

Conferenza a due voci “La complessa radiodiagnostica dei tumori rari del polmone e le sue implicazioni in ambito clinico” **13 ottobre 2020**

Franco Salvati, Giovacchino Pedicelli

Aspetti epidemiologici e implicazioni medico-legali

F. Salvati, M.L. Ripoli

I tumori rari maligni del polmone rappresentano per gli Pneumologi una grande sfida: sono infatti caratterizzati da una notevole invasività e quindi da una prognosi ancor più infausta in confronto con quanto si osserva per le altre neoplasie del polmone. È da sottolineare, inoltre, un aspetto del tutto particolare dei tumori rari: hanno suggerito o addirittura rappresentato modelli da utilizzare nell'ambito della ricerca e in particolare per quanto concerne quella pneumoncologica.

Purtroppo ancora oggi i tumori rari polmonari, tranne sporadiche eccezioni, non sono adeguatamente considerati, sia a livello clinico che a livello della industria, sia quella farmaceutica che quelle biotecnologiche e ancor più in ambito di politica sanitaria.

Non sorprenderà quindi quanto, in occasione di un Congresso Internazionale del dicembre 2018, Paolo Bruzzi¹, Direttore dell'Epidemiologia Clinica dell'IRCCS del San Martino di Genova, autorevole esperto a livello internazionale nell'ambito dei tumori polmonari, ha espresso: (cito testualmente) “Vari sono i motivi (psicologici, statistici, organizzativi ed economici) che sono serviti a giustificare la disastrosa ‘sciatteria’ che ha caratterizzato sinora la ricerca clinica sui tumori rari e sui sottogruppi rari delle neoplasie classiche: ne è conseguita, pur considerando la estrema difficoltà di progettare studi randomizzati di adeguate

dimensioni, una completa anarchia metodologica”.

In termini epidemiologici infatti la dimensione casistica di questi tumori risulta estremamente ridotta. Dalla ricerca personalmente eseguita (su Pub Med principalmente) sono emersi i seguenti dati: nell'arco di tempo di 49 anni in letteratura sono state riportate 44 neoplasie rare maligne primitive del polmone 24 delle quali sono state riportate da AA orientali e 20 da AA occidentali (5 italiani) ma non erano citati né il caso di blastoma riportato nel 2007 da Cutrera et al, né il caso osservato al Forlanini da Storniello et al. nel 1969, di liposarcoma, all'epoca il settimo dei casi in letteratura.

Per dare un'idea di questa assai ristretta dimensione statistica a solo titolo esemplificativo cito soltanto alcuni dati: carcinomi a cellule granulose 0,4-4% di tutti i tumori primitivi del polmone, carcinomi di tipo ghiandolare salivare 0,1-0,2%, carcinoma sarcomatoide 0,3-3% (di tutti i NSCLC), melanoma primitivo polmonare 0-0,1%, meningioma: 8 casi in 50 anni. Nel *Medical Chinese Journal*, AA cinesi² descrivono di recente un caso di coriocarcinoma primitivo polmonare di loro osservazione, in un uomo di 71 anni: 30° caso riportato nelle ultime sette decadi. Quanto all'adenocarcinoma epatoide, dalle recenti review di Haninger et al³, di Grossman et al⁴, di Shi et al⁵ e di Yang et al⁶ ne

risultano mediamente 30 casi negli ultimi 35 anni.

Per quanto concerne le implicazioni cliniche, la prima è legata alla fase diagnostica e quindi in ultima analisi agli Anatomico-Patologi, ai quali va riconosciuta la centralità in questa fase: questi lamentano il fatto che i clinici forniscano loro, il più delle volte, soltanto informazioni del tutto generiche sul caso in esame, sottolineando questo limite con l'espressione "scarsa informatività clinica".

Si deve peraltro considerare che la rarità delle neoplasie polmonari maligne è tale che anche secondo gli Epidemiologi necessiterebbe di un più ampio "intuito clinico" a riguardo anche perché, potendosi richiamare all'ormai eccezionale pratica del riscontro diagnostico "post-mortem", sottolineano che, i dati disponibili in proposito certificano che il riscontro fornisce evidenze del tutto inattese in ben oltre il 30% dei casi sottoposti al tavolo anatomico: e dobbiamo forse ammettere allora con gli Epidemiologi che comunque la cultura dei tumori maligni rari rimane ancora non sufficientemente adeguata.

