



Azienda Ospedaliera Nazionale
Santi Antonio e Biagio e Cesare Arrigo
Alessandria



REGIONE
PIEMONTE

ISSN: 2279-9761

Working paper of public
health [Online]

n.01
2019

Working Paper of Public Health



irfi | infrastruttura ricerca
formazione innovazione
Azienda Ospedaliera di Alessandria

La serie di Working Paper of Public Health (WP) dell'Azienda Ospedaliera di Alessandria è una serie di pubblicazioni online ed Open Access, progressiva e multi disciplinare in Public Health (ISSN: 2279-9761). Vi rientrano pertanto sia contributi di medicina ed epidemiologia, sia contributi di economia sanitaria e management, etica e diritto. Rientra nella politica aziendale tutto quello che può proteggere e migliorare la salute della comunità attraverso l'educazione e la promozione di stili di vita, così come la prevenzione di malattie ed infezioni, nonché il miglioramento dell'assistenza (sia medica sia infermieristica) e della cura del paziente. Si prefigge quindi l'obiettivo scientifico di migliorare lo stato di salute degli individui e/o pazienti, sia attraverso la prevenzione di quanto potrebbe condizionarla sia mediante l'assistenza medica e/o infermieristica finalizzata al ripristino della stessa.

Gli articoli pubblicati impegnano esclusivamente gli autori, le opinioni espresse non implicano alcuna responsabilità da parte dell'Azienda Ospedaliera "SS. Antonio e Biagio e Cesare Arrigo" di Alessandria.

La pubblicazione è presente in: Directory of Open Access Journals (DOAJ); Google Scholar; Academic Journals Database;

Comitato Scientifico:

Prof. Roberto Barbato

Dott.ssa Manuela Ceccarelli

Dott. Diego Gazzolo

Dott.ssa Federica Grosso

Prof. Marco Krengli

Prof.ssa Roberta Lombardi

Prof. Leonardo Marchese

Prof. Vito Rubino

Dott. Gioel Gabrio Secco

Dott. Paolo Tofanini

Dott. Giacomo Centini

Dott. Gianfranco Ghiazza

Dott.ssa Daniela Kozel

Dott. Marco Ladetto

Dott. Antonio Maconi

Dott. Alessio Pini Prato

Dott.ssa Mara Scagni

Dott.ssa Maria Elena Terlizzi

Dott.ssa Roberta Volpini

Comitato editoriale:

Dott. Antonio Maconi

Dott. Alfredo Muni

Dott.ssa Marinella Bertolotti

Responsabile:

Dott. Antonio Maconi

telefono: +39.0131.206818

email: amaconi@ospedale.al.it

Segreteria:

Mariateresa Dacquino, Marta Betti,

Mariasilvia Como, Laura Gatti

telefono: +39.0131.206192

email: mdacquino@ospedale.al.it; lgatti@ospedale.al.it

Norme editoriali:

Le pubblicazioni potranno essere sia in lingua italiana sia in lingua inglese, a discrezione dell'autore. Sarà garantita la sottomissione di manoscritti a tutti coloro che desiderano pubblicare un proprio lavoro scientifico nella serie di WP dell'Azienda Ospedaliera di Alessandria, purché rientrino nelle linee guida editoriali. Il Comitato editoriale verificherà che gli articoli sottomessi rispondano ai criteri editoriali richiesti. Nel caso in cui lo si ritenga necessario, lo stesso Comitato editoriale valuterà l'opportunità o meno di una revisione a studiosi o ad altri esperti, che potrebbero o meno aver già espresso la loro disponibilità ad essere revisori per

il WP (i.e. peer review). L'utilizzo del peer review costringerà gli autori ad adeguarsi ai migliori standard di qualità della loro disciplina, così come ai requisiti specifici del WP. Con questo approccio, si sottopone il lavoro o le idee di un autore allo scrutinio di uno o più esperti del medesimo settore. Ognuno di questi esperti fornirà una propria valutazione, includendo anche suggerimenti per l'eventuale miglioramento, all'autore, così come una raccomandazione esplicita al Comitato editoriale su cosa fare del manoscritto (i.e. accepted o rejected).

Al fine di rispettare criteri di scientificità nel lavoro proposto, la revisione sarà anonima, così come l'articolo revisionato (i.e. double blinded).

Diritto di critica:

Eventuali osservazioni e suggerimenti a quanto pubblicato, dopo opportuna valutazione di attinenza, sarà trasmessa agli autori e pubblicata on line in apposita sezione ad essa dedicata.

Questa iniziativa assume importanza nel confronto scientifico poiché stimola la dialettica e arricchisce il dibattito su temi d'interesse. Ciascun professionista avrà il diritto di sostenere, con argomentazioni, la validità delle proprie osservazioni rispetto ai lavori pubblicati sui Working Paper of Public Health.

Nel dettaglio, le norme a cui gli autori devono attenersi sono le seguenti:

- I manoscritti devono essere inviati alla Segreteria esclusivamente in formato elettronico all'indirizzo e-mail dedicato
- A discrezione degli autori, gli articoli possono essere in lingua italiana o inglese. Nel caso in cui il manoscritto è in lingua italiana, è possibile accompagnare il testo con due riassunti: uno in inglese ed uno in italiano, così come il titolo;
- Ogni articolo deve indicare, le Keywords, nonché il tipo di articolo (i.e. Original Articles, Brief Reports oppure Research Reviews);
- L'abstract è il riassunto dell'articolo proposto, pertanto dovrà indicare chiaramente: Obiettivi; Metodologia; Risultati; Conclusioni;
- Gli articoli dovrebbero rispettare i seguenti formati: Original Articles (4000 parole max., abstract 180 parole max., 40 references max.); Brief Reports (2000 parole max., abstract 120 parole max., 20 references max., 2 tabelle o figure) oppure Research Reviews (3500-5000 parole, fino a 60 references e 6 tabelle e figure);
- I testi vanno inviati in formato Word (Times New Roman, 12, interlinea 1.5). Le note, che vanno battute in apice, non possono contenere esclusivamente riferimenti bibliografici. Inoltre, la numerazione deve essere progressiva;
- I riferimenti bibliografici vanno inseriti nel testo riportando il cognome dell'Autore e l'anno di pubblicazione (e.g. Calabresi, 1969). Nel caso di più Autori, indicare nel testo il cognome del primo aggiungendo et al; tutti gli altri Autori verranno citati nei riferimenti bibliografici alla fine del testo.
- I riferimenti bibliografici vanno elencati alla fine del testo in ordine alfabetico (e cronologico per più opere dello stesso Autore).

