

Finanziamenti dell'industria del tabacco e screening per il tumore del polmone

Financing of the tobacco industry and lung cancer screening

Eugenio Paci,¹ Andrea Lopes Pegna²

¹UO epidemiologia clinica e descrittiva, Istituto di ricerca scientifica prevenzione oncologica (CSPO)

²UO di pneumologia, AOU Careggi, Firenze

Il 26 marzo 2008 il *New York Times* ha pubblicato un articolo-inchiesta denunciando che il più importante studio osservazionale realizzato a livello internazionale, coordinato dallo stesso gruppo che per primo aveva pubblicato nel 1999 su *Lancet* dati sulla diagnosi precoce del tumore del polmone con un esame CT Scan,¹ era stato sovvenzionato dall'industria del tabacco (Liggett). Nel recente articolo, pubblicato sul *New England Medical Journal*,² che presentava i risultati dello studio I-ELCAP (una collaborazione internazionale) il *grant* non era stato reso palese e lo stesso era avvenuto nell'articolo, pubblicato dallo stesso gruppo su *JAMA*,³ che riportava i dati dello studio. Nell'articolo del *New York Times* gli *editors* dei due giornali scientifici hanno dichiarato e denunciato di non essere stati informati. La polemica si è aperta non solo riguardo a questo *grant*, ma anche relativamente ad altri conflitti di interesse non riportati dello stesso gruppo di ricercatori con macchine produttrici di apparecchiature radiologiche. Quest'ultimo conflitto di interesse è naturalmente assai più comune in ambito di ricerca su apparecchiature radiologiche ed è stato investigato e esplicitato in successive dichiarazioni pubblicate su *Cancer Letter* (<http://www.cancerletter.com/>), causando una discussione sulla parzialità o assenza di comunicazione dello stesso. Ma naturalmente quello che è stato al centro della polemica e dell'interesse della stampa non specializzata è il *grant* ricevuto dall'industria del tabacco. Negli Stati Uniti gli schemi di finanziamento delle attività di ricerca sono abbastanza complessi, con un sistema di fondazioni piuttosto intricato, ma la documentazione degli uffici fiscali federali è sempre disponibile e trasparente. Quindi ai giornalisti è bastato documentarsi sui versamenti alla Fondazione *Lung Cancer* per ritrovare traccia dei pagamenti ricevuti da Liggett nell'anno 2000 e seguenti per una cospicua somma.

Lo screening per il tumore del polmone era stato definito «un file chiuso» fino alla pubblicazione dell'articolo dell'ELCAP nel 1999, a fronte di una patologia neoplastica che non ha in alcun modo modificato la sua letalità negli ultimi quindici anni. Nei Paesi occidentali i tassi standardizzati di incidenza per tumore del polmone sono in costante discesa grazie alla prevenzione primaria legata, almeno per i maschi, alla diminuita abitudine al fumo; nelle femmine, invece, la curva di incidenza è ancora in aumento nei Paesi eu-

ropei. Il numero annuale di nuovi casi, cioè di persone ad alto rischio a causa dell'abitudine al fumo (*current smokers* o *ex smokers* da meno di 8-10 anni) è comunque ancora molto importante, anche per la migliore attesa di vita delle coorti di fumatori. Per questo motivo in molti Paesi l'attenzione è stata rivolta con interesse a questo nuovo approccio di diagnosi precoce, ritenuto capace di offrire una possibilità di modificare la storia naturale della malattia e la mortalità per i soggetti ad alto rischio.

