



A.D. MDLXII

UNIVERSITÀ DEGLI STUDI DI SASSARI

FACOLTÀ DI MEDICINA E CHIRURGIA

Corso di Laurea Magistrale in

SCIENZE DELLE PROFESSIONI SANITARIE TECNICHE DIAGNOSTICHE

Presidente: Ch.^{mo} Prof. Ciriaco Carru

TESI DI LAUREA

ORGANIZZAZIONE E GESTIONE DI UNO SCREENING DEL TUMORE POLMONARE

Relatore:

Ch.mo Prof. MAURIZIO CONTI

Correlatore:

Ch.mo Dott. PAOLO VIRDIS

Laureando:

RAFFAELE BARONE

Anno Accademico 2015-2016

INDICE	Pag.
1. INTRODUZIONE	4
1.1 Epidemiologia e fattori eziologici del carcinoma del polmonare	4
2. STORIA	6
3. INCIDENZA, MORTALITA' E PREVALENZA PER TUMORE DEL POLMONE	7
3.1 Nel mondo	7
3.2 In Europa	8
3.3 In Italia	9
4. ISTOLOGIA	18
5. STADIAZIONE E PROGNOSI	19
6. PROFILO DIAGNOSTICO	22
7. PREVENZIONE	24
8. ORGANIZZAZIONE E GESTIONE DI UNO SCREENING	26
8.1 Obiettivi dello screening	27
8.2 Presupposti per organizzare uno screening di popolazione	27
8.3 Personale coinvolto nell'organizzazione di un programma di screening oncologico	28
8.4 Indicatori di efficacia di uno screening	29
8.5 Attrezzatura medica usata nello screening	30
8.6 Analisi dello screening	31
8.7 Effetti avversi dello screening	31
8.8 Difetti di spettro (bias) nello screening	32
8.9 Procedure per evitare i vari "bias"	33
8.10 Principi guida dello screening	33
8.11 Principi dello screening raccomandati dalla World Health Organization	33
8.12 Definizione di screening opportunistico o spontaneo e screening organizzato	34
9. SCREENING NEL TUMORE POLMONARE	35
9.1 TC spirale low dose	36

9.2	Breath test	38
10.	CONCLUSIONI	38
11.	BIBLIOGRAFIA E SITOGRAFIA	42

1 INTRODUZIONE

1.1 Epidemiologia e fattori eziologici del carcinoma polmonare

Grazie alla prevenzione, diagnosi precoce, ricerca e terapie innovative oggi i tumori fanno sempre meno paura. La qualità del nostro sistema assistenziale, la sopravvivenza nel nostro Paese è allineata alla media europea e per molti tipi di tumore è superiore. Anche il confronto con i Paesi del Nord Europa, dove si documentano i valori più elevati, offre informazioni incoraggianti sull'efficacia globale del nostro sistema sanitario nelle sue componenti preventive, diagnostiche e terapeutiche.

Quello che veniva un tempo considerato un “male incurabile” è divenuto in moltissimi casi una patologia da cui si può guarire o, comunque, con cui si può convivere. Sta diventando infatti sempre più frequentemente una malattia cronica che consente alle persone colpite di avere una vita attiva e soddisfacente. Negli ultimi decenni si è registrato in Italia un costante incremento della prevalenza di pazienti con storia di cancro: erano 2 milioni e 244 mila nel 2006, sono aumentati sino a oltre 3 milioni nel 2016; nel 2020 saranno 4 milioni e mezzo.

Le Istituzioni e i clinici devono essere in grado di rispondere alle esigenze di questi pazienti che guariscono o possono convivere a lungo con la malattia e che rivendicano il diritto di tornare a un'esistenza “normale”.

I dati epidemiologici che si registrano ogni anno costituiscono una vera e propria fotografia dello stato dell'Oncologia italiana, importante perché i numeri rivelano quali siano gli aspetti ancora da migliorare e quali misure invece stiano già offrendo risultati incoraggianti. La tendenza è chiara, diminuiscono i nuovi casi fra gli uomini, aumentano invece fra le donne. Preoccupa, in particolare, l'incremento delle diagnosi di tumore del polmone fra le italiane (13.500 nel 2016).

A differenza di quanto accade in altri organi, i carcinomi Polmonari sono maligni nella stragrande maggioranza dei casi, cioè capaci di dare recidive locali dopo resezione chirurgica o metastasi a distanza e sono generalmente scoperti in fase avanzata quando le possibilità di cura sono drammaticamente ridotte. Infatti, meno di un quinto dei carcinomi del polmone sono diagnosticati in fase iniziale,

quando il tumore è ancora confinato al polmone e senza metastasi ai linfonodi regionali. Tuttavia, anche questi casi con aspettativa di vita potenzialmente migliore, manifestano un tasso di sopravvivenza a 5 anni inaspettatamente basso. L'evenienza di sintomi clinici (presenti nell'80% dei pazienti alla diagnosi) è un fattore prognosticamente sfavorevole e comunque tradisce, nella maggior parte dei casi, l'esistenza di una neoplasia avanzata per lo più non suscettibile di intervento resettivo radicale.

Il più importante fattore di rischio nel tumore del polmone è rappresentato dal fumo di sigaretta: esiste infatti un chiaro rapporto dose-effetto tra questa abitudine e la malattia e ciò vale anche per il fumo passivo. In altre parole, più fumo si è respirato nella vita, maggiore è la probabilità di ammalarsi e secondo gli esperti la durata di tale cattiva abitudine è anche più importante del numero di sigarette fumate per determinare il rischio di tumore. Il rischio cioè è molto più alto se si inizia a fumare da giovanissimi e si prosegue per il resto della vita. In cifre, il rischio relativo dei fumatori aumenta di circa 14 volte rispetto ai non fumatori e addirittura fino a 20 volte se si fumano più di 20 sigarette al giorno. Da ricordare, per precisione, che la relazione fumo-cancro al polmone vale in particolare per alcuni sottotipi di malattia come il carcinoma spinocellulare e il microcitoma. Il fumo di sigaretta è responsabile di 8-9 tumori del polmone su 10, ma non è l'unico fattore di rischio per questa malattia. Esistono altri cancerogeni chimici come l'amianto (absesto), il radon, i metalli pesanti, che provocano il tumore soprattutto in quella parte di popolazione che viene a contatto con queste sostanze per motivi di lavoro: si parla in questo caso di esposizione professionale. Aumentano il rischio anche l'inquinamento atmosferico, una storia familiare di tumore del polmone (soprattutto nei genitori o in fratelli e sorelle), precedenti malattie polmonari o trattamenti di radioterapia che hanno colpito i polmoni (magari per un pregresso linfoma). Sono sempre più precisi i dati che spiegano a livello molecolare i meccanismi che portano allo sviluppo del cancro del polmone: tra i geni coinvolti ricordiamo - solo per citarne alcuni - gli oncosoppressori p53 e p16 (geni che "tengono a bada" il tumore) e l'oncogene K-

RAS (un gene che favorisce la malattia) per il tumore non a piccole cellule e p53 e RB1 per il tumore a piccole cellule.

2. STORIA

Il carcinoma del polmone era poco comune prima della diffusione dell'abitudine al fumo di tabacco e fino al 1791 non era considerato un'entità patologica con dignità propria. I differenti aspetti del carcinoma del polmone vennero descritti nel 1819. Nel 1878 i tumori maligni del polmone costituivano solo l'1% delle neoplasie osservate in corso di autopsia, ma la percentuale salì fino al 10-15% nella prima parte del 1900. I dati riportati nella letteratura medica riferiscono solo 374 casi in tutto il mondo nel 1912, ma lo studio dei dati derivati dai referti autoptici ha dimostrato che l'incidenza aumentò dallo 0,3% nel 1852 al 5,66% nel 1952.

In Germania, nel 1929, il medico Fritz Lickint riconobbe la connessione tra il fumo di sigaretta e il carcinoma del polmone, evento che portò ad un'imponente campagna anti-fumo nella Germania nazista. Il *British Doctors Study*, uno studio iniziato negli anni cinquanta, costituì la prima solida evidenza epidemiologica della connessione tra il fumo e il carcinoma del polmone. Come risultato, nel 1964, il *Surgeon General of the United States* raccomandò a tutti i fumatori di interrompere l'abitudine al fumo.

La connessione con il radon, invece, venne riconosciuta per prima tra i minatori delle riserve metallifere intorno a Schneeberg, nella zona di confine tra la Baviera (Germania) e la Boemia (Repubblica Ceca). Questa regione è molto ricca in fluorite, ferro, rame, cobalto e argento, quest'ultimo raccolto fin dal 1470. La presenza di notevoli quantità di uranio e radio si tradusse in un'intensa e continuativa esposizione al radon, gas radioattivo ritenuto responsabile della carcinogenesi.

I minatori svilupparono una quantità sproporzionata di affezioni polmonari, ricondotte nel 1870 ai poliedrici quadri clinici sostenuti dalle neoplasie polmonari. È stato stimato che circa il 75% di questi minatori morirono per carcinoma del polmone. Nonostante questa scoperta l'estrazione di uranio continuò anche

durante gli anni cinquanta, a causa della continua richiesta da parte dell'Unione Sovietica.

Il primo intervento riuscito di pneumectomia per carcinoma del polmone è stato effettuato nel 1933. La radioterapia palliativa è stata usata sin dagli anni quaranta, mentre la radioterapia radicale (ad alti dosaggi) cominciò ad essere presa in considerazione dagli anni cinquanta in poi come presidio terapeutico nei soggetti con carcinoma del polmone limitato, ma inadatti all'intervento chirurgico. Nel 1997 la radioterapia continua accelerata iperfrazionata (CHART) soppiantò la convenzionale radioterapia radicale per la cura delle neoplasie polmonari.

Per quanto riguarda il carcinoma polmonare a piccole cellule, gli iniziali approcci chirurgici nel 1960 e la radioterapia radicale furono infruttuosi. Regimi chemioterapici soddisfacenti vennero sviluppati solo a partire dagli anni settanta.

3. INCIDENZA, MORTALITA' E PREVALENZA PER TUMORE DEL POLMONE

3.1 Nel mondo

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).

Vengono colpiti prevalentemente soggetti di età superiore a 50 anni che abbiano fatto uso di tabacco. Le misure di prevenzione per il fumo di sigaretta prese dal 1960 in poi hanno portato a una lenta ma costante diminuzione del tasso di mortalità negli individui di sesso maschile nella prima parte di questo secolo, benché non si sia ancora osservata una diminuzione significativa nelle donne. In particolare è stato rilevato che mentre nell'Europa orientale il tasso di mortalità è maggiore negli uomini, nell'Europa settentrionale (vedi epidemiologia in Europa) e negli Stati Uniti il tasso di mortalità è maggiore nelle donne.

Altri studi epidemiologici si sono concentrati nella valutazione di altri fattori di rischio per lo sviluppo di tumori polmonari, rivelando un maggiore tasso d'incidenza nelle popolazioni esposte all'inquinamento proveniente dalle emissioni

di automobili, industrie e centrali termoelettriche, come nel Texas, a Taiwan e nelle zone limitrofe a Dublino. Dai dati provenienti da questi studi è risultato evidente il ruolo delle misure preventive focalizzate sulla riduzione dell'esposizione soprattutto ai fumi provenienti dalla combustione del gasolio e dei carburanti derivati dal petrolio.

Il carcinoma del polmone è meno comune nei paesi in via di sviluppo, benché sia stato rilevato un notevole aumento di incidenza e di mortalità nei paesi in cui è subentrata l'abitudine al fumo di sigaretta, in particolare in Cina e in India.

L'incidenza (per ogni paese) di neoplasie polmonari ha una relazione inversa con l'esposizione alla luce solare e ai raggi ultravioletti: una possibile spiegazione del fenomeno può essere connessa al ruolo anti-tumorale svolto dalla vitamina D, che si origina dalla pelle in seguito all'esposizione solare.