Nel sottomettere un manoscritto alla segreteria di redazione, l'autore accetta tutte le norme qui indicate.

titolo

LO SCREENING DEL TUMORE DEL POLMONE: una revisione di letteratura

autori

1. **Pier Luigi Piovano**, S.C. Oncologia, Azienda Ospedaliera SS. Antonio e Biagio e Cesare Arrigo, Alessandria.
2. **Federica Grosso**, SSD Mesotelioma, Azienda Ospedaliera SS. Antonio e Biagio e Cesare Arrigo, Alessandria.
3. **Gianmauro Numico**, SC Oncologia, Azienda Ospedaliera SS. Antonio e Biagio e Cesare Arrigo, Alessandria.
4. **Antonio Maconi**, Infrastruttura Ricerca, Formazione ed Innovazione, Azienda Ospedaliera SS. Antonio e Biagio e Cesare Arrigo, Alessandria.
5. **Biagio Polla**, S.C. Pneumologia, Azienda Ospedaliera SS. Antonio e Biagio e Cesare Arrigo, Alessandria.

tipologia

Research Review

keywords

Lung Cancer, Screening, Low dose Computer Tomography, Smoking cessation

ABSTRACT

Obiettivi: Analisi critica della letteratura sul problema dello screening del tumore del polmone e sintesi tra evidenza scientifica ed applicabilità nella pratica clinica.

Metodologia: selezione ed esame degli studi maggiormente rilevanti anche per potenza statistica.

Risultati: discussione di tre studi positivi con maggiore numerosità del campione (NLST, NELSON e MILD) e dei loro limiti e criticità.

Conclusioni: a fronte di risultati senz'altro significativi e stimolanti, emerge una sostanziale difficoltà di implementazione nella pratica clinica, per costi, necessità di elevato expertise e training di personale dedicato, teorica migliore allocazione di risorse nei programmi di disassuefazione da fumo, possibile futura disponibilità di metodiche biomolecolari integrabili nei programmi per un migliore risultato.

Objectives: Critical analysis of Literature on Lung Cancer Screening, synthesis and balance between scientific evidence and real world applicability.

Methodology: selection of the most relevant clinical trials on the topic.

Results: the most representative and positive studies (NLST, NELSON and MILD) have been examined and discussed, pointing out their limits and unsolved issues.

Conclusion: despite clear statistically positive and encouraging results, many concerns still remain about routine implementation in the real world, mainly on the costs, the need for expert and trained dedicated radiologists and technicians, the theoretical advantage of shifting resources to smoking cessation programs, the possible next integration of new biological and genetic diagnostic tools.

INTRODUZIONE: PERCHÉ UNO SCREENING

Il fumo di tabacco è al primo posto tra i fattori di rischio per lo sviluppo di tumori, seguito da sovrappeso, dieta, alcool, inattività fisica, infezioni, inquinamento e radiazioni ionizzanti (*AIOM/AIRTUM 2018*).

Nella maggior parte dei paesi occidentali l'abitudine al fumo è in calo nei maschi ma in aumento nel sesso femminile, mentre solo in alcune nazioni come gli Stati Uniti si inizia ad osservare una riduzione in entrambi i sessi. Il 50% dei fumatori andrà incontro ad una ridotta aspettativa di vita a causa di questa abitudine voluttuaria e come tale eliminabile. Si calcola che circa 17,000 persone muoiano ogni giorno nel mondo per patologie correlate al fumo, che per questo è stato inserito tra le prime 10 cause di sofferenza e morte del genere umano secondo l'Organizzazione Mondiale della Sanità (*Surgeon General Report, 2014*).

Il fumo provoca l'85% dei tumori del polmone ma anche tumori del distretto testa-collo, del pancreas e della vescica. Inoltre è una delle principali cause di Cardiopatia ischemica (CAD) e di Broncopneumopatia ostruttiva cronica (COPD).

Fumare raddoppia il rischio di cardiopatia ischemica ma lo quadruplica quando si associ ad un secondo fattore di rischio e lo aumenta di 8 volte se coesistono due o più fattori. Chi continua a fumare dopo un infarto ha un rischio di recidiva aumentato del 50%, mentre smettere può riportare in pochi anni il rischio al livello di quello di un non fumatore.

La broncopneumopatia cronica ostruttiva interessa oltre 11 milioni di persone nel mondo ed è correlata al fumo solo nel 20% dei casi. Tuttavia l'80% dei decessi per COPD avvengono in fumatori.

La più letale tra le patologie fumo correlate è certamente il tumore del polmone, causa di oltre 150.000 morti/anno negli USA, al primo posto per letalità da tumore nei due sessi (*IASLC, 2018*). In Italia il carcinoma polmonare è terzo per incidenza nei due sessi, con circa 42.000 nuovi casi/anno, primo per letalità negli uomini ed ancora terzo nelle donne (dopo mammella e colon), con 33.000 morti/anno (24.000 uomini e 9.000 donne). Nel nostro paese esiste una differenza geografica, specie per i tumori femminili, con un'incidenza maggiore al nord (113/100,000/anno nell'uomo, 34/100,000/anno nella donna) e minore al sud (103/100,000/anno nell'uomo, 20/100,000/anno nella donna), e valori intermedi nel centro Italia (*AIOM/AIRTUM 2018*).

