



## PREVENZIONE E DIAGNOSI PRECOCE DELLE PATOLOGIE TABACCO CORRELATE

*Sabato 12 gennaio 2013 – ore 8.30-13.30  
Aula Leonardo La Pietra – Istituto Europeo di Oncologia (IEO)  
Via Ripamonti 435 – Milano*

*Evento n. 1834-50265  
Crediti n.5*

# *Prevenzione e diagnosi precoce delle patologie tabacco correlate*

*Sabato 12 gennaio 2013 – ore 8.30-13.30*  
*Aula Leonardo La Pietra – Istituto Europeo di Oncologia (IEO)*  
*Via Ripamonti 435 – Milano*

## **Coordinatore e Responsabile Scientifico**

*Dott.ssa Giulia Veronesi*

Direttore Unità di Diagnosi Precoce del Tumore Polmonare  
Divisione di Chirurgia Toracica – IEO – Milano

## **Moderatori**

*Dott. Lorenzo Spaggiari*

Direttore Divisione di Chirurgia Toracica – IEO – Milano

*Dott. Carlo Cipolla*

Direttore Divisione di Cardiologia – IEO – Milano

*Dott. Massimo Bellomi*

Direttore Divisione di Radiologia – IEO – Milano

## **Programma**

- 8.30-9.00 *Registrazione Partecipanti*
- 9.00-9.15 Saluto del Presidente dell'Ordine dei Medici Chirurghi e degli Odontoiatri di Milano o di altro Consigliere da lui delegato
- 9.15-9.30 *Dott. Patrick Maisonneuve*  
Direttore del Servizio di Epidemiologia e Statistica – IEO – Milano  
*Epidemiologia del fumo di sigaretta*
- 9.30-9.45 *Dott.ssa Gabriella Pravettoni*  
Professore Ordinario di Psicologia Cognitiva  
Università degli Studi di Milano  
*Profilo psicologico/cognitivo del fumatore*
- 9.45-10.00 *Dott. Federico Perozziello*  
Responsabile ambulatorio disassuefazione fumo ASL di Milano  
*Il rapporto medico-paziente nel trattamento del tabagismo*

- 10.00-10.15 *Dott. Paolo Spriano*  
Segretario SNAMID  
*Fumo e medicina generale*
- 10.15-10.30 *Dott. Carlo Cipolla*  
*Stili di vita e patologie cardiovascolari*
- 10.30-10.45 *Discussione*
- 10.45-11.00 *Intervallo*
- 11.00-11.20 *Dott.ssa Giulia Veronesi*  
*Lo screening del tumore del polmone con TC spirale e micro RNA*  
**Caso clinico**
- 11.20-11.40 *Dott. Massimo Bellomi*  
*Aspetti radiologici dello screening del tumore polmonare*
- 11.40-12.00 *Dott. Fabrizio Bianchi*  
Ricercatore Divisione di Medicina Molecolare – IEO – Milano  
Marcatori molecolari per la diagnosi precoce del tumore polmonare
- 12.00-12.15 *Dott. Stefano Donghi*  
Pneumologo – Divisione di Chirurgia Toracica – IEO – Milano  
*Prevenzione e trattamento precoce della BPCO*  
**Caso clinico**
- 12.15-12.30 *Dott.ssa Rita Spirito*  
Direttore Divisione di Chirurgia Vascolare Istituto Cardiologico  
Monzino Milano  
*La patologia vascolare: nuove prospettive nella prevenzione e trattamento*  
**Caso clinico**
- 12.30-13.00 *Discussione*
- 13.00-13.30 *Compilazione schede di valutazione e di verifica*

# *Epidemiologia del fumo di sigaretta*

**Dott. Patrick Maisonneuve**

*Direttore del Servizio di Epidemiologia e Statistica IEO – Milano*

Il tabacco veniva coltivato e utilizzato nel nord, centro e sud America già due- tremila anni prima di essere introdotto in Europa alla fine del quindicesimo secolo, inizialmente usato per le sue proprietà medicinali. Con l'invenzione della macchina per la fabbricazione delle sigarette nel 1881, il prezzo delle stesse subì un calo ed ebbe inizio la commercializzazione di massa negli Stati Uniti e in altri paesi occidentali.

Le evidenze degli effetti dannosi del fumo sulla salute furono scarse fino al 1950, quando apparvero le pubblicazioni degli studi di Doll & Hill e Wynder & Graham che dimostravano un'associazione con l'insorgenza del tumore polmonare. In un momento in cui la prevalenza del fumo da tabacco era ai massimi livelli nel Regno Unito e negli USA, questi primi dati e le pubblicazioni del Surgeon General Report on Smoking and Health nel 1964 segnarono l'inizio delle campagne anti-fumo.

Con il declino del tabagismo in molti paesi industrializzati, la geografia del fumo da tabacco ha continuato a spostarsi dai paesi sviluppati verso i paesi in via di sviluppo.

Al giorno d'oggi i fumatori sono più numerosi in paesi a reddito medio-basso che in quelli più ricchi. Nei paesi sviluppati i fumatori maschi rappresentano circa il 35%, contro il 50% nei paesi in via di sviluppo e quasi i due terzi in Cina.

Nonostante le comprovate evidenze degli effetti deleteri del fumo da tabacco sulla salute, globalmente il consumo di sigarette a livello mondiale è ancora in aumento.

*Tobacco was grown and used in North, Central and South America for two to three millennia before being introduced to Europe at the end of the fifteenth century, initially promoted for medicinal purposes. With the invention of the cigarette making machine in 1881, the price of cigarette fall and mass market started in US and other Westernized countries. There was little evidence of harmful effects of tobacco smoking until 1950 with the publication of landmark studies by Doll & Hill, and Wynder & Graham showing an association with lung cancer. Whilst the prevalence of tobacco smoking was at its highest level in UK and US, these first reports and the publication of the US Surgeon General's Report on Smoking and Health in 1964 marked the start of the anti-smoking campaigns. With the decline in tobacco use in many industrialized countries, the geography of*

*smoking has and continues to shift from the developed to the developing world. Nowadays, more smokers lived in low- and middle-income countries than in high-income countries. About 35% of men in developed countries smoke, compared with almost 50% of men in developing nations and almost two-thirds of Chinese men. Despite the manifest evidence of the deleterious effect tobacco smoking on health, worldwide the global cigarette consumption is still increasing.*

# *Profilo psicologico/cognitivo del fumatore*

**Dott.ssa Gabriella Pravettoni**

*Professore Ordinario di Psicologia Cognitiva  
Università degli Studi di Milano*

L'organizzazione mondiale della Sanità (OMS), nel report del 2011, ha evidenziato come il fumo di sigaretta sia una delle principali cause di morte prevedibile nel mondo. Il fumo è responsabile di 6 milioni di morti ogni anno, e secondo recenti stime entro il 2030 ucciderà circa 8 milioni di persone all'anno, 80% di queste morti premature è localizzato principalmente nelle popolazioni a basso e medio reddito (Report sul Fumo, 2011 WHO). In Italia, si stima che ci siano oltre 80.000 morti ogni anno per malattie fumo-correlate (Rapporto Istituto Superiore della Sanità, 2011).

In funzione della duplice natura della dipendenza tabagica (fisiologia e psicologica), questa è ormai considerata dall'OMS una patologia cronica. Tuttavia, l'approccio a questa particolare forma di dipendenza richiede un approccio multidisciplinare e un'estensione internazionale. In effetti, ricercatori di diversa matrice teorica (medici, biologi, farmacologi e psicologi) si sono dedicati allo studio del comportamento tabagico con differenti metodologie, obiettivi e prospettive teoriche.

Un contributo particolarmente importante deriva dalle scienze cognitive, le quali hanno cercato di mettere in correlazione le caratteristiche personali (emotive, cognitive, neuropsicologiche e così via) dei fumatori a i relativi stili di vita (alimentazione, attività fisica, abitudini ecc.) al fine di produrre dei modelli personalizzati di intervento.

La comprensione dei processi cognitivi del tabagista rappresenta un punto di partenza d'inestimabile valore per valutare la complessità del tabagismo e le potenzialità d'intervento. Oggi non è più possibile affermare che il comportamento tabagico dipenda da una mancanza di informazioni circa il nesso fra fumo e danni provocati alla salute.

Nonostante ciò, molte persone continuano a fumare, esponendo se stessi, gli altri e l'ambiente ad alti rischi.

Questo comportamento conferma le teorie psicologiche della decisione, le quali sostengono che l'uomo non decida in base a principi astratti assimilabili al classico concetto di razionalità, in quanto difficilmente pondera in modo logico-matematico i rischi e i benefici dei propri comportamenti.

Per esempio, la scelta di fumare rappresenta una scelta irrazionale sotto molti aspetti; tuttavia, per il singolo fumatore questa ipotetica irrazionalità perde di salienza di fronte a giudizi e atteggiamenti imperniati da emozioni, euristiche e bias.

Infatti, a livello cognitivo i fumatori presentano peculiari distorsioni sistematiche a livello delle funzioni esecutive, che espongono i soggetti al rischio della cronicizzazione e del comportamento dipendente. In particolare, vari studi hanno messo in evidenza due chiari effetti di distorsione del giudizio (o bias), definiti bias dell'ottimismo (irrealistico) e un bias attentivo-percettivo.

Il *bias dell'ottimismo* si riferisce a una distorsione sistematica e pervasiva a livello di percezione e di costruzione del rischio (in particolare del rapporto fra fumo e salute).

I fumatori, infatti, hanno la tendenza a credere di essere immuni dalle conseguenze del fumo. O meglio, a livello cognitivo, i fumatori tendenzialmente manifestano la propensione a sottostimare il rischio associato al comportamento di fumo per quanto riguarda la propria persona, ritenendo dunque di essere meno esposti al rischio di contrarre determinate malattie rispetto alla media dei fumatori.

Questa distorsione del giudizio è comune a una grande varietà di comportamenti e condizioni e riguarda la sfera del rapporto fra stile di vita<sup>1</sup> e salute in modo assolutamente generale (basti pensare ai problemi relativi all'HIV, l'alcolismo e le patologie connesse a una cattiva alimentazione). Il bias dell'ottimismo è comunemente definito come un *mistaken belief* ovvero, un'errata convinzione (Weinstein 1980; 1998). L'effetto è evidente quando si confronta il rischio auto-percepito con quello riferito a situazioni più generali, per esempio, i fumatori sono generalmente più ottimisti verso se stessi, piuttosto che verso gli altri (*"Posso fumare quanto voglio, intanto ho sentito che molte persone sono morte di tumore al polmone senza aver mai fumato"*).

