

# LINEE GUIDA SULLO SCREENING DEL TUMORE AL POLMONE

## Confronto analitico delle principali raccomandazioni

a cura di Luca Vignatelli, Francesco Nonino, Maurizio Zompatori\*, Mario Bertolani\*\*, Nicola Magrini

Ce.V.E.A.S. – Centro per la valutazione dell'Efficacia dell'Assistenza Sanitaria - Azienda USL di Modena

\* Cattedra di Radiologia dell'Università di Bologna, Dipartimento Cardioracovascolare; Radiologia Cardioracovascolare, Ospedale Policlinico S. Orsola-Malpighi, Bologna

\*\* Unità Operativa di Radiologia, Dipartimento di Diagnostica per Immagini, Nuovo Ospedale Civile S. Agostino-Estense, Baggiovara (MO), Azienda USL di Modena

Pubblicazione gennaio 2010 - Ricerca bibliografica aggiornata a agosto 2009

Gli operatori sanitari avvertono frequentemente la necessità di disporre rapidamente di una sintesi affidabile e di un confronto ragionato delle principali linee guida (LG) presenti sulla scena internazionale. Per questo motivo il Sistema Nazionale Linee Guida (SNLG) dell'Istituto Superiore di Sanità sta realizzando una banca dati di sintesi e confronto delle principali LG internazionali riguardanti argomenti rilevanti. Nel triennio 2007-2009 è previsto lo sviluppo dei seguenti argomenti: diabete, ipertensione, esami pre-operatori, BPCO, osteoporosi, ipercolesterolemia, screening del tumore al polmone, screening del tumore alla prostata, ictus. La metodologia del progetto parte da una ricerca sistematica dei documenti, impiegando criteri espliciti e strumenti validati per la loro classificazione e valutazione qualitativa ed una presentazione in forma tabulata per facilitare il confronto tra le raccomandazioni delle diverse LG sullo stesso argomento. Lo scopo del documento analitico qui presentato è confrontare le raccomandazioni contenute nelle principali LG internazionali per evidenziarne il grado di omogeneità sulla base delle evidenze a supporto o, in presenza di sostanziale eterogeneità, spiegare le diverse interpretazioni degli studi disponibili.



### INTRODUZIONE

Il presente documento ha come oggetto il confronto di una selezione (N=9) delle più recenti LG (pubblicate tra il 2004 e il 2009)

riguardanti lo screening del tumore al polmone. L'obiettivo, mediante una sintesi critica delle raccomandazioni, è di integrare e completare le sinossi della banca dati, individuando gli aspetti maggiormente rilevanti per gli utilizzatori. In particolare è stato svolto un confronto analitico delle raccomandazioni riguardanti le eventuali popolazioni candidate allo screening del tumore al polmone e gli strumenti diagnostici di screening disponibili. A completamento verranno riportate le principali caratteristiche metodologiche dei documenti inclusi. Verranno infine riportate le informazioni disponibili su importanti studi in corso che valutano l'efficacia dello screening del tumore al polmone nel migliorare la mortalità a lungo termine dei pazienti affetti.

### METODI DI REPERIMENTO E SELEZIONE DELLE LINEE GUIDA

Le LG sono state reperite mediante una ricerca sistematica della letteratura con consultazione delle principali banche dati biomediche e di LG e disamina dei siti internet di agenzie sanitarie governative e società scientifiche. La selezione dei documenti è avvenuta sulla base dei seguenti criteri predefiniti: a) presenza di raccomandazioni esplicite e ben riconoscibili nel testo; b) presenza di almeno una delle seguenti caratteristiche di redazione del documento: panel multidisciplinare, ricerca sistematica della letteratura, sistema di *grading* per la formulazione delle raccomandazioni; c)

pubblicazione successiva all'anno 2003. La valutazione della qualità metodologica delle LG è stata effettuata applicando la versione italiana dello strumento AGREE (Appraisal of Guidelines for Research & Evaluation, [asr.regione.emilia-romagna.it/wcm/asr/collana\\_dossier/doss060.htm](http://asr.regione.emilia-romagna.it/wcm/asr/collana_dossier/doss060.htm)). Il confronto delle LG, disponibile sul sito internet del SNLG, è stato realizzato mediante tabelle sinottiche riguardanti sia la metodologia di produzione delle LG, sia i contenuti delle raccomandazioni, con eventuale traduzione del testo in italiano (vedi i dettagli della Metodologia on line all'indirizzo [www.snlg-iss.it/banca\\_dati\\_comparativa](http://www.snlg-iss.it/banca_dati_comparativa)).

Nel presente documento le principali raccomandazioni riguardanti lo screening del tumore al polmone sono state analizzate sia in relazione alle concordanze ed eventuali discordanze dei diversi documenti, sia effettuando una analisi critica delle prove scientifiche utilizzate come base per la loro elaborazione.



## RISULTATI

Delle **740** voci bibliografiche reperite, le seguenti **9** LG presentavano i criteri minimi di validità (vedi i dettagli sul documento di Metodologia sul sito [www.snlg-iss.it/banca\\_dati\\_comparativa](http://www.snlg-iss.it/banca_dati_comparativa)) e sono state pertanto incluse nelle sinossi di confronto ed analizzate criticamente:

1. **ACCP** – Bach PB, Silvestri GA, Hanger M, Jett JR. Screening for Lung Cancer. ACCP Evidence-Based Clinical Practice Guidelines (2nd Edition). Chest 2007;132:69S-77S
2. **ACN/AUS** - Australian Cancer Network (ACN/AUS). Clinical Practice Guidelines for the Prevention, Diagnosis and Management of Lung Cancer. 2004.
3. **ACS** – Smith RA, Cokkinides V, Brawley OW. Cancer Screening in the United States, 2009: A Review of Current American Cancer Society Guidelines and Issues in Cancer Screening. CA Cancer J Clin 2009;59:27-4
4. **Como** – Strauss GM, Dominiononi L, Jett JR, Freedman M, Grannis FW. Como International Conference Position Statement - Lung Cancer Screening for Early Diagnosis 5 Years After The 1998 Varese Conference. Chest 2005; 127:1146-1151
5. **DLCSG** - Dutch Lung Cancer Study Group (DLCSG). Non-Small Cell Lung

Cancer - Nation-wide guideline Version 1.0. 2004.

6. **NCCN** - National Comprehensive Cancer Network (NCCN). Non-Small Cell Lung Cancer – NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. 2009.
7. **NCI** - National Cancer Institute (NCI). Lung Cancer Screening. 2009.
8. **NSC/UK** - UK National Screening Committee (NSC/UK). Lung Cancer - The UK NSC Policy on Lung Cancer Screening in Adult Cigarette Smokers. 2006.
9. **USPSTF** - U.S. Preventive Services Task Force (USPSTF). Lung Cancer Screening: Recommendation Statement. Ann Intern Med 2004; 140:738-739.

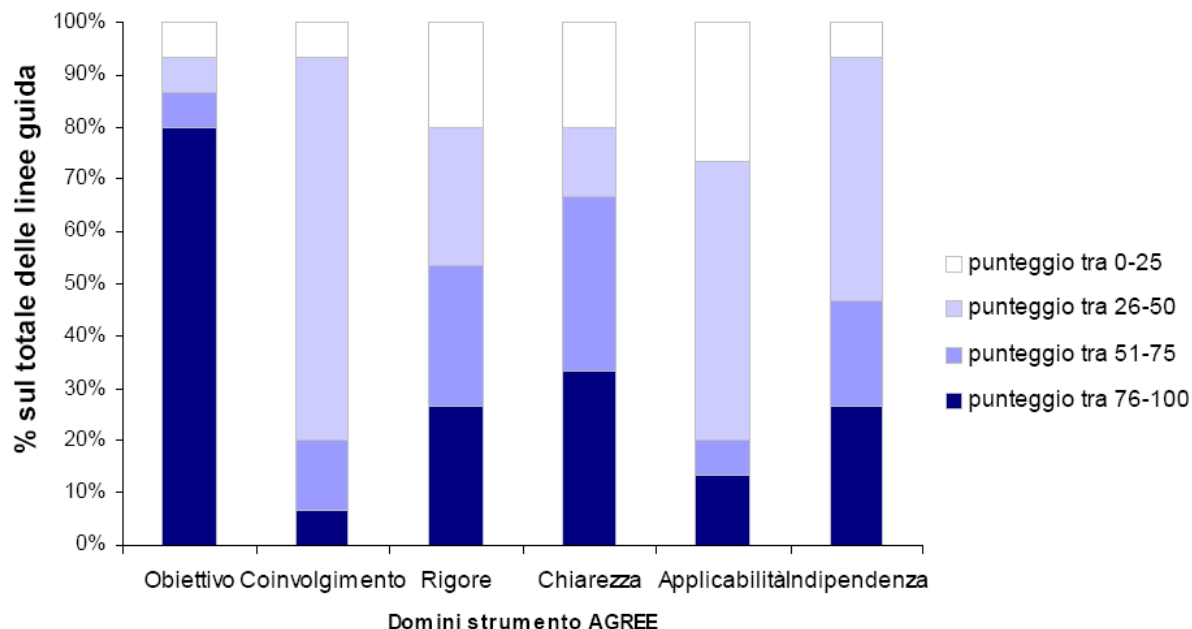
Si segnala che tra i precedenti sono inclusi documenti che, pur esprimendo raccomandazioni e soddisfacendo i criteri di linea guida predefiniti secondo la Metodologia SNLG (on line all'indirizzo [www.snlg-iss.it/banca\\_dati\\_comparativa](http://www.snlg-iss.it/banca_dati_comparativa)), non vengono esplicitamente definiti come tali da parte degli autori. In particolare, il documento Como 2005 rappresenta la sintesi dei lavori di un gruppo multidisciplinare di esperti nel contesto di una conferenza internazionale sullo screening del tumore al polmone e quindi non rispecchia il parere di alcuna società scientifica o agenzia governativa ma solo quello dei partecipanti alla conferenza. Il documento NCI 2009 e il documento NSC/UK 2006 rappresentano le posizioni sull'efficacia dello screening rispettivamente del *National Cancer Institute*, agenzia governativa degli Stati Uniti, e del *National Screening Committee*, agenzia governativa del Regno Unito.



## QUALITÀ METODOLOGICA DELLE LINEE GUIDA

Le 9 LG reperite, valutate mediante lo strumento AGREE, mostrano una qualità metodologica nel complesso soddisfacente (vedi figura e documento AGREE sul sito del SNLG per i dettagli delle singole LG). I domini che mostrano un livello di qualità inferiore riguardano il coinvolgimento delle parti in causa (specialisti e non specialisti, stakeholders e altre componenti non mediche, pazienti ecc.), l'indipendenza editoriale e l'applicabilità/trasferibilità delle raccomandazioni, mentre il rigore della elaborazione raggiunge un buon punteggio nella maggior parte dei documenti.

