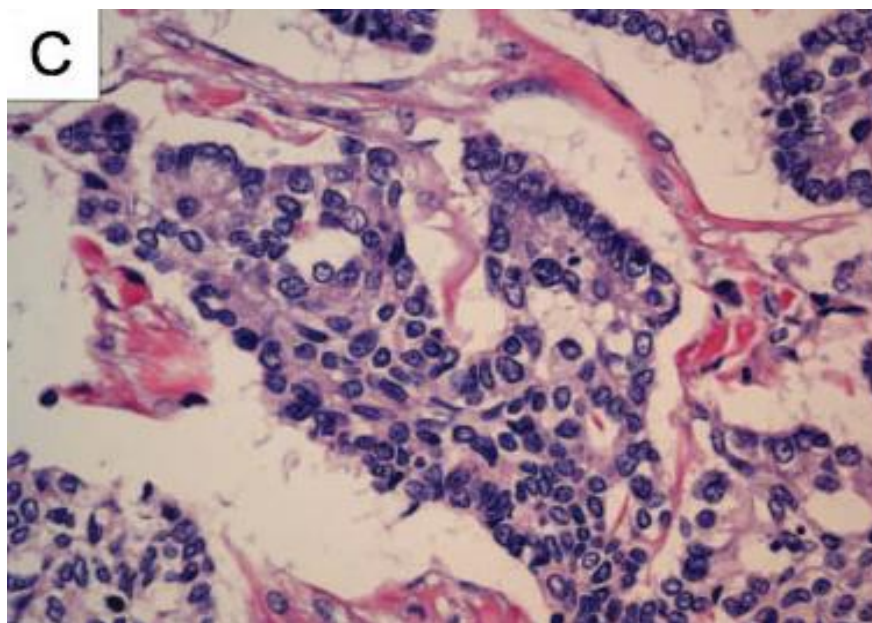


Fig. 3: carcinoma neuroendocrino a larghe cellule con cellule di forma poligonale, modello di accrescimento organoide, palizzamento cellulare, aree a forma di rosetta e larghe chiazze necrotiche.

I carcinomi a piccole cellule o microcitomi (figura 4) rappresentano circa il 20% delle neoplasie polmonari e la maggior parte dei pazienti sono fumatori di sesso maschile<sup>23</sup>.

La posizione centrale del tumore nella maggior parte dei casi dà luogo ad una sintomatologia clinica rappresentata da tosse, dispnea ed emottisi.

Invece l'invasione di strutture del mediastino può provocare disfagia, raucedine, e sindrome mediastinica.

Il carcinoma a piccole cellule presenta delle caratteristiche abbastanza evidenti tali da essere facilmente distinte negli esami diagnostici; infatti circa nel 95% dei casi si manifesta come lesioni centrali, in sede ilare e perilare ed è in stretta associazione con i bronchi principali, fino a determinare una stenosi del lume senza crescita endobronchiale; nel restante 5% dei casi, si manifesta nelle regioni periferiche del polmone senza un particolare interessamento delle vie aeree centrali.

Secondo *Nicholson SA. et al.*, i carcinomi a piccole cellule sono leggermente più comuni (56,2%) nel polmone destro, mentre il

22% si trovano nei bronchi principali, e vi è una prevalenza nei lobi superiori <sup>20</sup>.

Le lesioni centrali presentano masse poco delineate e la presenza di metastasi a distanza si verifica nel 50% dei casi a livello dei linfonodi ilari e di quelli mediastinici <sup>10</sup>.

Le lesioni periferiche presentano delle caratteristiche strutturali che ne rendono difficile la valutazione durante gli esami diagnostici di riferimento.

Il carcinoma a piccole cellule solitamente si diffonde lungo la sottomucosa delle vie aeree e nel tessuto connettivo peribroncovascolare. La successiva estensione nel parenchima polmonare si traduce in una massa che ostruisce le vie respiratorie ed i vasi in seguito ad una compressione “*ab estrinseco*”.

In contrasto con il carcinoma a cellule squamose, la crescita endobronchiale è rara nei carcinomi a piccole cellule.

Dal punto di vista istopatologico questi carcinomi sono composti da elementi di piccole dimensioni con scarso citoplasma,



fittamente stipati tra loro, al punto da improntare vicendevolmente il nucleo.

Il nucleo delle cellule tumorali mostra una cromatina finemente granulare ed uniformemente dispersa e un nucleolo assente o poco evidente.

Questi carcinomi sono caratterizzati da una necrosi estensiva e confluyente, numerosissime figure mitotiche e diffusione della cromatina sulla parete dei vasi (fenomeno di *Azzopardi*), a causa dell'estrema, intrinseca fragilità delle cellule neoplastiche.

Questi carcinomi sono caratterizzati da un indice mitotico elevato, con una media di 80 mitosi/ 2 mm<sup>2</sup>.

Una buona qualità della colorazione ematossilina-eosina è essenziale per la valutazione del carcinoma polmonare, anche se la formazione di artefatti durante la colorazione possono condurre ad una errata diagnosi di carcinoma a piccole cellule.

Il carcinoma a piccole cellule è immunoreattivo per la pancitocheratina, citocheratina 7, cromogranina, sinaptofisina, CD56 ed il fattore 1 di trascrizione della tiroide nella maggior

parte dei casi; tuttavia, fino al 10% dei tumori sono negativi per tutti i markers neuroendocrini.

Nelle piccole biopsie, soprattutto quelli con ampi artefatti da schiacciamento, la differenziazione dei carcinomi a piccole cellule dal linfoma, utilizzando la colorazione ematossilina-eosina può essere difficile; quindi la colorazione con pancitocheratina e/o il CD45RB (leucociti antigene comune) è di solito essenziale per risolvere il problema <sup>12</sup>.

I carcinomi a piccole cellule, a causa della somiglianza istologica con altre forme tumorali come il carcinoma a cellule di *Merkel* ed i tumori primitivi neuroectodermici, possono passare inosservati durante gli esami diagnostici, quindi per ovviare a questa “trappola” si preferisce l'utilizzo di indagini immunoistochimiche per la differenziazione; infatti il carcinoma a cellule di *Merkel* presenta la citocheratina 20 positiva, la citocheratina 7 ed il fattore di trascrizione tiroide 1 negativo, mentre il tumore primitivo neuroectodermico presenta la pancitocheratina negativa ed il CD99 positivo.

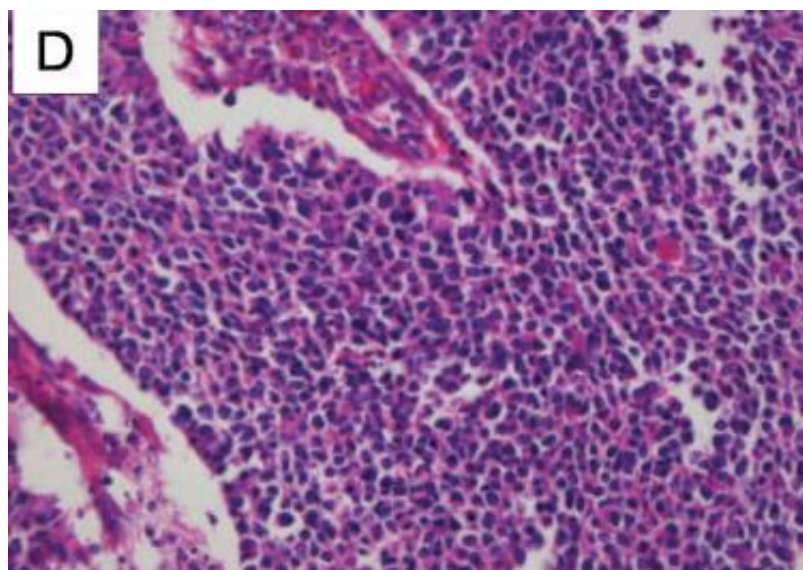


Fig. 4: carcinoma a piccole cellule con cellularità molto alta, nuclei ipercromatici e citoplasma scarso.

Studi recenti hanno tracciato un solco definitivo tra carcinoidi tipici ed atipici da un lato e carcinomi neuroendocrini ad alto grado di malignità dall'altro, poiché non esiste nessuna relazione patogenetica tra queste neoplasie, che condividono solo un comune fenotipo neuroendocrino <sup>28</sup>. Tale assunto è dimostrato dalla mancanza di forme di transizione e quindi di sequenza patogenetica nel medesimo tumore tra carcinomi neuroendocrini a basso grado di malignità (carcinoide tipico) ed intermedio (carcinoide atipico) e le forme scarsamente differenziate a piccole e grandi cellule, mentre una relazione certamente esiste

fra carcinoidi ed all'interno dei carcinomi scarsamente differenziati.

Questi ultimi presentano anzi un profilo genetico comune, per cui è stata proposta la loro unificazione nella categoria dei carcinomi neuroendocrini ad alto grado di malignità anche per certe difficoltà di separazione diagnostica <sup>5</sup>.

Per quanto riguarda la stadiazione dei carcinomi del polmone, quindi quelli a larghe e piccole cellule è raccomandato il sistema TNM, in cui T rappresenta il grado di infiltrazione del tumore, N rappresenta un eventuale coinvolgimento dei linfonodi loco-regionali ed M l'eventuale presenza di metastasi.

Combinando fra di loro i vari fattori "T" (T1-4) "N" (N1-3) ed "M" (M0,1) si ottengono categorie di pazienti a comportamento clinico omogeneo corrispondenti ai diversi stadi di malattia (da I a IV). Lo stadio della malattia così ottenuto è importante per pianificare il trattamento, definire l'aspettativa di vita e la prognosi del paziente.

Possiamo distinguere una stadiazione clinica ed una stadiazione patologica (indicate rispettivamente con le notazioni cTNM e

pTNM). La stadiazione clinica si basa su esami clinici come visita ed esami di laboratorio, ma soprattutto strumentali con esami radiografici, endoscopici, citologici e biotici invasivi, mentre la stadiazione patologica si basa sull'esame del pezzo operatorio da resezione chirurgica una volta che il paziente sia stato giudicato operabile.

La stadiazione patologica rappresenta sicuramente la tecnica gold standard per ottenere il massimo delle informazioni diagnostiche e prognostiche utili al paziente, con un'efficienza ben superiore alla stadiazione clinica preoperatoria <sup>4</sup>.

Dall'esame del pezzo operatorio ottenuto da intervento chirurgico radicale, il patologo fornisce almeno tre fondamentali informazioni:

- la radicalità di escissione attraverso l'esame dei margini di resezione (parenchimali, bronchiali, vascolari);
- la stadiazione patologica attraverso la valutazione, dapprima macroscopica e poi microscopica, del grado di estensione della malattia all'interno dell'organo e del coinvolgimento dei linfonodi

loco-regionali (reperiti sia nel pezzo operatorio che inviati separatamente dal chirurgo);

- la definitiva tipizzazione della neoplasia secondo i criteri canonici della diagnostica istopatologica (talvolta le metastasi al polmone si presentano in forma di piccole lesioni isolate periferiche o di crescita centrale esclusivamente endobronchiale che simula strettamente tumori primitivi).

Affinchè la stadiazione sia accurata, è necessario che l'intervento sia di tipo anatomico (lobectomia o pneumonectomia) e che vi sia una linfadenectomia mediastinica completa in relazione all'intervento effettuato, separando accuratamente i linfonodi del I livello (N1) corrispondenti ai linfonodi ilari e peribronchiali (stazioni 10-14) da quelli del II livello (N2) corrispondenti ai linfonodi mediastinici omolaterali alla lesione (stazioni 1-4: linfonodi mediastinici superiori; stazioni 5-6: linfonodi aortici; stazioni 7-9: linfonodi mediastinici inferiori).

Di seguito verrà descritta l'intera stadiazione del carcinoma polmonare:

## Tumore Primitivo (T)

- T0: nessuna evidenza di tumore primitivo.
- Tx: l'esistenza del tumore primitivo è provata dalla presenza di cellule maligne nell'escreato o nel broncoaspirato, ma non è visualizzabile con le tecniche di diagnostica per immagini o con la broncoscopia.
- Tis: carcinoma in situ.
- T1: tumore di 3 cm o meno nella sua dimensione massima, circondato dal parenchima polmonare o dalla pleura viscerale, senza evidenza broncoscopica d'invasione prossimale del bronco lobare, quindi non presente nel bronco principale.
- T2: tumore di dimensione massima superiore a 3 cm; tumore di qualsiasi dimensione invadente la pleura viscerale od associato ad atelettasia od a polmonite ostruttiva che si estende sino alla regione ilare, ma senza interessare l'intero polmone. Il tumore può coinvolgere il bronco principale, ma dista almeno 2 cm dalla carena.
- T3: tumore di qualsiasi dimensione, che invade una o più delle seguenti strutture: parete toracica (compresi i tumori dell'apice

polmonare), diaframma, pleura mediastinica, pericardio parietale oppure un tumore del bronco principale a meno di 2 cm dalla carena, ma senza interessamento della medesima, oppure associato con atelettasia o polmonite ostruttiva dell'intero polmone.

