

NEOPLASIA POLMONARE

Prof. Aggr.to Stefanati A.

Sez. Medicina di Sanità Pubblica



EPIDEMIOLOGIA CARCINOMA POLMONARE

Rappresenta il **14,2%** dei casi di neoplasia: 22% nei maschi e 8% nelle femmine

Rischio di avere una diagnosi di t. polmonare:
1 CASO OGNI 10 fra i maschi e 1 su 50 nelle donne

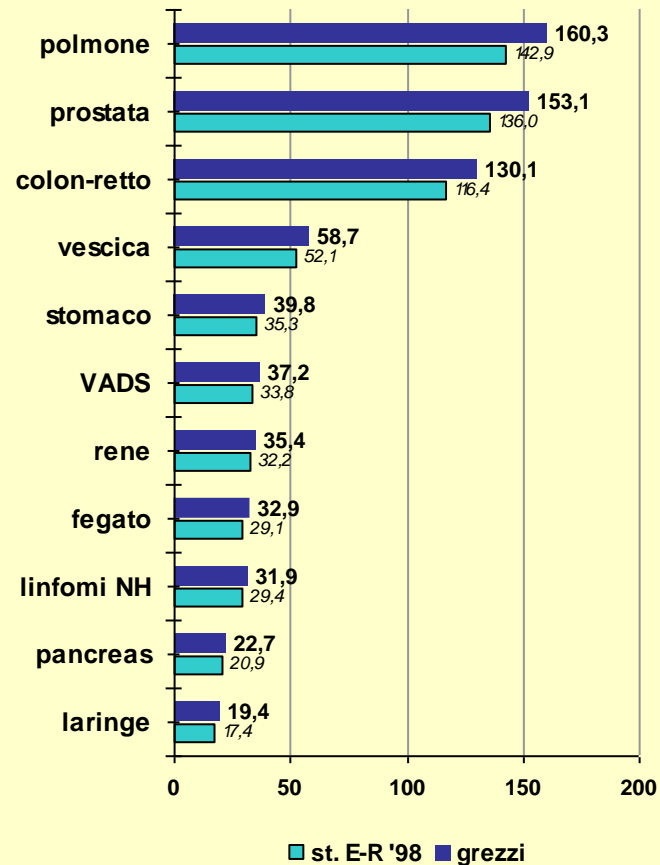
RAPPORTO MASCHI/FEMMINE: circa 4/1

- Esiste una tendenza alla diminuzione sia dell'incidenza che mortalità nel sesso maschile.
- Tendenza all'aumento per il sesso femminile

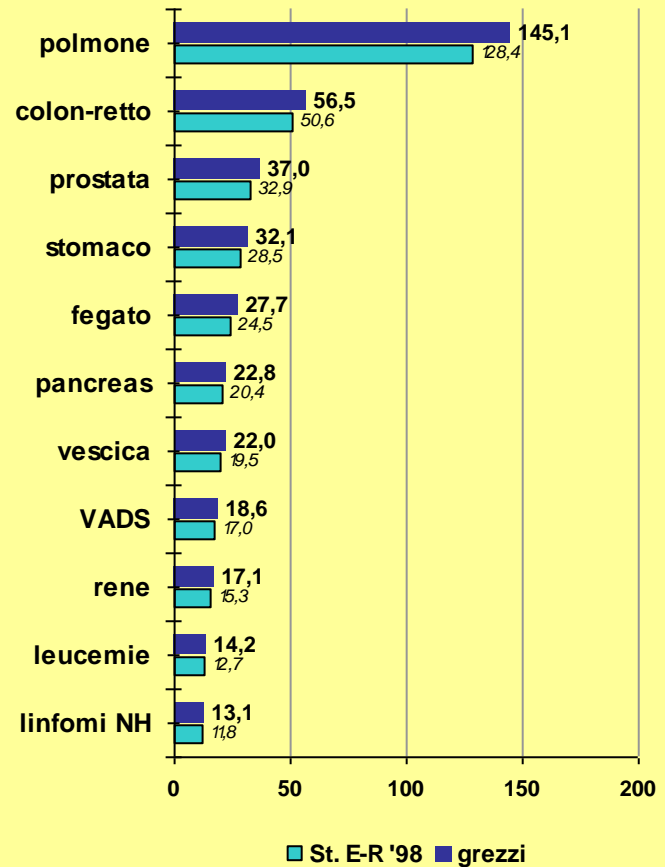
Tumori di trachea, bronchi polmoni

Provincia di Ferrara 2000-'04 maschi

tassi di incidenza (x 100.000)

