

PERCHÉ' NON BISOGNA CREDERE CHE LO SCREENING DEL TUMORE POLMONARE SALVERÀ' LE NOSTRE VITE (ALMENO NELL'IMMEDIATO FUTURO, IN FUTURO CHI PUÒ' DIRLO)

Questa è la recensione dell'articolo: Zompatori M, Mascalchi M et al. Lo screening del tumore polmonare mediante TC a bassa dose: dieci anni dopo, lo stato dell'arte. La Radiologia Medica (2013) 118:51-61. In realtà la recensione prende solo ispirazione dall'articolo, che a me è piaciuto tantissimo, ma si sviluppa in modo abbastanza anarchico sconfinando in temi, non me ne vorrete voi lettori e spero anche il Professor Zompatori, a metà tra l'etico e il filosofico. Desidero inoltre ringraziare Anna Rita Larici, che mi ha fornito materiale utile per la recensione: molte delle cose che leggerete di seguito sono di sua proprietà intellettuale, al punto di poter affermare che questo è un lavoro a quattro mani, le mie e le sue.

Sullo screening del tumore polmonare, nel corso degli ultimi decenni, si è detto tutto e il contrario di tutto. L'unica costante, in questa vicenda, è stata lo scetticismo generale dell'intera classe medica, messo in discussione di tanto in tanto dai proclami sensazionalistici di chi, voce nel deserto, ha affermato che lo screening è efficace e risolverà finalmente il problema del tumore al polmone nel mondo¹.

Ma partiamo dai dati certi a nostra disposizione, quelli che non si possono discutere: il tumore polmonare, per incidenza, è la seconda neoplasia maligna. Stiamo parlando complessivamente del 14% di tutte le neoplasie maligne: in questa poco onorevole classifica è preceduto solo dal cancro della prostata nei maschi (28%) e dal cancro della mammella nelle femmine (29%). Il guaio è che come mortalità, anche in questo sia nel maschio che nella femmina, il tumore del polmone è al primo posto come causa di morte per cancro²: in poche parole, oggi come oggi di tumore al polmone ci si ammala parecchio e si muore parecchissimo³.

¹ *In Italia l'antesignano delle meraviglie, su questo argomento, è sempre stato il professor Umberto Veronesi. Appena furono pubblicati i risultati provvisori dello screening NSLT, di cui parleremo nel dettaglio tra poco, il buon Veronesi comparve in televisione, a reti unificate, per affermare il trionfo finale della medicina sul cancro del polmone. Nell'occasione temei il peggio, ossia l'effetto tsunami di prescrizioni mediche con cui concluderemo questa chiacchierata: ma per fortuna gli italiani, o i loro medici, mostrarono più lungimiranza del vecchio professore.*

² *28% nei maschi e 26% nelle femmine. Fonte: American Cancer Society. Cancer Facts & Figures 2013.*

³ *Ibidem.*

Sono molto significativi, e vi consiglio di cercarli su internet, i grafici che rappresentano l'andamento annuale della mortalità da tumore polmonare⁴: nel sesso maschile, dopo il picco degli anni '90⁵, c'è stato un lento ma costante declino; nelle donne, invece, a partire dagli anni '80 si è verificato un graduale incremento di mortalità che ha raggiunto un plateau stabile negli ultimi tempi⁶.

Adesso, tutti siamo a conoscenza del legame quasi inscindibile che esiste tra tumore del polmone e fumo di sigaretta: si calcola che il tabacco sia responsabile di circa l'80% delle morti da tumore polmonare; sebbene esistano, specie nel sesso femminile, altri fattori riconosciuti di rischio⁷. Ma non è tutto: per rendere ancora più allegri i fumatori, va ricordato che il fumo di sigaretta determina circa il 30% delle morti da neoplasie a partenza da altre sedi tumorali: specialmente le vie aero-digestive superiori, come è ovvio, ma anche vescica e pancreas⁸.

Riassumiamo: il tumore polmonare è responsabile di circa il 30% dei decessi per neoplasia. Ben il 70% dei casi è diagnosticato in fase avanzata, e di questi solo il 20% risulta operabile: ma la sopravvivenza a 5 anni non supera il 15%; però la sopravvivenza a 5 anni di pazienti con tumori in stadio I, quindi molto precoce, è superiore al 50%. Morale, possiamo identificare un gruppo di soggetti a rischio (fumatori di età medio-avanzata) in cui la diagnosi precoce potrebbe comportare un effettivo cambio della prognosi: è questo il razionale dello screening di cui tanto si dibatte.

(Però consentitemi, prima di entrare nel vivo del tema, la prima breve digressione etica. Quando si parla di screening si parla di prevenzione secondaria. La prevenzione primaria

⁴ American Cancer Society. *Cancer Facts & Figures 2012*.

