

## **Lo screening di tumori polmonari in stadio I migliora la sopravvivenza in una popolazione ad alto rischio?**

**Nature Clinical Practice Oncology, 20 Febbraio 2007**

**Riassunto dello studio pubblicato sul New England Journal of Medicine, 355:1763, 2007**

**Background** Oltre l'80% dei tumori scoperti in soggetti fumatori che si sono sottoposti ad un controllo TAC annuale nell'ambito del programma di screening dell'Early Lung Cancer Action Project (ELCAP) erano in stadio I, ma l'utilità dello screening in soggetti ad alto rischio e asintomatici non è ancora chiarita.

**Obiettivi** Valutare se il riscontro di tumori polmonari in stadio I mediante un programma di screening che utilizza la TAC spirale eseguita annualmente è efficace nel migliorare i tassi di sopravvivenza.

**Disegno e intervento** I partecipanti a questo grande studio multicentrico, svolto dal 1993 al 2005, hanno età  $\geq$  a 40 anni, sono asintomatici ma con un elevato rischio di insorgenza di cancro polmonare a causa della protratta esposizione al fumo di tabacco, protratta esposizione al fumo passivo, o esposizione professionale all'amianto, al berillio, all'uranio o al radon. In questo studio è stata utilizzata una TAC spirale a basso dosaggio di radiazioni per l'esame al baseline e sono state eseguite 27.456 TAC di follow-up dai 7 ai 18 mesi successivi. Il tipo di intervento nei soggetti a cui è stato diagnosticato un cancro polmonare è stato lasciato alla discrezione del medico e del paziente.

**Misure di valutazione dei risultati** La principale misura di valutazione dei risultati era il tasso di sopravvivenza cancro-polmonare specifico a dieci anni.

**Risultati** L'età mediana dei 31.567 partecipanti al baseline era di 61 anni (range 40-85 anni) e la mediana degli anni di fumo in questo gruppo era di 30 pacchi/anno (range 0-141 pacchi/anno). Il cancro polmonare è stato diagnosticato in 405 soggetti al vaseline e 74 soggetti al controllo annuale. La radioterapia e/o la chemioterapia sono state effettuate, dopo la diagnosi di cancro polmonare, in 57 pazienti; 411 sono stati sottoposti a intervento chirurgico e 16 non hanno ricevuto alcun trattamento. Il tasso di sopravvivenza cancro-polmonare specifico a dieci anni, valutato per l'intero gruppo dei 484 pazienti con malattia in qualsiasi stadio e a prescindere dal trattamento a cui sono stati sottoposti era dell'80% (95% IC 74-85%). Fra i 412 pazienti (85%) affetti da cancro polmonare in stadio I, il tasso di sopravvivenza a dieci anni era dell'88% (95%IC 84-91%). In questo gruppo, 375 pazienti sono stati sottoposti a intervento chirurgico resettivo, 29 soggetti sono stati trattati con chemioterapia e/o radioterapia senza resezione polmonare e 8 non hanno ricevuto alcun trattamento. Per i soggetti sottoposti a intervento chirurgico resettivo, la diagnosi di cancro polmonare in stadio I è stata confermata dal referto istologico. Il tasso di sopravvivenza a dieci anni era 92% (95% IC 88-95%) nei 302 partecipanti con tumore polmonare in stadio I che sono stati sottoposti a intervento chirurgico entro un mese dalla diagnosi, mentre tutti gli 8 soggetti che non hanno ricevuto alcun trattamento sono morti a 5 anni dalla diagnosi. Fra i pazienti sottoposti a resezione polmonare, 28 avevano metastasi linfonodali(7%) e più di un cancro in altri 35 pazienti(9%).

**Conclusioni** La TAC spirale a basso dosaggio di radiazioni eseguita annualmente può diagnosticare tumori polmonari in stadio iniziale quando questa patologia è ancora curabile.