Ho fatto all'inizio un particolare riferimento ai tumori polmonari rari in età pediatrica e a riguardo ho preso atto con soddisfazione che, in una recentissima pubblicazione Renato Cutrera⁷, Direttore Broncopneumologo dell'IRCCS Bambino Gesù, ha sostenuto che tra le "criticità" della Pneumologia pediatrica debbono essere considerate le problematiche relative alle "malattie respiratorie rare" tra cui quella neoplastica, richiamandosi verisimilmente alla sovraccitata sua personale esperienza: Cutrera ha poi criticato il fatto che assai spesso questa tematica non è inclusa tra le offerte formative agli studenti di Medicina, tanto più che, a prescindere dal fattore età, risulta ormai ineludibile l'esigenza di uno specifico approfondimento multidisciplinare, che va

affrontato con convinto criterio interdisciplinare.

Per trattare della prevenzione di questi tumori rari polmonari e del relativo ruolo dell'Oncogenetica, della Citogenetica, della Proteomica e delle altre numerose problematiche, peraltro in continua evoluzione⁸, è da auspicare che ci sia altra specifica occasione in questa prestigiosa sede accademica.

Per la mia parte di questa Conferenza a due voci mi sono proposto anche di affrontare in particolare la principale implicazione pratica che essa comporta quale è considerata ormai la implicazione relativa alla Medicina Difensiva. Sempre più frequenti in merito sono le vertenze processuali, che arrivano sino alla Corte di Cassazione. Dalle relative, numerose, sentenze è emerso che il fatto che una neoplasia rara è molto più difficile da diagnosticare rispetto alle altre neoplasie (quale che sia l'organo colpito) non costituisce motivo per giustificare l'errore dei medici coinvolti nell'errore stesso, inteso come ritardo diagnostico e quindi escludere la loro colpa, sia essa frutto di imperizia o di imprudenza o di negligenza, con relative, sempre più abituali conseguenze di ordine medico-legale. Il più recente caso che ho rilevato in letteratura⁹ (lo cito soprattutto avendo sottolineato precedentemente la maggiore incidenza in età pediatrica) riguarda invece un adulto assai anziano, età 91 anni, che presentava anamnesticamente emoftoe e tosse (persistente da ben oltre un mese!) e senza alcun riferimento nella sua storia ad eventuali esposizioni occupazionali: la vertenza medico-legale era insorta in quanto la neoplasia polmonare era stata diagnosticata come "mesotelioma", mentre al riscontro istopatologico post-mortem era risultato che si trattava di una delle rare forme di NSCLC adenocarcinoma broncogeno primitivo pseudo-mesoteliosomatoso. Ovviamente veniva chiamata in causa la patologia da lavoro: asbesto sì, asbesto no?

Gli aspetti medico-legali non si limitano comunque alla colpa medica ma si estendono oltre che all'ambito del lavoro, anche all'ambito sociosanitario, per quanto concerne, ad esempio, i rimborsi per spese sostenute per trasferimenti all'estero in strutture specificamente dedicate a questo tipo di patologia rara.

Si affermava⁴ appena qualche anno addietro come il principale problema "pratico" che anche i tumori rari del polmone comportano fosse rappresentato non soltanto dalla difficoltà di giungere alla diagnosi ma anche dalla difficoltà di reperire specialisti e Centri specificamente dedicati ai tumori rari: veniva chiamata in causa la ancora scarsa informazione in proposito e si attribuiva la difficile gestione della malattia alla bassa incidenza di queste neoplasie rare (ricordo i dati epidemiologici che ho citato all'inizio, relativi ad alcuni tumori polmonari rari) con il conseguente purtroppo scarso interesse non solo dell'Industria farmaceutica a sostenere studi e ricerche in questo settore, ma anche al fatto che il Ministero della Salute non si dedicasse con il necessario effettivo impegno ad investire allo scopo sufficienti risorse, verisimilmente per il fatto, peraltro non dichiarato, che questa patologia riguardava soltanto una piccola quota di persone, implicitamente non considerandole nella loro specificità di portatori di malattia rara a prognosi marcatamente infausta.

