

# Lavori originali

## IL CANCRO DEL POLMONE. NUOVE STRATEGIE PER LA DIAGNOSI PRECOCE

M. PACI\*, S. DE FRANCO\*, G. SOZZI\*\*, G. FERRARI\*, E. BELLESIA°, P. ACCARDO°, D. NICOLI°, M. FLORA°, A. CAVAZZA°, A. VERSARI^, F. GIOVANARDI^^, F. ZANELLI°, F. FALCO&, R. TOFFANETTI&, R. POLICO°, M. PEDRONI&&, V. ANNESSI\*, I. ZUCCHI&, C. BONI°, G. GARDINI°, D. SALVO^, L. ARMAROLI°, G. SGARBI\*

\*U.O. Chirurgia Toracica - °Dipartimento di Patologia Clinica - ^^U.O. di Radiologia - ^U.O. di Medicina Nucleare  
°Dipartimento Oncoematologico - &U.O. di Pneumologia - Arcispedale S. Maria Nuova di Reggio Emilia  
&&Dipartimento di Cure Primarie di Scandiano, AUSL di Reggio Emilia - \*\*Laboratorio di Citogenetica Molecolare  
Istituto Nazionale per lo Studio e la Cura dei Tumori di Milano

### RIASSUNTO

Il cancro del polmone causa ogni anno più morti che il cancro del colon, della mammella e della prostata insieme. Nonostante nuove e moderne metodiche diagnostiche la sopravvivenza a 5 anni dei pazienti non supera il 14%, il più delle volte per una diagnosi tardiva quando ormai la malattia è avanzata. Per questo motivo vi è un grande interesse nella diagnosi precoce; in questo breve editoriale esponiamo le premesse, le nuove strategie diagnostiche ed i modelli di studio.

**Parole chiave:** Diagnosi precoce, cancro del polmone, PET, biomarkers

### LUNG CANCER NEW STRATEGIES FOR EARLY DETECTION

#### SUMMARY

More people die each year of lung cancer than colon, breast, and prostate cancer combined. Despite new and modern diagnostic techniques, the overall five-years survival rates are about 14 percent, due to a delay in diagnosis. For these reasons there is a leading interest in early diagnosis; in this short paper we expose the background, the new diagnostic strategies and projects.

**Key word:** Early diagnosis, lung cancer, PET, biomarkers

Il cancro del polmone rappresenta oggi il maggior killer oncologico. 35.000 nuovi casi diagnosticati ogni anno in Italia al 90% dei quali questa malattia non lascia scampo. In un periodo storico in cui screening eseguiti per neoplasie di altri organi hanno dimostrato la possibilità di un miglioramento delle sopravvivenze, riteniamo che una politica sanitaria volta all'utilizzo delle risorse economiche soltanto per strumenti terapeutici che non hanno mai dimostrato di poter modificare la storia naturale di questa patologia, sia inutile. Non esistono pazienti a lungo sopravvissuti per cancro del polmone che non siano stati operati. La chirurgia è l'unico strumento terapeutico in grado di guarire questa malattia anche se sono comparsi studi preliminari di efficacia di trattamenti radioterapici con tecniche di ipofrazionamento accelerato, in casi selezionati. La chirurgia ha però un grosso limite, la sua efficacia è inversamente proporzionale all'evoluzione della malattia stessa. Risulta pertanto cruciale il ruolo della diagnosi precoce. Il problema del sovratratteggio dei pazienti che deriverebbe da uno screening del cancro del polmone è un falso problema; esiste piuttosto un problema di sottotratteggio per una sottodiagnosi od una sottovalutazione delle lesioni. Non esistono infatti tumori polmonari indolenti e soprattutto non dobbiamo dimenticare che ogni tumore "grande" prima di diventare grande è stato "piccolo" ed è quello il momento in cui bisogna fare la diagnosi ed il trattamento perché è inutile tentare di curare il cancro del polmone una volta che la malattia è avanzata, o meglio sarebbe più corretto parlare di trattamenti con finalità di pallia-

zione, non di guarigione.

Il cancro del polmone è una malattia multifattoriale che riconosce nella cancerogenesi cause ambientali e cause genetiche (1).

Il fumo rappresenta il responsabile storico tra le cause ambientali tanto che il cancro del polmone può essere considerato un tumore da tossicodipendenza mentre negli ultimi anni è emerso sempre più prepotentemente il ruolo dell'inquinamento dell'aria; recenti notizie di cronaca hanno evidenziato come passeggiare nei centri urbani delle maggiori città italiane produca un danno sulle vie aeree paragonabile a quello del fumo di 15 sigarette al giorno.

