

UNIVERSITÀ DEGLI STUDI DI PADOVA

Corso di Laurea Magistrale a Ciclo Unico in Medicina e Chirurgia

Dipartimento di Scienze Cardio-Toraco-Vascolari e Sanità Pubblica

U.O.C. Chirurgia Toracica

Direttore: Prof. Federico Rea

TESI DI LAUREA

Sicurezza e fattibilità del trattamento chirurgico dei NSCLC in stadio avanzato dopo trattamento con farmaci a bersaglio molecolare o immunoterapia

Relatore: Prof. Andrea Dell'Amore

Correlatore: Dott. Giorgio Cannone

Laureanda: Anna Volpato

Anno Accademico 2023/2024

INDICE

RIASSUNTO.....	1
ABSTRACT	3
1. INTRODUZIONE	5
1.1. Anatomia	5
1.1.1. Anatomia dei polmoni	5
1.1.2. Anatomia dei bronchi	10
1.2. Neoplasie polmonari.....	11
1.2.1. Epidemiologia.....	11
1.2.2. Fattori di rischio	14
1.2.2.1. Fumo di sigaretta	14
1.2.2.2. Altri fattori di rischio.....	16
1.2.3. Prevenzione	19
1.2.3.1. Prevenzione primaria.....	19
1.2.3.2. Prevenzione secondaria	21
1.2.4. Presentazione clinica	23
1.2.5. Inquadramento diagnostico.....	26
1.2.5.1. Tecniche di diagnostica per immagini	26
1.2.5.2. Esame bioptico	27
1.2.6. Caratterizzazione istologica.....	29
1.2.6.1. Adenocarcinoma.....	30
1.2.6.2. Carcinoma squamocellulare	31
1.2.6.3. Carcinoma a grandi cellule.....	32
1.2.6.4. Carcinoma a piccole cellule (SCLC o microcitoma).....	32
1.2.6.5. Altre neoplasie neuroendocrine	32
1.2.7. Immunoistochimica	33
1.2.8. Caratterizzazione molecolare	34
1.2.8.1. Applicazioni della patologia molecolare	36
1.2.9. Stadiazione	38
1.2.9.1. Tecniche di imaging per la classificazione cTNM	39
1.2.9.2. Tecniche di campionamento per la classificazione pTNM....	39
1.2.9.3. Classificazione TNM.....	41

1.2.10.	Trattamento	43
1.2.10.1.	Trattamento della malattia localizzata.....	43
1.2.10.2.	Trattamento della malattia localmente avanzata	46
1.2.10.3.	Trattamento della malattia oligometastatica	47
1.2.10.4.	Trattamento chirurgico del NSCLC	48
1.2.10.5.	Trattamento farmacologico della malattia in stadio avanzato	53
1.2.10.6.	TKI e ICI come trattamento neoadiuvante.....	54
2.	SCOPO DELLO STUDIO	57
3.	MATERIALI E METODI	59
3.1.	Disegno dello studio.....	59
3.1.1.	Fase pre-trattamento.....	60
3.1.2.	Fase post-trattamento e preoperatoria	61
3.1.3.	Fase intraoperatoria.....	62
3.1.4.	Esame istologico definitivo.....	63
3.1.5.	Fase postoperatoria.....	64
3.1.6.	Outcome oncologici	64
4.	RISULTATI	65
4.1.	Fase pre-trattamento.....	65
4.2.	Fase post-trattamento e preoperatoria	69
4.3.	Fase intraoperatoria e postoperatoria	71
4.4.	Esame istologico definitivo.....	73
4.5.	Outcome oncologici	76
5.	DISCUSSIONE.....	81
6.	CONCLUSIONI.....	85
	BIBLIOGRAFIA	87

RIASSUNTO

Background

I nuovi farmaci a bersaglio molecolare (Tyrosine Kinase Inhibitors, TKI) e immunoterapici (Immune Checkpoint Inhibitors, ICI) hanno dimostrato una buona efficacia nel trattamento del NSCLC in stadio avanzato non resecabile. Non è ancora ben definito il loro ruolo nel trattamento neoadiuvante nei casi di NSCLC in stadio avanzato resecabile.

Scopo dello studio

Lo scopo principale di questo studio è analizzare la sicurezza e la fattibilità del trattamento chirurgico dei NSCLC in stadio localmente avanzato o oligometastatico precedentemente trattati con terapia a bersaglio molecolare o immunoterapia. Sono stati inoltre valutati gli outcome oncologici, la terapia adiuvante (se eseguita), l'eventuale presenza di recidive e la sopravvivenza dei pazienti.

Materiali e metodi

Abbiamo analizzato in maniera retrospettiva 59 pazienti affetti da NSCLC di stadio IIB-IVC trattati con TKI o ICI e sottoposti ad intervento chirurgico a scopo radicale da Ottobre 2016 a Luglio 2024 presso la U.O.C. di Chirurgia Toracica dell'Azienda Ospedaliera di Padova. I pazienti sono stati discussi in sede di Tumor Board Multidisciplinare e ad ognuno è stato assegnato il miglior trattamento farmacologico sulla base dell'assetto molecolare e dell'espressione di PD-L1. Al termine della terapia neoadiuvante i pazienti sono stati ridiscussi in ambito multidisciplinare e candidati alla chirurgia. Dopo l'intervento chirurgico una parte dei pazienti è stata sottoposta a terapia adiuvante sistemica e tutti i pazienti sono stati seguiti in follow up presso l'Istituto Oncologico Veneto (IOV) o in altre sedi.

Risultati

Sono stati inclusi nello studio 59 pazienti con un'età media di 63 anni (IQR 58, 71) affetti da NSCLC di stadio IIB-IVC, di cui la maggior parte di stadio IIIB (20 casi, 33,9%). 17 pazienti sono stati trattati con TKI (di cui 2 all'interno del protocollo ALNEO), mentre 4 hanno ricevuto una terapia a base di ICI in monoterapia e 38 hanno assunto ICI in associazione a chemioterapia (di cui 17 nell'ambito del protocollo NeoCOAST-2). La durata mediana del trattamento di induzione è stata di 3 mesi (IQR 2, 7) e in nessun caso vi è stata necessità di interrompere il trattamento per tossicità. Al termine della fase neoadiuvante è stata ripetuta la stadiazione clinica e, dopo una ridiscussione nel Tumor Board Multidisciplinare, i pazienti sono stati candidati all'intervento chirurgico. 47 interventi (79,7%) sono stati eseguiti con approccio chirurgico mininvasivo e di questi 6 (12,8%) sono stati convertiti a toracotomia. La lobectomia è stata il tipo di intervento più eseguito (43 casi, 72,9%). È stato riportato solo un caso di complicanze intraoperatorie (fibrillazione atriale), mentre nella fase postoperatoria abbiamo assistito a 8 complicanze, di cui solo una di natura chirurgica (PAL). All'esame istologico definitivo abbiamo riscontrato una Risposta Patologica Completa in 18 casi (30,5%) e una Risposta Patologica Maggiore in 8 casi (13,6%). 43 pazienti (72,9%) sono stati sottoposti a trattamento adiuvante, di cui 15 con TKI, 8 con ICI, 19 con chemioimmunoterapia e 1 con chemioterapia standard. Sono stati riportati 14 casi di recidiva (23,7%), di cui 4 locali, 8 sistemiche e 2 sia locali che sistemiche. Attualmente 37 pazienti (62,7%) sono vivi e liberi da malattia, 15 (25,4%) sono vivi con malattia, 5 (8,5%) sono deceduti a causa della malattia e 2 (3,4%) sono deceduti per altre cause.

Conclusioni

Il nostro studio sembra confermare la fattibilità e la sicurezza del trattamento chirurgico dei NSCLC in stadio avanzato dopo immunoterapia o terapia a bersaglio molecolare. Esso risulta eseguibile anche con approccio mininvasivo con un basso tasso di conversione e di complicanze peri- e post-operatorie. Inoltre, questa opzione terapeutica è associata a un alto tasso di Risposta Patologica Completa e ad una soddisfacente sopravvivenza a medio termine. Sono comunque necessari maggiori studi multicentrici per confermare questi risultati.

ABSTRACT

Background

New molecularly targeted drugs (Tyrosine Kinase Inhibitors, TKIs) and immunotherapeutic agents (Immune Checkpoint Inhibitors, ICIs) have shown good efficacy in the treatment of advanced unresectable non-small cell lung cancer (NSCLC). However, their role in the neoadjuvant treatment of resectable advanced NSCLC remains unclear.

Objectives

The primary aim of this study is to assess the safety and feasibility of surgical treatment in patients with locally advanced or oligometastatic NSCLC previously treated with targeted therapy or immunotherapy. Additionally, oncological outcomes, adjuvant therapy (if administered), relapse and patient survival were evaluated.

Methods

We conducted a retrospective analysis of 59 patients with stage IIB-IVC NSCLC who were treated with TKIs or ICIs and underwent radical surgery between October 2016 and July 2024 at the Thoracic Surgery Unit of Padua Hospital. All patients were discussed at a Multidisciplinary Tumor Board, and each received the most appropriate neoadjuvant pharmacological treatment based on molecular profile and PD-L1 expression. After completing neoadjuvant therapy, patients were re-evaluated in a multidisciplinary setting and selected for surgery. Following the surgical intervention, a portion of the patients received systemic adjuvant therapy, and all patients were monitored during follow-up at the Istituto Oncologico Veneto (IOV) or other centres.

Results

A total of 59 patients, with a median age of 63 years (IQR 58, 71), were included, the majority presenting with stage IIIB (20 cases, 33,9%). 17 patients (28,8%) were treated with TKIs (2 within the ALNEO protocol), and 4 (6,8%) received ICI-based therapy and 38 (64,4%) received ICIs in combination with

chemotherapy (17 within the NeoCOAST-2 protocol). The median duration of induction therapy was 3 months (IQR 2, 7), and no treatment discontinuations due to toxicity were necessary. After completing neoadjuvant therapy, clinical restaging was performed, and patients were reassessed for surgical candidacy by the Multidisciplinary Tumor Board. 47 surgeries (79,7%) were performed with a minimally invasive approach, of which 6 (12,8%) were converted to thoracotomy. Lobectomy was the most commonly performed procedure (43 cases, 72,9%). 1 intraoperative complication was reported (atrial fibrillation), while 8 postoperative complications occurred, with only one being surgical in nature (prolonged air leak, PAL). Final histopathological examination revealed a Complete Pathological Response in 18 cases (30,5%) and a Major Pathological Response in 8 cases (13,6%). 43 patients (72,9%) received adjuvant therapy, including 15 with TKIs, 8 with ICIs, 19 with chemoimmunotherapy and 1 with chemotherapy. 14 cases of recurrence were reported (23,7%), including 4 local, 8 systemic and 2 both local and systemic recurrences. Currently, 37 patients (62,7%) are alive and disease-free, 15 (25,4%) are alive with disease, 5 (8,5%) have died from disease progression, and 2 (3,4%) have died from other causes.

Conclusions

Our study suggests that surgical treatment of advanced-stage NSCLC after immunotherapy or targeted therapy is feasible and safe. This approach can be performed using minimally invasive techniques, with a low conversion rate and minimal peri- and postoperative complications. Furthermore, this therapeutic strategy is associated with a high rate of Complete Pathological Response and satisfactory medium-term survival. However, further multicentre studies are needed to confirm these findings.

1. INTRODUZIONE

1.1. Anatomia

1.1.1. Anatomia dei polmoni

I polmoni sono gli organi deputati agli scambi gassosi tra aria e sangue. Sono organi pari situati nelle logge pleuriche della cavità toracica, separate medialmente dal mediastino. Esso contiene il sacco pericardico con il cuore, il timo, i grossi vasi sanguigni, l'esofago, la trachea e i bronchi principali. Le logge pleuriche sono delimitate lateralmente dalle coste e dai muscoli intercostali, inferiormente dal diaframma e superiormente dalle strutture presenti a livello dell'apertura superiore del torace, come i vasi succlavi, il plesso brachiale e il muscolo scaleno anteriore. Dal mediastino si diramano verso ciascun polmone i bronchi, i vasi sanguigni e i nervi che formano il peduncolo polmonare. I polmoni sono rivestiti da una membrana sierosa denominata pleura, costituita da due foglietti: il foglietto viscerale, che aderisce alla superficie del polmone, e il foglietto parietale, che riveste la superficie interna delle logge pleuriche. Tra questi due foglietti, che sono continui l'uno con l'altro a livello dell'ilo polmonare, si trova la cavità pleurica, che in condizioni fisiologiche contiene un sottile strato di liquido pleurico che permette lo scivolamento del polmone rispetto alla parete toracica durante gli atti respiratori. All'interno di questa cavità esiste una pressione negativa che consente ai polmoni di espandersi durante l'inspirazione.

Nell'uomo adulto, il diametro verticale del polmone è di 25-26 cm, quello sagittale alla base è di 16 cm, e quello trasverso alla base è di 10-11 cm a destra e 7-8 cm a sinistra. Nelle donne, questi valori sono leggermente inferiori rispetto agli uomini. Il volume polmonare è di circa 1600 cm³ negli uomini e 1300 cm³ nelle donne. Il polmone destro è più voluminoso del sinistro con un rapporto di 11:10. Il peso dei polmoni varia, ma in media il polmone destro pesa circa 680 g e il sinistro circa 620 g nell'uomo. Ogni polmone contiene circa trecento milioni di alveoli polmonari, che permettono al polmone di galleggiare quando immerso in acqua. La capacità polmonare varia e, in condizioni normali, i polmoni possono contenere complessivamente tra 3400 e 3700 cm³ di aria, raggiungendo i 5000-6000 cm³ in un'inspirazione forzata. Il volume corrente è di circa 500 cm³.

