

Screening nel tumore del polmone: un punto di arrivo... o di partenza?

Valeria Cetoretta
Marco Donatello Delcuratolo
Marco De Filippis

In Italia il tumore del polmone è al terzo posto per incidenza in entrambi i sessi, costituendo il 14% delle nuove diagnosi negli uomini e l'11% nelle donne, e rappresenta la prima causa di morte per cancro nella popolazione generale¹. La sopravvivenza a 5 anni dei pazienti con tumore del polmone dipende dallo stadio di malattia al momento della diagnosi: 55% per la malattia localizzata, 28% per la malattia localmente avanzata e inferiore al 5% per la malattia metastatica. Attualmente, oltre il 60% delle diagnosi avviene in stadio avanzato, mentre soltanto un terzo dei pazienti alla diagnosi presenta uno stadio precoce suscettibile di un trattamento chirurgico curativo. L'identificazione di un test di *screening* adeguato per la diagnosi precoce del tumore polmonare rappresenta da anni uno degli obiettivi primari della ricerca scientifica². Dopo molti studi negativi,

nel 2011 il *National Lung Cancer Screening Trial* (NLST) ha individuato nella TC spirale la metodica di scelta per il riscontro precoce del tumore del polmone. Lo studio ha randomizzato 53.454 fumatori o forti ex-fumatori (> 30 pacchetti/anno o < 15 anni dalla cessazione del fumo), di età compresa tra 55 e 74 anni, sottoposti a una TC spirale (N: 26.722) o a una radiografia del torace (N: 26.732) per 3 anni consecutivi, dimostrando, una riduzione della mortalità del 20% nel gruppo di soggetti sottoposti a TC (95% CI, 6,8-26,7; P=0,004)³.

Dal 2013 le Associazioni scientifiche americane raccomandano lo *screening* nella popolazione a rischio e dal 2015, sempre negli Stati Uniti, le assicurazioni private prevedono la rimborsabilità dell'esame radiologico, sebbene la partecipazione dei soggetti interessati si sia attestata solo tra l'1,9% e il 3,4% secondo i dati del *Lung Cancer Screening Registry*. Indubbiamente molti restano i passaggi e le caratteristiche da chiarire e/o migliorare per un programma di *screening* adeguato, riproducibile ed efficace. L'utilizzo della TC spirale ha

Dipartimento di Oncologia, Università di Torino,
A.O.U. San Luigi Gonzaga, Orbassano (TO)
vcetoretta@gmail.com

Revisori: Paolo Bironzo, Francesco Passiglia
Dipartimento di Oncologia, Università di Torino,
A.O.U. San Luigi Gonzaga, Orbassano (TO)

infatti spesso comportato nell'ambito del suddetto studio, così come in altri, parallelamente al vantaggio in sopravvivenza, un alto tasso di falsi positivi aumentando, da un lato, i potenziali effetti collaterali derivanti dall'applicazione delle procedure diagnostiche e, dall'altro, rendendo complessivamente svantaggioso il rapporto costo-beneficio. Per ridurre la percentuale di sovra-diagnosi si può lavorare sostanzialmente a due livelli: ottimizzare il processo di selezione dei candidati ai quali offrire il test e migliorare l'iter diagnostico del nodulo polmonare.

Se la selezione della popolazione, oggi basata unicamente sull'età e sulla storia tabagica, può ancora essere implementata, molti degli aspetti tecnici hanno trovato parziale risposta nei risultati del NELSON *Lung Cancer Screening Trial*, studio randomizzato controllato interamente europeo, che ha arruolato 15.822 soggetti di età compresa tra i 50 e 74 anni, attuali o pregressi (<10 anni) fumatori (>10 sigarette/die per 30 anni o >15 sigarette/die per 25 anni) a ricevere un programma di *screening* che prevedeva una TC spirale a intervalli di tempo di 1, 3 e 5 anni (N: 7.915), o nessun tipo di controllo (N: 7.907)⁴.

In questo studio la valutazione monodimensionale (diametro) del nodulo viene sostituita con quella volumetrica. Il fatto che il solo calcolo del diametro massimo di una neoformazione possa non riflettere, in maniera accurata, tutti gli assi di crescita condurrà a una revisione dei criteri radiologici ancora oggi in vigore. Altro parametro, derivato dal precedente, è il *volume doubling time* (VDT) che permette il calcolo della velocità di crescita dei reperti polmonari. Una ulteriore importante intuizione è stata quella di separare concettualmente i noduli presenti al basale rispetto a

quelli individuati nelle scansioni successive alla prima. Questi ultimi, detti noduli incidenti, essendosi sviluppati tra due controlli consecutivi, hanno dimostrato di avere una maggiore probabilità di risultare maligni rispetto a quelli evidenziati al *baseline* e necessitano, pertanto, di un approccio più aggressivo. Le Figure 1 e 2 riassumono i due diversi algoritmi diagnostici.

