

Andrea

Lopes Pegna

I convincenti risultati del più ampio studio svolto negli USA hanno determinato un netto cambiamento a favore dello screening con Tac a basso dosaggio (LDCT), che è stato così considerato un mezzo efficace di riduzione della mortalità per cancro del polmone anche da parte del mondo scientifico che in precedenza era scettico riguardo a questa metodica. Così nel giro di appena due anni lo screening con LDCT è diventato parte delle raccomandazioni delle principali linee guida delle organizzazioni scientifiche nord americane. Ma ci sono ancora diverse sfide da superare per poter iniziare lo screening.

Il cancro del polmone rappresenta la prima causa di morte per malattia oncologica; la sopravvivenza a 5 anni per questa neoplasia, pari al 15,8%, è infatti scarsamente migliorata negli anni non ostante il continuo miglioramento della terapia[1].

Caratteristica di questo tumore è quella di rimanere asintomatico per molto tempo e quando viene fatta la diagnosi per la comparsa dei sintomi, si trova spesso in stadio avanzato. Per migliorare la prognosi, come per altre neoplasie, anche per il cancro del polmone si è pensato quindi allo screening della malattia in stadio precoce.

Storia dello screening

L'utilizzo dell'Rx torace per lo screening di soggetti a rischio non è risultato efficace nel ridurre la mortalità del cancro del polmone[2,3]. Sono così iniziati negli anni '90 i trial con la Tc a basso dosaggio (LDCT) e, negli anni 2000, sono stati condotti trial randomizzati-controllati (RCT). La LDCT è risultata essere più di 3 volte sensibile rispetto all'Rx del torace nell'identificare una neoplasia polmonare al primo stadio[4]. Negli USA è stato

condotto l'RCT di maggiore dimensione (studio NLST con arruolamento di più di 50.000 soggetti[5]); in Europa il maggiore studio è stato condotto nei Paesi Bassi (studio NELSON con 15.822 soggetti[6]); tra gli altri studi europei, che nel totale annoverano l'arruolamento di 21.994 soggetti, oltre a quello danese (DLCST[7]), quello tedesco (LUSI[8]) e quello britannico (UKLS[9]), sono stati condotti tre studi in Italia (due in Lombardia[10], DANTE e MILD, e uno in Toscana ITALUNG[11]); nella **Tabella 1** sono riportate le caratteristiche dei singoli studi[12].

Tabella 1 – Caratteristiche dei RCT per lo screening del tumore polmonare con LDCT

RCT (Paese – Anni di reclutamento)	Dimensione del campione	Reclutamento	Follow-up (anni)	Confronto (misura del nodulo)	Storia di fumo	Sospensione e del fumo	Età (anni)	Intervallo di screening
NLST (USA 2002-2004)	53.454	Volontari	6.4*	LDCT vs RX (D)	≥30 pack-years	< 15 anni	55-74	Tre screening annuali
NELSON (Olanda/Belgio 2003-2006)	15.822	Registro di popolazione	7.4*	TC vs usual care (V)	≥15 sig/di x ≥ 25 a. ≥10 sig/di x ≥ 30 a.	≤ 10 anni	50-75	Quattro screening con diversi intervalli: 1a, 2a e 2.5a
DLCST (Danimarca 2004-2006)	4.104	Volontari	9-8*	TC vs usual care (V)	≥20 pack-years	≤ 10 anni	50-70	5 screening annuali
MILD (Italia 2000 e 2005 -2011)	1.035 (pilota) 4.099 (studio principale)	Volontari	4.4*	TC vs usual care (V)	≥20 pack-years	≤ 10 anni	≥ 49	5 screening annuali vs 3 biannuali
UKLS (UK, 2011-2014)	4.055	Registro di popolazione	—	TC vs usual care (V)	Rischio predetto ≥ 5% di diagnosi di K polm. entro i 5 anni e rischio di 5 anni di K polm.	≤ 10 anni	50-75	1 solo screening
LUSI (Germania 2007-2011)	4.052	Popolazione	3-6.5	TC vs usual care (D)	≥15 sig/di x ≥ 25 a. ≥10 sig/di x ≥ 30 a.	≤ 10 anni	50-69	4 screening annuali
ITALUNG (Italia 2003-2006)	3.206	MMG	6	TC vs usual care (D)	≥20 pack-years	≤ 10 anni	55-69	4 screening annuali
DANTE (Italia 2001-2006)	2.450	Volontari	8.4	TC vs visita clinica (D)	≥20 pack-years	≤ 10 anni	60-74	4 screening annuali

D – misurazione del diametro LDCT – TC torace a basso dosaggio
V – misurazione dei diametri RX – Rx torace

Screening ed efficacia per la riduzione di mortalità per cancro del polmone

Lo studio NLST, che ha randomizzato i soggetti a ricevere la LDCT o l’RX, ha riportato i risultati riguardanti la sua efficacia un anno in anticipo rispetto al follow-up pianificato, a causa della significativa riduzione di mortalità per cancro del polmone nel braccio con LDCT, pari al 20%, rispetto a quello con Rx torace.