I polmoni presentano una base (o faccia diaframmatica), un apice, una faccia laterale (o costovertebrale), una faccia mediale (o mediastinica) e tre margini (anteriore, posteriore e inferiore).

La base, o faccia diaframmatica, ha una forma semilunare, inclinata verso il basso e posteriormente, ed è concava medialmente. Essa prende rapporto direttamente con il diaframma e, per interposizione di esso, a destra con il lobo destro del fegato, e a sinistra con il lobo sinistro del fegato, lo stomaco e la milza. Posteriormente, scendendo più in basso, si pone in rapporto con la ghiandola surrenale e il polo superiore del rene. A sinistra, la base polmonare è formata principalmente dal lobo inferiore; a destra, anche il lobo medio contribuisce alla delimitazione della base polmonare nelle porzioni anteriore e mediale. La faccia laterale, o costovertebrale, del polmone è convessa e si rapporta con le coste e gli spazi intercostali, estendendosi posteriormente fino alle parti laterali dei corpi delle vertebre toraciche, e anteriormente quasi fino alla linea mediana. È la faccia più estesa del polmone. Attraverso la cavità pleurica, la faccia costovertebrale, a cui è adesa la pleura viscerale, è in rapporto con la pleura parietale e la fascia endotoracica, che aderisce strettamente al piano periostale e aponeurotico della parete toracica. La faccia mediale, o mediastinica, è concava e verticale ed è situata tra il margine anteriore e il margine posteriore del polmone. Circa a metà della sua altezza, si trova l'ilo, l'area deputata all'ingresso e all'uscita di strutture come i bronchi, i vasi polmonari e i nervi. In quest'area si trovano anche i linfonodi ilari. La pleura viscerale a livello dell'ilo si riflette continuandosi con la pleura parietale; questa riflessione dà origine anche ai legamenti polmonari inferiormente all'ilo. Sulla faccia mediale dei polmoni si possono notare alcune depressioni, corrispondenti alle strutture mediastiniche con cui prendono rapporto. La fossa cardiaca, più profonda a sinistra, si trova anteriormente e inferiormente agli ili polmonari, mentre posteriormente si trovano le docce verticali date dal passaggio dei grossi vasi: a sinistra si ha posteriormente quella dell'aorta toracica, che si continua superiormente con il solco succlavio e più anteriormente quella della vena anonima, mentre a destra si trovano i solchi della vena azygos posteriormente e della vena cava superiore anteriormente. L'apice del polmone è la porzione di organo che si localizza superiormente alla seconda costa. Esso è in rapporto medialmente con le arterie succlavia, intercostale suprema e toracica

interna, posteriormente con il ganglio cervicale inferiore del sistema nervoso ortosimpatico e superiormente con le radici inferiori del plesso brachiale. Le facce del polmone sono separate tra loro dai margini anteriore, più acuto, posteriore, più arrotondato, e inferiore, a forma semilunare. Il margine anteriore del polmone sinistro forma la lingula del polmone anteriormente al cuore.

Sulla superficie dei polmoni sono visibili delle scissure, che dividono i polmoni in lobi. Il polmone destro presenta due scissure, risultando quindi suddiviso in tre lobi: superiore, medio ed inferiore. La scissura principale, o obliqua, si diparte dall'ilo polmonare, dirigendosi posteriormente e superiormente lungo la faccia costovertebrale, per poi proseguire verso il basso fino ad attraversare il margine inferiore del polmone e la sua base ed infine tornare all'ilo. La scissura secondaria, o orizzontale, si distacca da quella obliqua sulla faccia laterale del polmone a livello della quarta costa e prosegue medialmente attraversando il margine anteriore e la faccia mediastinica del polmone fino a giungere all'ilo. Il polmone sinistro, invece, è diviso in due lobi, superiore e inferiore, da un'unica scissura. Il suo decorso corrisponde a quello della scissura principale del polmone destro.

Il polmone possiede una doppia vascolarizzazione: si ha una componente proveniente dal cuore destro, costituita dalle arterie polmonari, che, originando dal tronco polmonare, si addentra nei due organi e ha la funzione di permettere gli scambi gassosi; e una componente appartenente al grande circolo, costituita dalle arterie bronchiali, provenienti dall'aorta toracica, che ha funzione nutritizia nei confronti dei polmoni. I vasi seguono il percorso dei bronchi suddividendosi in rami via via più piccoli fino a sfociare in reti capillari anastomizzate tra loro, poste nella parete degli alveoli polmonari. Il sistema delle vene polmonari, che nasce dalla rete capillare, confluisce in quattro grandi vene (due per ogni polmone), che fuoriescono dall'ilo e sfociano in atrio sinistro. Le vene bronchiali, invece, sfociano nelle vene azygos ed emiazygos, anche se alcune di esse si anastomizzano con le vene polmonari.

Il polmone possiede anche una ricca rete di vasi linfatici, che è suddivisa in una porzione superficiale, che drena le regioni più esterne dell'organo e la pleura, ed

una rete profonda, i cui vasi scorrono insieme ai vasi sanguigni e ai bronchi e che possiede dei linfonodi intrapolmonari. Entrambe queste componenti fanno capo al sistema linfonodale bronchiale, le cui stazioni più importanti sono quelle ilari. Il sistema linfatico è un'importantissima via di diffusione dei tumori polmonari, perciò la stadiazione dei linfonodi, sia attraverso tecniche di imaging che istologiche è fondamentale nell'inquadramento dei pazienti con queste neoplasie.

L'innervazione del polmone è data da fibre provenienti dal nervo vago e dal sistema simpatico toracolombare. I nervi seguono il decorso dei bronchi e presentano piccoli gangli. La componente parasimpatica determina broncocostrizione e vasodilatazione, mentre quella ortosimpatica causa broncodilatazione e vasocostrizione.

Il polmone è diviso in porzioni tra loro indipendenti, i lobi, a loro volta suddivisi in zone o segmenti. Queste porzioni dispongono ognuna di un proprio bronco, accompagnato dalle strutture vascolari e nervose già nominate. La suddivisione in lobi e segmenti indipendenti tra loro è cruciale nel trattamento chirurgico delle masse tumorali: l'escissione del lobo o segmento coinvolto rappresenta l'intervento più praticato nei pazienti con neoplasia.

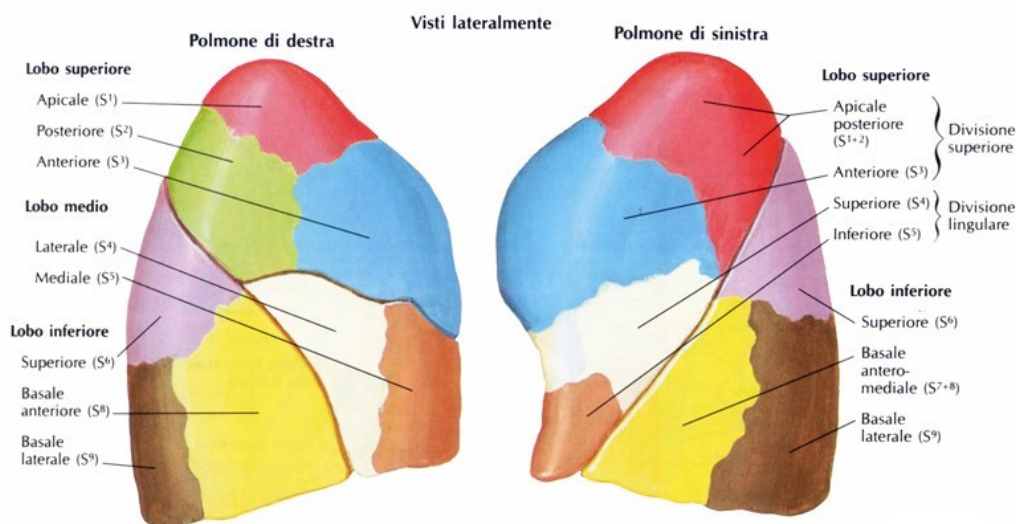


Figura 1 Lobi e segmenti polmonari, vista laterale. Da *Atlante di Anatomia Umana*, Frank H. Netter. (Tav. 189).

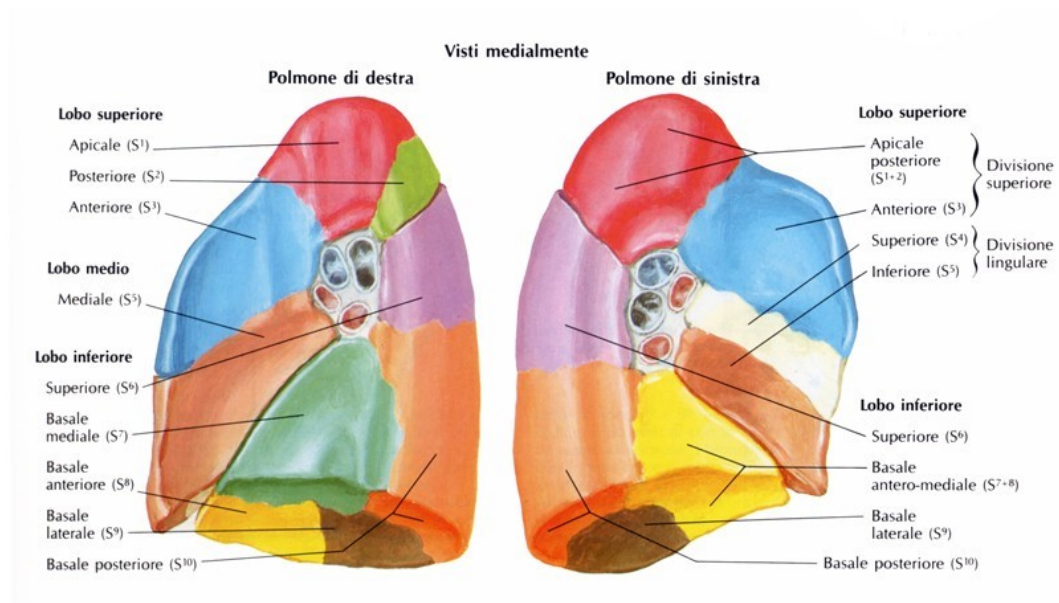


Figura 2 Lobi e segmenti polmonari, vista mediale. Da *Atlante di Anatomia Umana*, Frank H. Netter (Tav. 189).

Ogni segmento è diviso a sua volta in centinaia di lobuli, anch'essi indipendenti l'uno dall'altro, visibili all'esame esterno del polmone come aree poligonali separate da sottili tralci di tessuto connettivo. Ogni lobulo contiene dieci-quindici acini, l'unità elementare del parenchima polmonare. In ogni acino il bronchiolo terminale dà origine a due bronchioli respiratori (o alveolari), che presentano delle estroflessioni emisferiche, gli alveoli, in cui effettivamente avvengono gli scambi gassosi tra l'aria inalata contenuta nel lume e il sangue presente nei capillari che scorrono all'interno della parete alveolare.

Gli alveoli sono rivestiti da un epitelio pavimentoso semplice molto sottile. Esso è composto da due tipi cellulari: gli pneumociti di tipo 1 e 2. Gli pneumociti di tipo 1 sono cellule estremamente appiattite ed estese, che compongono circa il 90% dell'epitelio. Gli pneumociti di tipo 2, più numerosi ma più piccoli, sono cellule tondeggianti che sporgono nel lume alveolare e contengono i corpi multilamellari, delle vescicole contenenti surfactante, che viene secreto ed ha la funzione di mantenere dilatati gli alveoli. La membrana basale dell'epitelio alveolare è spesso fusa a quella dell'endotelio dei capillari che si trovano nella parete, tra un alveolo e l'altro. I capillari alveolari sono estremamente sottili (presentano un diametro di 5-6 μm) e permettono il passaggio degli eritrociti disposti su una singola fila,

garantendo la massima possibilità di scambio. La parete dei capillari è priva di pori o fenestrature. Quindi, la barriera tra aria e sangue è costituita dall'epitelio alveolare, dalle membrane basali epiteliale ed endoteliale contigue o fuse tra loro, e dall'endotelio capillare, per uno spessore complessivo compreso tra 0,2 e 2 μm . nel lume alveolare e nella parete possono essere presenti i macrofagi alveolari, che esercitano la loro funzione fagocitando le sostanze inalate.

1.1.2. Anatomia dei bronchi

I due polmoni sono serviti dai due bronchi principali, che hanno origine dalla trachea a livello della quarta o quinta vertebra toracica. Nel punto della biforcazione la trachea presenta una cresta sagittale, la carena. I due bronchi principali si dipartono dalla trachea con angoli diversi: il bronco sinistro, più lungo e più sottile del destro presenta un angolo di 40° - 50° , mentre il bronco destro, più corto e dal calibro maggiore, è inclinato di circa 20° e dà origine precocemente al bronco epiarterioso, che serve il lobo superiore. I bronchi si addentrano nei polmoni a livello dell'ilo, dove si trovano anche le strutture vascolari del piccolo circolo, e sono accompagnati da arterie e vene bronchiali, e dai rami bronchiali del nervo vago e del plesso cardiaco.

Seguendo la divisione del polmone in lobi, segmenti, lobuli e acini, anche i bronchi principali si ramificano in bronchi lobari (o di primo ordine), bronchi zonali o segmentali (o di secondo ordine), bronchi interlobulari, bronchi intralobulari e bronchioli terminali, che provvedono alla ventilazione degli acini.

