

Valutazione della relazione tra rischio di cancro al polmone ed enfisema rilevata tramite TC del torace a bassa dose*

Juan P. de Torres, MD; Gorka Bastarrika, MD; Juan P. Wisnivesky, MD, MPH;
Ana B. Alcaide, MD; Arantza Campo, MD; Luis M. Seijo, MD;
Jesús C. Pueyo, MD; Alberto Villanueva, MD; María D. Lozano, MD;
Usua Montes, RN; Luis Montuenga, PhD; Javier J. Zulueta, MD, FCCP

Razionale: L'identificazione dei fattori di rischio del cancro al polmone può aiutare nella selezione dei pazienti che possono maggiormente trarre beneficio da interventi per la cessazione dell'abitudine al fumo, da una diagnosi precoce o dalla chemioprevenzione.

Obiettivo: Valutare se la presenza di enfisema attraverso TC del torace a bassa dose di radiazione (LDCT) è un fattore di rischio indipendente di cancro al polmone.

Metodi: Lo studio ha utilizzato i dati di una coorte prospettica di 1.166 ex e attuali fumatori che partecipavano ad uno studio di screening per cancro al polmone. Tutti i soggetti sono stati sottoposti a LDCT di base e spirometria seguite da studi LDCT ripetuti ogni anno. Le analisi di regressione stratificate e multiple sono state utilizzate per stabilire se l'enfisema è un fattore di rischio indipendente di cancro al polmone dopo un aggiustamento in base all'età, al sesso e alla storia di fumo, e la presenza di ostruzione delle vie aeree alla spirometria.

Risultati: Secondo l'analisi univariata, la densità di incidenza di cancro al polmone tra individui con e senza enfisema attraverso LDCT era rispettivamente di 25,0 per 1.000 persone l'anno e 7,5 per 1.000 persone l'anno (rapporto di rischio [RR] 3,33; intervallo di confidenza [IC] da 1,41 a 7,85). L'enfisema era anche associato ad un aumento del rischio di cancro al polmone quando l'analisi era limitata a soggetti senza ostruzione delle vie aeree alla spirometria (RR, 4,33; IC al 95%, da 1,04 a 18,16). L'analisi multivariata mostrava che la presenza di enfisema (RR, 2,51; IC al 95%, da 1,01 a 6,23) all'LDCT ma non l'ostruzione delle vie aeree (RR, 2,10; IC al 95% da 0,79 a 5,58) era associata ad un aumento del rischio di cancro al polmone dopo aggiustamento per potenziali confondenti.

Conclusioni: I risultati suggeriscono che la presenza di enfisema all'LDCT è un fattore di rischio indipendente per il cancro al polmone.

(*CHEST Edizione Italiana 2008; 1:26-32*)

Parole chiave: ostruzione delle vie aeree; TC; enfisema; cancro al polmone; fattori di rischio

Abbreviazioni: IC = intervallo di confidenza; IQR = range interquartile; LDCT = TC a bassa dose di radiazione; RR = rapporto di rischio

Il cancro al polmone rappresenta il tumore più mortale al mondo tra uomini e donne.^{1,2} I maggiori sforzi condotti dalla sanità pubblica si sono concentrati nello sviluppo di nuovi interventi finalizzati alla diminuzione della frequenza del fumo, il principale fattore di rischio di cancro al polmone, e nella prova di strategie in grado di portare ad una diagnosi precoce o ad una chemioprevenzione efficace. In particolare, lo screening per cancro al polmone attraverso la TC a bassa dose di radiazione (LDCT) è una

strategia promettente attualmente sottoposta ad intensi sforzi di ricerca. Un aspetto importante di tali strategie consiste nell'abilità nell'identificare i pazienti ad alto rischio di cancro al polmone che possono trarre il massimo vantaggio da trattamenti di cessazione del fumo, da una diagnosi precoce o dalla chemioprevenzione. Inoltre, diversi studi³ hanno mostrato che il rapporto costo-efficacia di tali interventi è altamente dipendente dalla prevalenza di cancro al polmone nella popolazione target.

La BPCO, anche questa fortemente associata al fumo di sigaretta, è una condizione altamente prevalente che nei paesi industrializzati è seconda soltanto alle malattie cardiache come causa di morte.³ La maggior parte dei pazienti affetti da BPCO ha una combinazione di bronchite cronica ed enfisema, che è anatomicamente definita come un ingrandimento permanente e anomalo degli spazi aerei distali ai bronchioli terminali, accompagnato da distruzione delle loro pareti senza evidente fibrosi.⁴ Secondo le linee guida internazionali, la diagnosi di BPCO richiede la presenza di ostruzione delle vie aeree alla spirometria.⁵ Negli ultimi anni, è stato dimostrato che la TC identifica accuratamente le aree del parenchima polmonare coinvolte nell'enfisema.^{5,6} La TC può essere più sensibile rispetto ad altri test di funzionalità polmonare nella rilevazione di enfisema, ma il significato clinico dell'enfisema diagnosticato tramite TC in assenza di ostruzione aerea non è ancora chiaro.