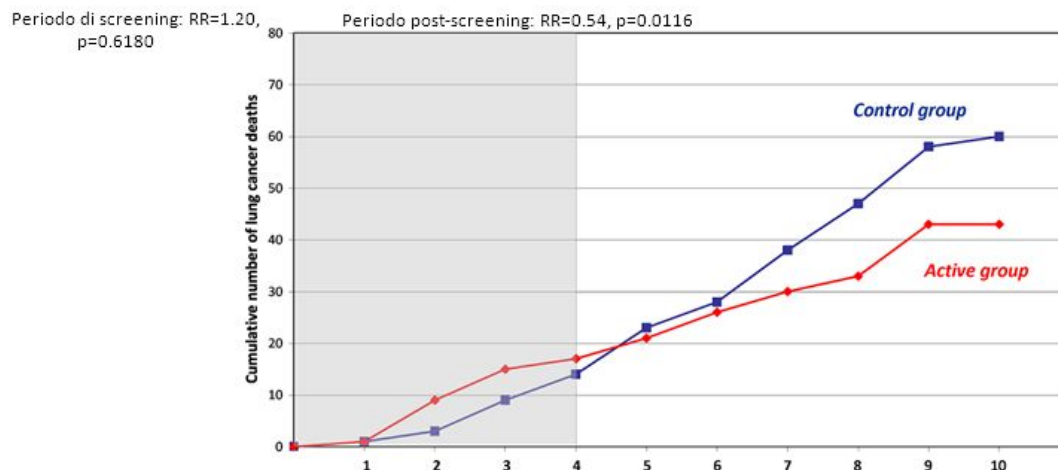
Alcuni trial randomizzati europei hanno egualmente evidenziato la riduzione di mortalità per cancro del polmone nei soggetti sottoposti a screening con LDCT senza però raggiungere una significatività statistica per l’esiguità del campione studiato. Per questo è stato deciso di attendere i risultati del trial NELSON che ha arruolato in Europa il maggior numero di soggetti. Tra gli studi europei (**Tabella 2**), lo studio DANTE ha evidenziato una riduzione di rischio di morte per cancro del polmone pari a 0,83 (0,61-1,12), solo però quando è stata eseguita l’analisi del pool di dati con l’altro studio milanese (MILD). Lo studio ITALUNG eseguito in Toscana (FI-PI-PT), evidenzia una riduzione di rischio pari allo 0,70 (0,47-1,03), valore questo maggiore rispetto a quanto riportato dallo studio americano NLST (RR 0,80

[0,73-0,93]), ma con significatività statistica al limite (p-value = 0,0688) a causa delle dimensioni del campione troppo piccolo. Lo studio ITALUNG, al decimo anno di follow-up dalla randomizzazione, mostra ancora un aumento del numero cumulativo di decessi per cancro del polmone tra i controlli rispetto al braccio attivo (**Figura 1**). L'unico studio che non ha evidenziato la riduzione del rischio è quello danese (DLCST), che però non ha eseguito una randomizzazione bilanciata.

Tabella 2 – Rischio di mortalità per cancro del polmone e globale degli studi europei

	NLST	DLCST	MILD	DANTE	ITALUNG	NELSON	UKLS	LUSI
N° arruolati	53.454	4.104	4.099	2.450	3.206	15.822	4.055	4.052
Durata media del follow-up	6.2 a.	9.5 a.	7.7 a.	8.6 a.	9.3 a.	10 a.	-	6.5 a.
RR LC mortality	0.80 (0.73-0.93)	1.03 (0.66 - 1.61)	0.82 (0.48 - 1.39)	1.00 (0.69-1.44)	0.70 (0.47-1.03)	-	-	-
			Pool MILD + DANTE 0.83 (0.61-1.12)					

Figura 1 – Numero cumulativo di decessi per cancro del polmone per anno dalla randomizzazione (ITALUNG)



Valutazione dei risultati dello screening

I convincenti risultati dell'NLST hanno determinato un netto cambiamento a favore dello screening con LDCT, che è stato così considerato un mezzo efficace di riduzione della mortalità per cancro del polmone anche da parte del mondo scientifico che in precedenza era scettico riguardo a questa metodica. Così nel giro di appena due anni lo screening con LDCT è diventato parte delle raccomandazioni delle principali linee guida delle organizzazioni scientifiche nord americane (**Tabella 3**).