Un dato degno di nota è un aumento dell'incidenza, dal 1950 in poi, della variante adenocarcinoma, tumore che interessa soprattutto le regioni periferiche del polmone. Il fenomeno è essenzialmente dovuto all'introduzione del filtro nelle sigarette, in grado di intrappolare le particelle più grandi (che si depositerebbero nei bronchi prossimali) e di lasciar passare invece le particelle più piccole, che si depositano nei bronchi distali. La presenza del filtro, inoltre, induce il fumatore a fare inspirazioni più profonde per ricevere la stessa quota di nicotina, con maggiore deposizione delle sostanze tossiche nelle regioni polmonari più periferiche. Negli Stati Uniti d'America, tuttavia, l'incidenza di adenocarcinoma sta diminuendo dal 1999, questo dato sembra essere dovuto alla diminuzione dell'inquinamento ambientale.

3.2 In Europa

I tumori rappresentano un'importante causa di morte (in media 265 decessi per 100 000 abitanti nell'intera UE-28 nel 2013). Tra le forme più comuni di tumori tutti con tassi di mortalità standardizzati superiori a 10 decessi per 100 000 abitanti figurano i tumori maligni di: trachea, bronchi e polmoni; colon, giunto rettosigmoido, retto, ano e canale anale; seno; pancreas; stomaco, fegato e dotti biliari.

I paesi con la più alta incidenza di tumori, con 300 o più decessi per 100 000 abitanti nel 2013, sono l'Ungheria, la Croazia, la Slovacchia, la Slovenia, la Danimarca e la Lettonia. I tassi di mortalità standardizzati più elevati per il tumore del polmone tra gli Stati membri dell'UE nel 2013 sono di gran lunga quelli registrati dall'Ungheria (89 decessi per 100 000 abitanti), seguita dalla Danimarca (72 per 100 000 abitanti), dalla Polonia (68 per 100 000 abitanti) e dai Paesi Bassi (68 per 100 000 abitanti); anche la Serbia ha registrato un elevato tasso di mortalità standardizzato (70 decessi per 100 000 abitanti).

L'incidenza nelle femmine, in assoluto, è minore di quella nei maschi, in accordo con la tendenza mondiale. In particolare, l'incidenza nei maschi risulta essere particolarmente elevata negli stati dell'Europa orientale (Ungheria, Polonia, Russia e Bielorussia), mentre negli stati scandinavi e negli stati dell'Europa settentrionale (Svezia, Finlandia, Norvegia, Gran Bretagna, Islanda e Irlanda) l'incidenza è molto minore. Per le femmine la situazione è quasi opposta: negli stati dell'Europa settentrionale l'incidenza è massima, con un sorpasso sul sesso maschile in Islanda, mentre è minima nell'Europa orientale.

Elaborando queste informazioni si ricava che l'assetto della distribuzione dell'incidenza prevede una discrepanza minima tra il sesso maschile e quello femminile negli stati del nord e massima negli stati dell'est. Allo stesso modo si può constatare che, in linea generale, a mano a mano che per ogni paese scende l'incidenza per i maschi quella per le femmine aumenta fino ad equipararsi. La mortalità segue strettamente la tendenza mostrata dall'incidenza, con picchi nei paesi dell'est per i maschi e nei paesi del nord per le femmine.

3.3 In Italia

Incidenza e mortalità per tumore del polmone nel periodo 1970-2015 sono fortemente differenziate per genere (figura 1).

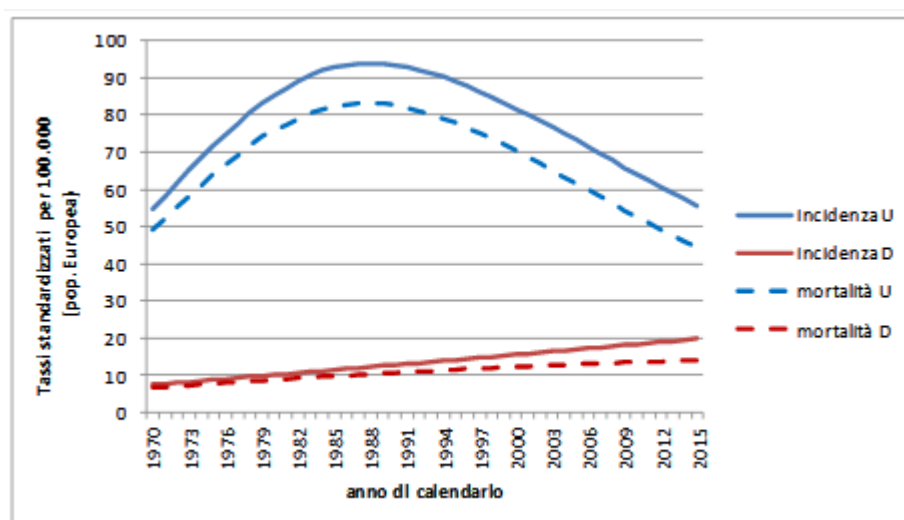


Figura 1: stime di incidenza e mortalità per tumore del polmone in Italia negli uomini e nelle donne. Tassi standardizzati per 100.000 persone/anno (popolazione standard europea), età 0-99 anni.

Nel 2016 sono attese in Italia oltre 40.000 nuove diagnosi di tumore del polmone, delle quali oltre il 30% inciderà nel sesso femminile. Negli uomini si osserva, già a partire dagli anni novanta, una forte riduzione sia della mortalità che dell'incidenza, rispettivamente da 83 a 45 per 100.000 persone/anno e da 94 a 56 per 100.000 persone/anno tra il 1990 e il 2015.

Nelle donne, invece, i livelli di incidenza e mortalità, seppure ancora molto inferiori a quelli degli uomini, sono in costante aumento, con un incremento annuale del 2% per l'incidenza e dell'1% per la mortalità da 1970 al 2015.

Questi andamenti riflettono pienamente la forte riduzione della prevalenza di fumatori tra gli uomini (dal 55% al 28% tra il 1970 e il 2011 – dati Istat) e il corrispondente incremento tra le donne (dal 12% al 17% circa – dati Istat).

L'andamento della mortalità rispecchia quello dell'incidenza, dal momento che la prognosi per il tumore polmonare è estremamente ridotta (la sopravvivenza a 5 anni dalla diagnosi non supera il 15%).

La prevalenza grezza, ovvero la proporzione di persone sul totale della popolazione che hanno avuto nel corso della vita una diagnosi di tumore, è stimata in crescita in entrambi i sessi (figura 2), con un incremento medio annuo negli ultimi 15 anni più accentuato nelle donne (+6%) che negli uomini (+2%).

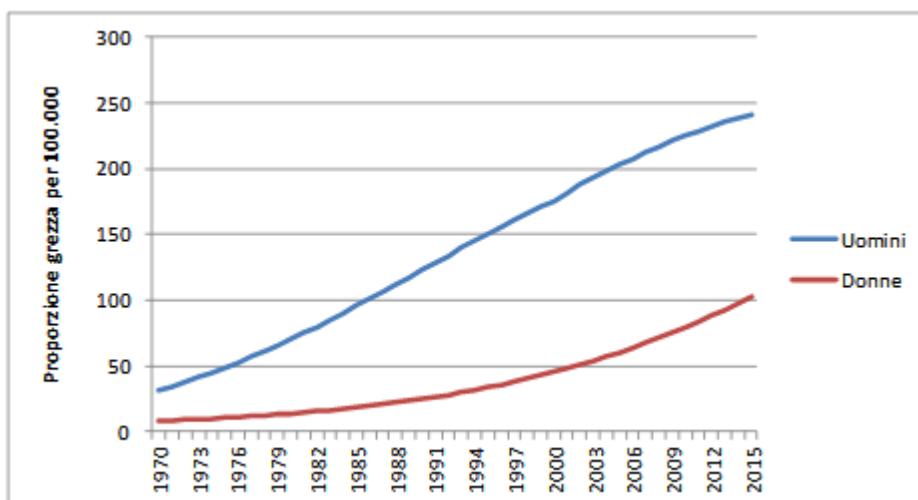
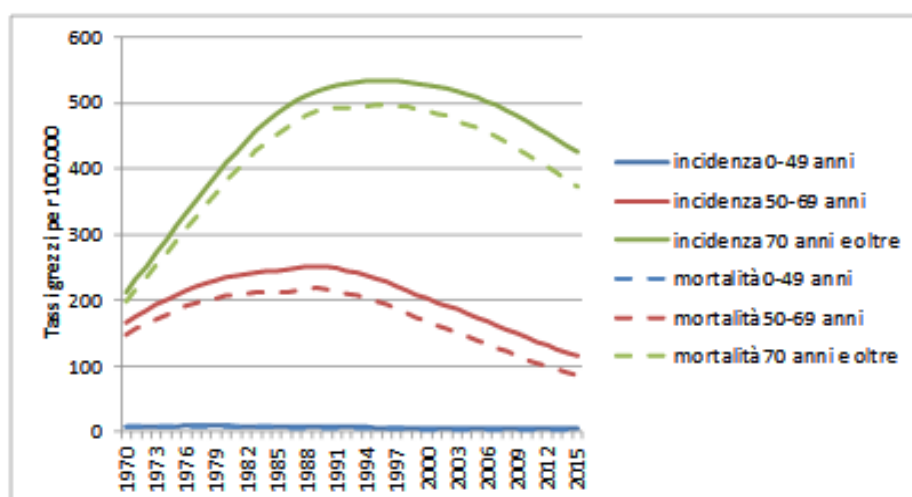


Figura 2: stime di prevalenza per tumore del polmone in Italia negli uomini e nelle donne. Proporzione grezza per 100.000 abitanti, età 0-99 anni. (La prevalenza è espressa come proporzione grezza poiché fornisce informazioni sul reale carico sanitario della patologia oncologica)

Per questi ultimi infatti la riduzione di incidenza comincia a riflettersi sulla dinamica della prevalenza grezza che si stabilizzerà nel prossimo futuro. Viceversa il numero totale di donne con cancro polmonare è destinato ad aumentare per effetto dell'invecchiamento demografico e dell'incremento di incidenza conseguente all'aumentato numero di fumatrici.

L'analisi per età delle stime di incidenza e mortalità conferma, per gli uomini, andamenti in riduzione in tutte le classi di età, e per le donne tendenze in progressivo aumento (figura 3).



a)

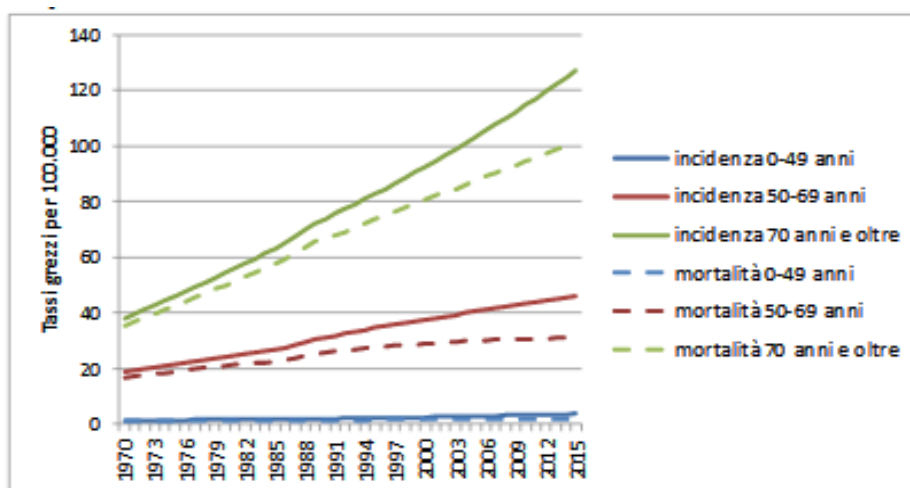
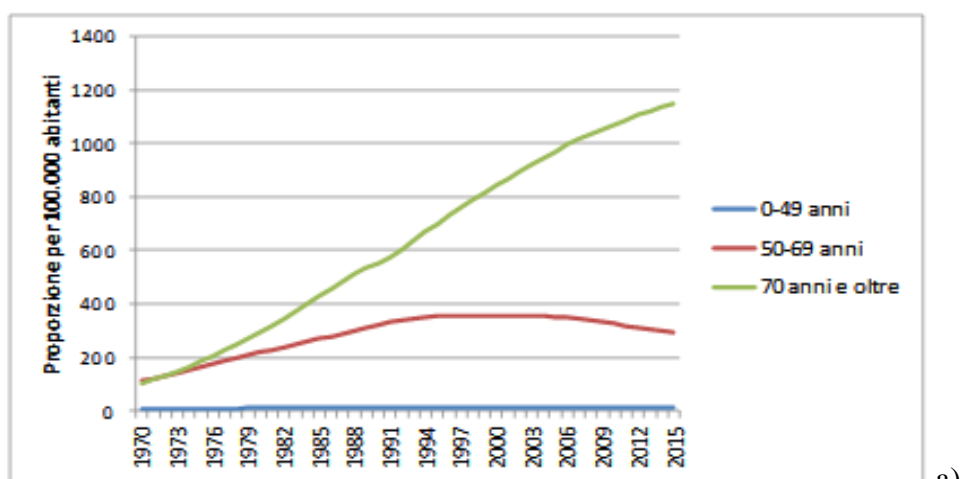


Figura 3: stime di incidenza e mortalità per tumore del polmone per classe di età negli uomini (a) e nelle donne (b). Tassi grezzi per 100.000 persone/anno.

