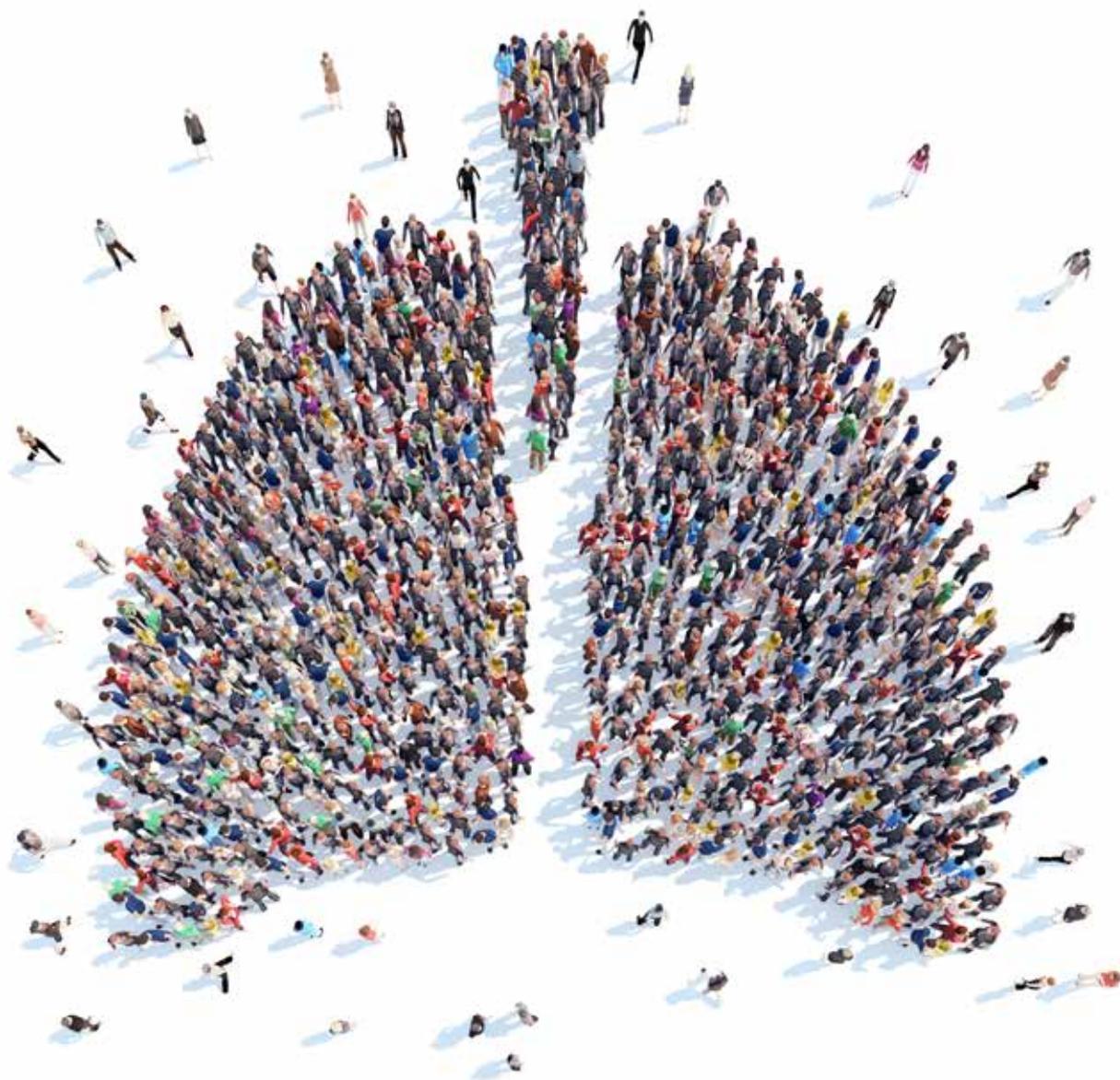


Manifesto italiano

PolmoniAMO

Cancro al polmone:
una diagnosi precoce può salvare la vita



Progetto realizzato con il sostegno di AstraZeneca 

PolmoniAMO

Cancro al polmone: una diagnosi precoce può salvare la vita

Firmatari del MANIFESTO

(Coordinatori scientifici)

Prof. Giorgio V. Scagliotti

Dipartimento di Oncologia, Università degli Studi di Torino

Prof. Ugo Pastorino

*Direttore della Struttura Complessa di Chirurgia Toracica
della Fondazione IRCCS Istituto Nazionale dei Tumori di Milano*

Prof. Massimo Di Maio

*Dipartimento degli Studi di Oncologia,
Università degli Studi di Torino*

Prof. Vittorio Donato

*Dipartimento Oncologia e Primario
di Radioterapia, Ospedale San Camillo Forlanini,
Roma, Past-President AIRO*

Prof.ssa Maria Rosaria Gualano

*Dipartimento di Scienze della Sanità Pubblica
e Pediatriche, Università degli Studi di Torino -
Vice Presidente Società Italiana di Leadership
e Management in Medicina (SIMM)*

Dr Francesco Paolo Lombardo

*Medico di Medicina Generale di Palermo,
Coordinatore Settore Pneumologico - Società
Italiana di Medicina Generale (SIMG)*

Prof. Federico Rea

*Dipartimento di Scienze Cardio-Toraco-Vascolari
e Sanità Pubblica, di Chirurgia Toracica
e Trapianto di Polmone, AO di Padova*

Prof. Nicola Sverzellati

*Struttura Complessa Scienze Radiologiche,
AOU di Parma*

Prof. Rocco Trisolini

*UOC Pneumologia Interventistica, Fondazione
Policlinico Universitario "A. Gemelli", Roma*

Prof.ssa Giulia Veronesi

*UO di Chirurgia Toracica, IRCCS Ospedale
San Raffaele, Università Vita-Salute
San Raffaele, Milano*

Dr.ssa Lina Zuccatosta

SOD Pneumologia, Ospedali Riuniti di Ancona

Prof. Francesco De Lorenzo

*Presidente della Federazione italiana delle
Associazioni di Volontariato in Oncologia (FAVO)*

Prof.ssa Silvia Novello

*Dipartimento di Oncologia, Università degli Studi
di Torino Presidente WALCE onlus*

Dr.ssa Stefania Vallone

Segretaria Relazioni Internazionali WALCE Onlus

Dr.ssa Maria Vitale

*Project Manager Agenzia di Valutazione Civica
di Cittadinanzattiva*

Prof.ssa Marianna Cavazza Rossi -

*Professore Associato di Politiche Sanitarie SDA
Bocconi, Scuola di Management, Milano*



Copyright © 2022 by EDRA S.p.A.
EDRA S.p.A.
Via G. Spadolini 7
20141 Milano, Italia
Tel. 02 88184.1
Fax 02 88184.302

I diritti di traduzione, di memorizzazione elettronica,
di riproduzione e di adattamento totale o parziale
con qualsiasi mezzo, compresi i microfilm
e le copie fotostatiche, sono riservati per tutti i Paesi.

Ludovico Baldessin
Chief Business & Content Officer

Susanna Garofalo
Project Director

Pubblicazione realizzata con il sostegno di AstraZeneca Italia
(Fuori commercio)

Finito di stampare a maggio 2022

EXECUTIVE SUMMARY

- Nel nostro Paese, il cancro del polmone è responsabile del maggior numero di decessi per cancro ogni anno e ha un costo economico pari a circa 2,5 miliardi di euro. Solo nel 14% dei pazienti viene posta diagnosi di cancro del polmone in stadio IA (stadio iniziale del tumore), con tassi di sopravvivenza a cinque anni associati pari al 92%.
- Il cancro del polmone, come tutte le neoplasie, è tempo-dipendente. Una diagnosi tardiva riduce l'efficacia dei trattamenti; al contrario una diagnosi in stadio iniziale comporta una maggiore aspettativa di vita.
- Il ritardo nell'intervallo tra diagnosi e trattamenti chirurgici, chemio- e radio-terapici produce non solo un impatto negativo sulla sopravvivenza ma anche sulla qualità di vita e sulla produttività dei pazienti e dei loro caregiver.
- **Anticipare la diagnosi di cancro del polmone, ricorrendo allo screening, significa aumentare il numero di persone che possono rientrare nel posto di lavoro, riducendo i costi socio-economici dovuti alla perdita di produttività.**
- Lo screening rappresenta dunque una eccellente risorsa di sanità pubblica che deve essere messa al servizio del cancro al polmone.
- Grazie allo screening, è oggi possibile individuare tumori molto piccoli, che possono essere trattati con chirurgia mini-invasiva, robotica e personalizzata.
- La tomografia computerizzata a basso dosaggio (LDCT) è attualmente lo strumento più idoneo per la diagnosi precoce del cancro del polmone: è **efficace** nella individuazione di lesioni di piccole dimensioni (nell'ordine dei millimetri); è di **facile e rapida esecuzione** (30 secondi); **non è invasiva**, non richiede l'utilizzo del mezzo di contrasto ed espone il paziente ad una dose bassa di radiazioni (cinque volte inferiore ad una TC convenzionale).
- I risultati degli studi NLST, NELSON e MILD supportano l'impiego della LDCT e i benefici derivanti in termini di sopravvivenza (con una riduzione della mortalità fino al 25%); inoltre la LDCT ha dimostrato di soddisfare pienamente i criteri definiti dall'Organizzazione Mondiale della Sanità per lo screening, ovvero attendibilità, sicurezza, accettabilità, sostenibilità e capacità di modificare il decorso della malattia.