⁵ *Che molto ha a che fare, credo, con gli stili di vita fatui dell'edonismo regaliano e della cosiddetta Milano da bere.*

⁶ *Questo andamento, non farete fatica a credermi, riflette l'estensione dell'abitudine tabagica alle donne: che è stata forse l'espressione più deteriore dell'emancipazione femminile, per altri versi sacrosanta, a cui abbiamo assistito negli ultimi decenni.*

⁷ *Infatti non esiste solo il fumo di sigaretta ma anche quello di sigaro e pipa: sebbene, ne convengo, sia fortunatamente insolito lo spettacolo di una donna con un mezzo toscano stretto tra i denti. Ma esistono anche il fumo passivo, che fino a qualche anno fa vessava soprattutto mogli e figli, e una serie di inquinanti ambientali e non come il radon (responsabile della elevata incidenza tumorale nel bellunese, per esempio), il cadmio o l'asbesto: pensate non solo ai ferrovieri che hanno lavorato per anni con le schiume di amianto, ma anche alle loro mogli che sbattevano le tute dal balcone con gran nocumento loro e dei vicini di casa. Infine, per non essere da meno, esiste una quota non chiara di tumori indotti dalle radiazioni ionizzanti: motivo per il quale bisognerebbe riflettere a lungo prima di esporre un paziente a qualunque genere di esame radiologico non giustificato. Screening compreso.*

⁸ American Cancer Society. *Cancer Facts & Figures 2012*.

è invece tutto quello che ha a che fare con la cultura della disabitudine al fumo di sigaretta: le campagne antifumo televisive, per esempio, o le scritte listate a lutto sui pacchetti di sigarette. È subito chiaro, però, quello che non torna in questo genere di prevenzione primaria: aspettarsi che il fumatore incallito smetta di colpo il vizio dopo aver letto sul pacchetto che il fumo fa venire il cancro ai polmoni mi sembra una pia illusione. L'unica vera forma di prevenzione primaria è quella di abolire per legge il fumo di sigaretta: come accade per altre sostanze non più venefiche del tabacco. Ma qui sorge la prima contraddizione del sistema bislacco nel quale ci muoviamo: che non vuole rinunciare agli emolumenti che provengono dalla tassazione delle sigarette, sebbene la spesa sanitaria necessaria a curare i danni derivati dal fumo di sigaretta ammonti a quegli emolumenti elevati a potenza. Chiusa la prima parentesi).

La lunga e tormentata storia dello screening polmonare nasce a fine anni '60 con lo studio *Northwest London Mass Radiography Service*: un campione di 55000 uomini fu sottoposto a Rx torace ogni 3 mesi per 3 anni⁹, confrontando i risultati con il controllo radiografico iniziale e quello finale, al termine appunto dei 3 anni. Ce ne furono molti altri: ma, anche se può sembrare incredibile, solo lo studio della Mayo Clinic¹⁰ (1971) e il Czechoslovakian Study del 1975 focalizzarono l'attenzione sui fumatori, individuandoli come categoria a rischio. Gli studi successivi a quello londinese accoppiarono allo studio radiografico del torace anche la citologia dell'espettorato, ma con risultati altrettanto scadenti: non fu registrato nessun valore aggiunto al tasso di sopravvivenza, al tasso di mortalità da neoplasia polmonare e al tasso di mortalità da tutte le cause¹¹.

La situazione non migliorò nemmeno negli anni '90, sebbene l'introduzione della TC nella pratica clinica avesse aperto i cuori dei vari Veronesi mondiali alla più azzurra speranza. Eppure la TC aveva tutte le carte in regola per realizzare il progetto screening: liberava finalmente lo studio del torace dalle vertigini della monodimensionalità e restituiva a ogni struttura anatomica la sua autonomia topografica. Certo, non poteva essere ignorato il costo biologico di uno screening di questo tipo: e infatti ci si orientò fin da subito verso

⁹ *Ai giorni d'oggi può sembrare ingenua una strategia di questo tipo, però siate indulgenti e considerate che un conto sono le idee, grazie alle quali il mondo progredisce tra mille difficoltà, e un conto il modo di realizzarle. Con il senno del poi, è noto, son bravi tutti a dire la loro.*

¹⁰ *Lo screening della Mayo Clinic, sia pur nel suo fallimento, ci ha fornito informazioni molto importanti su come impostare e come leggere i risultati di un lavoro del genere. Ci torneremo su tra pochissimo.*

