

## Introduzione



### Punti chiave

- **Il cancro del polmone è il principale cancro assassino in Europa, dato che ogni anno provoca nel continente circa il 20% dei decessi per cancro e la perdita di circa 3.2 milioni di anni di attesa di vita corretta per la disabilità.**
- **Oltre un quarto dei casi di cancro del polmone si verifica al di sotto dei 60 anni di età.**
- **Nonostante i recenti progressi nel campo della chirurgia, chemioterapia e radioterapia, sette pazienti su otto muoiono entro i cinque anni dalla diagnosi. Tuttavia, i progressi che sono stati recentemente compiuti nella comprensione delle caratteristiche biologiche di questo tumore, consentono di prospettare nuove terapie mirate.**
- **Il fumo è di gran lunga la causa più importante di cancro del polmone, essendo responsabile del 90% dei casi negli uomini e dell'80% nelle donne. La riduzione del fumo, e quindi la riduzione dell'incidenza del cancro del polmone, richiedono decise azioni governative.**

All'inizio del 'novecento il cancro del polmone era una malattia rara, ma sia l'esposizione a nuovi agenti patogeni che l'aumento della durata della vita hanno contribuito a renderlo una pandemia dei secoli XX e XXI. È il cancro peggiore in Europa, in termini di mortalità: da solo provoca circa il 20% dei decessi del totale per forme neoplastiche. Analogamente nel mondo, ove ha provocato 1.38 milioni di decessi nel 2008 (376.000 nella sola Europa). Anche se è stata identificata una lunga lista di fattori di rischio ben definiti e si è provveduto a modificare lo stile di vita per quel che riguarda il fumo di tabacco, soprattutto negli uomini dell'Europa Occidentale, il cancro del polmone continua a essere un problema sanitario enorme. I codici pertinenti del Sistema Internazionale di Classificazione delle Malattie (ICD), usato per codificare e classificare i dati sulla mortalità che si ricavano dai certificati di decesso, sono ICD-10 C33 (neoplasie della trachea) e ICD-10 C34 (neoplasie dei bronchi e del polmone).

Sfortunatamente il cancro del polmone si rende palese tardi nel corso della sua storia naturale, di conseguenza la terapia risolutiva è impossibile in circa il 90% dei casi. In Europa la sopravvivenza media a 5 anni per gli individui che ne siano affetti è solo del 11.2% negli uomini e del 13.9% nelle donne, rispettivamente. La ricerca è stata indirizzata a identificare i pazienti che siano in una fase precoce della malattia, nella speranza di migliorare la loro sopravvivenza, e di sviluppare terapie individualizzate per i pazienti con una forma di malattia avanzata. Oggetto dell'attività di ricerca attuale è anche il prolungare la sopravvivenza e migliorare la qualità della vita nei pazienti affetti da cancro del polmone inoperabile.

“

*Ormai è ben noto che pazienti con differenti sottotipi di cancro rispondono in modo differente al trattamento; di conseguenza è possibile decidere la terapia sulla base del sottotipo del tumore*”

## Epidemiologia

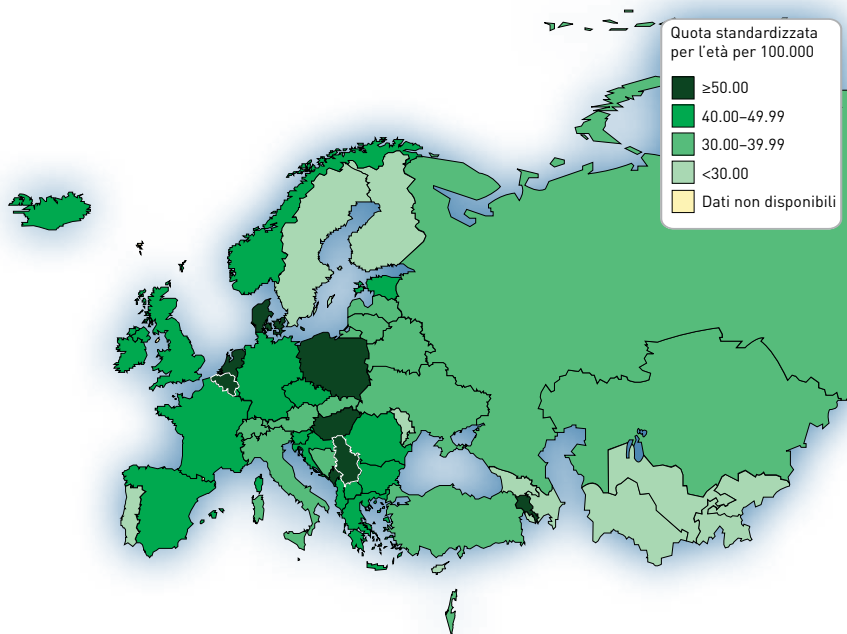


### Incidenza

L'Organizzazione Mondiale della Sanità (WHO) e l'Organizzazione per la Cooperazione Economica e lo Sviluppo (OECD) forniscono dati complessivi sull'epidemiologia del cancro del polmone in Europa e nel mondo. Nel 2008 è stato stimato che si siano verificati globalmente 1.6 milioni di nuovi casi, cifra che rappresenta il 12.7% di tutte le nuove neoplasie. Gli uomini ne sono i più affetti (1.1 milioni di casi, verso 0.5 milioni di casi nelle donne), con quote maggiori nell'Europa Centrorientale e Meridionale, America Settentrionale e Asia Orientale. In alcune nazioni occidentali, dove la diffusione del tabacco ha raggiunto il suo picco entro la metà del XX secolo (per es. nel Regno Unito, Finlandia e USA), si è verificata la lenta diminuzione della malattia negli uomini e il mantenimento di valori costanti nelle donne.

