

Diagnosi precoce del cancro del polmone. Esistono alternative allo screening di massa?

Il cancro del polmone costituisce la prima causa di morte per neoplasia nei paesi industrializzati. La sua prognosi è strettamente correlata allo stadio della malattia. Nei pazienti nello stadio clinico IA la sopravvivenza a 5 anni è del 60%, ma negli stadi II-IV varia da 40% a meno del 5%. In generale, in circa un terzo dei pazienti, quando la malattia viene diagnosticata c'è già un interessamento dei linfonodi o la disseminazione sistemica della malattia.¹ La scarsa prognosi può essere dunque attribuita, in gran parte, al fatto che la malattia viene spesso scoperta tardivamente per la mancanza di metodi di diagnosi precoce sufficientemente sensibili. Per anni, gli unici mezzi disponibili per la diagnosi del cancro del polmone sono stati rappresentati dalla radiografia del torace e dalla citologia dello sputo. Questi metodi sono stati usati negli anni '80 per attuare programmi di screening di massa negli Stati Uniti e coordinati dalle Università Johns Hopkins e Mayo Clinic.² Scopo di quegli studi era di stabilire se la radiografia del torace effettuata annualmente assieme all'esame citologico dello sputo era in grado di ridurre la mortalità per cancro del polmone. I risultati di questi studi indicavano che i test di screening erano utili a identificare precocemente il tumore, in particolare il carcinoma a cellule squamose, in fase pre-sintomatica. Tuttavia, anche se la resecabilità della neoplasia aumentava, la mortalità globale, che era l'outcome principale, non veniva ridotta. Questi risultati furono successivamente confermati da un altro studio condotto in Cecoslovacchia. A causa di questi risultati negativi, lo screening di massa condotto con la radiografia toracica e la citologia dello sputo venne giudicato poco costo-efficace e perciò inadatto a migliorare la diagnosi e il trattamento del carcinoma polmonare. Il fallimento di questi e di altri trial condotti negli anni '80 ha fatto sì che gli sforzi dei ricercatori venissero indirizzati verso approcci diversi per la diagnosi precoce del cancro del polmone, e tale processo è stato favorito anche delle nuove acquisizioni nell'ambito della biologia molecolare, delle tecnologie genetiche e della diagnostica per immagini.

Anche se oggi conosciamo la storia naturale del carcinoma polmonare e molti fattori predisponenti sono noti, le nostre conoscenze sull'argomento rimangono ancora incomplete e avvertiamo l'esigenza di spostare la nostra attenzione dalla lesione cancerogena accertata clinicamente, alla lesione pre-maligna e a quella maligna in fase precoce. Grande inte-

resse suscitano le lesioni morfologiche pre-cancerose, la cui classificazione occupa una sezione separata nell'ultima classificazione delle neoplasie polmonari formulata dall'OMS. Numerosi studi hanno dimostrato che il carcinoma non deriva dalla trasformazione improvvisa dell'epitelio bronchiale, ma da un processo graduale di alterazioni genetiche e cellulari che conducono alla lesione invasiva. I cambiamenti precoci della mucosa bronchiale che precedono o accompagnano il carcinoma squamoso includono l'iperplasia, la displasia e la metaplasia. Uno dei problemi aperti rimane quello di quale grado di atipia possa progredire verso il cancro. Dallo studio della Johns Hopkins² sappiamo che circa il 10% degli individui con atipia cellulare di grado moderato nello sputo sviluppava cancro del polmone fino a 9 anni dopo, mentre negli individui con atipia cellulare di grado severo nelle cellule dello sputo più del 40% sviluppava cancro nello stesso periodo di tempo. Tra i problemi relativi alle lesioni precoci ricordiamo: a) i criteri morfologici per le lesioni pre-maligne e maligne precoci devono essere riproducibili e validati; b) la correlazione tra l'atipia dello sputo e le modificazioni istologiche precoci della mucosa bronchiale devono essere ancora dimostrate; c) il corso naturale delle lesioni pre-cancerogene deve essere verificato attraverso studi longitudinali prospettici.

La conoscenza dei processi biomolecolari della carcinogenesi rappresenta un passo fondamentale per l'individuazione di potenziali marker di lesioni tumorali precoci. Nella maggior parte dei casi, il danno genetico ed epigenetico è causato dall'esposizione cronica ai carcinogeni del tabacco. Le alterazioni genetiche nei tumori umani si verificano a due livelli: a livello cromosomico e a livello dei nucleotidi. L'attivazione oncogena si verifica spesso attraverso mutazioni puntiformi, amplificazione genetica o riassetto cromosomico. È importante notare che le cellule neoplastiche contengono diverse anomalie genetiche molecolari identiche ad alcune delle anomalie trovate nelle cellule francamente neoplastiche. Le alterazioni molecolari del processo carcinogenetico sono probabilmente molto precoci e non si osservano solo nei pazienti con cancro del polmone, ma già nei soggetti fumatori. Una regione esposta continuamente ai cancerogeni del tabacco è a rischio di sviluppare foci neoplastici multipli, separati e non correlati dal punto di vista genetico. Tuttavia, la mutazione del p53 in lesioni pre-neoplastiche diverse in individui fumatori indica che queste mutazioni potrebbero rappresentare target importanti per l'identificazione precoce del cancro polmonare.