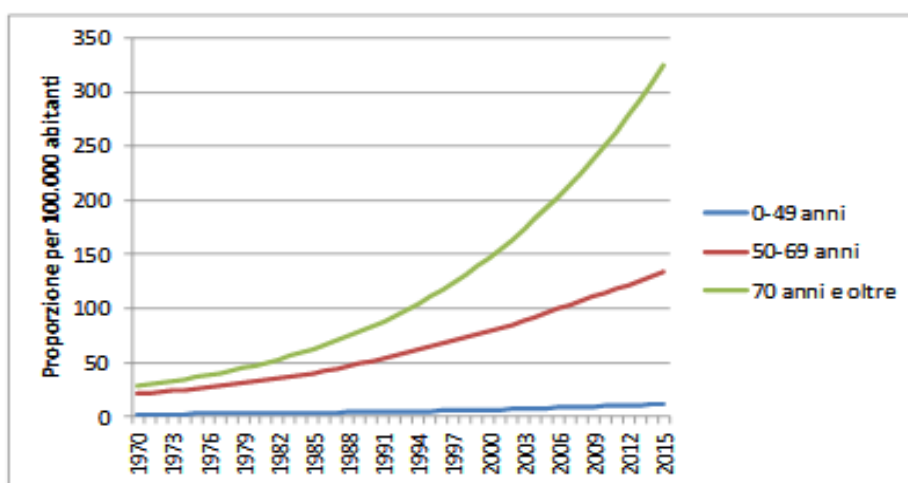
I tassi più elevati si stimano nella fascia di età più anziana (70 anni e oltre) in entrambi i sessi. I più alti livelli negli ultra settantenni sono compatibili sia con i lunghi tempi di latenza (20 anni) tra esposizione al fattore di rischio (fumo di sigaretta) e insorgenza del tumore, sia con il fatto che il rischio di ammalarsi di cancro al polmone si incrementa con la durata dell'abitudine al fumo. Inoltre il gruppo di età più anziano ha avuto maggior rischio di esposizione a prodotti più tossici rispetto alle generazioni successive, perché le concentrazioni di catrame nelle sigarette si sono progressivamente ridotte nel corso del tempo. Per gli uomini nella classe di età 50-69 anni si osserva come la riduzione di incidenza sia iniziata leggermente prima rispetto alla classe di età più elevata, e le coorti di nascita che hanno beneficiato di più della diminuzione di prevalenza di fumo iniziata negli anni '70 risultano essere quelle nate dopo il 1930.

Tra le donne, quelle di oltre 70 anni hanno un rischio maggiore di sviluppare un tumore al polmone e una velocità di crescita dell'incidenza molto più marcata rispetto a quelle di altre fasce d'età.

Le stime di prevalenza grezza per tumore del polmone mostrano andamenti differenti per i diversi gruppi di età, specialmente tra gli uomini (figura 4).



a)



b)

Figura 4: stime di prevalenza di tumore del polmone per classe di età negli uomini (a) e nelle donne (b). Proporzioni grezze per 100.000 persone.

Infatti, mentre il numero di malati di tumore del polmone tra gli ultrasessantenni continua ad aumentare, tra i 50 e i 69 anni si stabilizza negli anni '90 e poi si riduce.

Invece il numero di donne in vita a cui è stato diagnosticato un tumore polmonare è in continua crescita in tutte le classi di età e in misura maggiore nella classe più anziana. I giovani (0-49 anni) di entrambi i sessi con un cancro polmonare sono al momento una frazione minoritaria del fenomeno, ma il documentato incremento della prevalenza di fumatori in questa fascia di popolazione, se non contrastato, avrà un impatto sulle statistiche sanitarie future.

Gli andamenti temporali di incidenza, mortalità e prevalenza di cancro polmonare stimati in Italia non sono omogenei sul territorio nazionale (figura 5).

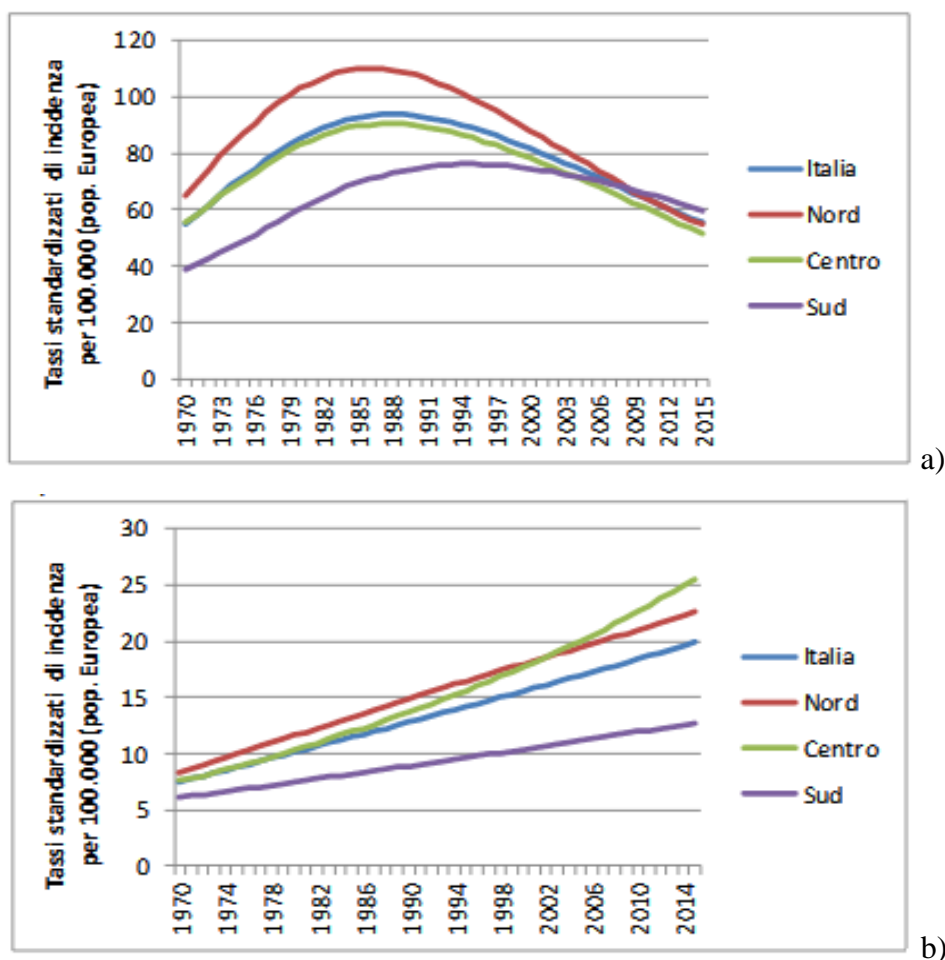


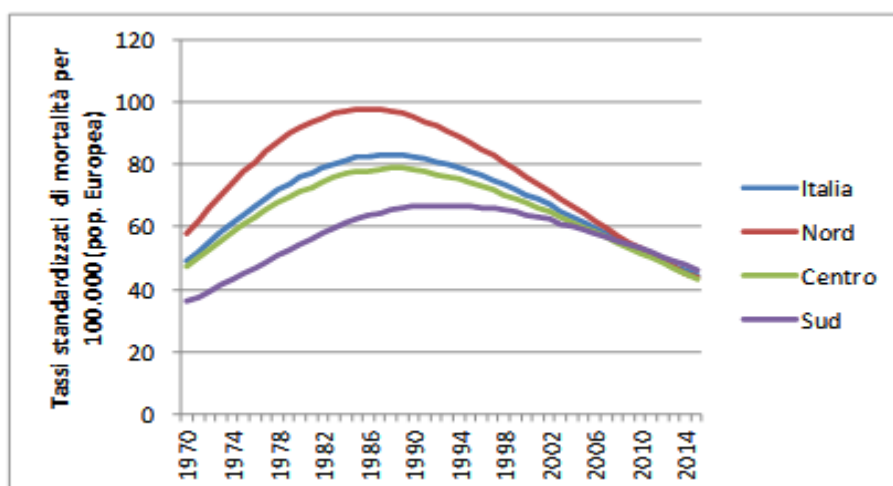
Figura 5: stime di incidenza di tumore del polmone per area geografica negli uomini (a) e nelle donne (b). Tassi standardizzati per 100.000 persone/anno (popolazione standard europea), età 0-99 anni.

Negli uomini la riduzione di incidenza è iniziata prima ed è più accentuata nelle regioni del Centro-Nord, dove i livelli erano storicamente più alti, rispetto al Sud.

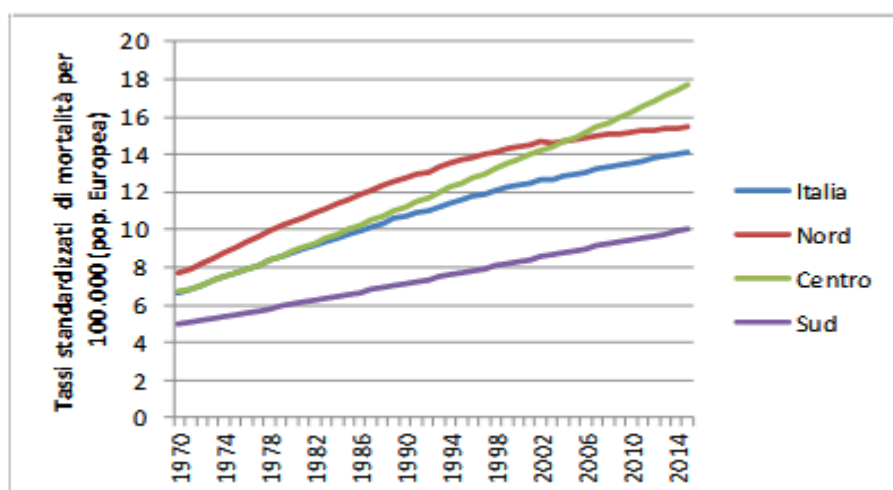
Di conseguenza negli anni più recenti si stimano, per la prima volta, per le regioni meridionali livelli superiori a quelli del resto d'Italia.

Al contrario nelle donne l'area a maggior rischio è quella del Centro-Nord e dal 2003 in poi si stima un rischio di ammalarsi di tumore del polmone maggiore per le donne residenti in Italia centrale.