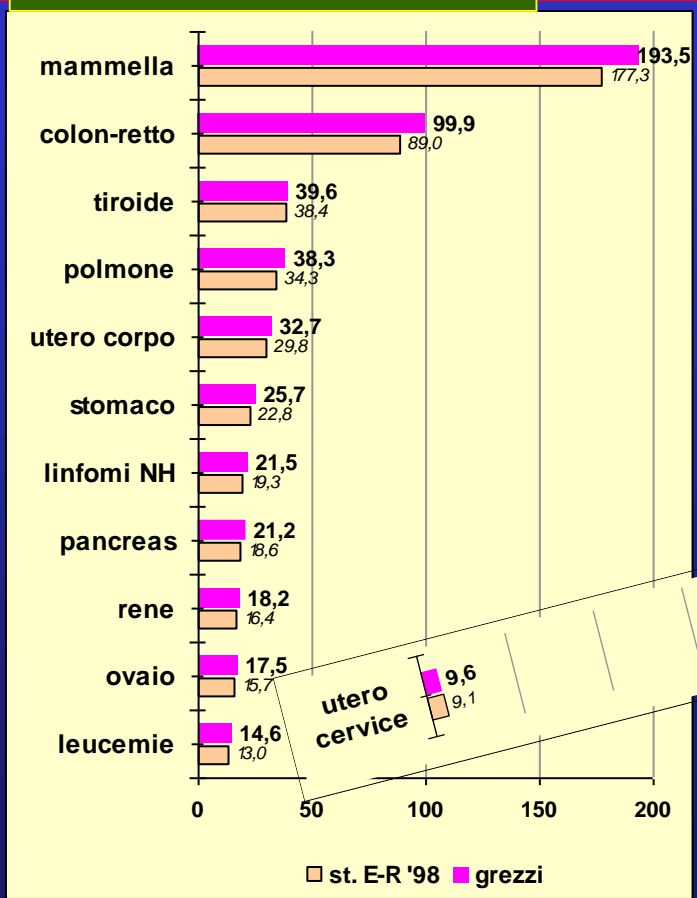


tassi di mortalità (x 100.000)

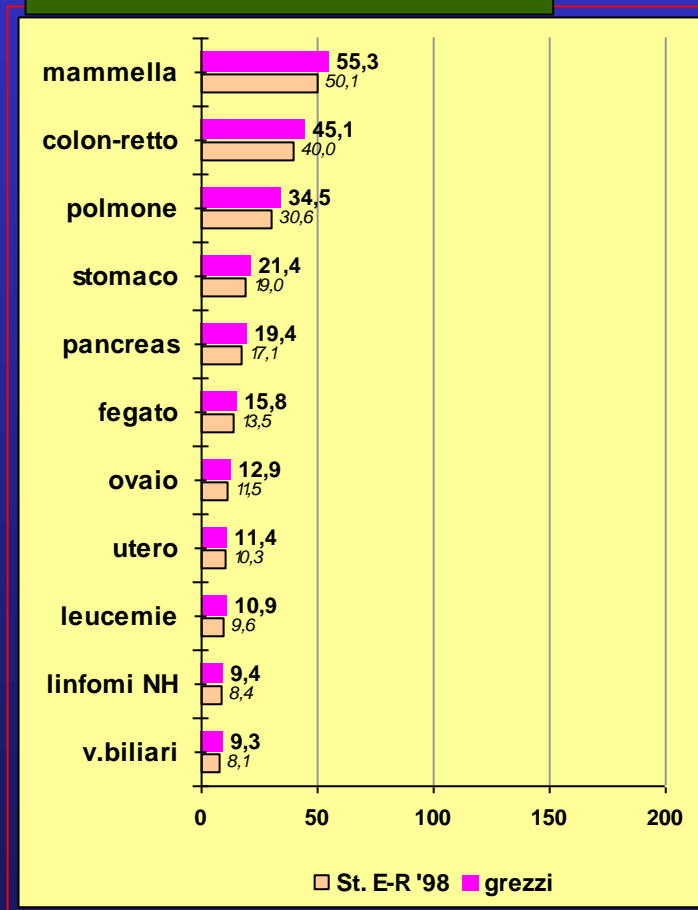


Tumori di trachea, bronchi polmoni Provincia di Ferrara 2000-'04 femmine

tassi di incidenza (x 100.000)



tassi di mortalità (x 100.000)



Distribuzione geografica

- E' più diffuso nei Paesi occidentali ad elevata industrializzazione
- I tassi più elevati sono rilevati nelle aree settentrionali del nostro paese.
- Ferrara è al secondo posto in Italia come incidenza nel sesso maschile ed al sesto posto per incidenza nel sesso femminile

FATTORI DI RISCHIO:

Abitudini voluttuarie

- - **Fumo** (è causa di circa l'80% dei tumori polmonari)
- - Il RR aumenta con il n° di sigarette fumate e gli anni.
 - Il RR aumenta con l'aumentare del contenuto catramoso delle sigarette.
 - Il RR aumenta anche per il fumatore passivo (RR= 1,5)

Fumo di tabacco

E' un insieme di **oltre 5000** sostanze chimiche, di cui piu' di **60** classificate come carcinogeni dall'Agencia Internazionale per la Ricerca sul Cancro (IARC):

Iniziatori: (IPA-idrocarburi aromatici policiclici es. benzopirene, amine aromatiche, N-nitrosamine.....)