Nel corso degli anni vari tipi di materiale biologico sono stati utilizzati per effettuare una diagnosi precoce del cancro del polmone. L'esame citologico dello sputo è stato utilizzato già a partire dagli anni

30 per i tumori dei bronchi principali. Le cellule che provengono dai tumori periferici, infatti, soprattutto dalle lesioni inferiori a 2 cm, possono essere identificate molto raramente nello sputo. La sensibilità della citologia dello sputo per la diagnosi precoce del cancro del polmone è tuttavia bassa, pari al 20-30%, e perciò inappropriata. Studi in corso stanno cercando di individuare marker biologici nello sputo attraverso tecniche di immunocistochemica e attraverso la PCR, quest'ultima usata in particolare per l'identificazione di marker microsatelliti. L'identificazione delle alterazioni dei microsatelliti nel campione citologico facilita l'identificazione clonale di popolazioni cellulari pre-neoplastiche o neoplastiche. È stata presa in considerazione anche la possibilità di usare il BAL per l'identificazioni di marker molecolari quali le mutazioni del p53, più frequenti nei tumori centrali e k-ras più frequenti nelle lesioni periferiche. Tuttavia, un gruppo di ricercatori europei ha evidenziato che le alterazioni del DNA presenti nei pazienti con cancro nel polmone erano presenti anche in individui sani e ciò solleva ovviamente problemi di specificità e sensibilità. Per cui, ulteriori studi saranno necessari per valutare l'utilità diagnostica del BAL. Così come del resto, lo stesso discorso vale per alcuni marker solubili tumorali, identificati nel sangue, provenienti dalle cellule che si sfaldano dalla lesione tumorale e si disseminano nel circolo sistemico. Infatti, alcuni marker provengono anche da cellule non neoplastiche.

Tra le indagini strumentali, la broncoscopia a luce bianca rappresenta un importante strumento per la diagnosi istologica delle lesioni cancerogene, tuttavia essa non è adatta all'identificazione delle lesioni pre-cancerogene con un diametro di pochi millimetri. Questa limitazione è stata superata dalla broncoscopia a fluorescenza con la quale si potevano identificare le lesioni precoci *in situ* mentre la localizzazione delle displasie rimaneva problematica. Altri interessanti approcci broncoscopici per le lesioni precoci sono rappresentati dal laser fotodinamico e dall'autofluorescenza a luce blu.

Le nuove tecniche radiologiche rappresentano attualmente uno dei più promettenti sistemi di screening. La TC spirale acquisisce le immagini con un tempo di scansione molto più breve e una più bassa esposizione alle radiazioni, e permette di studiare il polmone trattenendo solo 1-2 respiri e riducendo al minimo gli artefatti di movimento.³ La TC spirale riesce a identificare noduli di 1-5 mm, tanto che negli Stati Uniti e in Giappone si è pensato di utilizzarla come sistema per lo screening di massa. I tre più importanti trial condotti con la TC spirale evidenziavano che l'85% dei tumori identificati erano in stadio I e ciò permetteva ovviamente una migliore possibilità di trattamento e una prognosi più favore-

AMERICAN COLLEGE OF
 **CHEST**
 PHYSICIANS

Capitolo Italiano Italian Chapter
Report: Prof. Giuseppe Di Maria (Catania, Italy)

Congresso Nazionale National Meeting

Presidenti:

Dario Olivari, MD, FCCP (Parma)
 Giuseppe Di Maria, MD, FCCP (Catania)

Chairmen:

Francesco de Blasio, MD, FCCP (Napoli)
 Mario Pulverino, MD, FCCP (Cava de' Tirreni, SA)
 Mario Del Duca, MD, FCCP (Benevento)

4 - 6 maggio 2006
 Città della Scienza
 Napoli, Italy



Segreteria Organizzativa
 G.P. Pubbliche Relazioni s.r.l.
 tel. 081 401201 - 412835
 fax 081 404036
 e-mail gp.congress@tin.it

vole. Tuttavia, rimaneva il problema dei falsi positivi, in quanto circa il 20% dei noduli erano benigni. Questi ancora aperti sull'utilizzo della TC spirale rimangono il problema della sensibilità e specificità e il problema che la TC spirale non si è rivelata sensibile per le lesioni centrali come per le lesioni periferiche.

