Lo screening del cancro polmonare mediante TAC: primi risultati

Data 05 novembre 2006
Categoria pneumologia

Sono stati discussi in un meeting internazionale svoltosi a Firenze i primi risultati dello studio Italung-CT sullo screening del cancro pomonare mediante TAC spirale a bassa dose nei soggetti fumatori ed ex fumatori di 3 province toscane.

La TC a bassa dose è stata suggerita come un test importante di screening del tumore del polmone e, a partire dai risultati di numerosi studi, come l'ELCAP di New York che ha pubblicato i primi dati nel 1999, sono stati avviati studi clinici che hanno proposto la metodica adottando il disegno proprio della sperimentazione clinica, il trial clinico randomizzato. Un ampio studio è stato avviato ormai da due anni negli Stati Uniti dal National Cancer Institute ed ha arruolato 50.000 soggetti nel braccio attivo e altrettanti nel gruppo di controllo. In Europa sono stati avviati studi in Olanda, Danimarca e Francia. In Toscana il Progetto Italung-CT si propone di dare un contributo a livello europeo ed ha in corso di arruolamento 3.000 soggetti nelle città di Pisa, Pistoia e Firenze. L'Unità operativa di epidemiologia clinica e descrittiva della Regione Toscana, il Centro di prevenzione oncologica di Firenze, l'Azienda ospedaliera Careggi di Firenze, l'Azienda ospedaliera pisana e la ASL 3 di Pistoia propongono uno studio clinico controllato e randomizzato per valutare l'utilità dello screening con TC spirale nel ridurre la mortalità per tumore polmonare in soggetti ad alto rischio (1). I partecipanti sono circa 3.000 uomini e donne di età compresa tra 55 e 69 anni, fumatori attivi oppure ex fumatori da meno di dieci anni, con un'esposizione cumulativa al fumo di sigaretta di almeno 20 pack-year (numero di pacchetti consumati ogni giorno moltiplicato per il numero di anni in cui il soggetto ha fumato). I soggetti sono stati selezionati tramite un questionario e invitati ad accettare con consenso informato di essere reclutati nel gruppo sperimentale oppure in quello di controllo, con la mediazione dei medici di medicina generale che collaborano volontariamente al progetto. I soggetti del primo gruppo sono stati sottoposti a una TC l'anno per quattro anni e tutti verranno seguiti per due anni dopo la fine del periodo di studio. Gli obiettivi del progetto, oltre a quello principale della valutazione dei tassi di mortalità, sono:
confrontare il numero totale dei tumori nei due gruppi, per stabilire le possibili sovradiagnosi indotte dallo screening;
confrontare i tassi di tumori del polmone in stadio avanzato nei due gruppi, come surrogato della riduzione di mortalità e come indicatori del carico della malattia;
misurare il numero di falsi positivi e procedure invasive e stabilire i possibili danni legati allo screening.

Lo studio ha finito la prima fase di arruolamento e sono stati presentati i primi dati preliminari nell'ambito di un convegno internazionale svoltosi a Firenze il 28 Ottobre 2006 (vedi: http://www.cspo.it/database/mostra.asp?idFile=687). Al convegno hanno partecipato anche colleghi di altri paesi in cui si sono svolti o si stanno svolgendo studi volti a valutare l'impiego della TAC nello screening del cancro polmonare. A differenza di altri studi che hanno usato macchine single slice con sezioni spesse anche 1 cm, nel presente studio si sono usate TAC spirali multislice che comportano una minima esposizione ed ottengono sezioni molto sottili che consentono, anche mediante appositi software, di stimare non solo le dimensioni 2d del nodulo, ma anche quelle 3d. Occorre ricordare che una variazione di pochi millimetri su due piani può tradursi in variazioni molto più grandi del volume del nodulo. I primi dati mettono in evidenza una grande variabilità tra i centri nel rilievo dei noduli sospetti mentre il numero di tumori rilevati nei 3 centri è simile. Questo significa che un Centro (Pisa) ha scarso bisogno di ricorrere ad approfondimenti (TAC ad alta risoluzione, PET-TAC) mentre gli altri Centri partecipanti debbono ricorrere molto più spesso ad esami di approfondimento. Questo può essere dovuto a diversa skillness degli operatori. Inoltre mentre Pisa, ottiene il rilevante valore aggiunto di far entrare molti pazienti partecipanti allo screening nei percorsi di disassuefazione dal fumo, questo non accade a Firenze e Pistoia. Interessante la valutazione che nei soggetti a basso rischio quali donne giovani ex fumatrici da molto tempo la dose usata per lo screening, pur se piccola (come 4-5 Rx torace), possa rivaleggiare in termini di beneficio atteso dallo screening con il danno radioindotto atteso. E' stato confermato che la relazione tra dimensioni del nodulo e lesione è abbastanza labile e dunque noduli anche piccoli possono avere una cattiva prognosi ed è degno di nota che, in base alle esperienze dei trials precedenti, i nuovi noduli scoperti dopo i primi anni di screening tendono ad avere una prognosi peggiore rispetto a quelli scoperti al primo scan. Nell'ambito delle varie relazioni che si sono succedute, particolarmente interessante è stata quella di Alessandro Bussotti, MMG in Firenze, che ha evidenziato lucidamente gli umori della medicina generale italiana verso il progetto Italung-CT ed in generale verso gli screening (vedi la presentazione completa: http://www.pillole.org/public/aspnuke/downloads.asp?id=229.