È stato mostrato che pazienti con BPCO, definita attraverso la presenza di ostruzione delle vie aeree, sono ad aumentato rischio di cancro al polmone.⁷ Tuttavia, vi sono dati limitati circa la potenziale associazione tra enfisema diagnosticato alla TC del torace e cancro al polmone, soprattutto tra individui con funzione delle vie aeree normale. In questo studio, abbiamo utilizzato dati di una popolazione non selezionata di attuali ed ex fumatori che partecipavano ad uno studio di screening per cancro al polmone per valutare se l'enfisema all'LDCT è un fattore di rischio indipendente per il cancro al polmone.

MATERIALI E METODI

Lo studio è stato condotto utilizzando i dati di una coorte prospettica di individui arruolati in uno studio di screening per can-

*Dal Departments of Respiratory Diseases (Drs. de Torres, Alcaide, Campo, Seijo, and Zulueta), Radiology (Drs. Bastarrika, Pueyo, and Villanueva), and Pathology (Dr. Lozano), University Clinic of Navarra, University of Navarra, Navarra, Spain; Division of Pulmonary and Critical Care Medicine, Mount Sinai School of Medicine (Dr. Wisnivesky), New York, NY; and Centre for Applied Medical Research-CIMA (Ms. Montes and Dr. Montuenga), University of Navarra, Navarra, Spain.

Lo studio è stato approvato dall'Ethics Committee dell'University Clinic of Navarra.

Il lavoro è stato parzialmente sostenuto dallo Spanish Ministry of Health (FIS project PI04/2404) e dal Department of the Government of Navarra.

Gli autori dichiarano assenza di conflitti di interesse.

Manoscritto ricevuto il 13 giugno 2007; revisione accettata il 14 agosto 2007.

La riproduzione di questo articolo è vietata in assenza di autorizzazione scritta dell'American College of Chest Physicians (www.chestjournal.org/misc/reprints.shtml).

Corrispondenza: Javier J. Zulueta, MD, FCCP, Department of Respiratory Diseases, Clínica Universitaria de Navarra, Avda. Pío XII, 36, 31008 Pamplona, Spain; e-mail: jzulueta@unav.es

(CHEST 2007; 132:1932-1938)

cro al polmone utilizzando l'LDCT da settembre 2000 a dicembre 2005.⁸ I criteri di eleggibilità includevano età \geq ai 40 anni, storia di pacchetti/sigarette all'anno $>$ 10 e assenza di sintomi di cancro al polmone. Il protocollo di studio consisteva in una LDCT del torace di base seguita da studi ripetuti annualmente fino a 5 anni. Tutti i pazienti sono stati sottoposti a spirometria al momento dell'arruolamento e ad un questionario standardizzato di base per raccogliere informazioni sociodemografiche e dati sulla storia di fumo. Il Comitato Etico dell'Università di Navarra ha approvato il protocollo di studio e tutti i soggetti hanno firmato un consenso informato prima di partecipare.

LDCT

L'LDCT veniva effettuata facendo trattenere il respiro una sola volta a fine inspirazione. I 297 soggetti iniziali sono stati studiati con uno scanner spirale a strato singolo (Somatom Plus 4; Siemens; Erlangen, Germania) ad un setting a bassa dose (picco di 140 kilovolt, 43 mA secondi) e pitch 1,5 con una collimazione di 8 mm. Abbiamo anche utilizzato uno scanner spirale TC four row multistrato (Somatom Volume Zoom; Siemens; Forchheim, Germania) anche ad un setting a bassa dose (picco di 120 kilovolt, 20 mA secondi e spessore dello strato di 1,25 mm) per tutti gli studi successivi. Tutte le immagini sono state ricostruite ricorrendo ad un algoritmo di frequenza spaziale alta e mostrate in una finestra adatta per vedere il parenchima polmonare (ampiezza della finestra 1.500 unità Hounsfield e centro della finestra -650 unità Hounsfield).⁹

Rilevazione dell'enfisema all'LDCT

Tutte le immagini venivano lette da due esperti radiologi del torace per una rilevazione visiva della presenza di enfisema, utilizzando criteri validati.⁶ In breve, l'estensione dell'enfisema era classificata da 0 a 4, con un grado pari a 0 che indicava assenza di enfisema ed un grado di 4 che indicava la presenza di enfisema in $>$ 75% del polmone.⁶ Per lo scopo di questo studio, i pazienti con un risultato \geq 1 venivano classificati come aventi enfisema.