La variabilità geografica e le tendenze della mortalità sono del tutto simili a quelle dell'incidenza (figura 6).



a)



b)

Figura 6: stime di mortalità per tumore del polmone per area geografica negli uomini (a) e nelle donne (b). Tassi standardizzati per 100.000 persone/anno (popolazione standard europea), età 0-99 anni.

La prevalenza standardizzata per età presenta anch'essa notevoli differenze geografiche e per genere (figura 7).

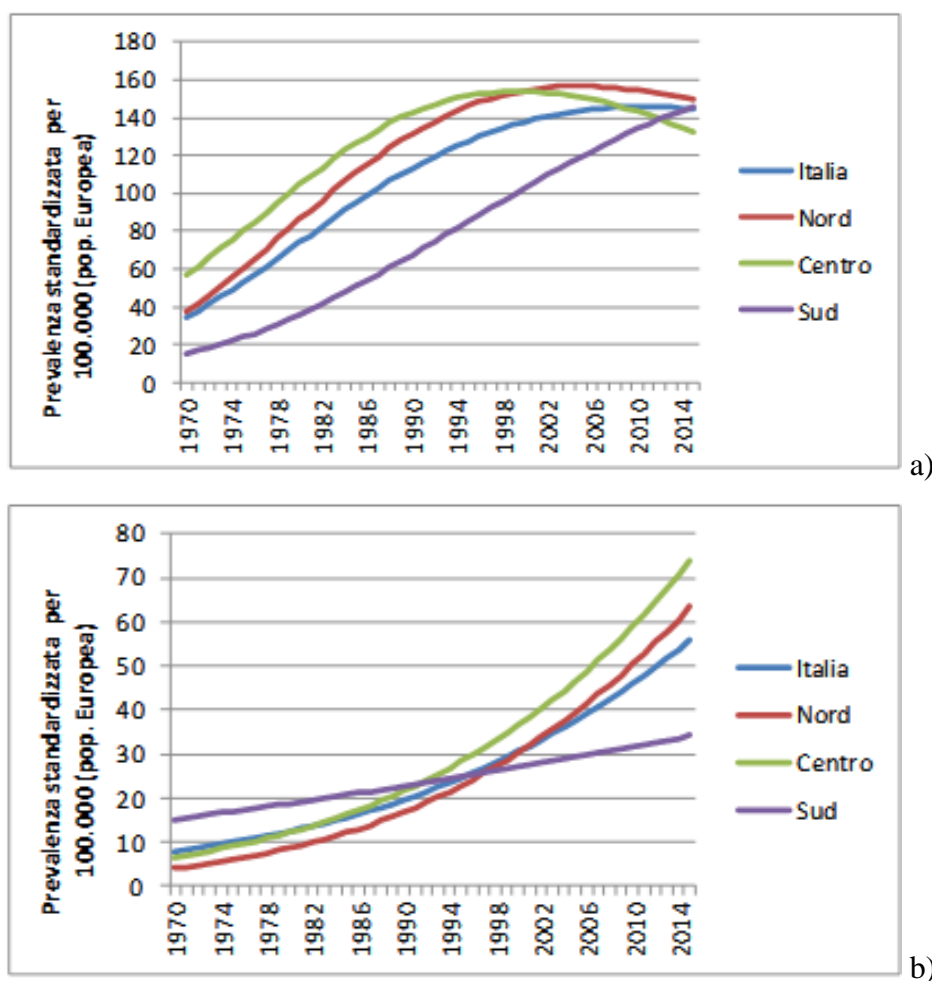


Figura 7: stime di prevalenza di tumore del polmone per area geografica negli uomini (a) e nelle donne (b). Proporzioni standardizzate per 100.000 abitanti (popolazione standard europea), età 0-99 anni.

Il confronto, al netto dell'effetto di invecchiamento demografico, mostra, per gli Uomini, un trend in crescita fino a metà degli anni novanta nel Centro-Nord cui segue un rallentamento e un'inversione di tendenza. Per le regioni meridionali si stima invece un aumento costante, senza rallentamenti nel tasso di crescita, con valori che superano nel 2013 quelli stimati per il Centro Italia e raggiungono nel 2015, i valori del Nord. Nelle donne la prevalenza standardizzata per età presenta andamenti molto diversi rispetto a quelli riscontrati negli uomini. Si stimano valori in aumento molto accentuato nel Centro-Nord e più attenuato nel Sud. A differenza degli uomini, sono le donne residenti nel Centro Italia a presentare livelli più elevati negli anni più recenti. L'ulteriore dettaglio regionale mostra un'alta variabilità geografica per tutti gli indicatori epidemiologici considerati. Le

stime puntuali di incidenza per l'anno 2013 (tabella 1) indicano, per la popolazione maschile, la Campania come la regione a maggior rischio di tumore polmonare e il Trentino Alto Adige come quella a rischio più basso. I tassi standardizzati di incidenza variano rispettivamente da 80 a 42 per 100.000 persone/anno rispetto al dato nazionale di 59 per 100.000. Il valore elevato della Campania è in linea con quanto si osserva nei dati di prevalenza dei fumatori. La Campania, infatti, è la regione con la più alta prevalenza di fumatori negli ultimi 20 anni (nel 2010 secondo i dati Istat in Campania i fumatori erano il 35% contro il 30% in Italia e il 32% nel Mezzogiorno). Anche per le donne si conferma la forte variabilità regionale nel rischio di ammalarsi: la regione con il più alto tasso di incidenza è il Lazio (31 per 100.000), mentre quelle a rischio più basso sono Basilicata e Calabria (6 per 100.000). In tutte le regioni meridionali e nelle restanti regioni centrali si stimano valori minori o uguali alla media nazionale (19 per 100.000). La mortalità riflette da vicino i dati di incidenza: la Campania ed il Lazio si confermano le regioni con i tassi di mortalità più elevati, rispettivamente per gli uomini e per le donne (63 e 22 per 100.000).

Regioni	Uomini						Donne					
	incidenza			mortalità			incidenza			mortalità		
	n. casi	tasso grezzo	tasso std	n. decessi	tasso grezzo	tasso std	n. casi	tasso grezzo	tasso std	n. decessi	tasso grezzo	tasso std
<i>Nord</i>	13.015	94,9	58,3	10.84	79,0	47,3	6.077	42,0	21,9	4.484	31,0	15,4
Piemonte	1.967	90,4	51,3	1.671	76,8	42,5	940	40,6	19,8	715	30,9	14,4
Valle D'Aosta	53	83,5	51,3	45	70,5	42,5	25	38,2	19,8	19	28,9	14,4
Lombardia	5.101	103,4	68,8	4.195	85,0	54,9	2.045	39,7	20,9	1.556	30,2	15,2
Trentino Alto Adige	316	60,8	41,6	261	50,2	33,7	219	40,8	24,5	152	28,3	16,1
Veneto	2.108	85,8	53,9	1.757	71,5	44,1	998	38,9	20,8	712	27,8	13,9
Friuli Venezia Giulia	505	83,6	47,3	434	71,9	39,9	283	44,2	21,7	204	31,9	14,7
Liguria	931	121,3	62,4	780	101,6	50,6	451	53,3	24,8	340	40,2	17,6
Emilia Romagna	2.04	92,7	53,8	1.703	77,4	43,6	1.12	48,1	26,4	788	33,9	17,5
<i>Centro</i>	5.318	91,0	55,3	4.615	79,0	46,9	2.742	43,6	24,4	2.031	32,3	17,2
Toscana	1.694	92,6	52,0	1.481	81,0	44,4	675	34,3	18,2	507	25,8	12,9
Umbria	343	77,4	43,1	300	67,8	36,9	167	35,0	19,0	124	26,0	13,3
Marche	601	77,9	45,0	525	68,1	38,4	288	35,2	18,6	214	26,1	13,1
Lazio	2.689	96,1	63,0	2.317	82,8	53,2	1.622	53,7	31,4	1.194	39,5	22,1
<i>Sud</i>	9.114	90,0	62,5	7.381	72,9	49,4	2.226	20,7	12,4	1.821	17,0	9,8
Abruzzo	526	80,0	48,9	429	65,1	38,8	115	16,6	8,1	96	13,8	6,5
Molise	128	82,4	48,9	104	67,3	38,8	28	17,4	8,1	24	14,5	6,5
Campania	2.917	103,5	79,9	2.35	83,4	63,3	874	29,2	19,6	706	23,6	15,3
Puglia	1.847	93,4	62,4	1.502	75,9	49,6	322	15,3	8,6	268	12,7	6,9
Basilicata	226	79,6	50,3	183	64,5	39,6	37	12,4	6,1	31	10,4	5,0
Calabria	735	75,5	50,3	593	60,9	39,6	118	11,5	6,1	98	9,6	5,0
Sicilia	1.938	79,6	55,7	1.575	64,7	44,1	507	19,5	11,6	417	16,0	9,2
Sardegna	793	96,6	62,2	644	78,4	49,5	224	26,1	14,9	182	21,3	11,6
Italia	27.442	92,4	59,0	22.831	76,9	47,9	11.017	35,0	19,3	8.322	26,4	13,9

Tabella 1 – Stime di incidenza e mortalità per tumore del polmone in Italia e nelle regioni italiane nel 2013 per uomini e donne. Numero di casi /decessi, tassi grezzi e standardizzati (std) per età (pop. Europea) per 100.000 persone/anno. Classe di età 0-99 anni.

Le stime al 2013 dei dati di prevalenza (tabella 2) confermano la variabilità geografica della diffusione del tumore polmonare sul territorio italiano, anche se il ranking regionale si modifica, parzialmente, rispetto ai dati incidenza.

Per gli uomini, la Campania si conferma la regione con il valore più elevato (180 per 100.000 abitanti), mentre si collocano al fondo della classifica l'Umbria, la Basilicata e la Calabria (109, 112 per 100.000 abitanti).

Nelle donne, le regioni con i valori più alti di prevalenza del tumore del polmone sono il Lazio e l'Emilia Romagna (85 e 77 per 100.000 persone).

Regioni	Uomini			Donne		
	n. malati	proporzione grezza	proporzione std	n. malati	proporzione grezza	proporzione std
<i>Nord</i>	34.19	249,2	151,8	15.237	105,4	57,9
Piemonte	5.309	244,0	138,4	2.137	92,3	48,0
Valle D'Aosta	143	225,5	138,4	58	87,0	48,0
Lombardia	12.485	253,1	165,6	4.721	91,5	51,4
Trentino Alto Adige	903	173,7	118,3	559	104,0	64,5
Veneto	5.96	242,6	152,3	2.781	108,5	60,2
Friuli Venezia Giulia	1.31	216,9	122,2	841	131,2	65,4
Liguria	2.326	302,9	155,5	1.015	119,9	59,6
Emilia Romagna	5.765	262,0	151,3	3.14	134,9	76,5
<i>Centro</i>	13.291	227,5	137,0	7.338	116,7	67,6
Toscana	4.379	239,4	133,0	1.952	99,2	54,1
Umbria	869	196,2	108,7	445	93,0	52,4
Marche	1.544	200,0	114,7	720	88,1	48,7
Lazio	6.515	232,8	151,8	4.245	140,5	85,1
<i>Sud</i>	20.631	203,8	142,0	5.697	53,0	33,1
Abruzzo	1.187	180,3	111,3	305	43,8	23,5
Molise	288	185,5	111,2	75	45,6	23,5
Campania	6.548	232,3	179,8	2.133	71,2	49,4
Puglia	4.098	207,2	139,3	885	42,1	25,0
Basilicata	498	175,3	111,9	100	33,6	18,1
Calabria	1.624	166,8	111,8	321	31,2	18,1
Sicilia	4.541	186,5	130,7	1.352	51,9	32,3
Sardegna	1.842	224,3	144,9	524	61,3	35,7
Italia	68.098	229,4	145,7	28.186	89,5	51,7

Tabella 2 – Stime di prevalenza di tumore del polmone in Italia e nelle regioni italiane nel 2013 per uomini e donne. Numero di malati, proporzioni grezze e standardizzate (pop. Europea) per 100.000 persone. Classe di età 0-99 anni.