- T4: tumore di qualsiasi dimensione, che invade una o più delle seguenti strutture: mediastino, cuore, grossi vasi, trachea, esofago, corpi vertebrali, la carena; oppure nodulo(i) separato(i) di tumore nello stesso lobo; oppure tumore con versamento pleurico citologicamente positivo (b).

Linfonodi loco-regionali (N)

- NX: lo stato dei linfonodi regionali non può essere definito.

- N0: assenza di metastasi ai linfonodi locoregionali.

- N1: metastasi ai linfonodi peribronchiali e/o ilari omolaterali, o ad entrambi, compresa l'estensione diretta.

- N2: metastasi ai linfonodi mediastinici omolaterali ed ai linfonodi sottocarenali.



- N3: metastasi ai linfonodi mediastinici controlaterali, agli ilari controlaterali, ai linfonodi scalenici e sovraclaveari omo- e controlaterali.

#### Metastasi a distanza (M)

- M0: assenza di metastasi a distanza.

- M1: presenza di metastasi a distanza, inclusi nodulo(i) tumorale(i) in un differente lobo omolaterale(i) o controlaterale (i).

## 2. TECNICHE DI DIAGNOSI

Nello studio dei carcinoidi bronchiali ci si avvale di diverse tecniche di diagnosi; i vari metodi diagnostici disponibili per i carcinoidi sono:

- i *marcatori* tumorali;
- le modalità di imaging: *Radiografia* (RX), la *Tomografia Computerizzata* (TC), la *Broncoscopia* virtuale e la *Risonanza Magnetica Nucleare* (RMN);
- le modalità di imaging funzionale: la *Scintigrafia dei recettore della somatostatina* (SRS) e la *Tomografia ad Emissione di Positroni* (PET).

2.1 I marcatori tumorali o markers sono proteine, ormoni o altre sostanze presenti nel tumore o circolanti nell'organismo che possono segnalare la presenza di un tumore o di alcune sue caratteristiche. Si tratta di sostanze, che vengono sintetizzate direttamente dalle cellule neoplastiche: più raramente sono

prodotte dall'organismo in risposta allo sviluppo del tumore. In alcune forme tumorali questi esami permettono di stabilire il grado di aggressività della neoplasia, anche indipendentemente dalle sue dimensioni.

Il loro utilizzo è più diffuso durante o dopo la cura allo scopo di stabilire se è in atto una ripresa della malattia; mentre le altre indagini diagnostiche (esame istologico, radiografie, TC ed RM) evidenziano direttamente la presenza di un tumore, i marcatori tumorali ne rilevano la presenza soltanto indirettamente. Ma proprio perché il loro segnale è indiretto, i markers possono avere un grande valore clinico. In una patologia così insidiosa come il tumore, essi possono lanciare un segnale di allarme molto prima che compaiano quei segni clinici che mettono in allarme il paziente o il medico, talvolta anche prima che sia possibile identificarlo con altri strumenti diagnostici. Ciò non vuol dire che possano essere utilizzati come strumenti di screening in quanto questi valori possono aumentare in condizioni di assoluta benignità.

La ricerca insegue da sempre lo "specifico" del tumore, cioè una caratteristica che il tumore abbia in più, e non in meno, rispetto al normale e sulla quale fare leva per colpire la cellula tumorale. Purtroppo la cellula tumorale sa mimetizzarsi molto bene e presenta caratteristiche molto simili alla cellula normale, nonostante il suo comportamento così poco normale.

Nessuno dei marcatori tumorali che oggi si conoscono è una prerogativa specifica del tumore in quanto sono tutte sostanze presenti anche in altre condizioni, non esclusa la normalità.

Le caratteristiche che i marcatori tumorali devono avere dipendono dall'informazione che il clinico oncologo vuole avere da questo esame.

Nella diagnosi precoce di neoplasia o addirittura nella identificazione di soggetti a rischio di ammalarsi di tumore (screening), il marcatore tumorale deve essere:

1. sensibile, cioè deve essere presente in tutti i pazienti con una determinata neoplasia;
2. specifico, cioè deve essere una caratteristica peculiare del tumore e deve essere assente in tutti i soggetti non neoplastici.

L'emivita di un marker è un'altra caratteristica importante, perché permette di calcolare il periodo minimo che deve passare per poter ripetere il test <sup>15</sup>. Un marcatore tumorale ideale per essere usato nello screening dovrebbe avere una sensibilità e una specificità del 100% per evitare dei valori falsamente negativi (marcatore tumorale negativo in soggetto neoplastico) o dei valori falsamente positivi (marcatore tumorale positivo in soggetto sano). Valori di marcatore tumorale negativi non escludono la presenza di un tumore ma possono essere dovuti per esempio a un tumore molto piccolo o a un tumore molto grosso, ma poco vascolarizzato, o alla prevalenza nel tumore di cellule che non rilasciano il marcatore. Questi valori sono definiti falsi negativi; ma al contrario, valori di marcatore tumorale positivi possono essere dovuti a cause non neoplastiche diverse, tra le quali:

1. la presenza di patologie benigne acute o croniche di tipo reattivo-infiammatorio a carico dell'organo sospettato di tumore;
2. abitudini di vita, come il fumo o l'alcool;
3. manovre diagnostiche ed interventi chirurgici.

Queste condizioni sono definite falsi positivi; il numero dei falsi positivi o negativi può variare aumentando o diminuendo il valore soglia, ma in questo caso il miglioramento della sensibilità andrà a scapito della specificità e viceversa.

I falsi positivi o negativi possono essere dovuti anche ai metodi di dosaggio (interferenze, imprecisione, reagenti impiegati, ecc.) oppure a problemi legati al campione di sangue sul quale viene effettuato il dosaggio del marcatore tumorale.

Un'elevata sensibilità e specificità sono necessarie anche quando il marcatore tumorale è richiesto per identificazione precoce di ripresa di malattia.

Se il marcatore è dosato per monitorare la terapia è necessario che sia correlato alla massa tumorale affinché le variazioni della concentrazione del marcatore riflettano quelle del tumore.

Il dosaggio dei marcatori molto difficilmente può aiutare il medico a formulare una diagnosi precoce mentre è assai più importante per verificare l'efficacia delle terapie oppure per rivelare con anticipo la presenza di una ripresa della malattia nei pazienti già trattati; per questo non basta un solo dosaggio, ma

occorrono esami ripetuti che permettano di confrontare tra loro i valori ottenuti alle diverse scadenze, il loro andamento nel tempo e soprattutto confrontarli contemporaneamente ai dati clinici del paziente.

In altre parole l'interpretazione del test non si basa sulla semplice lettura di un dato di laboratorio, ma va inquadrata all'interno del contesto clinico.

La mancanza di informazioni precise e consolidate circa il significato dell'incremento di un marcatore fa sì che in realtà essi vengano frequentemente utilizzati per decisioni cliniche in maniera soggettiva e a volte anche arbitraria.

I marcatori tumorali circolanti si dosano nel siero con metodi immunometrici che utilizzano anticorpi che riconoscono in modo specifico un dato marcatore (anticorpi monoclonali). Questi metodi hanno dimostrato di avere una sensibilità e una specificità analitica migliore di altri test.

Gli anticorpi monoclonali hanno la caratteristica di essere prodotti in quantità illimitate, di essere identici tra loro e quindi

di garantire la ripetibilità dei risultati, per lo meno all'interno di ogni tipo di kit commerciale.

Il dosaggio prevede che gli anticorpi monoclonali riconoscano nel sangue il marcatore che di volta in volta si vuole misurare e che la quantità di marcatore riconosciuto sia rilevata attraverso un "tracciante" legato agli anticorpi monoclonali.

Questo tracciante può essere un radioisotopo ( $^{125}\text{I}$ ) (dosaggio IRMA o RIA) o sostanze alternative, come enzimi, sostanze fluorescenti o chemiluminescenti (dosaggi EIA, FIA, LIA).

I metodi IRMA sono considerati i metodi di riferimento ma, per ragioni pratiche, nei laboratori vengono maggiormente usati i metodi alternativi.

Dati recenti suggeriscono vantaggi in termini di sopravvivenza nei pazienti monitorati con i marcatori che sono stati trattati sulla base dell'incremento degli stessi.

Purtroppo esiste il problema dei falsi positivi, che rappresenta un ostacolo importante ad un possibile trattamento basato solo sui marcatori tumorali quando si utilizzi come criterio decisionale il valore soglia positivo/negativo; questo valore deriva dalla



valutazione statistica della distribuzione del marcatore tumorale in un gruppo di soggetti sani di riferimento (generalmente sono donatori di sangue) e deve conciliare da un punto di vista clinico il massimo di sensibilità con il massimo di specificità.

I marcatori tumorali più usati nella pratica clinica dei tumori neuroendocrini polmonari sono:

*CEA (Antigene Carcinoembrionale)*

E' il più antico e noto dei marcatori, si tratta di una glicoproteina normalmente espressa nei tessuti fetali, utilizzata soprattutto per i tumori del tratto gastro-intestinale, ma anche per il monitoraggio dei tumori polmonari, in particolare per il monitoraggio della risposta ai trattamenti e la ricerca di una eventuale ripresa della malattia a distanza, con valori normali inferiori a 5 ng/ml, inoltre prevede un'emivita di alcune settimane <sup>15</sup>.

In passato utilizzato anche per il monitoraggio dei tumori della mammella. Possibilità di falsi positivi si possono avere nei fumatori o anche in presenza di malattie croniche intestinali (diverticoliti e poliposi), epatiche, di infezioni od infiammazioni.

### *Citocheratine*

Il TPA, il TPS ed il Cyfra 21.1 sono tra le citocheratine più utilizzate come marcatori oncologici. La concentrazione di queste sostanze nel sangue è proporzionale alla massa del tumore e alla sua aggressività; il TPA, per esempio, può essere utile nel controllo dei risultati nella cura di tumori del polmone e delle vie urinarie.

### *Cromogranina A (CgA)*

E' un marcatore selettivo di istotipo ma indicativo di proliferazione neuroendocrina utilizzato in alcuni casi di tumore neuroendocrino, come il feocromocitoma, il neuroblastoma, il carcinoide intestinale e il tumore polmonare a piccole cellule, sia come ausilio diagnostico che per monitorare la terapia. Sembra inoltre che la presenza della cromogranina A possa dare informazioni utili sulla aggressività di alcuni tumori non neuroendocrini, come il tumore prostatico, e, di conseguenza, sul piano terapeutico.

La CgA è una glicoproteina acida del peso di 48 Kd prodotta dalle cellule neuroendocrine.

Esistono due metodiche per la quantificazione del livello circolante di tale marcatore: uno immunoenzimatico che consente la rilevazione sul plasma ed uno radioimmunologico che impiega il siero.

Valori elevati di cromogranina A si riscontrano in un'ampia gamma di tumori neuroendocrini tra cui i carcinoidi bronchiali, le neoplasie pancreatiche, i tumori midollari della tiroide, i feocromocitomi, i microcitomi polmonari ed extrapolmonari, i tumori della mammella, della prostata, del colon-retto, del timo, della laringe, del fegato e della cervice uterina.

L'utilità del dosaggio della CgA va al di là del follow-up delle patologie nelle quali venga accertato un suo valore elevato, ma apre le porte ad una terapia aggiuntiva od esclusiva con octreotide. Questo farmaco contrasta la proliferazione delle cellule neuroendocrine e quindi limita la progressione tumorale.

Certamente occorre aggiungere a quanto detto che vi sono alcune condizioni in cui si osservano valori elevati di CgA senza che

questo abbia correlazione con la presenza di componente neuroendocrina nella patologia neoplastica. Tra le condizioni di questo tipo, le più frequenti riguardano l'insufficienza renale, l'ipertensione arteriosa essenziale, la gastrite atrofica, il morbo di Parkinson, l'uso prolungato di farmaci inibitori della pompa protonica (omeprazolo e derivati), la gravidanza.

#### *NSE (Enolasi neurone specifica)*

Si tratta di un enzima normalmente prodotto dalle cellule del sistema APUD ed i livelli normali risultano essere inferiori a 12 mcg/l; possiede un'emivita di 2 settimane. Il dosaggio di NSE viene considerata oggi come l'indagine di laboratorio che dà informazioni più attendibili per la prognosi e la valutazione della risposta terapeutica del microcitoma polmonare; la NSE rappresenta un importante marcatore anche per il neuroblastoma e più in generale per i tumori del sistema neuroendocrino. Può essere richiesto come ausilio diagnostico, ma è particolarmente utile per valutare la risposta alla terapia <sup>15</sup>.

*Cyfra 21-1 (Frammento 21-1 della citocheratina 19)*

E' usato come marcatore di diversi tipi di tumore polmonare e il suo valore nel sangue è proporzionale alla massa del tumore e alla sua aggressività.

Valori oltre la norma possono essere dovuti a cause non neoplastiche, come alcune patologie benigne polmonari associate ad infezioni acute, inoltre è utile nel precisare la risposta alla terapia.

I marcatori tumorali rappresentano quindi un ausilio nel monitoraggio dell'andamento di una patologia neoplastica che sia già stata accertata.