Tabella 3 – Criteri di eleggibilità per la diagnosi precoce di cancro del polmone con LDCT in accordo alle linee guida emesse negli anni 2013-2015 da varie organizzazioni (da [Kauczor et al](#), modificata)¹³

Società scientifica	Data	Età	Storia di fumo pk/y	Cessazione del fumo - anni	Categoria - Livello
NCCN	Gen 2015	55-74 ≥50	≥30 ≥20 (+ rischio aggiuntivo)	<15	1 2A
ALA	Apr 2012	55-74	≥30	<15	ND
Gruppo collaborativo ACCP/ASCO/NCCN	Mag 2012	55-74	≥30		2B
AATS	Giu 2012	55-79 50-79 Tutti	≥30 ≥20 e in più rischio di sviluppare k polmonare in 5 anni Tutti e remissione ≥4 anni da precedente k polmone	ogni fumatore attivo o ex fumatore	1
ACS	Gen 2013	55-74	≥30	<15	ND
ACCP	Mag 2013	55-74	≥30	<15	2B
USPSTF	Lug 2013	55-74	≥30	<15	B

NCCN (National Comprehensive Cancer Network), ALA (American Lung Association), ACCP (American College of Chest Physicians),
 ASCO (American Society of Clinical Oncology), AATS (American Association for Thoracic Surgery), ACS (American Cancer Society),
 USPSTF (US Preventive Services Task Force), ND non [disponibile](#)

Fonte: [\[13\]](#)

Posizione dei Paesi dell'EU

Un gruppo multidisciplinare di esperti di 8 Paesi della Comunità Europea (Austria, Danimarca, Germania, Italia, Paesi Bassi, Polonia, Regno Unito e Spagna) ha stabilito che, sulla base dei risultati esistenti, esistono già sufficienti evidenze, nell'attesa dei risultati del NELSON, per sviluppare e per consigliare a livello europeo, entro il 2019/2020, **le raccomandazioni dello screening del tumore polmonare.**

Questa decisione è stata presa sulla base delle seguenti considerazioni:

1. La significativa riduzione di mortalità riportata dal NLST in associazione ai risultati,

comunque favorevoli, dei trial europei

2. Gli studi randomizzati hanno evidenziato neoplasie polmonari che nel 70% circa dei casi si sono presentate in stadio precoce
3. La maggioranza delle neoplasie diagnosticate erano adatte alla terapia chirurgica e il tasso di sopravvivenza a 10 anni delle neoplasie identificate con lo screening è superiore alla sopravvivenza a 5 anni delle neoplasie identificate clinicamente

Il gruppo di esperti ha concordato il programma riguardante lo screening in un documento (EU Position Statement)[[14](#)].

Lo screening del tumore polmonare rientra tra gli impegni dell'organismo europeo Comprehensive Cancer Control (CANCON) che ha l'obiettivo di ridurre del 15% l'incidenza dei tumori entro il 2020. Per il CANCON si ha evidenza che le risorse spese per lo screening del tumore polmonare con LDCT potrebbero avere impatto maggiore dell'allocazione delle stesse risorse in altre aree, sulla base di questi punti:

1. Le politiche di sospensione del fumo fanno parte dello screening ed è dimostrato che la sospensione è maggiore per i soggetti sottoposti allo screening; la sospensione del fumo raddoppia la riduzione di mortalità rispetto al solo screening
2. I benefici per la riduzione di altre patologie legate al fumo col potenziale utilizzo della Tc nella diagnosi delle calcificazioni coronariche (CS - Calcium Score), BPCO, neoplasia mammaria e stenosi midollare
3. Il potenziale utilizzo delle nuove armi terapeutiche che potrebbero essere disponibili per i soggetti, già sottoposti a screening, che sviluppano metastasi o recidive
4. L'intervento chirurgico risolutivo per la diagnosi precoce migliora la qualità della vita di questi soggetti
5. La diagnosi precoce riduce alla metà i costi del tumore polmonare rispetto a quelli della fase avanzata

Obiettivo degli Stati Membri è quello di iniziare lo screening entro 18 mesi; per raggiungere questo gli Stati si impegnano a incrementare le iniziative di screening, all'interno dei propri Paesi, in stretta collaborazione con gli altri Paesi[[15](#)].

