Screening del cancro polmonare mediante TC: risultati negativi

Data 07 dicembre 2007
Categoria pneumologia

Lo screening del cancro polmonare mediante TAC aumenta le diagnosi e i trattamenti ma non riduce la mortalità specifica.

Il presente studio ha assemblato i dati di tre studi osservazionali in cui 3.246 fumatori o ex-fumatori sono stati sottoposti a screening del cancro polmonare medianete TAC spirale a partire dal 1998.
I tre studi sono quelli effettuati presso l'Istituto Tumori di Milano, la Mayo Clinic del Minnesota e il Moffit Cancer Center di Tampa in Florida. Il follow-up medio è stato di 3,9 anni.
Gli studi hanno permesso di diagnosticare 144 casi di cancro polmonare (secondo le stime degli autori i casi attesi avebbero dovuto essere 44,5) pari ad un rischio relativo (RR) di 3,2 (2,7-3,8; p < 0,01).
E' stata effettuata una resezione polmonare in 109 pazienti (contro 10,9 casi attesi) con un RR di 10,0 (8,2-11,9; p < 0,001). Tuttavia non si registrò una diminuzione dei casi di diagnosi di cancro polmonare in stadio avanzato (42 vs 33,4 casi attesi) o di morti da cancro polmonare (38 vs 38,8 attesi; RR 1,0; IC95% 0,7-1,3; P = 0,90).
Gli autori concludono che lo sceening del cancro polmonare mediante TAC aumenta la frequenza di diagnosi e di trattamento ma non riduce il rischio di cancro polmonare avanzato nè di morte. Finchè non saranno disponibili i risultati dei trials in corso i soggetti asintomatici non dovrebbero essere screenati al di fuori di specifici studi clinici.

Fonte:

Swensen SJ et al. Computed Tomography Screening and Lung Cancer Outcomes. JAMA 2007 Mar 7;297:953-961.

Commento di Renato Rossi

E' bene dire subito che non si tratta di uno studio randomizzato e controllato. La mortalità per cancro polmonare trovata nei 3 studi osservazionali è stata infatti paragonata con un dato estrapolato dagli autori usando un modello predittivo basato su statistiche. Con queste limitazioni tuttavia lo studio evidenzia che lo screening mediante TAC spirale in soggetti a rischio non porta benefici nel ridurre nè il numero di casi diagnosticati in fase avanzata nè la mortalità specifica. Per contro aumenta di più di tre volte il rischio di diagnosi di cancro polmonare e di dieci volte la probabilità di essere sottoposti ad un intervento di resezione polmonare. Non si può quindi non concordare con quanto suggerito da un recente editoriale del BMJ: prima di implementare lo screening del cancro del polmone su vasta scala è d'obbligo attendere i risultati dei trials attualmente in corso . Posizione d'altra parte sostenuta dagli autori dello studio ma anche da questa testata in varie occasioni precedenti .

Bibliografia

1. Pamela M McMahon, David C Christiani. Computed tomography screening for lung cancer
BMJ 2007 Feb 10;334:271
2. Lo screening del cancro polmonare mediante TAC: primi risultati
3. Screening del cancro polmonare: pericolo di sovradiagnosi
4. Screening con TAC spirale annuale scopre tumori polmonari curabili
5. Troppi falsi positivi con lo screening radiografico del cancro polmonare
6. Inutile lo screening con TC spirale
7. La TC polmonare anticipa la diagnosi di carcinoma ma non ne modifica la mortalità

Commento di Marco Grassi

Fra tutte le forme di tumore, quello polmonare è in cima alla lista delle cause di morte per neoplasia. Per questo motivo la ricerca si è particolarmente concentrata sulla fattibilità dello screening del tumore polmonare nella presunzione che una diagnosi precoce, prima che la neoplasia diventi troppo estesa, possa ridurne la mortalità.
Recentemente il New England Journal of Medicine ha pubblicato uno studio che dimostra che lo screening con TAC