I bronchi principali e la trachea possiedono uno scheletro formato da anelli cartilaginei aperti posteriormente, che diventano semplici placche cartilaginee nei bronchi interlobulari per poi sparire completamente nei bronchi intralobulari, a fronte di un aumento delle componenti muscolare ed elastica. Gli anelli cartilaginei sono connessi tra loro e uniti nel versante posteriore da una tonaca fibrosa arricchita posteriormente da una componente muscolare. Più internamente rispetto allo scheletro bronchiale si trova la tonaca sottomucosa, è costituita da tessuto connettivo lasso e contiene noduli linfatici e ghiandole tubuloacinosi a

secrezione sierosa, mucosa e mista. L'epitelio di rivestimento, separato dalla sottomucosa dalla lamina propria, è un epitelio pseudostratificato, costituito da cellule cigliate, che con il loro movimento favoriscono l'espettorazione del muco, intervallate da cellule caliciformi mucipare. Verso la base si trovano anche le cellule P, cellule neuroendocrine contenenti numerosi neuropeptidi, tra cui la serotonina. I bronchioli inter- e intralobulari, invece, presentano un epitelio cilindrico semplice cigliato con cellule caliciformi mucipare sempre più rare e cellule bronchiolari (o cellule di Clara), prive di ciglia, che secernono surfactante e sono implicate nel trasporto del cloro, che mantengono fluido il muco prodotto dalle cellule mucipare. Nei punti in cui il bronchiolo non si estroflette negli alveoli, esso possiede una tonaca fibromuscolare, posta esternamente all'epitelio, che circonda anche i colletti degli alveoli, regolando il flusso d'aria. ¹

1.2. Neoplasie polmonari

1.2.1. Epidemiologia

I tumori del polmone sono le neoplasie più frequenti e con più alta mortalità a livello globale. Esiste, tuttavia, una differenza di genere: mentre nell'uomo questo primato sia di incidenza che di mortalità si conferma, nella donna la prima neoplasia in entrambi i casi è quella della mammella, seguita appunto da quella del polmone. ²

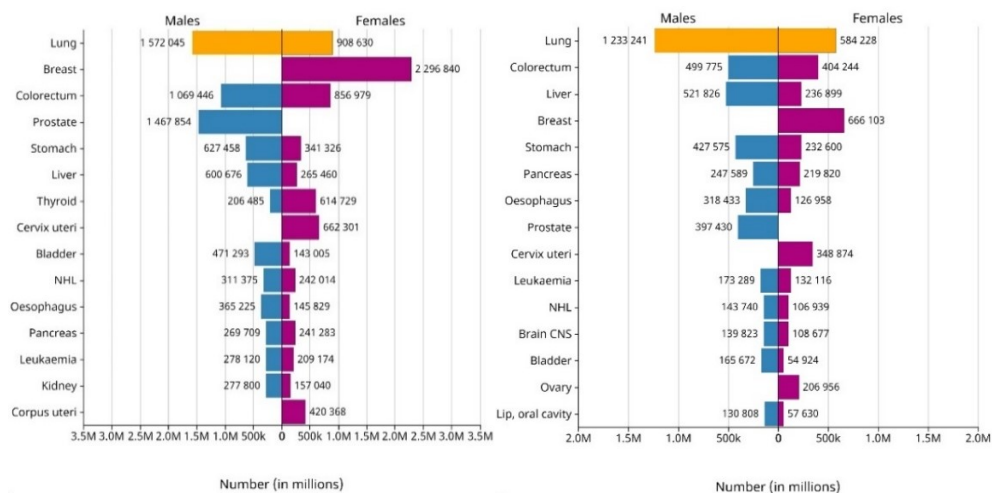


Grafico 1 Incidenza e mortalità globali dei principali tumori, divise per sesso, nel 2022. Da IARC, *Cancer Today*, *Cancer Factsheets*.

Esistono anche importanti differenze a livello geografico: il tumore polmonare colpisce maggiormente le aree ad alto reddito, come Nord America, Europa, Australia e Nuova Zelanda, oltre ad avere un'elevata incidenza in Asia orientale, soprattutto tra la popolazione femminile non fumatrice.

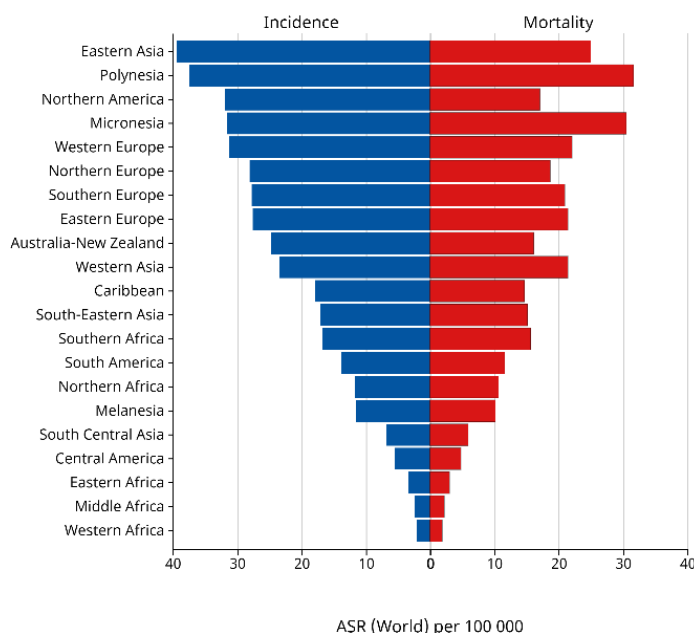


Grafico 2 Incidenza e mortalità per area geografica in entrambi i sessi nel 2022. Da IARC, *Cancer Today*, *Cancer Factsheets*.

In Italia nel 2023 le neoplasie polmonari si attestano al primo posto per nuove diagnosi tra gli uomini, con 30000 nuovi casi (15%), e al terzo posto per le donne, con 14000 nuovi casi (6%). Anche la mortalità resta alta: si stima che nel 2022 questo tumore abbia causato 23600 decessi tra gli uomini e 12100 tra le donne, con una sopravvivenza a 5 anni dalla diagnosi del 16% per il sesso maschile e del 23% in quello femminile.³ Sia l'incidenza che la mortalità aumentano all'aumentare dell'età, con numeri particolarmente alti tra i 50 e i 75 anni, in cui si ha il maggior numero di nuove diagnosi.

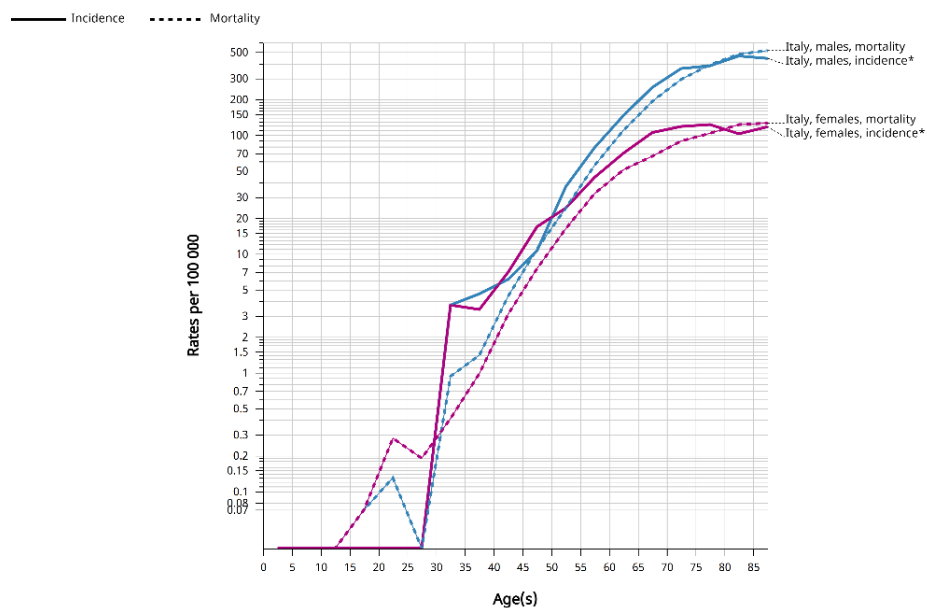


Grafico 3 Incidenza e mortalità per 100000 abitanti in Italia (2017). Da IARC, *Cancer Today*, *Cancer Factsheets*.

Un altro dato interessante riguarda i trend di incidenza e mortalità del tumore polmonare negli anni. Negli uomini, a partire circa dagli anni '90 si assiste ad un decremento di entrambi gli indici, ottenuto grazie alle politiche antifumo e alla limitazione delle esposizioni professionali ad alcuni agenti cancerogeni (ad esempio l'asbesto).

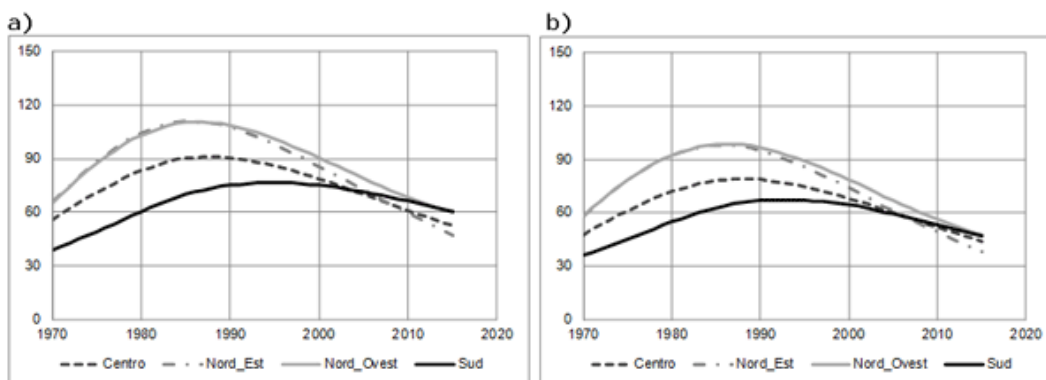


Grafico 4 Incidenza (a) e mortalità (b) per tumore del polmone dal 1970 al 2015 in Italia per macroarea. Tassi standardizzati per 100000 abitanti, età 0-99 anni, uomini. Da Istituto Superiore di Sanità, *Incidenza e sopravvivenza del tumore al polmone in Italia: andamenti e previsioni*.

Al contrario, nel genere femminile si assiste tuttora ad un incremento dei nuovi casi, e quindi della mortalità correlata a neoplasie polmonari, probabilmente a causa dell'aumento dell'abitudine al fumo tra le donne negli ultimi decenni.⁴

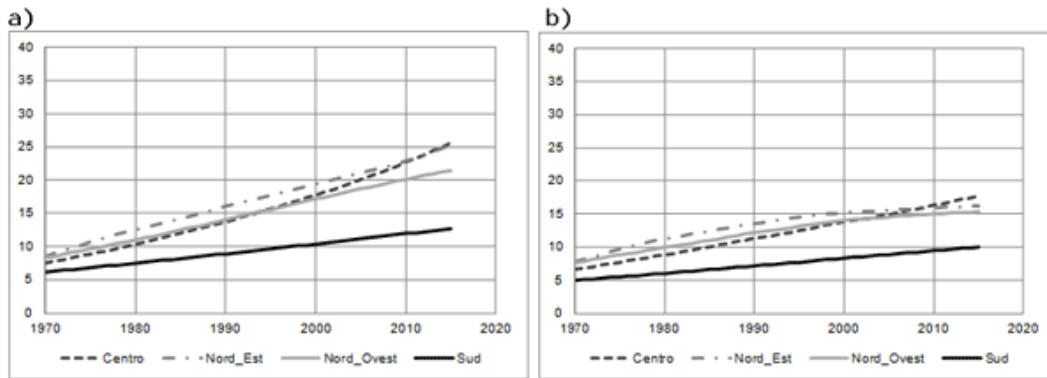


Grafico 5 Incidenza (a) e mortalità (b) per tumore del polmone dal 1970 al 2015 in Italia per macroarea. Tassi standardizzati per 100000 abitanti, età 0-99 anni, donne. Da Istituto Superiore di Sanità, *Incidenza e sopravvivenza del tumore al polmone in Italia: andamenti e previsioni*.

1.2.2. Fattori di rischio

È universalmente noto che il più importante fattore di rischio per lo sviluppo di neoplasie polmonari sia il fumo di sigaretta. Le modificazioni genetiche, epigenetiche e del microambiente da esso indotte sono profondamente diverse da quelle indotte dalle altre sostanze cancerogene e coinvolgono una porzione molto più ampia della popolazione generale.

1.2.2.1. Fumo di sigaretta

Il fumo di sigaretta è il principale fattore di rischio per lo sviluppo del tumore polmonare. Esso, infatti, è responsabile della formazione di un microambiente caratterizzato dalla presenza di infiltrato infiammatorio cronico, le cui vie possono essere disregolate in patologie infiammatorie croniche correlate al fumo, come enfisema e broncopneumopatia cronica ostruttiva (BPCO). In questo contesto vengono prodotte citochine quali interleuchina 1 β (IL-1 β), prostaglandina E₂ (PGE₂) e transforming growth factor β (TGF- β). Esse hanno un ruolo sia nel

favorire la transizione epitelio-mesenchimale (EMT), e quindi allo sviluppo di aggressività locale e metastasi, sia nella distruzione delle cellule dell'immunità specifica contro gli antigeni tumorali. In più, il fumo di sigaretta contiene alte dosi di specie reattive dell'ossigeno (ROS), generate dalla combustione, e di altri agenti cancerogeni.⁵ Molte delle sostanze cancerogene presenti nel fumo di sigaretta vengono attivati dal citocromo P450 ed esplicano la loro azione combinandosi con il DNA ed introducendo mutazioni in oncogeni e oncosoppressori. Questi geni sono coinvolti nel controllo del ciclo cellulare e, se mutati, alterano il processo di crescita cellulare e quello di apoptosi, causando quindi la trasformazione delle cellule in senso maligno.

