

Cari amici e colleghi della Sezione di Radiologia Toracica SIRM, questo che trovate di seguito è il primo commento aperto ad una recensione della Sezione di radiologia Toracica e si intitola "PERCHE' POSSIAMO VEDERE IL BICCHIERE MEZZO PIENO (E NON TUTTO VUOTO) IN MATERIA DI SCREENING DEL TUMORE DEL POLMONE". La recensione in oggetto è quella del dr. Addonizio fatta circolare a Maggio fra gli iscritti alla Toracica e relativa ad un recente articolo di Zompatori e Mascalchi apparso sulla Radiologia Medica, assai negativo sullo screening polmonare con TC a bassa dose.

Una premessa doverosa: è opportuno che venga ribadito che la strada maestra in questa malattia, di cui il principale fattore di rischio è il fumo di sigaretta, sia la prevenzione primaria.

Così come si continuano a cercare, con poco successo, nuovi trattamenti sia chirurgici che medici, così è opportuno che si sperimentino strade di diagnosi precoce. Il fumo è certamente una droga, anche se ufficiale, ma i fatti hanno dimostrato che il proibizionismo assoluto non è una risposta efficace. Anche abolendo totalmente il fumo, rimarrebbe comunque per almeno due decenni il problema degli ex fumatori: infatti gli effetti sulla mortalità della prevenzione primaria hanno una lunga latenza, mentre quelli dello screening, come dimostrato da NLST, sono precoci. E' importante che gli studi in corso sullo screening stiano dimostrando che non vi è contrapposizione tra le due strade. Ed anche che non vi è competizione sulle risorse. E' chiarissimo che qualsiasi tentativo di screening polmonare con LDCT vada associato ad un counseling antifumo, un intervento attivo che, come dimostrato proprio a Pisa, è in grado di incrementare la quota dei soggetti che cessano e non riprendono a fumare.

Quindi alcune valutazioni sulla recensione di Addonizio.

- 1) In riferimento ai tumori indotti da radiazioni ionizzanti viene enunciato *"bisognerebbe riflettere a lungo prima di esporre un paziente a qualunque genere di esame radiologico non giustificato"*. Mascalchi M, Mazzoni N, Falchini M et al. (Br J Rad. 2012;85:1134–1139) hanno valutato il rischio medio di esposizione a radiazioni per i soggetti che hanno eseguito il trial ITALUNG; il rischio di insorgenza di una neoplasia per effetto delle radiazioni con screening con TC multistrato può essere valutato nel valore di 0.0002%; il rischio invece di contrarre una neoplasia per un fumatore >20-30 pk/y si aggira su valori del 20% (100.000 volte di più rispetto al rischio di radiazioni!) e il rischio rimane elevato per decenni (l'USPSTF raccomanda non a caso lo screening anche agli ex fumatori da meno di 15 anni). Il tema delle radiazioni da imaging diagnostico è centrale, ma ogni valutazione di un protocollo di screening deve essere anche confrontata con l'uso spontaneo, non controllato che viene fatto di esami radiologici inappropriati. Un effetto a cascata degli

studi in corso con le linee guida per esempio pubblicate in Usa è che oggi cominciano a esistere protocolli di selezione di soggetti a cui non è consigliato il test radiologico e linee guida per la gestione di noduli polmonari di riscontro incidentale. Il risultato è l'introduzione di un metodo, di un ordine in un settore che spesso opera spontaneamente, che molto risente della autoprescrizione e in cui l'appropriatezza delle indagini eseguite non è stimabile. Non ne può che risultare un maggior controllo nella dose di esposizione di popolazione. Non dimentichiamo che è grazie a studi di screening che è stato possibile acquisire informazioni sulla prevalenza e distribuzione dei noduli subsolidi o parzialmente solidi in diverse popolazioni, sui tempi di crescita delle lesioni polmonari e correlarle con i diversi istotipi, fino ad arrivare a modificare la classificazione anatomo-patologica di alcuni tipi di neoplasia polmonare.

- 2) A pag. 2 viene enunciato *“la sopravvivenza a 5 anni di pazienti con tumori in stadio I, quindi molto precoce, è superiore al 50%”*. Va sottolineato però, un altro dato non trascurabile e cioè che delle neoplasie polmonari solo il 15-20% viene operato perché in stadio localizzato di malattia; facciamo presente che nello studio ITALUNG delle 38 neoplasie diagnosticate sui 1406 soggetti del braccio attivo sottoposto a screening annuale con LDCT x 4 anni, il 68% è stato diagnosticato in stadio localizzato (quindi con una percentuale di 3-4 volte superiore a quella che è la percentuale di tumori localizzati normalmente diagnosticati nella pratica quotidiana). Lo screening polmonare non funziona se non anticipa la diagnosi allo stadio precoce. Quindi l'aumento di sopravvivenza è necessario. La questione della sovradiagnosi è altra questione. Il fatto che si cominci a parlare della possibilità che il tumore del polmone non sia un killer pressoché assoluto è molto positivo. Permette di affrontare la malattia non in condizioni di assenza di speranza, ma di operare per una possibile migliore sopravvivenza (inclusa la possibilità di interventi conservativi).
- 3) Quando si pone quindi la questione *“non è tuttora dimostrato un reale vantaggio in termini di salute del paziente”* non si dice del tutto il vero. Al NLST, si possono fare tutte le critiche riportate nell'articolo, frutto di raffinatissime speculazioni intellettuali, ma forse sarebbe opportuno usare un pò più di circospezione nel contestare dati e linee guida che provengono da un trial randomizzati gigantesco, dalle principali società scientifiche nordamericane e, buona ultima, dalla revisione Cochrane 2013 notoriamente indipendente, la quale classifica l'evidenza del vantaggio dello screening annuale con LDCT in termini di *“High quality”* che significa *“Further research is very unlikely to change our confidence in the estimate of effect”*.
- 4) Per quanto riguarda il n° magico 320 (test eseguiti per ogni vita salvata), lo sapete quant'è quello dello screening mammografico? 1905 (871 per il colon/retto)! Il numero di 320 nell'ambito di screening è sicuramente

contenuto. Deve essere migliorato aumentando la selezione per rischio e soprattutto ogni screening deve divenire meno 'pesante' , costoso sia economicamente sia come effetti avversi.