Spirometria

La funzionalità respiratoria di base veniva misurata in tutti i partecipanti allo studio attraverso uno spirometro di flusso (Vmax 22; SensorMedics; Yorba Linda, CA) secondo gli standard dell'American Thoracic Society.⁴ Le misure di FEV₁ e CVF venivano espresse come percentuale del valore predetto secondo l'European Community Lung Health Survey.¹⁰ Utilizzando i criteri stabiliti dalla Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease, i soggetti con un rapporto FEV₁/CVF $<$ 70% venivano classificati come aventi ostruzione delle vie aeree.⁵

Algoritmo diagnostico del cancro al polmone

La presenza di cancro al polmone nei partecipanti allo studio veniva valutata attraverso un algoritmo diagnostico standardizzato.¹¹ In breve, i pazienti con noduli non calcificati $<$ 10 mm seguivano un follow up con LDCT ripetute ed erano sottoposti ad ulteriori osservazioni nel caso in cui veniva rilevata una crescita del nodulo. I soggetti con noduli sospetti \geq 10 mm venivano immediatamente inviati ad una tomografia ad emissione di positroni, agobiopsia percutanea o biopsia intraoperatoria. Per lo specifico scopo dello studio, tutti i casi di cancro al polmone diagnosticato come conseguenza dello screening o a causa di una nuova insorgenza dei sintomi (casi intervallari) venivano inclusi nell'analisi.

Tabella 1—Caratteristiche di base dei partecipanti allo studio

Caratteristiche	Dati
Età, anni	54 ± 8
Sesso maschile, %	74
Storia di fumo, mediana dei pacchetti/anno	33 (IQR: 22)
Risultati della spirometria, % del predetto	
FEV ₁	95 ± 18
CVF	105 ± 16
Rapporto FEV ₁ /CVF	75 ± 8
Ostruzione delle vie aeree, %†	25
Risultati dell'LDCT	
Enfisema, %‡	29

*I dati vengono presentati come media ± DS a meno che non vi sia altra indicazione.

†Percentuale di partecipanti con FEV₁/CVF < 70% del predetto.

‡Percentuale dei partecipanti con enfisema all'LDCT di grado 1 o superiore.

Analisi dei dati

I dati normali sono presentati come media ± DS, e le variabili non normali sono presentate come mediana (range interquartile [IQR]). Sono stati calcolati l'accordo tra valutatori per la rilevazione visiva dell'enfisema e il coefficiente κ per l'attendibilità intervalutatori.^{12,13}

La densità incidente del cancro al polmone veniva calcolata con persona-anni come denominatore all'assunzione di Poisson.¹⁴ Abbiamo utilizzato il rapporto di rischio (RR) con intervalli di confidenza al 95% (IC) per condurre un confronto relativo al rischio di cancro al polmone tra i soggetti in studio con e senza enfisema.

Sono state condotte anche analisi stratificate per valutare la relazione tra enfisema e rischio di cancro al polmone tra i pazienti

con funzione respiratoria normale. Abbiamo utilizzato la regressione di Poisson per valutare se l'enfisema all' LDCT era associato indipendentemente alla densità incidente del cancro al polmone dopo aver corretto per altri fattori di rischio noti come età, sesso, presenza di ostruzione delle vie aeree, storia di fumo (numero di pacchetti l'anno). Tutte le analisi venivano effettuate con un software statistico (versione 9.0; SAS Institute; Cary, NC) e utilizzando valori di p two-sided.

RISULTATI

Un totale di 1.166 individui è stato incluso nello studio. Le caratteristiche di base dei partecipanti allo studio sono mostrate nella Tabella 1. Tutti i partecipanti erano bianchi dell'Europa occidentale, l'età media era di 54 ± 8 anni e il 74% erano uomini. Il numero mediano di pacchetti/anno fumati era di 33 (IQR: 22 pacchetti l'anno). In totale, il 29% (IC al 95%, da 26 a 31%) dei soggetti aveva un enfisema all'LDCT di base e il 25% (IC al 95% da 22 a 27%) aveva ostruzione delle vie aeree alla spirometria (Figura 1). Il 53% dei partecipanti con enfisema alla TC non aveva ostruzione delle vie aeree. L'accordo tra valutatori per la presenza o l'assenza di enfisema sulla base della rilevazione visiva era eccellente (coefficiente κ = 0,91).