Sfide da superare per potere iniziare lo screening con LDCT

1. **La riduzione della dose di radiazioni per esecuzione delle LDCT**, che si potrà avere grazie alla nuova generazione di CT-scanner con ridotta dose esposizione ai raggi.
2. **La selezione della popolazione alla quale proporre lo screening;** per questo

andrà utilizzato un modello di valutazione del rischio dal buon rendimento (PLCOm2012, LLP, Bach).[16,17,18] L'importanza di eseguire una attenta selezione del rischio era infatti già emersa da un esame dei risultati dello studio NLST, valutati con analisi statistica che ha suddiviso i soggetti sottoposti allo screening in 5 categorie di rischio di decesso per neoplasia polmonare entro 5 anni; si ha la riduzione significativa della mortalità per cancro del polmone (nell'ordine del 20-30%) in tutti i gruppi eccetto che nel primo quintile di rischio, indicando così che l'efficacia dello screening è diversa a seconda del rischio di base della popolazione da esaminare (**Tabella 4**)[19]. Per la selezione dei soggetti a rischio oggi si sta pensando anche all'utilizzo dei biomarcatori (DNA circolante e il microRNA plasmatico); i biomarcatori possono svolgere tra l'altro un ruolo egualmente importante nella gestione dei noduli riscontrati con lo screening[20].

3. **Il riscontro di test di screening falsamente positivi** che si riduce con l'adeguata gestione dei noduli con la volumetria e con l'utilizzo di algoritmi diversi a seconda che si debbano valutare noduli solidi o parzialmente solidi, riscontrati col test di base o con test incidentale. Confrontando infatti i risultati del NLST, che ha utilizzato il diametro dei noduli nell'algoritmo gestionale, con i risultati del NELSON, che invece ha utilizzato la volumetria e un diverso algoritmo in base al round di screening nel quale vengono riscontrati i noduli, emerge chiaramente, che a parità di *cancer detection rate* e di percentuale di neoplasie identificate al I stadio, nel NELSON si evidenzia un tasso di falsi positivi al primo round del 64,3% rispetto al 96,4% del NLST.
4. **La valutazione del rapporto costo/beneficio dello screening in base all'intervallo scelto tra gli screening.** L'intervallo è stato annuale in tutti i RCT con l'eccezione dello studio NELSON che ha utilizzato un test annuale, biennale o ogni 2 anni e mezzo, e del MILD che ha utilizzato, nel braccio di studio LDCT2, un intervallo biennale. Riguardo al costo/beneficio va sempre ricordato che con lo screening del tumore polmonare con LDCT il numero di soggetti che devono essere sottoposti a screening per evitare una morte causata dal cancro del polmone è inferiore al numero di mammografie necessarie per evitare una morte per neoplasia mammaria e al numero di test del sangue occulto delle feci per evitare una morte per cancro del colon retto, anche se il costo della LDCT è naturalmente superiore a quello di una mammografia e a quello di un esame occulto delle feci (**Tabella 5**)[21].
5. **Pensare alla valutazione e alla riduzione dell'impatto psicologico.** L'impatto psicologico può applicarsi a tutti gli aspetti dello screening, particolarmente pensando alla *overdiagnosis*, che comunque, sulla base dei risultati attuali, non sembra un elemento rilevante. I disagi psicologici possono essere ridotti fornendo informazioni sullo screening con linguaggio che sia ben compreso, con dettagli sulle alterazioni riscontrate alla Tc, accurata informazione sulla probabilità del cancro, specialmente in

considerazione del fatto che le nodularità riscontrate sono benigne con elevata probabilità.

6. **Integrare con lo screening il programma per la cessazione del fumo.** Lo screening rappresenta infatti un importante momento educativo per la sospensione del fumo; andranno quindi integrati i programmi di screening con quelli di sospensione del fumo. Gli studi di screening hanno evidenziato che nel braccio dei soggetti sottoposti a LDCT rispetto ai controlli, oltre alla riduzione della mortalità per cancro del polmone, si è riscontrata anche la riduzione della mortalità complessiva ed in particolare di quella per malattie cardiovascolari. Nel braccio attivo dello studio ITALUNG, nel quale si è riscontrato un numero maggiore di sospensioni del fumo rispetto al braccio di controllo, è stato appunto riscontrato un tasso di mortalità per malattie cardiovascolari significativamente ridotto rispetto a quello dei controlli, con RR pari a 0,51 (0,30 - 0,85) con p Value di 0,009 (**Figura 2**).