Il cancro del polmone è la seconda neoplasia in ordine di frequenza dopo il cancro della prostata negli uomini delle nazioni OECD. La figura 1 mostra l'incidenza del cancro del polmone in Europa insieme negli uomini e nelle donne; la figura 2 mostra la netta differenza di incidenza tra i sessi. Le quote più elevate di cancro del polmone negli uomini nei Paesi dell'Unione Europea (EU) si rilevano in Ungheria (109.5 per 100.000), Polonia (104.5 per 100.000) ed Estonia (91.5 per 100.000). Nelle donne, le nazioni con le quote più elevate sono Danimarca (49.5 casi per 100.000), Ungheria (39.8 per 100.000) e Regno Unito (38.7 per 100.000). Nelle nazioni che non appartengono alla EU l'incidenza maggiore viene riscontrata in Armenia (111.1 casi per 100.000), negli uomini e in Islanda (48.0 casi per 100.000) nelle donne (figura 2).

Anche se l'incidenza del cancro è generalmente inferiore nelle donne che negli uomini nel mondo, il cancro del polmone è attualmente al quarto posto fra le forme di cancro più comuni nelle donne (513.000 casi nel 2008, 8.5% del totale) e al secondo posto tra le cause di morte più frequenti per tumore (427.000 decessi, 12.8% del totale per cancro). È stato stimato che nel Regno Unito, nel 2008, il rischio di sviluppare il cancro del polmone durante la vita è stato uno su 14 per gli uomini e uno su 19 per le donne. L'incidenza del cancro del polmone è inoltre variabile all'interno dei differenti Paesi: per ciò che riguarda il Regno Unito, è maggiore in Scozia e Inghilterra del nord, coerentemente con un'abitudine al fumo più elevata in queste aree. In Europa, i 388.753 casi di cancro del polmone del 2008 sono rientrati nelle seguenti caratteristiche: circa il 6% si è verificato in un'età sotto i 50 anni di età, il 20% nella fascia tra i 50 – 59 anni, il 29% nella fascia tra i 60 – 69 anni e il 44% oltre i 70 anni.



**Figura 1** – Incidenza del cancro del polmone. Dati da: Ferlay et al., GLOBOCAN 2008 v2.0, 2010.

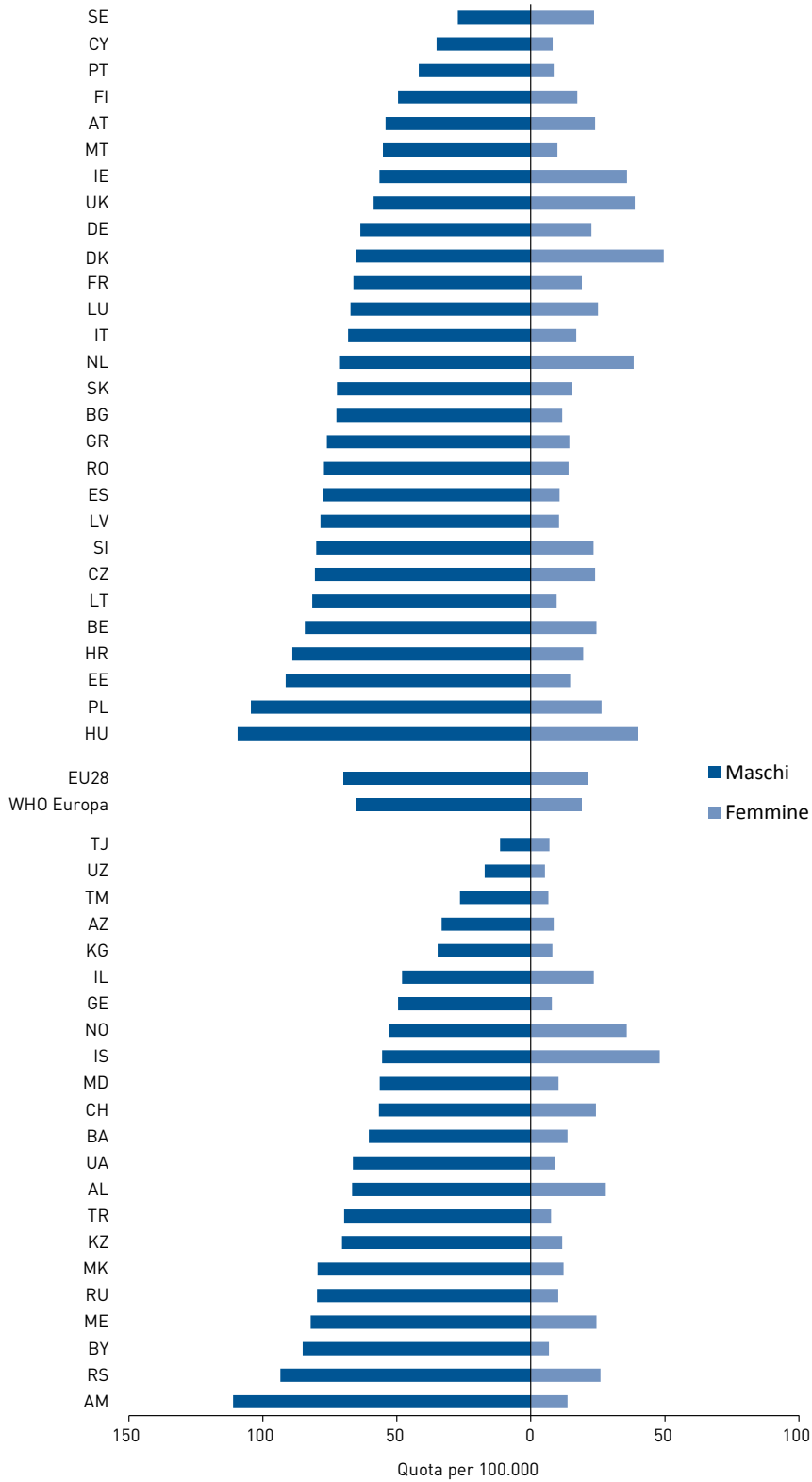
### *Mortalità annuale*

La figura 3 mostra la mortalità dovuta al cancro del polmone in Europa. L'Ungheria ha mostrato la mortalità più elevata di tutte le nazioni europee, con una media di 65.9 decessi per 100.000 abitanti, seguita dalla Danimarca, con 52.3 per 100.000 e dalla Serbia, con 51.3 per 100.000. La quota inferiore di decessi nella EU è stata riscontrata in Portogallo e Cipro (23.8 per 100.000). Percentuali minori sono state segnalate da Tagikistan (6.5 per 100.000) e Uzbekistan (8.9 per 100.000); comunque non è chiaro se l'attività di codifica venga effettuata in modo efficiente in questi Paesi.