**Figura 1.** Sintesi della qualità delle linee guida sullo screening del tumore al polmone secondo i punteggi dei 6 domini dello strumento AGREE. Sull'asse verticale è riportata la percentuale cumulata di linee guida che ricade in uno dei 4 ranghi di punteggio (punteggio tra 0-25; punteggio tra 26-50; punteggio tra 51-75; punteggio tra 76-100). Il punteggio minimo è 0 (nessuno parametro del dominio è soddisfatto dalla linea guida), quello massimo è 100 (tutti i parametri del dominio sono soddisfatti).



### CARATTERISTICHE GENERALI DELLE LINEE GUIDA SELEZIONATE

#### ACCP (2007)

La *American College of Chest Physicians* (ACCP) è la principale società internazionale di medici specialisti coinvolti nella gestione delle malattie toraco-polmonari (pneumologia, medicina del sonno, chirurgia toracica, cardiologia, medicina d'urgenza), ed ha sede negli Stati Uniti. A partire dalla prima metà degli anni 2000 l'ACCP si è dotata di una metodologia di sviluppo di documenti *evidence-based*, tra cui LG, sempre più rigorosa. Attualmente il processo di produzione di LG è diretto dal comitato di *Health and Science Policy*, composto da clinici e metodologi, e prevede una metodologia di ricerca sistematica, la multidisciplinarietà del panel degli autori e la formulazione di raccomandazioni attraverso uno schema di *grading* (vedi tabella 1), che rappresenta un adattamento originale del sistema GRADE (Guyatt 2006). Le regole per la gestione del conflitto di interessi dei componenti del panel sono esplicite e rigorose. Il documen-

to qui esaminato è relativo allo screening del tumore al polmone e fa parte della edizione 2007 delle LG sulla gestione globale della patologia.

#### ACN/AUS (2004)

L'*Australian Cancer Network* è un rete di associazioni coinvolte nei molteplici aspetti della lotta contro il cancro in Australia. Principali membri sono il *Cancer Council Australia*, associazione non governativa che ha l'obiettivo principale di finanziare la ricerca sul cancro in Australia attraverso donazioni pubbliche e private, e la *Clinical Oncological Society of Australia*, principale società medica oncologica dell'Australia. Nell'ambito dei vari supporti informativi per i medici coinvolti nella gestione delle malattie neoplastiche vengono prodotte LG secondo la metodologia del *National Health and Medical Research Council*, agenzia governativa per la salute in Australia. La presente linea guida adotta una metodologia di ricerca sistematica, la multidisciplinarietà del panel degli autori e la formulazione di raccomandazioni attraverso uno

schema di *grading* (vedi tabella 1). La gestione del conflitto di interessi dei componenti del panel è trasparente. Il documento qui preso in esame è il capitolo relativo allo screening del tumore del polmone e fa parte della edizione 2004 della LG sulla gestione globale della patologia.

#### **ACS (2009)**

L'*American Cancer Society* è una delle principali associazioni non governative degli Stati Uniti, coinvolta, tra gli altri aspetti, nella raccolta fondi e finanziamento della ricerca in ambito oncologico. Nel novero dei supporti informativi per medici vengono pubblicate annualmente LG relative al valore dello screening delle principali malattie neoplastiche. Non viene adottata una chiara metodologia di ricerca sistematica e le raccomandazioni non sono accompagnate da uno schema di *grading*.

#### **Como (2005)**

Questo documento è un testo di consenso espresso da un gruppo di esperti oncologi, radiologi, chirurghi toracici, nel contesto di una conferenza internazionale organizzata per sintetizzare i risultati della ricerca sullo screening del tumore al polmone (*Como International Conference on lung cancer screening*). Non rispecchia il parere di alcuna società scientifica o agenzia governativa; non adotta una chiara metodologia di ricerca sistematica né adotta uno schema di *grading*.

#### **DLCSG (2004)**

Documento prodotto dalla *Association of Comprehensive Cancer Centres* (ACCC), rete olandese non governativa di 8 centri oncologici di ricerca e cura. I finanziamenti provengono sia da enti pubblici che da privati. Nell'ambito dell'associazione si è sviluppato un programma di LG a supporto dell'attività assistenziale dei medici coinvolti nella gestione delle malattie neoplastiche. La linea guida adotta una metodologia di ricerca sistematica, il panel è multidisciplinare e la formulazione di raccomandazioni si avvale di uno schema di *grading* (vedi tabella 1). I testi qui presi in esame provengono dal capitolo relativo allo screening del tumore del polmone e fanno parte della edizione 2004 della LG sulla gestione globale della patologia.

#### **NCCN (2009)**

Il *National Comprehensive Cancer Network* (NCCN) è un rete non governativa di 21 centri oncologici degli Stati Uniti. I finanziamenti provengono per lo più da società private (tra cui industrie farmaceutiche e di strumenti di laboratorio e tecnologici). Gli scopi della rete sono sia il finanziamento della ricerca clinica, sia il supporto alla documentazione dei medici coinvolti nella gestione delle malattie neoplastiche. Per questo ultimo obiettivo è stato sviluppato un notevole numero di LG, pubblicato su sito internet e disponibile gratuitamente dopo accreditamento. La presente linea guida non adotta una chiara metodologia di ricerca sistematica, tuttavia il panel degli autori è multidisciplinare e le raccomandazioni sono accompagnate da uno schema di *grading* (vedi tabella 1). La gestione del conflitto di interessi dei componenti del panel è esplicita. I testi qui presi in esame provengono dal capitolo relativo allo screening del tumore del polmone e fanno parte della edizione 2009 della LG sulla gestione globale della patologia.

#### **NCI (2009)**

Il *National Cancer Institute* è l'agenzia governativa degli Stati Uniti preposta alla gestione dei piani strategici nazionali per la ricerca nonché alla raccolta e diffusione di informazioni rivolte ad operatori sanitari e pazienti in ambito oncologico. Per questo ultimo obiettivo sul sito internet dell'agenzia sono presenti numerosi documenti, costantemente aggiornati, che esprimono un parere, attraverso una analisi delle prove con schema di *grading*, riguardo all'efficacia delle strategie di screening di alcune neoplasie, tra cui quella polmonare.

#### **NSC/UK (2006)**

Il *National Screening Committee* è l'agenzia governativa preposta alla valutazione, gestione e attuazione dei programmi di screening nel Regno Unito, in qualsiasi ambito sanitario. Sul sito dell'agenzia sono reperibili i pareri, sviluppati da gruppi multidisciplinari, relativi alla esecuzione dello screening di una specifica condizione clinica, con eventuale piano di attuazione.

## USPSTF (2004)

La *U.S. Preventive Services Task Force* (USPSTF) è una unità di lavoro, composta da un panel di esperti in medicina generale e in revisioni sistematiche, che ha il compito di produrre raccomandazioni riguardanti argomenti di screening e medicina preventiva, per conto della *Agency for Healthcare Research and Quality* (AHRQ), agenzia finanziata dal *Department of Health and Human Services* degli Stati Uniti d'America. Il presente documento, terzo aggiornamento di due precedenti edizioni (1985, 1996) riporta raccomandazioni riguardanti lo screening del tumore al polmone non a piccole cellule. E' stato stilato da un gruppo multidisciplinare attraverso una revisione sistematica della letteratura ed utilizza un esplicito metodo di *grading* delle raccomandazioni (vedi tabella 1).



## CONFRONTO DELLE RACCOMANDAZIONI

In tutte le LG viene enfatizzato che il razionale per considerare lo screening efficace nel ridurre la mortalità del tumore al polmone deriva dal fatto che circa  $\frac{3}{4}$  dei pazienti affetti manifestano la malattia quando questa è già ad uno stato avanzato non curabile. Poiché la sopravvivenza generale a 5 anni - di media attorno al 16% - migliora in funzione della precocità dello stadio (attorno al 60-75% nello stadio I di malattia), si può ipotizzare che un test di screening che individuasse il tumore ad uno stadio precoce potrebbe potenzialmente ridurre la mortalità (Silvestri 2009). E' per tale motivo che nel corso dei decenni si sono succeduti diversi studi clinici che hanno utilizzato come test di screening prima lo RX del torace, associato o meno ad esame citologico dell'espettorato, poi - più recentemente - la TC spirale a bassa dose (TCBD).

**Tabella 1.** Schema di *grading* delle raccomandazioni nelle LG confrontate

ACCP	ACN/AUS	ACS	Como	DLCSG	NCCN	NCI	NCS/UK	USPSTF
Le raccomandazioni hanno 2 gradi di forza (raccomandazione forte e raccomandazione debole). I gradi di forza sono usati sia per raccomandare sia per sconsigliare un intervento. E' previsto anche un grado di incertezza delle prove. Contribuiscono ai gradi di forza sia la qualità delle prove sia il bilancio tra benefici, rischi e oneri diretti ed indiretti degli interventi in esame.	Le raccomandazioni, senza grado di forza, sono supportate dal livello delle prove da cui sono tratte secondo ordine decrescente (6 livelli: I, II, III-1, III-2, III-3, IV) in funzione del disegno di studio	Nessuno	Nessuno	Raccomandazioni con 4 gradi di forza di rango decrescente da 1 a 4 e derivano direttamente dal livello delle prove di efficacia da cui sono tratte, stabilito in base al disegno di studio.	Raccomandazioni con 4 gradi di forza di rango decrescente (1, 2a, 2b, 3) e derivano sia dal livello delle prove di efficacia che dal grado di consenso espresso dal panel	Nessuno	Nessuno	Raccomandazioni con 4 gradi di forza di rango decrescente da A a D. I gradi A e B esprimono una esortazione (rispettivamente forte e debole); il grado C esprime un'equivalenza di bilancio tra prove a favore e prove contro l'intervento; il grado D sconsiglia l'intervento; infine il grado I esprime incertezza per mancanza di prove. Contribuiscono al grado di forza il disegno dello studio, la qualità degli studi, l'applicabilità dei risultati

### **Quali persone sono considerate a rischio di tumore al polmone e pertanto eventualmente candidabili allo screening?**

Tutte le LG esprimono il concetto che lo screening del tumore al polmone possa essere considerato per persone adulte asintomatiche a rischio. Tuttavia solo 5 di esse riportano una definizione di rischio (tabella 2). In particolare, le LG DLCSG e NSC/UK considerano i soli fumatori, mentre le LG ACCP e Como parlano sia di fumatori che di ex fumatori. Per le LG ACS vanno aggiunte alle precedenti categorie anche le persone esposte al fumo passivo o a cancerogeni in ambiente di lavoro. Il solo documento Como quantifica la quantità di esposizione al fumo di sigaretta che corrisponde a un rischio sensibile, ovvero pari o superiore a 20 “pacchetto anni” (ad esempio corrispondente ad un pacchetto di sigarette al giorno per 1 anno, oppure ad una sigaretta al giorno per 20 anni). In nessun caso la definizione è supportata da bibliografia.