Le critiche circa il ruolo cui sono stati relegati i MMG nello studio sono identificabili in:

scarsa partecipazione alla fase di progettazione e realizzazione del protocollo dello studio
sensazione di essere "utilizzati" e poi "buttati via"
scarsa partecipazione nella fase di definizione diagnostica dei soggetti positivi
scarsa partecipazione alle decisioni diagnostiche e terapeutiche seguenti alle diagnosi "accidentali"

I timori della comunità medica dei medici di medicina generale in merito allo studio Italung-CT:

necessità di molto tempo per supporto e rassicurazione dei numerosi positivi
i veri negativi potrebbero avere una rassicurazione eccessiva, in particolare sull'abitudine al fumo
effetto "contagioso" della proposta diagnostica

gestione delle richieste di approfondimenti al di fuori dello studio
gestione delle "fughe"
rinforzo dell'attuale tendenza a privilegiare l'aspetto tecnologico e farmacologico della prevenzione
trasformazione della funzione del centro antifumo in consulenze specialistiche non richieste

Bussotti ha evidenziato che molti dei timori paventati dalla comunità dei MMG non si sono verificati e che il temuto effetto rassicurante circa il fumo nei CT-scan negativi non c'è stato, anzi si è avuto l'occasione per parlare di fumo e di fare comunque counselling breve.

Commento di Luca Puccetti

E' presto per trarre conclusioni dato che lo studio è appena iniziato. Certamente si pongono questioni rilevanti sia sotto il profilo scientifico che professionale. La sensazione è che i colleghi specialisti partecipanti al progetto siano portati a sottovalutare alcuni aspetti inerenti all'ansia che si manifesta nei soggetti con noduli di dimensioni border line il cui follow-up è rimandato ad un anno, un tempo lunghissimo per il paziente, che richiede l'impegno del MMG che deve operare con la consapevolezza di avere poche certezze sulla possibilità di rassicurare, data la scarsa correlazione tra dimensioni del nodulo ed aggressività del tumore eventuale e di avere pochissime possibilità di fugare i dubbi con approfondimenti strumentali che, oltre a violare il protocollo, non darebbero informazioni utili per i noduli fino a 5 mm. Una risposta parziale a questi dubbi può derivare della pubblicazione di uno studio osservazionale (3) in cui sono stati reclutati oltre 31567 soggetti a rischio sottoposti a screening annuale con TC spirale a basso dosaggio dal 1993 al 2005. La TAC ha permesso di scoprire un tumore polmonare in fase iniziale (Stage I) in 412 partecipanti e la loro sopravvivenza stimata a 10 anni fu di circa l' 88% (95% CI da 84% a 91%). Tra i 302 partecipanti con stadio clinico I che furono sottoposti a resezione chirurgica entro un mese dalla scoperta della lesione il tasso di sopravvivenza a 10 anni fu del 92% (95% CI, 88 to 95) mentre gli 8 pazienti con stadio I che non effettuarono alcun trattamento erano tutti morti entro 5 anni dalla diagnosi. Lo studio dimostra che la TAC permette di trovare noduli curabili. La valutazione farmacoeconomica degli screening medinate TAC del cancro polmonare non è molto favorevole. Uno studio ha disegnato uno scenario su 20 anni assumendo una riduzione della mortalità specifica per cancro polmonare del 13% grazie allo screening e 1186 procedure invasive "inutili" (falsi positivi). Il costo per anno di vita guadagnato aggiustato per la qualità di vita (QALY) è stato stimato in US$ 116300 per i fumatori correnti e ben US$ 2322700 per gli ex fumatori (4).

Referenze:

1) Lancet 1999; 354: 99
2) Angelo Recusani : Inutile scrutare quando non è possibile curare. Occhio Clinico, Settembre 2002
3) NEJM 2006 Oct 26; 355:1763-1771
4) JAMA. 2003;289:313-322