

IL TUMORE POLMONARE OGGI:EPIDEMIOLOGIA E PREVENZIONE

SIGNIFICATO DI UNO SCREENING

Dott. Enrico Mario Cassina
U.O. DI CHIRURGIA TORACICA—A. O. SAN GERARDO—MONZA

Il tumore del polmone è la prima causa di morte per patologia neoplastica nei Paesi Occidentali e il numero di decessi supera quelli del cancro della mammella, del colon, della cervice complessivamente (oltre il 30% del totale nei maschi e circa il 25% del totale nelle femmine)

Il fumo di sigaretta è la causa principale dell'insorgenza di questo tumore (circa l'80% dei casi).

Un uomo che fuma ha 23 volte più probabilità di ammalarsi di cancro al polmone di uno che non fuma, mentre per le donne il pericolo è 13 volte maggiore. Se un tabagista smette di fumare, il rischio di sviluppare la malattia si riduce progressivamente e dopo 10-15 anni le possibilità che si ammali sono identiche a quelle di una persona che non ha mai fumato.

Anche fattori genetici possono predisporre al carcinoma polmonare: è stata osservata un'aumentata incidenza nei familiari dei malati di tale neoplasia con anomalie cromosomiche specifiche(espressione K-ras erb-B o alterazione p53).

In Italia ogni anno sono stimati tra i 35 e i 40.000 nuovi casi.,di questi circa 7000 sono donne.

Il numero complessivo dei casi è in progressivo aumento, ma i tassi di incidenza e mortalità corretti per l'età mostrano un costante decremento nei maschi e un incremento nelle femmine.

Il cancro del polmone si manifesta sempre più frequentemente nella donna, sia per un aumento dell'abitudine al fumo, sia per una possibile maggior predisposizione all'effetto cancerogeno del tabacco.

Fino a non molto tempo fa l'incidenza della neoplasia era maggiore negli uomini con un rapporto maschi: femmine 5:1; oggi tale rapporto è circa 3:1 e si prevede che i 7000 nuovi casi/anno

possano aumentare sino a 20000 nei prossimi 20 anni. In Inghilterra la previsione è che entro il 2010 i casi di cancro del polmone possano superare addirittura quelli al seno.

Esiste inoltre un chiaro rapporto dose-effetto tra quantità di sigarette fumate e tumore al polmone.

E questo vale in qualche misura anche per il fumo passivo. La ragione è molto semplice, il fumo contiene numerose sostanze che agiscono sia direttamente che indirettamente a livello bronchiale: cancerogeni diretti come gli idrocarburi aromatici policiclici e le nitrosamine (i derivati dell'ammoniaca usati nella lavorazione delle sigarette) e cancerogeni indiretti come i fenoli e le aldeidi (contenuti nella carta).

Altre cause vengono riconosciute negli agenti tossici di origine industriale come asbesto, radon, cadmio e catrame.

Ciò premesso il secondo fattore che condiziona sensibilmente l'importante mortalità di questa malattia è rappresentato in modo inequivocabile dalla diagnosi tardiva: ancora oggi più del 50% delle nuove diagnosi vengono effettuate già in presenza di uno stadio avanzato o metastatizzazione a distanza.

Entriamo così a nostro avviso nel concetto chiave nella possibilità di cura della neoplasia polmonare ovverosia la prevenzione.

La prevenzione PRIMARIA riprende un po' i concetti dell'epidemiologia ed ha quindi lo scopo di ridurre se non eliminare le cause dell'insorgenza del tumore considerando come si diceva che l'80% dei casi è legato all'abitudine al fumo.

La prevenzione SECONDARIA invece ha il fine, forse neanche troppo utopistico, di avviare protocolli di diagnosi precoce.

Infatti è proprio nel trattamento della malattia in questa fase che si hanno le migliori prospettive di sopravvivenza.

Attualmente il livello di sopravvivenza complessiva di tutti gli stadi a 5 anni varia dal 10 al 15% mentre quando il trattamento chirurgico viene effettuato al I stadio la sopravvivenza a 5 anni può salire anche all'80% (variabile chiaramente dipendente dall'integrazione tumore-ospite oltre che dalla tipologia istologica).

La battaglia pubblicitaria contro il fumo di sigaretta e il proibizionismo serrato che si è sviluppato negli ultimi anni hanno trovato una risposta immediata con una riduzione della quantità di sigarette vendute che nel 2005 ha sfiorato l'8% in cambio di un quasi raddoppiato fatturato nella vendita dei prodotti sostitutivi (ciò rispetto al 2004), ma quest'effetto è andato scemando nei periodi successivi.

Pertanto assieme all'informazione si sono "allargati" per sensibilizzazione dei centri di riferimento i programmi di screening sui soggetti a rischio, che, al sostegno nella campagna di disassuefazione al fumo, hanno unito gli accertamenti necessari alla diagnosi precoce.

