

# Tumore al polmone: *screening update* e prospettive future

**Massimiliano Cani, Benedetta Del Rio,  
Lavinia Di Prima, Giorgia Ferrari,  
Edoardo Garbo, Davide Garino,  
Enrica Capelletto, Silvia Novello**

## **Prevenzione primaria e secondaria**

La neoplasia polmonare rappresenta ancora oggi una delle neoplasie più frequenti in tutto il mondo: in Italia, secondo i dati dell'Associazione Italiana di Oncologia Medica (AIOM) e dell'Associazione Italiana Registri Tumori (AIRTUM) il tumore al polmone è la seconda neoplasia più frequente negli uomini e la terza nelle donne, nonché la prima in quanto a mortalità nella popolazione maschile e la seconda in quella femminile. Da anni la ricerca mira alla riduzione di incidenza e mortalità per questa patologia, anche tramite interventi di prevenzione primaria, ovvero volti a contrastare l'insorgenza del tumore agendo sui fattori di rischio cosiddetti modificabili. Tra questi, l'abitudine tabagica risulta ancora oggi il più frequente e socialmente rilevante. Molteplici sono

state le iniziative messe in atto con lo scopo di disincentivarne il consumo, soprattutto tra i più giovani: divieto di fumo nei luoghi chiusi, aumento della tassazione dei prodotti del tabacco, programmi di sensibilizzazione nelle scuole e politiche fiscali con incentivi forniti da aziende private per i lavoratori che decidono di smettere di fumare sono solo alcuni esempi.

Nel contempo si è inoltre gradualmente affermata l'importanza della prevenzione secondaria: questa è rivolta a individui asintomatici e tramite l'utilizzo di test di *screening* mira ad aumentare il numero di diagnosi precoci con l'obiettivo ultimo di abbattere la mortalità. Con questo scopo, sulla base delle evidenze scientifiche a disposizione, nel 2013 sono state diramate da parte della US Preventive Services Task Force (USPSTF) specifiche raccomandazioni, che suggeriscono uno *screening* annuale per le neoplasie polmonari mediante tomografia computerizzata a basse dosi (LDCT) per i soggetti considerati ad alto rischio (soggetti di età compresa tra i 55 e gli 80 anni, forti fumatori con un indice di pacchetti per anno, *pack-*

---

Dipartimento di Oncologia, Università di Torino,  
A.O.U. San Luigi Gonzaga, Orbassano (TO)  
[massi.cani@gmail.com](mailto:massi.cani@gmail.com)

Revisore: Enrica Capelletto, Dipartimento di Oncologia, Università di Torino, A.O.U. San Luigi Gonzaga, Orbassano (TO)

year, > 30 o ex forti fumatori che avessero smesso da non più di 15 anni).

Nel marzo 2021 tali raccomandazioni sono state in parte riviste con l'intento di estendere lo *screening* a un maggior numero di soggetti: nello specifico sono stati inclusi i forti fumatori con un indice *pack-year* > 20 e un'età compresa tra i 50 e gli 80 anni.

### Il razionale delle raccomandazioni

Le raccomandazioni si basano su un importante *trial* clinico, il *National Lung Screening Trial* (NLST), condotto in ambito statunitense tra il 2002 e il 2009 su 53.454 soggetti, di età compresa tra i 55 e i 74 anni considerati ad alto rischio di sviluppare tumore al polmone, ovvero forti fumatori (più di 30 *pack-year*) o ex fumatori (con interruzione dell'abitudine tabagica da meno di 15 anni). Una metà di questi è stata sottoposta annualmente a TC spirale a basse dosi per tre anni consecutivi, mentre l'altra metà, con la stessa cadenza, a *screening* con radiografia del torace. Lo studio NLST descrive una riduzione della mortalità pari al 20% nei soggetti sottoposti a *screening* con LDTC.

Un altro studio è stato fondamentale nel conferire valore ai programmi di prevenzione secondaria in questa patologia. Lo studio NELSON ha valutato il beneficio della metodica di *screening* con LDTC rispetto alla sola osservazione clinica: sono stati arruolati 15.789 pazienti ad alto rischio, di cui una parte randomizzata a *screening* con LDTC (eseguita al momento dell'arruolamento e successivamente a uno, due e sei anni e mezzo). Nel gruppo dei pazienti sottoposti a *screening* si sono evidenziati 181 decessi per tumore polmonare *versus* 242 nel gruppo di controllo, con un rischio relativo cumulativo di morte a 10 anni per tumore polmonare di 0,76 ( $p = 0,01$ ) nel gruppo sottoposto a *screening* rispetto al gruppo di controllo, evi-

denziando dunque anche in questo caso una riduzione significativa della mortalità.