Studi osservazionali, condotti anche in Italia dall'Istituto nazionale tumori e dallo IEO,⁴ hanno confermato la sensibilità dell'approccio, chiarendo molti aspetti della complessità della diagnostica precoce dei noduli non calcifici. I dati I-ELCAP confermavano la possibilità, già conosciuta dagli studi precedenti e da casistiche cliniche, che l'intervento in fase precoce può aumentare la sopravvivenza dei casi. In questo ambito di approfondimento clinico-radiologico, il contributo dei ricercatori ELCAP, in particolare C.Henschke e D.Yankelevitz, è sempre stato riconosciuto da tutti come essenziale e di elevata competenza. La polemica metodologica sullo screening è stata subito vivace di fronte alla posizione dell'ELCAP, sorretta dagli articoli metodologici di O.Miettinen,⁵ e di altri gruppi di ricerca che hanno sostenuto la non necessità di dimostrare l'efficacia nel ridurre la mortalità, a fronte di chi invece ha subito ritenuto necessaria una dimostrazione attraverso trial randomizzati di popolazione.^{6,7} La discussione è stata in particolare sull'evidenza di sovradiagnosi nei precedenti trial randomizzati e sui limiti della sopravvivenza come indicatore di efficacia. Su questa base il NCI americano ha promosso lo studio randomizzato controllato NLST (50.000 arruolati, <http://www.cancer.gov/nlst/what-is-nlst>) con *end-point* la mortalità, in Europa è stato attivato lo studio NELSON (16.000 arruolati) e trial di minori dimensioni che comparano un gruppo di studio e uno di controllo sono in corso in Danimarca e Italia.^{8,10} In particolare lo studio ITALUNG, attivo nella Regione Toscana, è totalmente finanziato da fondi di ricerca pubblici.

Quindi, nel complesso, lo studio ELCAP è stato replicato in diversi studi osservazionali e la dimostrazione di efficacia sarà a carico di studi indipendenti e in larga misura finanziati da fondi pubblici come quelli dell'NLST americani. Questo episodio non mette quindi in discussione l'in-

tera impresa di valutazione dello screening e non pregiudica la possibilità di una interpretazione futura dei risultati sulla base degli studi randomizzati in corso, tuttavia ha sicuramente posto una seria questione dal punto di vista etico e di comportamento scientifico. Al momento, non tutti i comportamenti degli investigatori dell'ELCAP sono stati definiti compiutamente, in particolare il fatto che non abbiano fatto piena *disclosure* del *grant* ricevuto da Liggett quando hanno ricevuto fondi dall'American Cancer Society (che richiede esplicitamente di non ricevere grant dall'industria del tabacco) o nella submission dei manoscritti. Ciò che al momento si legge, specialmente da parte dei report di *Cancer Letter*, sembra indicare gravi scorrettezze, su cui comunque ci saranno ulteriori investigazioni e chiarimenti. E così su altri conflitti di interesse. I *principal investigators* dell'ELCAP^{11,12} sostengono che il fatto di aver ricevuto fondi da Liggett era noto, poichè il *grant* era stato riportato nel sito web della Fondazione (non dell'I-ELCAP), anche se oggi è difficile ricostruire in quale modo era presentato, e pubblicamente annunciato (a suo tempo) a una Conferenza Stampa. A loro parere, niente è stato nascosto e il *grant* era un cosiddetto *unrestricted grant*, cioè una donazione senza vincoli. Il periodo in cui essa avveniva era quello del *settlement* da parte dell'industria del tabacco, che distribuiva fondi senza vincoli per superare in qualche modo la fase di pessima fama attraversata nel periodo a seguito delle note vicende giudiziarie. Quindi, a loro dire, tutto sotto la luce del sole, nessuna responsabilità, al massimo qualche superficialità nel rendere palesi i conflitti di interesse. Questa posizione è sostenuta anche da un'associazione di pazienti che ritiene corretta e chiara la posizione del gruppo ELCAP, mentre riprende una critica, fatta già tre mesi prima di questo scandalo, a due ricercatori dello studio del NCI che hanno fatto una perizia a pagamento a favore dell'industria del tabacco, sostenendo la non efficacia del CT Scan per la diagnosi precoce nel ridurre la mortalità. La tesi è che un *grant* senza vincoli (*unrestricted*) non implica nessuna compromissione con il committente e i fondi sono utilizzati senza bisogno di produrre risultati. Questa linea difensiva è stata assunta anche dagli investigatori dell'ELCAP, i quali sostengono che, invece, nel caso di perizie di parte si prende posizione a favore di una delle parti in causa. La nostra posizione è che l'uso di fondi provenienti dall'industria del tabacco non sia accettabile da parte di progetti di ricerca sulla salute umana, considerata la storia di tale industria e la perdurante azione di promozione del fumo da essa intrapresa. Il rendere palese il fatto di aver ricevuto fondi è a carico dei ricercatori che propongono una collaborazione di ricerca o