spirale è in grado di aumentare la sopravvivenza dei cancri polmonari fino all'80% contro il 10% dei tumori diagnosticati in fase sintomatica. Per i proponenti lo screening, i risultati sono un invito all'azione e alla adozione dello screening su larga scala.
Questo nuovo studio conclude, viceversa, che lo screening non è solo inefficace, ma probabilmente anche dannoso a causa dell'eccesso di interventi chirurgici non necessari.
Com'è possibile che due ricerche (pubblicate sulle due più prestigiose riviste americane) giungano a conclusioni diametralmente opposte? Una risposta, sebbene parziale, richiede una chiara comprensione di quale deve essere lo scopo di uno screening e delle misure di esito che sono state utilizzate per descrivere i risultati.
Lo scopo fondamentale è ridurre la mortalità, quantomento . La "semplice" diagnosi precoce, troppo spesso contrabbandata come il fine ultimo e sufficiente degli screening e che sta alla base degli aumenti, talvolta prodigiosi, della sopravvivenza non è, da sola, abbastanza.
La diagnosi precoce è in grado di ridurre la mortalità solo se si avverano due condizioni: la neoplasia diagnosticata è di tipo particolarmente aggressivo e porterà a morte il paziente se non trattata o trattata in ritardo ed un intervento precoce è in grado di modificare in senso positivo la storia naturale della malattia.
Negli anni 70-80 si è sviluppato un grande interesse per lo screening del cancro polmonare nei fumatori mediante esecuzione di radiografia del torace fino a giungere alla esecuzione di 3 trial clinici randomizzati per dirimere la questione. Tutti tre i trial dimostrarono che lo screening, pur aumentando la sopravvivenza, non riduceva la mortalità per cancro polmonare. Il più famoso dei tre, quello condotto dalla Mayo Clinic, mostrò chiaramente come l'aumento della sopravvivenza, come end point surrogato di efficacia, fosse ingannevole. Infatti, sebbene il tasso di sopravvivenza a dieci anni fosse doppio nei soggetti screnati, la mortalità era uguale nei due gruppi (in realtà superiore dell'11% nel gruppo sottoposto a screening, ma il dato non è statisticamente significativo). Lo studio mostrò anche che il tasso di neoplasie nel gruppo screnato era molto superiore rispetto al gruppo di controllo . Ciò non sarebbe dovuto accadere: in due gruppi sufficientemente numerosi selezionati a random si dovrebbe avere una incidenza e prevalenza di patologia sovrapponibile. La spiegazione del paradosso non è semplice, ma potrebbe essere ricondotta al fenomeno conosciuto come **sovradiagnosi**: la radiografia del torace effettuata nel gruppo sottoposto a screening aveva evidenziato tumori polmonari destinati a rimanere silenti e asintomatici.
Questo fenomeno, ampiamente dimostrato anche in altri screening, confligge con la convenzionale opinione che abbiamo sul cancro come patologia inesorabilmente progressiva. Le numerose ricerche effettuate sugli screening tumorali hanno sufficientemente dimostrato che ciò che i patologi chiamano genericamente "cancro" in realtà ricomprende un ampio spettro di patologia: alcune forme dello stesso tumore istologicamente definito sono particolarmente aggressive e diffusive, altre crescono più lentamente e altre ancora non progrediscono affatto (o addirittura regrediscono).
Il problema della sovradiagnosi nel caso dello screening con TC spirale è ancora più preoccupante perchè la TC spirale è in grado di cogliere molte più anormalità polmonari di quanto non riesca a fare la radiologia tradizionale. Uno studio giapponese dimostrò infatti, nella stessa popolazione, un tasso di diagnosi di neoplasie polmonari dieci volte superiore con la TC spirale rispetto alla esecuzione di radiografia convenzionale. Ma ciò che risultò ancora più insolito è che il tasso di neoplasie polmonari scoperte con la TC spirale nei fumatori era sovrapponibile al tasso dei non fumatori. Una notevole mole di dati proveniente dalla ricerca degli ultimi 50 anni, ci conferma invece che il rischio di neoplasia polmonare nel fumatore è da 10 a 20 volte superiore rispetto al non fumatore. Prova questa, sebbene indiretta, che la TC spirale diagnostica una consistente quota di tumori destinati a rimanere silenti e asintomatici.
Ciò detto, veniamo brevemente ad esaminare i dati, così apparentemente contrastanti, dei due trial citati.
Lo studio del New England Journal of Medicine riporta i dati dello screening con TC su 31.000 soggetti con la scoperta di 484 tumori. Questi pazienti ebbero una sopravvivenza a 10 anni dell'80% contro il 10% (tasso medio di sopravvivenza che si ha attualmente nei tumori polmonari negli Stati Uniti). Lo studio pubblicato su JAMA ha individuato 144 tumori in 3200 soggetti sottoposti a screening con TC con 38 decessi, cioè lo stesso tasso di mortalità attesa in una popolazione simile per età e abitudine tabagica. In sostanza, uno studio ha mostrato un prodigioso aumento di sopravvivenza mentre l'altro non ha riportato differenze di mortalità. Ma aumento di sopravvivenza significa automaticamente anche diminuzione di mortalità? Non necessariamente, perchè la sopravvivenza è soggetta a due potenti distorsioni. La prima è il cosiddetto lead-time bias: il semplice anticipo della diagnosi aumenta sempre la sopravvivenza, che potrebbe essere tuttavia una sopravvivenza fittizia
Immaginiamo 2 pazienti entrambi con neoplasia polmonare, entrambi morti all'età di 70 anni. Al primo fu diagnosticata la neoplasia in corso di screening all'età di 60 anni mentre il secondo ricevette la diagnosi all'età di 69 anni perchè sintomatico. Il primo paziente ebbe una sopravvivenza 10 volte superiore al secondo, ma non ne ricevette alcun beneficio in termini di mortalità. Si potrebbe obiettare che il soggetto che ha ricevuto la diagnosi precoce ed è sopravissuto ben 10 anni, se non avesse avuto una diagnosi precoce a 60 anni ma una diagnosi più tardiva, poniamo a 63 o 64 anni, potrebbe aver avuto una sopravvivenza minore e morire ben prima dei 70 anni. Obiezione ovviamente sensata, ma da dimostrare. Nessuno è ancora riuscito a dimostrare che la diagnosi precoce fa vivere di più in assoluto e non solo a partire dal momento della diagnosi.
Una seconda fonte di distorsione è rappresentata dalla sovradiagnosi. Questa evenienza accade quando lo screening scopre tumori destinati a non divenire clinicamente evidenti e causa diretta di morte. Il fenomeno della sovradiagnosi inflaziona le statistiche di sopravvivenza anche se la mortalità resta immutata. Per comprendere lo strano fenomeno statistico **è necessario capir bene cosa significa mortalità e cosa sopravvivenza e cosa misurano. Entrambe sono frazioni. La sopravvivenza è calcolata per un periodo fisso, in genere 5 o 10 anni e rappresenta la frazione di soggetti ancora vivi ad un dato tempo sul totale dei soggetti cui è stata diagnosticata la malattia ad un tempo zero. La mortalità è invece data dal numero di morti per malattia sul totale della popolazione studiata (con e senza malattia)** . La sovradiagnosi inflaziona sia il numeratore della sopravvivenza (numero di soggetti vivi ad un dato tempo) sia il denominatore (numero di diagnosi) mentre la mortalità non ne è in alcun modo influenzata.
L'obiettivo di uno screening è ridurre la mortalità (almeno cancro specifica) e salvare vite: lo studio del NEJM esamina solo la sopravvivenza degli affetti da tumore, ma non ci dice nulla su quante vite salva mentre lo studio di JAMA ci dice che alla fine dei conti i morti si uguagliano nei due gruppi (per correttezza i decessi del gruppo di controllo sono solo