Secondo l'AIOM il fumo di sigaretta è responsabile dell'insorgenza dell'85-90% dei casi di tumore polmonare in Italia. Il rischio di ammalarsi è correlato alla durata dell'esposizione al fumo (in anni) e alla sua entità, calcolata attraverso l'unità di misura *pack-year*, che si ottiene moltiplicando il numero di pacchi di sigarette fumati al giorno (1 pacco corrisponde a 20 sigarette) per il numero di anni in cui il soggetto ha fumato. Il rischio relativo di sviluppare la neoplasia tra i fumatori rispetto ai non fumatori è di 14, mentre per i forti fumatori (ovvero coloro che consumano più di 20 sigarette al giorno) sale a 20.⁶

Anche il fumo passivo è un fattore di rischio per lo sviluppo di neoplasie polmonari. Molti studi, svolti soprattutto negli anni '90, indagavano gli effetti dell'esposizione al fumo passivo misurando la concentrazione dei metaboliti delle sostanze normalmente presenti nel fumo di sigaretta. Si è osservato che la concentrazione di tali metaboliti è significativamente aumentata negli individui esposti: ciò spiega l'alta incidenza di tumore polmonare anche in una parte della popolazione (specialmente di genere femminile) che, pur non facendo uso di tabacco personalmente, risulta esposta al fumo in maniera indiretta.^{7,8}

1.2.2.2. Altri fattori di rischio

- Asbesto

L'azione cancerogena dell'asbesto è consensuale a quella del fumo di sigaretta, contribuendo alla formazione del microambiente infiammatorio che costituisce il substrato per la carcinogenesi. Le fibre di asbesto inalate si depositano a livello del parenchima polmonare, oltre che della pleura, favorendo l'uptake da parte degli pneumociti degli idrocarburi policiclici aromatici e delle altre sostanze derivate dal fumo di sigaretta ed il loro metabolismo. Viceversa, il fumo aumenta l'attitudine delle cellule a legarsi alle fibre di asbesto, le quali saranno più difficilmente rimosse. Quindi, l'esposizione combinata ad asbesto e fumo di sigaretta produce un microambiente infiammatorio più resistente all'azione del sistema immunitario e che più facilmente evolve in senso maligno. L'evoluzione passa sempre attraverso la generazione di mutazioni genetiche ed epigenetiche che sfociano nella disregolazione del ciclo cellulare e della capacità riparativa del DNA, con la formazione di cellule resistenti all'apoptosi ed in grado di proliferare più rapidamente rispetto alla controparte sana.⁹

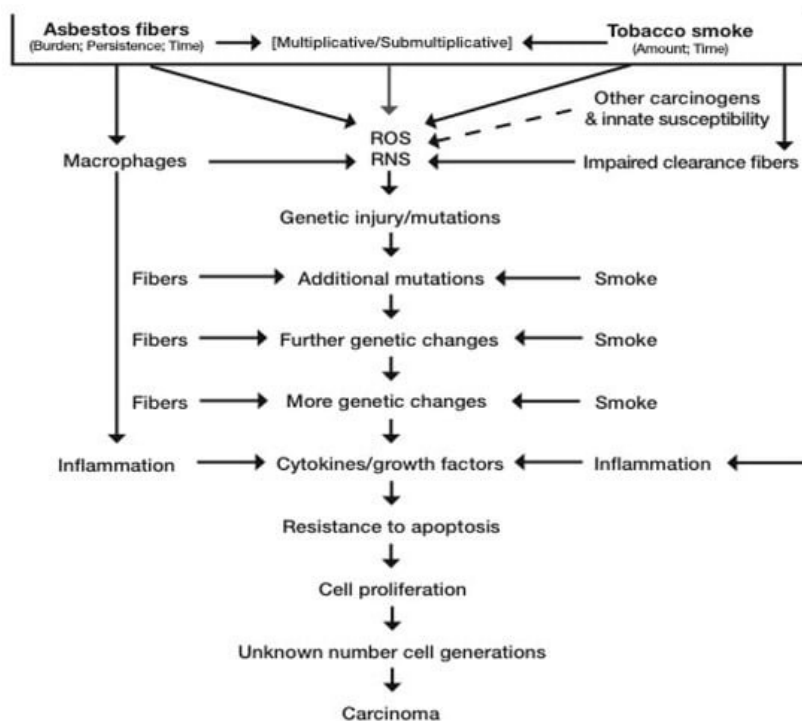


Figura 3 Meccanismo di carcinogenesi causata dall'esposizione ad asbesto e fumo di sigaretta. ROS = specie reattive dell'ossigeno, RNS = specie reattive dell'azoto. Da Klebe S, Leigh J, Henderson DW, Nurminen M. Asbestos, Smoking and Lung Cancer: An Update. *Int J Environ Res Public Health*. 2019 (fig. 1)

- Fumi da combustione di biomasse

L'esposizione ai fumi originanti dalla combustione di biomasse non processate riguarda un'altissima quota della popolazione mondiale: circa metà di essa utilizza la legna come principale fonte di riscaldamento e nella cucina. I fumi emanati dalla combustione contengono idrocarburi policiclici aromatici, che agiscono in maniera simile alle sostanze prodotte dal fumo di sigaretta, aumentando il rischio di sviluppare una neoplasia polmonare. Questo tipo di esposizione coinvolge maggiormente il genere femminile rispetto a quello maschile, a causa della divisione sociale e culturale che vede le donne maggiormente impegnate nelle mansioni domestiche.

Un'altra fonte di esposizione ai fumi da combustione di biomasse sono gli incendi boschivi, il cui numero e la cui entità sono in aumento. L'esposizione cronica ai fumi derivati da questi incendi, entro un raggio di 50 km è associato ad un aumentato rischio di sviluppo di tumori polmonari.¹⁰

- Arsenico

L'arsenico è considerato dalla IARC (International Agency for Research on Cancer) un cancerogeno di gruppo 1, ovvero un agente sicuramente cancerogeno. Esso viene assunto principalmente attraverso l'acqua contaminata utilizzata per bere o per cucinare.² Si è osservata una relazione con un aumentato rischio di sviluppo di tumore polmonare per concentrazioni superiori ai 100 µg/L, mentre per concentrazioni inferiori i risultati riportati da alcuni studi sono stati inconcludenti.¹¹ Ad ogni modo, seguendo il principio di precauzione, l'OMS, la Commissione Europea e il Ministero della Salute raccomandano di mantenere i livelli di arsenico nell'acqua potabile al di sotto di 10 µg/L, attraverso l'utilizzo di sistemi di purificazione dell'acqua e l'utilizzo di fonti non contaminate.¹²

- Radon

Il radon è un gas nobile naturalmente presente nell'ambiente, in particolare nel terreno, ed è un derivato del decadimento dell'uranio-238. Il radon penetra nelle abitazioni attraverso crepe nelle fondamenta e si accumula principalmente nei seminterrati e ai piani più bassi. Il meccanismo cancerogeno è legato sia all'induzione di un processo infiammatorio simile a quello causato dal fumo di sigaretta, sia all'interazione col DNA delle particelle α generate dal decadimento del radon. Attualmente il limite di esposizione al Radon, definito dal DL 101/2020, è di 300 Bq/m³.

- Inquinamento atmosferico

L'inquinamento atmosferico è composto da moltissimi singoli inquinanti di origine sia naturale che artificiale. I metodi utilizzati per misurare l'inquinamento atmosferico sono molti, tra cui i più comuni sono la quantificazione di PM₁₀ (respirable particulate matter), PM_{2.5} (fine particulate matter), NO₂, SO₂, O₃. Tra questi, PM_{2.5} è spesso utilizzato a livello mondiale come quantificatore dell'inquinamento atmosferico e la sua concentrazione media annuale varia da 10 a oltre 100 $\mu\text{g}/\text{m}^3$, a seconda dell'area considerata.¹⁴ Anche in questo caso il meccanismo di carcinogenesi si basa genotossicità diretta di alcuni inquinanti, ma anche sull'induzione di uno stato infiammatorio cronico che portano ad un danno ossidativo, simile a quello che si ha nel soggetto fumatore. Le principali sostanze inquinanti, come i gas di scarico di motori a diesel e benzina, sono state esaminate in numerosi studi sia *in vitro* che *in vivo*, verificandone la cancerogenicità attraverso lo studio delle mutazioni indotte e portando la IARC a classificare l'inquinamento ambientale come agente cancerogeno di classe I.¹⁵

- Broncopneumopatia cronica ostruttiva (BPCO)

La broncopneumopatia cronica ostruttiva (BPCO) è una patologia cronica associata nella maggior parte dei casi all'abitudine al fumo. Essa è caratterizzata dalla compresenza di bronchiolite cronica ed enfisema polmonare, che portano ad un quadro di insufficienza respiratoria cronica con riduzione dell'indice di Tiffenau (FEV1/FVC) al di sotto del 70%. Inizialmente si pensava che l'associazione osservata tra BPCO e tumore polmonare fosse dovuta all'esposizione al fumo di sigaretta, il principale fattore di rischio per entrambe le patologie. Successivamente, però, si è notato come nei pazienti affetti da tumore polmonare, la prevalenza della BPCO fosse circa sei volte superiore rispetto alla prevalenza della stessa patologia nei fumatori non affetti da tumore. Ciò suggerisce che ci possa essere alla base un meccanismo comune alla base delle due patologie, che comporti una disregolazione dei processi infiammatori, causando la bronchiolite cronica e l'enfisema nella BPCO e l'evoluzione maligna nel tumore polmonare.¹⁶

- HIV

I tumori polmonari sono tra i più frequenti non-AIDS defining cancers (NADCs). Nonostante non siano ancora del tutto noti i meccanismi fisiopatologici responsabili di questa associazione, si pensa che l'immunodeficienza, l'infiammazione derivata dall'infezione cronica da HIV e la maggiore prevalenza di consumo di tabacco giochino un ruolo fondamentale.¹⁷

1.2.3. Prevenzione

1.2.3.1. Prevenzione primaria

Poiché il principale fattore di rischio per lo sviluppo di neoplasie polmonari è il fumo di sigaretta, le maggiori campagne di prevenzione primaria si basano sulla riduzione dell'abitudine al fumo nella popolazione, sia prevenendo l'inizio del consumo di tabacco, in particolare negli adolescenti, sia incentivando i fumatori a

smettere di fumare. È stato dimostrato, infatti, che il fumo impatta in maniera significativa sull'aspettativa di vita, riducendola di circa 11 anni per le donne e 12 per gli uomini. Se tra i non fumatori la probabilità di sopravvivenza fino agli 80 anni è del 70% per le donne e del 61% per gli uomini, tra i fumatori essa si riduce al 38% per le donne e al 26% per gli uomini. Questa differenza non è dovuta solo allo sviluppo di neoplasie polmonari, ma anche di altri tumori, di malattie cardiovascolari e altre patologie. Si stima che circa il 60% delle morti tra i 25 e i 79 anni di età sarebbero evitabili rimuovendo il fumo di tabacco.

L'interruzione dell'abitudine al fumo ha un'importanza fondamentale, soprattutto se avviene in giovane età. Le curve di sopravvivenza degli ex fumatori che hanno smesso tra i 25 e i 34 anni sono quasi completamente sovrapponibili a quelle dei non fumatori, guadagnando 10 anni di vita rispetto ai fumatori. Chi smette di fumare tra i 35 e i 45 anni guadagna 9 anni di vita; chi invece smette tra i 45 e i 54 e tra i 55 e i 64 anni guadagna rispettivamente 6 e 4 anni di vita (*Grafico 6*).¹⁸

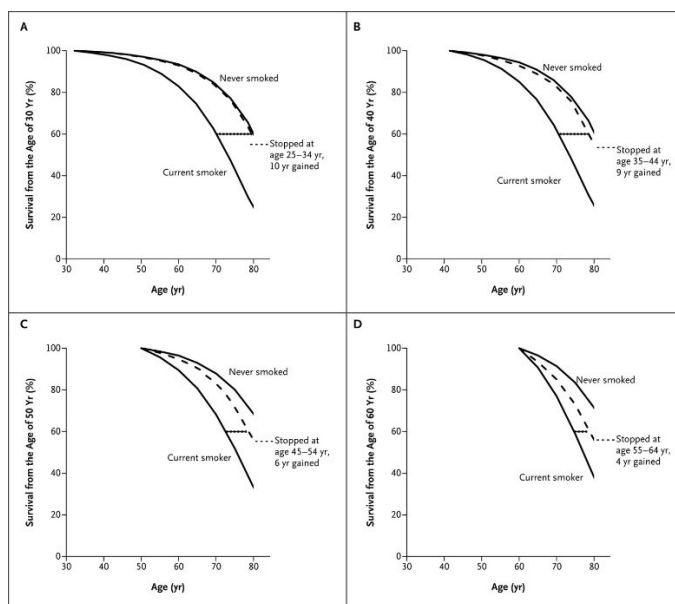


Grafico 6 Effetto dell'interruzione dell'abitudine al fumo nelle fasce d'età di 25-34 anni (grafico A), 35-44 anni (grafico B), 45-54 anni (grafico C), 55-64 anni (grafico D). Da Jha et al. 21st-century Hazards of Smoking and Benefits of Cessation in the United States. *New England Journal of Medicine* 368, (2013).