Valutazioni successive del Cancer Intervention and Surveillance Modeling Network (CISNET) hanno confermato come lo *screening* a cadenza annuale si accompagni a una riduzione della mortalità del 13,0% (*versus* il 9,8 % utilizzando una diversa cadenza), suggerendo dunque di impiegare questa tempistica nell'implementazione in pratica clinica.

È pertanto ben evidente il razionale delle raccomandazioni statunitensi e la necessità in Europa di una posizione univoca delle Associazioni scientifiche in merito allo *screening* delle neoplasie toraciche, come anche ribadito dall'International Association for the Study of Lung Cancer (IASLC).

### I limiti dello *screening*

Le difficoltà messe in luce dalle diverse esperienze di *screening* a livello internazionale sono state molte, specie la scelta di una adeguata metodica al fine di garantire un'elevata sensibilità e una buona specificità del test, cercando dunque di minimizzare i cosiddetti "falsi positivi". A tal proposito, sarebbe auspicabile l'impiego di specifici protocolli di analisi delle immagini radiologiche come il *Lung Radiology and Data System* elaborato dall'American College of Radiology. Garantire, infatti, una buona sensibilità del test permette di ridurre la quota di pazienti da sottoporre ad accertamenti non necessari, con una conseguente riduzione dei costi e un allentamento del carico emotivo per il soggetto stesso. Una problematica altrettanto importante è legata ai costi derivanti dall'utilizzo dei macchinari e dall'impiego del personale sanitario, che una metodica di *screening* comporta. Questo aspetto è particolarmente rilevante per quei Paesi, come l'Italia, dove l'assistenza sanitaria rappresenta un servizio pubblico e anche per que-

sto diventa fondamentale individuare quella parte della popolazione a maggior rischio, in modo da rivolgere lo *screening* a chi ne possa trarre un maggior beneficio.

Un altro limite riguarda l'aderenza della popolazione allo *screening*: questo si rivolge infatti a fumatori o ex fumatori, spesso consci dei rischi correlati all'abitudine tabagica. Il partecipare allo *screening* potrebbe portarli a sentirsi più protetti dal rischio di tumore e disincantarli nell'abbandono del fumo di sigaretta. Il risvolto psicologico dello *screening* potrà essere effettivamente compreso solo quando un programma strutturato verrà messo in atto su una casistica più ampia e al di fuori di *trial* clinici, che dovrebbe sempre comprendere un adeguato supporto per la cessazione tabagica, abbinando prevenzione primaria e secondaria in un unico percorso.

Per quanto riguarda la durata dello *screening*, pur non essendoci dati prospettici specifici, si raccomanda di interromperlo sopraggiunta l'età di 80 anni, nonché al momento della diagnosi di eventuali altre condizioni che riducano l'aspettativa di vita dei soggetti o la possibilità di essere sottoposti a un trattamento radicale in caso di esito positivo dello *screening*, ma anche questo aspetto è attualmente in fase di valutazione.

### Altre metodiche di screening

Molte le iniziative volte a individuare metodiche alternative alla LDCT nell'ottica di ridurre l'esposizione a radiazioni ionizzanti in soggetti sani e ottimizzare i costi. Alcuni studi hanno ottenuto risultati promettenti con l'utilizzo della tomosintesi digitale. Questa tecnica, già ampiamente sfruttata nello *screening* del tumore della mammella consente di ottenere delle proiezioni radiografiche digitali elaborate in maniera pressoché tridimensionale. Lo studio SOS2 ha dimostrato che il suo uti-



lizzo si associa a un tasso di riconoscimento comparabile a quello della TC, seppur con un numero di falsi positivi superiore, rappresentando pertanto allo stato attuale una metodica del tutto sperimentale.

Grande interesse per l'individuazione dei tumori polmonari in fase precoce attraverso l'identificazione di biomarcatori neoplastici. Diversi studi hanno indagato un possibile ruolo delle CTCs (cellule tumorali circolanti) come *marker* diagnostico precoce, basandosi sul fatto che la disseminazione cellulare è un evento relativamente precoce nella progressione tumorale. Sulla base di alcune evidenze preliminari, veniva disegnato uno studio prospettico multicentrico (*AIR study*) che, tuttavia, non è riuscito a dimostrarne la reale affidabilità. La discordanza tra i dati iniziali e i risultati di quest'ultimo studio pone la ricerca delle CTCs in una posizione di metodica di affiancamento ad altri strumenti diagnostici e non come test unici.