Ma attualmente, a distanza di oltre un decennio, sono stati realizzati progressi concreti?

Per una oggettiva risposta a questo interrogativo voglio richiamarmi a una fonte autorevole internazionale¹⁰, quella del Dipartimento "Diagnostic Imaging" del Royal London Hospital: "è pur vero che quasi sempre la diagnosi dei tumori primitivi maligni rari del polmone viene formulata retrospettivamente, ma è altrettanto vero che i Clinici dovrebbero sempre e maggiormente tenersi all'erta in presenza di sintomi respiratori vari (in particolare in presenza di

tosse persistente da oltre un mese, talora addirittura da 4 anni), sintomi presi finalmente in considerazione soltanto allorché accentuatasi nell'ultimo mese; essi dovrebbero sì sollecitare i colleghi radiologi a interpretare con ancor più minuziosa attenzione il contesto delle immagini da loro acquisite, ma soprattutto a discutere con spirito interdisciplinare gli aspetti peculiari del singolo caso insieme agli specialisti di organo". In tema di progressi concreti e dell'interrogativo sopra espresso è peraltro doveroso sottolineare che già nel 2002 l'altrettanto autorevole Epidemiologo La Vecchia¹¹ aveva prospettato come inderogabile l'identica esigenza, rimasta comunque sostanzialmente inevasa. È mia modesta opinione pertanto che sia del tutto condivisibile la sollecitazione da parte degli Epidemiologi clinici particolarmente dedicati a questa rara patologia polmonare: acquisire una maggiore cultura in proposito e stimolare quanto più possibile quello che loro definiscono, forse un po' provocatoriamente, il nostro intuito clinico.

Concludo con quanto affermato in proposito da Guido Rindi¹², Anatomo-patologo dell'Università di Parma. "La diagnosi finale costituirà comunque la risultante di un processo intellettuale unico. È ragionevole pensare che solo con un lavoro cooperativo marcatamente interdisciplinare di gruppi (nel nostro caso Radiologi, Pneumologi, Anatomo-Patologi, ecc.) orientati a un comune obiettivo conoscitivo si potranno dare risposte cliniche ai pazienti portatori di tumori rari", come il rarissimo caso da Rindi stesso osservato: carcinoma a cellule aciniche del polmone, una delle rarissime varianti del NSCLC adenocarcinoma, peraltro, puntualizza Rindi, nel 1972 descritta per la prima volta da Fercher e della quale sono riportati in letteratura solo 9 casi.

Infine, richiamandosi alla già citata rarità del meningioma primitivo polmonare, è di notevole interesse il caso del tutto particolare osservato recentemente dagli Pneumologi

degli Ospedali Riuniti di Ancona¹³: uomo di 84 anni affetto da Fibrosi Polmonare Idiopatica (IPF) da molti anni e da loro regolarmente monitorato. Al follow-up del 2019 viene evidenziato e documentato meningioma primitivo polmonare, evento che costituisce rarità nella rarità in pazienti con IPF. Questa osservazione ha dato lo spunto a ipotesi patogenetiche che hanno chiamato in causa,

in quanto comuni alle due diverse patologie dello stesso Apparato, pathways molecolari varie, tra cui alterazioni genetiche ed epigenetiche, ritardata apoptosi, riduzione delle comunicazioni intercellulari, attivazioni anomale delle vie di trasduzione intracellulari del segnale, oltre a amplificazioni e translocazioni.