Essi sono in grado di trovare argomenti in favore del rischio altrui e della propria minore vulnerabilità (*"Fumo, ma sono molto attento alla mia alimentazione e faccio molta attività fisica"*), eludendo così la dissonanza cognitiva derivante dal contrasto fra rischio percepito e condotta perseguita (Weinstein et al., 2005).

Generalmente i pazienti con una forte dipendenza da nicotina sono a conoscenza dei rischi che corrono, ma non hanno sviluppato ancora un'adeguata consapevolezza e motivazione. A sua volta lo studio dei processi attentivi ha fornito un contributo molto importante. Infatti, nei tabagisti, come in altri soggetti *dipendenti*, è stata osservata un'alterazione dell'attività di monitoring dell'attenzione, associata a una maggiore reattività alle caratteristiche degli stimoli correlati con la sostanza additiva (nel nostro caso, la fonte di nicotina, cioè la sigaretta; Field et al., 2009).

---

<sup>1</sup> Lo stile di vita rappresenta ormai un tema fondamentale per la salute della società, nonché per la gestione della sistema sanitario nazionale. Infatti, uno stile di vita improntato sulla prevenzione delle principali patologie permetterebbe un sostanziale risparmio economico. Tuttavia, proprio quest'area risulta essere particolarmente critica.

Il fenomeno per cui specifici stimoli sono in grado di catturare maggiormente l'attenzione rispetto ad altri prende il nome di *attentional bias* o *bias attentivo*.

A questa distorsione cognitiva sono collegati i fenomeni dell'urgency e del craving, infatti, i fumatori esposti a stimoli fumo-correlati (dal pacchetto di sigaretta, alla parola "tabacco"), attivano processi automatici e impliciti che stimolano il desiderio fisiologico di assumere la sostanza, reiterando in questo modo il comportamento dipendente (Tiffany, 1990).

Nella modulazione dell'attenzione ricopre una funzione chiave la *percezione di disponibilità*, ovvero, la valutazione soggettiva di quando una specifica sostanza (o stimolo) sia reperibile nell'ambiente circostante. Questo costrutto è stato ampiamente studiato attraverso sperimentazioni di laboratorio, dalle quali è emerso che la disponibilità percepita è un mediatore importantissimo del bisogno individuale.

Se la sostanza è avvertita come facilmente reperibile, il bisogno individuale tende a crescere in modo consistente, contrariamente tende a ridursi quando il suo ottenimento e consumo è ritenuto lontano nel tempo.

Numerosi studi su campioni di fumatori hanno evidenziato che dire ai fumatori che la possibilità di fumare è imminente fa crescere i livelli di craving nei soggetti con elevati livelli di dipendenza da nicotina, contrariamente a quanto avveniva quando si diceva loro che non avrebbero potuto fumare per diverso tempo (Thewissen et al., 2005).

In pratica, la *percezione* di una disponibilità prossimale ("fra poco potrò fumare") aumenta fisiologicamente il bisogno del fumo (craving), predisponendo il soggetto a ricercare l'opportunità e i mezzi per fumare: l'individuo si attiva per mettere in atto il comportamento dipendente.

Questo meccanismo spiega perché, contrariamente alle credenze di una diffusa psicologia ingenua (ben più ingenua e diffusa di quanto si creda), le leggi relative alle restrizioni delle condizioni in cui è possibile fumare (per esempio, vietando il fumo nei locali pubblici) abbiano un buon successo rispetto ad altre misure (per esempio la comunicazione sociale), invece poco efficace.

L'approccio psicologico allo studio del tabagismo ha messo in luce, oltre alle caratteristiche cognitive e di personalità dei fumatori, anche altri fattori che devono essere considerati per comprendere appieno la patologia tabagica.

In primo luogo, non solo i tratti di personalità e gli aspetti psicologici dell'individuo influenzano l'adozione del comportamento dipendente, ma anche specifici comportamenti alimentari.

Diversi trials clinici hanno osservato che i fumatori abituali hanno una dieta scorretta rispetto ai non-fumatori. In particolare, dividendo la popolazione in tre gruppi (fumatori abituali, ex-fumatori e non-fumatori) è stato osservato che i fumatori abituali hanno



abitudini alimentari meno salutari rispetto ai non-fumatori, mentre gli ex-fumatori tendono ad adottare abitudini alimentari migliori rispetto ai fumatori, e si collocano a metà strada rispetto a chi non ha mai fumato in termini di qualità della dieta e di consumo abituale di frutta e verdura (Poisson et al. 2012).

Recentemente il Dipartimento di Psichiatria e Scienze Comportamentali della Duke University ha dato il via a una serie di ricerche sulla relazione tra consumo giornaliero di frutta e verdura e smoking cessation.

Questi studi hanno evidenziato che il consumo di frutta e verdura è inversamente proporzionale agli indicatori di dipendenza dalla nicotina e ai fattori predittivi dell'astinenza (Haijbach, et al 2012). Rispetto ai non fumatori, gli individui che fanno uso abituale di nicotina consumano una maggiore quantità di carne grassa, bevande contenenti caffeina e alcool, mentre l'apporto calorico giornaliero in termini di frutta, verdura, cereali, latticini e carne magra è notevolmente ridotto.

In un'analisi preliminare condotta dal Behavioral Risk Factor Surveillance System (BRFSS) degli Stati Uniti è emerso che gli ex-fumatori astinenti da meno di 6 mesi avevano una maggiore probabilità rispetto ai fumatori di consumare almeno cinque porzioni di frutta e verdura al giorno. Lo studio ha evidenziato che i fumatori che consumavano più porzioni di frutta e verdura avevano il triplo delle probabilità di smettere di fumare rispetto a coloro che indicavano, nei loro diari giornalieri, consumi più bassi di frutta e verdura.

Oltre allo stile di vita, è necessario considerare anche il rapporto fra tabagismo e salute mentale. Negli ultimi decenni, una copiosa serie di ricerche ha esaminato la comorbidity tra l'uso di sostanze psicoattive e i disturbi mentali. In particolare, una correlazione che è stata esaminata in dettaglio è l'associazione tra fumo di sigaretta e la depressione. I dati ottenuti dimostrano che il fumo è collegato positivamente con la depressione, in particolare, la depressione appare più frequente fra i fumatori rispetto ai non fumatori.

I dati raccolti da diversi studi epidemiologici hanno evidenziato che i soggetti affetti da un disturbo psichico hanno il doppio del rischio, rispetto alla popolazione generale, di diventare fumatori (Lasser et al., 2000).

Secondo i risultati pubblicati in uno studio del 2006, il rischio di sviluppare una patologia depressiva per i fumatori è di quattro volte superiore quello dei non fumatori (Klungsoyr et al., 2006). Gli individui con una storia di depressione precedente, che smettono di fumare, corrono il rischio di un nuovo episodio depressivo importante nell'arco di tempo che va dalle 4 settimane ai 6 mesi successivi all'interruzione della pratica tabagica.

Da un punto dello sviluppo ontogenetico, l'adolescenza è considerata come un periodo chiave per lo studio della correlazione tra inizio del fumo e la depressione. Infatti, il periodo adolescenziale rappresenta il picco d'incidenza sia del fumo sia della depressione.

I sintomi depressivi tendono ad aumentare nella prima adolescenza e poi diventare stabili o in calo nella tarda adolescenza. Allo stesso modo, la maggior parte delle persone che iniziano a fumare lo fa prima dei 18 anni (Chaiton et al., 2009).

Secondo Fergusson, durante la fase adolescenziale, l'introversione sociale e la percezione della mancanza di supporto sono due fattori predittivi dell'iniziazione all'assunzione e alla continuazione di comportamenti nicotinici dipendenti (Fergusson et al., 2003). Gli adolescenti più soggetti a diventare fumatori sembrerebbero quelli che non sono in grado di gestire i propri bisogni affettivi ed emotivi, che tendono a sentirsi non compresi dalla famiglia, isolati rispetto agli altri e rifiutati dal gruppo.

In questa situazione, l'adozione del comportamento tabagico può essere interpretata come una strategia adattiva e di difesa per farsi accettare dal gruppo dei pari, ma allo stesso tempo una forma di automedicazione dei sintomi depressivi.

La comorbidità apparente tra fumo di sigaretta e depressione può essere spiegata in due modi. In primo luogo, si potrebbe sostenere che sia il fumo e sia la depressione siano causati da fattori comuni sottostanti, genetici e ambientali (Kendler et al., 1993).

In secondo luogo, si potrebbe presupporre che il fumo di sigaretta e la depressione siano correlati in modo assolutamente causale, quest'approccio renderebbe equamente probabili le seguenti ipotesi: la depressione aumenta il rischio del fumo, ma sarebbe altresì equiprobabile che il fumo aumenti il rischio di depressione (Chaiton et al., 2009). Se è ormai evidente che il fumo è associato con la depressione, la direzione di questo rapporto è però ancora nebulosa.

In conclusione, le evidenze scientifiche raccolte nell'ultimo ventennio di ricerca hanno dimostrato come il fumo di sigaretta sia una patologia che richiede un approccio di tipo integrato e multidisciplinare. Lo sviluppo di piani terapeutici efficaci si deve basare sul riconoscimento delle caratteristiche individuali dei pazienti e dei loro stili di vita, un programma efficace di disassuefazione deve essere costruito a partire dalla modificazione di abitudini e comportamenti quotidiani disadattivi, come ad esempio l'adozione di scelte alimentari poco salutari.

Questi obiettivi possono essere conseguiti solamente mediante la comprensione da parte del clinico del frame cognitivo del paziente, in caso contrario, le informazioni fornite al tabagista durante i colloqui di prevenzione sono registrate, ma non elaborate e dunque di scarsa rilevanza cognitiva.

Affinché il paziente si muova verso cambiamento sostanziale dei propri comportamenti è necessario modulare le relative credenze e abitudini al fine di ottenere un mutamento complessivo dello stile di vita indispensabile, in quanto condizione necessaria verso una corretta valutazione del rapporto fra le scelte quotidiane e la propria salute in una prospettiva consapevole e critica.