Essi sono delle sostanze di varia natura prodotte in eccesso dalle cellule malate e possono essere dosati nel plasma o nel siero del paziente.

Oltre all'utilizzo del CgA, un altro esame di laboratorio abbastanza diffuso per l'inquadramento diagnostico dei carcinoidi bronchiali è la determinazione urinaria del metabolita della serotonina 5-HIAA.

Il dosaggio del 5-HIAA viene eseguito sulle urine nelle 24 ore, devono essere raccolte in un contenitore schermato dalla luce e contenente acido cloridrico per prevenire ossidazioni spontanee.

Gli errori nelle procedure di raccolta e conservazione delle urine possono dare luogo a falsi risultati.

Inoltre, i risultati falsamente positivi possono essere provocati dall'assunzione di cibi ricchi di serotonina, per questo nei giorni precedenti e durante la raccolta, il paziente non deve assumere cibi quali: banane, ananas, kiwi, avocado, fragole, prugne, pomodori, cioccolato, frutta secca, alcolici, o farmaci a base di salicilati, paracetamolo, simpaticomimetici e metil-DOPA.

2.2 La diagnostica per immagini costituisce un elemento fondamentale nella diagnosi e nella caratterizzazione dei carcinoidi bronchiali e delle neoplasie neuroendocrine; fra le tecniche d'imaging ricordo:

- Radiografia del torace (RX);
- Tomografia Computerizzata (TC);
- Broncoscopia virtuale;

- Risonanza Magnetica Nucleare (RMN).

Alcuni studi hanno dimostrato che l'esame radiografico del torace possa non identificare un numero significativo di neoplasie bronchiali, ma tutt'oggi l'esame RX del torace rappresenta il primo studio d'imaging che viene compiuto quando vi è il sospetto di una neoplasia bronchiale primitiva o metastatica <sup>32</sup>.

L'esame prevede in ogni caso l'esecuzione di due radiografie: una in postero-anteriore (PA) e l'altra in latero-laterale (LL).

La proiezione in PA prevede l'utilizzo di una cassetta radiografica di 35x43 cm. posizionata in senso trasversale, fuoco fine per pazienti normopeso, distanza fuoco-pellicola di almeno 150 cm.; il paziente deve essere a torace scoperto, privo di qualsiasi oggetto metallico che potrebbe falsare l'indagine radiologica, inoltre deve essere in posizione di ortostatismo, leggermente inclinato in avanti, appoggiando la parete toracica anteriore sulla cassetta, le spalle abbassate e le braccia intraruotate e spinte in avanti in maniera tale da proiettare le scapole al di fuori del campo polmonare, inoltre il dorso delle

mani è appoggiato sui fianchi ed il capo esteso il più possibile; da ricordare l'utilizzo della protezione piombifera per le gonadi.

L'esame prevede un fascio radiante perpendicolare alla cassetta, che incide sulla colonna vertebrale a livello della sesta vertebra toracica, cercando di diaframmare quanto più possibile; quindi dopo aver impostato i valori di tensione a 90 kV, 100 mA ed un tempo di esposizione molto breve, possiamo eseguire l'esame del torace, ricordandoci l'apnea inspiratoria del paziente.

La proiezione in LL prevede sempre l'utilizzo di una cassetta di 35x43 cm posizionato in senso longitudinale, fuoco fine, distanza fuoco-pellicola di almeno 150 cm; il paziente deve essere sempre a torace scoperto, in ortostatismo, poggiando il lato sinistro del torace sulla cassetta, in maniera tale da evitare l'ingrandimento del cuore, inoltre le braccia sono portate in alto sopra la testa e flesse all'altezza del gomito verso l'interno; ricordando sempre l'utilizzo della protezione per le gonadi.

Il fascio radiante è perpendicolare alla cassetta ed incide nel punto di congiunzione della linea mammaria traversa con la linea ascellare media; l'esecuzione dell'esame prevede l'utilizzo di



100-110 kV, 200 mA ed un tempo di esposizione di 0,08 sec., ricordando l'apnea inspiratoria durante l'esecuzione della radiografia.

Un carcinoma bronchiale di piccole dimensioni se nascosto dietro una costa o lo sterno può non essere identificato in un radiogramma del torace; l'esame può essere utile invece per individuare altre anomalie, potenzialmente correlate alla presenza della malattia, come per esempio, scoprire un versamento pleurico; inoltre fornisce informazioni sull'eventuale coinvolgimento dei linfonodi mediastinici, sulla presenza di una polmonite ostruttiva o di atelectasia tali da impedire l'afflusso d'aria al polmone.

Negli ultimi anni è stata presentata una nuova tecnica diagnostica chiamata radiografia digitale. Lo studio digitale radiologico del torace si basa sulla rilevazione dell'immagine grazie ad un detettore digitale al posto della tradizionale pellicola radiografica che quindi consente di ottenere immagini più nitide e chiare al fine di migliorare notevolmente l'efficienza e l'accuratezza della diagnosi di tumore polmonare <sup>31</sup>.

Qualora le informazioni provenienti dalla radiografia del torace non risultassero esaustive, si deve procedere con esami di secondo livello, ed in modo particolare con la Tomografia Computerizzata (TC), una metodica d'imaging che utilizza radiazioni ionizzanti per generare immagini assiali di una sezione corporea, superando la rappresentazione bidimensionale delle immagini, propria della radiologia convenzionale e fornendo una raffigurazione assolutamente priva di sovrapposizioni. In relazione alla turbolenta evoluzione tecnica avvenuta nell'ultimo decennio con l'avvento della TC spirale multidetettore (TCMS), si è arrivati ad un notevole miglioramento della risoluzione spaziale che assume un ruolo centrale nella diagnostica e nella stadiazione di questo tipo di neoplasie in attesa dello sviluppo di promettenti tecniche di biologia molecolare.

La TCMS consente una valutazione del parenchima polmonare e dell'albero bronchiale anche a spessori estremamente sottili (0,6 mm circa) assicurando comunque una buona risoluzione sia ad alto contrasto che spaziale, in maniera tale da avere una

sensibilità nettamente superiore alle altre tecniche diagnostiche, per cui l'abbiamo scelta come tecnica principale per il nostro studio in quanto riesce ad identificare lesioni bronchiali millimetriche.

Attualmente studiamo questo tipo di neoplasie nella nostra struttura con una TC spirale multistrato a 16 banchi di detettori della General Electric con una collimazione di 2.5 mm ed intervallo di ricostruzione di 1.25 mm; oppure con la TC della Philips a 64 strati con una collimazione di 2 mm ed intervallo di ricostruzione di 1 mm.

Tutti gli esami vengono effettuati prima e dopo la somministrazione del mezzo di contrasto (mdc.) che viene somministrato con una concentrazione di 370 mgI / ml, ad una velocità di flusso di 3.5 ml al secondo in ragione di 120 ml in un paziente di 80 Kg. Si effettuano acquisizioni dirette a volume residuo e in inspirio dopo la somministrazione del mdc. con tecnica trifasica, inoltre l'esame è sempre esteso anche all'addome.

Questo esame genera un grande quantitativo di immagini (circa 1200-1500 immagini) che non sono visualizzabili con tecnica tradizionale, ossia su pellicola, ma la visualizzazione e l'interpretazione avviene direttamente su consolle dedicata attraverso tecnica scrolling o con tecnica cine. Inoltre vengono sempre effettuate delle ricostruzioni multiplanari (MPR) delle ricostruzioni a massima e minima intensità di proiezione (MIP e minIP); le ricostruzioni MPR consentono di ricostruire strutture a decorso longitudinale ed obliquo non rappresentabili sul solo piano assiale, le ricostruzioni MIP spesso consentono di visualizzare strutture poste su piani diversi, sottraendo le strutture a bassa densità, ciò consente una maggiore identificazione dei noduli, infine le ricostruzioni minIP consentono di riprodurre strutture poste su piani diversi, sottraendo le strutture ad alta densità. L'introduzione della TCMS dà la possibilità di effettuare ricostruzioni a strati sottili, comportando così un incremento del numero di lesioni rilevate, che impone necessariamente un algoritmo diagnostico per la loro gestione.

La Broncoscopia virtuale si basa sull'utilizzo del volume ottenuto dalle scansioni TC, i dati vengono retrricostruiti ad uno spessore di fetta di 0.6 mm e con un avanzamento di 0.3 mm, inoltre si utilizzano dei programmi dedicati come il Navigator Solid Air, il quale consente la generazione di un modello avanzato tridimensionale dell'albero bronchiale con possibilità di navigazione e quindi di consentire un'esatta localizzazione delle lesioni all'interno dei bronchi.

La broncoscopia virtuale è stata proposta dai vari operatori con diversi tipi di indicazioni come:

- nelle anomalie bronchiali congenite;
- nella ricerca di lesioni endobronchiali;
- nella localizzazione esatta di corpi estranei,
- nello studio di stenosi e nel valutare le vie aeree a valle di stenosi non oltrepassabili con strumento broncoscopico tradizionale;
- per un planning preoperatorio di biopsie transbronchiali, per terapie palliative (quali l'applicazione di laser o tecniche

fotodinamiche) o per il posizionamento di stent endobronchiali, come esame da alternare alla broncoscopia tradizionale;

- nel follow-up postoperatorio;
- nello studio di complicanze in sede anastomotica in caso di trapianto polmonare o per studiare la presenza di fistole tracheobronchiali.

E' una metodica non invasiva che non richiede la sedazione del paziente, è indipendente dall'operatore ed è facilmente riproducibile, inoltre consente la visione di tutto l'albero respiratorio sia in senso retrogrado che in senso anterogrado.

Ovviamente ha dei limiti intrinseci alla metodica ossia:

- non consente di visualizzare le fini alterazioni superficiali di mucosa quali eritema, il colore e le sue relative variazioni, l'irregolarità della mucosa e la sua friabilità e quindi ha un ruolo molto limitato nello screening del carcinoma broncogeno.
- non consente di prelevare materiale istologico ed è comunque suscettibile entro certi limiti agli artefatti da movimento e richiede la collaborazione del paziente con l'apnea respiratoria;

- comporta l'esposizione radiante del paziente (fattore non da sottovalutare)

Vari studi effettuati da diversi autori hanno definito le caratteristiche di questo esame nello studio dell'albero bronchiale, in particolar modo sono stati ampiamente trattati i valori di sensibilità e specificità, che rispettivamente sono dell'84% e del 75%.

La Risonanza Magnetica Nucleare (RMN) riveste attualmente un ruolo secondario nella diagnosi dei carcinoidi bronchiali. La metodica presenta alcuni vantaggi intrinseci rispetto alla TC, quali la multiplanarità e l'elevata risoluzione di contrasto, che permettono una migliore valutazione delle lesioni localizzate in sede paramediastinica, per valutare l'infiltrazione degli organi e dei vasi, ed apicale, per la possibilità di dimostrare con sezioni sagittali e coronali dirette lo sviluppo extra polmonare delle neoplasie. Per quanto riguarda lo studio dei carcinoidi, bisogna ricordare che l'elevata intensità del segnale di queste neoplasie ottenuta con immagini pesate in T2 e con la sequenza STIR (short time inversion recovery), potrebbero consentire la

distinzione di piccoli carcinoidi bronchiali dalla normale vascolarizzazione polmonare. L'esame si basa sull'acquisizione di sezioni contigue transassiali da 10 mm di spessore che vanno dagli apici polmonari fino ai seni costofrenici. Da esse poi vengono effettuate le acquisizioni sul piano coronale e su quello sagittale. Inoltre lo studio RM prevede l'utilizzo di sequenze di impulsi Spin-echo che consentono di ottenere immagini pesate in T1 con questi parametri 300 / 10 / 8 (TR / TE / numero di acquisizioni), e poi immagini pesate in T2 con 2000/80/2. In aggiunta può essere eseguita una sequenza di impulsi STIR con un TI di 100 msec, ed i seguenti parametri 1600/100/30/2 (TR / TI / TE / numero di eccitazioni). In letteratura la RM è un esame proposto nei pazienti che presentano una produzione di adrenocorticotropina periferica con TC toracica negativa; l'impiego di sequenze ultrafast Gradient-Echo (G.E.) con l'utilizzo del gadolinio come mezzo di contrasto, consente di evidenziare l'alto enhancement di queste lesioni periferiche in fase sistemica di circolo che conferma



l'elevata vascolarizzazione di queste lesioni da parte delle arterie bronchiali.

2.3 Per quanto riguarda le tecniche d'imaging funzionale nello studio dei carcinoidi bronchiali bisogna ricordare:

- la Scintigrafia dei recettori della somatostatina (SRS);
- la Tomografia Computerizzata ad Emissione di Fotone Singolo (SPECT);
- la Tomografia ad Emissione di Positroni (PET).

La SRS è caratterizzata da un'elevata accuratezza nelle varie neoplasie neuroendocrine, che è stata ampiamente dimostrata nel corso di ampi studi.

