

Pulmonary Perspectives

Gli attuali trial di screening del tumore polmonare sponsorizzati dal National Cancer Institute

Lo screening di massa può ridurre la mortalità del tumore polmonare – o potrebbe essere un inappropriato stanziamento di risorse

Il tumore polmonare è la neoplasia più letale, dato che causerà negli Stati Uniti nel 2008 circa 162000 morti – più dei quattro tumori mortali più comunemente diagnosticati messi assieme (colon, mammella, prostata e pancreas) (Jemal et al. *CA Cancer J Clin* 2008; Feb 20, Epub prima della stampa).

Complessivamente, circa l'85% dei pazienti con tumore polmonare muore di questa patologia. Il tumore polmonare di solito rimane clinicamente "silente" finché non raggiunge uno stadio avanzato, eppure la diagnosi allo stadio 1 è associata con tassi di sopravvivenza riportati fino al 60-90% con la resezione chirurgica. Ciò ha comportato molteplici sforzi verso lo screening dei pazienti per una diagnosi precoce. Negli studi non randomizzati di screening con la radiografia del torace effettuati prima del 1970 non vi è stata una riduzione della mortalità da tumore polmonare.

I trial randomizzati controllati degli anni '70 (tre negli Stati Uniti, un altro in Cecoslovacchia) hanno impiegato la radiografia del torace con o senza studio citologico sull'espettorato; tutti hanno fallito

Dr. Gene L. Colice, FCCP
Editor, *Pulmonary Perspectives*

nel dimostrare un beneficio sulla mortalità derivante dallo screening.

Si sono verificati più tumori polmonari in stadi precoci (stadio 1 e 2) nelle popolazioni sottoposte a screening; tuttavia, la rianalisi dei dati a 20 anni dal Mayo Lung Project non è ancora riuscita a dimostrare un beneficio sulla mortalità, malgrado l'eccesso di tumori polmonari riscontrati nel braccio dello studio sottoposto a screening.

Ciò suggerisce un bias da sovradiagnosi, cioè, i tumori in eccesso erano biologicamente meno aggressivi e le morti erano dovute ad altre cause piuttosto che allo stesso tumore polmonare.

Inoltre, un'analisi recente da parte della Cochrane Library (Manser et al. *Cochrane Database Syst Rev* 2007; 4:[nessun numero di pagina]) ha portato alla conclusione che vi è

**SONO IN CORSO
DI SVOLGIMENTO DUE DIVERSI,
MA COMPLEMENTARI,
TRIAL DI SCREENING
DEL TUMORE POLMONARE
CON LA SPONSORIZZAZIONE
DEL NATIONAL CANCER INSTITUTE**

stato un incremento relativo dell'11% della mortalità da tumore polmonare associata con lo screening frequente con radiografia del torace (rischio relativo, 1,11; IC 95%, 1,00-1,23) e che lo screening frequente potrebbe essere dannoso.

Sono state fatte altre critiche ai primi studi di screening del tumore polmonare con radiografia del torace, come la piccola dimensione del campione; la contaminazione dei gruppi di controllo per le radiografie del torace eseguite; la possibilità che vi fosse un piccolo, ma clinicamente significativo, beneficio dallo screening che non è stato rilevato.

Sono in corso di svolgimento due diversi, ma complementari, trial randomizzati controllati di screening del tumore polmonare con la sponsorizzazione del National Cancer Institute (NCI).

Il primo è un progetto disegnato in modo da determinare se un programma di screening per i tumori di prostata, polmone, colon e ovaio (PLCO) riduca la mortalità da ciascun tumore organo-specifico che viene sottoposto a screening. Come strumento di screening per il tumore polmonare nello studio PLCO viene utilizzata una singola radiografia del torace postero-anteriore (PA).

Vi sono parecchie differenze importanti tra il trial PLCO e i primi trial di screening del tumore polmonare. Il trial PLCO comprende donne e soggetti che non hanno mai fumato, ed i soggetti del gruppo di controllo non vengono sottoposti a screening con una radiografia del torace programmata.

Fra il 1993 ed il 2001, il trial PLCO ha reclutato 154.934 individui, con età fra i 55 ed i 74 anni, con 7464 individui nel gruppo di intervento. Vi era un numero quasi uguale di uomini e donne, ed il 51,6% dei soggetti erano fumatori o ex-fumatori.

Nel nostro centro, abbiamo arruolato 24.677 soggetti, alcuni dei quali sono in atto nel loro 15° anno di follow-up. Stiamo attualmente seguendo 19.654 soggetti tenendo conto delle persone che hanno abbandonato lo studio o che sono decedute.

Quest'ampia popolazione di soggetti ha richiesto ben 27 impiegati a tempo pieno per effettuare i test di screening, oltre all'inserimento ed all'analisi dei dati e gli altri compiti necessari per gestire le informazioni accumulate durante lo studio. Ancora adesso, dopo la conclusione dello screening, il follow-up con la raccolta dei dati clinici, il riassunto corretto delle informazioni, e l'inserimento privo di errori, richiede uno staff di 10 impiegati a tempo pieno e 1 a orario ridotto.

Nello studio PLCO, lo screening del tumore polmonare comprendeva inizialmente una radiografia del torace PA e tre radiografie del torace PA annuali di screening di follow-up per tutti i partecipanti nel gruppo di intervento; il protocollo è stato cambiato in modo

che solo ai fumatori (attuali o ex) veniva offerta la terza radiografia del torace di follow-up. La compliance con lo screening è stata alta.