ELENCO DEI 44 TIPI DI TUMORI RARI MALIGNI

Adenocarcinoma epatoide primitivo	Adenocarcinoma fetale del polmone
Adenocarcinoma fetale "well differentiated"	Adenocarcinoma polmonare a cellule chiare
Adenocarcinoma pseudomesoteliosomatoso	Adenocarcinoma pseudomesoteliosomatoso rabdoide
Amartoma leiomiomatoso polmonare	Angiosarcoma primitivo polmonare
Blastoma polmonare maligno in children	Carcinoma adeno-cistico primitivo polmonare
Carcinoma epitelial-mioepiteliale polmonare	Carcinoma muco-epidermoidale del polmone
Carcinoma polmonare "giant cell"	Carcinoma polmonare primitivo "signet-ring cell"
Carcinoma polmonare sarcomatoide	Carcinoma polmonare "spindle cells"
Carcinoma squamoso acantolitico	Chemodectoma polmonare in child
Chorocarcinoma polmonare	Emoangioendotelioma epitelioide polmonare
Emoangiopericitoma primitivo polmonare	Ependimoma primitivo polmonare maligno
Fibroistiocitoma maligno	Granular cell tumor, fenotipo maligno
Istiocitoma primitivo polmonare "giant-cell"	Istiocitoma polmonare primitivo fibro-angiomatoide
Leiomiomasarcoma polmonare primitivo	Malignant glomus tumor polmonare
Malignant tritons tumor of the lung	MALT linfoma polmonare primitivo
Melanoma maligno primitivo polmonare	Meningioma atipico polmonare
NUT midline carcinoma primitivo del polmone	Paraganglioma pneumomediastinico polmonare
Plasmocitoma polmonare primitivo	Pulmonary blastoma
Pulmonary granular cell tumor	Rabdomiosarcoma embrionale polmonare
Sarcoma sinoviale primitivo del polmone	Schwannoma polmonare
Schwannoma polmonare primitivo melanotico	Tumore neuroectodermico primitivo del polmone
Tumore polmonare muconodularpapillare ciliato	Tumore primitivo "salivary gland-type"

BIBLIOGRAFIA

1. Bruzzi P. La sovranità dell'incertezza. www.forward.recenti progressi.it
2. Ma Y, Wang C, Sun PL, et al. A case of male primary pulmonary choriocarcinoma. *Chin Med J* 2018; 131: 3001-3.
3. Haninger DM, Kloecker GH, Bousamra M, Nowacki MR, Slone SP. Hepatoid adenocarcinoma of the lung: report of five cases and review of the literature. *Mod Pathol* 2014; 27: 535-42.
4. Grossman K, Beasley MB, Braman SS. Hepatoid adenocarcinoma of the lung: review of a rare form of lung cancer. *Respir Med* 2016; 119: 175-9.
5. Shi YF, Lu JG, Yang QM, et al. Primary hepatoid adenocarcinoma of the lung in Yungui Plateau, China: a case report. *World J Clin Cases* 2019; 7: 1711-6.
6. Yang K, Jiang H, Li QL. Primary pulmonary hepatoid adenocarcinoma: a case report and review of the literature. *Medicine* 2019; 98: 14/e5043.
7. Di Cicco ME, Cutrera R. Il Libro Bianco della FIARPED: le criticità della Pneumologia Pediatrica. *Pneumorama* 2019; 95: 34-7.
8. Scopsi L, Frontini L, Clemente C. Tumori rari. Roma: Il Pensiero Scientifico Editore, 2002.
9. Kennedy JM. The forensic significance of pseudomesotheliomatous adenocarcinoma of the lung. *Forensic Sci Med Pathol* 2019; 15: 458-62.
10. Bhatia K, Ellis S. Unusual lung tumours: an illustrated review of CT features suggestive of this diagnosis. *Cancer Imaging* 2006; 6: 72-82.
11. La Vecchia C. I tumori rari: alcuni concetti epidemiologici. In Scopsi L, Frontini L, Clemente C. Tumori rari. Roma: Il Pensiero Scientifico Editore, 2002.
12. Rindi G. L'anatomia patologica e i tumori rari. In Scopsi L, Frontini L, Clemente C. Tumori rari. Roma: Il Pensiero Scientifico Editore, 2002.
13. Cirilli L, Bonifazi M. Meningioma anaplastico primitivo del polmone in corso di IPF: case report. Simposio "Advanced IPF Research", AIR Roche Meeting Italia 2019.

Prof. Franco Salvati, Primario Emerito
Pneumologia, A.O. San Camillo-Forlanini,
Roma

Dott.ssa Maria Letizia Ripoli, Avvocato, Roma

Per la corrispondenza:

francosalvati.1930@libero.it;
m.letiziaripoli@gmail.com