- Evitare circa 5.000 decessi all'anno, offrire ai pazienti maggiori opzioni terapeutiche migliorando la loro prognosi, contribuire a ridurre i costi diretti e indiretti, rappresenterebbe il valore aggiunto dell'implementazione su scala nazionale dello screening del cancro del polmone.
- Non è più possibile privare i soggetti a rischio e il Sistema Sanitario Nazionale (SSN) nel suo complesso di questa opportunità il cui potenziale si estende oltre la prevenzione oncologica, consentendo l'identificazione precoce anche di altre patologie fumo-correlate quali la bronco pneumopatia cronico ostruttiva (BPCO) e le cardiopatie, rispettivamente la terza e prima causa di morte nel nostro Paese.
- Investire nello screening del cancro del polmone non è mai stato così urgente e inderogabile. Se la prevenzione è la chiave della longevità, occorre agire adesso per rendere accessibile ai soggetti a rischio il più efficace strumento per battere sul tempo il cancro del polmone, ovvero lo screening.
- **Con questo Manifesto intendiamo affermare l'urgenza e l'evidenza di promuovere lo screening del cancro del polmone e il suo inserimento tra gli screening oncologici approvati e rimborsati dal SSN.**
- Con questo Manifesto intendiamo promuovere un cambiamento culturale attraverso la riduzione dello stigma sociale che si associa a questa patologia e che conferisce ai soggetti a rischio e ai pazienti già diagnosticati un'immagine negativa, di colpevolezza.
- Riduzione dello stigma, consapevolezza delle opportunità che lo screening può offrire all'intero ecosistema socio-sanitario e creazione di un modello collaborativo di diagnosi precoce costituiscono le premesse per elaborare un nuovo approccio di gestione del cancro al polmone. Un cambio di paradigma nutrito da un crescente coinvolgimento dei pazienti e di coloro che si percepiranno a maggior rischio, e che da meri destinatari di campagne antifumo diventeranno attivi promotori del proprio stato di salute.
- Una richiesta di presa in carico, inderogabile ed urgente, a cui le Istituzioni sono chiamate a dare una risposta e che con questo Manifesto intendiamo supportare.

Azioni programmatiche alle quali sono chiamate Istituzioni e Società scientifiche:

- **Garantire il diritto all'accesso allo screening ai cittadini italiani ad alto rischio** (per età e per esposizione tabagica) **di sviluppare il cancro del polmone**, attraverso l'inserimento dello screening all'interno dei Livelli Essenziali di Assistenza (LEA) alla stregua dei programmi di screening del cancro alla cervice uterina, colorettole e mammario.
- **Assicurare campagne di comunicazione istituzionale** – attraverso canali nazionali e locali, tradizionali, digitali e sociali –, declinate per fasce di età, per la diffusione corret-

ta e continua dell'informazione sull'importanza dello screening del cancro al polmone, anche grazie al coinvolgimento diretto delle Associazioni dei pazienti e dei cittadini

- **Istituire e finanziare con un fondo dedicato** – anche attraverso il contestuale rafforzamento in termini finanziari dei programmi già attivi – un programma di screening a livello nazionale che coinvolga tutti i cittadini individuati o individuabili come soggetti a rischio di insorgenza di cancro al polmone.
- **Coinvolgere la medicina territoriale** (MMG, Case delle Salute, Distretti) nel reclutamento dei soggetti a rischio eleggibili nei programmi di screening già istituiti o che verranno realizzati a livello nazionale, attraverso la formazione e la sensibilizzazione degli stessi sulla rilevanza dello screening e la realizzazione di strutture/iniziative di coordinamento tra il territorio e i centri di riferimento in cui lo screening del cancro del polmone verrà realizzato.
- **Aggiornare le Raccomandazioni per la pianificazione e l'esecuzione degli screening di popolazione emanate dal Ministero della Salute**, Direzione Generale Programmazione, nel 2005.
- **Inserire all'interno di ciascuna Rete Oncologica Regionale un centro deputato all'effettuazione di programmi di screening del cancro al polmone**, in relazione di hub ed in coordinamento con le altre strutture coinvolte nella rete e con la medicina territoriale, funzionale in fase di ingaggio e follow-up del soggetto sottoposto a screening.
- Promuovere una **maggiore conoscenza e consapevolezza da parte della comunità scientifica delle evidenze a supporto dell'impiego della LDCT** come strumento per ridurre la mortalità migliorando la prognosi dei pazienti con cancro al polmone.
- **Coinvolgere la medicina generale nel promuovere attivamente l'importanza dello screening come strumento per conseguire un approccio proattivo al proprio stato di salute** da parte dei soggetti a maggior rischio di sviluppare il cancro al polmone.

INDICE

1. IL CONTESTO	9
1.1 Impatto del cancro al polmone a livello individuale e sociale	10
1.2 Trattare prima per curare meglio	11
1.3 Tabagismo e stigma sociale rendono il cancro al polmone il grande assente nelle programmazioni sanitarie	12
1.4 La tomografia computerizzata a basso dosaggio (LDCT): una risorsa di sanità pubblica non sufficientemente valorizzata	15
2. PERCHÉ UN MANIFESTO ITALIANO SULL'IMPORTANZA DELLO SCREENING DEL CANCRO AL POLMONE	19
3. AZIONI PROGRAMMATICHE	27
Bibliografia	29

1. IL CONTESTO

Un uomo su 10 e una donna su 35 sviluppano un cancro del polmone nel corso della vita [1]. Questi dati forniscono una drammatica fotografia di quanto sia diffusa questa neoplasia, che risulta anche gravata da un elevato indice di mortalità, che la rende la causa più frequente di morte per cancro nel nostro Paese.

Considerata l'elevata frequenza e mortalità del cancro polmonare, la disponibilità di efficaci programmi di screening costituirebbe un'importantissima risorsa di sanità pubblica, sia per la popolazione generale, sia per la sorveglianza sanitaria di alcuni sottogruppi particolari, quali i soggetti forti fumatori (≥ 30 pacchetti/anno) e i lavoratori fumatori precedentemente esposti ad amianto. Tuttavia, **il cancro polmonare ha ricevuto storicamente meno attenzione rispetto ad altre neoplasie** parimenti diffuse, anche a causa dello stigma sociale ad esso associato, riconducibile alla storia di tabagismo che caratterizza la maggioranza dei pazienti. Pertanto tale neoplasia risulta al momento orfana di qualsivoglia programma di prevenzione secondaria e **gli strumenti di screening attualmente disponibili non rientrano nell'ambito degli screening oncologici** approvati e rimborsati dal Sistema Sanitario Nazionale (SSN), come invece accade per la mammografia, il pap-test/HPV-DNA, o la ricerca del sangue occulto nelle feci.

Il dato della sopravvivenza a 5 anni (16% negli uomini e 23% nelle donne affetti/e da cancro del polmone) ci ricorda tristemente che, nonostante gli importanti progressi registrati negli ultimi tempi, **la strada da percorrere sia ancora molto lunga e impegnativa**. Se la principale arma che dobbiamo sottrarre a questo *big killer* è il tabagismo risulta parimenti rilevante beneficiare delle opportunità che la ricerca clinica ha più recentemente introdotto in termini diagnostici.

Infatti è ben documentato dalle evidenze scientifiche come la prognosi di una neoplasia individuata in fase precoce grazie alle metodiche di screening comporti una notevole riduzione del rischio di morte nella popolazione [2]. In questo contesto, **l'individuazione precoce del cancro del polmone può trasformare una patologia a prognosi infausta in una malattia trattabile** con un significativo impatto sia individuale che sociale. Questo indirizza verso quell'orizzonte di cronicizzazione della malattia che comporta l'aver un numero sempre crescente di pazienti lungo-sopravvivenenti.

Investire nello screening del cancro del polmone non è mai stato così urgente e inderogabile perché le implicazioni sanitarie e socioeconomiche della mancata implementazione di programmi di screening non sono più sostenibili. **Se la prevenzione è la chiave della longevità, occorre agire adesso per rendere accessibile ai soggetti a rischio il più efficace strumento per battere sul tempo il cancro del polmone, ovvero lo screening.**

1.1 Impatto del cancro al polmone a livello individuale e sociale

Il cancro del polmone è stato a lungo trascurato, nonostante le indagini epidemiologiche ne indicassero le preoccupanti e crescenti morbilità e mortalità negli ultimi decenni. Le stime AIRTUM (Associazione Italiana Registri Tumori) indicano 40.850 nuove diagnosi di cancro del polmone nel 2020 (27.550 negli uomini e 13.300 nelle donne), che rappresentano il 14,1% di tutte le diagnosi di cancro negli uomini e il 7,3% nelle donne [3]. **Il cancro del polmone è responsabile del maggior numero di decessi per cancro ogni anno (34.000 stimati nel 2021).** Nel 2021, il tasso di mortalità predetto per il cancro del polmone è stato di 26,5/100.000, con una diminuzione del 15,6% (rispetto al 2015), nei soggetti di sesso maschile, nei quali tuttavia il numero di decessi causati da questa neoplasia (23.100), rappresenta quasi un quarto di tutte le morti per cancro registrate in Italia. Nelle donne, invece, il tasso di mortalità predetto per il cancro del polmone è drammaticamente aumentato del 5% rispetto al 2015, raggiungendo un valore di 11,3/100.000 nel 2021. Non meno preoccupanti **i dati di sopravvivenza a 5 anni che risultano pari al 16% negli uomini e al 23% nelle donne affette da questa neoplasia.** Nei soggetti che hanno superato l'anno dalla diagnosi, la probabilità di vivere ulteriori 4 anni è pari al 37% negli uomini e al 44% nelle donne. Questi dati rendono inoltre ragione della ridotta prevalenza del cancro al polmone con sole 117.800 persone viventi rispetto, ad esempio, alle 513.500 persone viventi dopo una diagnosi di cancro del colon-retto (43.700 nuovi casi nel 2020) [3].

Nel nostro Paese, **il cancro del polmone ha un costo economico pari a circa 2,5 miliardi di euro, considerando sia i costi diretti sanitari, che i costi indiretti e/o sociali** [4]. Il maggiore determinante dei costi è rappresentato dalle cure ospedaliere sia in termini di interventi chirurgici che di trattamenti radio- e chemioterapici. Questo dato non deve sorprendere considerando i dati emersi dall'ultimo report del Programma Nazionale Esiti. Nel quinquennio 2015-2020 si è osservato infatti un incremento di interventi chirurgici per tumore maligno del polmone raggiungendo i 12.116 interventi nel 2019 [5]. **I costi medi per ricovero per un paziente con cancro del polmone sono stati stimati superare i 9.300 euro** [6,7]. Immaginando che le 117.800 persone viventi ad un anno dalla diagnosi di cancro del polmone abbiano ricevuto cure ospedaliere, si può stimare un costo per il sistema sanitario che supera nettamente il miliardo di euro. Ai costi sanitari si aggiungono i costi sociali la cui portata è particolarmente significativa, in quanto **i costi**

indiretti legati alle ore di lavoro perse dai pazienti e/o dai loro caregiver, o alla necessità di pensionamenti anticipati possono eccedere grandemente i costi diretti riportati negli studi clinici [8]. Nell'analisi d'impatto del cancro del polmone sono stati valutati anche i costi previdenziali, ossia i costi relativi alle prestazioni previdenziali, erogate dall'Istituto Nazionale di Previdenza Sociale (INPS) in favore dei soggetti affetti da una patologia tumorale, come l'Assegno Ordinario di Invalidità (AOI) e la Pensione di Inabilità (PI). **In termini previdenziali il cancro del polmone è caratterizzato da un incremento sia degli AOI che delle PI [9] rispetto ad altre neoplasie**, quali i tumori della mammella e/o del colon-retto, per le quali la spesa previdenziale si è ridotta nel tempo grazie alla contrazione dei casi dovuta all'efficacia dei test di screening. Non sono infine trascurabili i costi collaterali associati al cancro del polmone, ovvero il contributo che parenti e amici dei malati danno in termini di tempo investito e di risorse finanziarie dedicate alla cura dei propri cari come, ad esempio, le spese contabilizzate al di fuori dei trattamenti medici e dei ricoveri quali i costi per il trasporto e l'assistenza domiciliare. **I costi sanitari diretti e indiretti sono influenzati in modo significativo dallo stadio della malattia**. Basti pensare che la perdita media di salario di un paziente con cancro del polmone in stadio IV è quasi cinque volte più elevata di quella di un paziente in stadio IIIB (€ 2.282 vs. € 499; $p=0,0135$). Lo stesso dicasi per le spese vive che un paziente in stadio IV (€ 5.295) e il suo caregiver (€ 4.319) devono sostenere rispetto ad un paziente in stadio IIIB (€ 3.528) e relativo caregiver (€ 2.232) [10].