Similmente, in via ancora a oggi del tutto sperimentale, i microRNA circolanti hanno dimostrato una potenziale efficacia in termini di *screening*. Questi, in particolare, sono stati analizzati in due studi retrospettivi italiani (MILD e COSMOS) nel contesto dello *screening* con LDCT. La combinazione delle due metodiche, quella radiologica e bioumorale, in entrambi gli studi, ha dimo-

strato una significativa riduzione dei casi di falsa positività, con buona specificità (81-75%) e sensibilità (87-78%), permettendo di identificare i soggetti a maggior rischio di neoplasia e quindi aprendo le porte a una sorta di personalizzazione del programma di *screening*. Inoltre, una delle “signature” di microRNA circolanti studiate, ha dimostrato un affidabile monitoraggio della recidiva post-chirurgica di malattia. Attualmente questa “biopsia liquida” è in fase di validazione nell’ambito dello studio italiano BioMILD, ma è a oggi da inquadrarsi come metodica del tutto sperimentale.

Gli approcci qui sopra brevemente descritti, sebbene appaiano promettenti e di facile impiego per la minima invasività, sono gravati da costi ancora non sostenibili, soprattutto quando applicati su larga scala.

### Uno sguardo all’Italia

In Italia, sulla base dei dati emersi dagli studi nazionali e internazionali, le linee guida AIOM sottolineano l’importanza della prevenzione delle neoplasie polmonari, sebbene non esista un programma di *screening* strutturato e rimborsato dal Sistema Sanitario Nazionale. Sono attualmente in corso valutazioni della popolazione ottimale da candidare a *screening*, delle metodiche di acquisizione delle immagini e dei possibili biomarcatori da impiegare a supporto dell’*imaging* radiologico, al fine di personalizzare le modalità di prevenzione nei soggetti maggiormente a rischio. Per esempio, la Rete Italiana per lo *Screening* Polmonare (RISP) che ha di recente ricevuto un finanziamento di 1,5 milioni di euro l’anno nell’ambito del Decreto Sostegni-bis (D.L. n. 73/2021), ha preso parte allo studio *4-In-The-Lung-Run* che si pone come obiettivo la valutazione dell’intervallo ottimale tra un esame radiologico di *screening* e il successivo in maniera

personalizzata, tenendo conto di eventuali comorbidità respiratorie e cardiovascolari, i cui risultati non sono ancora disponibili.

In Italia, come nel mondo, strategie di abbattimento del rischio primario ed efficaci campagne di *screening*, potrebbero gradualmente condurre a una riduzione del numero di fumatori, dell’incidenza del tumore al polmone e della sua mortalità. Di certo, un approccio multimodale, che veda coinvolte figure professionali differenti, ognuna con le proprie competenze, senza trascurare il ruolo del *counseling* per la cessazione tabagica, rappresenta la migliore strada percorribile per l’individuazione di metodiche *cost-effectiveness*, affidabili, possibilmente mini-invasive e impiegabili su larga scala, anche in contesti territoriali, con l’obiettivo di smorzare il ruolo di *big killer* che le neoplasie polmonari hanno di fatto recentemente assunto.

### Bibliografia di riferimento

- Associazione Italiana di Oncologia Medica (AIOM). *Linee guida: neoplasia del polmone*. Edizione 2020. [https://www.aiom.it/wp-content/uploads/2020/10/2020\\_LG\\_AIOM\\_Polmone.pdf](https://www.aiom.it/wp-content/uploads/2020/10/2020_LG_AIOM_Polmone.pdf).
- Associazione Italiana di Oncologia Medica (AIOM), Associazione Italiana Registri Tumori (AIRTUM), Società Italiana di Anatomia Patologica e di Citopatologia Diagnostica (SIAPEC-IAP). *I numeri del cancro in Italia 2020*. Brescia: Intermedia Editore, 2020.
- BERTOLACCINI L, VITI A, TAVELLA C, ET AL.; on the behalf of the SOS Study Group. *Lung cancer detection with digital chest tomosynthesis: first round results from the SOS observational study*. *Ann Transl Med* 2015;3:67.
- DE KONING HJ, VAN DER AALST CM, DE JONG PA, ET AL. *Reduced lung-cancer mortality with volume CT screening in a randomized trial*. *N Engl J Med* 2020;382:503-13.
- JONAS DE, REULAND DS, REDDY SM, ET AL. *Screening for lung cancer with low-dose computed tomography updated evidence report and systematic review for the US Preventive Services Task Force*. *JAMA* 2021; 325:971-87.
- SEJJO LM, PELED N, AJONA D, ET AL. *Biomarkers in lung cancer screening: achievements, promises, and challenges lung cancer screening challenges*. *J Thorac Oncol* 2019;14:343-57.