Tabella 4 - Rischio Relativo di mortalità per cancro del polmone nel braccio LDCT rispetto al braccio RX

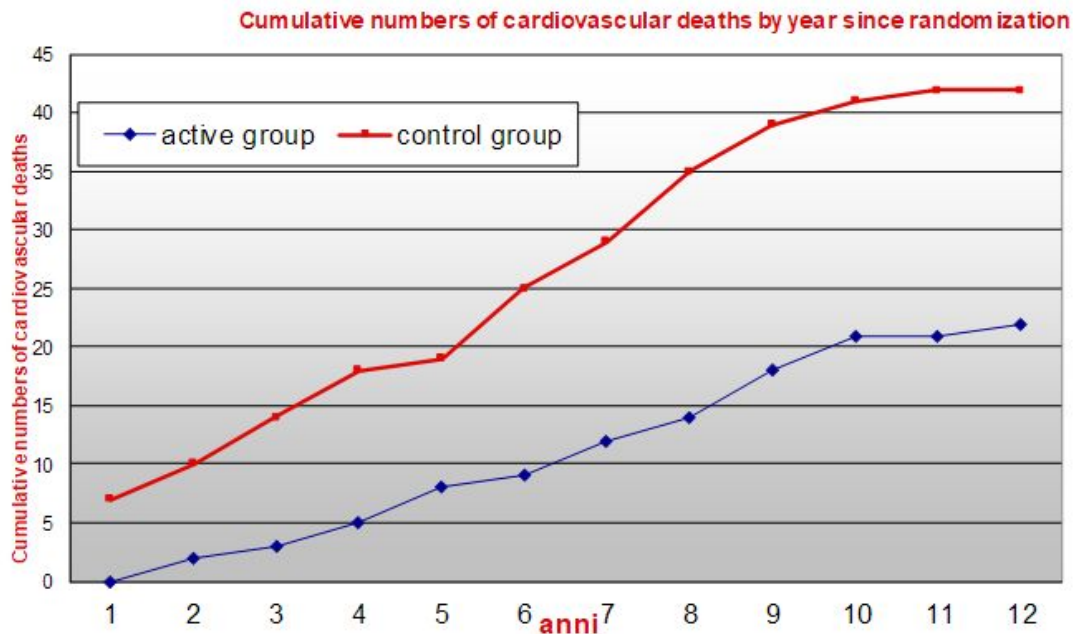
Categoria di rischio	N. arruolati	LC <u>mortality</u> RR
Quintile 1: 0.15-0.55%	10.632	0.97 (ns)
Quintile 2: 0.56-0.84%	10.631	0.78 (*)
Quintile 3: 0.85-1.23%	10.632	0.75 (*)
Quintile 4: 1.24-2.0%	10.631	0.70 (*)
Quintile 5: >2.0%	10.632	0.84 (*)

(*) p<0.05

Tabella 5 – Confronto degli interventi di screening per varie neoplasie maligne

	<u>Cancro</u>	<u>Falso-positivi</u> <u>tasso (%)</u>	<u>Valore Predittivo Positivo</u> <u>dei Falso-positivi (%)</u>	<u>Screening necessari per prevenire un</u> <u>decesso</u>
LDCT	<u>Polmone</u>	23	4	900 (<u>sulla</u> base dei <u>3 rounds</u> del NLST)
<u>Mammografia</u>	<u>Mammella</u>	4	18	1200
<u>Sangue occulto</u> <u>delle feci</u>	<u>Colon-</u> <u>Retto</u>	2	10	1100

Figura 2 – Numero cumulativo dei decessi per le malattie cardiovascolari per anno dalla randomizzazione (ITALUNG)



Conclusion

John K. Field, professore di oncologia molecolare dell'Università di Liverpool nel Regno Unito e Matthijs Oudkerk professore di radiologia dell'Università di Groningen in Olanda che hanno contribuito alla stesura della EU Position Statement, hanno recentemente affermato **“Enough is enough”** “Adesso basta”. L'Europa deve prepararsi allo screening, perché, come afferma Jhon Field **“Molto semplicemente, lo screening del cancro del polmone salva le vite**. Si ha ora il consenso a livello europeo per partire immediatamente col pianificare l'incremento dello screening del cancro del polmone con TC”[22].