L'<sup>111</sup>In-pentetreotide ([<sup>111</sup>Indio-DTPA-D-Phe1]-octreotide), commercialmente denominato *octreoscan*, è il radiofarmaco impiegato per la SRS, che si ritrova intatto nel plasma e nelle urine fino a 4 ore dopo la somministrazione per via endovenosa, quando la radioattività circolante ammonta a meno del 10% della attività somministrata; il radiofarmaco ha una clearance ematica molto rapida, poiché viene eliminato principalmente per via

renale. Gli organi più esposti dosimetricamente sono i reni, la milza, la vescica e il fegato.

Nell'uomo il tracciante si accumula fisiologicamente nell'ipofisi, nella tiroide, nella milza, nelle ghiandole salivari, nel fegato, nei reni e nella vescica.

L'esame prevede la somministrazione per via endovenosa di 120 MBq di octreoscan, quindi successivamente vengono acquisite immagini planari total body in proiezione anteriore e posteriore a distanza di 4 e 24 ore dalla somministrazione del tracciante recettoriale ed acquisite immagini SPECT alla 4<sup>a</sup> ed eventualmente alla 24<sup>a</sup> ora.

La relativa bassa clearance del radiocomposto attraverso il sistema epatobiliare favorisce il suo utilizzo nella SPECT dell'addome.

Per quanto riguarda il meccanismo di fissazione dell'octreoscan ai recettori della somatostatina, esistono dati sulla cinetica di accumulo del tracciante, i quali indicano che il 50% del radiofarmaco biodisponibile viene accumulato in modo specifico

nelle prime ore dopo l'iniezione, mentre il rimanente 50% si fissa nelle 24 ore successive, con legame stabile fino alla 48° ora.

La sensibilità diagnostica della SRS risultata essere abbastanza elevata nella valutazione di lesioni neoplastiche di dimensioni superiori ad 1 cm., ed inoltre ha permesso di confermare localizzazioni neoplastiche già documentate in precedenza nonché di dimostrare nuove lesioni tumorali non portate alla luce dalle altre tecniche. Secondo uno studio effettuato da *Namwongprom S. et al.*, questo tipo di esame rispetto alle altre metodiche diagnostiche è caratterizzato da una sensibilità, specificità e accuratezza rispettivamente dell'82%, 95% e 88%; la sensibilità della tecnica è maggiore se si utilizza lo studio tomografico (SPECT) a completamento delle immagini planari che, nel caso di localizzazioni addominali, risultano di difficile interpretazione a causa dell'elevata attività di fondo dovuta alla clearance epatica e renale del radiofarmaco recettoriale.

La SRS svolge un ruolo centrale nell'identificazione del tumore primitivo ed è considerata una metodica di prima scelta per la

localizzazione delle metastasi asintomatiche, grazie alla capacità di esplorare tutti i distretti corporei con un singolo esame.

L'esperienza di *Krenning EP. et al.*, ha messo in luce che è indispensabile eseguire tomografie di elevata qualità al fine di ottenere un'alta sensibilità diagnostica. A tale riguardo, va sottolineato che, soprattutto per quanto riguarda piccole lesioni sia epatiche sia toraciche, questi requisiti vengono soddisfatti dall'impiego di gammacamera con testate multiple di ultima generazione <sup>14</sup>.

Talora la SRS è in grado di rilevare lesioni di diametro inferiore al potere di risoluzione dell'apparecchio utilizzato, grazie all'elevata densità recettoriale presente sul tessuto tumorale; ciò fornisce un ulteriore vantaggio, perché i carcinoidi sono neoplasie di piccole dimensioni, per cui non è sempre facile documentarne l'esistenza. In conclusione secondo *Jeung MY. et al.*, la scintigrafia con <sup>111</sup>In-pentetreotide appare una tecnica accurata che può essere proposta di prima istanza nel follow up dei pazienti con carcinoma bronchiale. Inoltre, lo studio di fissazione del radiofarmaco può rivestire rilevanza nel corretto

approccio terapeutico chirurgico o medico per ciascun paziente. Tra l'altro, può fornire indicazioni di carattere prognostico, soprattutto in tema di responsività al trattamento medico con analoghi della somatostatina non radiomarcata <sup>13</sup>.

Tuttavia bisogna ricordare che questa tecnica presenta alcuni limiti con il riscontro di falsi positivi in neoplasie non neuroendocrine, malattie infiammatorie ed autoimmuni; e di falsi negativi in tumori scarsamente differenziati che non esprimono recettori per la somatostatina, ed in piccole lesioni non visualizzabili per la bassa risoluzione spaziale.

Il limite di questo studio è costituito dalla raccolta retrospettiva dei dati; pertanto, nonostante la SRS abbia una discreta sensibilità e specificità nella diagnosi e follow-up dei tumori neuroendocrini, è utile l'integrazione con il dosaggio sierico della CgA, poiché ciascun esame fornisce differenti tipi di informazioni biologiche del tumore <sup>19</sup>.

La PET costituisce una tecnica d'imaging utilizzata per la valutazione dei carcinoidi bronchiali, la quale si basa sull'utilizzo di un radiofarmaco, ossia l'FDG (fluorodesossiglucosio) marcato

con il  $F^{18}$  come radioisotopo; esso rappresenta il tracciante più utilizzato in questo tipo di indagini, anche se la tecnica è caratterizzata da una bassa sensibilità per l'individuazione dei tumori neuroendocrini (NET).

L'esame prevede la somministrazione per via endovenosa di 10 mCi (370 MBq) di FDG- $F^{18}$  e dopo un tempo di latenza di 45 minuti si procede con l'acquisizione di immagini PET di tutto il corpo. Inoltre sul volume di dati acquisite sui piani coronali, assiali e sagittali, vengono mostrate le regioni di interesse selezionate per la misurazione dei valori standard di assorbimento (SUV).

La PET inoltre riveste un ruolo nella stadiazione dei carcinoidi di dimensioni superiori ad 1 cm., caratterizzato da una sensibilità dell'82% e da una specificità del 73%.

Negli ultimi anni sono stati introdotti nuovi radiofarmaci PET come il  $^{68}\text{Ga}$ -DOTA-NOC ( $^{68}\text{Ga}$  marcato [1,4,7,10-tetraazaciclododecan-1,4,7,10-acido tetraacetico]-1-Nal3-octreotide), si tratta di peptidi che si legano direttamente ai

recettori della somatostatina e sono solitamente espressi sulla superficie delle cellule dei tumori neuroendocrini.

### 3. SEMEIOTICA RADIOLOGICA

3.1 Da un punto di vista di imaging i carcinoidi tipici ed atipici presentano delle caratteristiche radiologiche simili che dipendono fondamentalmente dalla loro localizzazione, ragione per cui è difficile differenziarli.

Le forme centrali rappresentano circa l'80% dei carcinoidi, più spesso costituiti dai carcinoidi tipici, sono costituiti da noduli endobronchiali o da masse ilari o peri-ilari localizzate nel terzo mediale del polmone con reperti clinici correlati fondamentalmente all'ostruzione bronchiale.

Le forme periferiche, più rare, rappresentano il 20% dei carcinoidi bronchiali, più spesso costituite da carcinoidi atipici sottoforma di noduli localizzati prevalentemente nella porzione laterale del polmone stesso.

All'esame RX del torace, la valutazione di lesioni centrali mostra una massa ben definita a livello ilare o peri-ilare (figura 5).



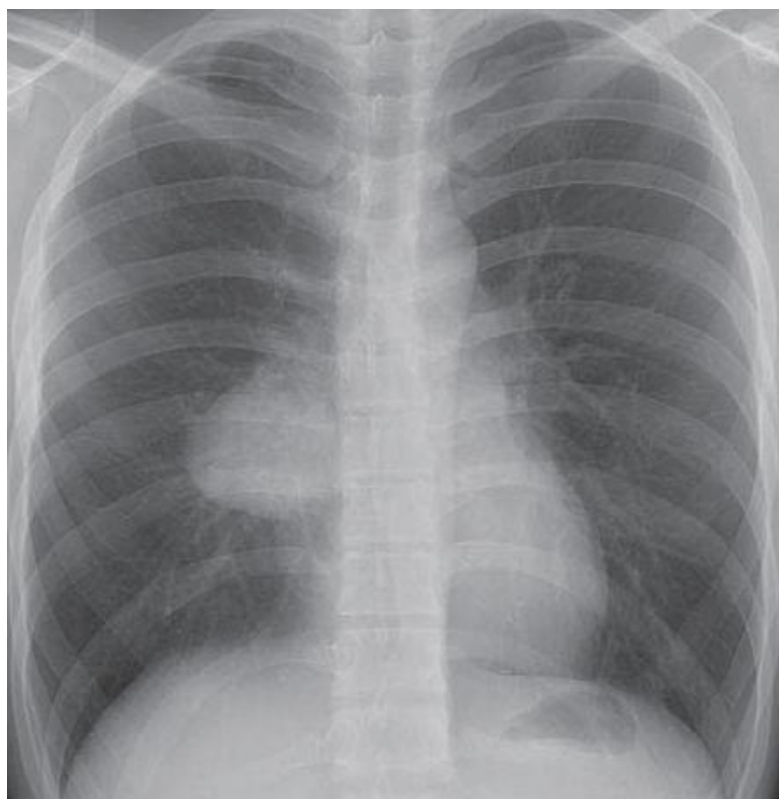


Fig. 5: RX del torace mostra una massa lobulata sotto l'ilo destro.

Le forme centrali sono caratterizzate da noduli endobronchiali, ossia da lesioni sottomucose che protrudono nel lume e si estendono in profondità alla cartilagine bronchiale; possono essere completamente intraluminali, in questo caso si possono visualizzare facilmente con l'esame TC (figura 6).

Inoltre è abbastanza frequente l'estensione di queste lesioni al parenchima adiacente, certe volte anche preponderante con

formazioni di lesioni iceberg, con vascolarizzazione intrabronchiale e componente prevalentemente esterna al parenchima.

La TC è un esame in grado di dimostrare attraverso le ricostruzioni MPR e minIP, entrambe le componenti, nonché la relazione diretta della neoplasia con l'albero bronchiale.

Le forme centrali si possono manifestare come masse ilari o perilari che hanno un aspetto rotondeggiante con margini netti e ben definiti talvolta lobulate, con un diametro compreso tra 2 e 5 cm.

Raramente hanno margini irregolari, spiculati o mal definibili o presentano un'estensione diretta nelle strutture mediastiniche o caratteristiche più tipiche delle forme aggressive; nelle forme centrali, caratteristiche come la multifocalità e l'escavazione sono abbastanza rare.

Quando non sono di forma sferica, i tumori hanno una forma allungata, con asse lungo parallelo ai bronchi adiacenti o ai rami dell'arteria polmonare.

Essi sono facilmente localizzabili in sede centrale, a livello dei bronchi, spesso vicino alla zona di biforcazione.

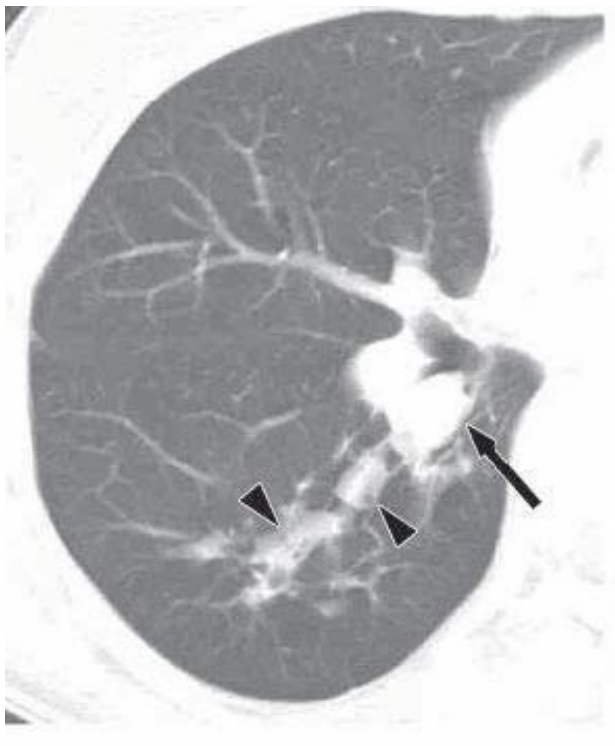


Fig. 6: acquisizione TC assiale (0,5 mm di spessore):  
nodulo (freccia) di 13 mm di diametro nel bronco  
segmentale apicale del lobo destro inferiore con plug di muco  
distale (punte di freccia).

Le calcificazioni sono presenti nel 30% dei reperti istologici soprattutto nelle forme centrali, in genere non sono evidenziabili con facilità al radiogramma tradizionale, ma sono sempre dimostrabili all'esame TC (figura 7) con descrizioni di tipo

puntato o diffuso; questo ultimo tipo può creare dei problemi di diagnosi differenziale con la broncolitiasi <sup>16</sup>.

Un carcinoma bronchiale può essere quindi ipotizzato in presenza di una lesione centrale che causa restringimento, deformazione, o l'ostruzione di un bronco e che contiene calcificazioni puntate o diffuse.