Questi dati suggeriscono che **il ritardo nell'intervallo tra diagnosi e trattamenti chirurgici, chemio- e radio-terapici produce non solo un impatto negativo sulla sopravvivenza ma anche sulla qualità di vita e sulla produttività dei pazienti e dei loro caregiver**. Una diagnosi tardiva comporta non solo gestire una malattia in fase avanzata, con ridotte probabilità di guarigione, ma anche affrontare costi socio-economici più elevati sia a livello individuale che per la società nel suo complesso.

Anticipare la diagnosi di cancro del polmone, ricorrendo allo screening, significa aumentare il numero di persone che possono rientrare nel posto di lavoro, riducendo i costi socio-economici dovuti alla perdita di produttività degli individui e alle spese collaterali non pienamente contabilizzabili associate al coinvolgimento del nucleo familiare e degli amici [11].

1.2 Trattare prima per curare meglio

Le deludenti stime di sopravvivenza a cinque anni dei pazienti affetti da cancro del polmone sono in gran parte riconducibili alla elevata percentuale di soggetti nei quali viene posta una diagnosi di malattia in stadio avanzato (65% in stadio IIIA, IIIB e IV). Al contrario **solo nel 14% dei pazienti viene posta diagnosi di cancro del polmone in stadio IA, con tassi di sopravvivenza a cinque anni associati pari al 92%** [12,13]. Il cancro del polmone,

come tutte le neoplasie, è tempo-dipendente. Una diagnosi tardiva fa sì che l'efficacia dei trattamenti sia ridotta; al contrario una diagnosi in stadio iniziale comporta una maggiore aspettativa di vita [14]. **Lo screening può favorire l'identificazione precoce del cancro, ampliando le opzioni terapeutiche disponibili da offrire al paziente.** Mai come in questi ultimi anni l'armamentario terapeutico a disposizione dei clinici impegnati nella presa in carico dei pazienti oncologici è stato più promettente. **L'oncologia di precisione ha rivoluzionato l'approccio alla diagnosi ed alla terapia del cancro al polmone.** Ad esempio, di fronte ad una diagnosi istologica di adenocarcinoma polmonare sono attualmente indicate indagini specifiche per la sua caratterizzazione molecolare, includendo, fra molte altre, anche le mutazioni a carico del gene *epidermal growth factor receptor* (EGFR) e i riarrangiamenti del gene *anaplastic lymphoma kinase* (ALK), che consentono l'utilizzo di specifiche terapie a bersaglio molecolare quali gli inibitori di EGFR o di ALK. L'impiego di questi farmaci in pratica clinica ha determinato, nel sottogruppo di pazienti ove è stata documentata la presenza di tali alterazioni molecolari, un significativo incremento della sopravvivenza [15]. Parallelamente all'introduzione di farmaci a bersaglio molecolare si è fatta sempre più strada l'immunoterapia. Inizialmente proposta come trattamento efficace nei pazienti che già avevano fallito la chemioterapia, si è successivamente dimostrata superiore alla chemioterapia come trattamento di prima scelta, nei casi caratterizzati da espressione elevata del bio marcatore *programmed death ligand 1* (PD-L1).

È auspicabile che nei prossimi anni, sulla base delle sperimentazioni cliniche recentemente condotte o ancora in corso, **i farmaci innovativi (terapie a bersaglio e immunoterapia) possano rivestire un ruolo sempre più importante anche nel trattamento degli stadi precoci**, impiegati ad esempio prima o dopo la chirurgia, allo scopo di ridurre i rischi di recidiva di malattia e auspicabilmente aumentare le possibilità di guarigione nel lungo periodo. Integrare questi trattamenti farmacologici nella strategia terapeutica degli stadi precoci richiede tuttavia una efficace e rapida individuazione del cancro che impone l'implementazione di programmi di screening da avviare nelle popolazioni a maggior rischio. **Con tale approccio si può aumentare la platea di pazienti con diagnosi di cancro del polmone in stadio iniziale (passando dal 25% attuale al 50-60%) candidabili a resezione chirurgica e garantire a questi pazienti l'accesso al trattamento con i farmaci più innovativi.**

1.3 Tabagismo e stigma sociale rendono il tumore il grande assente nelle programmazioni sanitarie

Il fattore di rischio di gran lunga prevalente per il cancro del polmone è il fumo di sigaretta. È dimostrato che **la cessazione del fumo riduce il rischio di questa patologia e pertanto qualsiasi misura di prevenzione non può prescindere dall'implementazione di programmi di cessazione dell'abitudine tabagica.** Sia l'intensità (numero di sigarette fumate al giorno) che la durata (anni) sono direttamente e strettamente associate al rischio

di sviluppare un cancro del polmone. Cessare l'abitudine al fumo è necessario: il rischio di cancro del polmone diminuisce con l'aumentare del tempo di cessazione, anche se non raggiunge mai il rischio di base di coloro che non hanno mai fumato. Ad esempio, per chi ha smesso di fumare, il rischio di sviluppare il cancro rimane alto fino a 15 anni dall'ultima sigaretta [16]. **Più precoce è l'età in cui si smette di fumare, maggiore è il beneficio.** Le generazioni più mature, che hanno già decenni di esposizione agli effetti del fumo di tabacco, sono più restie al cambiamento e abbandonano più difficilmente l'abitudine tabagica. Appare tuttavia ad ostacoli il percorso di chi voglia smettere di fumare e decida di rivolgersi ad un centro antifumo: nel nostro Paese non esiste una rete nazionale di centri antifumo, una aggiornata lista di contatti a cui rivolgersi e si registra una carenza nelle risorse umane allocate su questi centri, in primis pneumologi e specialisti delle patologie fumo-correlate. A questo si aggiunge che in Italia, a differenza di altri Paesi come la Gran Bretagna, il ricorso a farmaci antifumo è a completo carico del cittadino sebbene tale onere possa essere trasferito sul SSN senza eccessivi costi se pensiamo al costo irrisorio di principi attivi come la citisina. L'altro enorme aspetto della problematica è legato al considerevole aumento degli adolescenti, particolarmente donne, che si avvicinano al fumo di sigaretta in età molto precoce. Questa fascia di età non percepisce il rischio che il fumo di sigarette genera, e vive l'abitudine tabagica con un senso di acquisita affermazione ed indipendenza sociale. In Italia questo fenomeno è particolarmente preoccupante se si considera che la percentuale di adolescenti che fuma è superiore alla media europea [17].

Nonostante lo sviluppo e la promozione di campagne antifumo, **nel nostro Paese si contano circa 11 milioni di fumatori** (pari al 26% degli uomini e 17% delle donne) [18]. Dai dati di sorveglianza PASSI (Progressi delle Aziende Sanitarie per la Salute in Italia) relativi al periodo 2017-2020 emerge un quadro allarmante. Una persona su 4 fuma e 1 persona su 6 è un ex fumatore. **Il consumo medio giornaliero è di circa 12 sigarette, tuttavia quasi un quarto dei fumatori ne consuma più di un pacchetto al giorno** [19]. Unitamente alla modesta efficacia delle campagne antifumo si registra una ridotta attenzione degli operatori sanitari all'abitudine tabagica dei loro assistiti: **solo 1 fumatore su 2 riferisce di aver ricevuto il consiglio di smettere di fumare da un medico o da un operatore sanitario fra quelli incontrati negli ultimi 12 mesi** [19].

La scarsa attenzione degli operatori sanitari, a partire dai medici di medicina generale (MMG), che spesso oberati dal carico di lavoro giornaliero dimenticano di inserire l'abitudine tabagica nella lista dei fattori di rischio nella sezione anagrafica di ciascun assistito. La mancata archiviazione di un'informazione di tale importanza fa sì che il medico non sia allertato né sulla necessità di incentivare l'assistito a smettere di fumare né di considerarlo eleggibile per valutazioni ulteriori di natura cardio-polmonare alla luce del rischio associato alle patologie fumo-correlate. Infine, un aspetto tuttora marginalizzato è il ruolo della predisposizione genetica nell'insorgenza del cancro del polmone che, in sede ambulatoriale, potrebbe essere ipotizzato dal MMG e poi verificato, laddove appropriato, in setting speciali-

stici. Sebbene l'impatto del fumo passivo sia notevolmente inferiore a quello del fumo attivo, esso non è trascurabile in termini di implicazioni socio-sanitarie. Nel decennio 2005-2015, il fumo passivo in famiglia è stato responsabile di un aumento del numero di decessi (29.000 vs. 22.000); circa triplo è stato valutato l'impatto del fumo passivo sul posto di lavoro [20]. Occorre infine considerare che i tempi di latenza tra esposizione e insorgenza di cancro fumo-correlato è di circa 15-20 anni e stime epidemiologiche del cancro del polmone riflettono esattamente i trend della prevalenza del fumo, ovvero: i casi di oggi corrispondono ai fumatori di ieri. Ad esempio, **il documentato incremento del consumo di tabacco tra le donne, se non adeguatamente contrastato, avrà un impatto considerevole sulle statistiche sanitarie di domani.**