Si stima che, nel corso della vita, 1 uomo su 10 ed 1 donna su 36 avranno un tumore del polmone e che 1 uomo ogni 11 ed 1 donna ogni 46 ne moriranno. Attualmente la percentuale globale di pazienti sopravvissuti a 5 anni dopo un tumore polmonare (ogni stadio) è solo del 16%. L'elevata letalità è soprattutto dovuta alla diagnosi che in oltre la metà dei casi avviene in stadio avanzato, con ovvie conseguenze sulla prognosi. La sopravvivenza nella malattia localizzata è infatti del 50-60% a 5 anni, nella malattia localmente avanzata è del 30 - 40%, mentre nella malattia metastatica è ancora inferiore al 5%, anche se le ultime due stime non risentono ancora del recente impiego di alcune terapie a bersaglio molecolare e soprattutto dell'immunoterapia.

Il rischio di metastasi a distanza è superiore a quello di recidiva locale in tutti gli istotipi e tutti gli stadi, da cui l'importanza di una diagnosi precoce e l'idea dello screening, anche se la migliore azione preventiva di questa ed altre gravi patologie resta l'astensione dal fumo. L'implementazione di programmi anti-fumo ha da tempo dimostrato di poter ridurre incidenza e mortalità per neoplasia polmonare proporzionalmente alla riduzione del consumo di sigarette. Smettere di fumare è efficace ad ogni età, anche avanzata, sebbene il beneficio sia maggiore se l'interruzione è precoce (Peto R. *et al*, 2000) (Fig. 1). E' inoltre nota la correlazione tra dimensioni di un nodulo polmonare e possibilità che sia neoplastico, fatto che da un lato rinforza la necessità di una diagnosi precoce e dall'altro spiega l'elevato numero di falsi positivi negli studi di screening. Una lesione di 5 mm sarà un tumore in 2 casi su 1000, di 10 mm in 2 casi su 100, di 20 mm in 1 caso su 10.

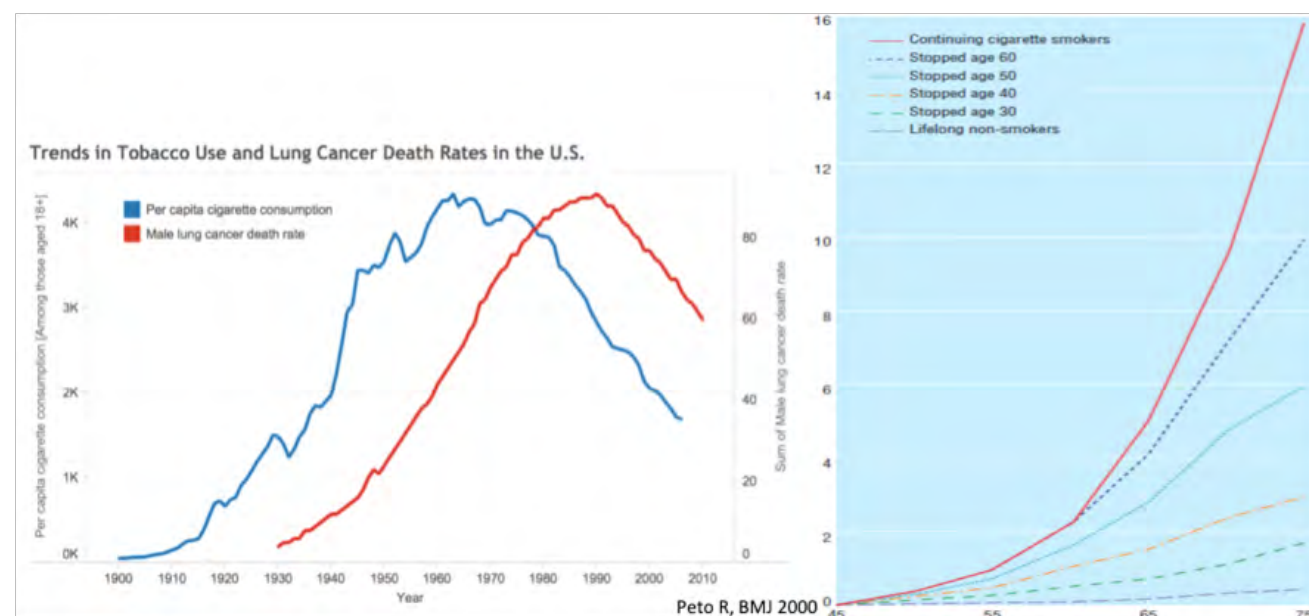


Fig. 1 – Efficacia della riduzione del fumo di tabacco sulla mortalità per neoplasie polmonari (US)

REVISIONE DELLA LETTERATURA

Negli ultimi decenni del secolo scorso, i primi tentativi di screening radiologico del tumore del polmone, effettuati con radiografia del torace associata o meno alla citologia su escreato non avevano dato risultati positivi (Naidich DP, *et al*, 1980).

Recentemente, i nuovi sistemi di analisi molecolare basati sui micro-RNA, sul DNA tumorale circolante o sulle Cellule Tumorali Circolanti ottenute da prelievo ematico, escreato o spazzolato bronchiale sono considerati estremamente promettenti ma difettano ancora della standardizzazione necessaria per un programma di screening e non sono a basso costo (Silvestri GA, *et al*, 2015; Hasan N, *et al*, 2014; Langevin SM, *et*

al, 2015). La TC polmonare spirale a bassa dose senza mdc ha dimostrato una sensibilità superiore alla radiografia nel rilevare piccoli noduli polmonari o neoplasie in stadio precoce (Naidich DP, *et al*, 1980; Doria-Rose VP, *et al*, 2010).