Complessivamente, il NELSON *Trial* ha dimostrato che lo *screening* con TC spirale applicato a una popolazione ad alto rischio riduce significativamente la mortalità per tumore del polmone rispettivamente del 26% (95% CI: 9-41%) negli uomini e dal 39% al 61% nelle donne⁴, corroborando e, anzi, superando le evidenze del NLST³. Rispetto allo studio americano, inoltre, si sono evidenziati:

- un incremento delle diagnosi in stadio localizzato (il 68% dei noduli maligni sono stati identificati in stadio I);
- una significativa riduzione dei falsi positivi;
- il ridimensionamento degli effetti collaterali provocati dalle procedure diagnostiche (in parte grazie all'impiego di TC di nuova generazione a bassa emissione di radiazioni, in parte a una più consapevole gestione dei reperti polmonari) già parzialmente evidenziatosi anche da altre esperienze non randomizzate;
- l'ottimizzazione della capacità discriminante del test dovuta alla diversa gestione di noduli incidenti e al basale, per quanto concerne i noduli solidi.

Questi risultati impongono a tutta la Comunità scientifica, compresa quella europea, di considerare lo *screening* per il tumore del polmone come una necessità attuale e improrogabile sebbene questioni pratiche, economiche e organizzative,

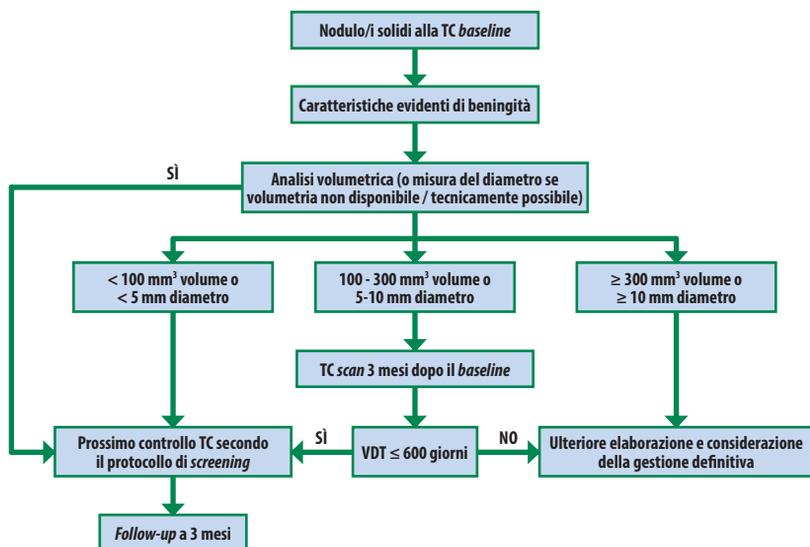


Figura 1. Protocollo EU per la gestione dei noduli polmonari al basale.