Recenti studi di biologia cellulare e molecolare hanno permesso di stabilire che il processo di cancerogenesi polmonare è multifasico ed evolve in seguito all'accumulo di lesioni genetiche somatiche multiple (10-20 diverse mutazioni) e sequenziali (2,3). Tali lesioni coinvolgono geni il cui prodotto controlla la proliferazione cellulare, la differenziazione e l'apoptosi. Questi geni appartengono a due grandi categorie: gli oncogeni dominanti (regolatori positivi della crescita) e geni oncosoppressori (regolatori negativi della crescita) oltre che geni coinvolti nel controllo dell'apoptosi (morte programmata cellulare). L'amplificazione e/o alterata espressione di oncogeni è spesso istotipo-specifica: la famiglia degli oncogeni MYC è infatti amplificata nei carcinomi a piccole cellule, mentre i recettori per fattori di crescita Her2/neu e EGFR negli adenocarcinomi e nei carcinomi squamosi, rispettivamente. L'inattivazione di geni oncosoppressori p53 e FHIT si riscontra invece con alta frequenza in tutti gli istotipi e l'inattivazione di geni che controllano l'entrata in ciclo della cellula, Rb e p16<sup>INK4A</sup>, contraddistingue rispettivamente i microcitomi e i tumori non a piccole cellule. Inoltre altre alterazioni, più generali, consistono in complessi riarrangiamenti cromosomici, quali delezioni e traslocazioni non-reciproche, instabilità di microsattelliti (sequenze ripetute di DNA), sregolata attività telomerasica e neo-angiogenesi. Specifiche alterazioni genetiche possono essere riscontrate non solo nel tumore invasivo, ma anche negli stadi intermedi (metaplasia, displasia) e precoci della trasformazione quali la mucosa bronchiale morfologicamente sana di pazienti con tumore e anche di forti fumatori senza tumore. Fattori di rischio che identificano il tessuto bronchiale normale e pre-neoplastico a rischio di progressione maligna possono essere quindi definiti a livello molecolare (4).

L'identificazione e la caratterizzazione di alterazioni genetiche che accompagnano l'insorgenza e la progressione di tumore polmonare possono pertanto rappresentare

degli utili marcatori molecolari da utilizzare per la diagnosi precoce di cancro polmonare (5). I marcatori molecolari finora utilizzati sono le alterazioni di microsattelliti (LOH, MIN), l'ipermetilazione genica e le mutazioni in specifici oncogeni (KRAS2) e geni oncosoppressori (p53).

Recentemente nel laboratorio di citogenetica molecolare dell'Istituto Nazionale per lo Studio e la Cura dei Tumori (INT) è stata eseguita la messa a punto di test sensibili di quantificazione del DNA libero circolante nel plasma (6). Questo studio ha permesso di dimostrare che la quantificazione del DNA circolante tramite una raffinata metodica molecolare può rappresentare un utile strumento diagnostico per discriminare pazienti con tumore rispetto a individui sani e, potenzialmente, per identificare gli individui ad aumentato rischio di cancro quali i forti fumatori nelle fasi molto iniziali della malattia. Inoltre questo test può essere utilizzato come metodo non invasivo per identificare precocemente ripresa e metastasi tumorali durante il follow-up dei pazienti.

In considerazione di quanto esposto finora risulta evidente che una moderna strategia di diagnosi precoce non può prescindere dall'analisi genotipica oltreché fenotipica. Per questo sono necessari uno studio genetico, tramite la determinazione del DNA circolante, uno studio biologico/funzionale con l'applicazione della PET ed uno studio morfologico con l'utilizzo della TC spirale a basso dosaggio.

Attualmente è in corso negli Stati Uniti il programma pilota di diagnosi precoce di cancro del polmone denominato ELCAP (Early Lung Cancer Action Project) iniziato nel 1999 e che ha recentemente fornito i primi risultati su 1000 pazienti fumatori sottoposti a TC torace dimostrando la possibilità di individuare un maggior numero di tumori polmonari in stadi precoci (7). Sfortunatamente questo studio, non prevedendo un gruppo controllo non riesce a fornire risultati sul reale beneficio in termini di aumento delle sopravvivenza dei pazienti affetti da tumore polmonare sottoposti a screening.