Dal 2002 al 2004 è stato condotto negli Stati Uniti il più ampio studio randomizzato sullo screening del tumore del polmone, il National Lung Screening Trial (NLST). Lo studio ha arruolato 52,464 pazienti, suddivisi nei due bracci, quello sperimentale che effettuava una TC spirale a bassa dose del torace (LDCT) annuale per 3 anni consecutivi e quello standard con radiografia del torace (CXR) sempre annuale per 3 anni. La popolazione in studio, definita ad alto rischio, era composta di soggetti di 55 – 74 anni, fumatori di almeno 30 pacchi/anno oppure ex fumatori che avevano interrotto da non più di 15 anni. In Europa si tratterebbe di circa 7 milioni di persone.

La LDCT comporta una bassa irradiazione, intorno ad 1.5 mSV, mentre una normale TC diagnostica somministra ben 8 mSV. Il criterio di positività radiologica era monodimensionale, noduli maggiori di 4 mm venivano considerati positivi alla TC mentre per la radiografia erano positivi tutti i noduli non calcifici. In entrambi i bracci era considerata positiva l'evidenza di un'adenopatia o di un versamento pleurico. Utilizzando questi criteri, il 24.2% delle LDCT ed il 6.9% delle CXR erano positive ma, rispettivamente nel 96.4 e nel 94.5%, si trattava di falsi positivi alle successive indagini (in maggioranza linfonodi intrapolmonari o granulomi non calcifici).

La percentuale di complicanze da procedure diagnostiche invasive è stata solo del 1.4% e questo sottolinea l'elevato expertise dei Centri. Anche la mortalità a 60 giorni dopo interventi chirurgici è stata molto bassa, 1 vs 4% della letteratura?. Inoltre la popolazione in studio, mediamente giovane, di elevato livello socioeconomico, ha aderito scrupolosamente allo screening. Si tratterebbe pertanto di un campione abbastanza selezionato valutato all'interno di un sistema ideale, non facilmente riproducibile nella pratica clinica.

Lo studio era stato disegnato con una potenza statistica del 90% di trovare una differenza in mortalità del 21% nel braccio sperimentale con LDCT rispetto a quello standard con CXR (The National Lung Screening Trial Research Team, 2011).

I risultati, pubblicati nel 2011 sul New England Journal of Medicine dopo un follow up medio di 6.5 anni, dimostrano una significativa riduzione dei tassi di mortalità sia per tumore del polmone che per ogni causa (Fig. 2).

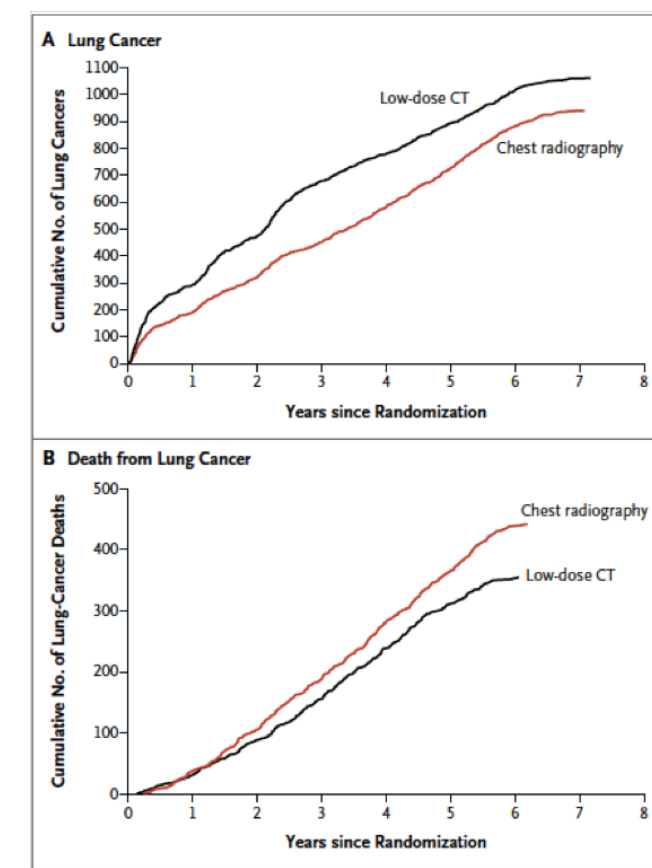


Fig. 2 – NLST: diagnosi di (A) e mortalità per (B) tumore del polmone nei due bracci

La LDCT ha diagnosticato 1060 nuovi tumori del polmone (645/100,000 persone/anni), mentre la CXR ne ha diagnosticati 941 (572/100,000 persone/anni), differenza statisticamente significativa (rate ratio 1.13, 95% C.I. 1.03 – 1.23.). La LDCT ha diagnosticato una maggiore quota di tumori in una fase più precoce rispetto alla CXR, rispettivamente il 70 vs 57% in stadio I e II.

Lo studio ha raggiunto l'endpoint primario con la riduzione del rischio relativo (RR) di morte per tumore polmonare del 20% a favore della LDCT nei confronti della CXR (simile a quella dello screening per il tumore al seno). La riduzione assoluta del rischio di morte per tumore polmonare nella popolazione in studio è stata dello 0.3% (da 1.6% ad 1.3%). Sembra evidente un trend per un beneficio maggiore dello screening nelle donne (RR 0.73 vs 0.92, p=0.08), forse biologicamente spiegabile con una più lunga fase pre-clinica degli adenocarcinomi nel sesso femminile che ne faciliterebbe l'individuazione in stadio più precoce (*Pinsky PF, et al, 2013*).

Il reciproco del beneficio assoluto è il NNS: è necessario sottoporre a screening 320 fumatori ad alto rischio per prevenire 1 morte per tumore del polmone. L'impiego della LDCT ha comportato anche una significativa riduzione del rischio complessivo di morte del 6.7%, si sono infatti osservati 1877 vs 2000 decessi per ogni causa (p=0.02) (*The National Lung Screening Trial Research Team, 2011*).