Il problema fondamentale nella proposta di questi protocolli resta il rapporto costo beneficio quindi la possibilità di risultare efficaci a fronte dell'utilizzo di metodiche a più ampio utilizzo possibile e con costi relativamente contenuti.

Il progetto MILD nasce in collaborazione con l' INT e si presenta come progetto di integrazione proprio tra prevenzione primaria e secondaria.

E' uno studio multicentrico su scala internazionale che ha il compito di reclutare in Italia circa 10000 volontari a rischio (soggetti fumatori o ex fumatori da meno di 10aa, tra i 49 e i 75aa con adeguato rapporto pack/year)

Nel suo sviluppo presenta 3 sottoprogetti:

Il sottoprogetto 1 ha l'obiettivo di mettere a punto una rete nazionale per la diagnosi precoce del CP ovvero sia

- selezionare i centri italiani dotati di risorse ed esperienze necessarie
- installare una rete nazionale per la visione delle immagini sospette
- facilitare lo scambio di informazioni
- provvedere ad un'uniformità di organizzazione (linguaggio comune)

Il sottoprogetto 2 ha il compito di valutare l'efficacia della tac come mezzo di diagnosi precoce unita al programma di disassuefazione al fumo, questo attraverso la randomizzazione dei volontari in Gruppo di intervento attivo e Gruppo di controllo. A sua volta il gruppo di intervento attivo viene suddiviso in Gruppo di controllo a 1 anno (HFTC) e Gruppo di controllo a 2 anni (LFCT). Il gruppo di controllo esegue esclusivamente l'intervento di disassuefazione al fumo.

Gli obiettivi principali sono:

- definire l'incidenza annuale del CP
- ridurre il n. dei soggetti fumatori e quindi la mortalità per CP nonché le patologie fumo-correlate (ricordiamo che già dopo 5 anni il rischio di sviluppare la malattia si riduce del 50%)
- valutare l'efficacia della tac spirale nell'individuazione di lesioni potenzialmente sospette
- valutare la frequenza di esecuzione tac più efficace nella riduzione della mortalità per CP

Il sottoprogetto 3 cerca di definire all'interno della popolazione selezionata il rischio individuale sulla base della presenza di marcatori biomolecolari come indicatori precoci; espressione di danno biologico associate magari alla presenza di lesioni preneoplastiche nonché l'eventuale potenzialità predittiva, in caso di malattia, per eventuali metastatizzazioni o recidive durante il follow-up.

In un anno (da marzo 2006 a febbraio 2007) abbiamo reclutato, come da obiettivo proposto dall'INT, 500 volontari con età media di circa 63anni e rapporto M:F di 3:1.

Tutti sono stati sottoposti a Tac spirale, spirometria e prelievo (ai soggetti fumatori è stato proposto l'inserimento in un programma di disassuefazione al fumo).

3 sono stati i riscontri positivi per neoplasia, 1 è stato sottoposto a trattamento chirurgico con fine curativo. Circa 20 sono stati i riscontri di noduli "sospetti" rinviati a controllo TC come da protocollo. 1 è uscito dal protocollo per riscontro di neoplasia polmonare prima del controllo a 1 anno.

In conclusione l'obiettivo che si pone il progetto MILD come quello di analoghi studi prospettici randomizzati in Italia (Dante 2500pz-Italung3000pz-Mild INT 4000pz) e nel mondo (USA 50000pz – Francia 20000 – Olanda 24000) è sicuramente molto impegnativo ed i primi risultati circa l'efficacia di questo "metodo" saranno disponibili entro 3 anni.

Nel frattempo è proprio attraverso la collaborazione del medico di famiglia che il lavoro soprattutto di prevenzione primaria può diventare capillare e grazie a questo contribuire in modo significativo ai risultati proposti.

IL TUMORE POLMONARE NELLA DIAGNOSI ISTOLOGICA: IMMUNOISTOCHEMICA OGGI, BIOLOGIA MOLECOLARE DOMANI.

Dott.ssa Valeria Lucchini e Dott.ssa Francesca Crosti

U.O. ANATOMIA PATOLOGICA E GENETICA MEDICA OSPEDALE SAN GERARDO MONZA

Differenze epidemiologiche per istotipo.

La quasi totalità delle neoplasie polmonari (99%) è rappresentata da neoplasie epiteliali (carcinomi). Di questi circa il 20% sono costituiti da carcinoma a piccole cellule e circa il 9% da carcinoma a grandi cellule/anaplastico.

Per gli altri istotipi le percentuali sono diverse a seconda del sesso:

- Carcinoma epidermide (spino-cellulare)
 - 44% sesso maschile
 - 25% sesso femminile
- Adenocarcinoma
 - 28% sesso maschile
 - 42% sesso femminile

Classificazione WHO semplificata dei tumori polmonari epiteliali

- Carcinoma epidermoide (squamocellulare)
- Adenocarcinoma
 - Adenocarcinoma acinare
 - Adenocarcinoma papillare
 - Carcinoma bronchiolo-alveolare mucinoso e non mucinoso
 - Adenocarcinoma solido con produzione di mucina
- Carcinoma sarcomatoide (pleomorfo, a cellule fusate, a cellule giganti, etc.)
- Tumori neuroendocrini
 1. Carcinoide tipico
 2. Carcinoide atipico
 3. Carcinoma neuroendocrino a grandi cellule
 4. Carcinoma a piccole cellule.