### **E' raccomandato lo screening con RX del torace e/o esame citologico dell'espettorato?**

Sei LG (ACCP, ACN/AUS, ACS, DLCSG, NCI, NSC/UK) su 9 esprimono una raccomandazione negativa riguardo allo screening con RX del torace associato o meno ad esame citologico dell'espettorato, e di fatto 7 su 9, in quanto la linea guida USPSTF definisce le prove disponibili come insufficienti a consentire una raccomandazione. Soltanto il documento Como raccomanda invece ai medici coinvolti nella gestione di pazienti ad alto rischio di discutere con questi della possibilità di una diagnosi precoce con strumenti quali RX del torace con analisi digitale dell'immagine. Infine la linea guida NCCN non prende in considerazione lo screening con RX del torace, con o senza esame citologico dell'espettorato.

La maggior parte dei documenti analizza prove che derivano da studi di screening condotti a partire dal 1950 fino al 1980 negli Stati Uniti, Europa e Giappone o a revisioni sistematiche degli stessi; e la discrepanza che si osserva tra le citazioni delle diverse LG (vedi tabella 3) è in realtà solo apparente in quanto le citazioni si riferiscono ad una decina di studi primari (Humphrey 2004). I documenti che non raccomandano lo screening giudicano come incerte le prove disponibili, per lo più a causa della bassa qualità degli studi. In particolare, alcuni RCT (Humphrey 2004)

hanno confrontato lo screening con RX (associato o meno ad esame citologico dell'espettorato) con un intervento di screening meno intensivo o con nessun intervento, senza trovare alcuna differenza di mortalità tra i gruppi a confronto. Questi studi presentano tuttavia una serie di limitazioni che rendono i risultati inaffidabili. Ad esempio, il fatto che anche i pazienti assegnati al gruppo di controllo ricevano un monitoraggio, se pur meno intensivo di quello del gruppo di intervento, rende più difficile la possibilità di rilevare differenze statisticamente significative tra i due gruppi. Nessuno di questi studi, infatti, presentava una potenza statistica sufficiente per dimostrare differenze di mortalità piccole ancorché clinicamente rilevanti. L'epidemiologia del tumore al polmone, inoltre, si è modificata nel tempo e la disponibilità di trattamenti di 20-50 anni fa non è paragonabile a quella attuale.

Studi controllati non randomizzati effettuati in anni più recenti in Giappone hanno osservato risultati molto diversi da quelli degli RCT precedenti (una riduzione della mortalità nel gruppo di soggetti sottoposti a screening). Pur considerando le limitazioni che l'assenza di randomizzazione implica rispetto agli RCT (limiti legati al disegno di studio, che ad esempio offre maggiori possibilità di bias di selezione), i risultati di questi studi inducono alla cautela nella interpretazione dei risultati della letteratura disponibile.

Il documento Como esprime un giudizio di possibile efficacia dello screening, originato dalla particolare modalità di interpretazione dei risultati della letteratura disponibile da parte del panel che ha prodotto la linea guida. Alcuni RCT, infatti, sembrano suggerire una efficacia dello screening nell'aumentare la sopravvivenza tra i pazienti affetti da tumore polmonare. In particolare, nel RCT della *Mayo Clinic* (Fontana 1984b; Flehinger 1993; Fontana 1986b; Woolner 1981; Marcus 2000) viene osservata, accanto ad una non differenza di mortalità globale a 5 anni tra i due gruppi a confronto, anche una differenza di sopravvivenza da cancro del polmone a vantaggio del gruppo sottoposto a screening (33% vs 15%), che da parte degli autori del documento Como viene particolarmente valorizzata. Secondo altre LG (ACCP, AUS, NCI, USPSTF), questo dato potrebbe essere spiegabile in base a un *overdiagnosis bias*, ovvero a una più frequente rilevazione di tumori non clinicamente rilevanti nel grup-

po sottoposto ad osservazione più intensiva (vedi box).

Una ulteriore argomentazione a favore dello screening da parte del panel di Como è basata sulla considerazione che i miglioramenti tecnici che la metodica RX del torace ha subito nel corso degli anni (ad esempio la possibilità di analisi digitale delle immagini) possano migliorare la prestazione del test.

### **E' raccomandato lo screening con TC spirale a bassa dose del torace?**

Cinque LG (ACS, DLCSG, NCI, NSC/UK, USPSTF) esprimono raccomandazione negativa o non esprimono raccomandazioni riguardo allo screening per il tumore al polmone mediante TCBD, facendo riferimento alla scarsità di prove che supportano l'utilità di questa procedura.

Le restanti 3 LG (ACCP, CC/AUS e NCCN), pur esprimendo lo stesso giudizio in riferimento alla popolazione generale, raccomandano di offrire alle persone ad alto rischio la possibilità di partecipare a RCT che valutino l'efficacia dello screening mediante TCBD.

Il documento Como invece, analogamente a quanto detto a proposito dello RX torace, raccomanda ai medici coinvolti nella gestione di pazienti ad alto rischio di discutere con loro la possibilità di una diagnosi precoce mediante TCBD, pur con la consapevolezza che non esistono prove a favore dello screening.

Tutti gli studi considerati dalle LG riguardanti lo screening con TCBD sono osserva-

zionali non controllati e non forniscono dati riguardo alla mortalità. Le LG sono quindi concordi nell'esprimere un giudizio di incertezza riguardo allo screening con TCBD. Alcune LG osservano anche che, oltre ai potenziali vantaggi legati ad una diagnosi precoce del tumore, vanno considerati i rischi che possono derivare dalla quota di risultati falsi positivi, intesi come tumori benigni o come persone non affette da neoplasia (AUS 2004, ACCP 2007, NCI 2009, USPSTF 2004).

Il solo documento Como, pur riferendosi allo stesso gruppo di studi, incoraggia a discutere con i pazienti ad alto rischio della possibilità di sottoporsi a screening, basandosi anche su studi diagnostici che riportano delle migliori prestazioni diagnostiche della TCBD rispetto allo RX del torace.



## **STUDI RECENTI E RISCHI DELLO SCREENING CON TC A BASSA DOSE**

In tutti documenti qui analizzati vengono espresse grandi aspettative per i risultati di alcuni studi che al momento della produzione della linea guida erano ancora in corso, e nei quali sono state testate strategie di screening mediante RX del torace o TCBD. Alcuni di questi studi sono stati recentemente pubblicati, alimentando un intenso dibattito sul bilancio benefici/rischi

**Tabella 2.** Confronto tra LG sulle definizioni di persona da considerare per un eventuale screening del tumore al polmone.

ACCP	ACN/AUS	ACS	Como	DLCSG	NCCN	NCI	NCS/UK	USPSTF
Fumatori o ex-fumatori	"Alto rischio"	Attuale o pregressa abitudine al fumo di tabacco, significativa esposizione passiva al fumo di tabacco, storia di esposizione lavorativa [ad inquinanti cancerogeni, <i>ndf</i> ])	Uomini e donne di età > 45 anni fumatori o ex-fumatori con esposizione cumulativa di almeno 20 "pacchetto anni"	Fumatori	"Alto rischio"	Non riportato	Adulti fumatori di sigarette	"Basso o alto rischio"

(\*) Numero "pacchetto anni" (pack years) = (numero di sigarette fumate al giorno x numero di anni di fumo)/20;  
1 pacchetto=20 sigarette

**Tabella 3.** Sinossi delle raccomandazioni riguardanti lo screening con RX del torace e/o esame citologico dell'espettorato.

ACCP	ACN/AUS	ACS	Como	DLCSG	NCI	NCS/UK	USPSTF
Non raccomandati	Non raccomandati perché di non provata efficacia	Non raccomandati	Si raccomanda ai medici di informare i pazienti sulle opzioni di screening, tra cui la RX del torace con analisi computerizzata dell'immagine, e sulla incurabilità del tumore in fase avanzata	Non raccomandati	Prove sufficienti di non efficacia	Non raccomandati	Prove insufficienti per esprimere una raccomandazione
Bach 2003 Ballar 1984 Berlin 2000 Boucot 1973 Brett 1968 Brett 1969 Eddy 1989 Fontana 1984b Fontana 1986b Fontana 1991 Frost 1984 Kubik 1986 Kubik 2000 Lilienfeld 1966 Manser 2003 Marcus 2000 Melamed 2000 Okamoto 1999 Patz 2000 Prorok 1984 Tockman 1986a	Brett 1969 Burns 2000 Flehinger 1984 Flehinger 1993 Flehinger 1994 Fontana 1991 Friedman 1986 Kubik 1990 Kubik 2000 Manser 2002 Marcus 2000 Melamed 1984	Black 1999 Fontana 1991 Muhm 1983 Petty 2000 Strauss 1999	Bach 2003 Black 2000 Eddy 1989 Feinstein 1987 Flehinger 1992 Fontana 1986b Freedman 2002 Humphrey 2004 IMNRC 2003 Kubik 1986 Kubik 1990 Kubik 2000 Marcus 2000 Melamed 1984 Read 2004 Ries 1998 Papac 1999 Parkin 2000 Sobue 1992 Tockman 1986b Yankelevitz 2003	Bach 2003 Brett 1969 Fontana 1991 Frost 1984 Kubik 1986 Manser 2002 Marcus 2000 Marcus 2001 Melamed 2000	Boucot 1973 Brett 1968 Brett 1969 Dales 1979 Ebeling 1987 Fontana 1984a Fontana 1985 Fontana 1986a Friedman 1986 Kubik 1990 Levin 1982 Lilienfeld 1966 Marcus 2000 Marcus 2003 Marcus 2006 Melamed 1981 Melamed 1984 Nash 1968 Sagawa 2003 Sobue 1992 Stitik 1978 Stitik 1985 Tockman 1985 Wilde 1989	Nessuna citazione	Baker 1979 Berlin 1984 Brett 1968 Brett 1969 Dales 1979 Ebeling 1987 Flehinger 1984 Flehinger 1993 Fontana 1975 Fontana 1984b Fontana 1986b Friedman 1986 Fontana 1991 Frost 1984 Hayata 1982 Heelan 1984 Kubik 1986 Kubik 1990 Kubik 2000 Lilienfeld 1966 Levin 1982 Marcus 1999 Marcus 2000 Martini 1986 Melamed 1977 Melamed 1984 Muhm 1983 Nash 1968 Nishii 2001 Okamoto 1999 Sanderson 1982 Sagawa 2001 Sobue 2000 Taylor 1972 Taylor 1981 Tockman 1986b Tsukada 2001 Weiss 1971 Weiss 1974 Wilde 1989 Woolner 1981

di uno screening mediante TCBD. A fronte dei sostenitori dello screening, visto come strategia che consente di identificare precocemente tumori in stadio precoce e quindi curabili, vi sono altri ricercatori che mettono fortemente in dubbio la sua utilità, ridimensionandone i benefici ed enfatizzandone i potenziali rischi (falsi positivi, aumento di diagnosi con conseguente aumento di

stress per il paziente, di procedure invasive e di interventi chirurgici, talvolta su tumori che comunque non sarebbero stati causa di morte).