Restano però alcuni dubbi e limiti dello studio: sulla correttezza della definizione di popolazione ad alto rischio, su quale sia la durata ed il timing ottimale dello screening, qui decise arbitrariamente. Inoltre l'elevata percentuale di esami falsamente positivi in centri a così alto expertise e su una popolazione selezionata e molto aderente al programma, fa dubitare su quanto potrebbe accadere in una serie di realtà variegata e di livello non così elevato. E' stato tra l'altro affermato che ad uno screening condotto male sarebbe preferibile nessuno screening. Come nel caso del tumore prostatico, sebbene siano evidenti le differenze biologiche e patologiche, è stato sollevato il dubbio di una sovradiagnosi di tumori clinicamente inapparenti, o quello di tumori radioindotti. Si pensa inoltre che un risultato molto maggiore sulla riduzione della mortalità da neoplasie polmonari sarebbe ottenibile allocando le stesse risorse per implementare programmi di disassuefazione dal fumo (*Rai A, 2019; Black WC, et al, 2014*).

La stessa American Academy of Family Physicians (AAFP) non ha preso una chiara posizione sostenendo che non vi siano al momento dati sufficienti per esprimere una raccomandazione a favore o contro lo screening delle neoplasie polmonari. Per questi motivi, negli stessi USA dove lo screening è rimborsato dai maggiori sistemi di assicurazione sanitaria, l'aderenza della popolazione è stata finora molto bassa se paragonata agli altri programmi di screening oncologico. Nel 2015 il 62.4% dei soggetti ha aderito allo screening del tumore del colon-retto, il 64.3% a quello mammario, l'81.6% al PAP test per lo screening del tumore della cervice uterina, solo il 3.9% a quello del polmone con LDCT. Nel Regno Unito sono state addirittura utilizzate unità TC mobili per portare lo screening alla popolazione piuttosto che la popolazione negli ospedali.

Contemporaneamente e dopo il NLST, molti altri studi di screening nel tumore del polmone sono stati condotti e pubblicati, quasi tutti con scarsa numerosità del campione (MILD, DANTE, DLCST, ITALUNG, LUSI, UKLS) (*Paci E, 2018*). Una dettagliata analisi di tutti questi trial (alcuni dei quali riassunti nella *Tab. 1*), esula dallo scopo del presente

Table 1 Comparison of randomized controlled trials evaluating low-dose computed tomography screening for lung cancer					
	NLST ¹⁶	DANTE ¹⁹	DLCST ²⁰	MILD ²¹	NELSON ²²
Population features	United States Aged 55–74 y Men and women Smoking history: ≥30 pack-y Quit <15 y	Italy Ages 60–74 y Men only Smoking history: ≥20 pack-y Quit <10 y	Denmark Aged 50–70 y Men and women Smoking history: ≥20 pack-y Quit <10 y	Italy Aged 55–74 y Men and women Smoking history: ≥30 pack-y Quit <15 y	Netherlands/Belgium Aged 50–75 y Men and women Smoking history: ≥15 pack-y Quit <10 y
Study arms: number of participants	LDCT: 26,722 CXR: 26,732	LDCT: 1264 CXR + sputum cytology: 1186	LDCT: 2052 No screening: 2052	LDCT (annual): 1190 LDCT (biennial): 1186 No screening: 1723	LDCT: 7915 No screening: 7907
Statistical power	90% power to detect 21% reduction in lung cancer mortality	Unpowered	Unpowered	Unpowered	80% power to detect 20%–25% reduction in lung cancer mortality
Median follow-up	6.5 y	8.35 y	9.8 person-y	4.4 y	Ongoing (target: 10 y)
Lung cancer mortality rate (per 100,000 person-y), risk	LDCT: 247 Control: 309 PP = 0.80; 95% CI: 0.73–0.93	LDCT: 543 Control: 544 HR = 0.99; 95% CI: 0.69–1.43	LDCT: 200 Control: 190 HR = 1.03; 95% CI: 0.66–1.6	LDCT (annual): 216 LDCT (biennial): 109 Control: 109 HR = 1.52; 95% CI: 0.63–3.65	Not available
Absolute lung cancer mortality and risk reduction	LDCT: 1.3% Control: 1.6% ARR = 0.3 percentage points	LDCT: 4.7% Control: 4.6% ARI = 0.03 percentage points	LDCT: 1.90% Control: 1.85% ARI = 0.05 percentage points	LDCT (total): 0.76% Control: 0.41% ARI = 0.35 percentage points	Not available

Abbreviations: ARI, absolute risk increase; ARR, absolute risk reduction; CI, confidence interval; CXR, chest radiograph; DANTE, detection and screening of early lung cancer by novel imaging technology and molecular essays; DLCST, Danish Lung Cancer Screening Trial; HR, hazard ratio; MILD, Multicentric Italian Lung Detection; NELSON, Netherlands Leuven Longkanker Screenings Onderzoek; NLST, National Lung Screening Trial; PP, percentage points.

Tab. 1 – Principali trials randomizzati sullo Screening del tumore del polmone

articolo. In generale si tratta peraltro di studi di non sufficiente potenza statistica e che non hanno portato a conclusioni definitive, di cui analizzeremo solo i due che riteniamo di maggiore impatto.

Alla World Conference on Lung Cancer (WCLC) del 2018 sono stati presentati i dati di sopravvivenza del trial belga – olandese NELSON. Si tratta del maggiore studio europeo, che ha randomizzato dal 2003 al 2006 15.822 soggetti a rischio (età 50 – 74 anni, fumatori o ex fumatori da non più di 10 anni) sottoposti a screening con LDCT vs no-screening, supponendo di rilevare una riduzione del 25% della mortalità a 10 anni nel braccio sperimentale. Inizialmente lo studio era stato disegnato per avere la potenza statistica dell'80% nella sola popolazione prevalente dei soggetti maschi. Successivamente ai risultati della già citata analisi post hoc del NLST sulla differenza di genere, lo studio NELSON ha analizzato separatamente la popolazione femminile inclusa, circa il 16% del campione. Erano previsti 4 rounds di screening ad intervallo non fisso, per verificare se il vantaggio potesse modificarsi all'incrementare dell'intervallo: il primo intervallo era annuale, il secondo biennale, il terzo di 2.5 anni. Inoltre la misurazione dei noduli polmonari era volumetrica e negli eventuali controlli di un nodulo sospetto veniva valutato il tempo di raddoppiamento ("volume doubling time" - VDT). L'endpoint primario era la mortalità a 10 anni di follow up (*Horeweg N, et al, 2014; Yousaf-Khan U, et al, 2017*).