E' stata recentemente posta molta enfasi sulla differenziazione neuroendocrina di alcune neoplasie polmonari, allo stato attuale delle conoscenze tuttavia c'è ancora molta controversia sulla prognosi e sulla risposta alla chemioterapia di queste neoplasie.

Immunoistochimica

Sfrutta il legame specifico antigene-anticorpo per marcare determinati antigeni specifici di componenti tissutali cellulari (per esempio: una cellula epiteliale, muscolare,

nervosa o un istotipo di cellula neoplastica). L'anticorpo viene marcato con uno specifico marcatore che può essere fluorescinato o marcato con un cromogeno (es. DAB).

Data la eterogenicità delle neoplasie polmonari epiteliali, l'applicazione dell'immunoistochimica prevede un pannello ampio e l'interpretazione dei dati può risultare non dirimente. Come sempre l'utilizzo di questa metodica rappresenta un ausilio diagnostico fermo restando che la diagnosi deve essere eseguita sui preparati colorati routinariamente con ematossilina-eosina.

Anticorpi utilizzati più frequentemente nella diagnosi di neoplasia polmonare epiteliale.

	AE1- AE3	CK 7	CK 20	TTF1	CEA	CROMO GRANINA A	SINAPTO FISINA	CD 56
CA EPIDERMIDE	POS	NEG		NEG	POS			
ADENOCARCINOMA		POS	NEG	POS	POS			
CA BRONCHIOLO ALVEOLARE MUCINOSO			POS	NEG				
CA BRONCHIOLO ALVEOLARE NON ALVEOLARE		POS	NEG	NEG				
CARCINOIDE TIPICO E ATIPICO	POS (80%)			POS +/-		POS	POS	
CARCINOMA NEUROENDOCRINO A GRANDI CELLULE	POS				POS	POS (74%)	POS (85%)	
CA A PICCOLE CELLULE	POS			POS (80%)	POS	POS +/-	POS +/-	POS

PREDISPOSIZIONE GENETICA AL TUMORE POLMONARE

Il cancro è una malattia multifattoriale: fattori ambientali, abitudini e fattori genetici possono aumentare la probabilità di sviluppare un tumore.

Ciò che aumenta la probabilità di sviluppare una malattia è chiamato "fattore di rischio"

Ciò che fa diminuire la probabilità di sviluppare una malattia è chiamato "fattore protettivo"

Solo alcuni fra i fattori di rischio per i tumori possono essere evitati, altri no: sebbene si possa scegliere di smettere di fumare (fattore di maggior rischio per il tumore al polmone), non si può scegliere quali geni ereditare.

Evitare fattori di rischio non dà la garanzia di non contrarre un tumore, allo stesso tempo molte persone esposte ad un particolare fattore di rischio non sviluppano alcun tumore.

90% degli affetti da tumore polmonare sono o sono stati forti fumatori ma solo il 15% dei forti fumatori si ammalerà di tumore polmonare nell'arco della sua vita.

I fattori di rischio per i tumori sono ambientali, occupazionali, genetici, infezioni, abitudini di stile di vita.

La suscettibilità genetica condiziona la risposta di soggetti egualmente esposti (ci vuole però l'esposizione).

Il cancro è considerata una malattia genica quando la trasformazione neoplastica è conseguenza di accumulo casuale di mutazioni in cellule somatiche invece è genetica quando si eredita una predisposizione. Si ha forte predisposizione quando si ereditano rare mutazioni (bassa frequenza), ma molto penetranti (oncogeni, TS, ecc.). Si ha una debole predisposizione quando si ereditano polimorfismi molto frequenti, ma a basso effetto (metabolismo, riparazione DNA, ecc.).

I geni coinvolti nel metabolismo degli idrocarburi policiclici aromatici (presenti nel fumo di sigaretta) vengono divisi in enzimi di fase I che attivano ed enzimi di fase II che coniugano. Molti studi mostrano l'associazione tra l'attivazione degli enzimi di fase I o l'inattivazione degli enzimi di fase II e il tumore al polmone.

Variabilità individuali nella capacità di riparare il DNA dovuta a polimorfismi dei geni del riparo possono influenzare il rischio di tumore al polmone accumulando mutazioni.

Anche la capacità di metilare il DNA è importante per la suscettibilità ai tumori: il DNA delle cellule tumorali polmonari è in genere ipometilato, di conseguenza sono attivi geni normalmente silenti. In contrasto sono presenti siti specifici di ipermetilazione nel tumore NSCLC.