Nel contesto della prevenzione primaria, quindi, si inserisce il pacchetto di misure MPOWER emanato dall'OMS nel 2008, che propone i seguenti interventi:

- **Monitor** tobacco use: allo scopo di ottenere dati nazionali rappresentativi e aggiornati in materia di consumo di tabacco nella popolazione;
- **Protect** people from tobacco smoke: favorire la creazione e l'implementazione di aree no-smoking, sia all'aperto che in ambienti chiusi, a partire dalle strutture sanitarie e dalle scuole, per arrivare a tutti gli spazi pubblici;
- **Offer help** to quit tobacco use: rafforzare i sistemi sanitari in modo che possano garantire l'aiuto nello smettere di fumare come parte dell'assistenza sanitaria primaria, anche con l'aiuto di iniziative per la comunità e trattamenti farmacologici quando indicati;
- **Warn** about the dangers of tobacco: aumentare la copertura mediatica e la diffusione di messaggi contro il fumo;
- **Enforce bans** on tobacco advertising, promotion and sponsorship: agire a livello legislativo vietando la promozione di prodotti a base di tabacco;
- **Raise taxes** on tobacco products: aumentare la tassazione sul tabacco periodicamente per scoraggiarne l'acquisto.¹⁹

1.2.3.2. Prevenzione secondaria

La prevenzione secondaria consiste nell'insieme di procedure che permettono la diagnosi precoce di una patologia o di un suo precursore, allo scopo di intraprendere una terapia adeguata che risulti il più radicale possibile, ma allo stesso tempo che impatti il meno possibile sulla qualità di vita del paziente. In ambito oncologico lo strumento maggiormente utilizzato sono gli esami di screening, che, se applicati su vasta scala, permettono di individuare precocemente la patologia e di modificarne l'epidemiologia riducendo la quota di pazienti che raggiungono gli stadi più avanzati e soprattutto la letalità. Per quanto riguarda il tumore del polmone, non ci sono ancora programmi di screening avviati, come invece esistono per altri tipi di neoplasia (si pensi al tumore del colon-retto, a quello della mammella, a quello della prostata e a quello della cervice uterina) ma recentemente si è iniziato a considerare l'utilizzo di TC a basse dosi (LDCT) come strumento per la diagnosi precoce nella popolazione ad alto rischio. Non sono ancora ben definiti i criteri di inclusione per la

partecipazione ai progetti di screening, ma la maggior parte di essi si rivolge a pazienti di età compresa tra i 50 e i 74 anni con una forte storia di fumo presente o passata.

Lo studio NELSON ha selezionato una popolazione di più di 15.000 pazienti ad alto rischio in Belgio e Paesi Bassi, sottoponendoli a LDCT a T0, 1 anno, 3 anni, 5,5 anni o non sottoponendoli a screening e proseguendo il follow-up per 10 anni. Nel braccio dei pazienti sottoposti a LDCT l'incidenza del tumore del polmone si è attestata a 5,58 casi per 1000 persone-anno, mentre nel gruppo non sottoposto a screening l'incidenza è stata 4,91 casi per 1000 persone-anno. A fronte di una maggiore incidenza nel gruppo sottoposto a LDCT, però, si è osservata una minore mortalità: il rischio cumulativo di morte legata alla malattia a 10 anni è stato di 0,76 rispetto al gruppo non sottoposto a screening.²⁰

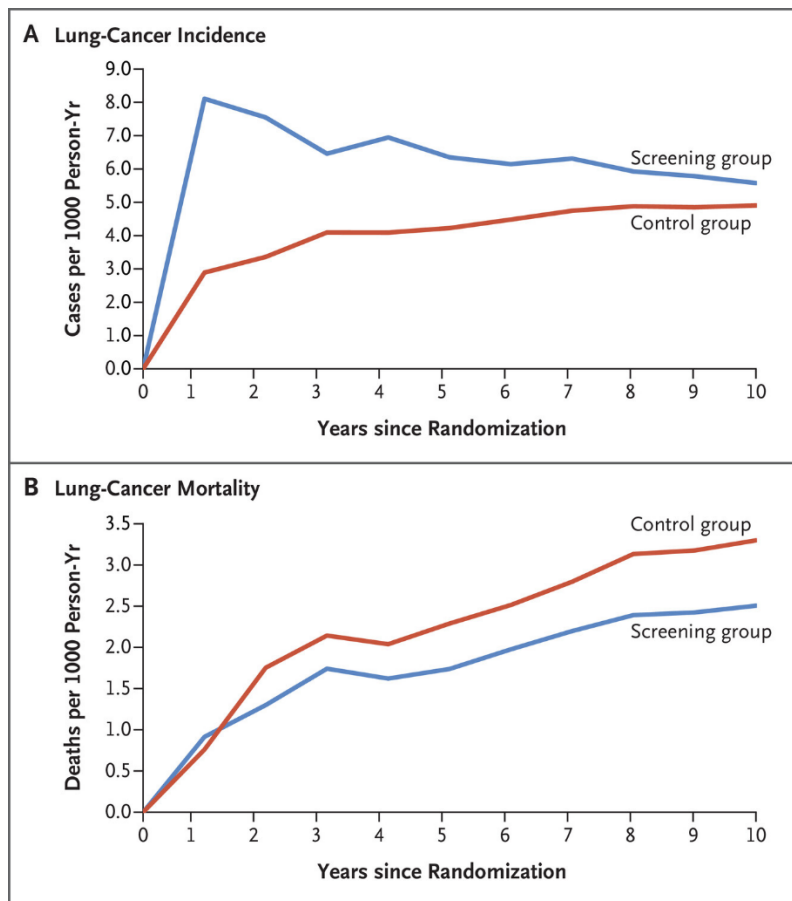


Grafico 7 Incidenza (figura A) e mortalità (figura B) a 10 anni per tumore del polmone in pazienti sottoposti a screening (in blu) e non sottoposti a screening (in rosso). Da De Koning HJ, Van Der Aalst CM, De Jong PA, et al. Reduced Lung-Cancer Mortality with Volume CT Screening in a Randomized Trial. *N Engl J Med.* 2020;382(6):503-513.

Un esempio italiano di attività di screening del tumore del polmone è il programma R.I.S.P. (Rete Italiana Screening Polmonare), promosso dall'Istituto Nazionale dei Tumori di Milano, che dal 2021 si pone l'obiettivo di reclutare 10.000 candidati ad alto rischio da sottoporre a LDCT, oltre alla promozione di interventi di prevenzione primaria. All'interno di questo programma si inserisce anche l'utilizzo dell'intelligenza artificiale (AI) per la lettura degli esami TC, che aiuta a ridurre il numero di falsi positivi e quindi il numero di interventi chirurgici per patologie benigne.²¹

1.2.4. Presentazione clinica

Uno dei problemi ad oggi più rilevanti nella gestione dei pazienti affetti da tumore del polmone è la diagnosi tardiva. Ciò è dovuto alla mancanza di sintomi precoci della malattia, che può così progredire dando segno di sé solo in fase avanzata. I segni e sintomi che caratterizzano questa patologia sono dovuti principalmente alla crescita del tumore primitivo, che può invadere bronchi, parete toracica e mediastino, ed alla diffusione per via linfatica, con coinvolgimento linfonodale, o ematica, con la comparsa di metastasi a distanza. Inoltre, alcuni sintomi sono dovuti alla diffusione attraverso il torrente ematico di alcune sostanze prodotte dalla neoplasia, le quali possono agire su bersagli a distanza, dando le sindromi paraneoplastiche.

I sintomi dovuti all'invasione bronchiale da parte del tumore sono: tosse (8-75%), dispnea (3-60%), emottisi (6-35%), respiro sibilante (0-2%). Il coinvolgimento di un alto numero di alveoli può comportare una diminuzione degli scambi gassosi con ipossiemia, insufficienza respiratoria e produzione di catarro. La formazione di cavità nel parenchima polmonare predispone alla formazione di ascessi, che possono dare i sintomi tipici di una polmonite recidivante o resistente al trattamento antibiotico. La crescita periferica del tumore con coinvolgimento della pleura e della parete toracica causa dolore nel 20-49% dei pazienti. L'invasione del mediastino può provocare una varietà di sintomi in base alla struttura coinvolta. Si possono avere ostruzione tracheale, disfagia per compressione ab extrinseco dell'esofago, raucedine per paralisi del nervo laringeo ricorrente,

elevazione dell'emidiaframma con dispnea per paralisi del nervo frenico, sindrome della vena cava superiore (caratterizzata da cefalea, edema a mantellina, turgore giugulare) per compressione, tamponamento cardiaco, aritmie e scompenso cardiaco per interessamento cardiaco e pericardico. L'occlusione dei vasi linfatici del distretto toracico può causare versamento pleurico. I tumori dell'apice polmonare possono presentarsi con la sindrome di Pancoast, in cui il coinvolgimento dell'ottavo nervo cervicale e dei primi nervi toracici e spesso delle prime due coste, causa dolore alla spalla omolaterale alla neoplasia, che si irradia al lato ulnare dell'arto. Spesso i tumori di Pancoast sono accompagnati dalla sindrome di Horner, dovuta all'interessamento del ganglio cervicale inferiore del sistema nervoso simpatico: in questo caso si hanno enoftalmo, ptosi palpebrale e miosi dell'occhio omolaterale alla lesione e anidrosi.

I segni e sintomi dovuti alla metastatizzazione sono presenti già alla diagnosi in circa un terzo dei pazienti. Il più frequente sito di metastatizzazione del tumore polmonare è l'osso, in particolare lo scheletro assile e le porzioni prossimali dello scheletro appendicolare. In questo caso si hanno dolori ossei, fratture patologiche e compressione del midollo spinale. Si possono inoltre avere disordini dell'emopoiesi nel caso in cui si verifichi l'invasione del midollo osseo. Il secondo sito di metastatizzazione per frequenza è il fegato, il cui interessamento può causare astenia, calo ponderale e più raramente rialzo degli indici di funzionalità epatica. Il terzo organo più colpito è il surrene, che raramente può andare incontro ad insufficienza dovuta alla presenza di secondarismi. Infine, si può avere interessamento dell'encefalo, che si manifesta con segni neurologici focali dipendenti dalla localizzazione e dalla dimensione della massa, e con segni di ipertensione endocranica quali cefalea, nausea e vomito.

Le sindromi paraneoplastiche sono dovute alla liberazione in circolo di sostanze biologicamente attive prodotte dalla massa tumorale. Esse sono presenti in circa il 10% dei pazienti affetti da tumore polmonare. Le sostanze prodotte sono ormoni, anticorpi o citochine, che agiscono a distanza dalla massa primitiva, talvolta con meccanismi non ancora completamente noti. Le sindromi paraneoplastiche più frequenti sono:

- Sindrome da produzione ectopica di paratormone (PTH) o del peptide ad esso correlato (PTHrp): essa è più frequentemente associata all'istotipo squamoso e causa poliuria, polidipsia, nausea, vomito, confusione mentale, dolore addominale e mialgie.
- Sindrome da inappropriata secrezione di ormone antidiuretico (ADH), in cui la produzione di vasopressina svincolata dagli stimoli fisiologici causa un'eccessiva ritenzione idrica a livello renale con ipervolemia iponatriemica. Questa condizione è più frequentemente associata al microcitoma (Small Cell Lung Cancer, SCLC) e si manifesta con alterazioni psichiche, coma ed insufficienza respiratoria.
- Sindrome di Cushing da secrezione ectopica di ormone adrenocorticotropo (ACTH), che si presenta con la tipica facies a luna piena, obesità centrale, ipotrofia muscolare e della cute, strie rubre addominali, gibbo di bufalo, ipertensione arteriosa, alcalosi metabolica con ipokaliemia, scarsa capacità di rimarginazione delle ferite e facilità di sviluppare ecchimosi per traumi minori, irregolarità mestruali nella donna e disfunzione erettile nell'uomo. Anche questa condizione si associa principalmente al microcitoma e nei carcinoidi polmonari.
- Sindromi connettivo-scheletriche: dita a bacchetta di tamburo (nel 30% dei casi), che si possono associare ad osteoartropatia ipertrofica nella Sindrome di Marie-Bamberger, la quale è più frequente nei pazienti con adenocarcinoma polmonare. In questo caso si osserva espansione distale delle ossa lunghe degli arti superiori e inferiori, periostite, tumefazione articolare e proliferazione dei villi sinoviali.
- Sindromi neurologiche: coinvolgono solo l'1% dei pazienti affetti da tumore polmonare. La Sindrome di Eaton-Lambert è dovuta alla produzione di anticorpi contro il canale del calcio voltaggio-dipendente, con conseguente ipostenia degli arti e possibile coinvolgimento del sistema nervoso autonomo. Questa sindrome, insieme alla cecità retinica si verificano nei pazienti con microcitoma. Altre manifestazioni come neuropatie periferiche, degenerazione cerebellare subacuta, degenerazione corticale e polimiosite si possono osservare in tutti i tipi di tumore polmonare.

- Disordini ematologici: si presentano nell'1-8% dei pazienti e rappresentano un fattore prognostico negativo. Si possono osservare tromboflebite migrante (Sindrome di Trousseau), endocardite marantica con conseguenti embolie arteriose, coagulazione intravascolare disseminata (CID), anemia, granulocitosi e leucoeritroblastosi.^{22,23}

1.2.5. Inquadramento diagnostico

1.2.5.1. Tecniche di diagnostica per immagini

L'inquadramento diagnostico del paziente con sospetto di neoplasia polmonare inizia dalla clinica, partendo da un'attenta anamnesi che deve indagare i sintomi, l'esposizione ai fattori di rischio e l'eventuale familiarità per neoplasie. L'esame obiettivo, in particolare attraverso l'auscultazione, può indirizzare verso l'esecuzione di esami di imaging.

Il primo esame di imaging nel sospetto di tumore del polmone è la radiografia del torace (RX), che può mostrare noduli o masse all'interno del parenchima, talvolta associati a versamento pleurico o ingrandimento linfonodale in sede ilare o mediastinica. In caso di RX positiva è necessario continuare l'iter con l'esecuzione di una TC del torace.