## Commento

Ugo Pastorino, Istituto Nazionale Tumori, Milano

Gli studi pilota condotti su forti fumatori hanno dimostrato che la TAC spirale a basso dosaggio può rilevare un cancro polmonare in stadio precoce, con tassi di anticipazione diagnostica e di resezione molto alti. L'elevato tasso di sopravvivenza dei pazienti con cancro polmonare in stadio I diagnosticato con la TAC nell'ambito dell'International (I-)ELCAP non è una sorpresa, considerando che la mediana del follow-up era soltanto di 3 anni e l'end-point era la sopravvivenza specifica per cancro polmonare invece della sopravvivenza globale. La cosa rilevante è la proporzione elevata dei cancri polmonari in stadio I rilevati in questo studio: più del 60% paragonato al 20% degli studi clinici storici. Non è ancora possibile dire se questo cambiamento si tradurrà in una riduzione significativa della mortalità. Dobbiamo ricordarci comunque dei risultati dei primi studi randomizzati in cui la radiografia di screening del torace eseguita ogni quattro mesi ha migliorato la stadiazione e la sopravvivenza del paziente dopo l'intervento chirurgico, ma senza effetto sulla mortalità generale per cancro polmonare ed anche la valutazione della mortalità dopo un periodo di osservazione superiore a 20 anni non ha mostrato risultato più favorevole nel braccio sottoposto a screening rispetto al braccio di controllo, come ci si sarebbe aspettato in conseguenza della modificazione dello stadio dei tumori polmonari.<sup>1</sup>

I risultati dell'I-ELCAP si riferiscono essenzialmente a valutazioni all'esame iniziale ed alla TAC eseguita dopo 1 anno; nella maggior parte dei soggetti non vi sono notizie dopo i primi due anni. Nello studio della Mayo Clinic, come anche nel nostro studio pilota di Milano, in cui l'85% dei volontari ha concluso il quinto anno di follow-up con la TAC del torace, la sopravvivenza dei soggetti affetti da tumore polmonare in stadio I è uguale alla sopravvivenza ottenuta nello studio I-ELCAP, ma la proporzione dei casi in stadio I precipita drammaticamente dopo il secondo anno, e la mortalità cumulativa a cinque anni si avvicina molto a quella attesa per i soggetti non sottoposti a screening.<sup>2,3</sup> Una possibile spiegazione per questa discrepanza è che lo screening radiologico può diagnosticare in stadio precoce i tumori a lenta crescita, ma non è in grado di prevenire tumori polmonari più aggressivi e che danno origine a metastasi a distanza in una fase precoce.<sup>4</sup>

Al contrario delle più comuni patologie neoplastiche, il tumore polmonare ha una causa ambientale ben definita, ed è solo una manifestazione di una vasta gamma di malattie croniche correlate al fumo. Ciascuna di queste malattie rappresenta un rischio importante di morte che potrebbe sia ridurre il beneficio di una anticipazione diagnostica del cancro polmonare che aumentare il costo e i danni dei programmi di 'screening'. Infatti, la probabilità di riscontrare un cancro polmonare con la TAC spirale in un forte fumatore di età > a 50 anni è circa dell'1% all'anno, ma la frequenza delle lesioni benigne è 50 volte più grande; inoltre, il 15% degli soggetti reclutati nei programmi di screening necessita di ulteriori indagini diagnostiche che risultano più complesse e potenzialmente più nocive rispetto allo screening del cancro del colon o della mammella. D'altra parte, se i fumatori si ritengono protetti dall'esecuzione annuale di un esame TAC e per questo continuano a fumare, l'effetto finale dello screening potrebbe essere un disastro per la sanità pubblica. L'iniziativa dell'I-ELCAP ha avuto il merito fondamentale di aver promosso la ricerca clinica sulla diagnosi precoce del cancro polmonare e stabilito delle linee guida per l'utilizzo della TAC spirale in questo campo. E' necessario valutare i risultati degli studi randomizzati attualmente in corso, ed il reale impatto di dello screening sulla mortalità per tumore polmonare, prima che l'esame TAC spirale venga consigliato ai forti fumatori e ex-fumatori. Combinando lo screening radiologico con la ricerca genomica e proteomica nell'ambito di studi randomizzati, sarà possibile ottenere nuove e decisive conoscenze su questa patologia così eterogenea e multifocale, comprendere le basi biologiche del rischio individuale di tumore polmonare, e migliorare il trattamento di questa patologia.

## **Bibliografia**

1. Marcus PM *et al.* (2000) Lung cancer mortality in the Mayo Lung Project: impact of extended follow-up. *J Natl Cancer Inst* 92: 1308–1316
2. Swensen SJ *et al.* (2005) CT screening for lung cancer: five-year prospective experience. *Radiology* 235: 259–265
3. Pastorino U (2006) Early detection of lung cancer. *Respiration* 73: 5–13
4. Bach PB *et al.* (2007) Impact of computed tomography screening on lung cancer outcomes. *JAMA* 297: 1–9