## *Bibliografia*

Weinstein, A., Feldtkeller, B., Malizia, A., Wilson, S., Bailey, J., & Nutt, D. (1998). Integrating the cognitive and physiological aspects of craving. *Journal of Psychopharmacology*, 12, 31–38.

Weinstein, N.D., 1980. Unrealistic optimism about future life events. *J. Personality Soc. Psych.* 39, 806–820.

Weinstein DN, Marcus SE, Moser RP. Smokers' unrealistic optimism about their risk. *Tob Control* 2005;14:55-59.

Field M., Munafò M. R., Franken I. H. A., A Meta-Analytic Investigation the Relationship Between Attentional Bias and Subjective Craving in Substance Abuse. *Psychological Bulletin*, 2009, vol 135.

Tiffany, S.T., 1990. A cognitive model of drug urges and drug-use behavior: role of automatic and nonautomatic processes. *Psychol. Rev.* 97, 147–168.

Theeuwes, J., 2005. Irrelevant singletons capture attention. In: Itti, L., Rees, G., Tsotsos, J.K. (Eds.), *Neurobiology of Attention*. Elsevier Academic Press, London, pp. 418–424.

Lasser K, Boyd JW, Woolhandler S, Himmelstein DU, McCormick D, Bor DH. 2000. Smoking and mental illness: A population-based prevalence study. *JAMA* 284:2606–10.

Klungsoyr, O., JaNygard, JF., Sørensen, T., Sandanger, I. (2006). Cigarette Smoking and Incidence of First Depressive Episode: An 11-Year, Population-based Follow-up Study, *American Journal of Epidemiology*, 163, 5, pag. 421–432.

Chaiton, M. O., Cohen, J. E., O'Loughlin, J., & Rehm, J. (2009). A systematic review of longitudinal studies on the association between depression and smoking in adolescents. [Meta-Analysis Research Support, Non-U.S. Gov't Review]. *BMC public health*, 9, 356.

Fergusson DM, Goodwin RD, Horwood LJ: Major depression and cigarette smoking: results of a 21-year longitudinal study. *Psychol Med* 2003, 33(8):1357-1367.

Kendler KS, Neale MC, Maclean CJ, Heath AC, Eaves LJ, Kessler RC. 1993. Smoking and major depression. A causal analysis. *Arch. Gen. Psychiatry* 50:36–43.

HAIBACH, J. P., HOMISH, G. G., & GIOVINO, G. A. (2012). A Longitudinal Evaluation of Fruit and Vegetable Consumption and Cigarette Smoking. *Nicotine & tobacco*, 15(4), 302-310.

POISSON, T., DALLONGEVILLE, J., EVANS, A., DUCIMETIERRE, P., AMOUEL, P., YARNELL, J., ET AL. (2012) Fruit and vegetable intake and smoking cessation. *European journal of clinical nutrition*, 5, 123-129.

# *Il rapporto medico-paziente nel trattamento del tabagismo*

**Dott. Federico Perozziello**

*Responsabile ambulatorio disassuefazione fumo ASL di Milano*

Il rapporto tra medico e paziente riveste dei contenuti culturali e linguistici specifici. Richiede una formazione apposita, che i giovani medici apprendono all'inizio della loro storia professionale e in seguito non sottopongono frequentemente a revisioni e valutazioni critiche. La disassuefazione dal fumo costringe il terapeuta a ricorrere ad una interpretazione originale dell'essere umano che a lui si rivolge.

Un modo di lavorare ed esercitare il proprio ruolo che necessita di comportamenti innovativi e originali, cui i medici non vengono di solito preparati, preferendo demandare il ruolo interpretativo psicologico del paziente ad altre figure professionali. Sono stati fatti grandi progressi nella comprensione dei meccanismi patogenetici e delle basi genetiche e molecolari delle malattie, come pure nelle indagini diagnostiche e nelle terapie, specie quelle contro le infezioni.

Questi progressi sono stati ottenuti attraverso un passaggio da una *scienza osservazionale e descrittiva*, basata sull'anamnesi e sull'attesa della guarigione attraverso l'azione della natura, quale era la situazione prima dell'affermazione della moderna farmacologia, ad una *scienza interventista*, figlia della filosofia positivista del XIX secolo. Una scienza che ha affermato di poter cambiare in meglio la realtà del malato e che questo cambiamento fosse perfettibile in modo illimitato, necessitando solo di tempo e della disponibilità di maggiori risorse.

L'interagire con il paziente nell'ambito della disassuefazione dal tabacco costringe invece il medico a doversi formare un'interpretazione originale di chi gli sta di fronte.

I paradigmi di obiettività con cui è stato educato a confrontarsi perdono una parte della loro capacità di condivisione e di neutralità. Il fumatore chiede di essere compreso e riconosciuto nella sua drammaticità esistenziale. Rifiuta spesso terapie preordinate e soluzioni prefabbricate. Dal momento che avverte il fumo in modo diverso da una malattia che minaccia da vicino la propria esistenza, vuole essere convinto dal proprio medico al cambiamento in modo assolutamente originale. Tuttavia per ottenere questo risultato il curante non dispone di strumenti culturali e linguistici idonei.

Deve adattarsi ad un ambito comunicativo diverso e per fare questo deve in parte dimenticare le regole che ha appreso quando era studente o giovane medico. Inoltre le potenzialità del linguaggio nella comprensione tra gli esseri umani sono sfuggenti e molteplici. Spesso il medico non è consapevole delle capacità mimetiche del paziente che sta interrogando. Una persona che racconta la propria condizione di malato fornisce una creazione narrativa del proprio sé. Il fumatore si racconta davanti al medico, che dovrebbe avere il tempo di ascoltarlo e l'attenzione per interpretarlo. Il fumatore rappresenta sé stesso mediante un proprio racconto esistenziale, in modo da dare forma ad una inimitabile identità personale.

Questa narrazione creatrice del sé risulta un atto di ricerca di un equilibrio tra l'autonomia del proprio essere, quando si racconta come una persona coerente con il proprio passato e l'alterità che lo circonda, costituita dalla famiglia, dagli amici, dalle istituzioni. Soggetti che si attendono alcuni determinati e rassicuranti comportamenti. Il bagaglio operativo del medico che si avvicina al fumatore deve utilizzare alcuni passaggi obbligati che è difficile eludere, perché come abbiamo prima descritto sono legati ad un lungo e a volte involontario condizionamento.

Il medico adopera una tipologia di interventi di tipo tradizionale, spesso abbreviata e sincopata dalla fretta e dalla ripetitività della vita di tutti i giorni. Questo mentre nel caso del fumatore l'itinerario dialogico deve essere contrattato con particolare impegno.

La medicina dovrà risultare un modo di affrontare il mondo e la malattia attraverso un insieme di esperienze, un mezzo di incontro e di interpretazione dell'altro, oltre che di gestione dei conflitti. Di trasformazione, possiamo aggiungere, del *malato* fumatore in un soggetto *sano*. In tutto questo discorso emerge come il principale fattore limitante appaia costituito dal tempo da dedicare alla persona che vive la propria dipendenza dal tabacco e alla capacità di interpretarla. Ne consegue come interventi di minima possano magari ottenere risultati positivi in termini statistici, ma appaiano drammaticamente inadeguati nella loro capacità di interagire con la complessità del paziente e del perché questi abbia compiuto e scelga ogni giorno, fumando, un comportamento autodistruttivo. In questo contesto la mancanza di una preparazione professionale del medico che contempra elementi filosofici e umanistici mostra tutte le sue inadeguatezze. Un vuoto a cui si tenta forse invano di supplire attraverso l'intervento di più figure professionali o terapie di gruppo, che devono necessariamente arrestarsi ad un livello diverso di consapevolezza dell'individuo e dei suoi bisogni. Ancora una volta il modello di medicalizzazione pura del dipendenza dal tabacco non funziona come l'unico interprete del problema.

In questo scenario appare necessaria la presenza di un medico consapevole delle proprie azioni e soprattutto delle parole che adopera, oltre le ristrettezze imposte dalle consuetudini tecniche e comportamentali.

Risulta indispensabile elaborare un nuovo modello formativo, basato su di un diverso modo di interpretare il paziente fumatore. Un operare che utilizzi strumenti culturali inconsueti nella medicina tradizionale, come la filosofia e la sensibilità alle richieste del fumatore conferita dalle *Medical humanities*.

# *Fumo e Prevenzione delle patologie correlate: il ruolo del MMG*

**Dott. Paolo Spriano**

*MMG – Segretario Nazionale SNAMID*

Il fumo, nell'ambito di una prevenzione a 360°(oncologica, cardiovascolare e metabolica), rappresenta uno degli elementi critici da considerare in un sistema sanitario evoluto. Per il medico di famiglia è un fatto acquisito l'uso opportunistico di strategie antifumo implementate nella routine quotidiana, anche se questo avviene con frequenza e modalità differenti. L'efficacia degli interventi è una variabile difficilmente ponderata, ma che ci porta a ripensare a modelli di intervento, processi di counselling e cura più efficaci nell'ambito delle cure primarie.

L'abitudine al fumo di sigaretta rappresenta una delle cause di morte prevenibili più importati al mondo. Le morti a causa del tabacco sono, nei soli Stati Uniti, più di 400.000/anno sommando tra loro patologie cardiovascolari, neoplastiche e respiratorie. Il fumo durante la gravidanza determina nei neonati circa 1000 decessi/anno ed è associato a parto prematuro e a ritardo di crescita intrauterina del feto. Il fumo ha un'incidenza socio-economica rilevante: la società risparmia circa 70.000 euro per ogni soggetto che non fuma rispetto al soggetto fumatore.

Smettere di fumare è difficile, ma rimane l'obiettivo più importante per il soggetto fumatore. La cessazione del fumo è considerato l'intervento più efficace ed economicamente più vantaggioso, nella maggior parte delle persone, per ridurre il rischio di sviluppare una neoplasia polmonare, o patologie vascolari come l'infarto del miocardio e lo stroke, o la BPCO e arrestarne la progressione.

Per questo è indispensabile che l'attività del medico di medicina generale (MMG) sia quella di aiutare i propri assistiti fumatori a smettere, senza dimenticare la diagnosi precoce delle patologie ad esso correlate. E' importante focalizzare l'attenzione del clinico pratico sui soggetti più recettivi, in cui è possibile utilizzare più strumenti per un'azione di rinforzo dell'intervento ambulatoriale. E' opportuno per le cure primarie promuovere il counseling e gli interventi per favorire la cessazione dal fumo, viste le evidenze che ne dimostrano la loro efficacia e la capacità di diminuire il rischio di malattie cardiache, stroke e patologie polmonari.