Il collegamento fra la malattia e le abitudini al fumo di sigaretta ha generato nel tempo uno stigma sociale favorendo così quella scarsa empatia e attenzione dell'opinione pubblica nei confronti del cancro del polmone. Lo stigma è tuttora elemento caratterizzante questa patologia oncologica e ha allontanato l'idea della prevenzione dai soggetti che sono affetti da abitudine tabagica. Inoltre, lo stigma ha generato un atteggiamento colpevolizzante nei confronti dei soggetti a maggior rischio ritenendoli non meritevoli di cure e attenzioni in quanto rei di una "cattiva abitudine" e di "scelta personale sbagliata". **Questo atteggiamento pregiudica la ricerca medica dedicata** (il cancro del polmone riceve una quantità inferiore di finanziamenti rispetto alle neoplasie della mammella, della prostata o alle leucemie) [21,22] **e rende meno equa l'assistenza dei pazienti (rispetto a quelli affetti da altre neoplasie) in quanto ha creato una significativa disattenzione sociale nei confronti delle problematiche e necessità dei pazienti con cancro del polmone.** Anche i mass media contribuiscono alla crescita di questo atteggiamento psicologico negativo al punto che molti pazienti fumatori chiedono di non rivelare la diagnosi per vergogna di essere etichettati come colpevoli, con un rischio elevato di ritardare l'inizio delle terapie oncologiche [23]. Nonostante gli sforzi compiuti finora in termini di campagne di sensibilizzazione e informazione, i messaggi trasferiti non sono apparsi sufficienti o non declinati rispetto all'età della popolazione di riferimento. In questo contesto si registra sempre più la necessità di diversificare sia i canali di comunicazione e di elaborare messaggi immediati, facilmente comprensibili e non fraintendibili e che mirino a promuovere la consapevolezza che sia fondamentale prendersi cura della propria salute e che astenersi dal fumo può essere un primo significativo passo in questa direzione. Soprattutto gli ex fumatori tendono a trascurare la sintomatologia attribuendola al pregresso tabagismo e, gravati dai sensi di colpa, dalla paura di esiti diagnostici sfavorevoli, rinviando il consulto medico ritardando pericolosamente il momento della diagnosi che viene quindi posta con irreparabile ritardo.

Nei forti o ex fumatori, la disponibilità di uno screening periodico rappresenta un'opportunità per valorizzare sintomi diversamente trascurati e può garantire una tempestiva presa in carico con maggiori possibilità di cura e minori costi sociosanitari.

1.4 La tomografia computerizzata a basso dosaggio (LDCT): una risorsa di sanità pubblica non sufficientemente valorizzata

La tomografia computerizzata a basso dosaggio (LDCT) è attualmente lo strumento più idoneo per la diagnosi precoce del cancro del polmone [24-34]: è efficace nella individuazione di lesioni di piccole dimensioni (nell'ordine dei millimetri); è di facile e rapida esecuzione (30 secondi); non è invasiva e non richiede l'utilizzo del mezzo contrasto. La dose di radiazioni emanate durante l'esame è molto bassa (un quinto delle radiazioni ionizzanti di una TC convenzionale) e di gran lunga inferiore al fondo naturale delle nostre radiazioni, meno della metà di quella a cui la popolazione italiana è esposta a causa delle radiazioni naturali (provenienti dal terreno e dall'atmosfera). Le linee guida internazionali per lo screening del cancro del polmone, attualmente adottate negli Stati Uniti, consigliano la ripetizione della LDCT a intervalli annuali, [35,36] per un minimo di tre anni, ma al momento la frequenza ottimale dell'indagine resta un quesito dibattuto nell'ambito della ricerca clinica. Nell'ultimo decennio molteplici sono state le evidenze scientifiche a supporto dell'efficacia della LDCT come promettente strategia salva-vita in grado di ridurre la mortalità per cancro del polmone nei soggetti a rischio [37]. Nel 2011 il *National Lung Cancer Screening Trial* (NLST) ha dimostrato come il ricorso ad uno screening annuale con la LDCT determinava una riduzione significativa pari al 20% della mortalità a 5 anni per cancro del polmone rispetto all'RX torace in una popolazione americana selezionata per età e prolungata esposizione al tabacco. Questi risultati hanno consentito l'inserimento della LDCT come strumento di screening raccomandato dall'*US Preventive Services Task Force* per soggetti adulti di età compresa tra i 55 e 80 anni con una storia significativa di fumo [34,37]. Lo studio NELSON, iniziato nel 2003, ha recentemente contribuito a confermare la validità e l'efficacia della LDCT nello screening delle neoplasie polmonari [38]. Questo studio ha randomizzato 15.792 individui a rischio, selezionati per età e abitudine tabagica, in un rapporto 1:1, al braccio di studio o al braccio di controllo. Ai partecipanti al braccio di studio sono stati offerti ripetuti esami tramite LDCT all'ingresso nello studio, e a 1, 3 e 5 anni dopo la randomizzazione. Nessuna indagine radiologica veniva invece offerta ai partecipanti inclusi nel braccio di controllo. Nei soggetti sottoposti a LDCT si è osservata una riduzione della mortalità a 10 anni [2,5 decessi ogni 1.000 pazienti all'anno verso 3,3 decessi ogni 1.000 pazienti all'anno del braccio di controllo (nessuno screening)]. Inoltre, coloro i quali erano stati sottoposti a LDCT mostravano una riduzione della mortalità associata al cancro del polmone del 24% (rapporto di incidenza cumulativa per decesso per cancro al polmone: 0,76; P=0,01). Va sottolineato che il 77,6% dei tumori polmonari diagnosticati nel braccio di studio risultavano essere neoplasie in stadio da IA a II, ad indicare come **una diagnosi precoce possa tradursi in una riduzione significativa della mortalità** [24].

Nel corso degli stessi anni nel nostro Paese è stato condotto lo studio *Multicenter Italian Lung Detection Trial* (MILD) su oltre 4.000 forti fumatori in cui la LDCT toracica era stata

programmata, con frequenza annuale o biennale, per un periodo di follow-up di 10 anni [2,39]. Lo studio MILD si differenzia dagli altri studi randomizzati perché ha consentito la convergenza di tre obiettivi: prevenzione primaria, diagnosi precoce, quantificazione del rischio individuale utilizzando le tecniche più avanzate di diagnostica e biologia molecolare. Lo Studio MILD è nato come un programma di screening gratuito rivolto a forti fumatori che, una volta arruolati, sono stati, da un lato orientati all'interruzione della abitudine tabagica, e dall'altro sottoposti a controlli spirometrici ed ematici. Un sistema di randomizzazione stratificata ha successivamente individuato i soggetti da sottoporre a monitoraggio con TAC spirale a cadenza annuale o biennale. Lo scopo dello studio è stato quello di individuare eventuali tumori polmonari in stadio iniziale e intervenire precocemente limitando al massimo i danni funzionali della chirurgia. Inoltre, a differenza degli studi NLST e NELSON, lo studio MILD, unitamente alla LDTC, ha impiegato la PET e la sorveglianza attiva al fine di minimizzare interventi chirurgici non necessari. Infine, le analisi condotte su campioni ematici e sul respiro sono state finalizzate ad una caratterizzazione biologica individuale per consentire il riconoscimento precoce di forme pretumorali oltre che l'identificazione precoce di soggetti geneticamente predisposti ad ammalarsi di cancro al polmone. Lo studio MILD ha dimostrato che un programma di diagnosi precoce che prosegue oltre i 5 anni, fino a raggiungere i 10 anni di screening, può determinare una riduzione della mortalità per cancro polmonare pari al 39% e della mortalità globale pari al 20% [40]. Al fine di ridurre il numero degli interventi chirurgici futuri, il protocollo dello studio prevedeva una sorveglianza attiva delle lesioni "non interamente solide", dimostrandosi una strategia efficace per la gestione/monitoraggio di quei noduli a lenta crescita che rappresentano la maggior parte degli adenocarcinomi polmonari sovra-trattati. Inoltre, il ricorso ad un uso selettivo della PET ha migliorato la diagnosi differenziale determinando un tasso di resezioni per istologia benigna pari al 4,5%, di gran lunga inferiore ai tassi riportati negli studi NLST (24,4%), UKLS (10,3%) e alla soglia del 15% raccomandata dal *National Comprehensive Cancer Network* (NCCN) [2]. Una recente metanalisi ha analizzato gli studi randomizzati fin qui condotti per stimare i benefici e i rischi associati all'impiego della LDCT nei soggetti con storia di fumo al fine di supportare l'implementazione sistematica dello screening del cancro del polmone a livello globale [37]. L'analisi di nove studi che hanno arruolato complessivamente quasi 90.000 pazienti ha dimostrato che l'uso della LDCT si associa a una riduzione significativa della mortalità correlata al cancro del polmone dell'ordine del 20%, ad un incremento delle diagnosi di neoplasie in stadio precoce (I-II) e ad una riduzione delle diagnosi di neoplasie in stadio avanzato, senza alcuna differenza significativa tra donne e uomini [37]. Nonostante si rilevi ancora un certo grado di incertezza circa l'entità delle sovra-diagnosi, i benefici della LDCT superano i rischi nei soggetti con storia di fumo, supportando (in accordo con i risultati degli studi NLST, NELSON e MILD) l'avvio nel nostro Paese di programmi di diagnosi precoce con LDCT nei forti fumatori di età superiore ai 55 anni, da sviluppare in Centri con elevata specializzazione nella diagnosi precoce e nella terapia del cancro polmonare.

La LDCT appare dunque una promettente strategia salva-vita [24] suggerendo che lo screening del cancro al polmone sia un intervento di sanità pubblica efficace per numero di vite salvate, dopo quello della cervice uterina, del colon-retto e della mammella. Se si considera che circa il 60% dei decessi attribuibili al cancro del polmone in Italia sia avvenuto nei soggetti forti fumatori (pari a 20.400 dei 34.000 totali), una riduzione della mortalità del 20-25% si tradurrebbe in oltre 5.000 decessi in meno ogni anno nel nostro Paese. **In Italia, si stima che la popolazione candidabile a screening polmonare con LDCT, secondo le linee guida internazionali, sia compresa tra 600.000 e 800.000 individui [41].** Se offerta alla popolazione a maggior rischio di sviluppare un cancro del polmone, sulla base dell'età e dell'esposizione tabagica [es. over 55 e con una storia di fumo importante (≥ 30 pacchi/anno)], la LDCT risulta essere una risorsa sanitaria ad alta efficienza. **Infatti è necessario sottoporre un numero inferiore di persone alla LDCT (320) per prevenire un decesso per cancro al polmone, di quante sia necessario sottoporre ad una mammografia (646-1724) o alla sigmoidoscopia (864) per prevenire rispettivamente un decesso per cancro della mammella o del colon-retto [42].** Inoltre, gli studi prospettici condotti in Italia dimostrano che **è possibile personalizzare lo screening del cancro del polmone secondo il livello di rischio individuale, riducendo il numero di esami LDCT**, senza influire sugli effetti benefici associati a tale metodica [40]. Un protocollo di screening personalizzato comporterebbe un impatto economico meno gravoso, sia a livello strumentale che in termini di impegno richiesto al personale radiologico coinvolto.