Nello studio emerge l'importanza della valutazione TC volumetrica dei noduli polmonari, per aumentare l'accuratezza e limitare i falsi positivi. Un incremento volumetrico del 20%, considerevole rilevante, non viene colto dalla misurazione unidimensionale del

diametro, aumentata solo dell'8%. Un aumento del diametro del 20%, segno di chiara progressione, corrisponde però quasi ad un raddoppio del volume. Sono stati fissati alcuni cut-off volumetrici: un nodulo di volume inferiore a 50 mm³ è probabilmente negativo, mentre se maggiore di 500 mm³ è quasi certamente positivo e maligno (Fig. 3).

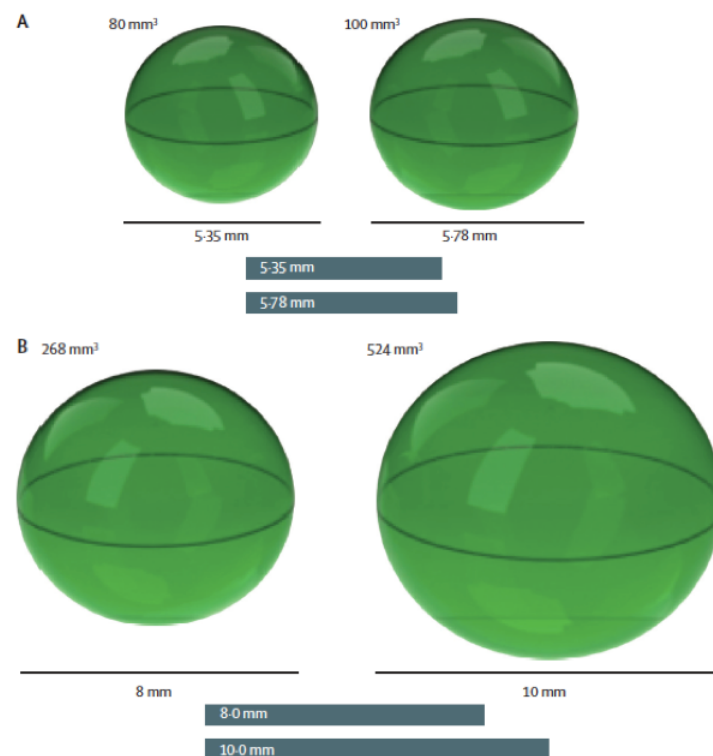


Fig. 3 – Importanza della valutazione volumetrica nel follow up dei noduli polmonari (NELSON Trial, v. testo)

Anche in questo studio, la LDCT ha diagnosticato 243 tumori polmonari, un numero superiore rispetto al braccio no-screening e la maggior parte di queste neoplasie erano tumori in stadio precoce rispetto ai controlli (circa il 50% in stadio Ia nel braccio screening vs 75% in stadio III / IV nel braccio di controllo).

L'endpoint primario è stato raggiunto con il 26% di riduzione di mortalità per tumore del polmone a 10 anni dei soggetti maschi (157 decessi nel braccio screening vs 214 decessi nel braccio no-screening, HR 0.74). Si conferma l'efficacia di genere con una riduzione del rischio relativo maggiore nel sesso femminile, del 39% a 10 anni (HR 0.61) rispetto al citato 26% a 10 anni nell'uomo (De Koning HJ, et al WCLC 2018).

Nel 2017, ancora prima della comunicazione dei dati di mortalità dello studio Nelson, è stato pubblicato su Lancet Oncology un Position Paper Europeo che suggerisce alcune raccomandazioni per uno screening europeo sulle neoplasie polmonari: utilizzo della LDCT, stratificazione del rischio, informazione completa dei soggetti, contemporanea offerta di programmi di disassuefazione dal fumo, impiego della TC volumetrica e del tempo di raddoppiamento volumetrico (VDT). Il documento ribadiva con forza come lo screening possa salvare vite umane e ne consigliava l'implementazione entro 18 mesi (Oudkerk, et al, 2017).

Nel 2019 è stato pubblicato su Annals of Oncology lo studio italiano MILD (Multicentric Italian Lung Detection Trial) che ha randomizzato, tra il 2005 ed il 2018, 4099 soggetti ad un braccio di controllo di non-intervento (n = 1723) od a quello sperimentale di screening con LDCT per 6 anni (n = 2376), con una successiva randomizzazione tra LDCT annuale (n = 1190) oppure biennale (n = 1186). Gli endpoints co-primari erano la mortalità globale e per tumore polmonare a 10 anni, valutati con una Landmark analisi che escludesse le neoplasie polmonari e le morti che avvenivano nei primi 5 anni. Nel braccio interventistico con LDCT si è osservata la riduzione del 39% del rischio di morte a 10 anni per tumore polmonare (HR 0.61, 95% CI 0.39-0.95) rispetto al controllo ed una riduzione del 20% della mortalità globale (HR 0.80, 95% CI 0.62-1.03). Il beneficio della LDCT aumentava a partire dal 5° anno di screening, con una riduzione del 58% della mortalità da tumore polmonare (HR 0.42, 95% CI 0.22-0.79) e del 32% della mortalità globale (HR 0.68, 95% CI 0.49-0.94). Questo studio italiano aggiunge evidenza al beneficio dello screening del tumore del polmone protratto oltre i 5 anni che pare incrementare il numero di diagnosi precoci e la riduzione della mortalità globale e specifica in confronto con lo studio americano NLST (Pastorino U, et al, 2019).