Nel 2006 è stato pubblicato lo studio non controllato I-ELCAP (International Early Lung Cancer Action Program, Henschke 2-006), nel quale, a partire dal 1993, sono stati sottoposti a screening annuale con

TCBD 31.567 soggetti adulti asintomatici a rischio, con lo scopo di calcolare il tasso di sopravvivenza a 10 anni nei pazienti con tumore polmonare in stadio I. La diagnosi di tumore al polmone è stata fatta in 484 soggetti (1,5%), 412 dei quali in stadio I. In questi ultimi, indipendentemente dal trattamento successivo, la sopravvivenza a 10 anni è stata 88% (I.C. 95% 84-91). Nei 302 soggetti in stadio I sottoposti a resezione polmonare la sopravvivenza è stata 92% (I.C. 95% 88-95). Sulla base di questi dati gli autori concludono che uno screening annuale con TCBD consente di identificare le forme curabili di tumore polmonare.

Un altro studio, pubblicato nel 2007 (Bach 2007b), è giunto a risultati analoghi, ma a conclusioni differenti, analizzando i risultati combinati di 3 studi non controllati nei quali 3.246 soggetti adulti asintomatici a rischio sono stati sottoposti a screening annuale mediante TCBD. L'incidenza del tumore al polmone in questa coorte è stata del 4,4% (N=144), con attribuzione di stadio I o II a 96 soggetti. Indipendentemente dal trattamento successivo, la sopravvivenza a 2 anni nei soggetti in stadio I o II è stata 90% (I.C. 95% 68-94), mentre negli 81 soggetti in stadio I sottoposti a resezione polmonare la sopravvivenza è stata 94% (I.C. 95% 85-97). A differenza dello studio precedentemente citato (Henschke 2006), le analisi sono state integrate calcolando incidenza del tumore e mortalità sul totale dei soggetti sottoposti a screening (vedi box) e confrontando questi dati con incidenza e mortalità attese. I dati attesi sono stati calcolati mediante un modello predittivo validato in una coorte di soggetti a rischio facente parte di un precedente trial. I risultati mostrano che lo screening, pur producendo un aumento delle diagnosi di tumore (RR 3,2 (I.C. 95% 2,7-3,8)) e di interventi di resezione polmonare (RR 10,9 (I.C. 95% 8,2-11,9)), non si associa a una riduzione del rischio di morte per tumore polmonare (RR 1,0; I.C. 95% 0,7-1,3). Gli autori inoltre sottolineano che solo alcuni dei decessi per tumore polmonare sono stati identificati in uno stadio precoce e che, nonostante lo screening, la maggior parte dei tumori con esito mortale non sono stati identificati se non in uno stadio avanzato.

La discrepanza osservata tra l'eccellente sopravvivenza a 2 anni nei soggetti affetti da tumore (indipendentemente dal trattamento ricevuto) e l'assenza di differenza in termini di mortalità tra i soggetti sottoposti a screening rispetto a quella attesa è stata

interpretata da parte degli autori come possibile segno di un *overdiagnosis bias* (**vedi box**). Nelle conclusioni dello studio viene pertanto messa fortemente in dubbio l'utilità dello screening mediante TCBD, enfatizzando la necessità di valutarne accuratamente il bilancio benefici/rischi prima di una sua applicazione su vasta scala.

Negli Stati Uniti sono attualmente in corso due RCT finanziati dal *National Cancer Institute*, il *National Lung Screening Trial* ([www.cancer.gov/nlst](http://www.cancer.gov/nlst)) e il *Prostate, Lung, Colorectal and Ovarian Cancer Screening Trial* ([prevention.cancer.gov/programs-resources/groups/ed/programs/plco/about](http://prevention.cancer.gov/programs-resources/groups/ed/programs/plco/about)), i cui primi dati sono attesi entro i prossimi due anni. In Europa sono in corso altri 6 RCT: lo studio belga-olandese NELSON (*Dutch Belgian randomised lung cancer screening trial* - [www.trialregister.nl/trialreg/admin/rctview.asp?TC\\_636](http://www.trialregister.nl/trialreg/admin/rctview.asp?TC_636)), lo studio danese DLCST (Ashraf 2009), lo studio tedesco LUSI (Becker 2008) e tre studi italiani (DANTE, Infante 2009; ITALUNG, Lopes Pegna 2009; Progetto MILD, [www.istitutotumori.mi.it/istituto/cittadino/Mild.asp](http://www.istitutotumori.mi.it/istituto/cittadino/Mild.asp)). Infine, è in attesa di approvazione nel Regno Unito un progetto di studio di screening da parte del *National Institute for Health Research Health Technology Assessment Programme* ([www.hta.ac.uk/1752](http://www.hta.ac.uk/1752)).

I dati relativi ai primi 3 anni dello studio italiano DANTE (Infante 2009), condotto dagli istituti clinici Humanitas di Milano, Bergamo e Catania con finanziamento della Lega Italiana per la Lotta contro i Tumori, sembrano anch'essi ridimensionare l'utilità dello screening mediante TCBD. Questo RCT in aperto ha incluso soggetti maschi asintomatici di età compresa tra 60 e 75 anni, con storia di fumo di sigarette pari o superiore a 20 pacchetto-anni. Il gruppo sperimentale (1276 soggetti) è stato sottoposto a screening con TCBD annuale per 4 anni, mentre il gruppo di controllo (1196 soggetti) ha semplicemente effettuato un esame clinico annuale.

Dopo un follow-up mediano di 33 mesi, è stato diagnosticato un cancro al polmone nel 4,7% dei soggetti sottoposti a screening rispetto al 2,8% dei soggetti di controllo, con percentuale di soggetti con cancro avanzato (stadio IIIB-IV) simile nei due gruppi (1,3% e 1,4%). La mortalità totale e la mortalità da cancro non sono statisticamente differenti nei due gruppi (rispettivamente 3,6% e 1,6% nei soggetti in screening, 3,8% e 1,7% nei soggetti di

controllo). Una qualche anomalia alla TCBD è stata osservata nel 27,5% dei soggetti sottoposti a screening e, sempre in questo gruppo, il rischio di essere sottoposti ad esame invasivo è oltre due volte quello dei controlli (7,5% versus 3,0%,  $p < 0,0001$ ). Secondo gli autori, essendo lo studio non ancora terminato, i risultati vanno valutati con cautela e non sono prova di inefficacia dello screening; tuttavia, nella migliore delle ipotesi, l'eventuale beneficio è da considerarsi inferiore a quello atteso in partenza di studio.

Un ulteriore elemento di incertezza che induce alla cautela i gruppi produttori di LG è dato dalla alta percentuale di falsi positivi che la metodica ha dimostrato in alcuni studi (Swensen 2005, Gohagan 2004). Nelle casistiche riportate dalla LG USPSTF la frequenza di falsi positivi varia da 5-50% (studi di prevalenza) a 3-12% (studi di incidenza) (USPSTF 2004). Nello studio pilota del *National Lung Screening Trial*, condotto su oltre 3000 pazienti di età compresa tra

55 e 74 anni, fumatori o ex-fumatori, randomizzati a eseguire RX o TCBD del torace, è emerso che il rischio di un risultato falsamente positivo per chi si sottopone a un accertamento mediante TCBD è del 19%, rispetto al 9% di chi effettua RX torace (Gohagan 2004). In una casistica di 1520 pazienti di età  $\geq 50$  anni, fumatori o ex-fumatori, seguiti fino a 5 anni mediante TCBD con frequenza annuale è emerso che oltre il 90% delle lesioni non calcificate identificate dalla TCBD (69% dei pazienti) erano falsamente positive, cioè risultavano benigne all'osservazione longitudinale di 2 anni o al controllo chirurgico (Swensen 2005). Infine, una recente revisione sistematica di studi controllati ha rilevato una percentuale di falsi positivi non inferiore all'80% (Black 2007a). Poiché la positività alla TCBD è solitamente seguita da numerosi altri accertamenti volti a definire la natura della lesione, le conseguenze di un falso positivo hanno pesanti ripercussioni psicologiche per il paziente, lo espongono a

**Tabella 4.** Sinossi delle raccomandazioni riguardanti lo screening con TC spirale a bassa dose del torace.

ACCP	ACN/AUS	ACS	Como	DLCSG	NCCN	NCI	NCS/UK	USPSTF
Non raccomandata Raccomandata nel contesto della partecipazione ad un RCT	Non raccomandata Raccomandata nel contesto della partecipazione ad un RCT	Non raccomandata	Si raccomanda ai medici di informare i pazienti sulle opzioni di screening, tra cui la TC spirale a bassa dose, e sulla incurabilità del tumore in fase avanzata	Non esprime parere per insufficienza di prove	Non raccomandata Raccomandata nel contesto della partecipazione ad un RCT Alle persone ad alto rischio è anche raccomandato di recarsi presso centri di eccellenza presso cui valutare l'opportunità di rischi e benefici dello screening	Esprime un giudizio di prove insufficienti	Non raccomandata	Prove insufficienti per esprimere una raccomandazione
Bach 2003a Chirikos 2002 Henschke 2006 Mahadevia 2003 Marshall 2001a Marshall 2001b Patz 2004 Sobue 2002 Swensen 2003a Swensen 2005 Wisnivesky 2003	AAVV 2000 Aberle 2001 Diederich -2002 Ellis 2001 Henschke 1999 Henschke 2000a Henschke 2000b Kaneko 1996 Marshall 2001a Miettinen 2000 Patz 2000 Patz 2001 Woloshin 2002 Zoetelief 1998	Ford 2003 Henschke 1999 Henschke 2006 Pastorino 2003	Crestanello 2004 Grann 2003 Grannis 2002 Henschke 1999 Henschke 2001b Henschke 2003 Mahadevia 2003 Sobue 2002 Sone 1998 Swensen 2002a Swensen 2003b Welch 2004	Henschke 1999 Kaneko 1996 Manser 2002 Sone 1998	Bach 2007a Bach 2007b Henschke 1999 Henschke 2001b Henschke 2006 Jett 2008 Kaneko 2000 Klaveren 2008 McMahon 2008 Mulshine 2008	Chan 1989 Dammas 2001 Diederich 2002 Hasegawa 2000 Henschke 1999 Jacobs 2008 Li 2003 MacRedmond 2004 Manser 2005 Marcus 2002 Mastrangelo 2008 Patz 2000 Sone 2001 Swensen 2002b Swensen 2003a Swensen 2005	Henschke 1999	Diederich 2002 Henschke 1999 Henschke 2001a Jett 2001 Nawa 2002 Sobue 2002 Sone 2001 Swensen 2002a Swensen 2003a

procedure potenzialmente pericolose, e implicano un inutile impiego di risorse sanitarie.