stimati perchè non esisteva un formale gruppo di controllo non essendo lo studio in questione un trial randomizzato). Questo studio, inoltre, conferma le precedenti risultanze del Mayo trial in cui un significativo aumento della sopravvivenza consisteva con una mortalità immutata, per cui fra i due è da ritenere il più valido.
Entrambi gli studi non sono tuttavia trial randomizzati e controllati per cui i risultati non sono definitivi e possono, tuttalpiù, costituire premesse per ulteriori verifiche.
Fortunatamente sono in corso trial randomizzati e controllati, uno belga-olandese ed uno sponsorizzato dal National Cancer Institute americano, che dirimeranno la questione. Recenti esperienze, vedi terapia ormonale sostituiva, hanno dimostrato come benefici presunti in base a studi non controllati siano stati smentiti da trial clinici: per evitare di ripetere questi errori sarebbe saggio astenersi da qualsiasi forma di screening del cancro polmonare fino a quando i trial non abbiamo dimostrato chiaramente una riduzione di mortalità

Bibliografia

The International Early Lung Cancer Action Program InvestigatorsSurvival of Patients with Stage I Lung Cancer Detected on CT Screening NEJM 2006; Volume 355:1763-177
Marcus P. et al. Extended Lung Cancer Incidence Follow-up in the Mayo Lung Project and Overdiagnosis JNCI Journal of the National Cancer Institute 2006 98(11):748-756;
Sone S, Takashima S, Li F, Yang Z, Honda T, Maryama Y, et al. Mass screening for lung cancer with mobile spiral computed tomography scanner. Lancet 1998;351:1242-5.