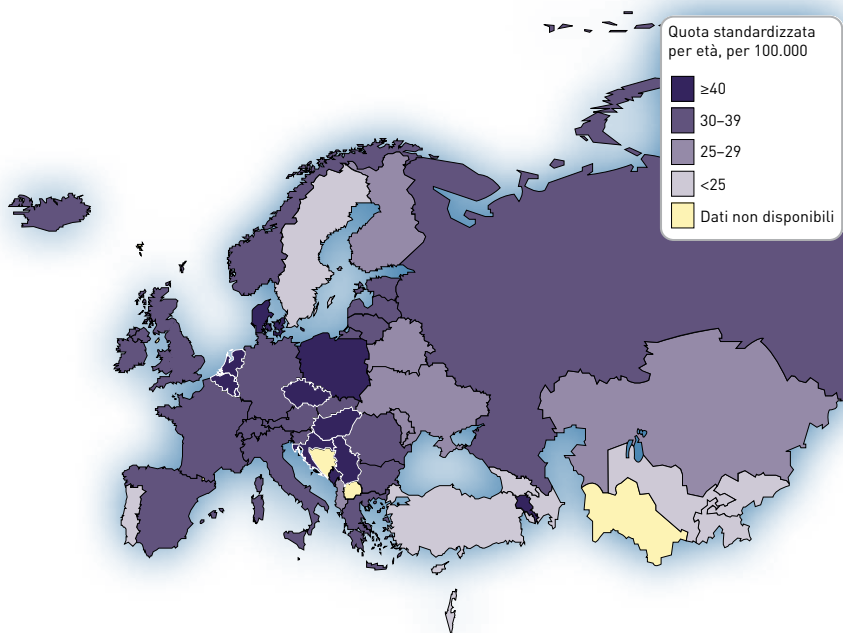
### *Morbosità da cancro del polmone*

La maggior parte dei pazienti affetti da cancro del polmone si rivolge al servizio sanitario avendo già sintomi o segni della malattia. Tuttavia queste caratteristiche cliniche sono non specifiche all'inizio e, sia dai pazienti che dagli operatori sanitari, vengono spesso attribuite a cause benigne. Il risultato è che spesso i pazienti si rivolgono al medico in ritardo e, in ritardo, il medico inizia l'iter diagnostico.

I sintomi e segni più comuni sono tosse, perdita di peso e dispnea, seguiti da dolore toracico, emottisi, algie ossee, dita a bacchetta di tamburo e raucedine. Sintomi meno comuni sono astenia, ostruzione della vena cava superiore, disfagia, broncospasmo e stridor. Un indice comunemente usato per valutare l'impatto della malattia è la perdita dell'attesa di vita corretta per la disabilità (DALYs). Questo è un termine elaborato dalla WHO e dalla Banca



**Figura 2** – Incidenza del cancro del polmone, standardizzata per età, nei due sessi, 2008. Dati da: Ferlay et al., GLOBOCAN 2008 v2.0, 2010.



**Figura 3** – Mortalità per cancro del polmone. Dati da: World Health Organization World e Europe Detailed Mortality, Databases, aggiornamento Novembre 2011.

Mondiale per misurare la somma degli anni di vita potenziale perduti a causa di una morte prematura e gli anni di vita produttiva perduti a causa della disabilità. A causa della sua prevalenza e della mortalità elevata, il cancro del polmone causa la perdita maggiore di DALYs fra tutti i tipi di tumore; in Europa il cancro del polmone è responsabile ogni anno di circa 3.2 milioni di DALYs perduti.

## Cause



La tabella 1 riassume i fattori di rischio per il cancro del polmone. Il fumo è di gran lunga la causa principale, essendo responsabile del 90% dei casi negli uomini e del 80% nelle donne. Il fumo di tabacco contiene oltre 7000 sostanze chimiche, almeno 70 delle quali sono cancerogeni riconosciuti negli esseri umani o negli animali (vedi i capitoli 8 e 9). La probabilità di vedersi diagnosticare il cancro del polmone/di morire a causa sua è 15 – 30 volte superiore nei fumatori rispetto a coloro che non fumano; il rischio inoltre aumenta con la quantità e la durata del fumo. La broncopneumopatia cronica ostruttiva (BPCO) è un altro fattore di rischio e i pazienti con limitazione di flusso delle vie aeree hanno una maggiore probabilità di sviluppare il cancro del polmone, rispetto a quelli senza, indipendentemente dall'abitudine al fumo. L'esposizione all'amianto è un altro fattore di rischio importante; il cancro del polmone si sviluppa nel 20 – 25% dei lavoratori con forte esposizione alla sostanza (vedi i capitoli 7 e 24). L'amianto viene impiegato soprattutto come materiale isolante, per le tubature

## Fattori di rischio del cancro del polmone

Fumo	BPCO	Asbesto
Radon	Cromo	Arsenico
Berillio	Fumi della combustione diesel	Fibrosi polmonare
Cancro di capo/collo/esofago	Suscettibilità genetica	Linfoma o cancro della mammella trattati con radioterapia del torace
Anamnesi familiare di cancro del polmone	Inquinamento aereo	Fumi del carbone, emissioni da combustibili negli ambienti interni