Il cancro al polmone è stato diagnosticato in 23 partecipanti. Diciassette casi sono stati identificati allo screening di base e 6 casi sono stati identificati a screening ripetuti ogni anno. Non sono stati diagnosticati casi di cancro al polmone durante l'intervallo. L'adenocarcinoma era il tipo istologico più frequente (57%), seguito dal carcinoma a cellule squamose

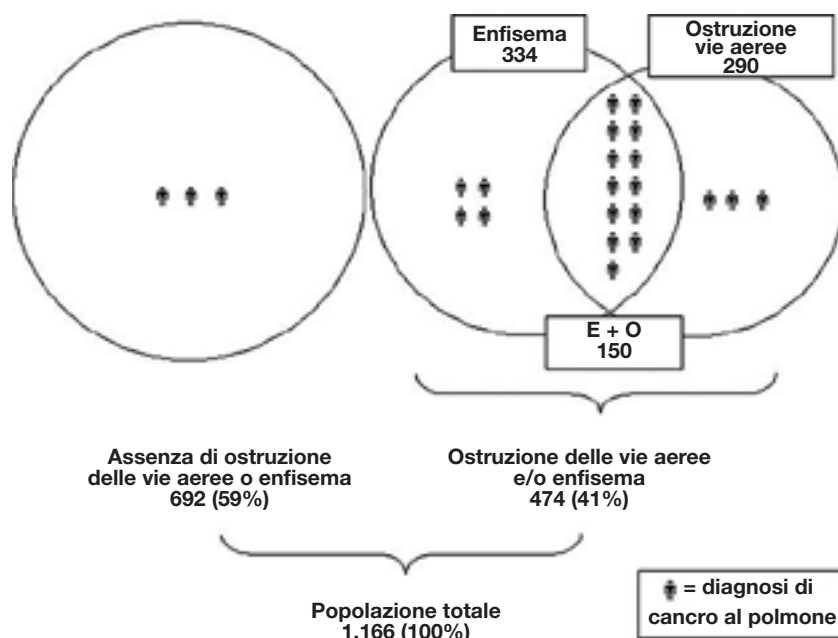


FIGURA 1. Distribuzione dei partecipanti affetti da cancro al polmone in base alla presenza o assenza di ostruzione delle vie aeree (O) e/o enfisema (E).

Tabella 2—Associazione non corretta e stratificata tra enfisema, ostruzione delle vie aeree e incidenza del cancro al polmone

Fattori di rischio	Numero di tumori al polmone	Persone per anno di follow-up	Densità incidente (per 1.000 persone-anno)	RR (IC al 95%)
Analisi univariata				
Assenza di enfisema	8	1.065	7,5	Riferimento
Enfisema	15	600	25,0	3,33 (1,41–7,85)
Assenza di ostruzione delle vie aeree	8	1.200	6,7	Riferimento
Ostruzione delle vie aeree	15	465	32,3	4,83 (2,05–11,41)
Assenza di enfisema, assenza di ostruzione delle vie aeree	3	876	3,4	Riferimento
Enfisema o ostruzione delle vie aeree	10	531	18,8	5,50 (1,51–19,99)
Enfisema e ostruzione delle vie aeree	10	267	37,5	10,94 (3,01–39,74)
Analisi stratificata				
Assenza di ostruzione delle vie aeree				
Assenza di enfisema	3	876	3,5	Riferimento
Enfisema	5	333	15,0	4,33 (1,04–18,16)
Ostruzione delle vie aeree				
Assenza di enfisema	5	198	2,5	Riferimento
Enfisema	10	267	3,8	1,48 (0,51–4,34)

(22%), dal carcinoma a piccole cellule (17%) e dal carcinoma a grandi cellule (4%). Quasi l'80% dei casi di cancro veniva diagnosticato allo stadio I, il 13% allo stadio II e il 7% allo stadio III.

Relazione tra distribuzione dell'enfisema, localizzazione del cancro e tipo istologico

Dei 17 individui con cancro al polmone ed enfisema all'LDCT, 16 pazienti (94%) avevano un enfisema eterogeneo con predominanza del lobo superiore e il cancro era posizionato nei lobi superiori. Un individuo aveva enfisema omogeneo e cancro del polmone nel lobo inferiore sinistro. Il tipo istologico di cancro in 10 dei 17 individui con enfisema (58%) era adenocarcinoma.

Relazione tra enfisema e rischio di cancro al polmone

Attraverso un'analisi univariata, la densità incidente del cancro al polmone tra individui con e senza enfisema all'LDCT era pari a 25,0 per 1.000 persone l'anno e 7,5 per 1000 persone l'anno, rispettivamente (RR 3,33; IC al 95%, da 1,41 a 7,85; Tabella 2). Analogamente la densità incidente di cancro del polmone in individui con e senza ostruzione delle vie aeree alla spirometria era pari a 32,3 per 1.000 persone l'anno e 6,7 per 1.000 persone l'anno, rispettivamente (RR, 4,83; IC al 95%, da 2,05 a 11,41).