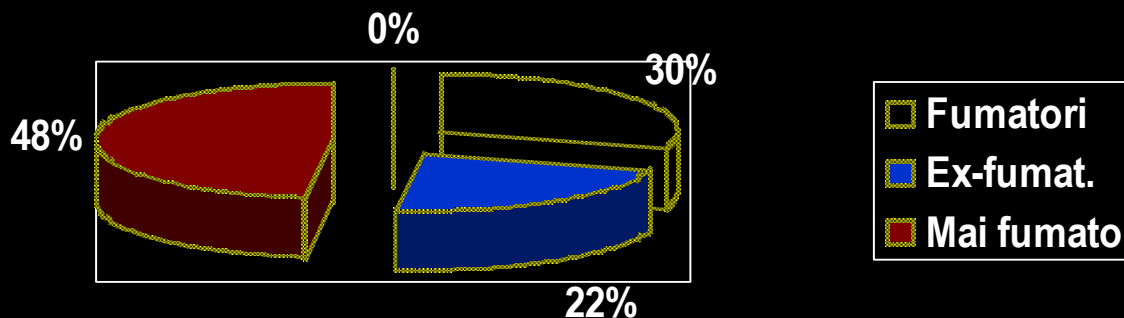
Promotori: (formaldeide); elementi radioattivi (polonio 210, carbonio 14) e contaminanti (nichel, arsenico, muffe, additivi vari).

FUMATORI E NON FUMATORI

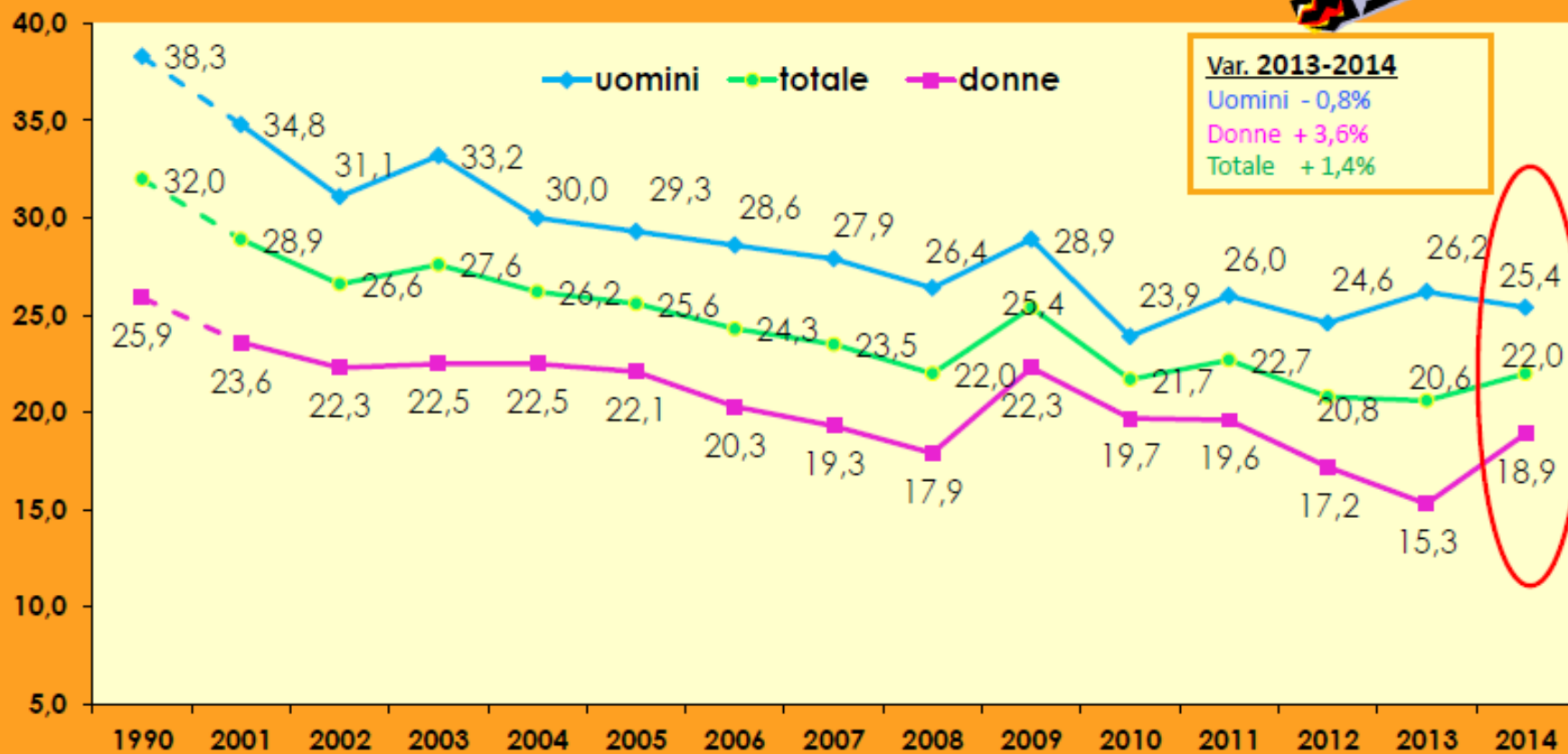
In Italia nel 1998:

- 70% di non fumatori
- 30% di fumatori

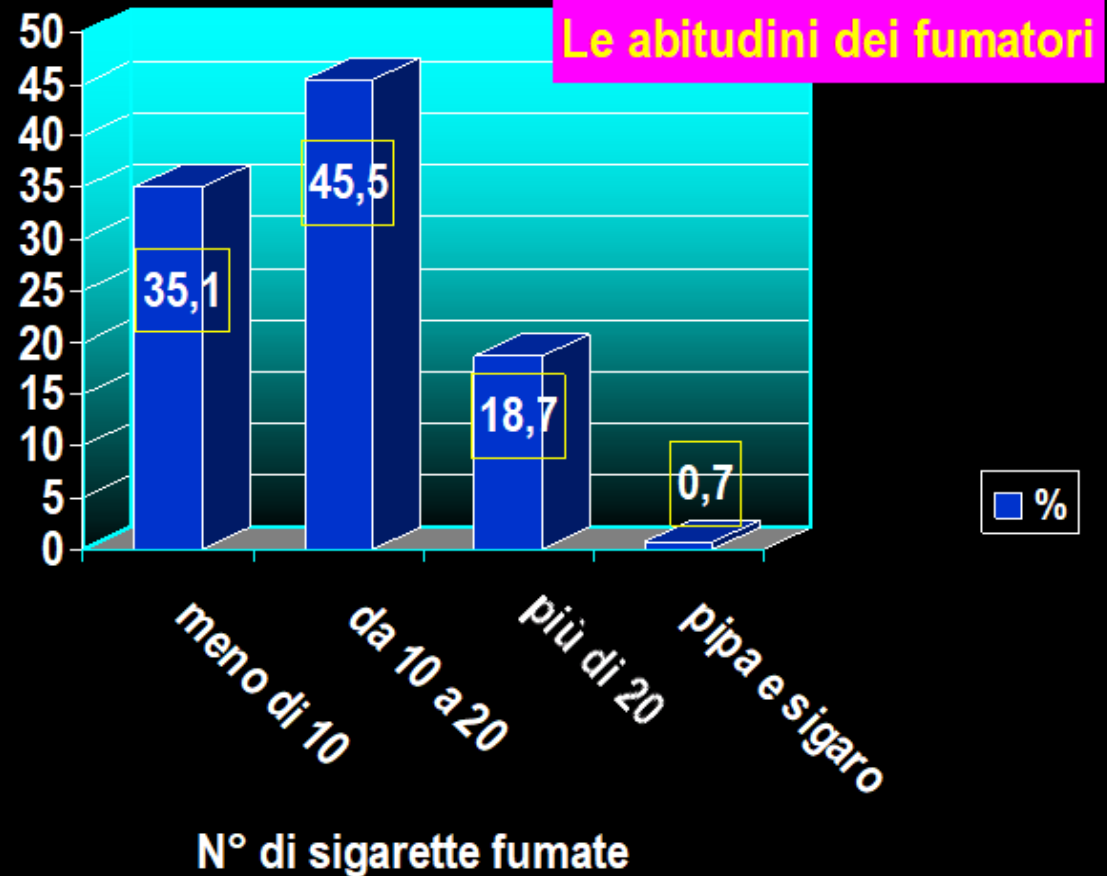
**Nel 2003: 26,8% di fumatori tra i 15-24 aa
FERRARA: 32,8%**



Prevalenza del fumo di sigaretta secondo le indagini DOXA condotte fra il 1990 e il 2014