La tomografia computerizzata (TC) del torace permette una migliore valutazione morfologica della massa evidenziata all'RX, permettendo una misurazione più precisa delle sue dimensioni e la valutazione di aspetti quali l'irregolarità del profilo, la densità disomogenea, l'assenza di depositi calcifici e l'accrescimento nel tempo (che richiede l'esecuzione di più esami a distanza di tempo): queste caratteristiche, se presenti, devono far sospettare la malignità della lesione. Altri reperti possibili sono l'ingrandimento dei linfonodi ilari e mediastinici, già visibili all'RX ma più facilmente misurabili alla TC, e la presenza di atelettasie dovute all'ostruzione di un bronco da parte della massa. Inoltre, la TC dell'addome, aggiunta a quella del torace, è fondamentale per la ricerca di eventuali metastasi e quindi per la stadiazione della neoplasia.^{6,23}

1.2.5.2. Esame bioptico

Le indagini di imaging possono dare un sospetto più o meno forte di neoplasia polmonare, ma la diagnosi di certezza può essere fatta solo attraverso l'esame istologico, coadiuvato da tecniche di analisi molecolare. Le tecniche utilizzate per il prelievo bioptico sono diverse a seconda della posizione della lesione (centrale o periferica) e dei suoi rapporti con le vie aeree (a crescita endobronchiale o peribronchiale). Si possono eseguire:

- Broncoscopia, che permette di accedere al parenchima polmonare attraverso le vie aeree, risultando più efficace per lesioni del terzo interno del polmone. Il broncoscopio permette di visualizzare il lume e le pareti bronchiali e di inserire gli strumenti necessari per il prelievo attraverso il canale operativo. Mediante diverse tecniche si possono ottenere campioni utilizzati per l'esame citologico o istologico. Il broncoaspirato e il lavaggio broncoalveolare (BAL) permettono di raccogliere le secrezioni e le cellule desquamate nelle vie aeree attraverso l'introduzione e la successiva aspirazione di soluzione fisiologica. Anche con la spazzolatura bronchiale (brushing) è possibile raccogliere del materiale per l'esame citologico, scarificando le aree sospette. L'esame principale in caso di sospetta neoplasia polmonare è comunque la biopsia, che può essere bronchiale, nel caso in cui la lesione presenti una crescita endobronchiale, o transbronchiale, se la massa presenta una crescita peribronchiale. È possibile utilizzare anche l'agoaspirato transbronchiale (TBNA, trans-bronchial needle aspiration), in cui il campionamento avviene grazie ad un ago retrattile ed è spesso utilizzata anche per la valutazione dei linfonodi peribronchiali per la valutazione del parametro N (nodes) della stadiazione TNM. La biopsia con ago può essere svolta sotto guida ecografica (EBUS, endobronchial ultrasound), per avere una visione migliore al momento del campionamento. Per raggiungere i linfonodi più lontani dalla parete ecografica si può ricorrere ad un approccio transesofageo (EUS, endoscopic ultrasound). La broncoscopia è ad oggi la tecnica più utilizzata per il campionamento bioptico, grazie alla sua buona resa diagnostica (circa 90%) ed al rischio di complicanze particolarmente

basso: si possono avere emorragia (0,6-5,4%) e pneumotorace (1-3,4%) a seguito di TBNA.

- Biopsia polmonare transtoracica TC-guidata (TTNA), che prevede il passaggio degli strumenti attraverso la parete toracica sotto guida radiologica. Questa metodica viene utilizzata per le lesioni che si localizzano nelle porzioni di parenchima più lontane dalle vie aeree principali e che sono quindi più difficilmente accessibili per via endoscopica. Attraverso l'accesso transtoracico si può raccogliere materiale adatto ad un esame citologico, che permette l'utilizzo di aghi più sottili, e istologico, che necessita di aghi più grossi. Questa procedura presenta alcune controindicazioni: insufficienza respiratoria ed enfisema gravi, disordini della coagulazione, polmone unico per pregressa pneumonectomia. Il rendimento diagnostico si mantiene alto (circa 90%), tuttavia le complicanze sono più frequenti rispetto alla broncoscopia: si possono avere emoftoe (10-25%), pneumotorace (10-20%), dolore nella sede del prelievo (30%).
- Mediastinoscopia, in cui si accede al mediastino attraverso un endoscopio. Questa tecnica è utilizzata quando si sospetta un coinvolgimento di linfonodi mediastinici difficilmente raggiungibili con la broncoscopia (linfonodi paratracheali alti e bassi e sottocarenali) o quando questa non si è rivelata diagnostica. L'introduzione dell'EBUS-TBNA ha notevolmente ridotto la necessità di ricorrere alla mediastinoscopia, che presenta svariate possibili complicanze: emorragie, infezioni, paralisi delle corde vocali per lesione del nervo laringeo ricorrente, perforazione esofagea.
- Toracoscopia video-assistita (VATS, video-assisted thoracoscopic surgery), che consente l'accesso alla cavità pleurica del polmone interessato. Questa tecnica permette di eseguire biopsie dei linfonodi della finestra aorto-polmonare, subaortici e para-aortici, di valutare il coinvolgimento della pleura parietale e di strutture mediastiniche e di prelevare del liquido in caso di versamento pleurico. La VATS è comunque una tecnica più utilizzata a fini terapeutici che diagnostici, permettendo l'escissione dei lobi o segmenti polmonari contenenti la neoplasia.^{6,23}

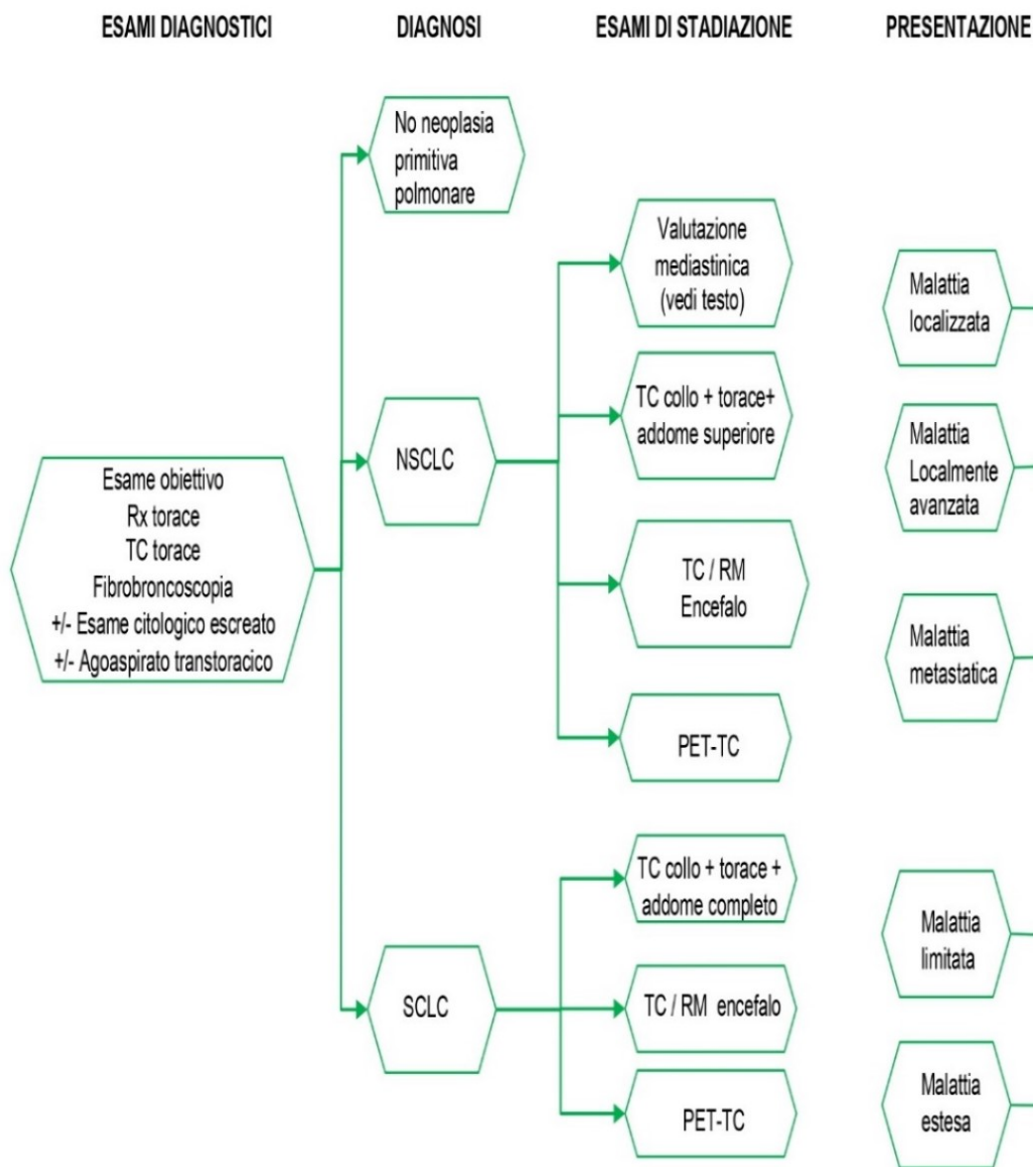


Figura 4 Diagnosi e stadiazione del tumore del polmone. Da AIOM (Associazione Italiana di Oncologia Medica), Linee Guida Neoplasie del Polmone (2021) (fig. 1).

1.2.6. Caratterizzazione istologica

Il primo metodo per l'identificazione del tipo di neoplasia è l'osservazione al microscopio del tessuto prelevato con la biopsia, successivamente colorato con ematossilina-eosina.

La quasi totalità dei tumori polmonari (circa il 95%) sono carcinomi, mentre una piccola parte è costituita da carcinoidi, tumori di origine mesenchimale (come fibrosarcomi o leiomiomasarcomi) linfomi e lesioni benigne (tra cui la più diffusa è l'amartoma). I carcinomi, che hanno origine dalle cellule epiteliali, esiste una suddivisione in due grandi categorie: il microcitoma (o carcinoma a piccole cellule, Small Cell Lung Cancer, abbreviato in SCLC) e il tumore polmonare non a piccole cellule (Non Small Cell Lung Cancer, abbreviato in NSCLC), che comprende adenocarcinoma, carcinoma squamocellulare e carcinoma a grandi cellule. Questa divisione, basata sulla diversa natura dei due gruppi, sia per quanto riguarda l'aspetto molecolare, che per la fisiopatologia e quindi la presentazione clinica e l'approccio terapeutico, è stata in parte superata dalle linee guida dell'OMS pubblicate nel 2015. Queste, infatti propongono una nuova classificazione in cui il microcitoma viene inserito tra i carcinomi polmonari neuroendocrini, insieme al tumore carcinoide.

Una versione semplificata di questa classificazione, aggiornata al 2021, vede quindi la seguente suddivisione:

- Adenocarcinoma, che viene a sua volta classificato a seconda della morfologia e del pattern di crescita in acinare, papillare, micropapillare, solido, a crescita lepidica, mucinoso;
- Carcinoma squamocellulare;
- Carcinoma a grandi cellule;
- Carcinoma neuroendocrino, di cui fanno parte, come già accennato, il microcitoma e il tumore carcinoide;
- Carcinomi misti, ad esempio il carcinoma adenosquamoso;
- Altri carcinomi meno frequenti, che rendono conto in totale di circa il 13% delle neoplasie polmonari. ^{22,24,25}

1.2.6.1. Adenocarcinoma

L'adenocarcinoma rappresenta l'istotipo più diffuso, contando più del 50% delle neoplasie polmonari ed è il più frequente tra le donne e i non fumatori. Esso fa parte dell'ex categoria dei NSCLC, si localizza tipicamente alla periferia del polmone, dando nelle fasi più avanzate invasione della pleura, versamento

pleurico a carattere neoplastico e metastatizzazione precoce. Le sue cellule possono produrre mucina e sono solitamente organizzate a formare ghiandole, anche se possono organizzarsi in diversi pattern di crescita: lepidica, che ha prognosi buona, acinare e papillare, che hanno prognosi intermedia, e solido, che ha la prognosi peggiore. La patogenesi dell'adenocarcinoma vede la trasformazione del tessuto polmonare prima attraverso l'iperplasia adenomatosa atipica, che progredisce poi in adenocarcinoma in situ, adenocarcinoma minimamente invasivo ed infine adenocarcinoma invasivo. L'iperplasia adenomatosa atipica, vero e proprio precursore dell'adenocarcinoma, è caratterizzata dalla proliferazione di tessuto epiteliale cubico o colonnare basso e ha un diametro massimo di 5 mm. Le cellule, che presentano ipercromasia, pleomorfismo e nucleoli prominenti, derivano da un unico clone cellulare a seguito di una mutazione driver, ad esempio quella di EGFR. L'adenocarcinoma in situ, stadio successivo all'iperplasia adenomatosa nel processo di carcinogenesi, presenta un diametro massimo di 3 cm e cellule che proliferano in un unico strato lungo i setti che separano gli alveoli tra loro, senza alterare l'architettura alveolare o invadere lo stroma.²²⁻²⁴

1.2.6.2. Carcinoma squamocellulare

Tra i vari istotipi, il carcinoma squamocellulare è quello con la più forte correlazione con il fumo di sigaretta e rappresenta circa il 20% delle neoplasie polmonari, con un trend in discesa nei paesi occidentali grazie alla diminuzione del consumo di tabacco, soprattutto negli uomini. Esso si sviluppa tipicamente nella zona centrale del polmone, a partire dall'epitelio dei bronchi di calibro maggiore. Il carcinoma squamocellulare vero e proprio è preceduto dalla displasia squamosa bronchiale, che evolve poi in carcinoma squamocellulare in situ e successivamente invasivo, in un processo che può durare diversi anni. Il carcinoma in situ può essere identificato grazie all'esame citologico dell'espettorato quando ancora la neoplasia non ha dato segni di sé né con sintomi né all'imaging radiografico. In fasi più avanzate, invece, la massa tende a crescere di dimensioni, sviluppando anche aree necrotiche centrali e causando l'occlusione del bronco coinvolto, con conseguente atelettasia e sovrainfezione, per poi

invadere il parenchima polmonare circostante. La disseminazione avviene prima ai linfonodi ilari e solo tardivamente si hanno metastasi a distanza. All'esame istologico si possono riscontrare vari gradi di differenziamento, a partire da cellule ben differenziate con perle di cheratina e ponti intercellulari fino a neoplasie poco differenziate con caratteristiche squamose minime.²²⁻²⁴