E' inoltre opportuno migliorare le strategie di diagnosi precoce di queste patologie correlate.

Lo scenario attuale porta la Medicina Generale a dover tradurre correttamente ai propri assistiti la tematica della prevenzione di un fattore di rischio ad azione complessa come il fumo.

La consapevolezza di porsi obiettivi raggiungibili e modificabili rispetto ad età, abitudini di vita e comorbidità dei singoli pazienti impone al Medico di famiglia una specifica competenza e capacità nel saper trasferire alla persona quanto viene affermato dalla comunità scientifica e saper orientare il paziente in un mondo dove l'informazione genera messaggi controversi e, a volte, tesi più a far "rumore" che a favorire la salute della gente.

### *Bibliografia*

- Fiore MC, Jaen CR, Baker TB, et al. "Treating Tobacco Use and Dependence: 2008 Update" Clinical Practice Guideline. Rockville, MD: U.S. Department of Health and Human Services. Public Health Service. May 2008
- Istituto Superiore di Sanità - Manuale di sensibilizzazione e informazione sulle tematiche collegate al fumo di tabacco -2012
- K.Cahill, LF Stead, T. Lancaster Nicotine receptor partial agonists for smoking cessation Cochrane Database of Systematic Reviews 2007 , Issue 1. Art No:CD006103
- US Department of Health and Human Services. "The Health Consequences of Smoking. A report of the Surgeon General". Atlanta, GA: Department of Health and Human Services, Centers for Disease Control and Prevention, National Center for Chronic Disease Prevention and Health Promotion, Office on Smoking and Health, 2004
- U.S. Preventive Services Task Force Counseling and Interventions to Prevent Tobacco Use and Tobacco-Caused Disease in Adults and Pregnant Women: U.S. Preventive Services Task Force Reaffirmation Recommendation Statement Ann Intern Med. 2009;150:551-555
- Tiihonen J et al The net effect of smoking on healthcare and welfare costs. A cohort study BMJ Open 2012;2:e001678. doi:10.1136/bmjopen-2012-001678



# *Lo screening del tumore del polmone con TC spirale e micro RNA*

**Dott.ssa Giulia Veronesi**

*Direttore Unità di Diagnosi Precoce del Tumore Polmonare  
Divisione di Chirurgia Toracica IEO – Milano*

Il tumore polmonare è una delle principali cause di morte e l'incidenza annuale continua ad aumentare nelle donne e nei Paesi in via di sviluppo. L'alto tasso di letalità del tumore polmonare è correlato all'intrinseca aggressività biologica che rende la diagnosi tardiva in molti pazienti, ma anche alla mancanza di programmi di diagnosi precoce. La diagnosi precoce è critica per ogni trattamento efficace ed esiste una popolazione target ad alto rischio correlata al tabagismo.

Studi osservazionali e randomizzati hanno dimostrato che l'utilizzo della TC a basso dosaggio (TCbd) è in grado di favorire l'anticipazione diagnostica, individuando noduli di pochi millimetri di diametro, con bassa esposizione alle radiazioni ionizzanti, costi limitati, breve durata dell'esame e assenza di mezzo di contrasto. I risultati di un ampio studio randomizzato, the National Lung Screening Trial, su 53000 volontari ad alto rischio di oltre 55 anni di età con alta esposizione al fumo, hanno dimostrato una riduzione della mortalità del 20% nei soggetti sottoposti a screening mediante TCbd rispetto a quelli sottoposti a radiografia del torace<sup>2</sup>. Studi analoghi non randomizzati hanno dimostrato una riduzione della mortalità tra il 23% e il 64%, in paragone a controlli storici da coorti di studi osservazionali.

Due studi condotti allo IEO (uno studio pilota e lo Studio Cosmos) hanno permesso l'introduzione e la validazione di linee guida per il trattamento e la diagnosi di noduli polmonari indeterminati riscontrati con tecniche di screening.

Questi studi hanno dimostrato che la percentuale di richiami nella popolazione sottoposta a screening con TCbd è stata accettabile (intorno al 7%) e la compliance è stata elevata (82% in 5 anni). Il tasso di sopravvivenza osservato nei pazienti con tumore polmonare è stato del 63 e 72% a 5 anni nello studio pilota e nello studio Cosmos rispettivamente.

E' stato riscontrato che la maggior parte dei tumori individuati con screening presenta alterazioni cromosomiche importanti, nonostante lo stadio iniziale di malattia.

Inoltre sono stati osservati: *i)* simile prevalenza di mutazioni di K-ras negli adenocarcinomi polmonari riscontrati con o senza screening<sup>4</sup>, *ii)* simili profili di espressione nei tumori polmonari precoci individuati per screening e nei tumori polmonari diagnosticati per la presenza di sintomi clinici<sup>6</sup>.

Queste osservazioni contraddicono l'ipotesi, portata avanti da alcuni investigatori<sup>7</sup>, che le tecniche di screening portino a una significativa "sovra diagnosi" del tumore polmonare e stabiliscono che i tumori individuati con screening sono carcinomi a tutti gli effetti, nonostante la loro identificazione precoce e lo stadio clinico meno avanzato. In linea di principio, la diagnosi precoce di tumore polmonare, specialmente nelle categorie a rischio, si gioverebbe enormemente della disponibilità di marcatori molecolari diagnostici, soprattutto di marcatori rilevabili nel siero e/o nel plasma dei pazienti. La disponibilità di un test ematico per la diagnosi precoce del tumore del polmone permetterebbe programmi di screening ampi, con maggiore possibilità di reclutamento di pazienti, minore "medicalizzazione" della procedura diagnostica (e di conseguenza più alta compliance) e minori costi. In una prospettiva ideale, un test ematico s'integrerebbe perfettamente con le procedure di diagnosi precoce con TCbd. In questa prospettiva, il test ematico potrebbe costituire la prima linea di screening per selezionare un numero limitato d'individui da essere sottoposti a ulteriore approfondimento diagnostico con TCbd.

Molti studi sono stati pubblicati con l'obiettivo di individuare nel sangue uno o più marcatori tumorali in grado di favorire la diagnosi di tumore polmonare in modo accurato, non invasivo e diffusibile su ampia scala<sup>8</sup>. Allo stato presente, i marcatori più promettenti sono rappresentati dai microRNA. I microRNA (miRNA) sono piccole molecole di RNA (circa 22 nucleotidi), non codificanti, che funzionano nella regolazione negativa dell'espressione degli mRNA codificanti proteine, inibendone la trascrizione o la traduzione con vari meccanismi<sup>10</sup>.

L'espressione dei miRNA è spesso deregolata nei tumori umani, in maniera tessuto e/o tumore-specifica. I miRNA sono anche presenti nel plasma, grazie al loro rilascio da parte delle cellule produttrici. Il rilascio avviene con vari processi di esocitosi; questo fa sì che essi siano presenti in microvescicole circolanti, e siano quindi protetti dalle attività di RNAsi plasmatiche. Questa proprietà li rende stabili e quindi eccellenti marcatori biomolecolari. Nel nostro istituto, abbiamo condotto uno studio caso-controllo sulla presenza di miRNA circolanti nel siero di una popolazione estrapolata dallo studio Cosmos<sup>13</sup>. Questo ha permesso l'individuazione di una specifica "miRNA signature" che predice accuratamente la presenza di tumore polmonare a uno stadio precoce di malattia.

Questa signature, se confermata in una coorte prospettica indipendente d'individui ad alto rischio, potrebbe rappresentare un test non invasivo in grado di selezionare soggetti con tumore polmonare in stadio precoce asintomatico. I vantaggi di tale test rispetto alla TCbd sono rappresentati dalla facile disponibilità per la popolazione sul territorio nazionale, più alta diffusione dello screening, maggior applicabilità dovuta all'assenza di radiazioni ionizzanti e ai costi ridotti. Pertanto l'analisi di espressione dei miRNA sierici potrebbe rappresentare un "test di prima linea" per individuare i soggetti che necessitano di TCbd per confermare la diagnosi di tumore polmonare.

Per quanto concerne la fattibilità di un progetto di screening su ampia scala sappiamo che l'intervallo di screening è uno dei principali determinanti del costo dello screening e dell'esposizione alle radiazioni.

Avere conoscenze sicure inerenti all'ottimale intervallo di screening potrebbe garantire un programma di screening più sicuro, efficace ed efficiente. Lo IEO ha messo a punto un modello di rischio, basato sulla popolazione Cosmos, che è in grado di identificare differenti sottogruppi di pazienti a diversi livelli di rischio di tumore polmonare, secondo alcune variabili cliniche in associazione con i risultati della TC in condizioni di base. Queste categorie di rischio, se confermate, permetteranno di identificare la migliore popolazione target da arruolare nello screening e di ottimizzare i tempi d'intervallo dell'esame secondo il rischio individuale con limitazioni di costi e bassa esposizione a radiazioni. Per esempio è stato verificato che nella classe di soggetti a basso rischio l'incidenza di tumore polmonare non è stata differente rispetto alla popolazione generale; in tal modo un intervallo di screening più lungo rispetto a quello utilizzato di un anno, potrebbe individuare la maggior parte di tumori polmonari riscontrati con un notevole miglioramento dei rapporti rischio-beneficio e costo-beneficio.

Obiettivi primari dello studio Cosmos 2 sono:

1. Validare il test dei miRNA come strumento diagnostico precoce in una popolazione di soggetti ad alto rischio che si sottopongono a periodici controlli con TCbd.
2. Validare il modello di rischio personalizzato sviluppato nella popolazione Cosmos su una coorte più vasta in modo prospettico e multicentrico.
3. Integrare le componenti molecolare e radiologica in un protocollo sequenziale per l'applicazione di routine in programmi di anticipazione diagnostica del tumore del polmone.

Obiettivi secondari sono:

- 1) Analisi costi /benefici dello screening del tumore polmonare;
- 2) Paragone tra due differenti protocolli diagnostici su noduli indeterminati;
- 3) Sperimentazione di nuove molecole per la farmacoprevenzione del tumore del polmone
- 4) Definizione dei profili cognitivi individuali di soggetti forti fumatori
- 5) Valutazione del calcio coronarico mediante TC a basso dosaggio nella valutazione del rischio di patologia cardiovascolare.