¹¹ *Chiles C. Seminars in Roentgenology 2011.doi:10.1053/j.ro.2011.02.007 e Reddy C et al. Hosp Pract 2011; 39(4):107-12.*

protocolli a bassa dose radiante (LDCT). I quali diedero qualche risultato di cui bisogna prendere atto: la LDCT mostra noduli polmonari con frequenza 3 volte maggiore rispetto al radiogramma toracico e noduli neoplastici con frequenza 4 volte maggiore; ma, soprattutto, mostra neoplasie in basso stadio con frequenza da 2 a 4 volte maggiore, a seconda dei lavori¹². E voi lo capite benissimo: questo è il punto critico che ha fatto incaponire generazioni di radiologi (e clinici) sull'argomento. Ma già dai due studi più importanti, ELCAP (1993-1998) e I-ELCAP¹³ (1993-2005, con numeri ben più importanti del primo), fu chiaro il grosso limite di questo approccio: erano studi di screening *osservazionali*, sarebbe a dire che non prevedevano il braccio di controllo. Conseguenza ovvia, venivano identificati più pazienti neoplastici e più neoplasie in stadio precoce, ma era impossibile dimostrare gli effetti dello screening sulla mortalità da neoplasia polmonare (e anche da tutte le altre cause, concetto chiave sul quale torneremo a breve).

Insomma, come dice il professor Zompatori, lo screening *osservazionale* non ha risolto il nostro problema ma almeno ci ha aiutato a comprenderne le dimensioni. Per esempio la *specificità*, ossia il numero troppo elevato di falsi positivi: dal 50 al 70% dei pazienti mostrano noduli indeterminati nello screening di prevalenza, ma di questi oltre il 90% hanno diametro inferiore a 10 mm; il che li rende di default, come tutti i radiologi del mondo sanno bene, difficilmente caratterizzabili. Peggio ancora, di questo 90% solo una misera percentuale, e stiamo parlando dell'1-3%, alla fine sono davvero maligni¹⁴. Lo sforzo, insomma, sembra davvero improbo.

Ma gli screening *osservazionali* hanno anche un altro problema: la *sensibilità*. La LDCT serve soprattutto a identificare i piccoli noduli *periferici*, che sono quelli difficili da beccare radiograficamente, ma c'è un problema non da poco: le piccole neoplasie *centrali*, quelle al di sotto del centimetro, possono sfuggire anche al radiologo più cazzuto perché spesso e volentieri si sviluppano in mezzo ai vasi polmonari (che, come è noto, in quella zona sono di grosse dimensioni e pure assai ramificati). E poi c'è un altro inghippo non trascurabile: tutti quelli che parlano di screening sembrano dimenticarsi delle peculiarità di crescita del microcitoma, che pure rappresenta una quota non trascurabile di neoplasie primitive polmonari (15-18% del totale). Il microcitoma è così cattivo che nell'intervallo tra

¹² Marcus et al. Extended lung cancer incidence follow-up in the Mayo Lung Project and overdiagnosis. *J Natl Cancer Inst* 98:748-756.

¹³ Entrambi gli studi ELCAP confrontavano l'esecuzione di un Rx torace in due proiezioni con la LDCT.

¹⁴ Croswell J et al. Cumulative incidence of false positive test results in lung cancer screening. A randomized trial. *Ann Intern Med* (2010); 152:505-515. Ma anche: Halmos B et al. Update in lung cancers and oncologic disorders. *Am J Respir Crit Care Med* (2011); 184:297-302.

una TC annua (negativa) e l'altra (quella in cui lo si diagnostica) rischia di diventare già inoperabile, mettendo in crisi l'intero sistema dello screening.

E non è finita qui. Sul tappeto, come direbbe un qualunque politico a *Ballarò*, ci sono altre problematiche importanti:

1. manco a dirlo, è che i diversi studi hanno fornito risultati contraddittori. Per esempio, lo studio ELCAP ha previsto un miglioramento della sopravvivenza¹⁵ a 10 anni dell'80%, ma altri studi hanno ridimensionato o addirittura negato questo risultato;
2. è stata messa in discussione persino la capacità degli screening di determinare lo *stage shift*¹⁶, ossia la riduzione delle diagnosi di neoplasie avanzate e il contemporaneo ovvio aumento delle diagnosi di tumori in basso stadio: che dell'idea di screening è uno dei principali capisaldi, se non il principale;
3. come risolviamo i problemi tecnici e organizzativi legati allo screening? Ossia: quando lo screening ci mostra un nodulo indeterminato, magari un nodulino infame poco sotto il centimetro, solido, non vicino alla pleura, siamo davvero in grado di gestire senza problemi il vortice di nuovi approfondimenti diagnostici che partono da questo reperto