Una potenziale sinergia tra enfisema rilevato all'LDCT e ostruzione delle vie aeree rilevata alla spirometria è suggerita da un aumento della densità incidente del cancro al polmone in soggetti con entrambe le condizioni (37,5 per 1.000 persone l'anno) se confrontata con quelli con nessuno dei due (3,4 per 1.000 persone l'anno; RR, 5,49; IC al 95%, da

1,51 a 19,98). La densità incidente per il cancro al polmone in soggetti con soltanto una delle due patologie (enfisema o ostruzione delle vie aeree) era pari a 18,8 per 1.000 persone l'anno (RR, 10,94; IC al 95%, da 3,01 a 39,74; Tabella 2).

Nell'analisi stratificata, la presenza di enfisema all'LDCT era associata con un aumento della probabilità di una diagnosi di cancro al polmone tra soggetti con ostruzione delle vie aeree (RR, 4,33; IC al 95%, da 1,04 a 18,16). Quando l'analisi era limitata ai partecipanti con ostruzione delle vie aeree alla spirometria, non veniva trovata nessuna relazione tra enfisema all'LDCT e rischio di cancro al polmone (RR, 1,48; IC al 95%; da 0,51 a 4,34).

I risultati delle analisi della regressione di Poisson sono illustrati nella Tabella 3. L'enfisema all'LDCT era significativamente associato ad un maggiore

Tabella 3—Risultati dell'analisi multivariata*

Fattori di rischio	RR	IC al 95%
Modello 1		
Enfisema	3,13	1,32–7,44
Assenza di enfisema	Riferimento	
Modello 2		
Ostruzione delle vie aeree	2,89	1,14–7,27
Assenza di ostruzione delle vie aeree	Riferimento	
Modello 3		
Enfisema	2,51	1,01–6,23
Assenza di Enfisema	Riferimento	
Ostruzione delle vie aeree	2,10	0,79–5,58
Assenza di ostruzione delle vie aeree	Riferimento	

*Tutti i modelli venivano corretti in base ad età, sesso e numero di pacchetti/anno di sigarette. Il numero di pacchetti/anno di sigarette era significativamente associato ad un maggiore rischio di cancro al polmone in tutti e tre i modelli.

rischio di cancro al polmone in un modello corretto per età, sesso e numero di pacchetti di sigarette l'anno (RR, 3,13; IC al 95%, da 1,32 a 7,44; modello 1). Il cancro al polmone era anche più comune tra i pazienti con ostruzione delle vie aeree dopo controllo delle stesse covariate (RR, 2,89; IC al 95%, da 1,14 a 7,27; modello 2). Tuttavia, in un modello finale (modello 3) che includeva termini per la presenza di enfisema, ostruzione delle vie aeree, età, sesso e storia di fumo, l'enfisema (RR, 2,51; IC al 95%, da 1,01 a 6,23) e il numero di pacchetti di sigarette l'anno (RR, 2,9; IC al 95%, da 1,1 a 7,2) ma non l'ostruzione delle vie aeree (RR, 2,10; IC al 95%, da 0,79 a 5,58) erano indipendentemente associati ad un maggior rischio di cancro al polmone.

DISCUSSIONE

I risultati di questo studio di coorte prospettico di ex e attuali fumatori suggeriscono che la presenza di enfisema all'LDCT è associata ad un maggiore rischio di cancro al polmone. Le analisi stratificate e multivariate hanno mostrato che tale associazione era significativa anche dopo un controllo per rilevare la presenza di ostruzione delle vie aeree alla spirometria, suggerendo che l'enfisema all'LDTC è un fattore di rischio indipendente per il cancro al polmone. Tale informazione può aiutare ad identificare pazienti con alto rischio di cancro al polmone che possono trarre vantaggio da interventi di prevenzione più aggressivi o programmi di screening del cancro al polmone.