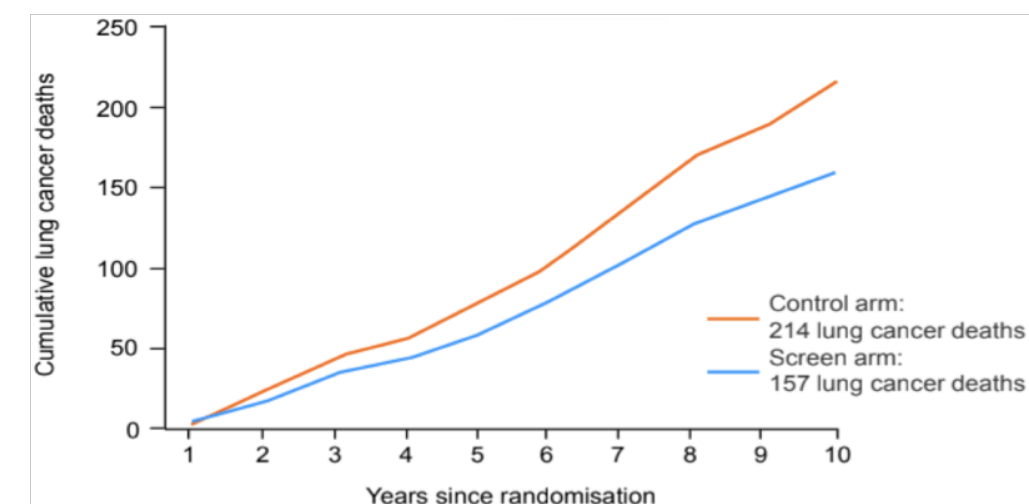
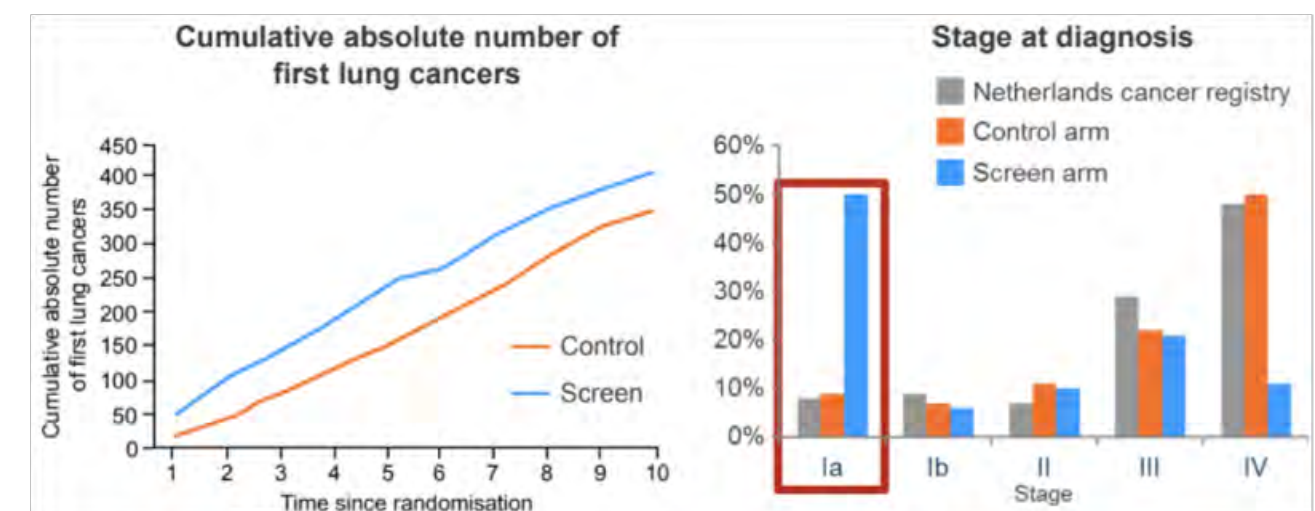


Fig. 4 – NELSON trial: risultati. No. e stadio di tumori polmonari diagnosticati dal LDCT. Morti cumulative nei due bracci.

CONCLUSIONI

Siamo davvero pronti in Europa ed in Italia per uno screening del tumore del polmone? Probabilmente non ancora. Abbiamo tre ampi trials positivi che dimostrano la riduzione della mortalità, soprattutto nel sesso femminile. Ma restano ancora molti dubbi nella trasposizione dei risultati degli studi nella pratica clinica. Anzitutto sul costo di un programma di screening di popolazione, seppure selezionata per alto rischio da fumo: nelle analisi successive al NLST, si è calcolato un costo per la LDCT di \$81,000 per QALY guadagnato. Altre perplessità riguardano poi l'organizzazione, la qualità ed expertise dei Centri, l'ottimizzazione della tecnica e del personale radiologico e degli intervalli e della durata dello screening. Ancora, sono da considerare la possibile bassa partecipazione al di fuori degli studi con spreco di risorse e l'eventuale disponibilità, in un prossimo futuro, di alternative a minor costo e maggiore efficienza (*Gaëlle Coureau, et al, 2016*).

Recentemente si discute di uno screening comprensivo, in cui alla ricerca di lesioni sospette polmonari si accompagnino una valutazione delle alterazioni radiologiche precoci di COPD ed enfisema ed uno score per la quantificazione delle calcificazioni coronariche, nonché un programma di disassuefazione da fumo di tabacco. Contrariamente a quanto si pensava, durante lo screening i forti fumatori a rischio sono più sensibili all'offerta di programmi antifumo, che ora spesso comprendono un counselling psicologico e l'impiego di farmaci antifumo come il bupropione, la vareneclina ed, ultimo arrivato, la citisina, una molecola di origine vegetale, agonista parziale dei recettori nicotinici efficace nel limitare le classiche manifestazioni dell'astinenza.

