

La diagnosi precoce dei tumori polmonari: attualità e prospettive pag. 10

Il sesso e il genere nella percezione e nella gestione del dolore pag. 15

Sarcopenia, il declino della massa muscolare che possiamo rallentare pag. 24

RESPIRO

ANNO XVII
N° 68

INVERNO
2024

TRIMESTRALE DI INFORMAZIONE, PREVENZIONE E BENESSERE
RESPIRO.NEWS



**Salute e clima:
una rete di 25 Università
europee preparerà i futuri medici**

La diagnosi precoce dei tumori polmonari: attualità e prospettive

Maurizio Infante



È ormai assodato che lo *screening* del tumore del polmone utilizzando le moderne metodiche di immagine (la TAC spirale a basse dosi) è efficace nel ridurre la mortalità legata a questa terribile malattia.

Infatti, ben due grandi studi, svolti con criteri rigorosi negli Stati Uniti d'America e nei Paesi Bassi, hanno confermato che i soggetti ad alto rischio (ossia i fumatori di sigarette dopo i 50 anni d'età) che si sottopongono alla TAC del torace come test di *screening* hanno una probabilità significativamente minore di morire di tumori del polmone rispetto a coloro che non si sottopongono al test. Il rischio è ridotto di oltre il 20% per gli uomini e ancora di più per le donne.

Ma cosa vuol dire *screening*?

In sintesi, lo *screening* è un programma organizzato su

U.O.C. Chirurgia Toracica, Azienda Ospedaliera Universitaria Integrata di Verona

larga scala nel quale si somministra un test diagnostico a persone che non hanno alcun disturbo, ma che presentano fattori di rischio per una certa malattia, allo scopo di intercettare la malattia stessa in fase precoce e facilmente curabile. Questa strategia è detta anche prevenzione secondaria, in contrapposizione alla prevenzione primaria, cioè a tutte quelle strategie che proteggono dal rischio a monte, come ad esempio la vaccinazione contro la poliomielite o il vaiolo o il tetano, o le campagne antifumo.

Esempi ben noti di applicazione di un test *screening* di popolazione sono ad esempio la mammografia, il pap-test o la ricerca del sangue occulto nelle feci per i tumori del colon retto.

La diagnosi precoce dei tumori del polmone si fonda sull'identificazione tramite la TAC di piccoli noduli polmonari che possono rappresentare tumori in fase precoce.

Chi sono i candidati ideali per lo *screening* del tumore polmonare?

In termini generali, sono candidabili allo *screening* per il tumore del polmone i fumatori che abbiano fumato almeno un certo numero di sigarette per un certo numero di anni nella loro vita, che abbiano almeno 50-55 anni di età e non più di 75-80 anni, e non siano affetti da altre gravi malattie. I criteri possono variare leggermente da Paese a Paese.

Come si svolge la diagnosi precoce del tumore polmonare?

La TAC del torace a basse dosi è un test diagnostico a bassissimo rischio, che non richiede alcuna preparazione del paziente (non occorrono il digiuno o esami del sangue), non prevede l'iniezione di mezzo di contrasto e somministra una dose di radiazioni molto bassa, inferiore a quella che riceverebbe un viaggiatore durante un ►►

► volo intercontinentale.

I pazienti dovrebbero ricevere adeguate informazioni e *counseling* circa la loro malattia, le conseguenze di una diagnosi tardiva, i vantaggi e i potenziali effetti indesiderati di un programma di *screening*.

In associazione, dovrebbe essere predisposto un programma di aiuto alla cessazione del fumo, da affiancare alla diagnosi precoce.

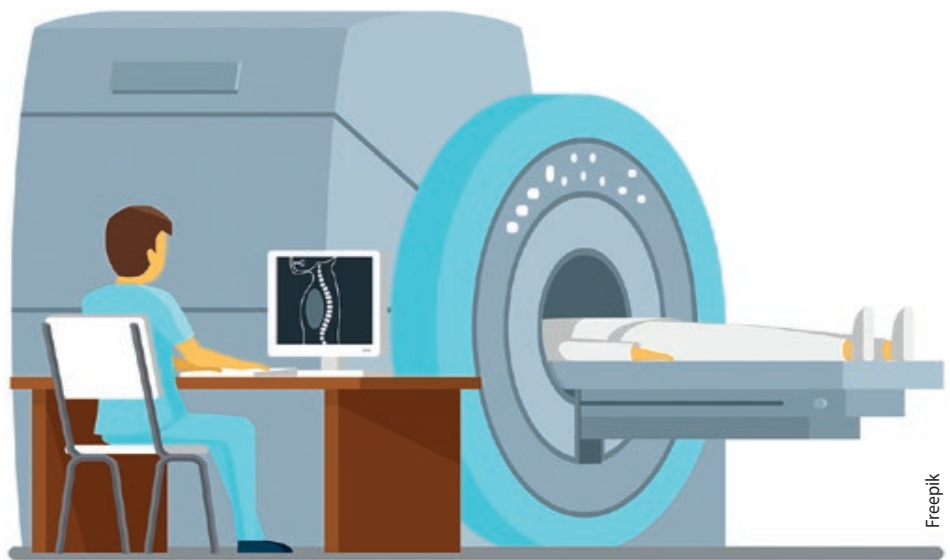
Dovrebbe essere attivo in sede un gruppo interdisciplinare di specialisti: radiologo, pneumologo e chirurgo toracico, oncologo e radioterapista, patologo e medico nucleare, esperti sull'argomento.