La maggior parte dei casi di cancro al polmone si verifica in attuali o ex fumatori e il rischio aumenta con l'avanzare dell'età e una più prolungata esposizione al tabacco.³ Tuttavia, il cancro al polmone si sviluppa soltanto in una minoranza di fumatori. Pertanto, l'identificazione di ulteriori fattori che possono aiutare nella selezione di individui a maggiore rischio può essere utile. Molti report⁷ hanno associato una funzionalità anomala delle vie aeree ai test di funzionalità polmonare con un maggior rischio di cancro al polmone. Vi sono meno informazioni circa l'associazione tra enfisema e cancro al polmone.¹⁵⁻¹⁷

L'enfisema è stato tradizionalmente una diagnosi anatomo-patologica, ma lo sviluppo di tecniche di analisi per immagine basate sulla TC ha portato ad un'accurata rilevazione non invasiva *in vivo* e ad una quantificazione dell'enfisema.¹⁸ Per esempio, è stato dimostrato che la TC è molto utile nella selezione di individui con enfisema grave che sono a maggiore rischio per uno scarso risultato dopo intervento chirurgico di riduzione del volume polmonare (cioè quelli con una distribuzione omogenea dell'enfisema).⁶ Inoltre, la quantificazione dell'enfisema alla TC è stata utilizzata per seguire gli effetti della tera-

pia sostitutiva nei pazienti con deficit di alfa-1 anti-tripsina.^{19,20} Tuttavia, il significato clinico dell'enfisema alla TC tra individui senza sintomi o con test di funzionalità polmonare normale rimane poco chiaro. Una novità di questo studio è l'uso dell'LDTC al posto della TC ad alta risoluzione, come è stato usato negli studi precedentemente menzionati.

In questo studio, una forte associazione tra enfisema rilevato all'LDTC e rischio di cancro al polmone veniva reperita anche tra individui con una funzione polmonare normale. Tali risultati sono in accordo con i precedenti report retrospettivi ed epidemiologici.^{15-17,21} Inoltre, un recente studio²² ha trovato che l'enfisema rilevato alla TC, e non l'ostruzione delle vie aeree, era associato ad una peggiore prognosi nei fumatori con cancro del polmone ad uno stadio precoce. Di contro, uno studio caso-controllo²³ realizzato utilizzando dati di soggetti arruolati nello studio della Mayo Clinic di rilevazione precoce del cancro al polmone ha trovato che un'ostruzione grave delle vie aeree, ma non l'enfisema, era associata ad un maggiore rischio di cancro al polmone. La discrepanza nei risultati tra questo studio e il nostro può essere spiegata da diverse ragioni. In primo luogo, lo studio della Mayo Clinic segue un disegno caso-controllo in cui soltanto un piccolo sottogruppo di individui dell'intera coorte è utilizzato nell'analisi. Nel nostro studio, l'intera popolazione che rientrava nel trial di screening per cancro al polmone veniva inclusa nell'analisi. In secondo luogo, la percentuale di soggetti con ostruzione delle vie aeree che erano inclusi nell'analisi era del 67% e del 79% nei gruppi di controllo e di cancro al polmone rispettivamente, nello studio della Mayo Clinic e del 25% nel nostro. Infine, il metodo per determinare la presenza di enfisema era quantitativo nello studio della Mayo Clinic e attraverso rilevazione visiva nel nostro. Nel primo, i partecipanti erano sottoclassificati in gruppi in base alla quantità di enfisema, mentre nel nostro studio soltanto la presenza o assenza di enfisema veniva considerata per l'analisi.

I risultati qui riportati hanno diverse potenziali implicazioni cliniche. Il cancro al polmone è il più letale tipo di cancro al mondo soprattutto a causa del fatto che > 80% dei casi sono diagnosticati in stadi avanzati della malattia. Negli ultimi anni, è emerso un grande interesse per la ricerca relativa allo screening del cancro al polmone. Un report recente dell'International Early Lung Cancer Program consortium,¹¹ tra gli altri studi, ha mostrato risultati promettenti usando l'LDTC annualmente. Altri studi²⁴ hanno trovato differenti risultati che hanno sollevato questioni relative al beneficio sulla mortalità, alla relazione costo-efficacia e alla sicurezza degli screening per cancro al polmone basati sull'LDCT. Diversi studi di controllo randomizzati negli Stati Uniti e in Europa

sono in corso di svolgimento, e i risultati dovrebbero essere disponibili in pochi anni. Se il rilievo precoce del cancro del polmone con l'LDCT si mostrerà essere efficace negli studi attualmente in corso, l'appropriata selezione della popolazione target sarà molto importante. Affinché un programma di screening sia vantaggioso ed efficace dal punto di vista dei costi, è necessario identificare individui con il più alto rischio di cancro al polmone in modo tale che vi sia un adeguato rapporto di prevalenza della malattia rispetto al numero di risultati falso-positivi. I risultati qui presentati suggeriscono che l'enfisema rilevato attraverso l'LDCT di base potrebbe essere utilizzato in questo contesto per identificare individui che possono avere bisogno di ulteriori studi di follow-up. Di contro, gli individui con nessuna evidenza di enfisema e con nessun nodulo sospetto all'LDCT di base possono non avere bisogno di un ulteriore screening. Inoltre, lo screening LDCT può fornire un mezzo per rilevare la presenza di enfisema ai primi stadi persino prima dello sviluppo di anomalie visibili attraverso test di funzionalità polmonare. Se il rilevamento di enfisema a tali stadi precoci avrà un impatto sui risultati o sulla storia naturale della malattia attraverso interventi più precoci è una questione che dovrebbe essere esaminata negli studi futuri. Per esempio, tale informazione potrebbe essere utilizzata per identificare individui che potrebbero avere bisogno di interventi di cessazione del fumo più aggressivi. È stato dimostrato che smettere di fumare riduce il rischio di cancro al polmone così come riduce la velocità di progressione della BPCO.^{25,26}