## 5. MATERIALI E METODI:

Workpackages, protocolli, metodologie e/o apparecchiature in uso e/o disponibili nella struttura

WP1. Standardizzazione dei criteri di inclusione dei Centri partecipanti, di eleggibilità per l'arruolamento, e flow-chart generale delle procedure.

WP1-1 flow chart generale. Si propone uno studio multicentrico Italiano in cui 10.000 soggetti ad alto rischio saranno sottoposti a TCbd, associata a prelievo di sangue. L'IEO sarà il centro coordinatore. Il reclutamento avverrà su base volontaria a mezzo siti web e i media.

Al momento dell'arruolamento i soggetti dovranno firmare il consenso informato e compilare un questionario anamnestico. I soggetti che soddisferanno i criteri di arruolamento eseguiranno una TCbd basale e un prelievo di sangue per l'analisi dei miRNA. La popolazione arruolata verrà divisa in due classi di rischio, secondo il modello Cosmos, basate sulle caratteristiche epidemiologiche e i risultati della TC basale. La classe ad alto rischio sarà seguita con controlli TCbd annuali, in aggiunta ai marcatori sierologici. La classe a basso rischio sarà sottoposta a controlli TCbd ogni due anni. Durante i 5 anni saranno valutati il numero di tumori, lo stadio, il tipo istologico, la reseccabilità, la sopravvivenza e mortalità.

WP1-2 Standardizzazione dei criteri per l'arruolamento dei soggetti ad alto rischio.

Criteri di inclusione:

- i) rischio annuale di tumore polmonare, calcolato secondo lo score di rischio 0.8% anno. Tale rischio corrisponde al criterio di rischio utilizzato dallo studio NLST 2 ed equivale a età 55 anni ed esposizione al fumo maggiore di 30 pacchetti-anno (numero di pacchetti al giorno per il numero totale di anni di fumo; per esempio: 1 pacchetto/giorno per più di 30 anni o mezzo pacchetto/giorno per più di 60 anni);
- ii) fumatori attuali o ex fumatori . Gli ex fumatori devono aver cessato di fumare entro i 15 anni precedenti all'arruolamento;

iii) assenza di sintomi o manifestazioni di tumore polmonare quali peggioramento della tosse, raucedine, emottisi e perdita di peso.

Criteri di esclusione:

- i) precedente diagnosi di neoplasia polmonare;
- ii) storia oncologica extrapolmonare positiva negli ultimi 5 anni (escluse le neoplasie in situ o tumore epidermoide della cute);
- iii) esecuzione di una TC torace nell'ultimo anno;
- iv) patologie polmonari o extrapolmonari di grado severo che possano precludere o inficiare una terapia adeguata in caso di diagnosi di neoplasia polmonare maligna

WP1-3 Standardizzazione dei criteri d'inclusione dei centri partecipanti.

I centri coinvolti s'impegheranno a:

*i)* eseguire le TC basali e periodiche di screening; *ii)* eseguire la raccolta, preparare ed inviare i campioni biologici all'IEO; *iii)* seguire l'algoritmo diagnostico dello studio Cosmos; *iv)* dimostrare di avere personale addestrato adeguato per il programma, definendo un coordinatore, un data manager e un segretario; *v)* condividere i dati clinici, radiologici e patologici con il centro coordinatore; *vi)* identificare e documentare ogni tappa della diagnosi, includendo i sintomi e segni; *vii)* documentare il timing e il tipo di intervento; *viii)* seguire e documentare ogni singolo caso diagnosticato di tumore polmonare, inclusi i casi individuati durante i controlli, fino al riscontro di metastasi, morte o per almeno 5 anni; *ix)* essere conformi alle polizze assicurative del centro coordinatore.

L'IEO, oltre alle precedenti attività, si farà carico di: *i)* stoccaggio del materiale biologico presso la Biobanca (IBBRI); *ii)* analisi biologiche dei microRNA; *iii)* raccolta dati di tutti i centri partecipanti in un database unico e dedicato; *iv)* analisi statistica dei risultati; *v)* organizzazione di riunioni scientifico-operative con i centri partecipanti; *vi)* attività di training per condividere l'esperienza acquisita da parte dell'equipe dei radiologi, dei pneumologi, dei patologi, dei biologi e dei chirurghi toracici per l'acquisizione di adeguate capacità e competenze cliniche per partire con l'arruolamento.

WP2. Standardizzazione delle procedure per l'analisi centralizzata dei miRNA

A ogni Istituto partecipante verrà richiesto di inviare in IEO campioni di siero per l'analisi centralizzata dei miRNA circolanti, secondo un protocollo standardizzato:

1. Il sangue sarà prelevato in ogni paziente al momento della prima indagine strumentale e nei successivi controlli, prima di ogni valutazione fisica e strumentale.

È richiesto che: *i)* i soggetti siano a digiuno (4 ore); *ii)* siano raccolte notizie anamnestiche su terapie orali con antiinfiammatori, corticosteroidi, anticoagulanti o altri farmaci, nonché misurato l'indice di massa corporea (BMI, body mass index); *iii)* i soggetti segnalino se hanno avuto processi infettivi o infiammatori fino a una settimana precedente al prelievo; *iv)* il prelievo sia effettuato prima di ogni indagine fisica o strumentale.

2. Per tutti i pazienti con diagnosi di tumore polmonare, il sangue verrà prelevato prima dell'intervento chirurgico al momento del ricovero e prima di ogni esame fisico/strumentale. Il sangue sarà prelevato anche 1, 6 e 12 mesi dopo la chirurgia per controllare ogni eventuale residuo di malattia. Inoltre il sangue sarà prelevato durante i follow up successivi nei pazienti con tumore superiore al primo stadio per monitorare la recidiva di malattia.

3. I primi 3 ml di sangue non saranno utilizzati per la preparazione del siero per prevenire la contaminazione della cute (possono invece essere usati per la raccolta del sangue). Una quantità pari a 2.5 ml del sangue totale sarà raccolta in provette contenenti anticoagulante CBC-Na EDTA e conservate a -80°C. I campioni (10 ml) per la preparazione del siero dovranno essere raccolti in provette senza anticoagulanti, lasciati coagulare a RT per 30-60 minuti e poi centrifugati a 3000 rpm per 10 minuti a RT. Il siero verrà immediatamente rimosso e dispensato in aliquote da 0.5 ml (fino a un massimo di 8 aliquote), etichettate con un codice a barre e congelate in ghiaccio secco per poi essere trasferite a -80°C.

4. I campioni di sangue e di siero dovranno essere conservati a -80°C, o spediti immediatamente in ghiaccio secco all'IEO. Tutti i campioni saranno conservati presso la Biobanca (IBBRI) dell'IEO.

### WP3. Analisi dei miRNA

L'obiettivo di questo WP è valutare se l'analisi miRNA nel siero possa rappresentare una valida alternativa alla TCbd nello screening della popolazione ad alto rischio. L'analisi dei miRNA sarà eseguita in una popolazione selezionata di soggetti con una mediana di rischio annuo di tumore polmonare intorno al 2%<sup>14</sup> sia alla TC basale sia nei due anni successivi di screening con l'obiettivo di valutare l'efficacia del miRNA test rispetto al protocollo TCbd. A tale scopo il miRNA test sarà effettuato:

1. alla baseline dei 10.000 soggetti arruolati, circa 6.000 a rischio più elevato (rischio mediano 2%) saranno sottoposti ad analisi dei miRNA e da questi ci si attende la diagnosi di circa 100 casi di tumore.

2. ai successivi due controlli annuali a partire da 5000 soggetti ad alto rischio ci si attende circa 70 casi annuali (140 globale).

L'analisi dei miRNA da siero prevede 3 fasi:

1. Estrazione dei RNA da siero. L'estrazione dei miRNA da siero viene effettuata a partire da 0.3 mL di siero decongelato mediante l'estrazione di RNA totale con un protocollo combinato di Trizol-LS e colonne di estrazione miRNeasy Mini Kit (Qiagen). Il protocollo prevede di aggiungere una quantità nota di un miRNA sintetico (spike) al fine di normalizzare la procedura di estrazione. La soluzione eluita, contenente RNA totale, viene raccolta in una provetta barcoded e congelata immediatamente in ghiaccio secco e poi conservata a -80 C.

2. Analisi dei miRNA. I miRNA sono analizzati per RT-QPCR mediante la tecnologia TaqMan® Low Density Array microRNA (Life Technologies) utilizzando una signature specifica di 48 microRNA contenente i 34 miRNA e i 6 housekeeping descritti nel modello diagnostico precedentemente sviluppato<sup>14</sup> e ulteriori controlli.

A partire da RNA totale viene effettuata (in duplicato) una reazione di retrotrascrizione mediante TaqMan MiRNA Reverse Transcription Kit. Infine, la Q-PCR viene condotta con il metodo di Relative Quantification utilizzando il custom TaqMan miRNA signature array su 4 campioni per volta (ciascuno in duplicato per un totale di 8 reazioni).

I dati di espressione vengono poi normalizzati utilizzando i 6 housekeeping come precedentemente descritto<sup>14</sup>. I campioni che non passano la verifica di qualità (controlli negativi e positivi e spike) vengono scartati.

3. Valutazione dello "Score di Rischio". Gli score di rischio (miRNA Risk-Score) sono assegnati in cieco da un computer utilizzando un algoritmo basato sulla combinazione lineare dell'espressione di 34 miRNA ( $\sum w_i x_i$ ), ovvero pari alla somma dei pesi ( $w_i$ ) e l'espressione ( $x_i$ ) dei 34 miRNA. Un paziente è classificato "positivo per il test dei miRNA" (e quindi con sospetto cancro asintomatico) se il Risk-Score è maggiore del valore soglia (T, dove T determinato nello studio preliminare è pari 3.235)<sup>14</sup>.

Al fine di ottimizzare l'utilizzo del test, prevediamo anche di definire due diversi di valori soglia (Tn e Tt, rispettivamente soglia normale e soglia tumore), ove per Risk-Score < Tn il paziente viene classificato normale (cioè negativo al test) e per Risk-Score > Tt il paziente viene classificato come tumore (cioè positivo al test). Infine, per Risk-Score compreso tra i valori Tn e Tt (Tn < Risk-Score < Tt) l'esame viene classificato come incerto.