¹⁵ *Quello della sopravvivenza è un punto controverso che merita di essere chiarito subito: partendo dall'esempio dello studio COSMOS, sempre della scuola del nostro buon Veronesi. Nei risultati pubblicati sul sito dello IEO emerge un dato sugli altri: su una popolazione di 256 pazienti con tumore polmonare asintomatico (campione un po' risicato, a dire il vero, per avere un qualche tipo di valenza statistica) il 76% delle neoplasie è stato diagnosticato in stadio iniziale, ossia senza che fossero dimostrabili metastasi linfonodali o a distanza, con una sopravvivenza a 5 anni molto elevata: 72%. Qui si impianta mirabilmente il primo bias, quello dell'anticipazione diagnostica. La sopravvivenza di un paziente è il tempo che intercorre tra la diagnosi della neoplasia e il suo decesso. Il lead time è invece il tempo che intercorre tra la diagnosi della neoplasia e il momento in cui la neoplasia, lasciata a sé stessa, avrebbe dato segni e sintomi clinici. Non bisogna essere dei fenomeni della statistica per capire che quando un tumore viene identificato precocemente, che si tratti di un reperto casuale o sia frutto dello screening, si ha sempre una anticipazione della diagnosi e quindi un apparente aumento della sopravvivenza; anche se il paziente non viene sottoposto a nessuna terapia. Per non cadere in questa trappola statistica sarebbe necessario riferirsi non alla sopravvivenza ma alla mortalità del paziente, il che purtroppo non è possibile negli studi osservazionali ma solo in quelli con braccio di controllo. Qualcuno, diciamo, finge di non accorgersi della piccola divergenza di punti di vista sulla questione.*

Ma esiste un secondo bias, detto lenght time. I tumori a lenta crescita (come gli adenocarcinomi) sono meno aggressivi di quelli a crescita rapida (come il microcitoma), e hanno una fase pre-clinica (cioè prima che il paziente o il suo medico si accorgano della malattia) molto lunga. Ne consegue che lo screening individua preferenzialmente neoplasie meno aggressive, dando così la falsa illusione di essere più utile di quanto in realtà sia. Zompatori parla al proposito di punto critico: quello in cui il tumore comincia a metastatizzare. Se noi fossimo in grado di individuare con esattezza il punto critico di una neoplasia polmonare i nostri problemi, come medici, sarebbero finiti: però, allo stato attuale delle conoscenze, questa possibilità è ancora remota.

Terza considerazione e terzo bias: quello da sovradiagnosi. Gli studi autoptici effettuati nei decenni scorsi hanno dimostrato che solo una piccola parte dei tumori polmonari conducono a morte il paziente: molto spesso il tumore ha crescita lenta e il paziente decede per i motivi, altri, che il Padreterno ha decretato a suo tempo. Prendete come esempio un uomo settantenne e forte fumatore: la sua aspettativa di vita, a prescindere dal tumore polmonare, è inferiore a 5 anni. Il suo incontro con il rutilante mondo della medicina, purtroppo per lui, invece che allungare la vita potrebbe accorciargliela: il che è un bel paradosso. Ma, come dice sempre Zompatori, è un paradosso solo apparente.

¹⁶ *Tockman M et al. Lung cancer screening with helical CT. Evidence for a stage shift? Lung Cancer (2009); 41 (suppl. 2) s40-s41.*

accidentale, e per i quali non è tuttora dimostrato un reale vantaggio in termini di salute del paziente¹⁷?

Una volta compresi i limiti degli studi osservazionali, il passo è stato breve verso l'elaborazione di studi *randomizzati controllati* (sempre con LDCT). Gli studi di screening intrapresi, alcuni dei quali ancora in corso, sono parecchi: anche italiani. Tutti accomunati dal problema della numerosità del campione, troppo esiguo per dimostrare inconfutabilmente una riduzione statisticamente significativa della mortalità da tumore polmonare. Tutti, dicevo, tranne lo studio americano NSLT¹⁸: quello su cui si è dibattuto aspramente, e che ha portato nel 2011 Veronesi, a reti unificate, ad affermare che il flagello del cancro al polmone era stato finalmente debellato¹⁹.

Lo studio NSLT ha in effetti qualcosa di epico: 33 centri medici coinvolti negli USA; cinquantatremila e rotti pazienti arruolati, tra i 55 e i 74 anni, fumatori o ex fumatori da meno di 15 anni con all'attivo almeno 30 pacchetti annui di sigarette; al braccio di controllo è stato somministrato un Rx torace standard. Ma lo studio ha fatto scalpore anche perché è stato interrotto in anticipo, rispetto ai tempi previsti, per il raggiungimento del cosiddetto *endpoint primario*²⁰: la riduzione della mortalità specifica (e non l'allungamento della sopravvivenza, per fortuna), nei pazienti ad alto rischio posizionati nel gruppo TC, del 20.3%. Sono seguiti proclami immaginifici, grandi fanfare, commenti entusiastici sprecati prima ancora che venissero pubblicati i risultati definitivi. Ma proviamo a fare i conti della serva sui numeri nudi e crudi, come ha fatto il professor Zompatori?