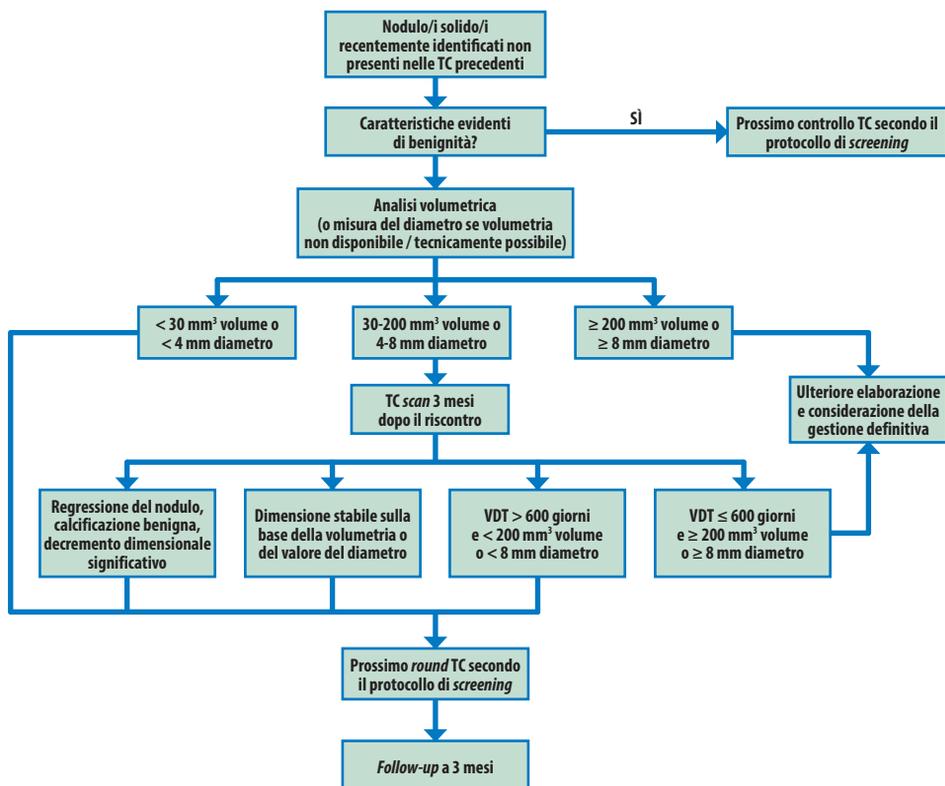


Figura 2. Protocollo EU per la gestione dei noduli polmonari incidenti.

nonché alcuni aspetti tecnici, ne rendano ancora impegnativa l'attuazione. I prossimi obiettivi saranno: migliorare l'identificazione degli individui ad alto rischio, formulare nuove linee guida radiologiche di larga intesa e caratterizzare più accuratamente alcuni *pattern* intermedi per i quali non è ancora ben determinabile il grado di sospetto. Una prevenzione secondaria sicura ed efficace dovrà sicuramente comprendere altri aspetti quali l'informazione completa per l'individuo così come avviene per altri programmi di *screening* già in essere, l'offerta di una rete di *screening* ben strutturata e l'implementazione, anche all'interno dello *screening* stesso, di programmi di cessazione del fumo quale condotta necessaria e indispensabile per ridurre la mortalità.

Per il futuro grande speranza è riposta nell'utilizzo di biomarcatori molecolari (ctDNA, miRNA, ecc.) da isolare nei liquidi biologici dei soggetti sani⁵ e nell'analisi dell'esalato respiratorio attraverso un piccolo dispositivo elettronico (chiamato "naso elettronico"). L'implementazione di tali test non invasivi, rapidi e di facile esecuzione, verosimilmente, fornirà un ampio

spettro di informazioni da integrare a ogni livello per una più specifica stratificazione del rischio.

Bibliografia

- 1) Fondazione AIOM. *I numeri del cancro in Italia 2018*. www.fondazioneaiom.it/dove-mi-curo/i-numeri-del-cancro-in-italia-2018/.
- 2) OSAROGIAGBON RU, VERONESI G, FANG W, ET AL. *Early stage non-small cell lung cancer: advances in thoracic oncology 2018*. *J Thorac Oncol* 2019. DOI: 10.1016/j.jtho.2019.02.029.
- 3) The National Lung Screening Trial Research Team. *Reduces lung-cancer mortality with low-dose computed tomographic screening*. *N Engl J Med* 2011;365:395-409.
- 4) *NELSON study shows CT screening for nodule volume management reduces lung cancer mortality by 26 percent in men*. WCLC Press Program Press Release De Koning 9.25 FINAL.pdf. 2018 (ultimo accesso: 23 dicembre 2018). <https://wclc2018.iaslc.org/>.
- 5) OXNARD GR, MADDALA T, HUBBELL E, ET AL. *Genome-wide sequencing for early stage lung cancer detection from plasma cell-free DNA (cfDNA): The Circulating Cancer Genome Atlas (CCGA) study*. *J Clin Oncol* 2018;36(18_suppl). DOI: 10.1200/JCO.2018.36.18_suppl.LBA8501.

ERS SCHOOL COURSES IN EVIDENCE



INDIA - HERMES EXAMINATION PREPARATION COURSE

13-14 September, 2019 (Varanasi/Benaras, India)

www.ersnet.org/courses

PAEDIATRIC BRONCHOSCOPY

7-9 October, 2019 (Naples, Italy)

www.ersnet.org/courses

THORACIC ULTRASOUND

10-11 October, 2019 (Odense, Denmark)

www.ersnet.org/courses

EBUS TRAINING PROGRAMME PART 1

15-16 October, 2019 (Amsterdam, Netherlands)

www.ersnet.org/courses

INTERVENTIONAL BRONCHOSCOPY

24-26 October, 2019 (Athens, Greece)

www.ersnet.org/courses

INTERSTITIAL LUNG DISEASES

4-6 November, 2019 (Heidelberg, Germany)

www.ersnet.org/courses