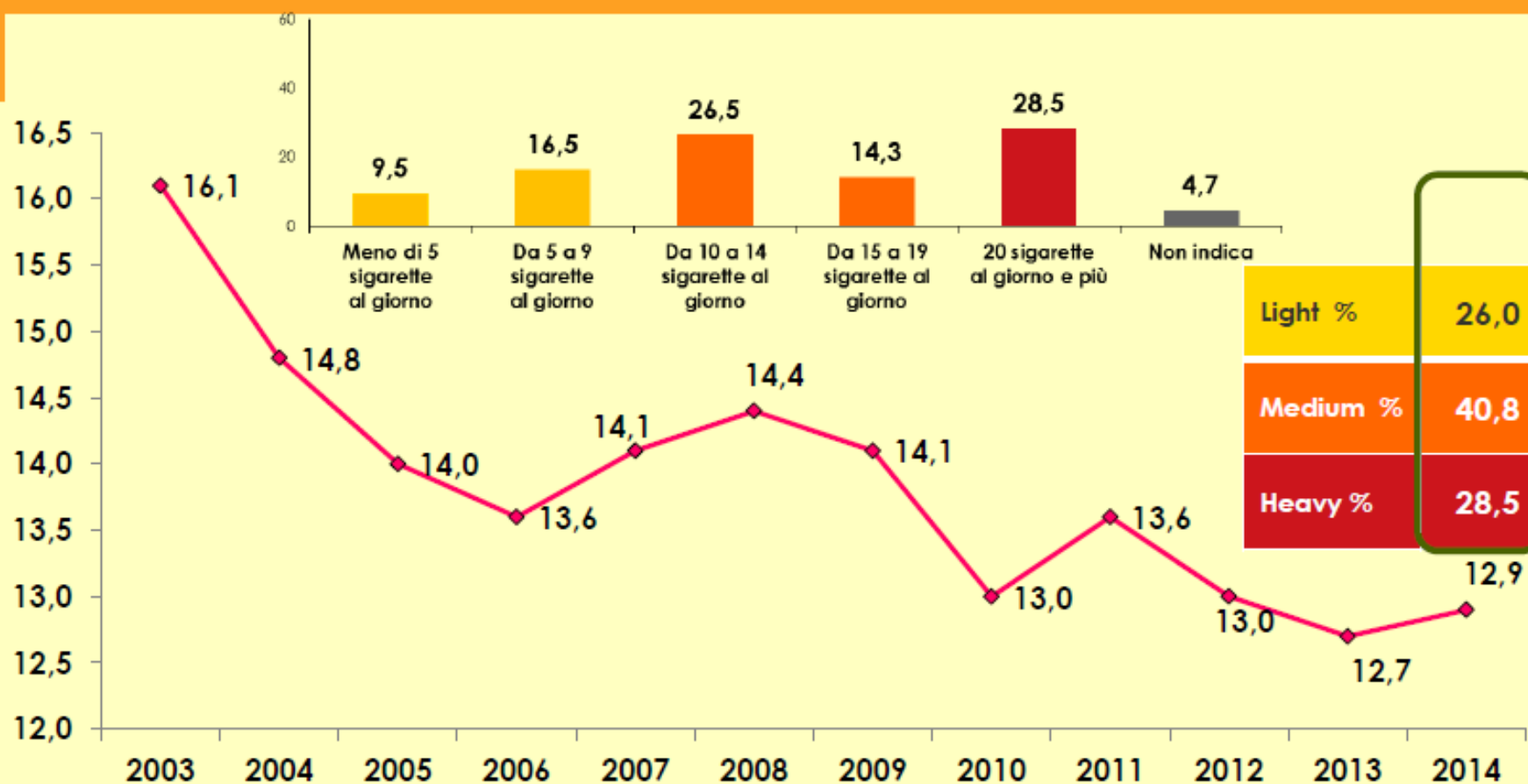


Abitudini percentuali su 100 fumatori in Italia nel 1998



Consumo medio di sigarette al giorno

(Analisi sui fumatori attuali)



POLONIO - 210

- **Po 210 con emivita di 138 giorni alfa emittente**
- **Presente nei polifosfati di Ca (fertilizzanti)**
- **Fumare 20-30 sig./die corrisponde dosimetricamente a 300 radiografie al torace ogni anno.**
- **Causa 4 tumori polmonari ogni 10.000 fumatori/anno**
- **Livelli urinari di Po-210 sono 6 volte superiori nei fumatori rispetto ai non-fumatori**

DOXA 2014

I fumatori in Italia sono 11,3 milioni, il 22% della popolazione: 6,2 milioni di **uomini (il 25,4%)** e 5,1 milioni di **donne (18,9%)**. Gli ex fumatori sono 6,6 milioni (il 12,8%). Aumento della prevalenza di fumatrici che passano dal 15,3% del 2013 al 18,9% del 2014. Viceversa si osserva un lieve ma costante decremento della prevalenza di fumatori che passano dal 26,2% al 25,4. **Nella fascia di età compresa tra i 25 e 44 anni si registra la prevalenza maggiore di fumatori di entrambi i sessi (26% delle donne e 32,3% degli uomini).** Il consumo medio di sigarette al giorno si attesta intorno alle 13 sigarette. **Oltre il 70% di fumatori consuma più di 10 sigarette al giorno** e il 28,5% più di un pacchetto. Ne fuma meno di 9 soltanto il 26%. Compare quest'anno un **1,3% che fuma più di 25 sigarette (nel 2013 il dato era pari a zero).** **Si inizia a fumare mediamente a 18 anni** (17,2 gli uomini e 18,6 le donne). Oltre il 72,5% dei fumatori ha iniziato a fumare tra i 15 e i 20 anni e il 13,2% anche prima dei 15 anni. Rispetto alla tipologia di prodotti del tabacco acquistati si osserva quest'anno il **raddoppio della percentuale di fumatori che scelgono le sigarette fatte a mano**, significativamente più diffuso tra i giovani di età compresa tra i 15 e i 20 anni (18% contro il 9,6% del 2013). Questo dato è confermato anche dall'aumento delle vendite di trinciati (circa 400% rispetto al 2005).