Infine, è necessario dirigere gli sforzi su una popolazione selezionata di pazienti a rischio per giustificare l'ingente impegno di mezzi e di finanze, e per massimizzare la resa (ossia per aumentare il numero di casi intercettati in rapporto al numero di test eseguiti).

È bene precisare che non è la diagnosi precoce in sé che salva la vita del paziente, ma è il trattamento precoce conseguente alla diagnosi, cioè la terapia appropriata somministrata prima che il tumore abbia avuto il tempo di crescere e diventare incurabile.

Fra i componenti essenziali di un programma di diagnosi precoce per il cancro del polmone c'è quindi ovviamente la disponibilità di competenze tecniche per eseguire gli interventi di chirurgia toraco-polmonare.

Il trattamento con finalità curativa dei tumori pol-



Freepik

monari è oggi possibile con tecniche mininvasive, che garantiscono risultati oncologicamente equiparabili a quelli della tradizionale chirurgia a cielo aperto ma con un trauma chirurgico ridotto, minor dolore post-operatorio, e tassi di complicazioni molto bassi.

Per tumori in fase assai precoce c'è la possibilità di eseguire raffinati interventi chirurgici per rimuovere soltanto una piccola porzione di polmone funzionante. La resezione a cuneo è una procedura semplice in cui viene asportata una porzione periferica del tessuto polmonare che comprende il nodulo, con speciali suturatrici chirurgiche. In altri casi si esegue l'asportazione di un segmento polmonare completo, che richiede l'isolamento e la divisione individuale dei vasi sanguigni e dei bronchi all'origine. Essa consente la resezione di noduli più centrali con margini di sicurezza più ampi e la dissezione dei linfatici ilari.

I risultati degli ultimi studi suggeriscono che questa do-

vrebbe essere la strategia di prima scelta nei pazienti affetti da tumori polmonari di piccole dimensioni, anche se essa richiede maggiori capacità tecniche da parte dell'operatore.

La mortalità post-operatoria per questi interventi è prossima allo zero, e recenti studi suggeriscono che il controllo locale e la sopravvivenza a cinque anni con gli interventi conservativi, che limitano la perdita di tessuto polmonare funzionale, sono equivalenti a quelli ottenuti con la tradizionale lobectomia in pazienti portatori di tumori di piccole dimensioni.

Per i pazienti che non possono o non desiderano sottoporsi a un intervento chirurgico, le moderne tecniche di radioterapia stereotassica consentono una somministrazione molto precisa di alte dosi di radiazioni al tumore, limitando sostanzialmente l'esposizione dei tessuti vicini.

I vantaggi della radioterapia stereotassica includono la breve durata del trattamento, il minimo disagio per il pa- ►►

▶ ziente, la limitata tossicità polmonare, la bassa morbilità a breve termine e l'impatto limitato sulla qualità della vita, ma gli svantaggi sono la minore efficacia terapeutica, e la mancanza di informazioni sulla reale estensione della malattia. Il controllo locale di malattia e i tassi di complicanze dipendono dalla dose di radiazioni somministrata.

L'ablazione con radiofrequenza (RFA), l'ablazione a microonde e la crioterapia sono mezzi di distruzione dei tessuti termici. Nella RFA, alte temperature intralesionali (90° C per 16-27 min.) sono ottenute per mezzo di un elettrodo ad ago impiantato per via percutanea nel tumore sotto guida TC, in anestesia generale o sedazione cosciente. I vantaggi includono trauma limitato, nessuna esposizione alle radiazioni, possibilità di ritrattamento in caso di recidive e impatto minimo sulla funzione respiratoria. I tassi di controllo locale con RFA sembrano essere inferiori rispetto alla radioterapia stereotassica.

Le difficoltà della diagnosi precoce dei tumori del polmone

Un piccolo nodulo polmonare è la prima manifestazione di una neoplasia polmonare in fase iniziale, e mediamente dal 30% al 50% dei pazienti che si sottopongono alla TAC avranno almeno un piccolo nodulo polmonare. Tuttavia, solo in 1-2 pazienti su 100 questo rappresenta veramente un tumore.