un lavoro. Noi abbiamo partecipato a iniziative organizzate dall'ELCAP ma non siamo stati posti nelle condizioni di conoscere l'esistenza di questo finanziamento. Molte università angloamericane hanno bandito del tutto la possibilità di ricevere fondi dall'industria del tabacco e così, come ricordato, richiedono per esempio l'American Cancer Society e altre agenzie che finanziano attività di ricerca. Sarebbe interessante verificare quali università e agenzie di ricerca in Italia hanno una politica di questo tipo.

Nota: Eugenio Paci e Andrea Lopes Pegna partecipano allo studio randomizzato per la valutazione di efficacia del CT Scan dello screening per il tumore del polmone ITALUNG attivo nella Regione Toscana.

Conflitti di interesse: nessuno

Bibliografia

- Henschke CI, McCauley DI, Yankelevitz DF, Naidich DP, McGuinness G, Miettinen et al. Early Lung Cancer Action Project: overall design and findings from baseline screening. *Lancet* 1999; 354(9173): 99-105.
- International Early Lung Cancer Action Program Investigators, Henschke CI, Yankelevitz DF, Libby DM, Pasmantier MW, Smith JP, Miettinen OS. Survival of patients with stage I lung cancer detected on CT screening. *N Engl J Med* 2006; 355(17): 1763-71.
- Henschke CI, Yankelevitz D, Smith JP, Miettinen OS. Computed tomography screening for lung cancer. *JAMA* 2007; 298(5): 514-15. Author reply 515-6; no abstract available. Erratum in: *JAMA* 2008; 299(15): 1775.
- Pastorino U, Bellomi M, Landoni C, De Fiori E, Arnaldi P, Picchio M et al. Early lung-cancer detection with spiral CT and positron emission tomography in heavy smokers: 2-year results. *Lancet* 2003; 362(9384): 593-97.
- Miettinen OS, Henschke CI. CT screening for lung cancer: coping with nihilistic recommendations. *Radiology* 2001; 221(3): 592-96; discussion 597.
- Paci E. Lung cancer screening: the methodological debate. *Lung Cancer* 2002; 38(1): S17-21.
- Paci E. Observational, one-arm studies and randomized population-based trials for evaluation of the efficacy of lung cancer screening. *J Thorac Oncol* 2007; 2(5 Suppl): S45-6. Review.
- Iersel CA, de Koning HJ, Draisma G, Mali WP, Scholten ET, Nackaerts K et al. Risk-based selection from the general population in a screening trial: selection criteria, recruitment and power for the Dutch-Belgian randomised lung cancer multi-slice CT screening trial (NELSON). *Int J Cancer* 2007; 120(4): 868-74.
- Infante M, Lutman FR, Cavuto S, Brambilla G, Chiesa G, Passera E et al.; for the DANTE Study Group. Lung cancer screening with spiral CT Baseline results of the randomized DANTE trial. *Lung Cancer* 2008; 59(3): 355-363. Epub 2007 Oct 23.
- Picozzi G, Paci E, Lopez Pegna A, Bartolucci M, Roselli G, De Francisci A et al. Screening of lung cancer with low dose spiral CT: results of a three year pilot study and design of the randomised controlled trial "Italung-CT". *Radiol Med* 2005; 109(1-2): 17-26.
- Henschke C. Clarification of Funding of Early Lung Cancer Study. *N Engl J Med* 2008; 358(17): 1862.
- Henschke CI, Yankelevitz DF. Unreported Financial Disclosures. *JAMA* 2008; 299(15): 1770; discussion 1771.