1.2.6.3. Carcinoma a grandi cellule

Il carcinoma a grandi cellule rappresenta circa il 2% dei tumori polmonari e la sua è una diagnosi di esclusione: infatti, esso non presenta chiare caratteristiche ghiandolari, squamose o neuroendocrine. Le cellule presentano tipicamente nuclei grandi con nucleoli prominenti.²²⁻²⁴

1.2.6.4. Carcinoma a piccole cellule (SCLC o microcitoma)

Il carcinoma a piccole cellule (o microcitoma) rende conto del 15% delle neoplasie polmonari e la sua patogenesi è strettamente correlata al fumo di sigaretta. Esso si presenta come una massa centrale che si infiltra nel parenchima polmonare. Le cellule, di origine epiteliale, sono piccole e rotonde o fusiformi e contengono molti granuli contenenti peptidi a funzione neuroendocrina che, se secreti, provocano le sindromi paraneoplastiche. Inoltre, all'esame istologico si possono osservare numerose figure mitotiche e aree di necrosi anche estese, segno di rapida progressione, così come la sua tendenza alla metastatizzazione precoce. Nella classificazione dell'OMS del 2021 il microcitoma è posto nella stessa categoria del carcinoma neuroendocrino a grandi cellule, un'altra neoplasia molto aggressiva.²²⁻²⁴

1.2.6.5. Altre neoplasie neuroendocrine

I carcinoidi sono neoplasie neuroendocrine che rappresentano circa l'1-5% dei tumori polmonari. Essi vengono differenziati a livello istologico in carcinoidi di basso e alto grado: i primi hanno un'intensa attività secretoria ma una prognosi relativamente buona, grazie alla loro scarsa tendenza alla metastatizzazione; i

secondi, invece, sono molto aggressivi ed hanno prognosi infausta. La diagnosi differenziale si basa sia sull'osservazione di necrosi intratumorale e caratteristiche citologiche tipiche all'esame istologica, sia sulla frazione citoproliferativa con Ki67/MIB-1.²³

Il carcinoma neuroendocrino a grandi cellule (Large Cell NeuroEndocrine Carcinoma, LCNEC) è un istotipo piuttosto raro e difficile da individuare: infatti, all'osservazione morfologica può essere facilmente confuso con un NSCLC a grandi cellule poco differenziato o con un adenocarcinoma a pattern solido. Perciò per la diagnosi differenziale è fondamentale la ricerca dei marker neuroendocrini all'immunoistochimica (vedi *Paragrafo 1.2.7. "Immunoistochimica"*).^{6,23}

1.2.7. Immunoistochimica

L'immunoistochimica permette una migliore interpretazione delle immagini osservate in ematossilina-eosina, permettendo di individuare i marker specifici espressi da ciascun tipo di neoplasia.

Le neoplasie neuroendocrine, quindi primo tra tutti il microcitoma, esprimono una varietà di marcatori che le differenziano dai tumori puramente epiteliali: elonasi neurone-specifica (NSE), CD56 (o NCAM, Neural Cells Adhesion Molecule), sinaptofisina, cromogranina e Leu7. La positività a questi marcatori indica la natura neuroendocrina delle cellule di origine di queste neoplasie.

TTF-1 (Thyroid Transcription Factor-1) viene testato perché, oltre ad essere un marker tiroideo, risulta positivo anche nel 70% delle neoplasie polmonari primitive. Perciò, una volta escluse neoformazioni tiroidee, si è in grado di affermare che la massa in questione sia un tumore primitivo del polmone.

La Napsina-A (Nap-A) è una proteasi dell'aspartato, che ha un ruolo nella produzione del surfactante ed è espressa dagli pneumociti di tipo II. Nap-A risulta positivo in più del 90% degli adenocarcinomi del polmone.

Una combinazione di TTF-1 e Nap-A permette di distinguere l'adenocarcinoma (TTF-1+ e Nap-A+) dal carcinoma squamocellulare (TTF-1- e Nap-A-) e dal microcitoma (TTF-1+ e Nap-A-).

Anche le citocheratine CK7 e CK20 possono risultare utili nella diagnosi differenziale tra i vari istotipi di tumore polmonare: esse, infatti, risultano frequentemente negative nel carcinoma squamocellulare, mentre possono essere positive nei NSCLC non squamosi, nel SCLC e nel mesotelioma pleurico.

Al contrario, p40 risulta generalmente positiva nel carcinoma squamocellulare e negativa nell'adenocarcinoma e nel mesotelioma, dimostrandosi più efficace nella diagnosi differenziale rispetto al suo precursore p63, precedentemente utilizzato.

Attualmente, quindi, il pannello base di marker immunoistochimici consigliato dall'OMS comprende cromogranina, sinaptofisina e CD56 per le neoplasie con morfologia neuroendocrina e TTF-1 e p40 per le neoplasie con morfologia non neuroendocrina.^{6,22,24}

1.2.8. Caratterizzazione molecolare

In tutti i tumori le cellule acquisiscono sei abilità peculiari che permettono loro di svincolarsi dai segnali che fisiologicamente impediscono l'accrescimento eccessivo di un tessuto rispetto agli altri, esitando nel fenotipo maligno tipico delle neoplasie. Sono stati individuati sei hallmark che caratterizzano le cellule neoplastiche: autosufficienza nella produzione di segnali di crescita, insensibilità ai segnali di inibizione della crescita tissutale, evasione dell'apoptosi, aumento della capacità replicativa, neoangiogenesi, invasione tissutale e metastatizzazione.²⁶ Ciò può avvenire attraverso un'iperattivazione degli oncogeni (mutazioni *gain of function*, traslocazioni geniche, amplificazioni) o attraverso inattivazione di geni oncosoppressori (mutazioni *loss of function*, delezioni o microdelezioni). Gli eventi che causano l'acquisizione di queste caratteristiche e il loro ordine di apparizione sono molto variabili e non è ancora completamente chiaro in che misura influenzino il comportamento del tumore. È noto, comunque, che esistono delle mutazioni, dette mutazioni driver, che permettono l'acquisizione degli hallmark tumorali e che perciò vengono ricercate al momento della diagnosi per scegliere poi la terapia target più appropriata.

Gli oncogeni della famiglia MYC sono frequentemente iperattivati sia nei NSCLC che nel SCLC tramite amplificazione genica o disregolazione trascrizionale. Al contrario, oncosoppressori come TP53, RB1, RASSF1A, CDKN2A/B, LKB1 (STK11) e FHIT possono essere inattivati nella tumorigenesi. Ad esempio, il

microcitoma presenta come caratteristica peculiare la compresenza di TP53 e RB1 mutati.

Tra i vari istotipi tumorali, l'adenocarcinoma è stato studiato più approfonditamente, a causa della sua maggiore frequenza. I protooncogeni appartenenti alla famiglia ERBB (HER) sono spesso coinvolti: tra questi i più importanti sono EGFR (ERBB1), HER2/*neu* (ERBB2), HER3 (ERBB3) e HER4 (ERBB4). Essi codificano per dei recettori tirosinchinasici (TK) che determinano segnali intracellulari di proliferazione, neoangiogenesi, invasione tissutale e resistenza all'apoptosi. Esistono dei farmaci in grado di inibire questi recettori, gli inibitori delle tirosinchinasi (TKIs), che risultano inizialmente efficaci nel trattamento dell'adenocarcinoma. Altre mutazioni driver in questo istotipo riguardano ALK, NTRK e RET (altre tirosinchinasi), KRAS (una GTPasi), BRAF (una serina-treonina chinasi) e PIK3CA (una chinasi lipidica). La maggior parte di queste mutazioni sono mutualmente esclusive, pare quindi che solo una di queste mutazioni sia sufficiente per l'avvio della tumorigenesi.

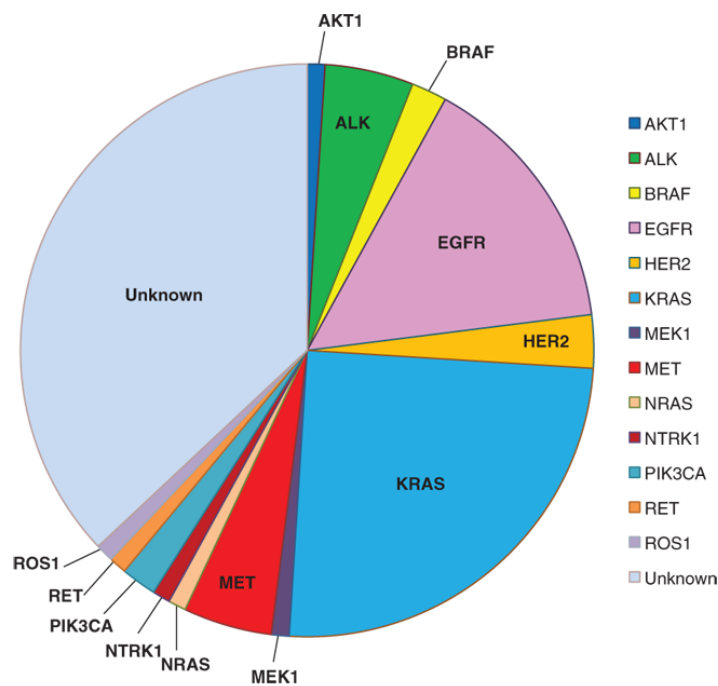


Figura 5 Mutazioni nell'adenocarcinoma nella popolazione caucasica. Da Harrison-Longo et al., *Harrison's Principles of Internal Medicine, 20th ed (2018)*

Per quanto riguarda il carcinoma squamocellulare, sono state individuate le mutazioni di FGFR1 (amplificazione), DDR2 e PIK3CA o l'inattivazione di PTEN.²²

1.2.8.1. Applicazioni della patologia molecolare

Nello studio del paziente affetto da NSCLC, in particolare da adenocarcinoma (ADC), carcinoma a grandi cellule (CGC), carcinoma misto con una componente di adenocarcinoma e NSCLC non altrimenti specificato (N.A.S.), vanno ricercate una serie di mutazioni predittive della risposta a trattamenti farmacologici a bersaglio molecolare. Questi test possono essere eseguiti su campione bioptico, citologico o su pezzo operatorio. Il ruolo della biopsia liquida è limitato alla ricerca di EGFR e resta controverso, in quanto l'analisi del ctDNA presenta una buona specificità (90%) ma una minore sensibilità (50-80%), che rende necessaria l'esecuzione di un nuovo prelievo bioptico in caso di esito negativo. Per questo motivo le linee guida attuali raccomandano l'utilizzo della biopsia liquida solo in associazione alle analisi su campioni tissutali per casi di NSCLC di stadio avanzato gestiti da team multidisciplinari in centri ad elevata specializzazione. In particolare, la determinazione dello stato mutazionale di EGFR può essere eseguita su ctDNA se il campione solido non risulta adeguato per quantità o qualità di cellule neoplastiche vitali o se non è possibile ottenere un campione solido adeguato per problemi legati alla tecnica del prelievo o alle condizioni generali del paziente.

Nel 10-15% dei pazienti caucasici affetti da adenocarcinoma del polmone sono state rilevate mutazioni a carico di EGFR, in particolare a livello degli esoni 18, 19, 20 e 21. Sono stati quindi sviluppati farmaci a bersaglio molecolare in grado di agire sulle cellule che presentano queste mutazioni: gli inibitori delle tirosin-chinasi (TKI) rivolti contro EGFR: gefitinib ed erlotinib (farmaci di prima generazione), afatinib e dacomitinib (farmaci di seconda generazione) e osimertinib (farmaco di terza generazione). In particolare, la mutazione T790M dell'esone 20 rappresenta un meccanismo di resistenza farmacologica alle prime due generazioni di TKI, che indirizza quindi verso la scelta di osimertinib.

Il 3-7% degli adenocarcinomi polmonari presenta un riarrangiamento dell'oncogene ALK con EML4 o con altri geni che generano delle nuove tirosin-chinasi coinvolte nella sopravvivenza cellulare e nella proliferazione. Gli inibitori tirosin-chinasi utilizzati in questo caso sono crizotinib (farmaco di prima generazione), alectinib, ceritinib e brigatinib (di seconda generazione), e lorlatinib (di terza generazione).

L'1-2% degli adenocarcinomi polmonari risultano mutati per il gene ROS1, per cui i farmaci previsti sono crizotinib (prima generazione) ed entrectinib (seconda generazione).

I geni NTRK 1, 2 e 3 risultano riarrangiati nello 0,5-1% degli adenocarcinomi e sono predittori di risposta a entrectinib.

Infine, il 3-4% degli adenocarcinomi presenta la mutazione V600 dell'esone 15 del gene BRAF, che indirizza la scelta terapeutica verso una combinazione di dabrafenib e trametinib.

Esistono poi altre alterazioni genetiche ricorrenti come i riarrangiamenti di RET e mutazioni di MET, KRAS e HER2. Per queste non sono ancora state approvate terapie target, se non nel contesto di trial clinici o programmi di accesso allargato.

Le tecniche utilizzate per la ricerca di queste alterazioni sono la FISH, che viene considerata positiva per valori superiori al 15%, l'IHC attraverso l'utilizzo di pannelli di anticorpi diretti contro le proteine mutate e il Sequenziamento Genetico di Nuova Generazione (NGS).