La probabilità che un nodulo rappresenti un tumore del polmone dipende dal rischio individuale del paziente e dalle caratteristiche del nodulo. La probabilità che un nodulo sia un vero tumore aumenta con le dimensioni. Così i noduli inferiori ai 5 mm sono maligni solo nello 0,5% dei casi, quelli tra i 10 e i 20 mm sono maligni solo nel 12-15% dei casi, e così via. Se si facessero biopsie su tutti i noduli polmonari, si assisterebbe a un'esplosione di diagnosi inappropriate, procedure diagnostiche invasive inutili, o interventi chirurgici a vuoto.

Granulomi tubercolari o causati da certi parassiti, o infezioni polmonari da lieviti, solo per fare qualche esempio, possono simulare in tutto e per tutto un tumore polmonare in fase precoce.

Un clinico esperto potrebbe a volte fare la diagnosi a colpo d'occhio, ma il margine di errore è elevato ed è indispensabile confermare la diagnosi presuntiva con test appropriati che includono la misurazione del volume e del tempo di raddoppiamento, la PET con FDG, l'agoaspirato o la biopsia transbronchiale, prima di andare in sala operatoria o di portare il paziente alla radioterapia.

Pertanto, la diagnosi precoce dei tumori del polmone richiede una specifica *expertise* nella gestione di questi pazienti mediante appropriati algoritmi diagnostici, che aumentano grandemente la possibilità di identificare tempestivamente le lesioni

maligne, e nel contempo riducono significativamente le possibilità di diagnosi inappropriata.

Il gruppo interdisciplinare dell'Azienda Ospedaliera di Verona dal 2016 adoperava gli algoritmi diagnostici e le conoscenze acquisite durante gli studi di *screening*: così facendo ha ridotto il tasso di diagnosi inappropriate dall'8,75% (prima del 2016) al 2,3% (negli anni successivi).

La sovradiagnosi

Contrariamente a quello che si pensa comunemente, non tutti i tumori del polmone sono rapidamente letali.

La sovradiagnosi consiste nella scoperta di un tumore lento che non determinerebbe alcuna conseguenza per il paziente anche se non fosse mai scoperto, per tutta la durata della vita.

Alcune caratteristiche radiologiche aiutano a distinguere questi casi con una certa approssimazione, ma non se ne ha mai la certezza, e invariabilmente nei programmi di *screening* si finisce per trattare alcuni pazienti senza beneficio.

Anche importanti patologie associate riducono il beneficio legato alla diagnosi precoce, sia perché l'aspettativa di vita del paziente potrebbe essere ridotta, sia perché i trattamenti potrebbero non essere tollerabili da un soggetto fragile. Questi pazienti non sarebbero quindi buoni candidati per lo *screening*.

I candidati che maggiormente beneficerebbero della ▶▶



► diagnosi precoce, in realtà, aderiscono in misura minima agli appelli delle autorità sanitarie. Negli Stati Uniti, finora, soltanto meno del 10% dei candidati ha ricevuto un test *screening*.

I motivi della resistenza sono molteplici: principalmente la paura di ricevere una diagnosi di tumore, la paura delle conseguenze di una diagnosi falsamente positiva, la negazione del problema o la sottovalutazione del rischio da parte del paziente fumatore.

Per aumentare l'aderenza, nel Regno Unito si è pensato di portare il test nelle zone di

residenza dei pazienti potenziali, montando veri e propri ambulatori mobili dotati di TAC su TIR, e ribattezzando l'esame di *screening* per i tumori "Controllo della salute dei polmoni" per non spaventare i candidati. L'aderenza è migliorata.

La situazione attuale e le prospettive future

Nel 2014, dopo la pubblicazione dei dati dello studio USA, lo *screening* con la TAC è stato reso disponibile gratuitamente dalle autorità sanitarie americane ai soggetti rispondenti a determinati criteri di selezione.

In Giappone, Corea del Sud, e più recentemente Cina e Taiwan, da oltre vent'anni si promuove la diagnosi precoce attraverso l'uso della TAC, sia su base volontaria che attraverso organizzazioni *for-profit* o programmi sponsorizzati dal governo. In questi Paesi ci sono moltissimi casi di tumore al polmone nei non fumatori, e la maggior parte dei casi nelle donne si sviluppano nelle non-fumatrici: pertanto l'accesso alla diagnosi precoce tramite la TAC non è limitato ai fumatori.

In diversi Paesi vi sono pressioni da parte della comunità medica a sostegno di programmi di *screening* di popolazione finanziati dallo Stato (Polonia, Croazia, Slovenia, Inghilterra, Australia, Germania, Brasile, Regno Unito e Germania). Tuttavia, i governi e le autorità sanitarie in Europa sono stati finora abbastanza reticenti.