## CONCLUSIONI

L'interesse riguardo a uno screening per il

tumore al polmone è fondato sul fatto che la maggioranza dei pazienti affetti da questa patologia arriva a una diagnosi quando il tumore è già in fase avanzata, dal momento che nelle fasi precoci la sintomatologia è scarsa o assente. La prognosi del tumore al polmone è strettamente legata alla precocità della diagnosi, in quanto un trat-

### BOX. Terminologia delle misure di esito e bias negli screening (modificato da Reich 2006)

#### *Sopravvivenza (survival)*

Rapporto tra il numero di soggetti con una determinata diagnosi di malattia (in questo caso tumore al polmone) in vita dopo un certo tempo, e il numero totale di soggetti con precedente diagnosi di tumore al polmone. La sopravvivenza può essere riferita a tutte le cause di morte oppure specifica per causa (in questo caso tumore al polmone). Pertanto "sopravvivenza totale a 5 anni del 70%" significa che il 70% dei soggetti di una certa coorte di soggetti con tumore è vivo dopo 5 anni; mentre "sopravvivenza da tumore a 5 anni del 80%" significa che lo 80% dei soggetti di una certa coorte di soggetti con tumore non è morto per tumore dopo 5 anni.

#### *Mortalità (mortality)*

Misura di longevità che, nel caso degli studi di screening, è riferita a tutti i soggetti sottoposti a screening e non solo a quelli con tumore. È riportata con un tasso, espresso come numero di morti nella popolazione in esame dopo un dato periodo di tempo. Come nel caso della sopravvivenza, la mortalità può essere riferita a tutte le cause di morte o specifica per causa (in questo caso per tumore al polmone). Pertanto mortalità totale di 25 per 1000 persone-anno significa che su 1000 persone sottoposte a screening 25 sono decedute per qualsiasi causa dopo 1 anno, mentre mortalità da tumore polmonare di 20 per 1000 persone-anno significa che, dopo 1 anno, su 1000 persone sottoposte a screening 20 sono decedute per tumore al polmone.

#### *Lead-time bias ovvero "bias dell'anticipazione diagnostica" (lead-time = periodo di tempo complessivo dall'inizio alla fine)*

Apparente aumento della sopravvivenza dovuto all'allungamento del tempo di osservazione senza posticipazione del decesso. Ad esempio, se per una malattia inguaribile e sempre letale ipotizziamo un test di screening che consente di anticipare la diagnosi di 5 anni, potremmo ottenere un apparente miglioramento della sopravvivenza (vedi sopra) a 5 anni in un gruppo di soggetti sottoposti a tale screening e affetti dalla malattia, in assenza di modificazione della effettiva durata della loro vita.

#### *Length bias ovvero bias della durata preclinica*

Tra i pazienti affetti da tumore ve ne sono alcuni con neoplasia ad evoluzione lenta o lentissima, e con una lunga fase preclinica, a prognosi ottima anche in assenza di qualsiasi intervento terapeutico. Lo screening consente di diagnosticare più facilmente tumori in lenta crescita rispetto a tumori in rapida crescita (e pertanto con prognosi peggiore). Il calcolo della sopravvivenza (vedi sopra), basato solo sui soggetti con diagnosi di tumore, risulterà sovrastimato in quanto lo screening consentirà di individuare un maggior numero di soggetti affetti da tumore che avrebbero comunque avuto una buona prognosi.

#### *Overdiagnosis bias ovvero bias di sovradiagnosi*

È una conseguenza ed estremizzazione del *length bias*. Alcuni tumori presentano un potenziale biologico di fatto nullo, ovvero non si esprimeranno mai clinicamente. Pertanto, anche se rilevati da un test di screening, di fatto non sono pericolosi per la salute del paziente. L'effetto dello screening è tuttavia quello di aumentare la rilevazione di tumori con buona prognosi sul totale di quelli diagnosticati, aumentando in maniera spuria la sopravvivenza dei soggetti con diagnosi di tumore. Inoltre, in alcune patologie, come nel caso del tumore al polmone, pur in presenza di tumore letale, il decesso può essere causato dal concorrere di altre cause di morte determinate dagli stessi fattori che favoriscono il tumore (ad esempio morti cardiovascolari o da scompenso respiratorio in pazienti con BPCO da esposizione al fumo). Lo screening consente di diagnosticare un certo numero di tumori in soggetti che in realtà moriranno per un'altra causa, con l'effetto di aumentare in modo spurio la sopravvivenza nei soggetti con tumore diagnosticato (vedi sopra definizione di sopravvivenza), senza che si modifichi la mortalità globale (vedi sopra definizione di mortalità) nel gruppo dei soggetti sottoposti a screening.

tamento tempestivo consente di ottenere una sopravvivenza a 5 anni del 60-75% nello stadio I di malattia.

Gli strumenti disponibili per effettuare uno screening per il tumore al polmone sono l'esame citologico dell'espettorato, lo RX del torace e (più recentemente) la TCBD.

I numerosi studi condotti dai primi anni '50 ai primi anni '80 del XX secolo sull'utilità dello RX del torace riportano risultati discordanti e la cui validità è limitata da importanti problemi metodologici. Considerando anche l'ampissimo arco temporale durante il quale sono stati effettuati gli studi e i cambiamenti che l'epidemiologia e le cure disponibili per il tumore al polmone hanno subito nel medesimo arco di tempo, le LG in generale sono concordi nel non raccomandare lo screening con RX del torace, nemmeno in persone ad alto rischio.

Poiché la TCBD presenta migliori prestazioni diagnostiche rispetto allo RX del torace, negli ultimi 20 anni sono stati condotti numerosi studi con lo scopo di valutare l'utilità della TCBD, e la interpretazione dei loro risultati ha innescato da una decina d'anni un acceso dibattito in seno alla comunità scientifica (Miettinen 2001, Patz 2001, Henschke 2006, Reich 2006, Bach 2007b, Black 2007b, Black 2007c, Reich 2008).

In generale la maggioranza delle LG esprime un giudizio di incertezza riguardo alla possibilità di raccomandare attualmente lo screening con TCBD in quanto gli studi attualmente disponibili non sono controllati, oppure riportano risultati riguardanti esiti surrogati.

Alcune LG (ACCP, AUS, Como, NCI, USPSTF) discutono in modo puntuale i potenziali benefici e rischi attesi dall'applicazione dello screening con TCBD, riprendendo alcuni punti sostanziali oggetto di dibattito:

- disegno di studio appropriato per dimostrare i benefici dello screening (studio non controllato oppure studio randomizzato controllato?);
- misure di esito adeguate (sopravvivenza specifica da cancro oppure mortalità totale? – vedi Box di approfondimento per le definizioni);
- influenza di eventuali bias (*lead time bias*, *length bias*, *overdiagnosis bias* – vedi Box di approfondimento per le definizioni) sui risultati dello screening;
- impatto sulla prognosi del singolo pa-

ziente e sull'utilizzo delle risorse sanitarie di procedure invasive conseguenti ad un risultato falsamente positivo della TCBD.

Gli studi ad oggi disponibili mostrano che i pazienti sottoposti allo screening annuale con TCBD colpiti da tumore al polmone hanno una buona prognosi in termini di sopravvivenza (Henschke 2006, Bach 2007b). Tuttavia, confrontando i dati prognostici di pazienti sottoposti a screening con quelli attesi in pazienti non sottoposti a screening, non si notano differenze significative in termini di mortalità globale e tumore-specifica, e ciò ha portato alcuni autori a concludere che i benefici di un utilizzo della TCBD in programmi di screening per il tumore al polmone (diagnosi precoce di neoplasie potenzialmente curabili) potrebbero essere quanto meno bilanciati, se non sopravanzati, dagli svantaggi costituiti da una sovradiagnosi di tumori che comunque non condurrebbero a morte, e da un aumento di procedure invasive potenzialmente dannose (Bach 2007b, Infante 2009).

Un altro aspetto degno di nota riguarda il fatto che in nessuna LG viene analizzato e discusso il concetto di "alto rischio", nonostante il fatto che in diversi documenti le raccomandazioni si riferiscano esplicitamente a questa categoria di pazienti. Solamente in un documento (LG Como) viene riportato un parametro che consente di quantificare il rischio di sviluppare il tumore al polmone in relazione all'abitudine al fumo, e la categorizzazione proposta è priva di riferimenti bibliografici. Questo atteggiamento degli autori delle LG può essere spiegato sia con il fatto che esistono ormai solide prove che dimostrano un nesso causale tra fumo e insorgenza di tumore al polmone, sia perché, in mancanza di dati sperimentali validi per raccomandare uno screening, neppure in soggetti esposti ai principali fattori di rischio, diventa superfluo categorizzarne quantitativamente l'entità.

Infine, sotto il profilo metodologico va notato che – come rilevato anche a proposito di altri problemi clinici affrontati nella banca dati del SNLG (Vignatelli 2008) – le discordanze nella forza e addirittura nella direzione delle raccomandazioni (positiva piuttosto che neutrale o negativa) a volte dipendono esclusivamente dalle modalità di in-

interpretazione delle prove scientifiche da parte del gruppo di lavoro che redige la LG. In questo caso il documento Como è l'unico che, partendo dalla medesima base di prove, formula raccomandazioni a favore dello screening. Viste le implicazioni che tale indicazione potrebbe avere sulle politiche sanitarie, sarebbe importante che tali raccomandazioni fossero basate su solide prove e che il percorso per formularle fosse esplicito e prendesse in considerazione formalmente benefici e rischi dello screening, come viene proposto dai più recenti gruppi di lavoro metodologici (GRADE 2004). Analizzando la metodologia della linea guida Como si nota invece una qualità metodologica scadente, con assenza di alcune caratteristiche essenziali di validità (scarsa multidisciplinarietà del gruppo di lavoro a composizione oligo-specialistica; assenza di sistematicità nella analisi della letteratura senza specificazioni sul metodo utilizzato per reperire, selezionare e valutare le evidenze; nessuna dichiarazione di eventuali conflitti di interesse dei membri del gruppo produttore).

In conclusione, la revisione critica delle LG attualmente disponibili rivela una generale concordanza dei documenti nel non raccomandare alcuna procedura per lo screening del tumore al polmone, ne' sui pazienti "ad alto rischio", ne' - tanto meno - sulla popolazione generale. Tuttavia tale giudizio è basato, nel caso del RX torace, sulla incoerenza e debolezza metodologica delle prove e, nel caso della TCBD sulla mancanza di studi conclusivi. E' per tale motivo che gli stessi documenti esprimono grande attesa per i risultati di alcuni RCT tuttora in corso, i cui risultati sono previsti nei prossimi anni.