Bene, andiamo per punti:

¹⁷ *Ma qui ci addentriamo nel campo gestionale e, sebbene per accenni, in quello etico. Ne riparlerò alla fine della recensione con maggior dovizia di particolari.*

¹⁸ *North American National Lung Screening Trial.*

¹⁹ *Salvo poi affermare, in una memorabile intervista a Repubblica di qualche mese dopo, quanto segue: "Anche io sono contro il fumo e so che l'unico modo per eliminare il problema del tumore polmonare, oggi il big killer numero uno, sarebbe di far sparire le sigarette". Per una volta, almeno, siamo d'accordo.*

²⁰ *Esistono anche endpoints secondari, primo tra tutti la distribuzione degli stadi al momento della diagnosi. I tumori in stadio I sono stati circa il 60%, che è un buon risultato. Curiosa la riduzione (statisticamente significativa) del tasso di mortalità da tutte le cause pari al 6.7%: di queste solo 1/4 per il tumore polmonare, e 3/4 per cause cardiovascolari. Siamo di fronte a un altro paradosso apparente? Certo che sì: non è che lo screening protegga per grazia divina i pazienti arruolati da accidenti cardiovascolari, ma solo che in genere si arruolano in gruppi di screening pazienti in condizioni di salute migliori rispetto alla popolazione media. Questo effetto, chiamato healthy volunteer effect, era stato già segnalato in altri screening non polmonari.*

1. quel benedetto 20.3% di riduzione della mortalità specifica rispetto al braccio di controllo, tradotto in termini pratici, vuol dire che per evitare un solo decesso bisogna sottoporre allo screening la bellezza di 320 pazienti²¹;
2. il numero di falsi positivi, come si può immaginare, è stato enorme: 94.5% per il braccio di controllo con l'Rx torace e addirittura maggiore, 96.4%, per il braccio TC;
3. molte delle TC di screening, come i radiologi sanno bene, hanno mostrato un corteo di reperti inattesi: i quali, con una ardita quanto orribile terminologia, vengono chiamati *incidentalomi*. Adesso, concentratevi un istante sui punti 2 e 3: i falsi positivi bisogna pur affrontarli in qualche modo, e il modo comprende, nell'ordine, TC polmonari con minore intervallo temporale, TC-PET o addirittura, siccome l'anatomo-patologo e l'oncologo non si accontentano mai di notizie vaghe e circostanziali, biopsie polmonari TC-guidate con ago possibilmente tranciante. Tutte queste procedure comportano, nell'ordine, danno biologico da esposizione a radiazioni ionizzanti²², rischi potenzialmente anche gravi connessi alle procedure più invasive e, soprattutto, costano soldi.

²¹ *Intanto: perché il trial è stato sospeso in anticipo? Tutti sappiamo che sospendere un trial randomizzato controllato prima del tempo può sovrastimare l'utilità (in linguaggio tecnico si chiama too good to be true, troppo bello per essere vero), anche perché più si va avanti e più peso acquista il bias da sovradiagnosi. E poi c'è un altro degli incredibili paradossi in cui ci si imbatte studiando i meccanismi dello screening: il trial più lungo della storia, quello della Mayo Clinic, mostrò a 5 anni un aumento della sopravvivenza nel braccio attivo rispetto al braccio di controllo, ma una mortalità tutto sommato uguale. Il che, per i concetti espressi in precedenza (la faticosa anticipazione diagnostica), non ci sorprende nemmeno più di tanto. Quello che sorprende, invece, è che quando lo studio ha superato i 20 anni nel braccio attivo si è registrata una mortalità superiore al braccio di controllo dell'11%. Incredibile a credersi? No, non più di tanto: proprio per l'elevato numero di falsi positivi, qualunque programma di screening anticipa non solo la diagnosi di malattia ma anche il contatto tra paziente e medico, e questo contatto non sempre è fonte di benefici (effetti collaterali da farmaci, danno da radiazioni, complicanze chirurgiche, eccetera). Il trial NSLT è stato sospeso perché, di fronte al raggiungimento del minimo risultato utile (il leggendario 20.3%), per il medico americano è stato difficile giustificare la somministrazione dell'esame teoricamente meno performante (l'Rx torace) al braccio di controllo: il rischio era che i pazienti arruolati in quel braccio, per l'appunto, partissero con denunce a raffica. E, come è universalmente noto, sono stati gli americani a inventare la medicina difensiva (oltre, s'intende, alla guerra preventiva. Noi italiani ci siamo invece sempre limitati a coniare innocui ma affascinanti concetti metafisici come le famose convergenze parallele di Moro, e a seguire fedelmente le mode made in USA). In definitiva, quello che voglio dire è che sospendere uno screening troppo presto inficia il valore statistico dei risultati e impone una valutazione quantomeno scettica dei medesimi.*