Un elemento caratteristico del carcinoma è la spiccata vascolarizzazione, che determina dopo la somministrazione di mdc. per via endovenosa un intenso incremento di densità (superiore alle 30 unità Hounsfield) della lesione rispetto alle acquisizioni dirette; ciò è particolarmente utile per distinguere il tumore dall'atelettasia ostruttiva distale o da un adiacente plug mucoso, che in alcuni casi, localizzati in sede centrale, l'intensa omogenea vascolarizzazione del carcinoma può portare all'erronea diagnosi di varici o aneurisma dell'arteria polmonare.

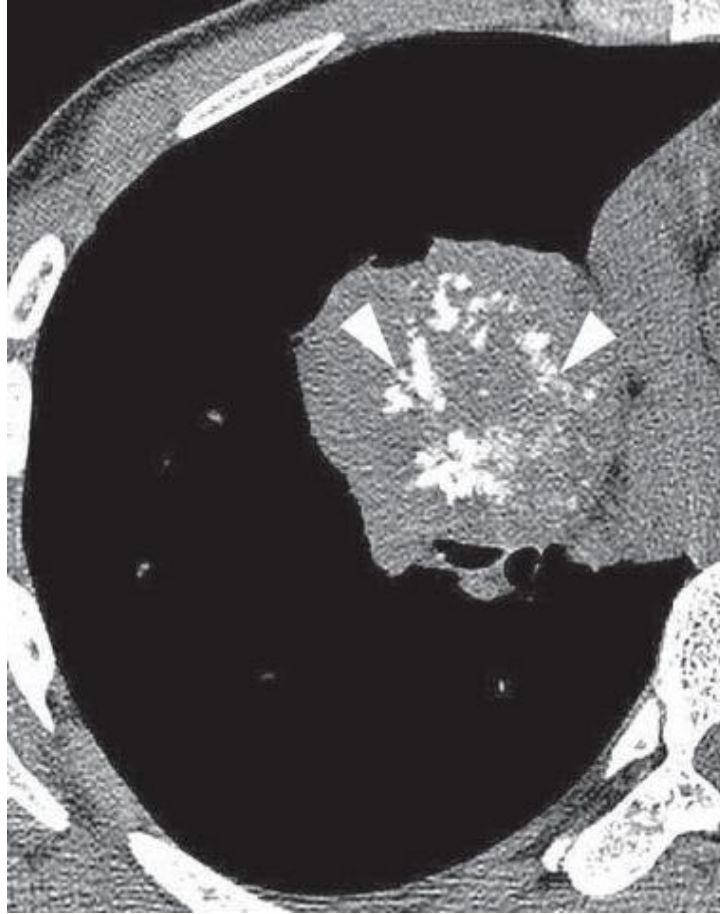


Fig. 7: acquisizione TC assiale a strato sottile (1 mm di spessore): grossolane masse neoplastiche con calcificazioni puntiformi (punte di freccia).

L'ostruzione bronchiale presente nel 30% dei casi si può manifestare sia come stenosi che come occlusione: la stenosi, meno frequente, presenta una propria semeiotica caratteristica con formazione di un intrappolamento aereo in fase espiratoria. All'RX effettuato a volume residuo si evidenzia un'area di

iperdiafania dovuta all'iperinsufflazione della parte del polmone in cui viene intrappolata l'aria; alla TC a volume residuo (TCVR) si evidenzia un'area di relativa ipodensità all'interno del parenchima polmonare che normalmente presenta un aumento della propria opacità in fase espiratoria.

Invece l'occlusione, è presente nella maggior parte dei casi, comporta atelettasia periferica e polmonite post-ostruttiva: all'RX caratteristicamente si hanno delle opacità omogenee a distribuzioni lobare o segmentaria con perdita di volume, mentre alla TC è facile distinguere la neoplasia centrale con uno spiccato enhancement e quindi differenziarla dall'atelettasia distale.

La TC consente di distinguere bronchiectasie che conseguono all'infezione cronica ricorrente distale all'ostruzione o la formazione di veri e propri ascessi polmonari post-ostruttivi.

La ritenzione di muco distalmente alla neoplasia senza atelettasia comporta il riempimento del bronco dilatato con impatto mucoide e formazione di broncocele e mucocele; all'RX tradizionale (figura 8) questo tipo di lesione si manifesta con

opacità rotondeggianti o allungate a margini netti e ben definiti con formazioni a “dito di guanto”, a V o Y con apice che punta verso l’ilo polmonare; alla TC è facile riconoscere strutture allungate, ramificate, ilifughe che partono dalla massa centrale riempite da materiale a bassa densità (inferiore alle 20 HU) in assenza di enhancement.

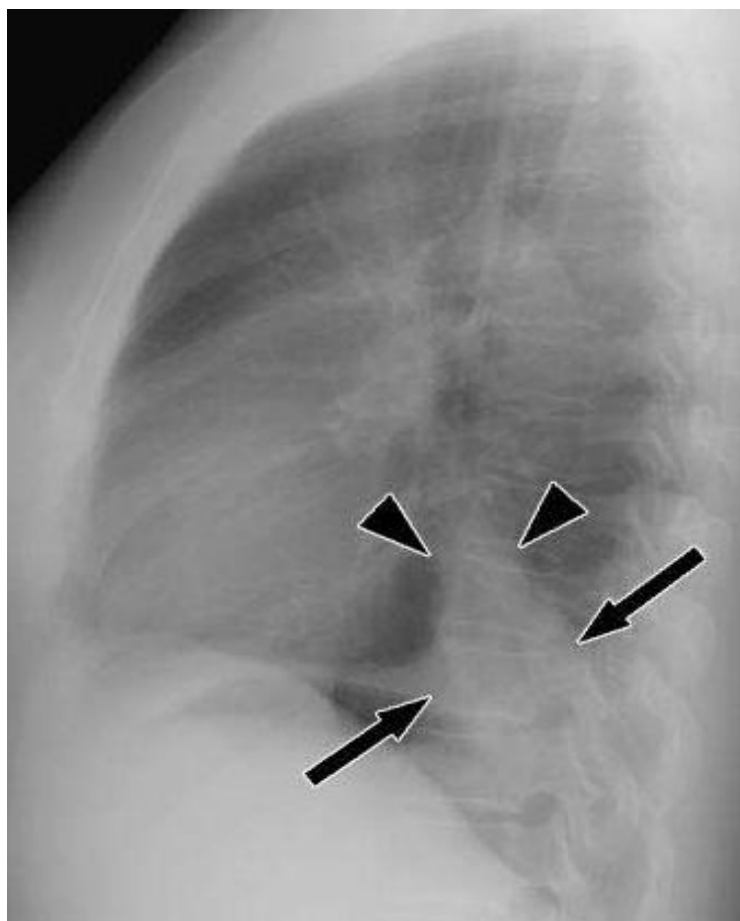


Fig. 8: radiografia del torace in laterale mostra atelettasia del lobo inferiore sinistro (freccie) ed una massa centrale (punte di freccia).

I carcinoidi periferici sono localizzati distalmente ai bronchi segmentali; queste lesioni si manifestano sotto forma di noduli solitari, rotondi od ovoidali, margini netti distali ai bronchi segmentari di misura inferiore ai 3 cm di diametro <sup>24</sup>.

I carcinoidi atipici (figura 9 e 10) in genere hanno dimensioni maggiori rispetto a quelli tipici (con diametro di 3,6 cm); essi sono totalmente asintomatici e di riscontro occasionale in più del 50% dei casi, e caratterizzati da una crescita estremamente lenta nel tempo <sup>18</sup>.

I carcinoidi atipici sono più probabili nella periferia del polmone rispetto ai carcinoidi tipici.

La TC grazie all'elevata risoluzione spaziale è in grado di evidenziare noduli di piccole dimensioni, inferiori ai 5 mm, che spesso vengono totalmente misconosciuti all'esame RX ed alle altre metodiche di diagnostica funzionale; ma esistono inoltre delle particolari modalità per ricostruire il parenchima polmonare in maniera tale da evidenziare con più facilità i noduli, per esempio è possibile compattare le fette di basso spessore in slice



di maggiore spessore che vengono ricostruite in MIP oppure usare dei sistemi di riconoscimento automatici o CAD; le ricostruzioni multiplanari minIP dimostrano sempre la relazione della lesione con le piccole vie aeree.



Fig. 9: radiografia del torace eseguita in espirazione, dimostra un intrappolamento dell'aria nel lobo inferiore sinistro.

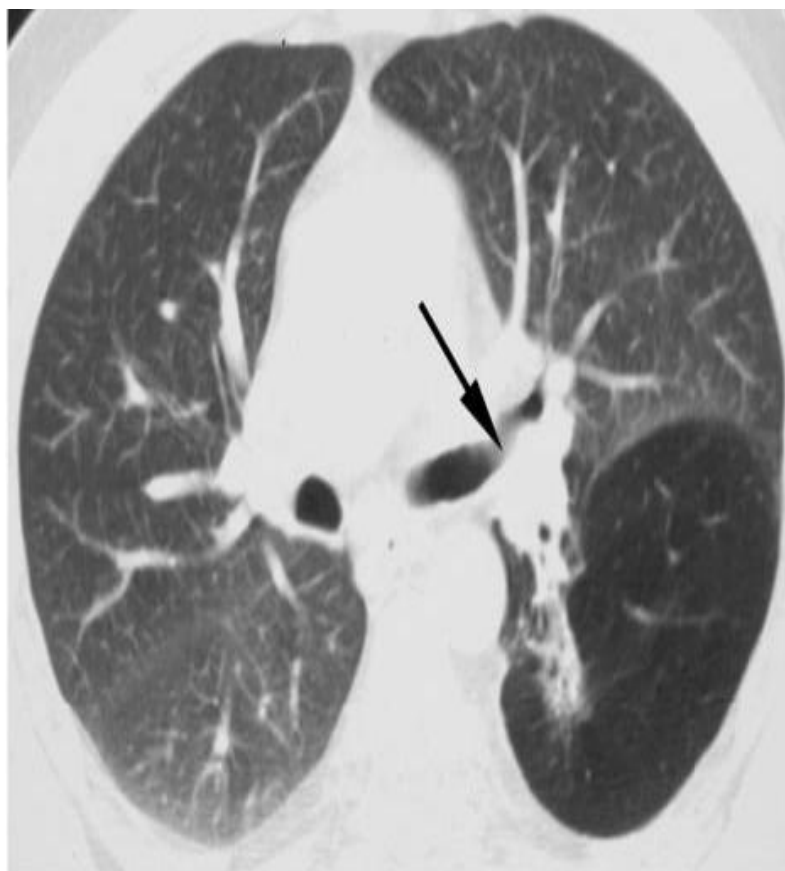


Fig.10: TC mostra un'iperinsufflazione ed una piccola area di consolidamento parenchimale in tutto il bronco segmentario apicale del bronco lobare sinistro, secondaria ad un nodulo (freccia) subostruente il bronco lobare inferiore.

Anche un piccolo nodulo, che si trova al di là dell'origine di un bronco subsegmentale, può essere rilevato quando esso confina con un bronco subsegmentale o quando una piccola componente endoluminale del tumore viene visualizzata attraverso sezione sottili alla TC <sup>16</sup>.

Anche se la componente endoluminale può essere più o meno evidente alla TC, essa può essere relativamente piccola rispetto alla massa del tumore: rappresentando così solo una lesione a punta di iceberg (figura 11).

I carcinoidi periferici possono manifestarsi come una massa ben definita o come noduli lobulati senza evidenza di un rapporto bronchiale alla TC.

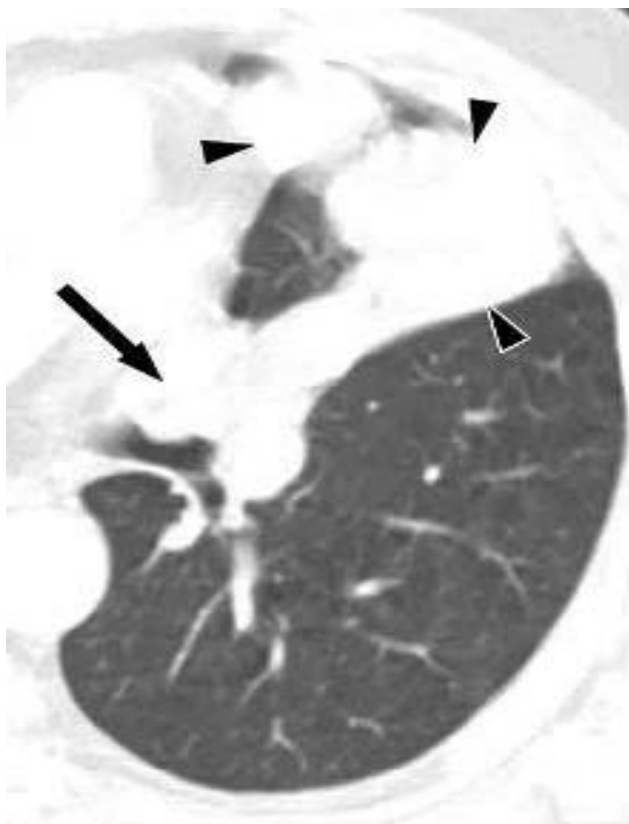


Fig. 11: scansione TC assiale (2,5 mm di spessore), ottenuti a livello del bronco lobare inferiore di sinistra, mostra una massa multilobulata nel bronco segmentale e presso la divisione del ramo lingulare. La massa ha sia la componente endobronchiale (freccia) che quella extrabronchiale (punte di freccia), producendo un tumore cosiddetto iceberg.