**Tabella 1** – Fattori di rischio per il cancro del polmone. BPCO: broncopneumopatia cronica ostruttiva.

e nelle pastiglie dei freni. Ulteriori fattori di rischio sono l'esposizione al radon, al cromo, all'arsenico e al berillio; recentemente sono stati aggiunti alla lista anche i gas prodotti della combustione dei motori diesel. Altri fattori predisponenti al cancro del polmone sono anche la fibrosi polmonare e un'anamnesi positiva per cancro del capo, del collo e dell'esofago. Anche la suscettibilità genetica può apportare il suo contributo, soprattutto in coloro che sviluppano la neoplasia polmonare in un'età più giovanile e nei non fumatori. Inoltre è stato attribuito un ruolo di fattore di rischio più elevato all'anamnesi familiare positiva per cancro del polmone. Infine il rischio sembra aumentato anche nei fumatori, che siano stati trattati in precedenza con radioterapia del torace a causa di linfoma o cancro della mammella,

## Prevenzione



È largamente dato per scontato che il fumo sia la causa principale alla base del cancro del polmone e che smettere di fumare rimanga il modo migliore di ridurre l'incidenza. Anche se il tentativo di ridurre l'abitudine al fumo ha avuto un discreto successo in Occidente, vi è un ritardo di circa 20 anni tra la riduzione del fumo e la riduzione dell'incidenza del cancro del polmone. Nonostante la recente riduzione della percentuale dei fumatori (soprattutto uomini), che si è verificata in alcuni Paesi, lo sforzo educativo riguardo gli effetti nocivi del fumo e l'applicazione di programmi che ne inducano la cessazione continuano a essere richiesti con urgenza e gli sforzi in tal senso devono essere intensificati. È stato appurato come anche l'esposizione ambientale a fumo di tabacco sia associata all'aumento del rischio di cancro del polmone (vedi il capitolo 9). Di conseguenza si rende necessario che ovunque si applichino e si implementino politiche uniformi riguardo al divieto di fumo nei luoghi pubblici. L'amianto è un carcinogeno riconosciuto e la sua combinazione con il fumo di sigaretta aumenta il rischio di cancro del polmone di oltre 40 volte. Nonostante questo dato, l'amianto non è stato ancora bandito a livello mondiale, cosa che invece è richiesta con urgenza (vedi il capitolo 7).

## Gestione



Le scelte terapeutiche sono determinate dalle caratteristiche istologiche delle cellule neoplastiche, dallo stadio del cancro al momento della diagnosi, dal performance status del paziente e dalla sua volontà. Il disagio socioeconomico, la depressione, le comorbidità e la diagnosi tardiva sono tutti elementi che rendono difficoltosa la cura del cancro del polmone. Il trattamento comprende la chirurgia, la chemioterapia e la radioterapia.

“  
*Il cancro del polmone di solito diviene palese tardi nel corso della sua storia naturale, così che non è possibile instaurare un trattamento che sia curativo fin nel 90% dei casi*  
”

Negli ultimi 10 anni le tecniche chirurgiche sono andate verso la minima invasività. Questa tendenza offre risultati almeno paragonabili, e qualche volta migliori, in termini di risultato per il paziente, rispetto alle procedure classiche, più invasive. La chirurgia toracica video assistita (VATS) è una forma di chirurgia del polmone “a cielo chiuso”; il suo utilizzo nei pazienti affetti da neoplasia del polmone è stato inizialmente accolto con molto scetticismo. Tuttavia le resezioni e le lobectomie a guida VATS sono ormai procedure ben stabilite nella gestione dei pazienti con malattia tumorale in fase precoce.

La VATS ha un ruolo importante nei pazienti con significative comorbidità e funzionalità respiratoria ai limiti della norma, dato che la ripresa è generalmente più rapida rispetto alla toracotomia. Di conseguenza è possibile operare un numero maggiore di malati affetti da cancro del polmone. Inoltre per migliorare la prognosi possono essere utili la chemioterapia e/o la radioterapia adiuvanti (postoperatoria) o neo-adiuvanti (preoperatoria): questo tipo di approccio è definito terapia multimodale.

Sono avvenuti significativi miglioramenti nel campo della chemioterapia. È un dato assodato che pazienti affetti da sottotipi differenti di cancro del polmone rispondono in modo diverso alle terapie ed è possibile determinare il trattamento sulla base del sottotipo di tumore. Per esempio i pazienti con adenocarcinoma del polmone in fase avanzata si giovano della terapia con pemetrexed più platino, mentre quelli con carcinoma a cellule squamose vengono curati con gemcitabina più platino.

Grazie a recenti acquisizioni riguardo alla biologia del cancro del polmone sono stati messi a punto nuovi tipi di terapia mirata, come gli inibitori della tirosina chinasi (erlotinib o gefitinib), di particolare efficacia nei pazienti con forme tumorali avanzate, che manifestano una mutazione del recettore del fattore di crescita epidermico. Gli inibitori orali della tirosina sono stati recentemente autorizzati come trattamento di prima linea nelle forme di cancro del polmone avanzato. In pazienti geneticamente selezionati con cancro del polmone avanzato questi agenti orali sono risultati superiori alla chemioterapia convenzionale.

Nel 2012 la European Medicines Agency ha approvato l'impiego del farmaco crizotinib per via orale nei pazienti con cancro del polmone avanzato; questo farmaco può essere anteposto alla chemioterapia standard, quando si è evidenziato che il tumore del polmone manifesta un gene di fusione EML4-ALK.

Anche le tecniche di radioterapia per il cancro del polmone sono in continua evoluzione. La radioterapia moderna impiega tecniche che risparmiano i tessuti circostanti il tumore, cui vengono applicate dosi più elevate di radiazioni. Lo sviluppo della radioterapia stereotassica ha permesso di curare in questo modo pazienti con funzionalità respiratoria compromessa, che in precedenza non avrebbero potuto ricevere il trattamento radioterapico. Le tecniche

di broncoscopia interventistica sono utili nel trattamento palliativo di pazienti affetti da cancro che ostruisce le vie aeree principali.