Nonostante recenti studi ne abbiano valutato la fattibilità e il rapporto costo-beneficio [43] e messo a punto modelli di rischio per ottimizzare l'intervallo di screening, nel nostro Paese lo screening per il cancro del polmone non è ancora entrato nella pratica clinica e non rientra tra gli screening oncologici offerti dal SSN.

Diverse barriere ostacolano il pieno riconoscimento della LDCT come strumento di screening valido e costo-efficace: **in primis, i tassi di falsi positivi e la sovra diagnosi.** Esiste il timore dell'eccesso di falsi positivi che potrebbero determinare il ricorso a un eccessivo trattamento di noduli a lenta crescita e indolenti. Tuttavia, i dati che emergono dagli studi clinici ci dicono come in realtà i tassi di falsi positivi siano strettamente dipendenti dal protocollo di gestione/monitoraggio del nodulo polmonare utilizzato, variando dal 20% circa nello studio NLST al 1-2% nello studio NELSON, suggerendo come l'ottimizzazione e la standardizzazione di protocolli condivisi sia fondamentale per contenere e limitare tale fenomeno. Inoltre, i tassi di falsi positivi sono relativamente bassi in rapporto ai benefici che possono derivare dallo screening in termini di probabilità di guarigione, per una malattia che diversamente rischierebbe di avere un esito infausto. **Non va infine trascurato che i falsi positivi sono un evento comune negli screening oncologici: una mammografia su due e un test su sangue occulto fecale su quattro forniscono un falso positivo [44], ma nonostante questo tali test sono da tempo raccomandati nelle popolazioni a rischio nel nostro Paese.**

La sovra diagnosi è legata essenzialmente a tre condizioni: la presenza di tumori cosiddetti indolenti, l'incapacità della LDCT di differenziare tra le forme indolenti e quelle aggressive, e la significativa probabilità che la popolazione eleggibile abbia a decedere per cause non neoplastiche (rischio cosiddetto competitivo) prima ancora che le sia diagnosticato un cancro fino ad allora clinicamente silente. Se consideriamo che la popolazione arruolabile nello screening per cancro del polmone è costituita prevalentemente da soggetti anziani e forti fumatori, ad alto rischio anche per altre patologie, soprattutto cardiovascolari, possiamo giustificare almeno in parte il fenomeno della sovra diagnosi associata alla LDCT, che risulta certamente di entità maggiore rispetto a quanto osservato nelle donne sottoposte a screening mammografico. È indubbio che l'entità di falsi positivi e sovra diagnosi possa essere limitata profilando e selezionando con maggior precisione la popolazione a rischio.

Il mancato inserimento della LDCT negli screening oncologici è anche il risultato di una prolungata assenza di programmi di screening regionali per la diagnosi precoce del cancro del polmone e di una mancata volontà di molte realtà regionali di procedere con la valutazione della fattibilità di un percorso di screening [45]. Dove presenti, le iniziative di screening locali fanno riferimento alla partecipazione agli studi Dante e MILD e ad uno studio osservazionale (Cosmos 1 e 2). Questi dati testimoniano il ritardo con cui il nostro Paese si sta attivando per migliorare la sopravvivenza dei pazienti con cancro al polmone ma anche la necessità di promuovere una maggiore consapevolezza sull'importanza dello screening tra i decisori pubblici e nell'ambito della medicina territoriale. In questo contesto si registra una limitata se non scarsa conoscenza di questa metodica tra i MMG anche a causa di un mancato inserimento di questo esame nel nomenclatore tariffario per cui i MMG non rintracciandolo tra le opzioni diagnostiche da prescrivere non ricorrono mai ad esso come strumento di prevenzione secondaria.

Non in ultimo, la popolazione generale, e i suoi strati a maggior rischio, è completamente disinformata rispetto alla crescente mole di studi scientifici a supporto del potenziale salvavita della LDCT. In questo contesto è imperativo che le associazioni dei pazienti, di concerto con le società scientifiche, possano farsi portavoce di queste informazioni. È altresì fondamentale coinvolgere altre sedi che possano fare da ponte per raggiungere la popolazione come le farmacie e i presidi territoriali (es. gli ambulatori della medicina generale e dei consultori).

Evitare circa 5.000 decessi all'anno, offrire ai pazienti maggiori opzioni terapeutiche migliorando la loro prognosi, contribuire a ridurre i costi diretti e indiretti, rappresenterebbe il valore aggiunto dell'implementazione su scala nazionale dello screening del cancro del polmone. Non è più possibile privare i soggetti a rischio e il SSN nel suo complesso di questa opportunità il cui potenziale si estende oltre la prevenzione oncologica, consentendo l'identificazione precoce anche di altre patologie fumo-correlate quali la bronco pneumopatia cronico ostruttiva (BPCO) e le cardiopatie.

2. PERCHÉ UN MANIFESTO ITALIANO SULL'IMPORTANZA DELLO SCREENING DEL CANCRO AL POLMONE

La diagnosi precoce salva la vita [46] ed è la strada per la guarigione. I programmi di screening sono il cuore dei servizi di sanità pubblica perché coniugano il meglio della scienza e dell'innovazione per il bene pubblico. **Lo screening rappresenta dunque una eccellente risorsa di sanità pubblica che deve essere messa al servizio del grande assente nello spazio che i media dedicano alle malattie oncologiche, il cancro al polmone.**

Un decennio fa, il Piano Nazionale della Prevenzione 2010-2012 identificava la diagnosi precoce del cancro al polmone come attività primaria nel campo della prevenzione e incentivava il monitoraggio delle prove di efficacia di programmi di screening su di esso. **Oggi, l'attuale Piano Nazionale della Prevenzione 2020-2025 non menziona neppure la parola "polmone". Questa invisibilità normativa contrasta sia il numero di vittime che ogni anno questa neoplasia miete nel nostro Paese che con la maggiore sensibilità verso le tematiche oncologiche registrata a livello europeo.** Ad esempio, a febbraio 2022 è stato approvato il Piano Europeo Oncologico (Europe's Beating Cancer Plan) che, tra i molteplici obiettivi, intende rendere più efficace la diagnosi precoce e mira a raggiungere una generazione libera dal tabacco riducendo entro il 2040 a meno del 5% la percentuale consumatrice [47]. Entro il 2022 la Commissione Europea presenterà una proposta per aggiornare la raccomandazione del Consiglio d'Europa sullo screening dei tumori, al fine di garantire maggior corrispondenza con i più recenti dati scientifici a disposizione. Si valuterà la possibilità di applicare lo screening mirato non soltanto al carcinoma della mammella, della cervice uterina e del colon-retto, ma anche ad altri tumori quali il carcinoma prostatico, polmonare e gastrico [48]. È importante che questo "dinamismo istituzionale" a livello europeo riceva visibilità e siano reso noto alla popolazione, particolarmente quegli strati a maggior rischio che potrebbero sentirsi "motivati" ed "incoraggiati" a volerne sapere di più nella consapevolezza che agli obiettivi si debba far seguire azioni operative a beneficio dei soggetti eleggibili per lo screening. **Il momento non potrebbe esser più propizio per invocare maggiore attenzione verso il cancro al polmone e l'importanza dello screening.** Le evidenze scientifiche e i progressi della terapia supportano l'idea che il cancro al polmone può e deve essere affrontato non più come una condanna ma come una patologia la cui prospettiva, in termini di sopravvivenza, è decisamente crescente. **L'individuazione precoce del cancro del polmone attraverso lo screening** rappresenta un esempio di come costruire resilienza e sostenibilità nei sistemi sanitari del domani. Perché questa sostenibilità possa trovare piena

realizzazione è imperativo che lo screening si rivolga ad una popolazione target individuata nei soggetti a più alto rischio di sviluppo del tumore per età ed esposizione tabagica.

Questo Manifesto è una iniziativa corale di clinici impegnati quotidianamente nella presa in carico di pazienti con tumore del polmone e vuole farsi portavoce della pluralità di specialisti (oncologi, pneumologi, chirurghi toracici, endoscopisti, radiologi, medici di medicina generale) con cui i pazienti si confrontano lungo il percorso di cura.

Questo manifesto intende promuovere:

- a. un **cambiamento culturale** nell'opinione pubblica, nei policy maker e nelle istituzioni sanitarie sensibilizzandoli sulla necessità di implementare programmi di screening del cancro al polmone;
- b. la costruzione di un **modello collaborativo** efficiente di diagnosi precoce del cancro al polmone sensibilizzando gli stakeholder sull'importanza dello screening e rendendo attuativo un percorso che offra strumenti e risorse per l'attivazione di programmi di screening a livello nazionale;

a) Promuovere un cambiamento culturale attraverso la:

- **Riduzione dello stigma**

Reintrodurre il cancro del polmone nelle agende di programmazione sanitaria e nelle conversazioni che riguardano le patologie oncologiche impone iniziative volte a ridurre lo stigma sociale storicamente associato a questa patologia. **Significa iniziare a considerare l'abitudine tabagica non solo come una semplice cattiva abitudine quanto come una vera e propria dipendenza e non come una scelta personale per la quale l'opinione pubblica o in alcuni casi anche i clinici si sentano legittimati nel colpevolizzare i fumatori.** Nonostante il fumo sia la causa più importante in termini statistici, è necessario ampliare la prospettiva sulla molteplicità di fattori che possono favorire l'insorgenza del tumore polmonare, tra cui anche la predisposizione genetica, l'esposizione a contaminanti come il radon o l'amianto, il fumo passivo. È auspicabile che si superi, nella percezione comune, l'idea che per i fumatori la malattia sia una sorta di pena da espiare per le proprie colpe. Lo stigma rappresenta il più grande ostacolo tra i pazienti e il loro orizzonte temporale. **Ridurre lo stigma ridurrebbe l'isolamento e la vergogna a cui si condannano molti pazienti** e i loro cari e favorirebbe una maggiore consapevolezza sull'importanza di rivendicare il diritto di accesso alla diagnosi e alle cure per sé stessi e per coloro che potrebbero essere i malati del domani. Un paziente che non è più un mero destinatario di cure ma conquista un nuovo ruolo, quello di *advocate* per una maggiore conoscenza della malattia di cui lui/lei è portatore. Un paziente più attivamente *coinvolto* diventa dunque un "asset" per la sua comunità di riferimento e potrebbe contribuire a trasformare l'immagine dei malati di cancro al polmone da "estremamente negativa" a "finalmente positiva". Un maggiore coinvolgimento dei soggetti a rischio di sviluppare il cancro al polmone per età ed esposizione tabagica ha il potenziale di trasformarli da meri destinatari delle campagne antifumo ad attivi promotori della propria salute e di quella della collettività. È interessante notare che laddove i pazienti si organizzano attivamente, riuscendo a far sentire la

propria voce a livello politico, maggiori sono i finanziamenti destinati alla ricerca scientifica. Ad esempio, il tumore della mammella e quello della prostata sono responsabili di percentuali di mortalità simili, tuttavia questo ultimo riceve meno della metà dei fondi destinati al primo (41 vs. 102 milioni di dollari secondo dati dell'*American Cancer Society*) e questo dato testimonia come l'impegno profuso dalle associazioni di pazienti con tumore al seno abbia fatto la differenza. Dai movimenti di *advocacy* per i diritti delle donne con tumore al seno (ad esempio Europa Donna Italia) alle campagne di sensibilizzazione (ad esempio la campagna americana #beBRCAware) passando per i molteplici progetti di *crowd-funding* (Komen Race for the Cure), le donne hanno dimostrato di poter dare visibilità alla propria condizione in misura maggiore rispetto agli uomini con importanti ripercussioni positive sulla disponibilità di fondi per la ricerca scientifica. L'attività di *advocacy* svolte dai pazienti in USA (es. Lung Force, Lung Action Network) ha reso possibile un cospicuo incremento nei finanziamenti che il National Institute of Health ha destinato alla ricerca sul cancro al polmone (da 331 milioni di dollari nel 2016 ai 447 milioni di dollari nel 2020). Nel nostro Paese i finanziamenti alla ricerca sul cancro al polmone sono decisamente inferiori se si pensa al milione di euro stanziato dall'emendamento del decreto Sostegni bis per finanziare gli screening polmonari o ai 450.000 euro destinati al progetto PEOPHLE per lo sviluppo di un modello finalizzato alla diagnosi precoce del cancro al polmone. Questi dati devono stimolare a fare di più e a **coinvolgere i pazienti spingendoli da un lato ad uscire da quel cono d'ombra a cui si sono condannati per rivendicare il diritto alle cure e dall'altro a promuovere maggiore consapevolezza sull'importanza di battere il cancro sul tempo con lo screening**. È necessario avviare, quindi, un circolo virtuoso in cui l'immagine del paziente che può combattere a viso aperto la malattia sia motivo di ispirazione e favorisca anche il coinvolgimento di partners esterni al mondo clinico-accademico, come la grande distribuzione, gli enti che offrono fondi di assistenza sanitaria integrativa (es., Poste Italiane) o le banche, nelle campagne di sensibilizzazione dell'opinione pubblica sull'importanza dello screening. Le analisi epidemiologiche ci consegnano una nuova fotografia del cancro del polmone: non è più solo una malattia per uomini anziani, occorre maggiore attenzione verso le donne per le quali la mortalità è aumentata negli ultimi anni (+ 5% rispetto al 2015). L'osservazione che i noduli crescano ad un ritmo più lento nelle donne rispetto agli uomini potrebbe rendere lo screening ancora più efficace per il genere femminile [49]. Le prossime campagne di sensibilizzazione sullo screening potrebbero considerare le donne come trainanti nel processo di consapevolezza che la diagnosi precoce è fondamentale per curare meglio e prima la malattia. In questa prospettiva si potrebbe beneficiare della sensibilizzazione del sesso femminile verso lo screening mammografico e associarlo a quello polmonare nel caso di donne forti fumatrici.

- **Maggiore consapevolezza sui benefici dello screening e della prevenzione in ambito oncologico**

Lo screening è una delle più preziose risorse di sanità pubblica e diventa cruciale in ambito oncologico dove modificare la storia naturale della malattia significa identificarla nel suo stadio più precoce. Questo diventa ancora più rilevante per i pa-

zienti con cancro al polmone, che arrivano spesso alla diagnosi quando compaiono i sintomi, quando dunque la malattia è in fase avanzata e minori sono le possibilità di guarigione. Grazie allo screening, è oggi possibile individuare tumori molto piccoli, che possono essere trattati con chirurgia mini-invasiva, robotica e personalizzata, risparmiando la maggior parte del polmone sano con resezioni meno estese assicurando al paziente un recupero funzionale rapido e una dimissione precoce.

Il cambiamento culturale auspicato si articola attraverso tre direttrici:

- 1. una maggiore consapevolezza della rilevanza clinica dei dati provenienti dagli studi NLST, NELSON e MILD;**
- 2. maggiore chiarezza sui dubbi legati ai tassi di falsi positivi e di sovra-diagnosi associati alla LDCT;**
- 3. maggiore conoscenza dei benefici, della costo-efficacia e delle potenzialità della LDCT oltre la prevenzione oncologica.**

I primi studi sullo screening per cancro al polmone, condotti tra gli anni Settanta e gli anni Duemila, avevano utilizzato come metodo di indagine l'RX del torace, un esame facile, veloce, ampiamente disponibile e poco costoso. La strategia si era però rivelata fallimentare in quanto sottoporsi a screening non forniva un vantaggio in termini di ridotta mortalità. Questi risultati deludenti hanno lasciato a lungo i medici nella convinzione che non fosse possibile fare screening per il cancro del polmone [1]. A questo scetticismo si è unita la percezione che le modalità operative dello screening fossero poco efficienti in quanto nei primi programmi sperimentali di screening si procedeva con la valutazione delle singole lastre radiografiche rendendo questo processo di scarsa efficienza a livello pratico e rafforzando così lo scetticismo dei medici verso questa tematica. **I risultati degli studi NLST, NELSON e MILD rendono maggiormente robusta l'evidenza scientifica a supporto dell'impiego della LDCT che ha dimostrato di soddisfare pienamente i criteri definiti dall'OMS per lo screening** [50], ovvero attendibilità, sicurezza, accettabilità, sostenibilità e capacità di modificare il decorso della malattia. Inoltre, un'analisi di costo efficacia condotta nel nostro Paese suggerisce che la LDCT sia associata ad un costo incrementale di 2944 euro per ciascun anno di vita guadagnato in una popolazione ad alto rischio, suggerendo come lo screening possa essere implementato ad un costo contenuto [43]. **Si potrebbe utilizzare la LDCT del torace con periodicità variabile sulla base del rischio individuale di ciascun soggetto. Questa strategia personalizzata consentirebbe un uso ottimale delle risorse strumentali ed umane, oltre che una riduzione significativa dei costi.** Occorre ricordare che le recenti linee guida AIOM per le neoplasie del polmone raccomandano uno screening annuale come opzione di prima scelta tramite esecuzione di una TC nei soggetti fumatori o ex fumatori che hanno fumato almeno 15 sigarette al giorno per più di 25 anni, oppure almeno 10 sigarette al giorno per più di 30 anni, oppure che hanno smesso di fumare meno di 10 anni prima [raccomandazione forte a favore] [51]. Considerata la forza di tali raccomandazioni diventa evidente la necessità di dover giustificare non più perché procedere allo screening ma piuttosto perché non raccomandarlo.

Occorre infine sottolineare che lo scetticismo e/o preoccupazioni percepite nei confronti della LDCT sono spesso legate ad una scarsa se non nulla conoscenza di questa metodica come suggerito da un recente studio condotto negli USA [52].

L'entità di falsi positivi e la sovra-diagnosi possono essere limitate profilando e selezionando con maggior precisione la popolazione a rischio. Studi recenti hanno valutato lo sviluppo di modelli di rischio, ad esempio il Lung-RADS o il PLCOM2012, per selezionare i soggetti eleggibili per la LDCT basandosi sull'osservazione che l'aumento del rischio individuale dal più basso al più alto decile si traduce in un aumento da due a tre volte del rischio di falsi positivi e di ricevere un trattamento invasivo eccessivo [53-56].

La LDCT permette inoltre di calcolare il grado di calcificazione delle arterie coronariche, che è direttamente proporzionale al rischio di infarto o di stenosi delle coronarie. Con lo screening per il cancro al polmone si potrebbe ottenere così anche una valutazione del rischio cardiovascolare. Inoltre, con la LDCT è possibile evidenziare la presenza o meno di quadri di enfisema anticipando ad esempio la diagnosi di BPCO e il relativo trattamento riducendo la disabilità cronica ad essa associata [57]. Nel complesso **l'opportunità di sottoporsi ad una LDCT potrebbe essere presentata come parte di un approccio proattivo verso il proprio stato di salute.**

È auspicabile un cambiamento culturale che coinvolga non solo l'opinione pubblica ma anche gli operatori del settore che storicamente hanno mostrato maggiore cautela verso l'implementazione dello screening per il cancro al polmone come, ad esempio, i Dipartimenti di Prevenzione che, tuttavia, in qualità di presidi territoriali devono essere coinvolti, soprattutto nel raggiungere quella fetta di popolazione a rischio che è apparsa più responsiva alla chiamata diretta (e/o lettera di invito) ai programmi di screening oncologici del SSN. Infine, la conoscenza dei vantaggi che la LDCT può offrire nei confronti di una molteplicità di patologie fumo-correlate può favorire una maggiore consapevolezza da parte delle realtà sanitarie locali della costo-efficacia associata all'impiego sempre più frequente della TAC e delle tecnologie di ultima generazione. In questo contesto, è importante che la ridotta entità di radiazioni associata all'impiego della LDCT sia una informazione che vada valorizzata e trasferita correttamente alla popolazione che spesso ha un atteggiamento allarmistico e oppositivo quando viene prescritto un esame che preveda un'esposizione a radiazioni. Dal momento che le prospettive dello screening nello scenario italiano sono correlate alla volontà dei decisori politici di implementare interventi su scala nazionale [24] **è cruciale promuovere iniziative che comunichino efficacemente quanto lo screening sia vantaggioso per il paziente, per i medici che lo prendono in carico, per le istituzioni sanitarie e per la società nel suo complesso.**

b) Costruire un modello collaborativo di diagnosi precoce

La problematica dello screening del cancro al polmone non può essere di esclusivo appannaggio degli oncologi. Occorre estendere anche ad altre specialità la

conversazione sullo screening, in quanto la gran parte dei soggetti che presentano il maggior rischio di sviluppare un cancro al polmone (es. fumatori, pazienti con BPCO) sono spesso seguite da altri medici specialisti che riferiscono poi questi pazienti ai MMG per il successivo follow-up. Questo implica avviare iniziative di aggiornamento e di educazione rivolte a molteplici specialità anche in considerazione del fatto che non è infrequente il riscontro occasionale in pazienti asintomatici di uno o più noduli polmonari all'esame TC del torace. Analisi di previsione hanno infatti indicato che in 10.000 TAC eseguite circa 1.000-1.200 riportavano noduli polmonari di cui circa il 10% veniva considerato meritevole di follow-up rappresentando una ulteriore occasione di diagnosi precoce. Favorire questa consapevolezza impone però interventi volti a creare sistemi di riferimento rapidi all'interno dell'ospedale attraverso una ottimizzazione degli scambi interni tra specialisti.