Diversi meccanismi sono stati proposti per spiegare il legame tra cancro al polmone e BPCO.²⁷ Innanzi tutto, entrambe le malattie condividono il fumo di tabacco come più importante fattore eziologico. Tuttavia, la maggior parte dei fumatori non contrae la malattia per tutto l'arco della propria vita, e soltanto pochi hanno ostruzione delle vie aeree, enfisema e/o cancro al polmone. Il fumo contiene alte concentrazioni di specie reattive dell'ossigeno insieme a migliaia di particelle che sono potenzialmente cancerogene e possono causare infiammazione in tutti i fumatori.²⁸ Tuttavia, rimane poco chiaro perché vi sono differenti risposte al tabacco da parte di alcuni individui aventi tutte le caratteristiche del cancro (proliferazione incontrollata di cellule, perdita di apoptosi cellulare, invasione del tessuto e angiogenesi), di altri aventi le caratteristiche della BPCO (aumento dell'apoptosi, degenerazione della matrice, riparazione inefficace del tessuto, infiammazione e mancanza di angiogenesi), mentre la maggior parte non contrae la malattia.²⁷

Un limite di questo studio è il numero relativamente piccolo di casi di cancro diagnosticati tra i partecipanti allo studio. Ciò era atteso dati il disegno pro-

spettico e l'incidenza relativamente bassa del cancro al polmone anche tra i fumatori ad alto rischio. Tuttavia, il numero di casi e la prevalenza di enfisema e ostruzione delle vie aeree nella popolazione in studio erano sufficientemente grandi da ottenere risultati positivi anche dopo aver utilizzato analisi stratificate. Un altro potenziale limite è costituito dal fatto che l'enfisema all'LDCT era determinato soltanto qualitativamente. Tuttavia, è stato dimostrato che una valutazione qualitativa è uno strumento valido e affidabile per la caratterizzazione di enfisema alla TC.⁶ Inoltre, la prevalenza di enfisema sulla base di misurazioni qualitative in questa popolazione oggetto dello studio è simile a quella che è stato riportata in altre casistiche di individui ad alto rischio.²⁹ Infine, ci mancano informazioni complete sull'attuale stato dell'abitudine al fumo di alcuni partecipanti allo studio. Pertanto, non siamo stati in grado di apportare delle correzioni relative alla potenziale influenza delle condizioni relative al fumo (attuale vs ex) sul rischio di cancro al polmone nelle analisi multivariate.

Riassumendo, i risultati di questo studio suggeriscono che l'enfisema rilevato con l'LDCT è un fattore di rischio indipendente per il cancro al polmone. Se confermata, tale informazione può essere utilizzata per selezionare i candidati per trial di screening per cancro al polmone o di chemioprevenzione.

RINGRAZIAMENTI: Gli autori ringraziano Elena De Miguel, RN, e Teresa Jiménez, RN, per essersi sottoposte ai test di funzionalità polmonare.

BIBLIOGRAFIA

- 1 Parkin DM, Bray F, Ferlay J, et al. Global cancer statistics, 2002. *CA Cancer J Clin* 2005; 55:74-108
- 2 Pirozynski M. 100 years of lung cancer. *Respir Med* 2006; 100:2073-2084
- 3 Hasan SU. ATS statement: cigarette smoking and health. *Am J Respir Crit Care Med* 1996; 154:1579-1580
- 4 American Thoracic Society. Standards for the diagnosis and care of patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* 1995; 152:S77-S121
- 5 Pauwels RA, Buist AS, Calverley PM, et al. Global strategy for the diagnosis, management, and prevention of chronic obstructive pulmonary disease: NHLBI/WHO Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease (GOLD) workshop summary. *Am J Respir Crit Care Med* 2001; 163:1256-1276
- 6 National Emphysema Treatment Trial Research Group. Patients at high risk of death after lung-volume-reduction surgery. *N Engl J Med* 2001; 345:1075-1083
- 7 Tockman MS, Anthonisen NR, Wright EC, et al. Airways obstruction and the risk for lung cancer. *Ann Intern Med* 1987; 106:512-518
- 8 Bastarrica G, Garcia-Velloso MJ, Lozano MD, et al. Early lung cancer detection using spiral computed tomography and positron emission tomography. *Am J Respir Crit Care Med* 2005; 171:1378-1383
- 9 Henschke CI, McCauley DI, Yankelevitz DF, et al. Early Lung Cancer Action Project: overall design and findings from baseline screening. *Lancet* 1999; 354:99-105