L'imaging di Risonanza magnetica (RM) nello studio dei carcinoidi bronchiali (figura 12), in particolar modo nelle forme periferiche, evidenzia lesioni ad alta intensità di segnale nelle acquisizioni di immagini pesate in T2 e T1 IR; anche se la RM

non permette di differenziare i carcinoidi dalle altre neoplasie centrali, consente di differenziare le lesioni e di distinguerle dalle strutture vascolari adiacenti normali; è un esame proposto a quei pazienti che presentano produzione di adrenocorticotropina periferica con TC toracica negativa <sup>6</sup>.

L'impiego di sequenze ultrafast G.E. con gadolinio, consente di evidenziare l'alto enhancement di queste lesioni periferiche in fase sistemica di circolo che conferma l'elevata vascolarizzazione di queste lesioni da parte delle arterie bronchiali.

Nello studio RM il muco presenta un'altissima intensità di segnale omogeneo nelle immagini pesate in T2, e quindi è facile differenziare l'impatto mucoide dal tumore che in genere ha una bassa intensità di segnale in T2.

Le forme tipiche hanno caratteristicamente un enhancement omogeneo, mentre le atipiche possono avere un enhancement disomogeneo per la presenza di aree necrotiche, ponendo problemi di diagnosi differenziale con il carcinoma broncogeno.



Fig. 12: immagine RM pesata in T1: massa ovoidale (freccia) di alta intensità del segnale (carcinoide tipico).

Allo studio PET eseguito con somministrazione di FDG-F<sup>18</sup>, si nota che la maggior parte dei carcinoidi non presentano un'elevata attività, anzi non vi è captazione di FDG nei carcinoidi tipici (figura 13). Tuttavia, di recente è stato dimostrato da studi condotti da *Erasmus JJ. et al.*, che i carcinoidi abbiano un maggiore assorbimento di FDG e quindi

un'elevata attività metabolica <sup>7</sup>; da ciò si evidenzia un aumento di captazione di FDG nei carcinoidi atipici (figura 14).



Fig. 13:l'immagine PET mostra un carcinoido tipico come una massa neoplastica con una lieve captazione di FDG (freccia).

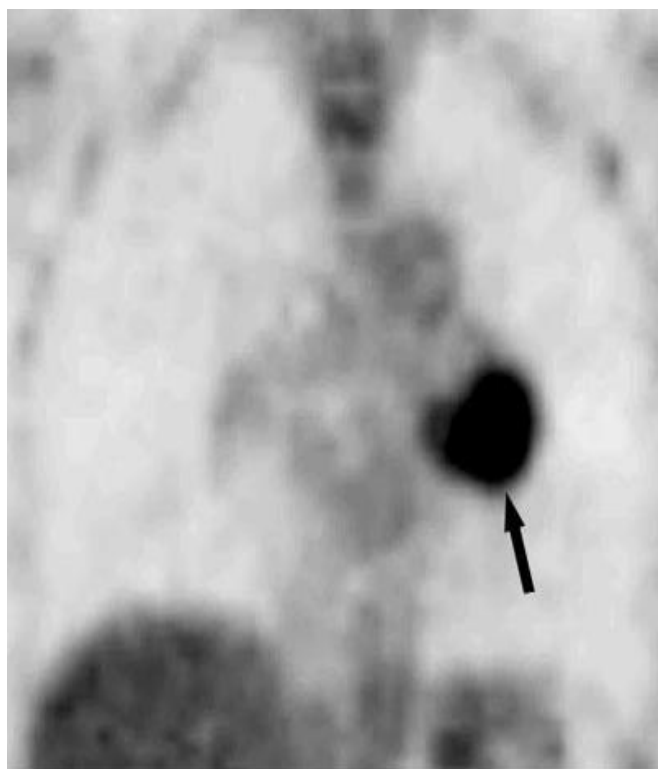


Fig. 14: l'immagine PET mostra un carcinoide atipico come una lesione ipermetabolica, (con un SUV di 11.2) sull'ilo di sinistra (freccia).

3.2 I carcinomi neuroendocrini a larghe cellule (LCNEC) hanno delle caratteristiche morfologiche e radiologiche appartenenti ad uno spettro compreso tra quello dei carcinoidi atipici e quello dei carcinomi a piccole cellule (SCLC), essendo caratterizzate da un aspetto di noduli o masse periferiche (figura 15) con margini irregolari spiculati e indentati che definiscono la loro crescita invasiva, in genere sono privi di broncogramma; possono avere



delle calcificazioni distrofiche nel 10% dei casi e disomogeneità per la presenza di aree necrotiche, come pure enhancement disomogeneo.

Raramente presentano delle escavazioni e si associano ad enfisema polmonare nel 50% dei casi in relazione all'associazione con il fumo di sigaretta.

Sono presenti linfadenopatie metastatiche mediastiniche (figura 16) in almeno un terzo dei casi.

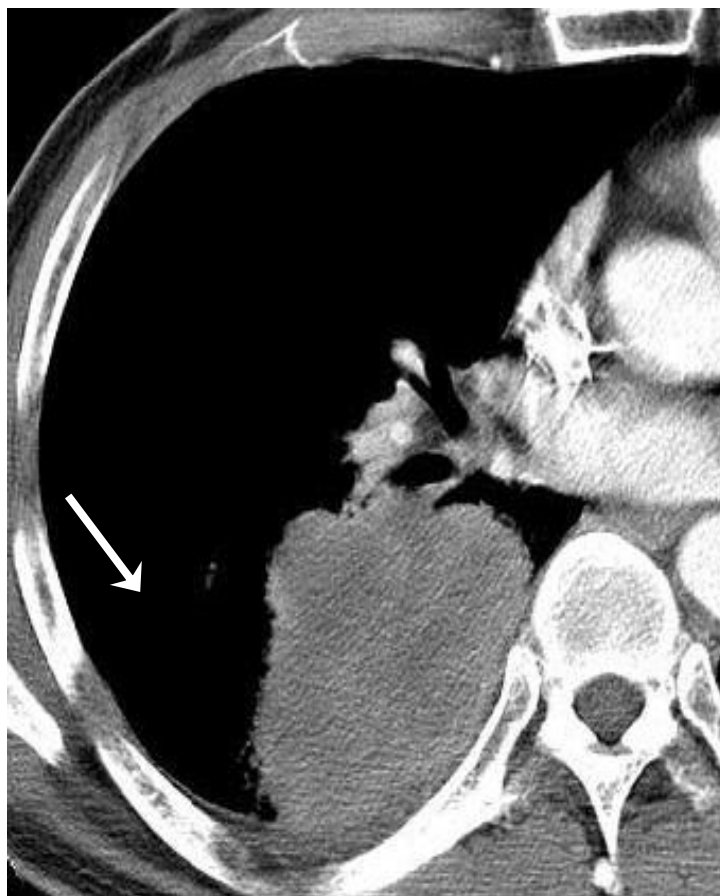


Fig. 15: scansione assiale TC (0,5 mm di spessore) ottenuta a livello del bronco lobare medio destro, mostra un LCNEC come una massa ben definita di 8 cm di diametro a ridosso della parete toracica nel lobo inferiore destro.



Fig. 16: scansione TC ottenuti a livello del bronco lobare superiore destro, mostra una massa ilare con linfonodo metastatico nella zona inferiore paratracheale destra (punta di freccia) e presso l'ilo destro (freccia).

3.3 I carcinomi a piccole cellule o microcitomi (SCLC) si manifestano con grosse masse perilari, lobulate a margini irregolari con ampie aree di necrosi, inoltre tendono a determinare invasione mediastinica diretta (figura 17), presentando un enhancement disomogeneo. In una percentuale minore dei casi tra il 5-10%, possono manifestarsi anche come

lesioni periferiche senza linfadenopatie evidenti; sono frequenti l'interessamento dell'albero bronchiale, dei grandi vasi ed atelettasia.

La tendenza ad una crescita molto rapida evidenzia l'alto grado di malignità di questo tipo di lesione neuroendocrina; le calcificazioni intratumorali si possono manifestare nel 20% dei casi.

Alla diagnosi, il 60-70% dei pazienti presentano un grado di malattia localmente avanzata o metastasi; la diagnosi è fondamentalmente di tipo istologico, la maggior parte delle lesioni sorgono in sede centrale e quindi la diagnosi avviene sulla base della biopsia broncoscopica; nelle forme periferiche può essere ovviamente di aiuto la biopsia percutanea TC-guidata.

Anche la PET è stata utilizzata per la valutazione dei SCLC (figura 18), mostrando un elevato SUV associato ad una scarsa sopravvivenza tumorale; la PET comunque rappresenta un valore aggiunto per la stadiazione del tumore iniziale e per la pianificazione del trattamento di pazienti con un presunto stadio di malattia <sup>2</sup>.



Fig. 17: scansione TC di una sezione ricostruita in coronale (2,5 mm di spessore), mostra l'allargamento dell'ilo destro e dei linfonodi del mediastino superiore di sinistra (freccia).

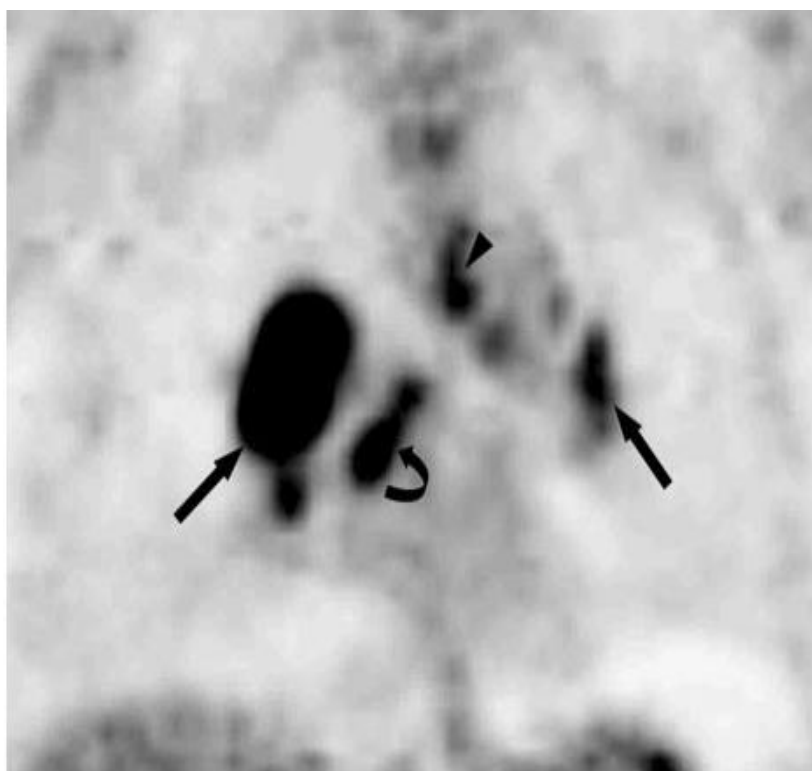


Fig. 18: l'immagine PET in coronale mostra una forte captazione di FDG su entrambe le zone ilari (frece diritte), nella zona subcarinale (freccia curva), e sui linfonodi paratracheali inferiori di sinistra (freccia).

Alla valutazione broncoscopica i carcinoidi tipici localizzati in sede centrale, hanno un caratteristico aspetto, si manifestano come lesioni lisce, che vanno dal rosso al rosa, lobulati ed endobronchiali, che possono sanguinare al momento della visualizzazione broncoscopica (figura 19)<sup>32</sup>.

Una piccola percentuale di carcinoidi atipici presentano caratteristiche endoscopiche simili.

Alcuni studi effettuati da *Rea F. et al.*, riportano l'occasionale necessità di resezione polmonare a seguito della biopsia endoscopica connessa all'emorragia.

Di conseguenza, alcuni endoscopisti si astengono dall'eseguire le biopsie per evitare il rischio di emorragia in questi tumori altamente vascolari. Da questo studio si è visto che il 26% delle biopsie sono state associate ad una moderata o grave emorragia, ma nessuno dei pazienti ha richiesto trasfusione o toracotomia.

Sebbene l'endoscopia sia affidabile nella rilevazione della componente endoluminale dei carcinoidi centrali, non riesce a fornire informazioni utili sull'estensione extraluminale del tumore.