## Prognosi



Le quote di sopravvivenza misurano la parte di popolazione con cancro del polmone che resta in vita dopo un certo periodo di tempo. Esse dipendono dal sottotipo del tumore e dallo stadio in cui viene diagnosticata la malattia. Negli USA la sopravvivenza a un anno per cancro del polmone è aumentata dal 35% nel periodo 1975 – 1979 al 43% nel periodo 2003 – 2006, grazie ai progressi nel campo delle tecniche chirurgiche e della chemioterapia. Comunque la prognosi dipende anche dal tipo istologico: per esempio il carcinoma del polmone a piccole cellule ha di solito una prognosi peggiore di quello non a piccole cellule.

Il sistema TNM (Tumore, Linfonodi, Metastasi), aggiornato per il carcinoma del polmone non a piccole cellule nel 2010, viene impiegato dagli operatori sanitari come metodo comune di stadiazione. Nei singoli pazienti il sistema TNM viene utilizzato per stabilire il trattamento e la prognosi. È inoltre usato dal punto di vista più generale della popolazione per fare opera di informazione e verifica su linee guida, ricerca e pianificazione. I dati di T, N e M nei singoli individui si basano, rispettivamente, su dimensioni e situazione del tumore primitivo (T1 – T4), estensione dell'interessamento linfonodale (N0 – N4) e riconoscimento della presenza di metastasi (M0 o M1). Questi indici vengono combinati per assegnare uno stadio al cancro (I – IV), ove gli stadi più elevati si associano a una sopravvivenza più breve (tabella 2).

La sopravvivenza a 5 anni, considerata globalmente in tutti i pazienti con cancro del polmone, rimane scarsa, solo il 12.6%. La figura 4 mostra dati del 2008 relativi alla sopravvivenza a 5 anni, corretta per l'età, di pazienti nei quali era stata fatta diagnosi nel periodo 2000 – 2002

### **Trattamento del cancro del polmone, bisogni attuali**

- Se possibile, i pazienti affetti da cancro del polmone dovrebbero essere studiati e trattati ambulatorialmente, così da ridurre l'onere finanziario della malattia e il suo impatto psicologico su pazienti e famiglie.
- La stadiazione del tumore del polmone è critica per determinare la prognosi e le scelte terapeutiche. Dovrebbe aumentare la disponibilità delle nuove tecniche di stadiazione (tomografia a emissione di positroni, PET, ecografia endobronchiale (EBUS), ed ecografia endoscopica (EUS) nei centri deputati alla cura dei tumori, così da offrire ai pazienti ambulatoriali diagnosi e stadiazione della malattia rapide e accurate. In questo modo si potranno ridurre i ricoveri ospedalieri e diminuirà il tempo che intercorre tra la presentazione del caso e la decisione terapeutica.
- Terapia mirata: i progressi nel campo della chemioterapia appropriata per il tipo di tumore devono accompagnarsi alla disponibilità dei servizi diagnostici per tipizzare fenotipo e genotipo del tumore.
- Nei centri di trattamento europei dovrebbe aumentare la disponibilità delle tecniche di radioterapia in grado di proteggere le aree polmonari sane. Tecniche come la terapia radiante a intensità modulata (IMRT), la terapia radiante "gamma knife" e "guidata dall'immagine" sono tutte modalità caratterizzate da alta precisione che permettono di tracciare i movimenti respiratori durante il trattamento, così da poter risparmiare il tessuto polmonare sano e ridurre il rischio di tossicità polmonare indotta da radiazioni.



“  
L'introduzione  
della tomografia  
computerizzata  
spirale a  
basse dosi ha  
rivoluzionato  
il panorama  
dell'indagine di  
massa sul cancro  
del polmone”

Stadio	T	N	M	Sopravvivenza % a 5 anni
<b>Ia</b>	T1a	N0	M0	50
	T1b	N0	M0	
<b>Ib</b>	T2a	N0	M0	43
<b>Ila</b>	T1a	N1	M0	36
	T1b	N1	M0	
	T2a	N1	M0	
	T2b	N0	M0	
<b>Ilb</b>	T2b	N1	M0	25
	T3	N0	M0	
<b>IIla</b>	T1	N2	M0	19
	T2	N2	M0	
	T3	N2	M0	
	T3	N1	M0	
	T4	N0	M0	
<b>IIlb</b>	T4	N1	M0	7
	T4	N2	M0	
	T1	N3	M0	
	T2	N3	M0	
	T3	N3	M0	
<b>IV</b>	T4	N3	M0	2
	T Any	N Any	M1a or 1b	

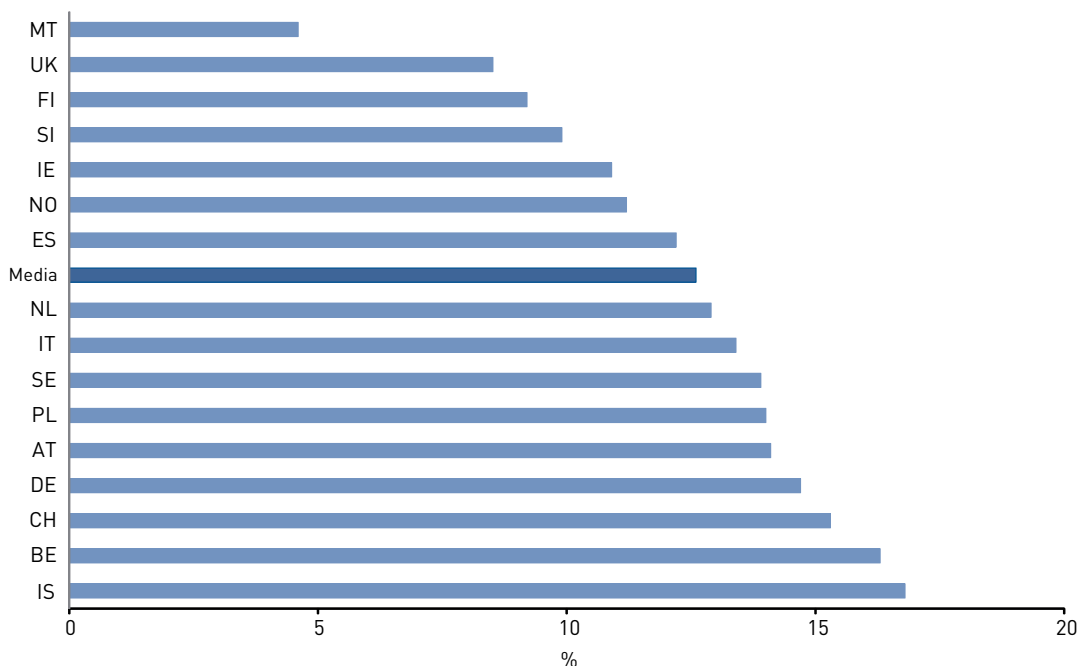
**Tabella 2** – La nuova classificazione TNM (Tumore, Linfonodi, Metastasi) del carcinoma non a piccole cellule, con la sopravvivenza a 5 anni relativa allo stadio. Ta e Tb si riferiscono, rispettivamente, a tumori primari di dimensioni maggiori e minori, mentre M1a e M1b a metastasi intratoraciche e distanti. Modificato da: International Union against Cancer, 2010, per i dettagli vedi anche in Detterbeck et al., 2009.