²² *Qualunque prestazione radiologica, nel migliore dei mondi possibili, dovrebbe sottostare a principi di radioprotezionistici riconosciuti: giustificazione, ottimizzazione e, soprattutto, limitazione. Il problema, non trascurabile, è che in letteratura non esiste un concetto universalmente condiviso di low dose: il fatto che una dose di 2 mSv sia considerata sufficientemente bassa da essere tollerabile non esclude l'evidenza che la dose erogata da un Rx torace (0.02 mSv) è cento volte inferiore. Quindi 2 mSv sono davvero accettabili, in relazione ai presunti benefici dello screening? Non lo sappiamo. Anche perché ancora non conosciamo gli effetti della sinergia tra radiazioni ionizzanti e fumo di sigaretta nella genesi del tumore polmonare, e occorreranno non meno di una ventina d'anni per valutare i nefasti effetti delle 320 TC fatte per evitare il singolo decesso. Insomma, per dirla chiaramente: tra circa vent'anni quasi certamente avremo un picco di neoplasie radio-indotte. A quel punto faremo i conti, quelli seri, con l'utilità reale dello screening.*

4. Quindi, soffermiamoci ancora un secondo sul bias da *sovradiagnosi*, di cui abbiamo accennato nella nota 14: lo studio Cosmos di Veronesi quantifica le neoplasie cosiddette *indolenti* in circa il 10% del totale, che non sono proprio bruscolini. Le neoplasie *indolenti*, definizione quantomai ardita ma di sicuro effetto, hanno un tempo di raddoppiamento del volume superiore a 600 giorni: sarebbe a dire che, considerando i fattori di rischio della popolazione sottoposta a screening, quasi certamente non saranno loro a condurre il paziente alla tomba. Ma di queste neoplasie pigre, che non ammazzeranno mai nessuno, cosa ne facciamo? Cosa ne facciamo di quell'opacità *ground glass* con diametro intorno al centimetro, quasi certamente espressione di iperplasia adenomatosa atipica nel migliore dei casi, o di adenocarcinoma in situ o a minima invasività in quello peggiore, invisibile alla PET per il basso metabolismo che la contraddistingue? Semplice: dovremmo sottoporla a controlli TC serrati, secondo i protocolli che chiunque può trovare su internet, aspettando che le sue dimensioni aumentino o che compaia una componente solida in grado di convincere il radiologo a fare una biopsia TC-guidata o il chirurgo a metterci su le mani. In tutti i casi, sono ancora una volta soldi che se ne vanno; e senza un documentato o documentabile beneficio.
5. Gli altri trials, europei in testa, molti dei quali ancora in corso, non hanno i numeri sufficienti per controbattere statisticamente il trial NSLT, ma i risultati provvisori parlano chiaro: non è così evidente la riduzione dello *stage shift*, il bias da *sovradiagnosi* pesa parecchio e la mortalità registrata nel braccio attivo è uguale o a volte persino superiore di quella registrata nel braccio di controllo. Certo, ripeto, i pazienti arruolati sono molto inferiori e si sa che i lavori scientifici hanno un peso proporzionale alla potenza statistica del campione: ma anche questi sono fatti, e vanno presi in considerazione.

Le conclusioni, fatta la tara degli entusiasmi isterici della prima ora, è che il trial NSLT non ha dimostrato nulla di definitivo, i risultati risicati che ha ottenuto rischiano di scatenare un inferno sanitario che costerà molto di più del supposto risparmio in cure mediche, e innesca considerazioni molto opportune anche sull'effettiva sostenibilità dell'intero baraccone²³.

²³ Il 20.3% di riduzione della mortalità da neoplasia polmonare, l'ho già detto, è la soglia percentuale minima sopra la quale, in studi statistici con le caratteristiche dell'NSLT, si ottiene un beneficio dimostrabile. In realtà quello che molti non dicono, ma Zompatori sì, è che il rapporto costo/beneficio è inopinabile solo quando la riduzione della mortalità specifica è sopra il 40%, e che l'intervallo tra 20 e 40% è una specie di terra di nessuno in cui, per quanto accennato in precedenza, non è chiaro se il sistema sia realmente sostenibile. Su questo tornerò alla fine della mia chiacchierata.

E rimangono peraltro parecchie domande a cui per adesso non è possibile dare una risposta precisa. Tipo: sono corretti i criteri di inclusione scelti? E' eticamente corretto escludere dai protocolli di screening i soggetti ad alto rischio ma più giovani, o includere i settantenni scassati da cinquanta anni di fumo, oppure soggetti esposti a sostanze cancerogene diverse dal fumo di sigaretta? I risultati del trial NSLT, ammesso che sia possibile dimostrarne la bontà, sono applicabili anche a categorie meno a rischio o a differenti gruppi etnici?