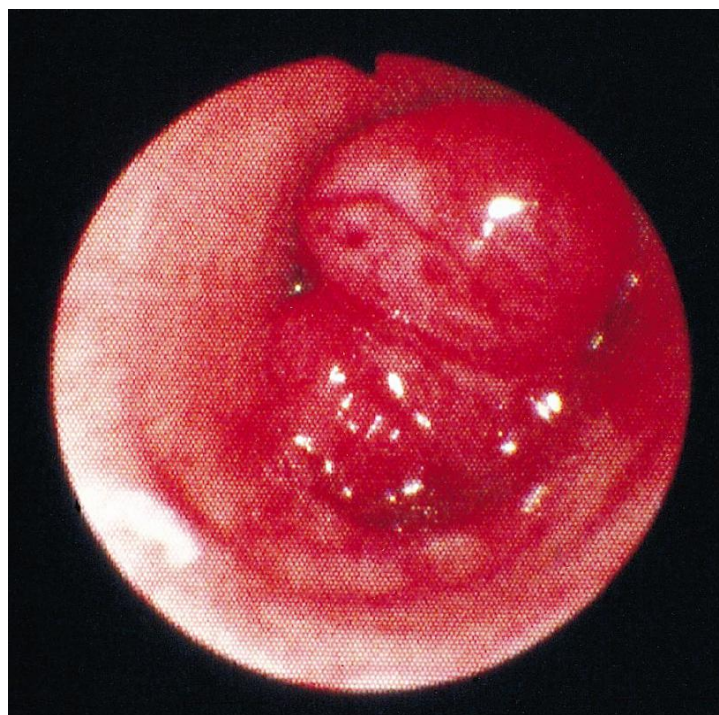


Fig. 19: immagine broncoscopica di un carcinoide tipico che si presenta con una massa polipoide ben definita, rossa, che oblitera il lume del bronco intermedio.

Il campionamento dei carcinoidi tipici mediante l'agobiopsia con ago sottile TC-guidata ha mostrato la presenza di monomorfismi cellulari e nucleari in quasi tutti i casi; formazioni a rosetta si osservano in circa il 33% dei casi, i nuclei sono piccoli e rotondi, ed hanno un cromatina finemente granulare mentre le necrosi ed i nucleoli sono assenti.



Lo studio immunoenzimatico per cromogranina è generalmente positivo.

Pertanto, l'agobiopsia è considerata affidabile per la diagnosi dei carcinoidi bronchiali tipici.

I carcinoidi atipici invece dimostrano un maggiore pleiomorfismo, mitosi, nuclei ipercromatici, cromatina irregolare e necrosi.

L'agobiopsia TC-guidata è normalmente considerata diagnostica, ma il marcato pleiomorfismo nucleare delle sezioni congelate di materiale bioptico può portare ad una errata diagnosi di carcinoma non microcitoma; le necrosi e le mitosi possono essere focali nell'ambito della massa e quindi alla diagnosi istologica con agobiopsia, può essere difficile la distinzione tra carcinoidi tipici ed atipici che ovviamente presentano prognosi nettamente diverse.

Per quanto riguarda le possibili associazioni di linfadenopatie, va ricordato che sia le forme tipiche che quelle atipiche determinando situazioni ostruttive bronchiali, le quali si accompagnano spesso a polmoniti ricorrenti e quindi possono

essere associate a linfadenopatie ilari o mediastiniche di tipo reattivo.

Inoltre bisogna tenere presente che alla valutazione TC il criterio per definire la malignità si basa esclusivamente sulle dimensioni dei linfonodi, con possibili falsi positivi e negativi; il criterio è esclusivamente quello di misurare il diametro minore che nelle forme benigne deve essere inferiore a 10 mm; questo è vero in tutte le stazioni linfonodali, tranne nella stazione 7 in cui diametro minore deve essere maggiore a 15 mm.

Le metastasi sono presenti nel 15% dei casi, in genere a livello del fegato, osso, surrene e cervello e sono ovviamente più frequenti nelle forme atipiche in cui sono presenti nel 48% dei casi, prevalentemente a livello del fegato e surrene.

3.4 Tra le neoplasie neuroendocrine vanno menzionati i carcinoidi timici, i quali rappresentano dei rari tumori primitivi maligni del timo, che furono descritti descritti per la prima volta da *Rosai* ed *Higa* nel 1972; costituiscono solamente il 2-4% delle masse del mediastino anteriore, in letteratura ci sono pochissimi

casi descritti (150-200), colpiscono pazienti con età media di 43 anni ed in particolar modo quelli di sesso maschile, con un rapporto uomo donna di 3:1.

La manifestazione clinica è costituita fondamentalmente da tosse, dispnea, dolore toracico, sindrome mediastinica, mentre in un terzo dei casi possono essere completamente asintomatici.

Nel 50% dei casi sono funzionalmente attivi con sindrome di Cushing ecc; si stima che nel 25% dei casi i carcinoidi timici sono associati a sindromi poliendocrine quali la MEN 1 e 2; sono nettamente più aggressivi dei carcinoidi bronchiali ed istologicamente sono simili alle forme atipiche bronchiali e quindi spesso comportano delle ricorrenze locali; metastatizzano a livello dei linfonodi nel 50% dei casi come anche alla cute, ai surreni e all'osso.

Da un punto di vista di imaging TC ed RM, i carcinoidi timici sono costituiti da ampie masse del mediastino anteriore (figura 20) ben circoscritte e di grandi dimensioni 6-20 cm (in media 11 cm), indistinguibili rispetto ai timomi, presentano una densità omogenea o disomogenea per presenza di necrosi centrale o a

degenerazione cistica. La loro crescita è in genere invasiva e raramente hanno calcificazioni, infine metastatizzano e ricorrono anche a distanza di molti anni dal momento dell'escissione chirurgica.



Fig. 20: angio-TC polmonare mostra una massa del mediastino anteriore ipodensa (freccia), con margini netti attribuita ad un carcinomide timico sulla base dei risultati biotici.

## 4. CASISTICA

Nell'ambito dell'attività del Gruppo Multidisciplinare per la diagnosi e terapia dei tumori neuroendocrini della Rete Oncologica dell'Umbria, abbiamo retrospettivamente valutato i pazienti sottoposti ad intervento chirurgico polmonare per carcinoma bronchiale nei reparti di chirurgia toracica dell'ospedale civile di Terni e dell'ospedale civile di Perugia (tabella I). Dall'Ottobre 1983 al Dicembre 2007 sono stati complessivamente sottoposti ad intervento chirurgico 127 pazienti affetti in 103 casi da carcinoma tipico e in 24 casi da carcinoma atipico; tutti i pazienti erano stati sottoposti a valutazione diagnostica mediante esame TC ed a broncoscopia mediante broncoscopio flessibile. La diagnosi istologica è stata raggiunta mediante biopsia bronoscopica nelle lesioni localizzate centralmente. La broncoscopia con strumento rigido è stata utilizzata, quando necessario, per ripristinare la pervietà delle vie aeree nelle lesioni ostruenti i bronchi principali,

consentendo la definizione esatta delle lesioni e la detersione delle vie aeree dalle secrezioni. Nelle lesioni periferiche l'istologia è stata ottenuta mediante biopsia percutanea con ago sottile (FNAB) o wedge resection in videotoracosopia. Dal 1996 tutti i pazienti sono stati studiati prima dell'intervento con Scintigrafia total body e SPECT con 111 Penta-Octreotide (OctreoScan); nel follow-up post operatorio tutti i pazienti sono stati sottoposti a broncoscopia flessibile, Octreoscan, TC e dosaggio della Cromogranina A ad intervalli di tempo prestabiliti. La diagnosi istologica di NET è stata stabilita in accordo agli attuali criteri WHO <sup>25</sup> sulla base della morfologia, sulla reattività immunoistochimica per i markers neuroendocrini per enolasi, cromogranina A, sinaptofisina e produzione di proteina 9.5.<sup>8</sup>

I pazienti affetti da carcinoide tipico presentavano al momento dell'intervento un'età media di 55 anni  $\pm$  15 anni, con una distribuzione M/F = 1/1 (50/54), erano fumatori nel 53.3% (55/103) dei casi. Le lesioni erano centrali in 51 casi (49.5%) e periferiche in 52 (50.5%). Il diametro medio dei carcinoidi tipici

	<b>CARCINOIDE TIPICO (TC)</b>	<b>CARCINOIDE ATIPICO (AC)</b>
--	-------------------------------	------------------------------------

è risultato di  $2.29 \text{ cm} \pm 1.02 \text{ cm}$ ,. Le neoplasie erano localizzate nel 52% dei casi a livello del polmone di sinistra, in 31 casi a livello del lobo superiore e in 23 casi a livello del lobo inferiore. Il rimanente 47% era a carico del lobo superiore destro, in 17 casi nel lobo superiore, in 21 nel lobo medio e in 10 nel lobo inferiore. I 24 pazienti affetti da carcinoide atipico erano maschi in 12 casi e femmine in 11 con una età media di  $65 \pm 10$  anni; nel 54.1% erano dediti al tabagismo.

Le neoplasie erano centrali in 15 pazienti (62.5%) e periferiche in 9 pazienti (37.5%). Le neoplasie erano a carico del polmone sinistro nel 46% dei casi , 5 a livello del lobo superiore e 6 a livello del lobo inferiore e del polmone destro nel 54%, localizzate in 4 casi a livello del lobo superiore, in 3 a livello del lobo medio e in 6 a livello del lobo inferiore. La dimensione media è risultata di  $2.61 \pm 1.08 \text{ cm}$ .

<b>Pazienti</b>	103		24	
<b>Sesso</b> <b>M/F</b>	50/53		12/11	
<b>Età</b> <b>(media±DS)</b>	55±15		65±10	
<b>Fumo</b>	53.3% (55/103 pz.)		54.1% (13/24 pz.)	
<b>Centrale</b>	49.5% (51 pz.)		62.5% (15 pz)	
<b>Periferico</b>	50.5% (52 pz.)		37.5% (9 pz)	
	SN 52% (54Pz)	DX 47% (48Pz)	SN 46% (11Pz)	DX 54% (13Pz)
<b>Lobo Superiore</b>				



	31	17	5	4
<b>Lobo Medio</b>	---	21	---	3
<b>Lobo Inferiore</b>	23	10	6	6
<b>Trachea</b>	1% (1Pz)		---	
<b>Dimensioni Lesione (media±DS)</b>	2.29±1.02 cm		2.61±1.08 cm	
<b>Interessamento Linfonodale</b>	14.5% (15/103 Pz)		16.6% (4/24Pz)	

**Tabella I.** Casistica clinica e anatomo-patologica

Gli interventi sono stati di disostruzione laser in 2 casi, di enucleazione in 2, di wedge resection in 10, di resezione-

anastomosi tracheale o bronchiale in 2, di lobectomia in 95, di bilobectomia in 11 e di pneumonectomia in 5 pazienti.

In tutti i casi oltre all'intervento chirurgico maggiore i pazienti sono stati sottoposti a linfadenectomia mediastinica omolaterale ampia al fine di rimuovere eventuali adenopatie mediastiniche secondarie (tabella II).

	<b>CARCINOIDE TIPICO (TC)</b>	<b>CARCINOIDE ATIPICO (AC)</b>
<b>Disostruzioni laser</b>	---	2
<b>Enucleazione</b>	2	---
<b>Resezione segmentaria e wedge</b>	9	1
<b>Resezione-anastomosi tracheale</b>	1	---

<b>Resezione-anastomosi bronchiale</b>	1	---
<b>Lobectomie con resezione-anastomosi bronchiale</b>	11	1
<b>Lobectomie</b>	65	18
<b>Bilobectomie</b>	10	1
<b>Pneumonectomie</b>	4	1
<b>TOTALE</b>	103	24

**Tabella II.** Casistica chirurgica

Metastasi linfonodali erano presenti nel 14% (15/103 pazienti) dei casi di carcinoma tipico e nel 16.6% (4/24 pazienti) dei casi di carcinoma atipico. L'analisi multivariata conferma solamente l'istologia tumorale come un fattore prognostico statisticamente importante ( $p < 0.001$ ). La maggior parte dei pazienti si trovavano allo stadio IA secondo il Sistema Internazionale di Stadiazione del tumore del polmone (2002), conferma un'importante statistica molto alta ( $p < 0,0001$ ) per l'impatto di tipo istologico (TC vs AC) sulla sopravvivenza e / o recidive, quando sono diagnosticate nello stesso stadio. Al follow-up medio di  $74 \pm 59$  mesi per i carcinoidi tipici e di  $70 \pm 54$  mesi per i carcinoidi atipici, la sopravvivenza globale è risultata 97%, 90% e 84% per i Carcinoidi tipici e 76%, 67% e 24% per le forme atipiche a 5, 10 e 15 anni rispettivamente. La sopravvivenza e le ricorrenze sono risultate direttamente correlate al tempo intercorso dall'intervento chirurgico, come pure al tipo istologico (carcinoidi tipici vs atipici, tabella III).