in varie nazioni europee. Il raffronto dettagliato tra le nazioni suggerisce che alcune differenze (per esempio la bassa proporzione di sopravvivenza nel Regno Unito) possano essere spiegate in parte dal fatto che la presentazione del paziente avvenga a uno stadio della malattia più avanzato, a causa della scarsa consapevolezza della popolazione e del conseguente accesso tardivo al sistema sanitario; tuttavia non si può escludere che vi siano differenze nell'attività diagnostica e terapeutica.

## Sviluppi futuri



Si deve ottenere un'ulteriore diminuzione della prevalenza del fumo in tutti i gruppi di persone mediante campagne governative, così da ridurre l'incidenza del cancro del polmone a lungo termine. Tuttavia questo richiede che i programmi di cessazione del fumo




**Figura 4** – Sopravvivenza a 5 anni, corretta per l'età, in nazioni europee selezionate, in pazienti nei quali è stato diagnosticato il cancro del polmone nel periodo 2000-2002, paragonata alla popolazione generale. Nel caso del Regno Unito la stima della sopravvivenza è stata effettuata da dati separati provenienti da Inghilterra, Scozia, Galles e Irlanda del Nord; la media è stata calcolata indipendentemente. Dati da: EUROCARE-4 study ([www.eurocare.it](http://www.eurocare.it)).

vengano intensificati e maggiormente finanziati.

- La determinazione del profilo genetico può diventare disponibile di routine ed essere inclusa negli studi clinici, così da poter personalizzare la terapia utilizzando agenti che siano mirati al profilo genetico del tumore.
- La raccolta uniforme e universale dei dati di pazienti con cancro del polmone deve diventare una priorità in Europa.
- La tomografia computerizzata a emissione di positroni (PET-CT), l'ecografia endobronchiale (EBUS) e l'ecografia endoscopica (EUS) giocheranno un ruolo importante nella diagnostica e nella stadiazione del cancro del polmone.
- Le tecniche di radioterapia conservativa del polmone diventeranno maggiormente disponibili globalmente.
- L'efficacia dei metodi di indagine di massa sul cancro del polmone, eseguiti con l'impiego della tomografia computerizzata a basse dosi, verrà chiarita sia nei termini clinici che in quelli dei costi, come anche riguardo alla selezione dei pazienti.
- Ci si focalizzerà sia sulla qualità della vita dei pazienti con cancro del polmone avanzato che sulla loro sopravvivenza.
- Migliorerà per i pazienti la possibilità di accedere alle cure palliative

## Necessità della ricerca

Nei pazienti con cancro del polmone avanzato non a piccole cellule sono in fase di valutazione, mediante studi clinici di fase precoce, farmaci contro bersagli molecolari recentemente individuati (come Ros1). È prioritario che questi agenti vengano poi provati



in studi di fase tardiva, così che gli effetti benefici che vengano evidenziati possano essere tradotti il più presto possibile in esiti migliori per i pazienti.

È molto promettente anche la ridefinizione delle tecniche di radioterapia, mentre è in atto tutta un'attività di studio nel campo dei marcatori biologici da impiegare per la diagnosi precoce del cancro del polmone. Nuovi strumenti utili per la stadiazione (per esempio nuovi ligandi utili per la PET e la risonanza magnetica nucleare, MRI) possono migliorarne l'accuratezza, consentendo di decidere le terapie più appropriate per i pazienti.

Lo screening del cancro del polmone costituisce un altro promettente campo di ricerca sul cancro del polmone. La maggioranza dei pazienti si presenta tardi all'attenzione degli operatori sanitari, relativamente alla storia naturale della malattia; di conseguenza, l'idea di sottoporre a controlli individuali asintomatici con fattori di rischio elevati, per individuare la malattia nella fase precoce (quando è ancora curabile) è allettante. L'introduzione nell'uso della CT spirale a basse dosi ha rivoluzionato il panorama dell'indagine di massa sul cancro del polmone e l'ha resa possibile. Nel 2011, lo studio USA National Lung Screening Trial (NLST) ha dimostrato che l'utilizzo della CT a basse dosi per i controlli di massa riduce del 20% la mortalità per cancro del polmone. La sfida attuale è determinare se i risultati di questo studio possano essere riprodotti in studi europei e se l'intervento sia efficace dal punto di vista dei costi. Attualmente vi è ottimismo circa la possibilità di usare la CT a basse dosi per i controlli di massa, in attesa dei risultati degli studi in atto in Europa Occidentale (NELSON e studio UK Lung Cancer Screening, UKLS), che hanno appunto in oggetto questo argomento. Un ulteriore campo di ricerca riguarda necessariamente l'identificazione dei gruppi di pazienti ad alto rischio utilizzando caratteristiche fenotipiche o genetiche o marcatori biologici. Infine gli studi focalizzati sulle lesioni precancerose possono offrire informazioni più approfondite sulla formazione del cancro e permettere di individuare dei bersagli, per prevenire lo sviluppo del cancro del polmone.