Più di ogni altra patologia polmonare, il cancro del polmone richiede un approccio multidisciplinare che preveda il coinvolgimento dell'oncologo, chirurgo toracico, radioterapista, radiologo, fisioterapista respiratorio, pneumologo, patologo, biologo molecolare e il MMG. Quest'ultimo potrebbe configurarsi come un ottimale *advocate* dello screening. Tuttavia, perché la comunità medica nel suo complesso e poi, in primis, gli MMG agiscano da *advocate* dello screening è essenziale che siano convinti del favorevole rapporto costo-beneficio dello stesso. Perché questo accada è importante si promuova l'informazione della dimostrazione del risultato dello screening, overosia una crescente percentuale di soggetti guariti o "salvati" dallo screening che possano farsi portavoce con i soggetti a rischio rendendosi testimonianza fattiva che lo screening può salvare la vita. In questa prospettiva, gli MMG facendosi portavoce di iniziative di disassuefazione dal fumo e comunicando un numero sempre crescente di assistiti che, grazie allo screening, hanno potuto curarsi in tempo possono realizzare congiuntamente interventi di prevenzione primaria e promozione dello screening precoce. Come suggerito dai dati PASSI sul monitoraggio dello screening mammografico, l'efficacia della promozione dello screening cresce se all'invito della ASL si accompagna il consiglio del proprio medico di fiducia o di un operatore sanitario. La lettera di invito da sola non basta a garantire la partecipazione delle donne allo screening, mentre è fondamentale il consiglio medico [58]. Occorre comunque tenere conto delle marcate disomogeneità nell'adesione ai programmi di screening a livello delle diverse Regioni del Paese, come già testimoniato dal diverso atteggiamento nei confronti della donazione di organo, anche in relazione alla diversa capacità organizzativa delle regioni in termini di risorse umane e strutturali. Inoltre, uno studio condotto in UK su fumatori ed ex fumatori ha evidenziato come l'intenzione di sottoporsi a screening fosse maggiore quando l'indagine era stata consigliata dal proprio medico curante rispetto agli inviti ricevuti dai dipartimenti di prevenzione [59]. Il ruolo di *advocate* dello screening può essere consolidato sensibilizzando i MMG sulla molteplicità di informazioni che possono essere raccolte dalla LDCT per ciascun paziente e facilitando una più precoce presa in carico di patologie a progressione silente o pauci-sintomatica. **Accanto al lavoro culturale da realizzare in seno alla categoria degli specialisti e dei MMG è imperativo avviare un lavoro di adeguamento**

strutturale e di sviluppo di protocolli organizzativi per rendere fattibile una piena implementazione dello screening a livello territoriale.

Inserire lo screening polmonare fra le misure di politica sanitaria nazionale italiane significa poter disporre di:

- una infrastruttura di screening, con sistemi di lettura e refertazione, in particolare una lettura centralizzata, classificazione dei noduli, definizione degli intervalli;
- criteri per la formazione del personale dedicato allo screening e al percorso di diagnostico terapeutico del paziente;
- criteri per l'identificazione della popolazione a maggior rischio e la creazione di protocolli per adeguare la capacità diagnostica alla popolazione eleggibile alla LDCT a livello locale;
- strumenti di integrazione dello screening con gli interventi di prevenzione primaria (cessazione dell'abitudine tabagica);
- strumenti per collegare i database amministrativi e il flusso dell'anatomia patologica per l'identificazione dei pazienti con cancro al polmone eleggibili alle terapie innovative.

La creazione di un modello collaborativo impone la disponibilità di risorse che in parte potrebbero essere recuperate dai fondi previsti dal Piano Nazionale di Ripresa e Resilienza (PNRR). È tristemente noto che la gestione delle risorse finanziarie in ambito sanitario sia caratterizzata per un funzionamento a silos. Sebbene chiedere risorse maggiori per la prevenzione nella prospettiva di una riduzione di risorse per la clinica sia valida razionalmente, appare tuttavia difficile da realizzare nel concreto. A questo si aggiunge l'osservazione che nel nostro Paese sia carente la cultura del valore sociale rispetto al costo che, se considerato per iniziative di prevenzione, deve essere visto come un investimento per il futuro della società. Dal punto di vista del decisore politico diventa sempre più prioritario stimare cosa implichi da un punto di vista organizzativo ed economico implementare lo screening polmonare. Le riforme e gli investimenti proposti con il PNRR nell'area salute intendono potenziare la capacità di prevenzione e cura del SSN a beneficio di tutti i cittadini, garantendo un accesso equo e capillare alle cure, e promuovere l'utilizzo di tecnologie innovative in medicina. In particolare, si prevedono progetti per il rinnovamento e l'ammodernamento del parco tecnologico e delle attrezzature per diagnosi e cura, con l'acquisto di 3.133 nuove grandi attrezzature [59,60]. Un valido aiuto potrebbe giungere dal ricorso all'intelligenza artificiale da parte dei radiologi che vedrebbero così ridotto il proprio carico di lavoro e al contempo aumentata la sensibilità dello screening [61]. Infine, l'effettiva implementazione dello screening polmonare dovrà superare la storica barriera della scarsa adesione della popolazione generale ai programmi di screening disponibili. Nel 2019, in Italia, le persone invitate agli screening oncologici sono state oltre 13 milioni (13.392.133), mentre i test di screening effettuati sono stati 5.825.396 [3].

Riduzione dello stigma, consapevolezza delle opportunità che lo screening può offrire all'intero ecosistema socio-sanitario, e creazione di un modello collaborativo di diagnosi precoce costituiscono le premesse per elaborare un nuovo approccio

di gestione del cancro al polmone. Un cambio di paradigma nutrito da un crescente coinvolgimento dei pazienti e di coloro che si percepiranno a maggior rischio, e che da meri destinatari di campagne antifumo diventeranno attivi promotori del proprio stato di salute. Una richiesta di presa in carico a cui le istituzioni sono chiamati a dare una risposta, implementando lo screening polmonare per i soggetti ad alto rischio a livello nazionale.

3. AZIONI PROGRAMMATICHE

Se la prevenzione è la chiave fondamentale della sostenibilità del sistema e per la tutela della salute, attraverso il presente Manifesto chiamiamo ad una *call to action* le Istituzioni nazionali e regionali insieme alle Comunità scientifiche al fine di:

1. **Garantire il diritto all'accesso allo screening ai cittadini italiani ad alto rischio** (per età e per esposizione tabagica) **di sviluppare il cancro del polmone**, attraverso l'inserimento dello screening all'interno dei Livelli Essenziali di Assistenza (LEA) alla stregua dei programmi di screening del cancro cervicale, coloretale e mammario.
2. **Assicurare campagne di comunicazione istituzionale** – attraverso canali nazionali e locali, tradizionali, digitali e sociali –, declinate per fasce di età, per la diffusione corretta e continua dell'informazione sull'importanza dello screening del cancro al polmone, anche grazie al coinvolgimento diretto delle associazioni dei pazienti e dei cittadini.
3. **Istituire e finanziare con un fondo dedicato** – anche attraverso il contestuale rafforzamento in termini finanziari dei programmi già attivi – un programma di screening a livello nazionale che coinvolga tutti i cittadini individuati o individuabili come soggetti a rischio di insorgenza di cancro al polmone.
4. **Coinvolgere la medicina territoriale** (MMG, Case delle Salute, Distretti) nel reclutamento dei soggetti a rischio eleggibili nei programmi di screening già istituiti o che verranno realizzati a livello nazionale, attraverso la formazione e la sensibilizzazione degli stessi sulla rilevanza dello screening e la realizzazione di strutture/iniziativa di coordinamento tra il territorio e i centri di riferimento in cui lo screening del cancro del polmone verrà realizzato.
5. **Aggiornare le Raccomandazioni per la pianificazione e l'esecuzione degli screening di popolazione emanate dal Ministero della Salute**, Direzione Generale Programmazione, nel 2005.
6. **Inserire all'interno di ciascuna Rete Oncologica Regionale un centro deputato all'effettuazione di programmi di screening del cancro al polmone**, in relazione di hub ed in coordinamento con le altre strutture coinvolte nella rete e con la medicina territoriale, funzionale in fase di ingaggio e follow-up del soggetto sottoposto a screening.

Comunità scientifica

1. Promuovere una maggiore conoscenza e consapevolezza da parte della comunità scientifica delle evidenze a supporto dell'impiego della LDCT come strumento per ridurre la mortalità migliorando la prognosi dei pazienti con cancro al polmone.
2. Coinvolgere la medicina generale nel promuovere attivamente l'importanza dello screening come strumento per conseguire un approccio proattivo al proprio stato di salute da parte dei soggetti a maggior rischio di sviluppare il cancro al polmone.