In questo modo potremo valutare anche la possibilità di applicare il test separatamente o per la discriminazione dei soggetti non-affetti (individui da non sottoporre a TC) o per l'identificazione dei soggetti affetti (individui da sottoporre con priorità all'esame TC).

L'efficacia del test sierologico miRNA sarà valutata confrontando la sensibilità, la specificità e l'accuratezza di miRNA nell'individuazione del tumore polmonare considerando il protocollo di screening con TC spirale come procedura di riferimento.

L'efficacia del miRNA test sarà inoltre valutata in relazione ai costi e alle tempistiche di analisi dei pazienti idonei allo screening. In alternativa, se la sensibilità del miRNA test risultasse inferiore a quella della TCbd, valuteremo nel trial prospettico la possibilità di applicare il miRNA test come test aggiuntivo per incrementare la sensibilità o la specificità della TCbd.

WP4. Standardizzazione delle metodiche diagnostiche e terapeutiche e analisi dei risultati clinici

WP4-1. Standardizzazione delle metodiche d'indagine radiologica. Il protocollo TC utilizzato prevede l'impiego di una "bassa dose" di radiazioni ionizzanti che si ottiene impiegando ridotti valori di tensione al tubo radiogeno, con i seguenti parametri di acquisizione: 120 kV , 30mA, 0.8s/rot, pitch 1.75, collimazione 20 mm, spessore ricostruito 2.5 mm, 31 cm di estensione. Questi parametri definiscono gli indici di dose: CTDIvol=1.3 mGy, DLP=45 mGy cm e una stima della dose efficace pari a 1 mSv per la donna e 0.8 mSv per l'uomo (NB: la dose individuale effettiva dovuta alla radiazione naturale in Italia è equivalente a 2.4 mSv per anno).

I nuovi software di ricostruzione delle immagini delle apparecchiature TC di ultima generazione (come il sistema ASIR®) ed i nuovi sistemi tubo-detettori (come il Discovery CT®, che acquisiscono 128 slices a ogni rotazione) permettono di ridurre ulteriormente la dose rispetto a quanto sopra riportato e di migliorare notevolmente la qualità diagnostica delle immagini allo spessore di strato minimo di 0,625 mm.

Entro 7 giorni un radiologo esperto leggerà e interpreterà le immagini TC alla workstation con finestre per parenchima e mediastino. Ricostruzioni multiplanari (MPR) e MIP (Maximum Intensity Projection) potranno essere utilizzate se necessario.

Un sistema CAD (Computed Aided Detection) verrà usato come secondo lettore per ottenere la misura volumetrica dei noduli polmonari selezionati.

WP4-2. Standardizzazione dell'algoritmo diagnostico.

Le indagini radiologiche positive o sospette saranno discusse con un radiologo senior e un chirurgo toracico senior entro 15 giorni dalla prima valutazione TCbd. I noduli calcifici saranno considerati benigni e rivalutati dopo 1 anno. Le indagini TC che presentano almeno un nodulo non calcifico saranno gestite secondo gli algoritmi riportati a WP4-2-1 e 4-2-2.

Per ogni nodulo il radiologo documenterà la sede, le dimensioni, il volume, la consistenza (solida, parzialmente solida o non solida), e la presenza di calcificazioni. Un nodulo sarà classificato come solido se possiede componenti che mascherano completamente il parenchima polmonare, e non solido se nessuna porzione di



parenchima in esso è mascherata completamente. La misura del nodulo sarà il diametro maggiore.

WP4-2-1. Algoritmo diagnostico per noduli individuati alla TC basale

Noduli solidi o parzialmente solidi

Noduli < 5 mm: TC basso dosaggio (TCbd) a 1 anno

Noduli 5-8 mm: TCbd a 3 mesi + antibiotici (ab): se VDT <400 giorni TC/PET e biopsia; se VDT >400 giorni TCbd a 1 anno.

Noduli >8 mm: TCbd a 1 mese + antibiotici (ab); se nodulo persistente TC/PET: se TC/PET positiva biopsia, se negativa TCbd a 3 mesi.

Noduli non solidi

Noduli < 8 mm: TCbd a 6 mesi

Noduli > 8 mm: TCbd a 3 mesi con antibiotici (ab)

WP4-2-2. Algoritmo diagnostico per noduli individuati alla TC di screening successiva alla basale:

I noduli di nuova comparsa saranno trattati secondo il protocollo WP4-2-1

Noduli solidi o parzialmente solidi in progressione saranno gestiti in base al VDT:

5-8 mm e VDT > 600 giorni TCbd 1 anno

5-8 mm e VDT 400-600 giorni TCbd 6 mesi

5-8 mm e VDT < 400 TCbd 3 mesi

> 8 mm and VDT > 600 giorni TCbd 6 mesi

8 mm and VDT < 600 giorni TCbd 3 mesi

Noduli non solidi in progressione in diametro o densità

Noduli < 8 mm: TCbd a 6 mesi

Noduli > 8 mm: TC/PET + biopsia

WP4-3. Centralizzazione del database e analisi dei risultati

I dati epidemiologici, radiologici e clinico-patologici ottenuti nei vari centri partecipanti verranno raccolti in un unico database centralizzato in IEO, mediante schede raccolte dati uniformate. Il calcolo del rischio di tumore annuale verrà eseguito al momento dell'arruolamento in base ai parametri di età, sesso, fumo ed esposizione all'asbesto secondo il calcolatore di rischio del Cosmos disponibile nel sito web IEO.

Dopo la prima TC basale, il rischio di tumore verrà ricalcolato in base ai dati epidemiologici precedenti associati ai dati radiologici emersi alla prima TC.

Ad ogni singolo individuo senza noduli (non calcifici) sopra i 5 mm verrà comunicato una classe di rischio e verrà assegnato un controllo TC a basso dosaggio a distanza di

1 o 2 anni secondo il rischio individuale. I soggetti con noduli sopra i 5 mm verranno inviati a ulteriori esami come da algoritmo diagnostico sopraindicato.

La valutazione dei risultati attesi sarà paragonata ai risultati osservati in termini di tasso di tumori identificati con screening, numero di tumori intervallari (diagnosticati per sintomi) e il loro stadio, la resecabilità, la sopravvivenza e la mortalità.

Altri parametri valutati saranno numero totale di TC, numero di richiami (TCbd o TC/PET), numero d'interventi per patologia benigna e numero di biopsie TC guidate o mediante broncoscopia eseguite nei due gruppi di rischio. Il confronto storico con la popolazione del protocollo Cosmos permetterà la validazione del modello di rischio e la valutazione della sua applicabilità nella clinica.

#### WP5. Campagna di comunicazione e siti web

Intendiamo istituire un sito web dedicato allo studio Cosmos con i seguenti obiettivi:

- diffondere la conoscenza dei risultati e degli obiettivi dello studio Cosmos ai cittadini e agli addetti all'assistenza sanitaria
- reclutare adesioni per nuovi studi di screening
- contribuire alla campagna anti-fumo
- sensibilizzare la coscienza pubblica alla prevenzione del tumore polmonare

# *Aspetti radiologici dello screening del tumore polmonare*

**Dott. Massimo Bellomi**

*Direttore Divisione di Radiologia IEO – Milano*

La pubblicazione dei risultati dello studio randomizzato, condotto su 53.000 soggetti negli USA, ha dimostrato una riduzione del 20% della mortalità per tumore polmonare (e 6.9% della mortalità globale) nel gruppo dei soggetti che hanno eseguito la TC del polmone per 3 anni, rispetto al gruppo che ha eseguito solo la Radiografia del torace. Tuttavia, per aumentare la diffusione e la compliance ai programmi di diagnosi precoce è necessario identificare e validare protocolli standard di approfondimento diagnostico, così che le decisioni sulle modalità di gestione del nodulo polmonare diagnosticato alla TC siano supportate da evidenze cliniche comprovate.

I risultati a lungo termine dello studio osservazionale condotto all'Istituto Europeo di Oncologia (COSMOS) consentono di analizzare la performance, l'invasività e gli effetti collaterali del protocollo diagnostico: esso prevede che i noduli  $\leq 5$  mm siano controllati con TC a distanza di un anno; i noduli di diametro tra 5.1 e 8 mm con la ripetizione della TC a basso dosaggio dopo 3-6 mesi e i noduli  $>8.1$  mm o quelli in aumento dimensionale siano controllati con CT-PET.

Lo studio ha arruolato 1.100 soggetti nel 2000-2001 e 5.200 soggetti nel 2005.

In quest'ultimo studio (compliance 82% a 5 anni) sono stati diagnosticati 194 carcinomi del polmone, di cui 78% in stadio I-II (nella popolazione non sottoposta a screening solo il 17% dei pazienti ha una diagnosi di tumore in stadio I-II). Il tasso di richiamo è stato del 10.2% alla prima TC e del 4.2%-6.4% ai successivi esami annuali.

La sopravvivenza a 5 anni dei pazienti con tumore polmonare diagnosticato alla TC è stata del 76% (rispetto al 60% del trial LCST, che ha eseguito la TC per soli 3 anni).

La sopravvivenza globale dei soggetti inseriti nello studio COSMOS è del 97% in 5 anni (96% del NSLT). Gli interventi per patologie benigne ("falsi positivi") nello studio COSMOS sono stati 34 in 5 anni (0.13%/anno). Il nostro protocollo ha dimostrato una sensibilità del 87% (168/193) e una specificità del 99.5% (4976/5001).

Le cause di errori diagnostici sono risultate imputabili principalmente a errori di protocollo (noduli  $< 5$ mm risultati essere carcinomi, in 7 casi) e errori di percezione (noduli centrali non rilevati in 6 casi).

Lo studio condotto dal 2000 ha dimostrato l'efficacia della TC annuale, permettendo di diagnosticare il tumore del polmone nella media del 0.8% dei soggetti ancora dopo 10 anni di screening: questi dati confermano l'efficacia dell'uso della TC a basso dosaggio per la diagnosi precoce del tumore polmonare nei soggetti ad alto rischio.

L'efficacia diagnostica del protocollo è dimostrata dal ridotto numero di richiami e di lesioni benigne sottoposte a biopsia chirurgica e dall'elevato tasso di sopravvivenza a lungo termine. Il numero di cancro di intervallo e degli "errori" diagnostici potrebbe essere ridotto da una stratificazione del rischio e dall'implementazione del protocollo con marcatori molecolari sierici.