ATTIVITA' LAVORATIVA

- Attività lavorativa (incide per il 15% nei maschi e 5% nelle donne):
- Dopo 9 mesi di lavoro con esposizione ad amosite (asbesto) il RR di neoplasia polmonare raddoppia.
- Lavoratori dell'asbesto: **RR= 5**
- Fumatori: **RR= 10**
- Esposti all'asbesto + fumatori: **RR=53**

RADON

- **RADON:** gas radioattivo prodotto dal radio aumenta il rischio di neoplasia polmonare di 1×10^{-6} per la popolazione (cioè **1 caso in più ogni milione di abitanti**)
- Lavoratori in miniere di uranio in Canada e Cecoslovacchia presentano un aumento di RR di circa 20 volte

RADON

IL RADON IN ITALIA

■ Concentrazione di radon, in Bequerel per metro cubo, nelle diverse regioni italiane. I valori medi regionali sono stati ricavati da un'indagine nazionale condotta alla fine degli anni ottanta, che ha indicato come valore medio nazionale 70 Bequerel per metro cubo

(Fonte: ARPAV)

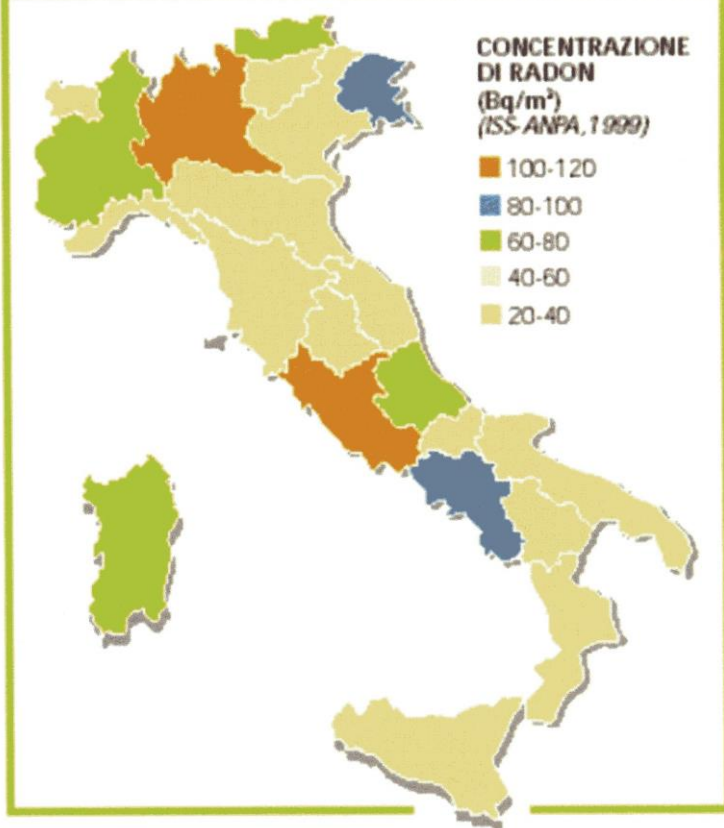


Figura 1: Livelli medi radon in Italia (Fonte ISS ANPA 1999)

Emilia = 40-60 Bq/m³

In Canada dopo una doccia di 7 min. la conc. di radon nell'acqua era di 4.400 Bq/m³.

Bonifica se si supera la soglia dei 200 Bq/mc

PRODOTTI CHIMICI

- I.P.A. (Idrocarburi Policiclici Aromatici): aumentano RR nei fumatori e lavoratori di acciaierie, asfaltatori, etc.
- Clorometileteri: provocano tumori in soggetti giovani che lavorano nella produzione di resine a scambio ionico
- Acrilonitrile e Cloruro di vinile: aumento RR nei lavoratori industrie materie plastiche

METALLI PESANTI

- Cromo, Nichel, Arsenico, Berillio, Cadmio:
aumentano RR nei lavoratori di industrie che utilizzano i suddetti metalli (cromatori, verniciatori, minatori, lavoratori delle fonderie, acciaierie, etc.).

INQUINAMENTO ATMOSFERICO

- **Fattori ambientali (incidono circa per il 5-10% dei tumori polmonari): inquinamento atmosferico, gas radon, etc.**
- **Incidenza 3 volte più elevata di neoplasia polmonare tra i soggetti non fumatori viventi in zone ad elevato inquinamento rispetto ai residenti in zone rurali.**
- **Effetto sinergico tra inquinamento-fumo ed esposizione professionale**



Lancet Oncology 2013

- Lo studio ha permesso di concludere che per ogni incremento di 10 microgrammi di PM 10 per metro cubo presenti nell'aria aumenta il rischio di tumore al polmone di circa il 22%. Tale percentuale sale al 51% per una particolare tipologia di tumore, l'adenocarcinoma. Inoltre si è visto che se nell'arco del periodo di osservazione nei soggetti che non si sono mai spostati dal luogo di residenza iniziale, dove si è registrato l'elevato tasso di inquinamento, il rischio di tumore al polmone raddoppia e triplica quello di adenocarcinoma.

Le attuali **normative della Comunità europea in vigore dal 2010** stabiliscono che il particolato presente nell'aria deve mantenersi **al di sotto dei 40 microgrammi per metro cubo per i PM 10 e al di sotto dei 20 microgrammi per i PM 2.5**. Questo studio, tuttavia, dimostra che anche rimanendo al di sotto di questi limiti, non si esclude del tutto il rischio di tumore al polmone, essendo l'effetto presente anche al di sotto di tali valori. **In Italia alla misurazione delle polveri sottili** in città come Torino e Roma sono stati rilevati in media rispettivamente **46 e 36** microgr./mc di inquinanti PM-10 in confronto a una media europea decisamente più bassa, di circa 18 microgr. /mc.