- 10 Roca J, Burgos F, Sunyer J, et al. Reference values for forced spirometry: group of the European Community Respiratory Health Survey. *Eur Respir J* 1998; 11:1354–1362
- 11 Henschke CI, Yankelevitz DF, Libby DM, et al. Survival of patients with stage I lung cancer detected on CT screening. *N Engl J Med* 2006; 355:1763–1771
- 12 Maclure M, Willett WC. Misinterpretation and misuse of the κ statistic. *Am J Epidemiol* 1987; 126:161–169
- 13 Kesley JL, Evan AS, Thompson WD. *Methods in observational epidemiology*. 2nd ed. New York, NY: Oxford University Press, 1996
- 14 Griner PF, Mayewski RJ, Mushlin AI, et al. Selection and interpretation of diagnostic tests and procedures. *Ann Intern Med* 1981; 94:557–592
- 15 Yang P, Schwartz AG, McAllister AE, et al. Lung cancer risk in families of nonsmoking probands: heterogeneity by age at diagnosis. *Genet Epidemiol* 1999; 17:253–273
- 16 Cassidy A, Myles JP, Liloglou T, et al. Defining high-risk individuals in a population-based molecular-epidemiological study of lung cancer. *Int J Oncol* 2006; 28:1295–1301
- 17 Mayne ST, Buenconsejo J, Janerich DT. Previous lung disease and risk of lung cancer among men and women nonsmokers. *Am J Epidemiol* 1999; 149:13–20
- 18 Stern EJ, Frank MS. CT of the lung in patients with pulmonary emphysema: diagnosis, quantification, and correlation with pathologic and physiologic findings. *AJR Am J Roentgenol* 1994; 162:791–798
- 19 Stolk J, Versteegh MI, Monteni L, et al. Densitometry for assessment of effect of lung volume reduction surgery for emphysema. *Eur Respir J* 2007; 29:1138–1143
- 20 Dowson LJ, Guest PJ, Stockley RA. Longitudinal changes in physiological, radiological, and health status measurements in $\alpha(1)$ -antitrypsin deficiency and factors associated with decline. *Am J Respir Crit Care Med* 2001; 164:1805–1809
- 21 Turner MC, Chen Y, Krewski D, et al. COPD associated with lung cancer mortality in a prospective study of never smokers. *Am J Respir Crit Care Med* 2007; 176:285–290
- 22 Ueda K, Jinbo M, Li TS, et al. Computed tomography-diagnosed emphysema, not airway obstruction, is associated with the prognostic outcome of early-stage lung cancer. *Clin Cancer Res* 2006; 12:6730–6736
- 23 Kishi K, Gurney JW, Schroeder DR, et al. The correlation of emphysema or airway obstruction with the risk of lung cancer: a matched case-controlled study. *Eur Respir J* 2002; 19:1093–1098
- 24 Swensen SJ, Jett JR, Hartman TE, et al. CT screening for lung cancer: five-year prospective experience. *Radiology* 2005; 235:259–265
- 25 Godtfredsen NS, Prescott E, Osler M. Effect of smoking reduction on lung cancer risk. *JAMA* 2005; 294:1505–1510
- 26 Anthonisen NR, Skeans MA, Wise RA, et al. The effects of a smoking cessation intervention on 14.5-year mortality: a randomized clinical trial. *Ann Intern Med* 2005; 142:233–239
- 27 Brody JS, Spira A. Chronic obstructive pulmonary disease, inflammation, and lung cancer. *Proc Am Thorac Soc* 2006; 3:535–538
- 28 Hecht SS. Tobacco carcinogens, their biomarkers and tobacco-induced cancer. *Nat Rev Cancer* 2003; 3:733–744
- 29 Omori H, Nakashima R, Otsuka N, et al. Emphysema detected by lung cancer screening with low-dose spiral CT: prevalence, and correlation with smoking habits and pulmonary function in Japanese male subjects. *Respirology* 2006; 11:205–210

ACCP / Capitolo Italiano / Congresso Nazionale

22 - 24 gennaio 2009

Paestum (SA)

Centro Congressi Hotel Ariston



Tel. 081 401201 - Fax 081 404036 - info@gpcongress.com - www.gpcongress.com