- 5) Singolare poi il fatto che si accenni agli studi europei senza nessun riferimento bibliografico. I dati pubblicati degli studi Europei sono stati pubblicati precocemente rispetto a quelli americani e criticati per questo. Comunque, lo studio principale Europeo, il Nelson (NL) ha in programma la pubblicazione dei primi dati l'anno prossimo. In una ottica di pooling con gli altri studi anche gli studi Europei daranno il loro contributo, che si caratterizza per non avere il test RX Torace nel gruppo di controllo. Lo studio Italung ha pubblicato tutti i dati sul processo di screening (4 passaggi) e il contributo conoscitivo è stato da tutti riconosciuto come importante. Altri contributi sono in pubblicazione in attesa della valutazione di mortalità.
- 6) Per quanto riguarda gli studi Italiani e le loro dimensioni, sarà opportuno interrogarsi sul perché non si riesce a fare un ampio e scientificamente valido studio randomizzato Italiano. Quanti fondi sono stati spesi per studi senza gruppo di controllo, salvo poi convertirsi alla esigenza di un qualche studio randomizzato? L'atteggiamento critico è importante, ma in Italia è totalmente mancata la capacità unitaria di rispondere a una questione scientifica e medica importante, come invece hanno fatto gli Americani. E purtroppo in Europa ugualmente ogni paese ha fatto per conto suo, anche se con un sforzo tecnico di integrazione e omogeneità. In larga parte ci troviamo in questa situazione perché la critica ha bloccato l'azione sperimentale, che è l'unica risposta possibile alla spinta derivante dall'innovazione tecnologica come questa. L'alternativa è la diffusione spontanea e la subalternità a quello che fanno gli altri, come avviene rispetto al grande trial americano.
- 7) I trial randomizzati italiani (Dante, Italung, Mild), pur scontando la scarsa numerosità che li rende indegni anche di essere citati dalle nostre parti, congiuntamente mettono insieme alcune migliaia di persone, obbediscono a simili criteri di arruolamento e di selezione, hanno un protocollo di studio condiviso, sono largamente citati in tutte le meta-analisi internazionali e, come detto, confluiranno in un pooling europeo di circa 35000 soggetti, destinato a dare molte ulteriori risposte sullo screening polmonare. Fra queste:
 - ▶ Quali sono i fattori di rischio/criteri per individuare i soggetti asintomatici ad alto rischio, cui proporre lo screening (NB! Biomarcatori!)
 - ▶ Frequenza e durata dei test (lo studio inglese propone l'one shot screening)
 - ▶ Quale è l'impatto che ha l'adesione dei soggetti nell'identificazione delle neoplasie polmonari (il NLST ha avuto una adesione di circa il 95%)
 - ▶ Definizione di un test positivo e variabilità del test falsamente positivo: come possono essere ridotti i test falsamente positivi.

- ▶ Quale è il tasso, la classificazione e la valutazione standard dei reperti incidentali.
- ▶ Qual è l'impatto reale dello screening del tumore del polmone sui tassi di cessazione del fumo.

Sono tutte questioni che noi Europei riteniamo aperte.

Immediatamente dopo la pubblicazione dei risultati del Trial NLST questa posizione è stata assunta dai ricercatori di tutti gli studi Europei (Statement Pisa , 2010) . A che ci risulti questa è la posizioni che prevale in Europa , al contrario degli USA, e su questa base non è stata modificata nessuna Linea Guida di associazioni o fonte importante in Europa.

Il ministero della salute Italiano, attraverso il suo organo tecnico, l'Osservatorio Nazionale Screening, ha espresso il parere che l'evidenza scientifica è ancora insufficiente e che ci sono aspetti importanti che devono avere una risposta. In parte questa verrà dalla pubblicazione dei risultati degli studi Europei. In parte si è ritenuto di consigliare che ogni attività di screening avvenga nell'ambito di studi controllati, monitorati e con protocolli adeguati. Lo sviluppo necessario è soprattutto sulle questioni della selezione dei soggetti a rischio, anche attraverso l'impiego dei biomarcatori, sulla gestione dei reperti positivi del test e sul tema della sovradiagnosi che è ancora in corso di quantificazione in base ai dati degli studi sperimentali, ma che in ogni caso è un problema importante.

In conclusione, nessuno pensa qui di partire domani con uno screening di popolazione (e nessuno screening a nostro modo di vedere può essere avulso dalla prevenzione primaria) ma, vivaiddio, per la prima volta si prospetta una metodica in grado di ridurre la mortalità per cancro del polmone e noi radiologi ne siamo protagonisti. Vogliamo o no giocare la nostra esperienza e la nostra ricerca (di cui ci si riempie tanto la bocca!) su questa problematica, che non è del tutto secondaria?

Mezzo pieno, cari amici, il bicchiere è mezzo pieno, non lo rovesciamo!

Cari saluti.

Fabio Falaschi e Giulia Picozzi