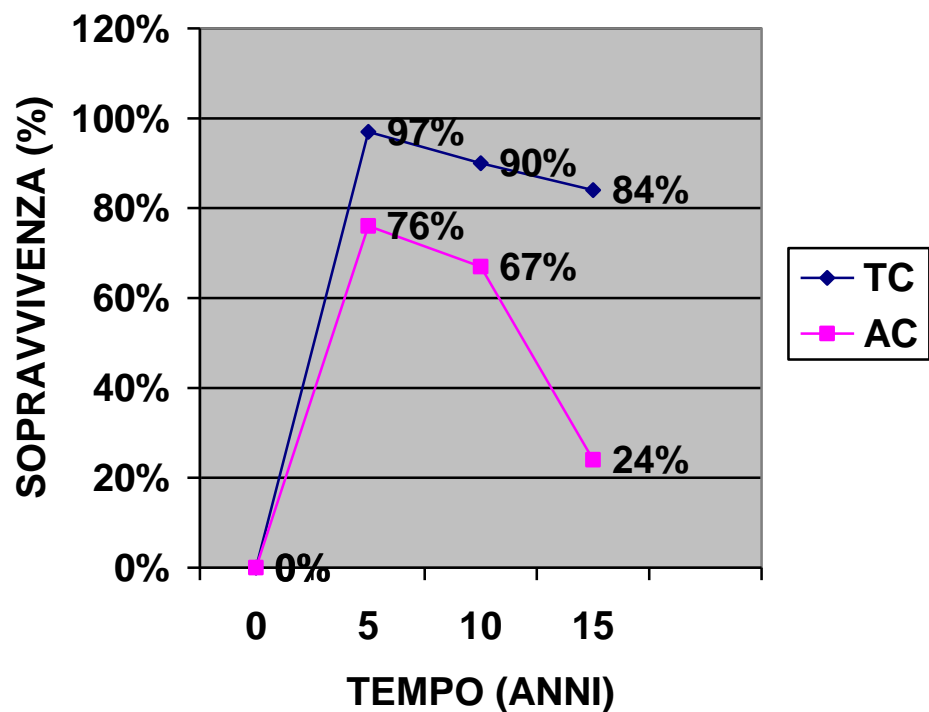


tabella III

Metastasi a distanza sono state rilevate nel 10% dei pazienti (6 TC e 6 AC) mentre lesioni multicentriche (carcinoidi sincroni o tumorlets) sono stati riscontrati nell'11.3% dei casi.

Bronchiectasie erano associate nel 26.2% dei casi e la maggior parte delle forme multicentriche erano associate a bronchiectasie.

## 5. CONCLUSIONI

La nostra preliminare esperienza conferma che la TCMS è un esame estremamente sensibile nella valutazione iniziale e nel follow-up delle neoplasie neuroendocrine bronchiali permettendone l'individuazione, la corretta valutazione morfologica e di vascolarizzazione, la stadiazione locale e a distanza e, in alcuni casi, la tipizzazione istologica mediante agobiopsia TC guidata. Tra le neoplasie neuroendocrine i carcinoidi tipici e atipici si confermano, nella nostra preliminare esperienza, essere neoplasie maligne con capacità di recidiva locale e presenza al momento della diagnosi iniziale di metastasi sincrone, per lo più linfonodali, nel 14% dei casi nei carcinoidi tipici e nel 16.6% dei casi nei carcinoidi atipici.

Per trattare radicalmente il tumore è pertanto mandatoria la linfadenectomia mediastinica estesa contemporanea all'intervento chirurgico sulla neoplasia primitiva al fine di

evitare la persistenza mediastinica di malattia con conseguente ricaduta a distanza.

La diretta correlazione tra il tempo intercorso dall'intervento con le ricorrenze, le metastasi e i decessi correlati alla malattia, enfatizzano che i carcinoidi, al contrario di quanto ritenuto in precedenza ed in accordo con i dati più recenti della letteratura, presentano un andamento indolente con recidive o metastasi a distanza di numerosi anni dalla prima scoperta del tumore e richiedono quindi un follow-up clinico e strumentale a lungo termine, ricorrendo anche a più di 15 anni dalla chirurgia<sup>9</sup>. La modalità e la tempistica del follow-up non risultano attualmente omogenei in letteratura e risultano variabili nei vari centri di riferimento per cui è auspicabile una loro standardizzazione<sup>21</sup>.

## 6. BIBLIOGRAFIA

1. Beasley MB, Thunnissen FB, Brambilla E, et al. Pulmonary atypical carcinoid: predictors of survival in 106 cases. *Hum Pathol*. 2000; 31:1255–1265.
2. Bradley JD, Dehdashti F, Mintun MA, Govindan R, Trinkaus K, Siegel BA. Positron emission tomography in limited-stage small-cell lung cancer: a prospective study. *J Clin Oncol* 2004; 22:3248–3254.
3. Chong S, Lee KS, Chung MJ, Han J, Kwon OJ, Kim TS. Neuroendocrine tumors of the lung: clinical, pathologic, and imaging findings. *Radiographics*. 2006; 26:41–57.
4. D'Cunha J, Herndon JE 2nd, Herzan DL, Patterson GA, Kohman LJ, Harpole DH, Kernstine KH, Kern JA, Green MR, Maddaus MA, Kratzke RA. Poor correspondence between clinical and pathologic staging in stage I non-small cell lung cancer: results from CALGB 9761, a prospective trial. *Lung Cancer* 2005; 48:241-246.



5. Debelenko LV, Brambilla E, Agarwal SK, Swalwell JI, Kester MB, Lubensky IA, Zhuang Z, Guru SC, Manickam P, Olufemi SE, Chandrasekharappa SC, Crabtree JS, Kim YS, Heppner C, Burns AL, Spiegel AM, Marx SJ, Liotta LA, Collins FS, Travis WD, Emmert-Buck MR. Identification of MEN1 Gene mutations in sporadic carcinoid tumors of the lung. *Hum Mol Genet* 1997; 6:2285-2290.
6. Douek PC, Simoni L, Revel D, Cordier JF, Amiel M. Diagnosis of bronchial carcinoid tumor by ultrafast contrast-enhanced MR imaging. *AJR* 1994; 163:563–564.
7. Erasmus JJ, McAdams HP, Patz EF Jr, Coleman RE, Ahuja V, Goodman PC. Evaluation of primary pulmonary carcinoid tumors using FDG PET. *AJR Am J Roentgenol* 1998;170:1369–1373.
8. Ferolla P, Faggiano A, Mansueto G, Avenia N, Cantelmi Mg, Giovenali P, Del Basso De Caro MI, Scarpelli G, Masone S, Santeusano F, Lombardi G, Angeletti G, Colao A. The biological characterization of neuroendocrine

tumours: the role of neuroendocrine markers. *J Endocrinol Invest*, 31: 277-286; 2008

9. Ferolla P, Daddi N, Urbani M, Semeraro A, Ribacchi R, Giovenali P, Ascani S, De Angelis V, Crinò L, Puma F, Daddi G; Regional Multidisciplinary Group for the Diagnosis and Treatment of Neuroendocrine Tumors, CRO, Umbria Region Cancer Network, Italy. Tumorlets, multicentric carcinoids, lymph-nodal metastases, and long-term behavior in bronchial carcinoids. *J Thorac Oncol*. 2009 Mar;4(3):383-7

10. Fraser RS, Muller NL, Colman N, Pare PD. *Fraser and Pare's Diagnosis of Diseases of the Chest*. 4th ed. Philadelphia, Pa: WB Saunders; 1999.

11. Godwin JD 2nd, Brown CC. Comparative epidemiology of carcinoid and oat-cell tumors of the lung. *Cancer* 1977; 40:1671-1673.

12. Guinee DG Jr, Fishback NF, Koss MN, Abbondanzo SL, Travis WD. The spectrum of immunohistochemical staining of

small-cell lung carcinoma in specimens from transbronchial and open-lung biopsies. *Am J Clin Pathol*. 1994;102: 406-414.

13. Jeung MY, Gasser B, Gangi A et al. Bronchial carcinoid tumors of the thorax: spectrum of radiologic findings. *Radiographics*. 2002; 22:351-65

14. Krenning EP, Bakker WH, Kooij PPMet et al. Somatostatin receptor scintigraphy with [<sup>111</sup>Indio-DTPA-D-Phe1]-octreotide in man: metabolism, dosimetry and comparison with [123-I-tyr 3]-octreotide. *J Nucl Med*. 1992; 33:652.

15. Lindblom A, Liliegren A. Tumor markers in malignancies. *BMJ*, 2000; 320:4247.

16. Magid D, Siegelman SS, Eggleston JC, Fishman EK, Zerhouni EA. Pulmonary carcinoid tumors: CT assessment. *J Comput Assist Tomogr* 1989; 13:244–247.

17. Modlin IM, Lye KD, Kidd M. A 5-decade analysis of 13,715 carcinoid tumors. *Cancer*. 2003;97:934–959.

18. Naidich DP. Focal lung disease. In: Naidich DP, Zerhouni EA, Siegelman SS, eds. Computed tomography and magnetic

resonance of the thorax. 2nd ed. New York, NY: *Raven*, 1991; 303–340.

19. Namwongprom S, Wong FC, Tateishi U, Kim EE, Boonyaprapa S. *Ann Nucl Med*. 2008, 22:237-43.

20. 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: 1184–1197.

21. Oberg K, Astrup L, Eriksson B, Falkmer SE, Falkmer UG, Gustafsen J, Haglund C, Knigge U, Vatn MH, Välimäki M;(2004). Nordic NE Tumour Group. Guidelines for the management of gastroenteropancreatic neuroendocrine tumours (including bronchopulmonary and thymic neoplasms). Part II-specific NE tumour types. *Acta Oncol*; 43(7):626-36

22. Okike N, Bernatz PE, Woolner LB. Carcinoid tumors of the lung. *Ann Thorac Surg*. 1976;22:270–277.

23. Quinn D, Gianlupi A, Broste S. The changing radiographic presentation of bronchogenic carcinoma with reference to cell types. *Chest*. 1996;110:1474–1479.

24. Rosado de Christenson ML, Abbott GF, Kirejczyk WM, Galvin JR, Travis WD. Thoracic carcinoids: radiologic-pathologic correlation. *RadioGraphics* 1999;19:707–736.
25. Takei H, Asamura H, Maeshima A, et al. Large cell neuroendocrine carcinoma of the lung: a clinicopathologic study of eighty-seven cases. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 2002;124:285–292.
26. The US National Cancer Institute. Surveillance Epidemiology and End Results (SEER) data base, 1973–2004.
27. Todd TR, Cooper JD, Weissberg D, Delarue NC, Pearson FG. Bronchial carcinoid tumors: twenty years' experience. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 1980;79: 532–536.
28. Travis WD, Brambilla E, Muller-Hermelink HK, Harris CC, eds. Pathology and Genetics of Tumours of the Lung, Pleura, Thymus and Heart. Lyon, France: *IARC Press*; 2004. World Health Organization Classification of Tumours.
29. Travis WD, Colby TV, Corrin B, Shimosato Y, Brambilla E. Histological Typing of Lung and Pleural Tumours. 3rd ed. Berlin, Germany: *Springer-Verlag*; 1999. World Health

Organization International Histological Classification of Tumours.

30. Travis WD, Rush W, Flieder DB, et al. Survival analysis of 200 pulmonary

neuroendocrine tumors with clarification of criteria for atypical carcinoid and its separation from typical carcinoid. *Am J Surg Pathol.* 1998;22:934–944.

31. Tsukuda S, Heshiki A, Katsuragawa S, Li Q, MacMahon H, Doi K. Detection of lung nodules on digital chest radiographs: potential usefulness of a new contralateral subtraction technique. *Radiology.* 2002;223(1):199

32. Tsubamoto M, Kuriyama K, Kido S, et al. Detection of lung cancer on chest radiographs: analysis on the basis of size and extent of ground-glass opacity at thin-section CT. *Radiology.* 2002;224(1):139.

## 7. SITI CONSULTATI

1. <http://seer.cancer.gov/2007>.
2. <http://progettooncologia.cnr.it/strategici/polmone/03-po.html>.
3. [http://www.ricercaitaliana.it/prin/dettaglio\\_prin\\_2006067811.htm](http://www.ricercaitaliana.it/prin/dettaglio_prin_2006067811.htm).
4. <http://www.medicitalia.it/02it/notizia.asp?idpost=39170>.
5. [http://www.istge.it/dip\\_tda/pa\\_cl/analisi.pdf](http://www.istge.it/dip_tda/pa_cl/analisi.pdf).
6. <http://www.listaippocrate.it/files/marker.doc>.
7. [http://www.ipertermiaroma.it/ipер/index.php?option=com\\_content&task](http://www.ipertermiaroma.it/ipер/index.php?option=com_content&task).
8. <http://www.istitutotumori.mi.it/istituto/documenti/cittadino/TNE>.
9. [http://it.wikipedia.org/wiki/Carcinoma\\_polmonare#Profilo\\_clinico](http://it.wikipedia.org/wiki/Carcinoma_polmonare#Profilo_clinico).
10. <http://www.odv.bo.it/2002-3/articolo-01.php>.
11. [http://www.aimn.it/ecm/pisa\\_01/Landoni.pdf](http://www.aimn.it/ecm/pisa_01/Landoni.pdf).