FATTORI GENETICI:

oncogeni dominanti:

c-myc (carcinoma a piccole cellule)

k-ras (adenocarcinomi)

oncogeni recessivi:

FHIT (braccio corto Ch 3),

Tp53, R B (gene del retinoblastoma)

Identificata una regione cromosomica che conferisce un rischio elevato di carc. al polmone nelle persone poco esposte al fumo.

Per definire l'effetto di uno specifico locus del cromosoma 6q sul rischio di cancro polmonare, gli autori hanno individuato un aplotipo segregante con questo tipo di tumore. Famiglie con diversi componenti affetti da carcinoma al polmone sono state suddivise, sulla base dell'esposizione al fumo, in: non fumatori, lievi fumatori (meno di 20 confezioni di sigarette all'anno), fumatori moderati (20-40 pacchetti/anno) e fumatori intensi (più di 40 pacchetti/anno). In sintesi, mentre nei gruppi familiari senza il suddetto aplotipo, si è osservato un incremento del rischio direttamente proporzionale all'aumento dell'esposizione al fumo, in quelli "portatori" dell'aplotipo anche i soggetti meno esposti hanno mostrato un'elevata probabilità di sviluppare il tumore. Infine, i non fumatori con l'aplotipo presentavano un rischio 4,71 volte superiore rispetto ai non fumatori senza aplotipo.

Cancer Res. 2010 Mar 9. (I. Amos del Department of Epidemiology, University of Texas)

TUMORI MALIGNI DELLA PLEURA: MESOTELIOMA MALIGNO

- Origina dalle cellule mesoteliali
- Tumore relativamente raro, ma in continuo aumento
- Endemico in Cappadocia (Turchia) (esposizione a fibre minerali non asbestosiche come la erionite, che si trova nel terreno)

EZIOLOGIA

ASBESTO:

1. dipende dal tipo di fibra (crocidolite>amosite>crisotile)
2. diametro e biodegradabilita' (fibre di dimensioni >8micron sono piu' comunemente associate a mesotelioma)
3. Tempo di latenza medio: 30-40 anni, dalla prima esposizione alla diagnosi di mesotelioma, con un range di 15-70 anni.
4. Dose cumulativa (il rischio aumenta con l'intensita' di esposizione)

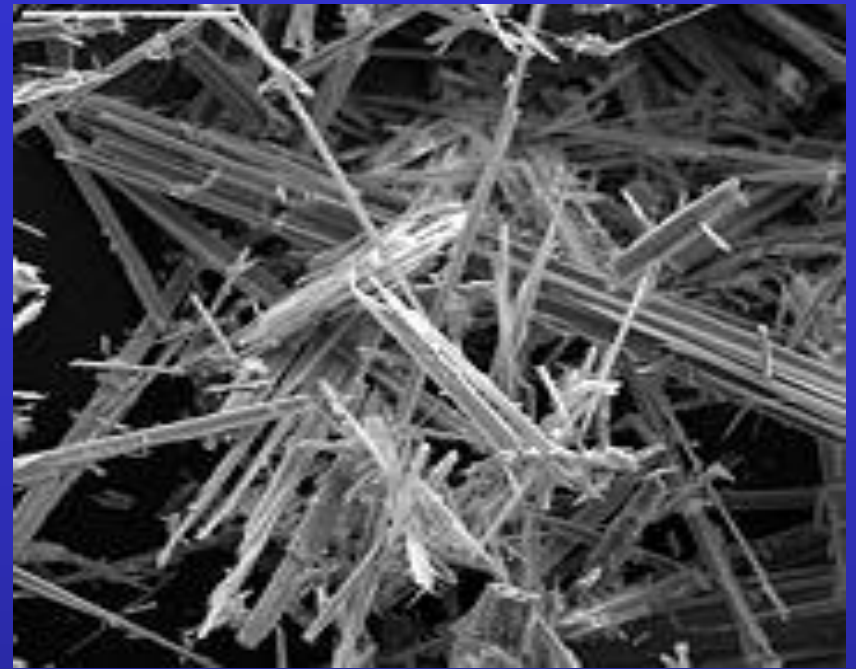
Altre cause di mesotelioma:

- Irradiazione terapeutica
- Infiammazione cronica
- Fibrosi della pleura
- Ruolo del virus SV-40 (non del tutto dimostrato)

Patogenesi

Complessa e in buona parte enigmatica. Tre eventi cruciali ipotizzati:

1. Trasporto delle fibre inalate sino alla pleura
2. Accumulo nel tessuto subpleurico dove provocano infiammazione
3. Produzione di radicali liberi di ossigeno con effetti citotossici e genotossici sulle cellule mesoteliali con conseguente modulazione degli oncogeni e antioncogeni



Perche' un cosi lungo periodo di latenza?