## BIBLIOGRAFIA

- AAVV 2000 - AAVV. Summary - international expert meeting on new advances in radiology and screening of asbestos-related diseases. 36, 76-83. 2000. Helsinki, Finnish Institute of Occupational Health. In: People and Work Research Reports
- Aberle 2001 - Aberle DR, Gamsu G, Henschke CI, Naidich DP, Swensen SJ. A Consensus Statement of the Society of Thoracic Radiology: Screening for Lung Cancer With Helical Computed Tomography. *J Thorac Imaging* 2001; 16:65-8
- Ashraf 2009 - Ashraf H, Tønnesen P, Pedersen JH, Dirksen A, Thorsen H, Døssing M. Effect of CT screening on smoking habits at 1-year follow-up in the Danish Lung Cancer Screening Trial (DLCST). *Thorax* 2009;64:388-92
- Bach 2003 - Bach PB, Kelley MJ, Tate RC, McCrory DC. Screening for lung cancer. A review of the current literature. *Chest* 2003;123:S72-82
- Bach 2007a - Bach PB, Silvestri GA, Hanger M, Jett JR. Screening for lung cancer: ACCP Evidence-Based Clinical Practice Guidelines. *Chest* 2007;132:S69-77
- Bach 2007b - Bach PB, Jett JR, Pastorino U, Tockman MS, Swensen SJ, Begg CB. Computed tomography screening and lung cancer outcomes. *JAMA* 2007;297:953-61
- Bailar 1984 - Bailar JC. Screening for lung cancer: where are we now? *Am Rev Respir Dis* 1984; 130:541-542
- Baker 1979 - Baker RR, Tockman MS, Marsh BR, Stitik FP, Ball WC Jr, Eggleston JC, et al. Screening for bronchogenic carcinoma: the surgical experience. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 1979;78:876-82
- Becker 2008 - Becker N, Delorme S, Kauczor HU. LUSI: the German component of the European trial on the efficacy of multislice-CT for the early detection of lung cancer. *Onkologie* 2008;31:PO320.
- Berlin 1984 - Berlin NI, Buncher CR, Fontana RS, Frost JK, Melamed MR. The National Cancer Institute Cooperative Early Lung Cancer Detection Program. Results of the initial screen (prevalence). Early lung cancer detection: Introduction. *Am Rev Respir Dis.* 1984;130:545-9
- Berlin 2000 - Berlin N. Overview of the NCI Cooperative Early Lung Cancer Detection Program. *Cancer* 2000; 89 (11 Suppl): 2349-2351
- Black 1999 - Black WC. Lung cancer, in Kramer BS, Gohagan JK, Prorok PC (eds): *Cancer Screening: Theory and Practice.* New York, Marcel Dekker, Inc., 1999, pp 327-377
- Black 2000 - Black WC. Overdiagnosis: an unrecognized cause of confusion and harm in cancer screening. *J Natl Cancer Inst* 2000; 92:1280-1282.
- Black 2007a - Black C, de Verteuil R, Walker S, et al. Population screening for lung cancer using computed tomography, is there evidence of clinical effectiveness? A systematic review of the literature. *Thorax* 2007;62:131-8
- Black 2007b - Black WC, Baron JA. CT Screening for Lung Cancer - Spiraling into Confusion? *JAMA* 2007;297:995-997.
- Black 2007c - Black WC, Aberle DR, Berg CD. Large Field Trial for Lung Cancer Screening: Putting the Wrong Cart before the Horse? *Radiology* 2007;243:314-316.
- Boucot 1973 - Boucot KR, Weiss W. Is curable lung cancer detected by semiannual screening? *JAMA* 1973; 224:1361-5.
- Brett 1968 - Brett GZ. The value of lung cancer detection by six-monthly chest radiographs. *Thorax* 1968; 23:414-20
- Brett 1969 - Brett GZ. Earlier diagnosis and survival in lung cancer. *BMJ* 1969;4:260-2
- Burns 2000 - Burns DM. Primary Prevention, Smoking, and

Smoking Cessation: Implications for Future Trends in Lung Cancer Prevention. *Cancer* 2000; 89(11 Suppl): 2506-9

- Chan 1989 - Chan CK, Wells CK, McFarlane MJ, et al. More lung cancer but better survival. Implications of secular trends in "necropsy surprise" rates. *Chest* 1989; 96:291-6
- Chirikos 2002 - Chirikos TN, Hazelton T, Tockman M, et al. Screening for lung cancer with CT: a preliminary cost-effectiveness analysis. *Chest* 2002; 121:1507-1514
- Crestanello 2004 - Crestanello J, Allen M, Jett J, et al. Thoracic surgical operations in patients enrolled in a computed tomographic screening trial. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2004; 128:254-259
- Dales 1979 - Dales LG, Friedman GD, Collen MF. Evaluating periodic multiphasic health checkups: a controlled trial. *J Chronic Dis* 1979; 32:385-404.
- Dammas 2001 - Dammas S, Patz EF Jr, Goodman PC. Identification of small lung nodules at autopsy: implications for lung cancer screening and overdiagnosis bias. *Lung Cancer* 2001; 33:11-6
- Diederich -2002 - Diederich S, Wormanns D, Semik M, Thomas M, Lenzen H, Roos N, Heindel W. Screening for Early Lung Cancer With Low-Dose Spiral CT: Prevalence in 817 Asymptomatic Smokers. *Radiology* 2002; 222:773-81
- Diederich 2003 - Diederich S, Wormanns D, Heindel W. Lung cancer screening with low-dose CT. *Eur J Radiol* 2003;45:2-7
- Ebeling 1987 - Ebeling K, Nischan P. Screening for lung cancer- results from a case-control study. *Int J Cancer* 1987; 40:141-4
- Eddy 1989 - Eddy D. Screening for lung cancer. *Ann Intern Med* 1989; 111:232-237
- Ellis 2001 - Ellis JR, Gleeson FV. Lung Cancer Screening. *Br J Radiol* 2001; 74:478-85
- Feinstein 1987 - Feinstein AR, Esdaile J. Incidence, prevalence, and evidence: scientific problems in epidemiologic statistics for the occurrence of cancer. *Am J Med* 1987; 82:113-124
- Flehinger 1984 - Flehinger BJ, Melamed MR, Zaman MB, Heelan RT, Perchick WB, Martini N. Early lung cancer detection: results of the initial (prevalence) radiologic and cytologic screening in the Memorial Sloan-Kettering study. *Am Rev Respir Dis.* 1984;130:555-60
- Flehinger 1992 - Flehinger BJ, Kimmel M, Melamed MR. The effect of surgical treatment on survival from early lung cancer: implications for screening. *Chest* 1992; 101:1013-1018
- Flehinger 1993 - Flehinger BJ, Kimmel M, Polyak T, Melamed MR. Screening for lung cancer. The Mayo Lung Project revisited. *Cancer.* 1993;72:1573-80
- Flehinger 1994 - Flehinger BJ, Melamed MR. Current Status of Screening for Lung Cancer. *Chest Surg Clin N Am* 1994; 4:1-15.
- Fontana 1975 - Fontana TR, Sanderson DR, Woolner LB, Miller WE, Bernatz PE, Payne WS, et al. The Mayo Lung Project for early detection and localization of bronchogenic carcinoma: a status report. *Chest.* 1975;67:511-22
- Fontana 1984a - Fontana RS. Early detection of lung cancer: the Mayo Lung Project. In: Prorok PC, Miller AB, eds.: *Screening for Cancer, I: General Principles on Evaluation of Screening for Cancer and Screening for Lung, Bladder, and Oral Cancer.* Vol. 78, Geneva, Switzerland: International Union Against Cancer, 1984, pp 107-122
- Fontana 1984b - Fontana RS, Sanderson DR, Taylor WF, Woolner LB, Miller WE, Muhm JR, et al. Early lung cancer detection: results of the initial (prevalence) radiologic and cytologic screening in the Mayo Clinic study. *Am Rev Respir Dis.* 1984;130: 561-5
- Fontana 1985 - Fontana RS. Screening for lung cancer. In: Miller AB, ed.: *Screening for Cancer.* New York, NY: Academic Press, 1985, pp 377-395.
- Fontana 1986a - Fontana RS. Screening for lung cancer: recent experience in the United States. In: Hansen HH, ed.: *Lung Cancer: Basic and Clinical Aspects.* Boston, Ma: Martinus Nijhoff Publishers, 1986, pp 91-111.
- Fontana 1986b - Fontana R, Sanderson DR, Woolner LB, et al. Lung cancer screening: the Mayo Program. *J Occup Med* 1986; 28:746-750
- Fontana 1991 - Fontana RS, Sanderson DR, Woolner LB, Taylor WF, Miller WE, Muhm JR, et al. Screening for lung cancer: a critique of the Mayo Lung Project. *Cancer* 1991;67(4 Suppl):1155-64
- Ford 2003 - Ford LG, Minasian LM, McCaskill-Stevens W, Pisano ED, Sullivan D, Smith RA. Prevention and early detection clinical trials: opportunities for primary care providers and their patients. *CA Cancer J Clin* 2003; 53:82-101.
- Freedman 2002 - Freedman MT. Digital chest radiography. In: Boiselle P, White C, eds. *New techniques in thoracic imaging.* New York, NY: Marcel Dekker, 2002; 315-48
- Friedman 1986 - Friedman GD, Collen MF, Fireman BH. Multiphasic Health Checkup Evaluation: a 16-year follow-up. *J Chronic Dis* 1986; 39:453-63
- Frost 1984 - Frost J, Ball WC Jr, Levin M, Tockman MS, Baker RR, Carter D, et al. Early lung cancer detection: results of the initial (prevalence) radiologic and cytologic screening in the Johns Hopkins Study. *Am Rev Respir Dis* 1984;130:549-54
- Gohagan 2004 - Gohagan J, Marcus P, Fagerstrom R, Pinsky P, Kramer B, Prorok P. Baseline Findings of a Randomized Feasibility Trial of Lung Cancer Screening With Spiral CT Scan vs Chest Radiograph. The Lung Screening Study of the National Cancer Institute. *Chest* 2004;114-121
- GRADE 2004 - GRADE Working Group. Grading quality of evidence and strength of recommendations. *BMJ* 2004; 328:1490-7
- Grann 2003 - Grann V, Neuget A. Lung cancer screening at any price? *JAMA* 2003; 289:357-358
- Grannis 2002 - Grannis F. Lung cancer screening: who will pick up the tab? *Chest* 2002; 121:1388-1390
- Guyatt 2006 - Guyatt G, Gutterman D, Baumann MH, Addrizzo-Harris D, Hylek EM, Phillips B, Raskob G, Lewis SZ, Schönemann H. Grading strength of recommendations and quality of evidence in clinical guidelines: report from an american college of chest physicians task force. *Chest.* 2006;129:174-81
- Hasegawa 2000 - Hasegawa M, Sone S, Takashima S, et al. Growth rate of small lung cancers detected on mass CT screening. *Br J Radiol* 2000; 73:1252-9
- Hayata 1982 - Hayata Y, Funatsu H, Kato H, Saito Y, Sawamura K, Furose K. Results of lung cancer screening programs in Japan. *Recent Results Cancer Res.* 1982;82:163-73
- Heelan 1984 - Heelan RT, Flehinger BJ, Melamed MR, Zaman MB, Perchick WB, Caravelli JF, et al. Non-small-cell lung cancer: results of the New York screening program. *Radiology.* 1984;151:289-93
- Henschke 1999 - Henschke CI, McCauley DI, Yankelevitz DF, Naidich DP, McGuinness G, Miettinen OS, Libby DM, Pasmantier MW, Koizumi J, Altorki NK, Smith JP. Early Lung Cancer Action Project: Overall Design and Findings From Baseline Screening. *Lancet* 1999; 354:99-105
- Henschke 2000a - Henschke CI, Yankelevitz DF. Screening for Lung Cancer. *J Thorac Imaging* 2000; 15:21-7
- Henschke 2000b - Henschke CI. Early lung cancer action

project: findings on baseline and annual repeat screening CT. 36, 31-32. 2000. Helsinki, Finnish Institute of Occupational Health. In: New advances in radiology and screening of asbestos-related diseases. People and Work Research Reports