In Italia, la rete RISP (Rete Italiana Screening dei Tumori Polmonari) è attiva nell'ambito di uno studio sponsorizzato con fondi dell'Unione Europea, mentre in Regione Toscana è partito un limitato programma pilota finanziato dalla Regione.

Le ragioni naturalmente stanno nei costi – variabili dai 50 ai 200 € per ogni esame, moltiplicato per milioni di pazienti l'anno – e nella necessità di eseguire lo *screening* solo in centri qualificati, per i motivi già menzionati e per massimizzare il rapporto tra costi e benefici.

Ma l'investimento sarebbe compensato dal fatto che i ►►

► tumori in fase precoce possono essere guariti con costi molto minori. Per dare un'idea, mentre il trattamento chirurgico puro e semplice di un paziente in fase precoce costerebbe al SSN intorno ai 12.000 €, per un paziente oncologico avanzato l'immunoterapia o i farmaci biologici costano svariate decine di migliaia di euro all'anno.

Si sta tra l'altro sperimentando attivamente l'impiego dell'Intelligenza Artificiale per l'analisi delle immagini, nell'ottica di offrire la TAC di *screening* a milioni di persone. I programmi di Intelligenza Artificiale si sono infatti dimostrati abbastanza affidabili per scremare dalla massa di immagini quelle che non mostrano alcun elemento di sospetto, o per confrontare gli esami dello stesso paziente da un anno all'altro, ma non sono affidabili al 100%: al momento attuale, pertanto, non possono essere utilizzati da soli senza il controllo di un radiologo umano.

Le apparecchiature TAC di ultima generazione eseguono una scansione di tutto il torace in pochi secondi e somministrano al paziente una dose di radiazioni addirittura inferiore a quelle di una radiografia del torace. In futuro, saranno lo strumento ideale a disposizione per la diagnosi precoce.

L'intervallo standard fra un esame TAC e l'altro è di un anno, ma si sta esplorando la possibilità di allungare l'intervallo qualora il primo test sia negativo.

In teoria, da un semplice

prelievo di sangue, urine o dal condensato del respiro esalato si potrebbe rilevare la presenza di un marcatore biologico della presenza di un tumore. Sono state studiate numerose molecole a questo scopo: anticorpi, proteine, cellule circolanti, frammenti di DNA, RNA o altri prodotti organici. Purtroppo, però, tutti questi marcatori sono presenti in concentrazioni molto basse, e spesso il test risulta negativo anche in presenza del tumore. A causa della loro bassa sensibilità, nessuno di questi marcatori potrebbe quindi essere usato come test di prima linea, ma sono in corso studi sulla combinazione di TAC con marcatori biologici per aumentare la precisione della diagnosi in caso di reperti anomali, e per identificare pazienti a più basso rischio per i quali sarebbero adeguati intervalli di tempo più lunghi.

La TAC a basse dosi fornisce immagini di tutti gli organi interni dal collo alla parte superiore dell'addome: il cuore, i polmoni, la tiroide, la mammella, il fegato e le ossa, ed è quindi un utile strumento per identificare l'enfisema polmonare, le calcificazioni delle coronarie o l'osteoporosi, e permette di mettere in atto misure potenzialmente utili a ridurre il rischio di complicazioni dovute a queste patologie.

È dimostrato, ad esempio, che il trattamento farmacologico precoce e regolare della bronchite cronica riduce per questi pazienti il rischio di riacutizzazioni della malattia

e il rischio di finire in Pronto Soccorso o in ospedale.

Quantificare i benefici potenziali della diagnosi precoce del cancro del polmone, dell'enfisema e delle cardiopatie coronariche è uno degli obiettivi di indagine di un programma di ricerca finanziato dall'Unione Europea, coordinato dalla Università di Rotterdam e che coinvolge diversi Paesi europei, inclusa l'Italia. In sintesi, per la diagnosi precoce dei tumori del polmone e per la loro terapia, disponiamo oggi di strumenti molto più sofisticati ed efficaci di 20 anni fa.

L'insieme di tutti gli elementi descritti, correttamente implementati, contribuisce al successo del programma di diagnosi precoce dei tumori del polmone tramite lo *screening*, che si traduce in una diminuzione della mortalità legata a questa malattia, riduce al minimo gli effetti indesiderati delle procedure diagnostiche, e potenzialmente riduce i costi sanitari per il trattamento dei pazienti con malattia avanzata.

La lotta al fumo di sigaretta, la scoperta di marcatori ottenibili da un prelievo di liquido, l'Intelligenza Artificiale per l'analisi delle immagini, la chirurgia mini-invasiva e i nuovi farmaci antitumorali saranno gli strumenti del futuro per sconfiggere questa terribile malattia. ■

maurizio.infante@aovr.veneto.it