Vi è una grande necessità in Europa di realizzare sistemi di raccolta dei dati organizzati e affidabili, con una progettazione uniforme e procedure operative di registrazione dei dati epidemiologici condivise (e che siano facili da consultare). Questo permetterebbe di identificare le tendenze in atto e stimolare la ricerca a livello della sanità pubblica, per chiarire le ragioni del perché la sopravvivenza sia diversa tra gli stati. Inoltre migliorerebbero le informazioni sulla malattia e sull'impatto che questa ha nei confronti dei pazienti. Il problema del cancro del polmone in coloro che non hanno mai fumato è particolarmente interessante; questi pazienti costituiscono nei Paesi economicamente sviluppati una quota crescente degli adulti con cancro del polmone. È importante identificare gli assetti epidemiologici, clinici e molecolari di questa malattia e, in particolare, i fattori di rischio rilevanti. Un sistema di raccolta dei dati uniforme dei pazienti con cancro del polmone costituirebbe un importante passo in avanti verso il raggiungimento di questi obiettivi.



## Epidemiologia

- Alberg AJ, Brock MV, Samet JM. Epidemiology of lung cancer: looking to the future. *J Clin Oncol* 2005; 23: 3175–3185.
- Alberg AJ, Ford FG, Samet JM. Epidemiology of lung cancer: ACCP evidence-based clinical practice guidelines (2nd edition). *Chest* 2007; 132: Suppl. 3, 29S–55S.
- American Cancer Society. Cancer Facts and Figures 2011. [www.cancer.org/research/cancerfactsfigures/cancerfactsfigures/cancer-facts-figures-2011](http://www.cancer.org/research/cancerfactsfigures/cancerfactsfigures/cancer-facts-figures-2011)
- European Union Public Health Information System. [www.euphix.org/object\\_document/o4588n27172.html](http://www.euphix.org/object_document/o4588n27172.html)
- Ferlay J, Shin HR, Bray F, et al. Estimates of worldwide burden of cancer in 2008: GLOBOCAN 2008. *Int J Cancer* 2010; 127: 2893–2917.
- Ferlay J, Shin HR, Bray F, et al. GLOBOCAN 2008 v2.0. Cancer incidence and mortality worldwide: IARC CancerBase No. 10. Lyon, International Agency for Research on Cancer, 2010. [globocan.iarc.fr/](http://globocan.iarc.fr/)
- Gatta G, Mallone S, van der Zwan JM, et al. Cancer prevalence estimates in Europe at the beginning of 2000. *Ann Oncol* 2013; 24: 1660–1666.
- Howlader N, Noone AM, Krapcho M, et al., eds. SEER Cancer Statistics Review, 1975–2008. Bethesda, National Cancer Institute, 2011. [seer.cancer.gov/csr/1975\\_2008/](http://seer.cancer.gov/csr/1975_2008/)
- International Agency for Research on Cancer. Lung Cancer Incidence and Mortality Worldwide in 2008. [globocan.iarc.fr/factsheets/cancers/lung.asp](http://globocan.iarc.fr/factsheets/cancers/lung.asp)
- Organisation for Economic Co-operation and Development. Cancer incidence. In: Health at a Glance 2011: OECD Indicators. [www.oecd-ilibrary.org/social-issues-migration-health/health-at-a-glance-2011\\_health\\_glance-2011-en](http://www.oecd-ilibrary.org/social-issues-migration-health/health-at-a-glance-2011_health_glance-2011-en)
- Rosen G. A History of Public Health. Baltimore, The Johns Hopkins University Press, 1993.
- Sasieni PD, Shelton J, Ormiston-Smith N, et al. What is the lifetime risk of developing cancer? The effect of adjusting for multiple primaries. *Br J Cancer* 2011; 105: 460–465.
- Verdecchia A, Francisci S, Brenner H, et al. Recent cancer survival in Europe: a 2000–02 period analysis of EUROCARE-4 data. *Lancet Oncol* 2007; 8: 784–796.
- Wilking N, Högberg D, Jönsson B. Karolinska Institutet/i3 Innovus Benchmarking report of lung cancer care in selected European Countries. Stockholm, Comparator Reports, 2008. [www.comparatorreports.se/Lung\\_cancer\\_benchmarking\\_080526.pdf](http://www.comparatorreports.se/Lung_cancer_benchmarking_080526.pdf)
- World Health Organization. Cancer. Fact sheet No. 297. Reviewed January 2013. [www.who.int/mediacentre/factsheets/fs297/en/](http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs297/en/)