- Henschke 2001a - Henschke CI, Yankelevitz DF, Libby DM, McCauley D, Pasmantier M, Altorki NK, et al. Early lung cancer action project: annual screening using single slice helical CT. *Ann N Y Acad Sci.* 2001;952:124-34.
- Henschke 2001b - Henschke CI, Naidich D, Yankelevitz DF, et al. Early Lung Cancer Action Project: initial findings on repeat screening. *Cancer* 2001; 92:153-159
- Henschke 2003 - Henschke C, Shaham D, Farooqi A, et al. Computerized tomography screening for lung cancer: new findings and diagnostic work-up. *Semin Thorac Cardiovasc Surg* 2003; 15:397-404
- Henschke 2006 - Henschke CI, Yankelevitz DF, Libby DM, et al. Survival of patients with stage I lung cancer detected on CT screening. *N Engl J Med* 2006; 355:1763-1771
- Humphrey 2004 - Humphrey L, Teutsch S, Johnson M. Lung cancer screening with sputum cytologic examination, chest radiography, and computed tomography: an update for the US Preventive Services Task Force. *Ann Intern Med* 2004; 140:740-753
- IMNRC 2003 - Institute of Medicine National Research Council. Adopting new technology in the face of uncertain science: the case of screening for lung cancer. In: Curry S, Byers T, Hewitt M, eds. Fulfilling the potential of cancer prevention and early detection. Washington, DC: Institute of Medicine National Research Council, 2003; 259-293
- Infante 2009 - Infante, M., Cavuto, S., Lutman, F. R., Brambilla, G., Chiesa, G., Ceresoli, G., Passera, E., Angeli, E., Chiarenza, M., Aranzulla, G., Cariboni, U., Errico, V., Inzirillo, F., Bottoni, E., Voulaz, E., Alloisio, M., Destro, A., Roncalli, M., Santoro, A., Ravasi, G., for the DANTE Study Group. A Randomized Study of Lung Cancer Screening with Spiral Computed Tomography: Three-year Results from the DANTE Trial. *Am J Respir Crit Care Med* 2009;180:445-453
- Jacobs 2008 - Jacobs PC, Mali WP, Grobbee DE, et al. Prevalence of incidental findings in computed tomographic screening of the chest: a systematic review. *J Comput Assist Tomogr* 2008; 32:214-21.
- Jett 2001 - Jett JR. Spiral computed tomography screening for lung cancer is ready for prime time [Editorial]. *Am J Respir Crit Care Med.* 2001;163:812; discussion 814-5.
- Jett 2008 - Jett JR, Midthun DE. Commentary: CT screening for lung cancer--caveat emptor. *Oncologist.* 2008 Apr;13(4):439-44.
- Kaneko 1996 - Kaneko M, Eguchi K, Ohmatsu H, Kakinuma R, Naruke T, Suemasu K, Moriyama N. Peripheral Lung Cancer: Screening and Detection With Low-Dose Spiral CT Versus Radiography. *Radiology* 1996; 201:798-802
- Kaneko 2000 - Kaneko M, Kusumoto M, Kobayashi T, Moriyama N, Naruke T, Ohmatsu H, Kakinuma R, Eguchi K, Nishiyama H, Matsui E. Computed tomography screening for lung carcinoma in Japan. *Cancer* 2000;89 (11 Suppl):2485-8
- Klaveren 2001 - Klaveren RJ van, Habbema JDF, Pederson JH, Koning HJ de, Oudkerk M, Hoogsteden HC. Lung cancer screening by low dose spiral computed tomography. *Eur Respir J* 2001;18:857-66
- Klaveren 2008 - Klaveren RJ van, Oudkerk M, Mali W, et al. Baseline and second round results from the population based Dutch-Belgian randomized lung cancer screening trial (NELSON) [abstract]. *J Clin Oncol* 2008;26:1508.
- Kubik 1986 - Kubik A, Polak J. Lung cancer detection: results of a randomized prospective study in Czechoslovakia. *Cancer* 1986;57:2427-37
- Kubik 1990 - Kubik A, Parkin DM, Khat M, et al. Lack of benefit from semi-annual screening for cancer of the lung: follow-up report of a randomized controlled trial on a population of high-risk males in Czechoslovakia. *Int J Cancer* 1990; 45:26-33
- Kubik 2000 - Kubik AK, Parkin DM, Zatloukal P. Czech Study on Lung Cancer Screening: post-trial follow-up of lung cancer deaths up to year 15 since enrollment. *Cancer* 2000; 89(suppl):2363-2368
- Levin 1982 - Levin ML, Tockman MS, Frost JK, et al. Lung cancer mortality in males screened by chest X-ray and cytologic sputum examination: a preliminary report. *Recent Results Cancer Res* 1982; 82:138-46
- Li 2003 - Li F, Sone S, Abe H, et al. Low-dose computed tomography screening for lung cancer in a general population: characteristics of cancer in non-smokers versus smokers. *Acad Radiol* 2003; 10:1013-20
- Lilienfeld 1966 - Lilienfeld A, Archer PG, Burnett CH, et al. An evaluation of radiologic and cytologic screening for the early detection of lung cancer: a cooperative pilot study of the American Cancer Society and the Veterans Administration. *Cancer Res* 1966; 26: 2083-121
- Lopes Pegna 2009 - Lopes Pegna A, Picozzi G, Mascali M, Maria Carozzi F, Carozzi L, Comin C, Spinelli C, Falaschi F, Grazzini M, Innocenti F, et al. Design, recruitment and baseline results of the ITALUNG trial for lung cancer screening with low-dose CT. *Lung Cancer* 2009;64:34-40.
- MacRedmond 2004 - MacRedmond R, Logan PM, Lee M, et al. Screening for lung cancer using low dose CT scanning. *Thorax* 2004; 59:237-41
- Mahadevia 2003 - Mahadevia PJ, Fleisher LA, Frick KD, et al. Lung cancer screening with helical computed tomography in older adult smokers: a decision and cost-effectiveness analysis. *JAMA* 2003; 289:313-322
- Manser 2002 - Manser RL, Irving LB, Stone C, Byrnes G, Abramson M, Campbell D. Screening for lung cancer [Cochrane review]. *Cochrane Library.* Issue 2. Oxford: Update Software, 2002
- Manser 2003 - Manser RL, Irving LB, Byrnes G, et al. Screening for lung cancer: a systematic review and meta-analysis of controlled trials. *Thorax* 2003; 58:784-9
- Manser 2005 - Manser RL, Irving LB, de Campo MP, et al. Overview of observational studies of low-dose helical computed tomography screening for lung cancer. *Respirology* 2005;10:97-104
- Marcus 1999 - Marcus PM, Prorok PC. Reanalysis of the Mayo Lung Project data: the impact of confounding and effect modification. *J Med Screen.* 1999;6:47-9
- Marcus 2000 - Marcus PM, Bergstralh EJ, Fagerstrom RM, Williams DE, Fontana R, Taylor WF, et al. Lung cancer mortality in the Mayo Lung Project: impact of extended follow-up. *J Natl Cancer Inst* 2000;92:1308-16
- Marcus 2001 - Marcus PM. Lung cancer screening: an update. *J Clin Oncol* 2001;19:S83-6
- Marcus 2002 - Marcus PM, Fagerstrom RM, Prorok PC, et al. Screening for lung cancer with helical CT scanning. *Clinical Pulmonary Medicine* 2002; 9: 323-9.
- Marcus 2003 - Marcus PM. Conflicting evidence in lung cancer screening: randomized controlled trials versus case-control studies. *Lung Cancer* 2003; 41:37-9
- Marcus 2006 - Marcus PM, Bergstralh EJ, Zweig MH, et al. Extended lung cancer incidence follow-up in the Mayo Lung Project and overdiagnosis. *J Natl Cancer Inst* 2006; 98:748-56
- Marshall 2001a - Marshall D, Simpson KN, Earle CC, et