# *MicroRNA “circolanti” per la diagnosi precoce del tumore polmonare in soggetti ad alto rischio*

**Dott. Fabrizio Bianchi**

*Ricercatore Divisione di Medicina Molecolare IEO – Milano  
Marcatori molecolari per la diagnosi precoce del tumore polmonare*

Il tumore polmonare è una delle principali cause di morte e l'incidenza annuale continua ad aumentare nelle donne e nei Paesi in via di sviluppo<sup>1</sup>.

L'alto tasso di letalità del tumore polmonare è correlato all'intrinseca aggressività biologica che rende la diagnosi tardiva in molti pazienti, ma anche alla mancanza di programmi di diagnosi precoce. La diagnosi precoce è critica per ogni trattamento efficace ed esiste una popolazione *target* ad alto rischio correlata al tabagismo.

Studi osservazionali e randomizzati hanno dimostrato che l'utilizzo della TC a basso dosaggio (TCbd) è in grado di favorire l'anticipazione diagnostica, individuando noduli di pochi millimetri di diametro, con bassa esposizione alle radiazioni ionizzanti, costi limitati, breve durata dell'esame e assenza di mezzo di contrasto. I risultati di un ampio studio randomizzato, the *National Lung Screening Trial*, su 53000 volontari ad alto rischio di oltre 55 anni di età con alta esposizione al fumo, hanno dimostrato una riduzione della mortalità del 20% nei soggetti sottoposti a *screening* mediante TCbd rispetto a quelli sottoposti a radiografia del torace<sup>2</sup>. Studi analoghi non randomizzati hanno dimostrato una riduzione della mortalità tra il 23% e il 64%, in paragone a controlli storici da coorti di studi osservazionali<sup>3,4</sup>.

E' stato riscontrato che la maggior parte dei tumori individuati con *screening* presenta alterazioni cromosomiche importanti, nonostante lo stadio iniziale di malattia<sup>5</sup>.

Inoltre sono stati osservati: i) simile prevalenza di mutazioni di K-ras negli adenocarcinomi polmonari riscontrati con o senza *screening*<sup>4</sup>, ii) simili profili di espressione nei tumori polmonari precoci individuati per *screening* e nei tumori polmonari diagnosticati per la presenza di sintomi clinici<sup>6</sup>. Queste osservazioni contraddicono l'ipotesi, portata avanti da alcuni investigatori<sup>7</sup>, che le tecniche di *screening* portino a una significativa “sovradiagnosi” del tumore polmonare e stabiliscono che i tumori individuati con *screening* sono carcinomi a tutti gli effetti, nonostante la loro identificazione precoce e lo stadio clinico meno avanzato.

In linea di principio, la diagnosi precoce di tumore polmonare, specialmente nelle categorie a rischio, si gioverebbe enormemente della disponibilità di marcatori molecolari diagnostici, soprattutto di marcatori rilevabili nel siero e/o nel plasma dei pazienti. La disponibilità di un *test* ematico per la diagnosi precoce del tumore del polmone permetterebbe programmi *discreening* ampi, con maggiore possibilità di reclutamento di pazienti, minore “medicalizzazione” della procedura diagnostica (e di conseguenza più alta *compliance*) e minori costi. In una prospettiva ideale, un *test* ematico s’integrerebbe perfettamente con le procedure di diagnosi precoce con TCbd. In questa prospettiva, il *test* ematico potrebbe costituire la prima linea di *screening* per selezionare un numero limitato d’individui da essere sottoposti a ulteriore approfondimento diagnostico con TCbd.

Molti studi sono stati pubblicati con l’obiettivo di individuare nel sangue uno o più marcatori tumorali in grado di favorire la diagnosi di tumore polmonare in modo accurato, non invasivo e diffusibile su ampia scala<sup>8</sup>. Allo stato presente, i marcatori più promettenti sono rappresentati dai microRNA<sup>9</sup>.

I microRNA (miRNA) sono piccole molecole di RNA (circa 22 nucleotidi), non codificanti, che funzionano nella regolazione negativa dell’espressione degli mRNA codificanti proteine, inibendone la trascrizione o la traduzione con vari meccanismi<sup>10</sup>. L’espressione dei miRNA è spesso deregolata nei tumori umani, in maniera tessuto e/o tumore-specifica. I miRNA sono anche presenti nel plasma, grazie al loro rilascio da parte delle cellule produttrici. Il rilascio avviene con vari processi di esocitosi; questo fa sì che essi siano presenti in microvescicole circolanti, e siano quindi protetti dalle attività di RNAsi plasmatiche. Questa proprietà li rende stabili e quindi eccellenti marcatori biomolecolari<sup>11</sup>.

Nel nostro istituto, abbiamo condotto uno studio caso-controllo sulla presenza di miRNA circolanti nel siero di una popolazione estrapolata dallo studio Cosmos<sup>13</sup>. Questo ha permesso l’individuazione di una specifica “*miRNA signature*” che predice accuratamente la presenza di tumore polmonare a uno stadio precoce di malattia. Questa *signature*, se confermata in una coorte prospettica indipendente d’individui ad alto rischio, potrebbe rappresentare un *test* non invasivo in grado di selezionare soggetti con tumore polmonare in stadio precoce asintomatico. I vantaggi di tale *test* rispetto alla TCbd sono rappresentati dalla facile disponibilità per la popolazione sul territorio nazionale, più alta diffusione dello *screening*, maggior applicabilità dovuta all’assenza di radiazioni ionizzanti e ai costi ridotti.

Pertanto l’analisi di espressione dei miRNA sierici potrebbe rappresentare un “*test* di prima linea” per individuare i soggetti che necessitano di TCbd per confermare la diagnosi di tumore polmonare.

## *Bibliografia*

1. Jemal, A. et al., Global cancer statistics. *CA: a cancer journal for clinicians* **61** (2), 69 (2011).
2. Aberle, D. R. et al., Reduced lung-cancer mortality with low-dose computed tomographic screening. *The New England journal of medicine* **365** (5), 395 (2011).
3. Diederich, S. et al., Screening for early lung cancer with low-dose spiral computed tomography: results of annual follow-up examinations in asymptomatic smokers. *European radiology* **14** (4), 691 (2004); Henschke, C. I. et al., Early Lung Cancer Action Project: overall design and findings from baseline screening. *Lancet* **354** (9173), 99 (2004).
4. Pelosi, G. et al., Pathologic and molecular features of screening low-dose computed tomography (LDCT)-detected lung cancer: a baseline and 2-year repeat study. *Lung cancer* **62** (2), 202 (2008).
5. Belloni, E. et al., Genomic characterization of asymptomatic CT-detected lung cancers. *Oncogene* **30** (9), 1117 (2011).
6. Bianchi, F. et al., Lung cancers detected by screening with spiral computed tomography have a malignant phenotype when analyzed by cDNA microarray. *Clinical cancer research : an official journal of the American Association for Cancer Research* **10** (18 Pt 1), 6023 (2004).
7. Bach, P. B. et al., Computed tomography screening and lung cancer outcomes. *JAMA : the journal of the American Medical Association* **297** (9), 953 (2007).
8. Van'tWesteinde, S. C. and van Klaveren, R. J., Screening and early detection of lung cancer. *Cancer journal* **17** (1), 3 (2011).
9. Yendamuri, S. and Kratzke, R., MicroRNA biomarkers in lung cancer: MiRacle or quagMiRe? *Translational research : the journal of laboratory and clinical medicine* **157** (4), 209 (2011).
10. Krol, J., Loedige, I., and Filipowicz, W., The widespread regulation of microRNA biogenesis, function and decay. *Nature reviews. Genetics* **11** (9), 597 (2010).
11. Schwarzenbach, H., Hoon, D. S., and Pantel, K., Cell-free nucleic acids as biomarkers in cancer patients. *Nature reviews. Cancer* **11** (6), 426 (2011).
12. Veronesi, G. et al., Lung cancer screening with low-dose computed tomography: a non-invasive diagnostic protocol for baseline lung nodules. *Lung cancer* **61** (3), 340 (2008); Veronesi, G. et al., Difficulties encountered managing nodules detected during a computed tomography lung cancer screening program. *The Journal of thoracic and cardiovascular surgery* **136** (3), 611 (2008).
13. Bianchi, F. et al., A serum circulating miRNA diagnostic test to identify asymptomatic high-risk individuals with early stage lung cancer. *EMBO molecular medicine* **3** (8), 495 (2011).

14. Maisonneuve, P. et al., Lung cancer risk prediction to select smokers for screening CT - A model based on the Italian COSMOS trial. *Cancer Prev Res (Phila)* (2011).
15. Obuchowski N, McClish D. Sample Size Determination for Diagnostic Accuracy Studies Involving Binormal ROC Curve Indices. *Statistics in Medicine* 1997;16:1529-42.
16. Swets J. Measuring the accuracy of diagnostic systems. *Science* 1988;240:1285-93.
17. Hosmer DW, Hosmer T, Le Cessie S, et al. A comparison of goodness-of-fit tests for the logistic regression model. *Stat Med* 1997;16:965-80.
18. Van Houwelingen HC. Validation, calibration, revision and combination of prognostic survival models. *Stat Med* 2000;19:3401-15.



# *Prevenzione e trattamento precoce della BPCO*

**Dott. Stefano Donghi**

*Pneumologo – Divisione di Chirurgia Toracica IEO – Milano*

La BPCO, acronimo di Broncopneumopatia Cronica Ostruttiva, è una condizione caratterizzata da ostruzione al flusso aereo progressiva e mai completamente reversibile che si realizza per rimodellamento delle vie aeree periferiche ed enfisema, associati ad abnorme risposta infiammatoria al fumo di sigaretta o altri inquinanti sia delle vie aeree che del parenchima polmonare.

Nelle BPCO confluiscono la bronchite cronica, l'enfisema e l'asma cronico variamente associate fra loro come graficamente descritto nel noto diagramma di Venn delle malattie ostruttive polmonari.

Il fumo di tabacco rappresenta il fattore di rischio più importante, pur essendo la malattia multifattoriale determinata, oltre che da elementi comportamentali, anche da elementi genetici ed ambientali e ciò spiegherebbe perché la BPCO si manifesti solo nel 40-50% dei fumatori nonostante in tutti loro sia presente infiammazione delle vie aeree.