## Cause e prevenzione

- Bennett WP, William P, Alavanja MCR, et al. Environmental tobacco smoke, genetic susceptibility, and risk of lung cancer in never-smoking women. *J Natl Cancer Inst* 1999; 91: 2009–2014.
- Goodman P, Agnew M, McCaffrey M, et al. Effects of the Irish smoking ban on respiratory health of bar workers and air quality in Dublin pubs. *Am J Respir Crit Care Med* 2007; 175: 840–845.
- Gray A, Read S, McGale P, et al. Lung cancer deaths from indoor radon and the cost effectiveness and potential of policies to reduce them. *BMJ* 2009; 338: a3110.
- International Agency for Research on Cancer. IARC Handbooks of Cancer Prevention Vol. 11. Tobacco Control: Reversal of Risk after Quitting Smoking. Lyon, International Agency for Research on Cancer, 2007.
- International Agency for Research on Cancer. IARC Monographs on the Evaluation of Carcinogenic Risks to Humans Volume 83: Tobacco Smoke and Involuntary Smoking. Lyon, International Agency for Research on Cancer, 2004.
- Kaufman EL, Jacobson JS, Hershman DL, et al. Effect of breast cancer radiotherapy and cigarette smoking on risk of second primary lung cancer. *J Clin Oncol* 2008; 26: 392–398.
- Kramer BS, Berg CD, Aberle DR, et al. Reduced lung-cancer mortality with low-dose computed tomographic screening. *N Engl J Med* 2011; 365: 395–409.
- Park RM, Bena JF, Stayner LT, et al. Hexavalent chromium and lung cancer in the chromate industry: a quantitative risk assessment. *Risk Anal* 2004; 24: 1099–1108.
- Purdue MP, Gold L, Jarvholm B, et al. Impaired lung function and lung cancer incidence in a cohort of Swedish construction workers. *Thorax* 2007; 62: 51–56.
- Putila JJ, Guo NL. Association of arsenic exposure with lung cancer incidence rates in the United States. *PLoS ONE* 2011; 6: e25886.
- Samet JM. Does idiopathic pulmonary fibrosis increase lung cancer risk? *Am J Respir Crit Care Med* 2000; 161: 1–2.

- Schubauer-Berigan MK, Deddens JA, Couch JR, et al. Risk of lung cancer associated with quantitative beryllium exposure metrics within an occupational cohort. *Occup Environ Med* 2011; 68: 354–360.
- Schwartz AG. Genetic predisposition to lung cancer. *Chest* 2004; 125: Suppl. 5, 86S–89S.
- Thun MJ, Hannan LM, Adams-Campbell LL, et al. Lung cancer occurrence in never-smokers: an analysis of 13 cohorts and 22 cancer registry studies. *PLoS Med* 2008; 5: e185.
- Travis LB, Gospodarowicz M, Curtis RE, et al. Lung cancer following chemotherapy and radiotherapy for Hodgkin's disease. *J Natl Cancer Inst* 2002; 94: 182–192.
- US Department of Health and Human Services. 2010 Surgeon General's Report – How Tobacco Smoke Causes Disease: the Biology and Behavioral Basis for Smoking-Attributable Disease. Atlanta, Centers for Disease Control and Prevention, 2010. [www.cdc.gov/tobacco/data\\_statistics/sgr/2010/index.htm](http://www.cdc.gov/tobacco/data_statistics/sgr/2010/index.htm)

## Prognosi

- Bennett VA, Davies EA, Jack RH, et al. Histological subtype of lung cancer in relation to socioeconomic deprivation in South East England. *BMC Cancer* 2008; 8: 139.
- Brunelli A, Charloux A, Bolliger CT, et al. ERS/ESTS clinical guidelines on fitness for radical therapy in lung cancer patients (surgery and chemo-radiotherapy). *Eur Respir J* 2009; 34: 17–41.
- Detterbeck FC, Boffa DJ, Tamoue LT. The new lung cancer staging system. *Chest* 2009; 136: 260–271.
- Ebbert JO, Chhatwani L, Aubry MC, et al. Clinical features of bronchioloalveolar carcinoma with new histologic and staging definitions. *J Thorac Oncol* 2010; 5: 1213–1220.
- Holmberg L, Sandin F, Bray F, et al. National comparisons of lung cancer survival in England, Norway and Sweden 2001–2004: differences occur early in follow-up. *Thorax* 2010; 65: 436–441.
- Hopwood P, Stephens RJ. Depression in patients with lung cancer: prevalence and risk factors derived from quality-of-life data. *J Clin Oncol* 2000; 18: 893–903.
- International Union against Cancer (UICC). TNM Classification of malignant tumours. 7th Edn. Hoboken, UICC–Wiley Blackwell, 2010.
- Navani N, Spiro SG. Symptoms and signs of lung cancer. In: Spiro SG, Huber RM, Janes SM, eds. *Thoracic Malignancies*. *Eur Respir Monogr* 2009; 44: 71–87.
- Scagliotti GV. Symptoms, signs and staging of lung cancer. In: Spiro SG, ed. *Lung Cancer*. *Eur Respir Monogr* 2001; 17: 86–119.
- Sculier J-P. Staging of lung cancer. In: Spiro SG, Huber RM, Janes SM, eds. *Thoracic Malignancies*. *Eur Respir Monogr* 2009; 44: 150–168.
- Spiro SG, Gould MK, Colice GL. Initial evaluation of the patient with lung cancer: symptoms, signs, laboratory tests and paraneoplastic syndromes: ACCP evidenced-based clinical practice guidelines (2nd edition). *Chest* 2007; 132: 149–160.
- Travis WD, Brambilla E, Noguchi M, et al. International Association for the Study of Lung Cancer/American Thoracic Society/European Respiratory Society international multidisciplinary classification of lung adenocarcinoma. *J Thorac Oncol* 2011; 6: 244–285.

## Terapia

- Deslauriers J. Pneumonectomy versus sleeve resection for the management of resectable lung cancer: M07-01. *J Thorac Oncol* 2007; 2: 169–170.
- Mok TS, Wu YL, Thongprasert S, et al. Gefitinib or carboplatin-paclitaxel in pulmonary adenocarcinoma. *N Engl J Med* 2009; 361: 947–957.
- Ng CS, Lee TW, Wan S, et al. Thoracotomy is associated with significantly more profound suppression in lymphocytes and natural killer cells than video-assisted thoracic surgery following major lung resections for cancer. *J Invest Surg* 2005; 18: 81–88.
- Ohtsuka T, Nomori H, Horio H, et al. Is major pulmonary resection by video-assisted thoracic surgery an adequate procedure in clinical stage I lung cancer? *Chest* 2004; 125: 1742–1746.
- Ping A, Yim C. VATS major lung resection. *Biomed Imaging Interv J* 2007; 3: e12–e97.
- Yamamoto K, Miyamoto Y, Ohsumi A, et al. Sleeve lung resection for lung cancer: analysis according to the type of procedure. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2008; 136: 1349–1356.