Una possibile soluzione del problema è selezionare con maggior precisione il rischio di sviluppare un tumore del polmone. Se riuscissimo a restringere i criteri di arruolamento ai soggetti con il maggior rischio effettivo, sarebbe possibile arruolare nei trials un numero minore di pazienti e ottenere due vantaggi fondamentali: migliorare il rapporto tra TC eseguite e decessi evitati (che è uno dei punti deboli del trial NLST, 320:1) e ridurre le esposizioni indebite a radiazioni ionizzanti, contenendo la spesa effettiva e quella biologica. E allora vediamo cosa si è fatto, e si sta tuttora facendo, per risolvere alcuni dei problemi strutturali insiti nel concetto stesso di screening.

Nello studio di Tammemagi et al²⁴ è stato elaborato un modello predittivo del rischio di sviluppare tumore polmonare che include non solo età e storia di fumo ma anche altri criteri anamnestici (ceppo etnico, body mass index, storia di neoplasie pregresse o di BPCO) ognuno dei quali con il proprio coefficiente di rischio. Ma restringere il numero di soggetti arruolati non basta, perché rimane sempre e comunque il problema dei falsi positivi: una delle possibili soluzioni sono i calcolatori di malignità del nodulo polmonare, basati anch'essi sull'analisi di numerosi parametri che vanno dalle caratteristiche del paziente a quelle del nodulo stesso²⁵.

Un ulteriore tentativo di ottimizzare il sistema viene dall'associare al dato morfologico delle screening TC altri test diagnostici. Ce ne sono di diversi tipi:

1. Markers dell'epitelio respiratorio²⁶: si tratta dello studio del profilo genetico delle cellule epiteliali delle vie aeree maggiori (80-gene biomarker), ottenute mediante broncoscopia. Lo studio sarebbe capace di distinguere pazienti fumatori con tumore polmonare da pazienti fumatori senza tumore con sensibilità dell'80% per cento e specificità dell'84%; accoppiando anche il brushing delle piccole vie aeree sensibilità e

²⁴ Tammemagi et al. *Selection criteria for lung-cancer screening. N Engl J Med* (2013) 368:727-736.

²⁵ Uno dei più efficaci, accessibile da internet, è quello del dottor Gian Alberto Soardi: potete trovare qualche informazione in più all'indirizzo <http://www.simoneperandini.com/npsbimc/> e magari decidere di collaborare in modo più ampio con il suo progetto, come molti di noi (me compreso) stanno facendo.

²⁶ Spira A et al. *Nat Med* (2007);13:361-366.

valore predittivo positivo schizzerebbero al 95%, e considerando i fattori clinico-anamnestici addirittura al 100%.

2. Makers sierologici²⁷: studio degli anticorpi diretti contro gli antigeni tumorali (p53, NY-ESO-1, CAGE, SOX2, Annessina 1). La specificità dello studio è del 90%, ma la sensibilità è molto bassa (37%): per questo piccolo problema di sensibilità, diciamo, bisogna che il test sia usato solo in associazione alla TC e in pazienti ad alto rischio.
3. Composti volatili organici: è un'analisi non invasiva, poco costosa, non influenzata dal fumo di sigaretta e ripetibile anche a breve distanza, dell'espirsto. L'accuratezza diagnostica nell'identificare una neoplasia polmonare è del 93%.
4. Markers molecolari²⁸: è uno dei cavalli di battaglia della scuola di Veronesi, con lo scopo di preselezionare la popolazione da arruolare. Si basa sulla ricerca di frammenti di RNA in grado di individuare neoplasie polmonari con elevata sensibilità e specificità.

Il guaio è che per tutte le altre domande senza risposta, purtroppo, non bastano i calcolatori di probabilità né tutti i possibili markers del mondo. Per quanto tempo deve durare lo screening? Con quale frequenza devono essere effettuate le TC? Cambia il rapporto rischio/benefico nei sottogruppi di soggetti arruolati (paziente con BPCO, coronaropatici)? E' possibile applicare i risultati di un trial all'interna nazione? O esportarli in una nazione con un sistema sanitario strutturato in modo differente? Mi dispiace per i sostenitori dello screening, ma queste sono domande che non si possono eludere.