Probabilmente solo questa integrazione tra diagnosi precoce e prevenzione, non limitata all'ambito oncologico, potrebbe migliorare l'efficienza ed il rapporto costo - utilità dello screening, portando ad una riduzione fino al 35% della mortalità per ogni causa in questi soggetti potenzialmente affetti da pluripatologie.

BIBLIOGRAFIA

- 1) AIOM/AIRTUM, I numeri del cancro in Italia, Ed. Intermedia, 2018 - www.aiom.it/wp-content/uploads/2018/10/2018_NumeriCancro-operatori.pdf
- 2) Black WC, Gareen IF, Soneji SS, Sicks JD, Keeler EB, Aberle DR, Naeim A, Church TR, Silvestri GA, Gorelick J, Gatsonis C; National Lung Screening Trial Research Team. "Cost-effectiveness of CT screening in the National Lung Screening Trial". *NEJM* Nov 6;371(19):1793-802, 2014.
- 3) De Koning HJ, WCLC 2018, Abs. PL02.05
- 4) Doria-Rose VP, Szabo E. "Screening and prevention of lung cancer". In: Kernstine KH, Reckamp KL, eds. *Lung cancer: a multidisciplinary approach to diagnosis and management*. New York: Demos Medical Publishing, 2010:53-72.
- 5) Gaëlle Coureau, L. Rachid Salmi, Cécile Etard, Hélène Sancho-Garnier, Catherine Sauvaget, Simone Mathoulin-Pélissier, "Low-dose computed tomography screening for lung cancer in populations highly exposed to tobacco: A systematic methodological appraisal of published randomised controlled trials", *European Journal of Cancer* 61, 146-156, 2016.
- 6) Hasan N, Kumar R, Kavuru MS. "Lung cancer screening beyond low-dose computed tomography: the role of novel biomarkers". *Lung* 2014;192:639-48.
- 7) Horeweg N, Scholten ET, de Jong PA, van der Aalst CM, Weenink C, Lammers JW, Nackaerts K, Vliegenthart R, ten Haaf K, Yousaf-Khan UA, Heuvelmans MA, Thunnissen E, Oudkerk M, Mali W, de Koning HJ, "Detection of Lung Cancer through low-dose CT screening (NELSON): a prespecified analysis of screening test performance and interval cancers" *Lancet Oncol* Nov; 15(12): 1342-50, 2014.
- 8) IASLC, World Conference on Lung Cancer, 2018
- 9) Langevin SM, Kratzke RA, Kelsey KT. "Epigenetics of lung cancer. Translational research". *J Lab Clin Med* 2015;165:74-90.
- 10) Naidich DP, Marshall CH, Gribbin C, Arams RS, McCauley DI. "Low-dose CT of the lungs: preliminary observations". *Radiology*;175:729-31, 1990.
- 11) Matthijs Oudkerk, Anand Devaraj, Rozemarijn Vliegenthart, Thomas Henzler, Helmut Prosch, Claus P Heussel, Gorka Bastarrika, Nicola Sverzellati, Mario Mascalchi, Stefan Delorme, David R Baldwin, Matthew E Callister, Nikolaus Becker, Marjolein A Heuvelmans, Witold Rzyman, Maurizio V Infante, Ugo Pastorino, Jesper HPedersen, Eugenio Paci, Stephen W Duffy, Harry de Koning, John K Fiel "European position statement on lung cancer screening", *Lancet Oncol*; 18: e754-66, 2017.
- 12) Paci E, "The narrow path to organized LDCT lung cancer screening programs in Europe", *J Thorac Dis*; 10 (7): 4556-4564, 2018.
- 13) Pastorino U, Silva M, Sestini S, Sabia F, Boeri M, Cantarutti A, Sverzellati N, Sozzi G, Corrao G, Marchianò A, "Prolonged lung cancer screening reduced 10-year mortality in the MILD trial: new confirmation of lung cancer screening efficacy", *Annals of Oncology* 0: 1-8, 2019.
- 14) Richard Peto, Sarah Darby, Harz Deo, Paul Silcocks, Elise Whitley, Richard Doll, "Smoking, smoking cessation, and lung cancer in the UK since 1950: combination of national statistics with two case - control studies", *BMJ*, vol 321, 5 Aug 2000.

- 15) Pinsky PF, Church TR, Izmirlian G, Kramer BS, “The National Lung Screening Trial: results stratified by demographics, smoking history, and lung cancer histology”, Cancer, Nov 15;119(22):3976-83, 2013.
- 16) Rai A, Doria-Rose VP, Silvestri GA, Yabroff KR, “Evaluating Lung cancer Screening Uptake, Outcomes, and Costs in the United States: Challenges With Existing Data and Recommendations for Improvement”, J Natl Cancer Inst. Apr 1; 111(4): 342-349, 2019.
- 17) Silvestri GA, Vachani A, Whitney D, et al. “A bronchial genomic classifier for the diagnostic evaluation of lung cancer”. N Engl J Med 2015;373:243-51.
- 18) Surgeon General Report, US Dept. Health and Human Services, 2014.
- 19) The National Lung Screening Trial Research Team. “The National Lung Screening Trial: overview and study design”. Radiology 2011;258:243-53.
- 20) The National Lung Screening Trial Research Team. “Reduced Lung-Cancer Mortality with Low-Dose Computed Tomographic Screening”. NEJM, vol. 35 no. 5, 2011.
- 21) Yousaf-Khan U, van der Aalst C, de Jong PA, Huevelmans M, Scholten E, Lambers JW, van Ooijen P, Nackaerts K, Weenink C, Groen H, Vliegenthart R, Ten Haaf K, Oudkerk M, de Koning H, “Final screening round of the NELSON lung cancer screening trial: the effect of a 2.5-year screening interval”, Thorax, Jan;72(1): 48-76, 2017.