Per questo motivo sono in progetto sia negli Stati Uniti con il gruppo NCI, che in Francia con il progetto DEPI-SCAN, che in Belgio ed Olanda studi pilota randomizzati con gruppo di controllo (8). Anche in Italia sono previsti alcuni studi di diagnosi precoce, il primo dei quali è iniziato nella province di Firenze, Lucca e Pistoia e denominato ITAL-LUNG che prevede uno studio con TC spirale a basse dosi su due gruppi randomizzati, uno dei quali non sottoposto a TC, rappresenta il gruppo di controllo. Questo gruppo di controllo viene seguito da un punto di vista clinico ed invitato a seguire un programma

di disassuefazione al fumo. Questi studi clinici prospettici randomizzati hanno la finalità di validare il metodo nella riduzione della mortalità per cancro del polmone nei 5 anni successivi al trattamento chirurgico. Gli studi randomizzati finora proposti utilizzano come braccio di controllo pazienti che, come abbiamo visto nel progetto ITAL-LUNG, non verranno sottoposti a TC del torace ma invitati alla prevenzione primaria tramite la disassuefazione al fumo. Un altro progetto coordinato dall'Istituto Nazionale per lo Studio e la Cura dei Tumori, denominato MILD racchiude in sé quelle caratteristiche che abbiamo descritto come innovative nella parte introduttiva in quanto associa allo studio morfologico con TC del torace, uno studio biologico/funzionale con PET e uno genetico tramite la ricerca del DNA circolante. Per questo motivo è uno studio a cui sarebbe interessante partecipare.

L'adesione a questo studio porta a considerare un possibile screening del cancro del polmone su di un modello morfo/bio/genetico che lo rende diverso dagli screening in atto ed in progetto presso altri centri italiani e stranieri caratterizzati esclusivamente dagli aspetti morfologici. Questo progetto implica una modernizzazione ed un adeguamento delle tecnologie di laboratorio, di genetica molecolare e radiologiche che saranno rese disponibili con l'acquisizione di un apparecchio TC/PET.

Accanto a questi aspetti prevalentemente tecnici ne esistono altri altrettanto rilevanti per lo studio e che ne connotano la particolarità rispetto agli screening in atto per altri distretti (PAP-test, mammografia) rappresentati dall'azione diretta su un aspetto voluttuario come la dipendenza dal fumo di tabacco. Il progetto prevede il coinvolgimento dei medici di medicina generale che nel selezionare tra i loro assistiti i possibili candidati per lo studio, dovranno tener presente, oltre ai requisiti generali previsti dallo studio, la disponibilità del paziente ad accedere ad un programma di disassuefazione al fumo che rappresenta l'azione nel braccio di controllo e ad oggi l'unica evidenza di tipo A come prevenzione primaria per il cancro del polmone.

## BIBLIOGRAFIA

1. Fong KM, Sekido Y, Gazdar AF, Minna JD. Molecular biology of lung cancer: clinical implications. *Thorax* 2003; 58: 892-900.
2. Sanchez.Cespedes M. Dissecting the genetic alterations involved in lung carcinogenesis. *Lung Cancer* 2003; 40: 11-21.
3. Sozzi G, Oggioni M, Alasio L, Conte D, Tavecchio L, Pilotti S et al. Molecular changes track recurrence and progression of bronchial precancerous lesions. *Lung Cancer* 2002; 37: 267-70.
4. Brambilla C, Fievet F, Jeanmart M, de Fraipont F, Lantuejoul S, Frappat V et al. Early detection of lung cancer: role of biomarkers. *Eur Respir J* 2003; 21: Suppl. 39, 36s-44s.
5. Sozzi G, Conte D, Leon ME, Cirincione R, Roz L, Rattcliffe C et al. Quantification of free circulating DNA as a diagnostic marker in lung cancer. *J Clin Oncol* 2003; 21: 3902-08.
6. Sozzi G, Conte D, Mariani L, Lo Vullo S, Roz L, Lombardo C et al. Analysis of circulating tumor DNA in plasma at diagnosis and during follow-up of lung cancer patients. *Canc Res* 2001; 61: 4675-78.
7. Henschke CI, McCauley DI, Yankelevitz DF, Naidich DP, McGuinness G, Miettinen OS et al. Early Lung Cancer Action Project: overall design and findings from baseline screening. *Lancet* 1999; 354: 99-105.
8. Bach PB, Kelley MJ, Tate RC, McCrory DC. Screening for lung cancer. A review of the current literature. *Chest* 2003; 123: 72S-82S.

### Corrispondenza:

Massimiliano Paci

U.O. Chirurgia Toracica

Arcispedale Santa Maria Nuova

Reggio Emilia - tel. 0522-296929, fax 0522-296266,

e-mail [paci.massimiliano@asmn.re.it](mailto:paci.massimiliano@asmn.re.it)