La malattia, che va sospettata in presenza di fattori di rischio e di sintomi quali tosse cronica ed espettorato, dispnea cronica e progressiva intolleranza allo sforzo, necessita per conferma dell'esame spirometrico che documenti un'ostruzione delle vie aeree non reversibile per presenza di un rapporto VEMS/CVF < 0.7 misurato dopo 30 minuti dalla somministrazione di 400 mcg di salbutamolo per via inalatoria.

La spirometria oltre a permettere la diagnosi di BPCO ne quantifica la gravità in base al valore del VEMS. Distinguiamo infatti 4 stadi: I lieve, II moderato, III grave e IV molto grave, con l'eventuale presenza in quest'ultimo di insufficienza respiratoria o di scompenso del cuore destro. Esiste anche uno "stadio 0" in cui la spirometria è ancora normale ma sono presenti tosse cronica produttiva.

L'impatto economico e sociale della BPCO è enorme se si considerano i dati epidemiologici che vedono la BPCO al 3° posto quale causa di mortalità nel nostro paese, responsabile di circa la metà della morti per patologia respiratoria e al 7° posto quale causa di ricovero ospedaliero. L'OMS stima nel mondo oltre 1 miliardo di fumatori con aumento fino a 1,6 miliardi nel 2025, 210 milioni di soggetti attualmente

affetti da BPCO nel mondo e che nel 2005 vi siano state 3 milioni di morti per BPCO, più di quelle dovute a carcinoma mammario e diabete considerate insieme.

La malattia, pur non guaribile, è prevenibile e la prevenzione riguarda essenzialmente la rimozione del rischio esogeno principale, cioè il fumo di tabacco.

La prevenzione primaria è finalizzata ad evitare che la patologia insorga, ma è comunque dimostrato che anche la sospensione del fumo intervenuta in soggetti clinicamente sani con danno biologico o con malattia conclamata, cioè la prevenzione secondaria e terziaria, è in grado di modificare in senso favorevole la storia naturale della malattia stessa.

Il diagramma di Fletcher e Peto già nel 1977 mostrava il rapporto esistente tra esposizione al fumo e aspettativa di vita in soggetti fumatori, poco o molto suscettibili, sottoposti a controlli periodici di funzionalità respiratoria ed evidenziava che la sospensione del fumo era vantaggiosa nei fumatori sensibili ad ogni età con guadagno in anni di vita.

La prevenzione non riguarda solo il fumo attivo, ma anche quello passivo che in USA è considerato la 3° causa di morte prevenibile dopo il fumo attivo e l'alcool.

Importanti ai fini preventivi sono pure il controllo dell'inquinamento atmosferico e dell'esposizione professionale.

Le esacerbazioni acute della BPCO sono una delle principali cause di morbilità e mortalità nel mondo: la vaccinazione antinfluenzale e antipneumococcica sono attualmente raccomandate per tutti i BPCO, anche per il loro effetto additivo reciproco. Il vaccino antiinfluenzale può ridurre i ricoveri e la mortalità della BPCO, ma l'evidenza non è conclusiva.

Quello antipneumococcico riduce l'incidenza della polmonite pneumococcica ma i dati disponibili non permettono di concludere che il suo utilizzo riduca significativamente morbilità e mortalità. Per quanto concerne il trattamento della BPCO stabile, le linee guida GOLD hanno indicato un progressivo incremento della terapia in relazione alla gravità di malattia.

Fino a qualche anno fa si riteneva che il solo provvedimento in grado di ridurre il declino del VEMS, la cui perdita progressivamente conduce verso i gradi più avanzati di disabilità respiratoria, fosse solo la cessazione del fumo di tabacco.

Più di recente ampi trials multicentrici in doppio cieco hanno evidenziato un guadagno funzionale in termini di VEMS con l'utilizzo della terapia farmacologica in particolare con le più attuali molecole.

Studi recenti hanno suggerito che il declino annuale del VEMS è maggiore nella fase GOLD II (moderata) rispetto alle fasi successive di malattia.

Pertanto se il declino funzionale si verifica prevalentemente all'inizio del decorso di malattia, è logico che l'intervento volto a ridurre la progressione venga messo in atto soprattutto nelle sue prime fasi, evidenziando quindi l'importanza di una diagnosi precoce.

Con lo studio TORCH si è infatti dimostrato per la prima volta (2007) che la farmacoterapia (salmeterolo/fluticasone) è in grado di modificare favorevolmente la velocità di declino della funzione polmonare e il vantaggio è più evidente per lo stadio II. Dall'analisi a posteriori dello studio UPLIFT, il tiotropio ha mostrato di rallentare il declino del VEMS rispetto al placebo nei pazienti BPCO in stadio II che rappresentavano quasi la metà dei pazienti del database iniziale.

Quattro studi pubblicati su Lancet del 2009 hanno evidenziato come il roflumilast, il nuovo inibitore delle fosfodiesterasi 4 (PDE4), migliori la funzione polmonare nei pazienti con BPCO II e III che sono già in trattamento con broncodilatatori di lunga durata. Questo dato così promettente potrebbe indicare che il roflumilast diventi presto un importante trattamento concomitante per questi pazienti.

Lo studio POET-COPD pubblicato nel 2011 confrontava tiotropio verso salmeterolo nella riduzione del rischio di riacutizzazione in un'ampia casistica di pazienti in stadio II e III: l'anticolinergico otteneva una riduzione del rischio di riacutizzazione statisticamente significativa rispetto al  $\beta_2$ -stimolante. Pertanto, oltre alla cessazione del tabagismo che come si è detto comporta un vantaggio sul declino funzionale respiratorio in tutti gli stadi di malattia e che va quindi perseguita sistemicamente, possiamo disporre ora di un trattamento precoce rivolto essenzialmente ai pazienti BPCO nelle fasi più precoci al fine di ridurre la progressione di malattia.

# *La patologia vascolare: nuove prospettive nella prevenzione e trattamento*

**Dott.ssa Rita Spirito**

*Direttore Divisione di Chirurgia Vascolare ed Endovascolare  
Istituto Cardiologico Monzino Milano*

Secondo l'American Heart Association le patologie fumo correlate causano annualmente più di 440.000 decessi negli Stati Uniti, di questi, più di 135.000 sono correlati a patologie cardiovascolari.

Si prevede che nel 2030, le patologie cardiovascolari, particolarmente la patologia coronarica e lo stroke, causeranno il decesso di circa 25 milioni di persone e saranno ancora la prima causa di morte.

Il fumo incrementa il rischio di :

- Infarto del miocardio di 2-5-volte
- Stroke di tre volte
- PAD di 4 volte

Le patologie cardiovascolari fumo correlate (anche per frequenza) sono: la patologia coronarica, cerebrovascolare, arteriosa dei vasi periferici, aneurismatica a carico dell'aorta toracica, addominale e dei suoi rami, ovvero la malattia Aterosclerotica.

L'aterosclerosi è una forma di arteriosclerosi caratterizzata da infiammazione cronica delle arterie di grande e medio calibro che si instaura a causa dei fattori di rischio cardiovascolare: fumo, ipercolesterolemia, diabete mellito, ipertensione, obesità, iperomocisteinemia; si sospetta che possano esservi anche altre cause, in particolare di natura infettiva e immunologica.

Anatomicamente, la lesione caratteristica dell'aterosclerosi è l'ateroma o placca aterosclerotica, ossia un ispessimento dell'intima delle arterie, dovuto principalmente all'accumulo di materiale lipidico ed a proliferazione del tessuto connettivo, che forma una capsula fibrosa al di sopra del nucleo lipidico.

Quali sono i costituenti del fumo di sigaretta e la loro azione nello sviluppo dell'aterosclerosi?: 1) Catrame, nicotina e monossido di carbonio ,le Autorità Sanitarie Pubbliche hanno classificato circa altri 70 costituenti come possibili cause del tumore del polmone e delle malattie cardiovascolari.

2) Il monossido di Carbonio si sostituisce all'ossigeno trasportato dai globuli rossi ed inoltre aumenta la quantità di LDL e di Fibrinogeno.

3) la nicotina si lega ad alcuni recettori di superficie dei vasi ed accelera l'aterosclerosi. Tali recettori sono chiamati acetylcholine receptors (nAChRs) e sono localizzati su quasi tutte le cellule a livello dei vasi sanguigni. Alcuni studi hanno dimostrato che nAChRs hanno un ruolo vitale nel processo aterosclerotico: migrazione, proliferazione e chemiotassi delle cellule muscolari lisce vascolari, neovascolarizzazione della placca, adesione monocitaria ed incorporamento delle LDL da parte dei macrofagi. Pertanto una interruzione della funzione del nAChR potrebbe ridurre la crescita della placca e l'angiogenesi.

4) E' stata valutata in vitro l'espressione dell'osteopontina, una proteina di matrice non collagenica, nelle cellule endoteliali umane esposte al fumo di sigaretta. In vitro il fumo causa un incremento dell'espressione di tale proteina sulle cellule endoteliali umane e potrebbe contribuire ai processi infiammatori nei fumatori e all'aterosclerosi.

L'aterosclerosi si può manifestare a livello vasale con una patologia "Restrittiva" o "Dilatativa"

La prima interessa principalmente le arterie di medio e piccolo calibro, ad esempio le carotidi e le arterie degli arti inferiori, la forma dilatativa da' origine principalmente alle forme aneurismatiche che si localizzano a livello dell'aorta e dei suoi rami.

Con l'evoluzione della tecnologia specialmente nel campo radiologico, oggi noi possiamo avere diagnosi sempre più precise sul tipo di patologia, localizzazione, estensione, caratteristica della parete e del trombo, spesso presente a livello parietale; inoltre, indirettamente, ha permesso un'importante evoluzione della chirurgia vascolare open ed endovascolare. Ciò vuol dire che per ogni patologia, localizzazione, rapporto con le altre strutture specialmente vascolari, siamo in grado di poter scegliere, a seconda del caso, tra chirurgia open, chirurgia endovascolare e ibrida, ritengo quest'ultima tecnica quella che, oggi e nel futuro, ci permetterà di trattare patologie sempre più complesse con bassa mortalità e morbilità.

Casi clinici:

Trattamento di stenosi carotidea con chirurgia open e con chirurgia endovascolare

Trattamento dell'arco dell'aorta con chirurgia open e con chirurgia ibrida

Trattamento dell'aorta toracica discendente e dell'aorta addominale con chirurgia open e chirurgia endovascolare

Trattamento delle stenosi delle arterie degli arti inferiori con trattamento endovascolare.

# *APPUNTI*

# *APPUNTI*