E allora proviamo a fissare alcuni punti chiave, così quando vi chiederanno cosa pensate dello screening sarà più facile riordinare le idee:

1. prima dello screening, che è prevenzione secondaria, bisognerebbe agire sulla prevenzione primaria: ma su questo tasto chi ci governa ha l'udito debole, la vista miope e soprattutto le tasche vuote;
2. i risultati dei vari trials di screening, già eseguiti e tuttora in corso d'opera, sono quantomai contraddittori;
3. lo screening NLST è stato interrotto troppo precocemente, e comunque i risultati finali sono parecchio discutibili;
4. ci sono nuovi test diagnostici da associare allo screening TC, è vero, che potrebbero servire a selezionare meglio la popolazione da arruolare e a incrementare la sua performance complessiva: ma poi l'intera struttura degli screening, nata per essere

²⁷ *Tanner NT et al. Oncology 2012; 26:176-182*

²⁸ www.10secondi.it

snella, diventerebbe di complessità inaudita e si inasprirebbe il problema della spesa necessaria a sostenerla;

5. che poi, non dimentichiamolo, la sostenibilità dei costi è più che mai il problema cardine con cui misurarsi.

E qui, per concludere in bellezza, partirei in pompa magna con il secondo e conclusivo pippone etico-filosofico. Sulla carta gli scopi dello screening sono nobili, su questo non c'è dubbio. Una malattia pur grave come il tumore polmonare, se diagnosticata in tempo utile, permetterebbe ai malati di vivere più a lungo e con migliore qualità di vita. Ma uno dei problemi principali insiti nel concetto stesso di screening è la presa emotiva che esercita non solo sulla popolazione ma anche sugli stessi addetti ai lavori: insomma, quello che voglio dire è che un progetto ambizioso come lo screening può essere perseguito solo se le evidenze scientifiche ne dimostrano in modo inoppugnabile l'utilità, e se il rapporto costo/beneficio è vantaggioso.

Per quanto cinico possa sembrare, nel campo minato dello screening conta poco che un paziente affermi che la TC gli ha salvato la vita: l'importante sono i grandi numeri, non la singola e pur preziosa vita salvata. Il trial NSLT ha avuto almeno il grande merito di metterci faccia a faccia con il più grande problema etico possibile: il nostro sistema sanitario è in grado di supportare la spesa non trascurabile legata all'esecuzione di 320 TC per evitare *un solo* decesso? E' qui che si gioca la vera partita: tutto quello di cui vi ho parlato nella seconda parte della recensione, calcolatori di probabilità e markers di varia natura, servono solo a ridurre questo svantaggioso rapporto di 320:1 che lo sfacelo montante dei vari sistemi sanitari nazionali potrebbe non riuscire a sopportare²⁹. E allora è facile immaginare lo scenario futuro: gli screening in mano ai privati e solo i cittadini ricchi a potervi accedere, magari senza nemmeno criteri rigidi e scientificamente riconosciuti di arruolamento.

Ma la questione degli screening si impianta su un problema culturale molto più profondo, veicolato ad arte da media e (purtroppo) anche da certa parte della classe medica: l'evoluzione della medicina ha convinto le persone che la salute è un diritto inalienabile, qualunque stile di vita si adoperi, che non è possibile ammalarsi e che, nel caso

²⁹ Il rapporto OASI 2013 della Bocconi lo dice chiaramente: la spesa sanitaria pro capite annua è già minore, parecchio minore rispetto a quella di Francia, Germania e Regno Unito (fonte: www.quotidianosanita.it, 20/01/2014). La ulteriore contrazione degli investimenti in ambito sanitario e delle capacità di spesa dei cittadini possono condurre a un solo possibile scenario: prima nelle regione messe peggio, poi anche in tutte le altre, non sarà più possibile far fronte alle esigenze sanitarie dei cittadini. Figuriamoci, in queste condizioni, quale potrà essere il futuro degli screening.

sventurato di una malattia, è impossibile non guarire. Ancora oltre: l'uomo comune comincia a porsi l'obiettivo di prolungare la sua vita, con il corredo delle naturali funzioni fisiologiche, oltre qualunque confine di buon senso. La pietra filosofale degli alchimisti medievali era probabilmente l'immortalità; gli alchimisti moderni sono i medici e i ricercatori delle industrie farmaceutiche di mezzo mondo. Presi come siamo dalla smania di misurare il tempo che vivremo, ci dimentichiamo che l'importante non è il *quanto* ma il *come* abbiamo vissuto, e che alla fine saremo ricordati e misurati proprio per le opere compiute in vita, a prescindere dalla sua durata.

Il rischio, pesantissimo, è insomma quello che paventa Francesco Burdin, scrittore triestino, nel romanzo scritto prima di morire. Parlando dei protagonisti della vicenda, Burdin scrive: "Il fatto che siano morti non testimonia affatto che siano vissuti". Forse è proprio su questo rischio di ontologica nullità delle nostre esistenze che dovremmo riflettere, prima ancora di intestardirci in arditi progetti di allungamento della vita terrena.