La sopravvivenza a 5 anni dei pazienti con tumore del polmone in Italia è pari a 14,3%, più elevata rispetto alla media europea (13,0%), ma anche rispetto al Nord Europa (12,2%).

4. ISTOLOGIA

Dal punto di vista clinico si è soliti distinguere due tipologie principali di tumore del polmone che insieme rappresentano oltre il 95% di tutte le neoplasie che

colpiscono questi organi: il tumore polmonare a piccole cellule (detto anche microcitoma, 10-15%) e il tumore polmonare non a piccole cellule (il restante 85% circa), entrambi originati dal tessuto epiteliale che riveste le strutture polmonari.

Il tumore a piccole cellule prende origine dai bronchi di diametro maggiore, è costituito da cellule di piccole dimensioni e si presenta in genere nei fumatori, mentre è molto raro in chi non ha mai fumato. La sua prognosi è peggiore rispetto a quella del tumore non a piccole cellule anche perché la malattia si diffonde molto rapidamente anche in altri organi.

Il tumore non a piccole cellule è a sua volta suddiviso in tre principali tipologie:

- il carcinoma spinocellulare (detto anche squamocellulare o a cellule squamose) rappresenta il 25-30% dei tumori del polmone e nasce nelle vie aeree di medio-grosso calibro dalla trasformazione dell'epitelio che riveste i bronchi provocata dal fumo di sigaretta. È questo il tumore polmonare con la prognosi migliore.
- L'adenocarcinoma si presenta in circa il 35-40% dei casi e si localizza, al contrario dei precedenti, in sede più periferica e cioè a livello dei bronchi di calibro minore. È il tumore polmonare più frequente tra chi non ha mai fumato e talvolta è dovuto alla presenza di cicatrici polmonari (per esempio per vecchie infezioni tubercolari o per pleuriti).
- Il carcinoma a grandi cellule è meno frequente (10-15%) e può comparire in diverse aree del polmone. In genere tende a crescere e a diffondersi piuttosto rapidamente.

Nel restante 5% dei casi il tumore non prende origine dall'epitelio, ma da tessuti diversi come, per esempio i tessuti nervoso ed endocrino (in questo caso si parla di carcinoide polmonare di origine neuroendocrina) o linfatico (in questo caso si tratta di linfoma polmonare).

5. STADIAZIONE E PROGNOSI

Le forme di carcinoma polmonare a piccole cellule vengono classificate in limited o extended disease in base alla possibilità o meno di colpire in fase radioterapica

la massa tumorale mediante un'unica irradiazione. Le forme di tumore non a piccole cellule vengono classificate in base all'estensione del tumore (parametro T), alla localizzazione di linfonodi coinvolti (N) e alla presenza di metastasi (M). Con tali reperti è possibile procedere alla classificazione mediante la seguente tabella:

	N0	N1	N2	N3
T1	Grado IV	Grado IV	Grado IV	Grado IV
T2	Grado Ib	Grado IIb	Grado IIIa	Grado IIIb
T3	Grado IIb	Grado IIIa	Grado IIIa	Grado IIIb
T4	Grado IIIb	Grado IIIb	Grado IIIb	Grado IIIb
M1	Grado IV	Grado IV	Grado IV	Grado IV

Come è possibile notare, la presenza di metastasi a distanza, qualunque sia l'estensione e la presenza di metastasi linfonodali, promuove il tumore in categoria IV, caratterizzata da inoperabilità e sopravvivenza bassissima ad un anno. Un'ulteriore particolarità è rappresentata dal fatto che carcinomi privi di metastasi caratterizzati da parametri T4 o N3 sono sempre assegnati al grado IIIb. Sono considerati operabili gli stadi Ia, Ib, IIa, IIb e alcuni IIIa (pazienti in buone condizioni di salute e senza esteso coinvolgimento linfonodale).

Gli stadi IIIb e IV sono da considerare sempre inoperabili. Il trattamento di elezione è rappresentato dalla chemioterapia e dalla radioterapia e la prognosi viene basata sul tipo istologico e sullo stadio del tumore.

Nelle forme di carcinoma polmonare non a piccole cellule la sopravvivenza dipende soprattutto dallo stadio (Tabella 1), benché debba essere sempre considerata la presenza di patologie concomitanti e l'indice di Karnofsky calcolato per il paziente in osservazione.

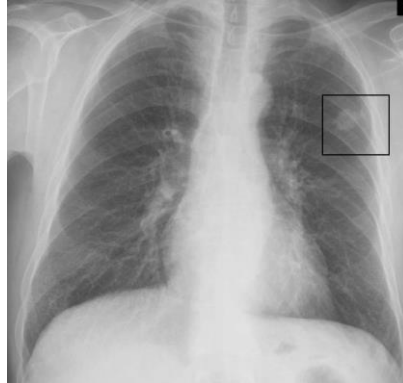
Tabella 1 Curve di sopravvivenza percentuale a 5 anni basate sulla stadiazione dei tumori del polmone non a piccole cellule.

Stadio	TNM	Sopravvivenza a 5 anni dopo chirurgia
IA	T1, N0, M0	60-70%
IB	T2, N0, M0	38-50%
IIA	T1, N1, M0	34%
IIB	T2, N1, M0 T3, N0, M0	22-24%
IIIA	T1, N2, M0 T2, N2, M0 T3, N1-2, M0	9-13%
IIIB	Ogni T, N3, M0 T4, ogni N, M0	3-7%
IV	Ogni T, ogni N, M1	1%

Solo il 20% dei pazienti presenta la malattia ad uno stadio I e il 5% al livello II. Molti pazienti si presentano con una malattia localmente avanzata (stadio III) o metastatica (stadio IV).

6. PROFILO DIAGNOSTICO

Carcinoma del polmone – Radiografie ed immagini Tc

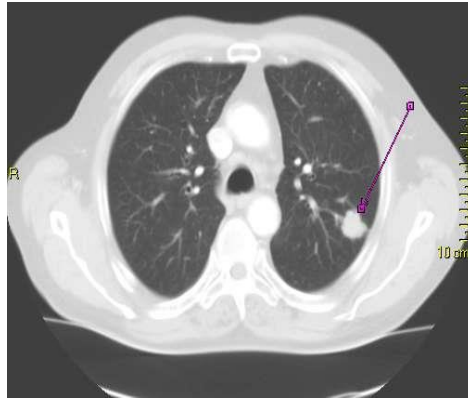


Radiografia del torace che mostra una neoformazione di forma ovalare nella parte periferica del lobo superiore sinistro

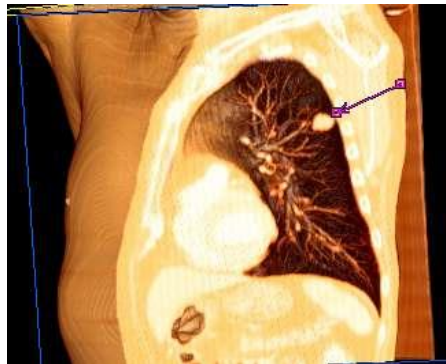


Radiografia del torace che mostra opacità compatibili con una neoplasia polmonare e metastasi linfonodali ilari e mediastiniche.

Il primo esame da eseguire è rappresentato dalla radiografia del torace, in grado di dare informazioni sulla presenza di una massa, sul coinvolgimento dei linfonodi mediastinici, sulla presenza di una polmonite ostruttiva o di atelectasia e sulla presenza di versamento pleurico. Qualora le informazioni provenienti dalla radiografia del torace non risultassero esaustive per un soggetto fumatore con emoftoe e tosse, si deve procedere con esami di secondo livello come la tomografia computerizzata o la broncoscopia.



TC del distretto toracico che mostra una massa neoplastica nel polmone sinistro.



Ricostruzione 3D mediante la metodica TC delle strutture toraciche in un soggetto con carcinoma del polmone (freccia) confinato al lobo superiore sinistro

Un quadro radiografico compatibile con un tumore polmonare deve essere comunque indagato con la TC, al fine di stabilire un corretto algoritmo diagnostico. Il successivo step è rappresentato dalla biopsia, il prelievo bioptico di una lesione neoplastica confinata nel mantello polmonare (tumore periferico) si svolge attraverso una biopsia percutanea TC guidata. Viceversa, una lesione neoplastica centrale (per definizione raggiungibile con il broncoscopio), deve essere indagata con una biopsia svolta in corso di broncoscopia. Un ruolo importante è quello dall'analisi citologica dello sputo, soprattutto per le forme di tumore centrale. Questa analisi, unitamente ad altre procedure come la radiografia del torace in soggetti a rischio (forti fumatori sopra ai 50 anni), può avere un ruolo nella diagnosi precoce di carcinoma del polmone.

La diagnosi differenziale si snoda tra i quadri infettivi e i disordini infiammatori cronici in grado di dare una linfadenopatia mediastinica. Tra i primi è sempre

buona regola escludere la tubercolosi come possibile causa di opacità mediastinica, tra i secondi, si deve cercare di escludere la presenza di sarcoidosi. Tuttavia, moltissimi altri quadri infettivi sono in grado di realizzare e sostenere una linfadenopatia mediastinica. Non si deve inoltre escludere la presenza di disordini linfoproliferativi primitivi del mediastino che solitamente possono provocare opacità ilare senza coinvolgimento polmonare. Il carcinoma del polmone può essere riscontrato anche in qualità di incidentaloma, ovvero, può essere scoperto grazie ad una radiografia del torace svolta per altri motivi. Il riscontro di tumore primitivo polmonare in seguito ad indagini svolte per sospetto di malattia neoplastica estesa (riscontro di metastasi ossee, cerebrali o surrenali), corrisponde ad una diagnosi di tumore inoperabile ed in fase terminale (grado IV, vedi classificazione) in grado di portare rapidamente verso l'exitus.

7. PREVENZIONE

Per prevenzione si intende l'insieme degli interventi fatti a monte, in anticipo, che possono evitare l'insorgere di una patologia.

Le attività volte alla prevenzione possono essere classificate in base a tre livelli di azione:

- *attività di prevenzione primaria* sono interventi di natura sanitaria, sociale, economica ed educativa volti ad impedire che un determinato evento nocivo per la salute (l'uso o abuso di sostanze) possa manifestarsi;
- *attività di prevenzione secondaria* sono interventi di diagnosi precoce, assistenza e cura, non svolti nell'ambito di un trattamento clinico in senso stretto ma contestualizzati in un setting diverso (es. situazioni gruppal, situazioni di strada..), con attenzione a target che comunemente non afferiscono ai contesti ambulatoriali;
- *attività di prevenzione terziaria* sono interventi riabilitativi di natura sociale, economica e di reinserimento lavorativo volti ad impedire l'aggravamento e/o la riproposizione di eventi nocivi in un soggetto che è stato precedentemente sottoposto ad interventi terapeutici ed educativi.

Le strategie di intervento si distinguono fra *prevenzione diretta*, svolta direttamente sui giovani, e *prevenzione indiretta*, da svolgersi tramite adulti - educatori, insegnanti, ecc....

Per definizione, dunque, le misure preventive hanno come scopo l'eliminazione dei fattori eziologici e dei fattori di rischio. In questa ottica, la misura preventiva più efficace per ridurre l'incidenza di carcinoma del polmone è ridurre al minimo l'esposizione al fumo di sigaretta, sia esso attivo o passivo. In seguito alle evidenze mostrate dagli studi citati in precedenza, risulta essere molto importante prevenire l'esposizione al fumo soprattutto nei soggetti giovani.

Negli Stati Uniti d'America, il *center for disease control*, un ente che si occupa del controllo e della prevenzione delle malattie, ha suggerito di spendere il 15% dei proventi derivanti dalla tassazione dei prodotti del tabacco in programmi di prevenzione.