Andrea Lopes Pegna, Pneumologo.

Bibliografia

1. AIOM, AIRTUM. [I numeri del cancro in Italia 2017](#) [PDF: 10 Mb]
2. Kubik AK, Parkin DM and Zatloukal P. Czech study on lung cancer screening. Cancer 2000; 89:2363-8.

3. Oken MM, Hocking WG, Kvale PA et al. Screening by chest radiograph and lung cancer mortality: the Prostate, Lung, Colorectal, and Ovarian (PLCO) randomized trial. *JAMA* 2011;306(17):1865-1873
4. ten Haaf K, van Rosmalen J and de Koning HJ. Lung Cancer Detectability by Test, Histology, Stage, and Gender: Estimates from the NLST and the PLCO Trials. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2015;24(1):154-61
5. The National Lung Screening Trial Research Team. Reduced Lung-Cancer Mortality with Low-Dose Computed Tomographic Screening. *N Engl J Med* 2011;365:395-409
6. Yousaf-Khan U, van der Aalst C, de Jong PA et al. Final screening round of the NELSON lung cancer screening trial: the effect of a 2.5-year screening interval. *Thorax* 2017;72:48-56.
7. Mathilde M, Wille W, Dirksen A et al. Results of the Randomized Danish Lung Cancer Screening Trial with Focus on High-Risk Profiling *AJRCCM* 2016;193(5):542-551
8. Becker N, Motsch E, Gross ML et al. Randomized Study on Early Detection of Lung Cancer with MSCT in Germany. *J Thorac Oncol* 2015;10: 890-896
9. Field JK, Duffy SW, Baldwin DR et al. UK Lung Cancer RCT Pilot Screening Trial: baseline findings from the screening arm provide evidence for the potential implementation of lung cancer screening. *Thorax* 2016;71:161-170
10. Infante M, Sestini S, Galeone C et al. Lung cancer screening with low-dose spiral computed tomography: evidence from a pooled analysis of two Italian randomized trials. *EJCP*.2017;(4):324-329.
11. PaciE, Puliti D, Lopes Pegna A et al. Mortality, survival and incidence rates in the ITALUNG randomized lung cancer screening trial. *Thorax*. 2017;72(9):825-831.
12. Van der Aalst CM, ten Haaf K and de Koning HJ. Lung cancer screening: latest developments and unanswered questions. *Lancet Resp Med*. 2016;4(9):749-761.
13. Kauczor HU, Bonomo L, Gaga M et al. ESR/ERS white paper on lung cancer screening. *Eur Respir J*. 2015;46(1):28-39.
14. Oudkerk M, Devaraj A, Vliegenthart R et al. European position statement on lung cancer screening. *Lancet Oncol* 2017;18(12):e754-e766.
15. Field JK, Zulueta J, Veronesi G et al. EU Policy on Lung Cancer CT Screening 2017. *Biomed Hub* 2017;2(suppl1):479810.
16. Cassidy A, Myles JP, van Tongeren M, et al. The LLP risk model: an individual risk prediction model for lung cancer. *Br J Cancer* 2008; 98: 270-76.
17. Tammemagi MC, Katki HA, Hocking WG, et al. Selection criteria for lung-cancer screening. *N Engl J Med* 2013; 368: 728-36.
18. Bach PB, Kattan MW, Thornquist MD, et al. Variations in lung cancer risk among smokers. *J Natl Cancer Inst* 2003; 95: 470-78.
19. Kovalchik SA, Tammemagi M, Berg CD et al. Targeting of Low-Dose CT Screening

According to the Risk of Lung-Cancer Death. N Engl J Med 2013;369:245-54.

20. Carozzi FM, Bisanzzi S, Carrozzi L et al. Multimodal lung cancer screening using the ITALUNG biomarker panel and low dose computed tomography. Results of the ITALUNG biomarker study. Int J Cancer 2017;141(1):94-10
21. Field JK, Hansell DM, Duff SW and Baldwin DR. CT screening for lung cancer: countdown to implementation. Lancet Oncol 2013;14: e591-600
22. Moan R. [Lancet: Europe must get set for lung cancer screening](#). AuntMinnieEurope, 117.12.2017