- al. Economic decision analysis model of screening for lung cancer. *Eur J Cancer* 2001; 37:1759–1767
- Marshall 2001b - Marshall D, Simpson KN, Earle CC, et al. Potential costeffectiveness of one-time screening for lung cancer (LC) in a high risk cohort. *Lung Cancer* 2001; 32:227–236
  - Martini 1986 - Martini N. Results of the Memorial Sloan-Kettering study in screening for early lung cancer. *Chest* 1986;89(4 Suppl):S325.
  - Mastrangelo 2008 - Mastrangelo G, Ballarin MN, Bellini E, et al. Feasibility of a screening programme for lung cancer in former asbestos workers. *Occup Med (Lond)* 2008; 58:175-80
  - McMahon 2008 - McMahon PM, Kong CY, Johnson BE, Weinstein MC, Weeks JC, Kuntz KM, Shepard JA, Swensen SJ, Gazelle GS. Estimating long-term effectiveness of lung cancer screening in the Mayo CT screening study. *Radiology* 2008;248:278-87
  - Melamed 1977 - Melamed M, Flehinger B, Miller D, Osborne R, Zaman M, McGinnis C, et al. Preliminary report of the lung cancer detection program in New York. *Cancer*. 1977;39:369-82
  - Melamed 1981 - Melamed MR, Flehinger BJ, Zaman MB, et al.: Detection of true pathologic stage I lung cancer in a screening program and the effect on survival. *Cancer* 1981; 47(5 Suppl):1182-7
  - Melamed 1984 - Melamed MR, Flehinger BJ, Zaman MB, et al. Screening for early lung cancer. Results of the Memorial Sloan-Kettering study in New York. *Chest* 1984; 86:44-53
  - Melamed 2000 - Melamed MR. Lung cancer screening results in the National Cancer Institute New York study. *Cancer* 2000;89(11 Suppl):2356-62
  - Miettinen 2000 - Miettinen OS. Screening for Lung Cancer: Can It Be Cost-Effective? *CMAJ* 2000; 162:1431-6
  - Miettinen 2001 - Miettinen OS, Henschke CI. CT Screening for Lung Cancer: Coping with Nihilistic Recommendations. *Radiology* 2001;221:592-596.
  - Muhm 1983 - JR, Miller WE, Fontana RS, et al. Lung cancer detected during a screening program using four-month chest radiographs. *Radiology* 1983;148:609-615.
  - Mulshine 2008 - Mulshine JL. Commentary: lung cancer screening - progress or peril. *Oncologist* 2008;13:435-8
  - Nash 1968 - Nash FA, Morgan JM, Tomkins JG. South London Lung Cancer Study. *BMJ* 1968; 2:715-21
  - Nawa 2002 - Nawa T, Nakagawa T, Kusano S, Kawasaki Y, Sugawara Y, Nakata H. Lung cancer screening using low-dose spiral CT: results of baseline and 1-year follow-up studies. *Chest*. 2002;122:15-20.
  - Nishii 2001 - Nishii K, Ueoka H, Kiura K, Kodani T, Tabata M, Shibayama T, et al. A case-control study of lung cancer screening in Okayama Prefecture, Japan. *Lung Cancer*. 2001;34:325-32
  - Okamoto 1999 - Okamoto N, Suzuki T, Hasegawa H, Gotoh T, Hagiwara S, Sekimoto M, et al. Evaluation of a clinic-based screening program for lung cancer with a case-control design in Kanagawa, Japan. *Lung Cancer*. 1999;25:77-85
  - Papac 1999 - Papac RJ, Poo-Hwu WJ. Renal cell carcinoma: a paradigm of lanthanic disease. *Am J Clin Oncol* 1999; 22:223–231
  - Parkin 2000 - Parkin DM, Moss SM. Lung cancer screening: improved survival and no reduction in deaths; what is the role of “overdiagnosis”? *Cancer* 2000; 89:2369–2376
  - Pastorino 2003 - Pastorino U, Bellomi M, Landoni C, et al. Early lung-cancer detection with spiral CT and positron emission tomography in heavy smokers: 2-year results. *Lancet* 2003;362:593-597
  - Patz 2000 - Patz EF Jr, Goodman PC, Bepler G. Screening for lung cancer. *N Engl J Med* 2000; 343:1627–1633
  - Patz 2001 - Patz EF, Jr., Black WC, Goodman PC. CT Screening for Lung Cancer: Not Ready for Routine Practice. *Radiology* 2001; 221: 587-91
  - Patz 2004 - Patz EF Jr, Swensen SJ, Herndon JE II. Estimate of lung cancer mortality from low-dose spiral computed tomography screening trials: implications for current mass screening recommendations. *J Clin Oncol* 2004; 22:2202–2206
  - Petty 2000 - Petty TL. The early identification of lung cancer by sputum cytology. *Cancer* 2000;89(11 suppl):2461-2464.
  - Prorok 1984 - Prorok PC, Chamberlain J, Day NE, et al. UICC workshop on the evaluation of screening programmes for cancer. *Int J Cancer* 1984; 34:1–4
  - Prorok 2000 - Prorok PC, Andriole GL, Bresalier RS, Buys SS, Chia D, Crawford ED, et al. Design of the Prostate, Lung, Colorectal and Ovarian (PLCO) Cancer Screening Trial. *Control Clin Trials*. 2000;21:273S-309S
  - Read 2004 - Read W, Tierney R, Page N, et al. Differential impact of comorbidity. *J Clin Oncol* 2004;22:3099–3103
  - Reich 2006 – Reich JM. Assessing the efficacy of lung cancer screening. *Radiology* 2006;238:398-401.
  - Reich 2008 – Reich JM. A critical appraisal of overdiagnosis: estimates of its magnitude and implications for lung cancer screening. *Thorax* 2008;63:377-383
  - Ries 1998 - Ries LAG, Kasary CL, Hankey BF, et al. SEER cancer statistics review, 1973–1995. Bethesda, MD: National Cancer Institute, 1998
  - Sagawa 2001 - Sagawa M, Tsubono Y, Saito Y, Sato M, Tsuji I, Takahashi S, et al. A case-control study for evaluating the efficacy of mass screening program for lung cancer in Miyagi Prefecture, Japan. *Cancer*. 2001;92:588-94
  - Sagawa 2003 - Sagawa M, Nakayama T, Tsukada H, et al. The efficacy of lung cancer screening conducted in 1990s: four case-control studies in Japan. *Lung Cancer* 2003; 41:29-36
  - Sanderson 1982 - Sanderson D, Fontana R. Results of Mayo lung project: an interim report. *Recent Results Cancer Res*. 1982;82:179-86
  - Silvestri 2009 - Silvestri GA, Alberg AJ, Ravenel J. The changing epidemiology of lung cancer with a focus on screening. *BMJ* 2009; 339:451-454
  - Sobue 1992 - Sobue T, Suzuki T, Naruke T. A case-control study for evaluating lung-cancer screening in Japan. Japanese Lung-Cancer-Screening Research Group. *Int J Cancer* 1992; 50:230-7
  - Sobue 2000 - Sobue T. A case-control study for evaluating lung cancer screening in Japan. *Cancer*. 2000;89:2392-6
  - Sobue 2002 - Sobue T, Moriyama N, Kaneko M, et al. Screening for lung cancer with low-dose helical computed tomography: Anti-Lung Cancer Association Project. *J Clin Oncol* 2002; 20:911–920
  - Sone 1998 - Sone S, Takashima S, Li F, Yang Z, Honda T, Maruyama Y, et al. Mass screening for lung cancer with mobile spiral computed tomography scanner. *Lancet* 1998;351:1242-5 .
  - Sone 2001 - Sone S, Li F, Yang ZG, et al. Results of three-year mass screening programme for lung cancer using mobile low-dose spiral computed tomography scanner. *Br J Cancer* 2001; 84:25-32
  - Stitik 1978 - Stitik FP, Tockman MS. Radiographic screening in the early detection of lung cancer. *Radiol Clin North Am* 1978; 16:347-66
  - Stitik 1985 - Stitik FP, Tockman MS, Khouri NF. *Chest*

- radiology. In: Miller AB, ed.: Screening for Cancer. New York, NY: Academic Press, 1985, pp 163-191
- Strauss 1999 - Strauss GM, Dominioni L. Lung cancer screening and the surgical oncologist: the controversy. *Surg Oncol Clin N Am* 1999;8:371-387
  - Swensen 2002a - Swensen S, Jett JR, Sloan J, et al. Screening for lung cancer with low-dose spiral computed tomography. *Am J Respir Crit Care Med* 2002; 165:508-13
  - Swensen 2002b - Swensen SJ. CT screening for lung cancer. *Am J Roentgenol* 2002; 179:833-6
  - Swensen 2003a - Swensen SJ, Jett JR, Hartman TE, et al. Lung cancer screening with CT: Mayo Clinic experience. *Radiology* 2003; 226:756-761
  - Swensen 2003b - Swensen S. Screening for cancer with computed tomography: advising patients is difficult given the lack of evidence. *BMJ* 2003; 326:894-895
  - Swensen 2005 - Swensen SJ, Jett JR, Hartman TE, et al. CT screening for lung cancer: five-year prospective experience. *Radiology* 2005; 235:259-265
  - Taylor 1972 - Taylor WF, Fontana RS. Biometric design of the Mayo Lung Project for early detection and localization of bronchogenic carcinoma. *Cancer*. 1972;30:1344-7
  - Taylor 1981 - Taylor WF, Fontana RS, Uhlenhopp MA, Davis CS. Some results of screening for early lung cancer. *Cancer*. 1981;47:1114-20
  - Tockman 1985 - Tockman MS, Levin ML, Frost JK, et al. Screening and detection of lung cancer. In: Aisner J, ed.: *Lung Cancer*. New York, NY: Churchill Livingstone, 1985, pp 25-40.
  - Tockman 1986a - Tockman MS. Lung cancer screening: the Johns Hopkins study. *Chest* 1986; 89(suppl):324
  - Tockman 1986b - Tockman MS. Survival and mortality from lung cancer in a screened population: the John Hopkins study. *Chest* 1986; 89:325S-326S
  - Tsukada 2001 - Tsukada H, Kurita Y, Yokoyama A, Wakai S, Nakayama T, Sagawa M, et al. An evaluation of screening for lung cancer in Niigata Prefecture, Japan: a population-based case-control study. *Br J Cancer*. 2001;85:1326-31
  - Vignatelli L, Nonino F, Marata AM, Magrini N. Le linee guida sul management dei pazienti con ipertensione arteriosa. Confronto analitico delle principali raccomandazioni. (2008) Sistema Nazionale Linee Guida. Istituto Superiore di Sanità. <http://www.snlg-iss.it/cms/files/documento%20confronto%20analitico%20ipertensione.pdf> (accesso del 9/11/2009)
  - Visser 2003 - Visser E de. Rokers en ex-rokers getest op longkanker. *De Volkskrant* 29-8-2003.
  - Weiss 1971 - Weiss W, Boucot KR, Cooper DA. The Philadelphia pulmonary neoplasm research project. Survival factors in bronchogenic carcinoma. *JAMA*. 1971;216:2119-23
  - Weiss 1974 - Weiss W, Boucot KR. The Philadelphia Pulmonary Neoplasm Research Project. Early roentgenographic appearance of bronchogenic carcinoma. *Arch Intern Med*. 1974;134:306-11
  - Welch 2004 - Welch H. Should I be tested for cancer? Maybe not and here's why. Berkeley, CA: University of California Press, 2004.
  - Wilde 1989 - Wilde J. A 10 year follow-up of semi-annual screening for early detection of lung cancer in the Erfurt County, GDR. *Eur Respir J* 1989; 2:656-62
  - Wisnivesky 2003 - Wisnivesky JP, Mushlin AI, Sicherman N, et al. The cost-effectiveness of low-dose CT screening for lung cancer: preliminary results of baseline screening. *Chest* 2003; 124:614-621
  - Woloshin 2002 - Woloshin S, Schwartz LM, Welch HG. Tobacco Money: Up in Smoke? *Lancet* 2002; 359:2108-11
  - Woolner 1981 - Woolner LB, Fontana RS, Sanderson DR, Miller WE, Muhm JR, Taylor WF, et al. Mayo Lung Project: evaluation of lung cancer screening through December 1979. *Mayo Clin Proc*. 1981;56:544-55
  - Yankelevitz 2003 - Yankelevitz DF, Kostis WJ, Henschke CI, et al. Overdiagnosis in chest radiographic screening for lung carcinoma: frequency. *Cancer* 2003; 97:1271-75
  - Zoetelief 1998 - Zoetelief J, Geleijns J. Patient Doses in Spiral CT. *Br J Radiol* 1998; 71:584-6