A partire dal 1998, negli stati occidentali degli USA come la California sono state prese numerose misure per diminuire l'esposizione al fumo passivo nei luoghi pubblici. In seguito, analoghe misure sono state prese in Europa, con l'Irlanda nel 2004, l'Italia e la Norvegia nel 2005, la Scozia nel 2006, l'Inghilterra nel 2007 e la Francia nel 2008. La Nuova Zelanda ha cominciato ad applicare misure contro il fumo nei luoghi pubblici nel 2004. Nello stato del Bhutan, dal 2005, è in vigore una legge che impone il completo divieto di fumo. In molti paesi, gruppi attivi nella lotta contro il fumo stanno facendo una campagna per simili divieti. Nel 2007, Chandigarh è diventato la prima città indiana a diventare "senza fumo". L'India ha introdotto un divieto totale di fumo ai luoghi pubblici il 2 ottobre 2008. Tuttavia, una politica eccessivamente tesa al proibizionismo nei confronti del fumo di tabacco si è dimostrata essere positivamente correlata allo sviluppo di attività criminali di contrabbando, il che ha portato a porre un limite allo sviluppo di decreti legislativi troppo restrittivi.

Nel 2008, uno studio condotto su oltre 77000 soggetti adulti ed anziani ha dimostrato che l'utilizzo protratto di integratori multivitaminici contenenti folati, vitamina C e vitamina E non è in grado di prevenire l'incidenza di carcinoma del polmone. Inoltre, è stato osservato che un uso intenso di vitamina E, soprattutto se

condotto per lunghi periodi, è associato ad un aumento del rischio per lo sviluppo di carcinoma del polmone.

L'Organizzazione mondiale della sanità ha richiesto ai governi di eliminare completamente la pubblicità riguardanti il tabacco per prevenire che i giovani inizino a fumare, sostenendo che, nei paesi in cui queste misure sono già state prese, il consumo di tabacco si è già ridotto del 16%.

Per limitare l'esposizione al radon è possibile effettuare un controllo della quantità di questo gas nella propria abitazione tramite la sede ARPA più vicina.

8. ORGANIZZAZIONE E GESTIONE DI UNO SCREENING

I programmi di screening sono interventi di sanità pubblica di prevenzione secondaria finalizzati a diagnosticare precocemente patologie per le quali il percorso terapeutico, la prognosi e, di conseguenza, la qualità della vita dei pazienti differiscono in modo significativo a seconda del momento in cui la diagnosi viene effettuata.

Secondo la ormai accettata definizione dell'Organizzazione mondiale della sanità (OMS), lo screening è l'offerta gratuita e attiva (invito personale) alla popolazione a rischio per età di pratiche che si sono dimostrate in grado di incidere in modo significativo sulla storia naturale della malattia (riduzione di morbilità e mortalità) mantenendo un rapporto conveniente tra i costi (economici, psicologici, sociali) e i benefici (Wilson, 1968).

L'attivazione di questi programmi ha avuto un impatto considerevole sulla mortalità e sulla morbosità, in particolare per le tre neoplasie per le quali esistono solide prove di efficacia dello screening: il cancro della mammella, della cervice uterina e del colon retto.

Il termine screening, è un anglicismo utilizzato in medicina, per indicare una strategia (protocollo) di indagini diagnostiche generalizzate, utilizzate per identificare una malattia in una popolazione standard, con un rischio medio di malattia, che si reputa sufficientemente elevato da giustificare la spesa e lo stress di cercarla.

A differenza dei test medici eseguiti nella pratica diagnostico-clinica generale, le procedure dello screening, prevedono che gli esami medici siano eseguiti a tappeto su tutta la popolazione, anche quelli senza alcun sintomo, indicazione clinica di malattia o familiarità per malattia.

8.1 Obiettivi dello screening

Lo scopo dello screening è quello di identificare le malattie presenti in una comunità in una fase precoce, permettendo così di giungere ad interventi terapeutici tempestivi ed alla gestione standardizzata della terapia in modo di ridurre sistematicamente la mortalità e le sofferenze derivate dalle malattie più diffuse e facilmente diagnosticabili.

Anche se lo screening può portare a diagnosi più precoci, non tutte le procedure e test di screening si sono rivelati di beneficio per la persona che viene investigata: l'eccesso di diagnosi rispetto al reale, le diagnosi errate, un modello di comunicazione con l'utente non ottimale, interventi terapeutici e assistenziali non efficaci, la mancata riservatezza delle informazioni sanitarie con ripercussioni negative sul lavoro, sui rapporti familiari, sulle coperture assicurative, l'utilizzo dei risultati come giustificazione di una discriminazione anche razziale e la creazione di una falsa sensazione di sicurezza sono potenzialmente degli effetti avversi dello screening.

Per queste ragioni, un test impiegato in un programma di screening, specialmente per malattie di cui si conosce la bassa incidenza, devono avere una buona specificità in aggiunta ad una sensibilità accettabile.

8.2 Presupposti per organizzare uno screening di popolazione

Presupposti necessari per la realizzazione di uno screening efficace sono (Wilson e Junger 1968):

- frequenza e gravità della malattia (elevata incidenza ed elevata mortalità):
- lunga fase preclinica che precede la manifestazione della malattia
- esistenza di un test di diagnosi precoce semplice e facilmente ripetibile
- esistenza di una terapia efficace

8.3 Personale coinvolto nell'organizzazione di un programma di screening oncologico

Come intervento di sanità pubblica, lo screening è un processo complesso, controllato nella qualità, che coinvolge diverse Istituzioni: Regioni, ASL, Amministrazioni Comunali, Associazioni di Volontariato, Aziende Ospedaliere, Medici di Medicina Generale, Farmacie, le quali contribuiscono, ciascuna secondo le proprie competenze, al raggiungimento di un obiettivo comune: rispondere ad un bisogno di salute della popolazione attraverso un'adesione elevata, consapevole ed informata al programma di screening.



Tra i compiti delle Regioni c'è la pianificazione e attivazione di programmi di screening di alta qualità sul territorio regionale, la loro valutazione sulla base delle informazioni epidemiologiche rilevate, ed i controlli di qualità per le procedure a cui devono attenersi i programmi di screening.

Le ASL promuovono i programmi di screening assicurando le risorse per l'organizzazione, l'attuazione, la gestione e la valutazione, avvalendosi della determinante collaborazione dei Dipartimenti Oncologici Regionali presenti in ciascuno ambito territoriale e delle relative strutture specialistiche ospedaliere pubbliche e private accreditate; collaborano con le Regioni nella formazione degli

operatori; coinvolgono i medici di medicina generale; informno e sensibilizzano la popolazione.

Le Amministrazioni Comunali intervengono collaborando all'aggiornamento costante dei dati anagrafici della popolazione coinvolta.

La partecipazione agli screening richiede piena consapevolezza da parte delle persone aderenti, pertanto gli aspetti comunicativi sono molto rilevanti e anche in questo ambito le Amministrazioni Comunali, con la collaborazione delle Associazioni di Volontariato, svolgono un ruolo importante affiancate e sostenute dal punto di vista tecnico-scientifico dal personale ASL e del Dipartimento Oncologico.

I medici di medicina generale seguono i propri pazienti durante tutto l'iter dello screening sensibilizzandoli, informandoli e consigliandoli anche rispetto alle scelte diagnostiche e terapeutiche.

La buona qualità del programma è garantita dal Comitato Tecnico Scientifico, che provvede alla stesura di protocolli che seguono le indicazioni diagnostiche e terapeutiche più efficaci validate da studi internazionali.

Gli Specialisti ospedalieri intervengono in fase diagnostica e terapeutica: nell'esecuzione del test di screening (ad esempio la mammografia), nel favorire il percorso di diagnosi e cura più completo e qualificato possibile utilizzando le opportunità disponibili nelle diverse aziende ospedaliere.

Le Farmacie possono essere coinvolte nello screening qual'ora richiesto per distribuire eventuali kit inerenti allo screening e nelle informazioni ai cittadini sulle modalità di esecuzione e conservazione del test.

Da tutto quanto esposto si evince l'esistenza di una vera e propria rete che coinvolge le istituzioni e le figure professionali presenti sul territorio, favorendone la collaborazione e l'integrazione, allo scopo di assistere nel miglior modo possibile il cittadino.

8.4 Indicatori di efficacia di uno screening

In quanto intervento organizzato di sanità pubblica, lo screening ha caratteristiche peculiari e coinvolge più discipline e professioni.

Pertanto la promozione della qualità deve riguardare gli aspetti tecnico-professionali, organizzativi e comunicativi.

Nella tabella sono riportati alcuni indicatori di qualità universalmente riconosciuti ed il loro significato in termini di salute di popolazione.

Indicatore	Significato in termini di salute
Adesione	Un'altra adesione garantisce una elevata probabilità di ridurre la mortalità per la patologia sottoposta a diagnosi precoce nella popolazione aderente.
Richiami per approfondimenti	Un ridotto numero di richiami per approfondimenti riduce l'ansia legata all'esecuzione dell'esame nei casi con elevata probabilità di malattia ed è indicatore di elevata sensibilità del test.
Riscontro di lesioni tumorali di piccole dimensioni	Un elevato riscontro di lesioni di piccole dimensioni garantisce una terapia conservativa e maggiore probabilità di guarigione.
Numero di tumori identificati sul totale degli esami effettuati	Se il numero dei tumori identificati rispecchia i valori attesi, si riduce la mortalità della popolazione aderente.
Trattamenti chirurgici conservativi	Un elevato numero di trattamenti conservativi garantisce migliore qualità di vita nelle persone sottoposte alla terapia

8.5 Attrezzatura medica usata nello screening

Le attrezzature mediche impiegate nei test di screening sono abitualmente diverse da quelle impiegate nei comuni test diagnostici; nel fatto che i test di screening vengono usati soltanto per indicare la possibilità o probabilità di avere una malattia, una condizione lievemente patologica oppure una predisposizione; mentre l'equipaggiamento medico standard viene usato per fare misure quantitative fisiologiche accurate che si impiegano per determinare in modo più preciso l'efficacia dei trattamenti oppure il progresso della malattia o condizione.

Le apparecchiature per lo screening di massa sono di solito di minor qualità (meno recenti) oppure calibrate a standard di sensibilità minori rispetto agli equipaggiamenti della diagnostica ospedaliera; oppure, infatti, hanno in partenza delle specifiche di sensibilità minori rispetto alle apparecchiature standard, questo per evitare di rilevare falsi-positivi.

Sotto certi aspetti, alcune procedure mediche economiche (benché del tutto diverse alle alternative più costose), possono costituire dei test di screening che indirizzano in seguito ad indagini più onerose per il servizio sanitario nazionale (con liste di attesa più lunghe).

Tra i vari esempi (vagamente paragonabili) possiamo citare l'elettroencefalografia (EGG) rispetto alla tomografia computerizzata (TC) e quest'ultimo rispetto alla RMN per quanto riguarda le malattie del sistema nervoso centrale.

8.6 Analisi dello screening

Per molte persone un test di screening appare istintivamente come una cosa appropriata da fare, in quanto permette identificare malattie in una fase precoce. In realtà nessun test di screening è perfetto: ci saranno sempre problemi con risultati non corretti oltre che altri fattori sfavorevoli.

Prima di effettuare un programma di screening bisognerebbe quindi assicurarsi che questo sia in grado di produrre più benefici che danni.

Gli studi migliori per decidere se un test di screening sarà in grado di accrescere la salute di una popolazione sono i rigorosi trial clinici controllati ripartiti con scelta casuale (in inglese, "randomized controlled trials").

Studiando un programma di screening con studi caso-controllo o, più frequentemente, con studi di coorte, ci sono vari fattori che sono in grado di influenzare il risultato del test, facendolo apparire meglio riuscito di quello che è in realtà. Un numero di diversi bias inerenti il metodo di studio saranno infatti in grado di influenzare il risultato.

8.7 Effetti avversi dello screening

Come qualsiasi test medico, i test usati nello screening non sono perfetti.