Indubbiamente, proprio in seguito allo sviluppo di sistemi di screening sofisticati, rimane aperta la questione dei costi relativi a questo tipo di screening. Non è ancora noto, infatti, a quanto potrebbero ammontare i costi relativi allo screening e se conviene sottrarre parte delle risorse economiche (già molto limitate) dedicate al trattamento. Inoltre, rimane aperta la questione se si debbano investire più risorse nello screening o nella prevenzione (cessazione del fumo) della patologia.

Anche se la risposta a queste domande fosse positiva e si decidesse di iniziare ampi programmi di screening, un importante aspetto è a quali soggetti dovrebbero essere rivolti. Devono essere screenati indistintamente fumatori ed ex-fumatori? A che età dovrebbero essere screenati? A che distanza di tempo dovrebbero essere fatti i controlli? Ovviamente, tutti questi aspetti devono essere considerati prima di iniziare programmi sistematici, ma al momento non abbiamo dati scientifici che ci permettono di dare una risposta precisa. Per esempio, la sensibilità dei test e la possibilità dei falsi positivi assume notevole importanza. Lo studio condotto alla Mayo Clinic evidenziava la presenza di lesioni nodulari benigne nel 66% dei pazienti; nel 13% la lesione rimaneva indeterminata. In questo caso si apre il problema anche etico di effettuare biopsie che non risultano necessarie.

Nella Conferenza di Como sulla diagnosi precoce del cancro del polmone si raccomandava di considerare soggetti a rischio uomini/donne di età maggiore di 45-50 anni, fumatori di almeno 20-30 pacchi/anno, in assenza di comorbidità gravi.⁴ Nel documento stilato si dava grande risalto all'utilizzo della TC spirale come il più importante sistema per l'individuazione di lesioni piccolissime non altrimenti identificabili.

Un altro aspetto importante rimane il fatto che in questa fase non sappiamo se l'aumento del numero di diagnosi di cancro del polmone in fase precoce si tradurrà effettivamente in un ridotto tasso di mortalità. Indubbiamente, prima di imbarcarsi in programmi di screening per il cancro ai polmoni, bisogna

guardare bene agli insuccessi ottenuti negli anni passati e programmare studi ben controllati. Alla luce di queste considerazioni, l'utilizzo di un sistema semplice e poco costoso con il quale selezionare i pazienti da sottoporre a indagini più sofisticate e costose, quali la TC spirale, rappresenta un obiettivo importante da raggiungere. I soggetti fumatori e con ostruzione bronchiale presentano un aumentato rischio di sviluppare cancro del polmone.² Nello studio pubblicato su questo numero di CHEST Edizione Italiana, Betchel e collaboratori⁵ evidenziano che attraverso l'uso di un questionario e della spirometria è possibile identificare i pazienti ad alto rischio di sviluppare cancro del polmone, da sottoporre a TC spirale ed esame dello sputo, e che l'identificazione può avvenire presso un ambulatorio di medicina generale.⁵

Lucia Spicuzza¹, MD, FCCP

Lidia Proietto², MD

Antonio Mistretta³, MD

¹ Dipartimento di Medicina Interna, Sezione di Malattie Respiratorie, Università di Catania, U.O. di Clinica Pneumologica, Azienda Ospedaliera "Garibaldi, S. Luigi-Currò, Ascoli-Tomaselli", Catania.

² Dipartimento di Medicina Interna e Patologia Sistemica.

³ Dipartimento di Anatomia, Patologia Diagnostica, Medicina Legale, Igiene, e Sanità Pubblica, Università di Catania.

BIBLIOGRAFIA

- 1 Greenlee RT, Murray T, Bolden S, Wingo PA. Cancer statistics, 2000. *Cancer J Clin* 2000; 50: 7-33
- 2 Bechtel JJ, Kelley WA, Coons TA, Klein MG, Slagel DD, Petty TL. Lung cancer detection in patients with airflow obstruction identified in a primary care outpatient practice. *Chest* 2005; 127(4):1140-5
- 3 Tockman MS, Anthonisen NR, Wright EC, Donithan MG. Airways obstruction and the risk for lung cancer. *Ann Intern Med* 1987; 106: 512-518
- 4 Swensen SJ, Jett JR, Sloan JA, Midthun DE, Hartman TE, Sykes AM, Aughenbaugh GL, Zink FE, Hillman SL, Noetzel GR, Marks RS, Clayton AC, Pairolero PC. Screening for lung cancer with low-dose spiral computed tomography. *Am J Respir Crit Care Med* 2002; 165(4):508-13
- 5 Strauss GM, Dominioni L, Jett JR, Freedman M, Grannis FW Jr. Como international conference position statement: lung cancer screening for early diagnosis 5 years after the 1998 Varese conference. *Chest*. 2005;127(4):1146-51