BIBLIOGRAFIA

1. Tumore del polmone. Dalla diagnosi al dopo cura. Fondazione Umberto Veronesi per il progresso delle scienze. Disponibile presso: <https://www.fondazioneveronesi.it/magazine/tools-della-salute/download/i-manuali/tumore-del-polmone-dalla-diagnosi-al-dopo-cura>. Ultimo accesso 10 Febbraio 2022.
2. Pastorino U, et al. Prolonged lung cancer screening reduced 10-year mortality in the MILD trial: new confirmation of lung cancer screening efficacy. *Ann Oncol* 2019;30(7):1162-69.
3. I numeri del cancro in Italia 2021. Disponibile presso: https://www.aiom.it/wp-content/uploads/2021/10/2021_NumeriCancro_web.pdf. Ultimo accesso 13 Febbraio 2022.
4. Luengo-Fernandez R, et al. Economic burden of cancer across the European Union: a population-based cost analysis. *Lancet Oncol* 2013;14(12):1165-74.
5. Programma Nazionale Esiti. Edizione 2021. Disponibile presso: https://pne.agenas.it/main/doc/Report_PNE_2021.pdf. Ultimo accesso 10 Febbraio 2022.
6. Scortichini M, et al. Analisi dei costi diretti del tumore maligno del polmone mediante database amministrativi. Contributo presentato al XIV congresso nazionale SIHTA, 26-29 Ottobre 2021, Virtual congress.
7. Mennini FS. I tumori del polmone: burden sociale e valore dell'innovazione terapeutica. Digital Event promosso dal CEIS-EEHTA dell'Università degli Studi di Roma Tor Vergata e patrocinato dalla Sihta, Roma, 9 Novembre 2021).
8. Gibson GJ, et al. Lung White Book: the economic burden of lung disease. Sheffield: European Respiratory Society 2013; 16-27.
9. Mennini FS. Innovazione e sostenibilità: lo stato dell'arte in oncologia. Disponibile presso: <https://www.motoresanita.it/wordpress/wp-content/uploads/2019/12/Francesco-Saverio-Mennini-Roma-26-novembre-2019.pdf>. Ultimo accesso 11 Febbraio 2022.
10. Wood R, et al. The humanistic burden associated with caring for patients with advanced non-small cell lung cancer (NSCLC) in three European countries-a real-world survey of caregivers. *Support Care Cancer* 2019;27(5):1709-19.
11. Wood R, et al. The humanistic burden of advanced non-small cell lung cancer (NSCLC) in Europe: a real-world survey linking patient clinical factors to patient and caregiver burden. *Qual Life Res* 2019;28(7):1849-61.
12. Heist RS, Engelman JA. SnapShot: non-small cell lung cancer. *Cancer Cell* 2012;21(3): 448.e2.
13. Goldstraw P, et al. The IASLC lung cancer staging project: proposals for revision of the TNM stage groupings in the forthcoming (eighth) edition of the TNM classification for lung cancer. *J Thorac Oncol* 2016;11(1):39-51.
14. Hirsch FR, et al. Lung cancer: current therapies and new targeted treatments. *Lancet* 2017;389: 299-311.
15. Howlader N, et al. The Effect of Advances in Lung-Cancer Treatment on Population Mortality. *N Engl J Med*. 2020;383(7):640-649.
16. Tindle HA, et al. Lifetime smoking history and risk of lung cancer: results from the framingham heart study. *J Natl Cancer Inst* 2018;110(11):1201-207.
17. Il fumo tra gli adolescenti: i dati di Hbsc e Gyts. Disponibile presso: <https://www.epicentro.iss.it/fumo/NoTab2012Adolescenti>. Ultimo accesso 11 Maggio 2022.
18. Lugo A, et al. Smoking in Italy 2013-2014, with a focus on the young. *Tumori* 2015;101:529-34.
19. <https://www.epicentro.iss.it/passi/dati/fumo>

20. GBD 2015 Risk Factors Collaborators. Global, regional, and national comparative risk assessment of 79 behavioural, environmental and occupational, and metabolic risks or clusters of risks, 1990-2015: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2015. *Lancet* 2016; 388(10053):1659-724.
21. Carter, A.J., Nguyen, C.N. A comparison of cancer burden and research spending reveals discrepancies in the distribution of research funding. *BMC Public Health* 2012;12:526.
22. Begum M, et al. Research on lung cancer and its funding, 2004-2018. *ecancer* 2020;14(1132):1-13.
23. Chapple A, et al. Stigma, shame, and blame experienced by patients with lung cancer: qualitative study. *BMJ* 2004; 328:1470.
24. Novellis P, et al. Lung cancer screening: who pays? Who receives? The European perspectives. *Transl Lung Cancer Res* 2021;10(5):2395-2406.
25. Henschke CI, et al. Early Lung Cancer Action Project: overall design and findings from baseline screening. *Lancet* 1999;354:99-105.
26. Diederich S, et al. Screening for early lung cancer with low-dose spiral computed tomography: results of annual follow-up examinations in asymptomatic smokers. *Eur Radiol* 2004;14:691-702.
27. Sone S, et al. Characteristics of small lung cancers invisible on conventional chest radiography and detected by population based screening using spiral CT. *Br J Radiol* 2000;73:137-45.
28. Swensen SJ, et al. Lung cancer screening with CT: Mayo Clinic experience. *Radiology* 2003;226:756-61.
29. Pelosi G, et al. Pathologic and molecular features of screening low-dose computed tomography (LDCT)-detected lung cancer: a baseline and 2-year repeat study. *Lung Cancer* 2008;62:202-14.
30. Mulshine JL, Sullivan DC. Clinical practice. Lung cancer screening. *N Engl J Med* 2005;352:2714-20.
31. Veronesi G, et al. Lung cancer screening with low-dose computed tomography: a noninvasive diagnostic protocol for baseline lung nodules. *Lung Cancer* 2008;61:340-9.
32. Veronesi G, et al. Difficulties encountered managing nodules detected during a computed tomography lung cancer screening program. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2008;136:611-7.
33. van Klaveren RJ, et al. Management of lung nodules detected by volume CT scanning. *N Engl J Med* 2009;361:2221-9.
34. Aberle DR, et al. Reduced lung cancer mortality with low-dose computed tomographic screening. *N Engl J Med* 2011;365:395-409.
35. Moyer VA, on behalf of the USPSTF. Screening for lung cancer: U.S. Preventive Services Task Force recommendation statement. *Annals of Internal Medicine* 2014;160(5):330-8.
36. Crosbie PA, et al. Implementing lung cancer screening: baseline results from a community- based 'Lung Health Check' pilot in deprived areas of Manchester. *Thorax* 2019;74(4):405-9.
37. Passiglia F, Benefits and Harms of Lung Cancer Screening by Chest Computed Tomography: A Systematic Review and Meta-Analysis. *J Clin Oncol* 2021;39:2574-85.
38. de Koning HJ, van der Aalst CM, de Jong PA, et al. Reduced lung-cancer mortality with volume CT screening in a randomized trial. *N Engl J Med* 2020;382:503-13.
39. Pastorino U, Rossi M, Rosato V et al. Annual or biennial CT screening versus observation in heavy smokers: 5-year results of the MILD trial. *Eur J Cancer Prev* 2012;21(3):308-15.
40. Pastorino U, et al. Ten-year results of the Multicentric Italian Lung Detection trial demonstrate the safety and efficacy of biennial lung cancer screening. *Eur J Cancer* 2019;118:142-8.
41. Pastorino U. Tumore al polmone: lo screening può salvare la vita dei fumatori In Tredicesimo Rapporto sulla condizione assistenziale dei malati oncologici. Disponibile presso: <https://osservatorio.favo.it/tredicesimo-rapporto/>. Ultimo accesso 10 Febbraio 2022.
42. Lung cancer screening: the cost of inaction. LLA. July 2021.
43. Veronesi G, et al. Favorable incremental cost-effectiveness ratio for lung cancer screening in Italy. *Lung Cancer* 2020; 143:73-79.

44. Taksler GB, et al. Implications of false-positive results for future cancer screenings. *Cancer* 2018;124(11):2390-2398.
45. Paone S, et al. – Agenas - Report Adaptation – Screening per il tumore del polmone, Luglio 2014. Disponibile presso: https://www.salute.gov.it/imgs/C_17_ReportDispositivi_17_0_documentoITA.pdf. Ultimo accesso 12 Febbraio 2022.
46. Oudkerk M, et al. European position statement on lung cancer screening. *Lancet Oncol* 2017;18(12):e754-e766.
47. Un piano di lotta contro il cancro per l'Europa. Disponibile presso: https://ec.europa.eu/info/strategy/priorities-2019-2024/promoting-our-european-way-life/european-health-union/cancer-plan-europe_it. Ultimo accesso 12 Maggio 2022
48. https://ec.europa.eu/info/research-and-innovation/strategy/support-policy-making/scientific-support-eupolicies/group-chief-scientific-advisors/cancer-screening_en.
49. Detterbeck FC, et al. Turning gray: the natural history of lung cancer over time. *J Thorac Oncol* 2008;3(7):781-92.
50. Screening programmes: a short guide. Increase effectiveness, maximize benefits and minimize harm. Copenhagen: WHO Regional Office for Europe; 2020. Licence: CC BY-NC-SA 3.0 IGO. Disponibile presso: <https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/330829/9789289054782-eng.pdf>. Ultimo accesso 12 Febbraio 2022.
51. Linee Guida AIOM Neoplasie del Polmone. Edizione 2021. Disponibile presso: https://snlg.iss.it/wpcontent/uploads/2021/11/LG-149_Polmone_agg2021.pdf. Ultimo accesso 11 Maggio 2022.
52. Kota KJ, et al. Lung Cancer Screening Knowledge and Perceived Barriers Among US Physicians. *JTO Clinical and Research Reports*, 2022. Disponibile presso: [https://www.jtocrr.org/article/S2666-3643\(22\)00055-8/fulltext](https://www.jtocrr.org/article/S2666-3643(22)00055-8/fulltext). Ultimo accesso 11 Maggio 2022.
53. Katki HA, et al. Development and validation of risk models to select ever-smokers for CT lung cancer screening. *JAMA* 2016;315(21):2300-311.
54. Cheung LC, et al. Life-gained versus risk-based selection of smokers for lung cancer screening. *Ann Intern Med* 2019; doi:107326/M19.1263
55. Lebrecht MB, et al. Analysis of lung cancer risk model (PLCOM2012 and LLPv2) performance in a community-based lung cancer screening programme. *Thorax* 2020;75:661-668.
56. Veronesi G, et al. Recommendations for Implementing Lung Cancer Screening with Low-Dose Computed Tomography in Europe. *Cancers* 2020;12:1672.
57. <https://www.epicentro.iss.it/passi/dati/ScreeningMammografico>
58. Quaife, S.L., Vrinten, C., Ruparel, M. et al. Smokers' interest in a lung cancer screening programme: a national survey in England. *BMC Cancer* 18, 497 (2018). <https://doi.org/10.1186/s12885-018-4430-6>
59. Proposta di riparto dei primi 8 miliardi dei fondi della missione 6 Salute del Piano nazionale di ripresa e resilienza PNRR. Disponibile presso: <https://www.quotidianosanita.it/allegati/allegato2395614.pdf>. Ultimo accesso 10 Febbraio 2022.
60. Attuazione delle Misure del PNRR. Missione 6 salute. Disponibile presso: <https://www.quotidianosanita.it/allegati/allegato701286.pdf>. Ultimo accesso 10 Febbraio 2022.
61. Mathew CJ, et al. Artificial Intelligence and its future potential in lung cancer screening. *EXCLI J* 2020;19:1552-62.