I test possono risultare positivi in pazienti che non hanno la malattia (falsi positivi), oppure possono "mancare" la diagnosi in persone che davvero hanno la

malattia (falsi negativi). Anche con un risultato corretto, altri fattori possono indurre a pensare che tutto sommato un test di screening non sia di beneficio ad una particolare popolazione.

- Lo stress e l'ansietà causati da falsi positivi dei test di screening.
- Indagini non necessarie e trattamento dei risultati falsi positivi.
- Inutile tortura psicologica per la conoscenza prolungata dell'essere affetti da una malattia se questa è incurabile o in qualche modo intrattabile.
- Una falsa sensazione di sicurezza causata dai falsi negativi, anche in presenza di ben definiti sintomi soggettivi ben diagnosticabili, che potrebbe addirittura ritardare la diagnosi definitiva.
- Spreco di risorse mediche.
- Utilizzo di procedure non necessarie e moleste (come ad esempio la colonscopia) per la ricerca di una malattia che sembra poco probabile.

8.8 Difetti di spettro (bias) nello screening

Tramite lo screening, si intende diagnosticare una malattia prima di quando avverrebbe in assenza di esso. Senza lo screening la malattia potrebbe essere scoperta più tardivamente, una volta che i sintomi compaiono.

Molto spesso in entrambi i casi, statisticamente, la persona vive un tempo approssimativamente simile o muore comunque in un lasso di tempo breve. Questo è vero per alcuni tumori a particolare metastatizzazione precoce (come il cancro del pancreas), refrattari alle terapie. Non viene guadagnato un grande tempo addizionale di vita (ed invece, si aggiunge un maggiore tempo di ansietà, dal momento che il paziente deve vivere con la conoscenza della malattia per più a lungo).

Nei registri statistici, apparentemente lo screening farà aumentare il tempo di sopravvivenza post-diagnosi (questo guadagno in inglese viene chiamato "*lead time*"). Se non si riflette approfonditamente riguardo al significato di "*tempo di sopravvivenza*" (la data di morte, forse rimane pressoché immutata, indipendentemente dalle terapie effettuate), si può attribuire un successo nel

prolungare il tempo di vita ad un test di screening che non fa nulla se non il fornire in anticipo la diagnosi.

8.9 Procedure per evitare i vari "bias"

L'unico modo per evitare completamente questi "biases" è quello di utilizzare un randomized controlled trial. Questo necessita di essere molto grande, condotto molto rigidamente in termini di procedura di ricerca. Non è affatto semplice né veloce eseguire questo tipo di ricerche, e spesso si tratta di procedure molto costose.

8.10 Principi guida dello screening

Esistono molte questioni inerenti all'analisi medica di una popolazione. Anche se un certo tipo di screening non risulta di beneficio, uno screening mirato e sistematico risulta molto positivo nell'incrementare la salute di una popolazione grazie al precoce rilevamento della malattia.

Alcuni gruppi internazionali hanno sviluppato principi per lo screening, che collegando un certo tipo di indagine clinica ad una determinata condizione patologica possono dimostrare teoricamente che un determinato programma di indagine soddisfa delle precondizioni prima della sua valutazione sul campo.

8.11 Principi dello screening raccomandati dalla World Health Organization

Le linee guida della World Health Organization guidelines riguardo allo screening sono state pubblicate nel 1968, ma sono applicabili ancora oggi.

1. La condizione patologica deve essere un problema importante di salute.
2. Deve esistere una terapia per la condizione.
3. Devono esistere strutture per la diagnosi e trattamento.
4. Deve esistere uno stadio latente della malattia.
5. Deve esistere un test o esame per accertare la patologia.
6. Il test deve essere bene accetto dalla popolazione.
7. La storia naturale della malattia dovrebbe essere adeguatamente compresa.
8. Deve esistere un accordo sui protocolli terapeutici di terapia e su chi sottoporre a trattamento.

9. Il costo totale della scoperta di un caso dovrebbe essere bilanciato economicamente in relazione alla spesa medica nel suo complesso.

10. Il processo di rilevamento dei casi dovrebbe essere continuo, non semplicemente giusto un progetto "una volta e per tutti".

8.12 Definizione di screening opportunistico o spontaneo e screening organizzato

Per screening spontaneo s'intende l'effettuazione del test o della procedura di screening da parte dell'individuo come iniziativa spontanea, non quindi eseguita all'interno di un programma di screening organizzato. Si tratta di un'azione di prevenzione secondaria che può essere determinata dal rapporto tra l'individuo e il suo medico di fiducia. Lo screening spontaneo rappresenta il modello tipico dei Paesi nei quali non esiste un servizio sanitario pubblico (per esempio USA) e dove ogni attività, sia essa preventiva, diagnostica o terapeutica, viene demandata al rapporto medico-paziente e, all'interno di questo, alla posizione assicurativa del singolo individuo.

Lo screening organizzato, invece, prevede un'azione diretta da parte del sistema sanitario nazionale, quindi rappresenta il modello più spesso adottato nelle nazioni dotate di un servizio sanitario pubblico. In questo caso è il sistema sanitario nazionale ad assumere l'iniziativa con l'obiettivo di offrire gratuitamente a tutti gli assistiti quelle pratiche che la ricerca clinica ha dimostrato essere capaci di migliorare in maniera significativa lo stato di salute della popolazione.

L'obiettivo che ci si prefigge con lo screening organizzato è di ridurre la mortalità e la morbilità per quella specifica malattia nella popolazione alla quale viene offerto il programma, mantenendo un rapporto favorevole tra i costi necessari per la gestione del programma (economici, psicologici e sociali) e i benefici ottenuti.

Tenendo conto, dunque, di questi diversi contesti di erogazione della prestazione (spontaneo e organizzato), gli interventi per aumentare l'adesione allo screening possono avere diversi obiettivi:

- nel caso di un modello assistenziale basato sullo screening spontaneo, gli interventi tesi ad aumentare la partecipazione agli screening hanno come unico obiettivo quello di aumentare la copertura al test;
- nel caso di un modello basato sullo screening organizzato, invece, gli interventi effettuati potrebbero avere come obiettivo sia l'aumento della copertura del test sia l'aumento della compliance all'invito del programma.

Non sempre i due obiettivi coincidono: se esiste una rete di provider esterni ai programmi di screening, possono esservi interventi che mirano ad aumentare l'adesione diminuendo le opportunità di accesso alla rete di screening spontaneo e questi possono avere un effetto nullo o, in teoria, anche negativo sulla copertura. Al contrario ci possono essere iniziative che incrementano prevalentemente l'accesso ai provider esterni aumentando la copertura senza aumentare l'adesione all'invito.

9. SCREENING NEL TUMORE POLMONARE

Lo scopo dello screening è quello di identificare le malattie presenti in una comunità in una fase precoce, permettendo così di giungere ad interventi terapeutici tempestivi ed alla gestione standardizzata della terapia al fine di ridurre in maniera significativa la mortalità, tutto questo attraverso un esame semplice, facilmente ripetibile e gratuito.

E' dimostrato che nei soggetti che partecipano regolarmente ai programmi di screening si riduce la mortalità specifica per quella malattia, proprio grazie alla tempestività della diagnosi e all'efficacia delle cure.

Molti studi hanno dimostrato come la radiografia standard del torace e l'esame dell'espettorato nella popolazione ad alto rischio non soddisfino i requisiti primari di un test di screening.

Allo stato attuale, la Tomografia Computerizzata spirale multidetettore (TC), con l'applicazione di protocolli a basso dosaggio, si è imposta come la metodica d'elezione per la diagnosi precoce delle neoplasie polmonari.

Nell'ottica di ridurre il rapporto costo - beneficio del test, lo screening dei tumori polmonari prevede l'applicazione di protocolli a basso dosaggio (Low-dose TC) per limitare l'esposizione del paziente.

Nel 2006, la *International Early Lung Cancer Action Project* (I-ELCAP) ha pubblicato i risultati di uno screening fondato sulla metodica TC spirale a basse dosi applicato su 31.000 soggetti ad alto rischio. Furono diagnosticate 484 neoplasie polmonari; tra queste, circa l'85% era in stadio I (neoplasie di piccolo diametro completamente resecabili con una sopravvivenza a 10 anni dell'88%). Sono state mosse diverse critiche allo studio I-ELCAP:

- metodica: i risultati ottenuti non vennero confrontati con un gruppo di controllo composto da soggetti sottoposti allo screening con radiografia del torace;
- risultati a lungo termine: i soggetti vennero seguiti per circa 40 mesi. Sono dunque assenti i risultati a 10 anni.

In Giappone, lo screening basato sulla metodica TC a basse dosi è stato comparato allo screening basato sulla radiografia del torace. Da questi studi è risultato che:

- rispetto alla radiografia, la TC spirale a basse dosi è in grado di rilevare un maggior numero di neoplasie polmonari ancora resecabili;
- in virtù della potenza risolutiva, la TC spirale è caratterizzata da un elevato numero di falsi positivi;
- al fine di ridurre i falsi positivi è utile sottoporre i soggetti con immagini TC positive all'analisi citologica dell'espettorato e dei markers tumorali.

Partecipare ad uno screening significa inoltre esercitare un diritto, il proprio diritto alla salute.

9.1 TC Spirale low dose

Con l'avvento della "TC multidetettore a bassa dose" (Low-Dose TC) si sono aperte nuove possibilità per la diagnosi precoce del cancro del polmone.

La tecnica a basso dosaggio assicura comunque una buona risoluzione spaziale e una buona risoluzione ad alto contrasto, garantendo alta sensibilità nel riscontro di noduli polmonari anche di pochi millimetri.

L'introduzione di TC multidetettore con possibilità di ricostruzione a strati sottili, ha comportato un incremento dei noduli rilevati che impone necessariamente un algoritmo diagnostico per la loro gestione.

Il processo decisionale richiede la valutazione di tutti gli elementi in possesso. Tra questi, le dimensioni iniziali e la crescita del nodulo costituiscono i parametri decisionali più importanti.

I protocolli TC, nei dettagli, dovranno considerare le caratteristiche delle varie apparecchiature disponibili nei Centri aderenti allo studio.

Tuttavia la tecnologia multistrato offre il vantaggio di poter ovviare alle acquisizioni supplementari ad alta risoluzione (HRCT), in quanto è possibile acquisire l'intero torace con collimazioni al di sotto di 1 mm, assimilabili allo studio HRCT.

La durata dell'indagine è di circa 10 secondi, periodo in cui il soggetto deve mantenere l'apnea. Il protocollo non prevede l'impiego routinario della tecnica di "contrast enhancement" per la valutazione di noduli solidi. I dati di tutti gli esami verranno immagazzinati su supporti magneto-ottici, compresi dati grezzi a strato sottile.

Inoltre, si è sperimentato di recente un prototipo dei nuovi sistemi di rilevamento automatico di noduli polmonari (CAD) che si stanno dimostrando un valido strumento di supporto nello screening del polmone dove, di routine, bisogna analizzare al monitor circa 350 immagini per ogni soggetto esaminato.

Una particolare attenzione dovrà essere rivolta a replicare, negli esami di controllo i medesimi dati tecnici utilizzati nell'esame di screening basale, compreso il FOV. La dose effettiva equivalente per esami low dose di questo tipo risulta essere infatti nell'ambito di 1 mSv, rispetto a 6-8 mSv stimati con le indagini a dose piena.

I risultati della TC saranno valutati su monitor ad alta definizione indipendentemente ed in doppio cieco da due radiologi. E' da prevedere anche una eventuale seconda lettura centrale di revisione, (in cieco) per i casi di dubbia interpretazione.

Nel riscontro di un nodulo ritenuto sospetto, il completamento diagnostico esige controlli nel tempo e l'integrazione di tecniche di medicina nucleare (PET o TC/PET), enhancement contrastografico TC, biopsie/agoaspirati percutanei e/o chirurgici, rendendo pertanto indispensabile un approccio multidisciplinare. Diversi autori hanno suggerito altrettanti protocolli per la gestione dei noduli diagnosticati.