Ipotesi recente: la trasformazione maligna richiede almeno 3 distinti danni genetici indotti dall'accumularsi dell'asbesto nel tempo. Una volta che la cellula mesoteliale ha assunto il fenotipo maligno, essa cresce rapidamente portando allo sviluppo di un tumore (mesotelioma) clinicamente evidente

PREVENZIONE PRIMARIA

- 1. Educazione sanitaria (campagne contro il fumo)**
- 2. Sicurezza in ambito lavorativo (evitare contatti con sostanze cancerogene o modifica dei cicli produttivi)**
- 3. Ridurre l'inquinamento da riscaldamento delle abitazioni, quello industriale e quello da traffico autoveicolare**

Chemioprevenzione

- Sono stati fatti diversi studi con utilizzo di : vitamine E e C, selenio, retinolo.
- Sembrerebbe per ora che solo il Beta-carotene espliciti un'azione protettiva nei confronti della neoplasia polmonare.

Prevenzione secondaria

- Vari tentativi di screening utilizzando esame citologico dell'escreato, RX torace, spirometrie, markers (ferritina, calcitonina, ac. sialico, anticorpi monoclonali, etc.)

→ NON HANNO DATO RISULTATI

- **TAC SPIRALE:** l'anticipazione della diagnosi aumenta il tasso di sopravvivenza a 5 anni, ma NON influenza significativamente la mortalità generale.

TAC spirale su gruppi a rischio

- Studio del National Cancer Institute su 53.500 persone che fumavano 20 sig./die da 15 anni → riduzione mortalità del 20% con TAC spirale.
- Studio “COSMOS” dell’I.E.O. su 6.200 fumatori (20 sig./die da 20 anni) → 89% dei tumori individuati con TAC spirale è risultato asportabile in modo radicale. Potrebbe ridurre tasso di mortalità del 20%

microRNA

Un semplice prelievo di sangue, permetterebbe di diagnosticare la presenza di un tumore polmonare fino a due anni prima rispetto alla Tac spirale e di sapere se è destinato a restare latente, con prognosi buona e sopravvivenza pari al 100%, o si svilupperà in modo aggressivo.

I ricercatori dell'Istituto dei Tumori di Milano, in collaborazione con la Ohio State University di Columbus (Stati Uniti), hanno pubblicato sulla rivista Proceedings of the National Academy of Sciences- 2011, i risultati della ricerca:

Il test si basa sull'analisi molecolare del microRNA, piccole molecole in circolo nel sangue che, come interruttori, accendono e spengono i nostri geni.

L'American cancer society ha pubblicato nel 2013 su “ American cancer journal for clinicians“ le nuove linee guida che raccomandano ai medici di indirizzare i propri pazienti forti fumatori, di età compresa tra i 55 e i 74 anni, attualmente fumatori o che hanno smesso da meno di 15 anni, all'esecuzione di una Tc spirale a basso dosaggio.

Vengono definiti forti fumatori quelli che hanno una storia di consumo pari ad almeno 30 pacchetti-anno. I risultati del “National lung screening trial” ha dimostrato una **riduzione relativa della mortalità del 20% tra coloro che, appartenendo alle categorie ad alto rischio, si sottopongono per tre anni consecutivi allo screening**. Restano aspetti negativi come una riduzione del rischio assoluto di morte pari “solo” allo 0,33% (ovvero pari a una vita salvata ogni 320 screening eseguiti).

In Italia si studiano marcatori molecolari (micro-RNA) da associare alla TAC :

L'Istituto europeo di oncologia (I.E.O.) di Umberto Veronesi sostiene l'utilità dello «screening», tanto da farne il cuore di un nuovo progetto di ricerca (il progetto **Cosmos 2**) dove alla **Tc spirale** viene affiancata la ricerca dei **microRna circolanti**, nuovi marcatori tumorali presenti negli esosomi rilasciati dalle cellule cancerose e rilevabili nel sangue. Si tratta di un **test promettente soprattutto perché dovrebbe riuscire, se combinato alla Tc spirale, a far diminuire il numero dei falsi positivi**.

CA Cancer J Clin. 2013 Jan 11

J Breath Res, 2016;10(1): 016007.

Con una versione avanzata di gas sensor array, lo Ieo conta di poter raggiungere capillarmente i fumatori e portare così all'esame ematico (micro-RNA) e infine alla Tc a basse dosi (TAC Spirale) una popolazione meglio selezionata grazie alla capacità di misurare i VOC nell'espriato tramite «nasi elettronici».
Questo aprirebbe la strada ad eventuale screening su tutta la popolazione

Oncotarget 2015

*La proteina **AKAP4** potrebbe rappresentare un valido marcatore biologico per rilevare la presenza del carcinoma polmonare non a piccole cellule, la più diffusa forma di cancro al polmone.*

Un semplice test sul sangue potrebbe in futuro semplificare lo screening annuale della malattia effettuato tramite Tac a basso dosaggio. Necessari ulteriori studi per confermare l'accuratezza del nuovo biomarcatore.