Le analisi in corso nel gruppo di intervento prevedono i tassi di rilevamento del tumore polmonare, i pattern di cura nella valutazione del tumore polmonare, l'importanza dei risultati alterati che non sono indicativi di tumore polmonare, le caratteristiche dei tumori polmonari in persone che non hanno mai fumato, e le differenze tra i tumori che vengono rilevati con lo screening vs. i tumori che venivano diagnosticati nei periodi fra gli screening. I membri della Commissione di Monitoraggio dei Dati e della Sicurezza sono stati investiti della responsabilità di ricercare il principale risultato finale della mortalità nel braccio di intervento (screening) e di controllo. In atto, i ricercatori sono in cieco riguardo questi risultati, allo scopo di evitare il bias, mentre si cerca di interpretare il risultato dello studio.

Dopo l'inizio dello studio PLCO, è emersa la TC a bassa dose (LDCT) come tecnica più sensibile per lo screening dei noduli polmonari non calcifici. Molteplici studi osservazionali hanno generato entusiasmo poiché la LDCT potrebbe rilevare noduli più piccoli di quanto sia possibile con la radiografia del torace, e che altre TC di qualità diagnostica e biopsie effettuate in base ad un protocollo ristretto potrebbero condurre alla resezione chirurgica con l'intento di cura.

Effettivamente, la sopravvivenza dal momento della diagnosi è stata eccellente – fino al 90% nelle proiezioni a 10 anni dalla diagnosi iniziale in uno di tali studi (Henschke et al. *N Engl J Med* 2006; 355:1763).

Il problema di questo studio, e di altri studi osservazionali, è che la sopravvivenza dal momento della diagnosi non tiene conto del fenomeno del lead-time bias.

La diagnosi di tumore polmonare verrà fatta in data precoce da un qualunque test di screening positivo; se la malattia porterà a morte a causa del suo comportamento biologico in una qualunque data futura, vi sarà un aumento della sopravvivenza senza alcun effetto sulla mortalità della malattia in corso di screening. Questo è quello che si intende per lead-time bias.

A conoscenza di questo fenomeno, il NCI ha deciso di sponsorizzare un trial randomizzato controllato prospettico che confronterà l'LDCT con la radiografia PA del torace nel rilevare un tumore polmonare in stadio precoce.

Il gruppo di controllo nel National Lung Screening Trial (NLST) è stato sottoposto ad una radiografia del torace PA invece di nessuno screening, dato che lo studio PLCO è stato disegnato per rispondere alla domanda se la radiografia del torace fornisce un beneficio sulla mortalità rispetto a nessuno screening. In caso vi fosse un vantaggio dimostrato dallo screening con la radiografia del torace nello studio PLCO, si avrebbe la sensazione che il negare questo potenziale vantaggio al gruppo di controllo durante la propria partecipazione al NLST potrebbe non essere giustificato. Sono stati arruolati nel NLST in tutta la nazione in totale 53461 soggetti.

Come con lo studio PLCO, è stato necessario uno straordinario staff di 14 dipendenti durante la fase di screening per i 3395 soggetti che sono stati arruolati presso il nostro centro. Impieghiamo ancora quattro persone per gestire ed assicurare l'accuratezza di tutti i dati che sono stati accumulati durante la fase di follow-up dopo che è stato completato lo screening.

Da notare che l'end point scelto per lo studio PLCO ed il NLST è la mortalità, non la sopravvivenza. Ciò distingue entrambi gli studi dagli studi osservazionali che riportano la sopravvivenza dal momento della diagnosi come principale variabile di outcome.

Lo studio PLCO ed il NLST hanno un potere statistico tale da rilevare differenze significative nella mortalità, nel caso vi siano tali differenze. Entrambi gli studi sono stati inoltre disegnati allo scopo di eliminare il potenziale di sovradiagnosi e di lead-time bias.

Welch et al. (*Arch Intern Med* 2007; 167: 2289) offrono una discussione più completa sui problemi associati con gli studi osserva-

zionali in atto pubblicati che riportano la sopravvivenza come end point.

Ci si aspetta che i risultati dello studio PLCO evolvano; per il NLST, i risultati saranno pubblicati nel 2010.

Fino ad allora, la comunità pneumologica ed il pubblico non devono essere fuorviati dai molti sforzi per la promozione dello screening con LDCT per il tumore polmonare. L'adozione dello screening di massa può dimostrarsi benefica e ridurre la mortalità da tumore polmonare, oppure aumentare la sopravvivenza, ma potrebbe essere un inappropriato

stanziamento di risorse per una malattia che desta molta preoccupazione con il più alto tasso di mortalità di qualunque tipo di tumore.

Vi sono rischi che sono associati con lo screening di persone asintomatiche; solo i trial randomizzati controllati ben condotti, come lo studio PLCO ed

il NLST, ci forniranno le informazioni necessarie a determinare se la mortalità specifica da tumore polmonare viene ridotta dallo screening con radiografia del torace e/o LDCT.

*Dr. Paul A. Kvale, FCCP
Divisione di Pneumologia e
Terapia Intensiva
Dipartimento di Biostatistica e
Ricerca Epidemiologica
Henry Ford Health System
Detroit, MI*

Il Dr. Kvale è il Principal Investigator presso l'Henry Ford Health System per lo studio PLCO ed il NLST.

*PNEUMORAMA offre ai suoi lettori
Pulmonary Perspectives tratto dal numero
di aprile 2008 di CHEST Physicians,
pubblicazione mensile dell'American
College of Chest Physicians.
Traduzione a cura di Stefano Picciolo*

**FINO AD ALLORA,
LA COMUNITÀ PNEUMOLOGICA
NON DEV'ESSER FUORVIATA
DAI MOLTI SFORZI
PER LA PROMOZIONE
DELLO SCREENING CON LDCT
PER IL TUMORE POLMONARE**