9.2 Breath test

Mediante un dispositivo simile a quello utilizzato nel breath test per la ricerca di *Helicobacter pylori* è possibile "intrappolare" ed analizzare le proteine emesse dal soggetto durante l'espiazione: successive analisi fondate sulle moderne tecniche di proteomica consentono di ricavare un profilo qualitativo e quantitativo di queste proteine. Questa metodica è volta a ricercare modificazioni nella tipologia o nella quantità di proteine che possano essere correlate con la presenza di alterazioni neoplastiche delle strutture polmonari, anche qualora siano ancora in uno stato iniziale. Benché siano necessarie altre prove di efficacia, alcuni studi hanno dimostrato come la non-invasiva metodica breath test possa garantire un'elevata sensibilità con costi esigui e rapidità di indagine.

10. CONCLUSIONI

All'inizio del '900 il cancro al polmone era considerato una malattia rara. Oggi, dopo cento anni, tra tutti i tumori vanta il triste primato di mortalità; infatti è già stata superata la soglia del milione di morti all'anno nel mondo e si prevede che nel 2020 questo numero salirà a circa 10 milioni. Nei paesi occidentali il tumore al polmone rappresenta la maggior causa di morte tra quelle dovute a malattie della stessa tipologia. Infatti, è maggiore la percentuale di morte dovuta al tumore polmonare, rispetto alla somma delle percentuali di morte dovute al tumore della mammella, dell'intestino e della prostata messe insieme.

L'incidenza di tumori polmonari negli uomini ha raggiunto il suo picco ed è ora in lieve calo, mentre nelle donne è in forte ascesa e negli ultimi dieci anni ha superato quello della mammella come principale causa di morte per cancro.

L'incidenza varia in base all'età: bassa prima dei trent'anni, molto elevata tra i sessantacinque e settanta. Numerosi sono i fattori di rischio che contribuiscono alla sua insorgenza. L'esposizione ambientale ai cancerogeni ed in particolare al fumo di sigaretta è oggi ritenuto il fattore eziologico più importante (7 casi su 10). E' stato dimostrato che un uomo di 35 anni che fuma più di 25 sigarette al giorno, ha un rischio di morire per cancro del polmone prima dei 75 anni del 13%. Inoltre tale rischio aumenta in rapporto al numero di sigarette, alla durata e all'età di insorgenza dell'abitudine al fumo, al contenuto di nicotina, alla presenza o meno del filtro. Il rischio relativo dei fumatori rispetto ai non fumatori è pari a 14, quello dei forti fumatori è pari a 20. L'abbandono del fumo porta ad un progressiva riduzione del rischio di contrarre cancro ai polmoni ma mai ad un suo completo annullamento.

Certo è anche il ruolo dell'esposizione passiva al fumo tra i fattori predisponenti al cancro del polmone: numerosi studi hanno infatti dimostrato aumentati livelli di sostanze cancerogene nel sangue di soggetti esposti passivamente al fumo di sigaretta. Si è visto un accresciuto rischio di tumori polmonari nelle mogli dei fumatori; in un non fumatore l'esposizione passiva al fumo per 25 anni a partire dall'infanzia raddoppia il rischio di tumore polmonare.

Il tumore polmonare, quando manifesta i primi sintomi, è abitualmente già inoperabile; dal momento che la terapia chirurgica è la terapia principe, persa questa opportunità, la prognosi peggiora radicalmente. Questo spiega una prognosi così infausta per questa malattia, e la necessità di una prevenzione e di una diagnosi quanto più precoce possibile.

Negli anni Cinquanta sono partiti i primi tentativi di *screening* del tumore polmonare, ma soltanto verso la fine degli anni Settanta sono stati fatti nel mondo quattro grossi studi randomizzati e controllati per dimostrare la validità dello screening del cancro polmonare: il protocollo stabiliva di eseguire Rx del torace e citologia dell'espettorato periodicamente nel braccio di studio, contro un solo Rx torace iniziale e finale nel braccio di controllo.

Purtroppo da tali studi non è arrivata la risposta attesa: la mortalità tra braccio di studio e braccio di controllo era uguale. Questa conclusione deludente ha determinato la fine dello screening del tumore polmonare.

Successivamente, negli anni Novanta, gli studi sono stati ripresi, e rivalutati. Intanto la tecnologia radiologica era progredita, l'Rx del torace era stato superato dalla TAC; la biologia del tumore polmonare è stata approfondita; quindi è stata sentita la necessità di ritentare quella che sembra la via maestra, per sconfiggere il cancro: lo *screening*. E' nata quindi *l'esigenza di programmi di screening periodico*, a livello di prevenzione primaria e secondaria, per la diagnosi precoce del tumore, e la necessità pressante di uno sviluppo della tecnologia impiegata. I programmi di screening di massa, volti al controllo sistematico di fasce di popolazione asintomatica, selezionate secondo precisi criteri di tipo epidemiologico, comporterebbero effetti significativi a livello di diagnosi e trattamento precoce. Considerevoli sarebbero, in secondo luogo, i benefici socio-economici per lo Stato, per il quale il trattamento di tumore, in stadio evoluto, comporta costi economici e sociali cospicui con enorme difficoltà nell'organizzazione e gestione delle risorse.

Nonostante l'acquisizione di tecniche chirurgiche sempre più sofisticate e il miglioramento dei presidi anestesiológicos abbiano permesso di eseguire interventi radicali anche nei tumori localmente avanzati, i migliori risultati si riscontrano nel trattamento del tumore in stadio iniziale. Attualmente, la possibilità di sopravvivenza dei soggetti colpiti da carcinoma polmonare è dunque in gran parte legata alla diagnosi precoce. Questa affermazione è giustificata dalla conoscenza della naturale evoluzione della malattia, che si origina come patologia locale, circoscritta, che con il tempo può diventare sistemica, diffusa a tutto l'organismo con stadi di metastatizzazione. E' necessario, tuttavia, che l'intervento di diagnosi precoce sia indirizzato a quei soggetti ad alto rischio di neoplasia, dove la possibilità di individuare un tumore sia tale da poter giustificare i possibili effetti negativi dell'intervento di diagnosi.

E' importante che l'applicazione di un test comunque costoso sia rivolto ad una popolazione che effettivamente ne possa beneficiare. Tra questa, nel caso ad

esempio di lesioni massive tumorali del polmone, si considerano ad alto rischio forti fumatori di età superiore a 50 anni, soggetti professionalmente esposti a carcinogeni respiratori, soggetti già sottoposti ad exeresi radicale di carcinoma della testa e del collo, polmonare o delle vie digestive superiori.

In tema di diagnosi precoce appare evidente come nel prossimo futuro, sia la maggiore disponibilità (diffusione sul territorio e riduzione dei tempi di attesa e dei costi) di un esame altamente informativo come la TC spirale multistrato, sia l'impiego di protocolli a bassa dose di esposizione, potranno rappresentare uno strumento fondamentale e limitatamente invasivo per la prevenzione delle neoplasie di maggiore rilevanza epidemiologica.

E' dal proficuo scambio delle conoscenze maturate negli specifici domini applicativi, da un inquadramento interdisciplinare delle competenze sul tumore e al contempo dalla stretta collaborazione tra oncologo e radioterapista, chirurgo e pneumologo, radiologo e fisico sanitario, ingegnere ed epidemiologo, che nasce un corretto trattamento della malattia e del malato.

11. BIBLIOGRAFIA

1. DeVita, Hellman, Lawrence, DeVita, Hellman, and Rosenberg's Cancer: Principles & Practice of Oncology, 8^a ed. Lippincott Williams & Wilkins, 2008.
2. Gianni Bonadonna; Gioacchino Robustelli Della Cuna, Pinuccia Valgussa, Medicina oncologica, 8^a ed. Milano, Elsevier Masson, 2007.
3. Pontieri; Russo, Frati, Patologia generale, 3^a ed. Padova, Piccin, 2005.
4. Giovanni Neri; Maurizio Genuardi, Genetica umana e medica, Milano, Elsevier Masson, 2008.
5. Robbins e Cotran, Le basi patologiche delle malattie, 7^a ed. Torino-Milano, Elsevier Masson, 2008.
6. Mariuzzi, Anatomia patologica e correlazioni anatomo-cliniche, Padova, Piccin, 2006.
7. James O'D. McGee, Peter G. Isaacson, Nicholas A. Wright, Heather M. Dick, Mary P. E. Slack, Oxford Textbook of Pathology, New York, Oxford University Press, USA, 2007.
8. V. Colby, Tumors of the lower respiratory tract, 3^a ed. Washington DC, American Registry of Pathology, 1995.
9. Harrison, Principi di Medicina Interna - Il manuale, 16^a ed. New York-Milano, McGraw-Hill, 2006. ISBN 88-386-2459-3
10. Claudio Rugarli, Medicina interna sistematica, 5^a ed. Masson, 2005.
11. Fraser, Colman, Müller, Paré, Malattie del torace. Diagnostica per immagini e valutazione clinica, 3^a ed. Milano, Elsevier Masson, 2006.
12. Giorgio Cittadini, Diagnostica per immagini e radioterapia, ECIG, 2008.
13. Angelelli; AA.VV., Diagnostica per immagini per studenti e medici di medicina generale, Napoli, Idelson-Gnocchi, 2008.

14. Patterson, Cooper, Deslauriers, Griffith Pearson, Luketich, Pearson's Thoracic and Esophageal Surgery, 3^a ed. Elsevier, 2008.
15. Alberto Oliaro, Manuale di malattie dell'apparato respiratorio. Chirurgia toracica, pneumologia, Minerva medica, 2007.
16. Dionigi, Basi teoriche e Chirurgia generale - Chirurgia specialistica, 4^a ed. Padova, Elsevier Masson, 2006.
17. Mazzeo - Forestieri, Trattato di chirurgia oncologica, PICCIN - Nuova libreria, 2006.
18. Brunton, Lazo, Parker, Goodman & Gilman - Le basi farmacologiche della terapia, 11^a ed. McGraw Hill, 2006.
19. Bertram G. Katzung, Farmacologia generale e clinica, Padova, Piccin, 2006.
20. Percutaneous radiofrequency ablation of lung tumours: results in the mid-term. Eur J Cardiothorac Surg. 2006 Jul;30(1):177-83. Epub 2006 May 24. Review.
21. M. BELLOMI, M. BERTOLANI, C. FAVA, A.L. PEGNA, M. MASCALCHI, A. MASI, E.PACI, G. SCAGLIOTTI M. ZOMPATORI: '*Screening della neoplasia polmonare con TAC spirale*' Documenti SIRM 2003 (inserto del "Il Radiologo" 3/2003).
22. ASSOCIAZIONE ITALIANA DI ONCOLOGIA MEDICA: '*Linee Guida per Patologie toracicopolmonari*', da www.aiom.org e da www.oncologiaonline.org, Intermedia Editore (ottobre 2003).
23. CUNEO LUNG CANCER STUDY GROUP: '*Carcinoma polmonare: istologia e classificazione TNM*', da http://www.culcasg.org/Documenti/Corso_Medici/Tumori_Benigni.htm.

SITOGRAFIA

- <http://www.ielcap.org/>
- <http://jamanetwork.com/journals/jama/fullarticle/2463262>

- <http://www.prevenzionetumori.it/>
- <http://www.cochrane.it/it/la-cochrane-library>
- <http://www.humanitasalute.it/index.php/altro/214-lotta-ai-tumori/1675-i-primi-risultati-del-progetto-dante>
- http://www.registri-tumori.it/PDF/AIOM2016/I_numeri_del_cancro_2016.pdf
- <http://www.tumori.net/it3/rapporti%20sedi/Polmone.pdf>
- http://www.capolmone.org/pubblicazioni/progetto/Protocol_radiol.pdf
- <http://www.alcase.eu/home/campagna-nazionale-per-lo-screening/>