Oltre allo stato mutazionale delle cellule neoplastiche, nell'inquadramento del paziente affetto da NSCLC è fondamentale la valutazione dell'espressione a livello della membrana di PD-L1. L'asse PD-1/PD-L1 è un checkpoint immunitario, che permette alle cellule tumorali di non essere attaccate dal sistema immunitario, in particolare dai linfociti T; se quest'asse viene inibito farmacologicamente, è favorita la distruzione della massa neoplastica dal sistema immunitario, che non la riconosce come self. L'espressione di PD-L1 va valutata su un campione istologico o citologico o sul pezzo operatorio con IHC, valutando il Tumor Proportion Score (TPS), che indica la percentuale di cellule tumorali positive per questo marcatore. La positività per PD-L1 indirizza la scelta terapeutica verso l'immunoterapia, che prevede l'utilizzo degli Immune Checkpoint Inhibitors (ICI), che comprendono farmaci anti-PD-1 (pembrolizumab e nivolumab) e anti-PD-L1 (atezolizumab).

Data l'importanza all'interno del percorso diagnostico-terapeutico dell'inquadramento molecolare della neoplasia, AIOM e SIAPEC hanno elaborato delle raccomandazioni che indicano di eseguire in concomitanza la valutazione di

EGFR, ALK, ROS1, NTKR1-3 e PD-L1 nei pazienti affetti da NSCLC in stadio avanzato.^{6,27}

1.2.9. Stadiazione

La stadiazione TNM è un mezzo internazionalmente accettato per descrivere lo stato del tumore al momento della diagnosi, permettendo la definizione della prognosi e indirizzando verso il trattamento più appropriato. Essa è data dalla combinazione di tre parametri:

- Tumor (T): valuta l'estensione del tumore primitivo,
- Nodes (N): valuta il coinvolgimento linfonodale,
- Metastasis (M): valuta la presenza di metastasi a distanza.

Questi parametri possono essere valutati sia attraverso tecniche di imaging, dando una stadiazione clinica del tumore (cTNM), o con l'esame istologico da biopsia, dando una stadiazione patologica (pTNM). Se la stadiazione clinica viene fatta a seguito di una terapia prende il nome di ycTNM, mentre se viene svolta dopo terapia neoadiuvante ed intervento chirurgico con esame istologico del pezzo operatorio viene denominata ypTNM.

Inizialmente il sistema TNM era stato disegnato per il NSCLC ma, stando alle linee guida dell'OMS più recenti (dal 2015), dovrebbe essere applicato anche al SCLC, che precedentemente veniva classificato solo in "limitato" o "esteso". Si definiva quindi la malattia di stadio limitato se essa risultava confinata ad un emitorace, con possibile coinvolgimento dei linfonodi ilari omo- e controlaterali, mediastinici e sovraclaveari; invece, la malattia che presentasse disseminazione in qualsiasi altro distretto veniva considerata estesa. Proprio per la sua semplicità e per il suo risvolto nella gestione clinico-terapeutica del paziente, questa classificazione viene talvolta ancora utilizzata.^{6,22,23}

1.2.9.1. Tecniche di imaging per la classificazione cTNM

Oltre alla TC del torace, già eseguita nell'ambito della diagnosi, è opportuno svolgere anche una TC dell'addome completo e del collo, che per contiguità sono le sedi più frequenti di metastatizzazione. Lo studio dell'encefalo può essere eseguito tramite TC o RM.

La tomografia a emissione di positroni con 18-fluoro-desossiglucosio (PET-TC con ¹⁸FDG) è un esame che evidenzia le aree metabolicamente più attive, tipicamente masse tumorali e zone coinvolte da un'importante infiammazione, oltre all'encefalo, che fisiologicamente ha una captazione di glucosio superiore agli altri tessuti, e alle vie urinarie, in cui si accumula il tracciante in via di eliminazione. La PET-TC è fondamentale nella valutazione della massa tumorale primitiva e del coinvolgimento dei linfonodi mediastinici, di cui viene sempre riportata la captazione massima (SUV max). Inoltre, può segnalare la presenza di metastasi, anche se è poco indicativa per le metastasi cerebrali e renali per i motivi sopraindicati e può dare falsi negativi in caso di masse di dimensioni inferiori a 5 mm, tumori a crescita lenta che presentano un metabolismo più lento, e diabete. Si possono anche avere falsi positivi in caso di infezioni o malattie granulomatose, per la presenza di aree di infiammazione focale.^{6,22,23}

1.2.9.2. Tecniche di campionamento per la classificazione pTNM

La stadiazione patologica del parametro T, che richiede la misurazione delle dimensioni effettive del tumore primitivo è possibile solo in seguito all'intervento chirurgico di escissione, mentre alla diagnosi sarà possibile solo misurare la massa grazie alle indagini radiologiche e caratterizzare istologicamente la neoplasia grazie al prelievo biptico di una piccola parte di tessuto.

Per quanto riguarda il parametro N, lo studio dei linfonodi va eseguito, oltre che attraverso le tecniche di imaging descritte precedentemente, anche con l'esame istologico, per valutare se l'ingrandimento e l'aumentato metabolismo siano effettivamente correlati ad una invasione del linfonodo da parte di cellule tumorali. Il prelievo biptico può essere eseguito con agobiopsia transbronchiale eco-guidata (EBUS-TBNA), con accesso transesofageo (EUS), attraverso

mediastinoscopia o toracoscopia, come descritto nel *Paragrafo 1.2.5.2. "Esame biottico"*. In particolare, l'approccio broncoscopico è indicato per le stazioni linfonodali paratracheali basse (4R, 4L), sottocarenali (7) e ilari (10R, 10L, 11R e 11L); l'approccio transesofageo è indicato per le stazioni mediastiniche sinistre (2L e 4L), sottocarenali (7), periesofagee e del legamento polmonare (8 e 9); la mediastinoscopia è indicata per le stazioni paratracheale, pretracheale e precarenale in caso di EBUS o EUS TBNA non dirimenti; la toracoscopia video-assistita consente l'accesso alla pleura e ad alcune sedi non raggiungibili con le altre tecniche ed è preferibile alla mediastinotomia anteriore per lo studio dei linfonodi para-aortici e prevascolari.^{6,23}

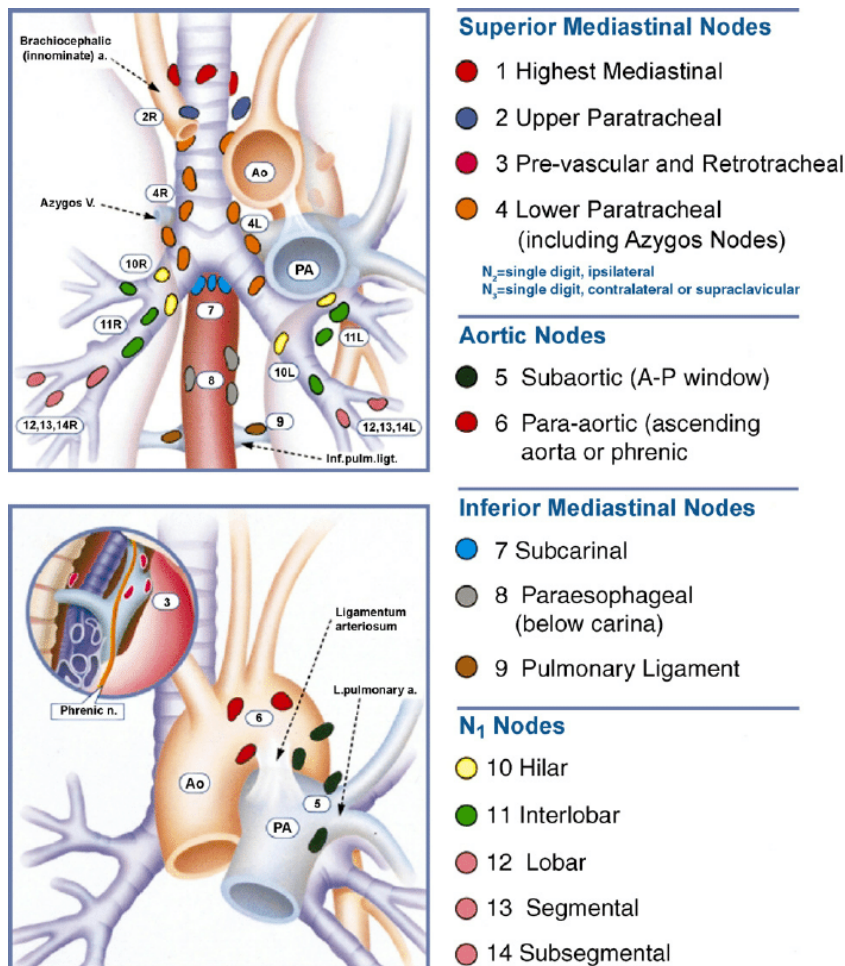


Figura 6 Mappa delle stazioni linfonodali toraciche proposta da International Association for the study of Lung Cancer (IASLC), con divisione in zone a scopo stadiativo-prognostico. Da Harrison-Longo et al, *Harrison's Principles of Internal Medicine*, 2018 (fig. 74-4).

Le eventuali masse a distanza possono rappresentare una sede facilmente accessibile alla biopsia, fornendo ulteriore conferma della tipizzazione istologica. Le modalità di prelievo devono essere le più consone in base alla sede coinvolta.

1.2.9.3. Classificazione TNM

Di seguito l'VIII edizione della classificazione TNM delle neoplasie polmonari, attualmente in uso.

TNM VIII Edizione (Classificazione clinica)	
T – tumore primitivo	
T	Tumore primitivo
TX	Il tumore primitivo non può essere definito, oppure ne è provata l'esistenza per la presenza di cellule tumorali nell'escreato o nel liquido di lavaggio bronchiale, ma non è visualizzato con le tecniche per immagini o con la broncoscopia
T0	Assenza di evidenza del tumore primitivo
Tis	Carcinoma in situ
T1	Tumore di 3 cm o meno nella sua dimensione massima, circondato da polmone o da pleura viscerale, e alla broncoscopia non si rilevano segni di invasione più prossimale del bronco lobare (bronco principale non interessato da malattia)
T1a(mi)	Adenocarcinoma minimamente invasivo
T1a	Tumore non superiore a 1 cm nella dimensione maggiore
T1b	Tumore superiore a 1 cm ma non superiore a 2 cm nella dimensione maggiore
T1c	Tumore superiore a 2 cm ma non superiore a 3 cm nella dimensione maggiore
T2	Tumore superiore a 3 centimetri ma non superiore a 5 cm, o tumore con una qualunque delle seguenti caratteristiche: <ul style="list-style-type: none"> • Interessamento del bronco principale indipendentemente dalla distanza dalla carena ma senza coinvolgimento della carena • Invasione della pleura viscerale • Associazione ad atelektasia o polmonite ostruttiva che si estende alla regione ilare, che coinvolge in parte o tutto il polmone
T2a	Tumore superiore a 3 cm ma non superiore a 4 cm nel diametro maggiore
T2b	Tumore superiore a 4 cm ma non superiore a 5 cm nel diametro maggiore
T3	Tumore superiore a 5 cm ma non superiore a 7 cm nel diametro maggiore o associato a nodulo(i) neoplastici separati nello stesso lobo del tumore primitivo o che invade direttamente una delle seguenti strutture: parete toracica (inclusa la pleura parietale ed i tumori del solco superiore), nervo frenico, pericardio parietale
T4	Tumore superiore a 7 cm nel diametro maggiore o associato a nodulo(i) separato(i) in un lobo ipsilaterale, ma differente rispetto al lobo del tumore primitivo o che invade direttamente una delle seguenti strutture: diaframma, mediastino, cuore, grandi vasi, trachea, nervo laringeo ricorrente, esofago, corpo vertebrale, carena
N – linfonodi loco-regionali	
NX	I linfonodi regionali non possono essere valutati
N0	Assenza di metastasi nei linfonodi regionali
N1	Metastasi nei linfonodi peribronchiali e/o ilari ipsilaterali e intrapolmonari, incluso il coinvolgimento per estensione diretta
N2	Metastasi nei linfonodi mediastinici e/o sottocarenali ipsilaterali
N3	Metastasi nei linfonodi mediastinici contralaterali, ilari contralaterali, scaleni o sovraclaveari ipsi- o contro-laterali
M – metastasi a distanza	
M0	Assenza di metastasi a distanza
M1a	Noduli tumorali in un lobo contralaterale rispetto al tumore primitivo; tumore con noduli pleurici/pericardici o versamento neoplastico pleurico o pericardico
M1b	Singola metastasi extratoracica
M1c	Multiple metastasi extratoraciche in uno o più organi

T/M	Subcategory	N0	N1	N2	N3
T1	T1a	IA1	IIB	IIIA	IIIB
	T1b	IA2	IIB	IIIA	IIIB
	T1c	IA3	IIB	IIIA	IIIB
T2	T2a	IB	IIB	IIIA	IIIB
	T2b	IIA	IIB	IIIA	IIIB
T3	T3	IIB	IIIA	IIIB	IIIC
T4	T4	IIIA	IIIA	IIIB	IIIC
M1	M1a	IVA	IVA	IVA	IVA
	M1b	IVA	IVA	IVA	IVA
	M1c	IVB	IVB	IVB	IVB

Tabella 2 Stadiazione delle neoplasie polmonari in base alla classificazione TNM, VIII edizione. Da Frank et al., *The eighth edition TNM stage classification for lung cancer: What does it mean on main street?*, *The Journal of Thoracic and Cardiovascular Surgery*, 2

La sopravvivenza dei pazienti con NSCLC è fortemente influenzata dallo stadio del tumore alla diagnosi. Infatti, se la sopravvivenza a 24 mesi è superiore al 90% nei pazienti con tumore al I stadio, ovvero con una massa relativamente piccola e senza coinvolgimento linfonodale né metastasi a distanza, essa diminuisce sensibilmente negli stadi più avanzati, fino ad arrivare al 17% allo stadio IV, caratterizzato dalla presenza di metastasi a distanza.²⁸

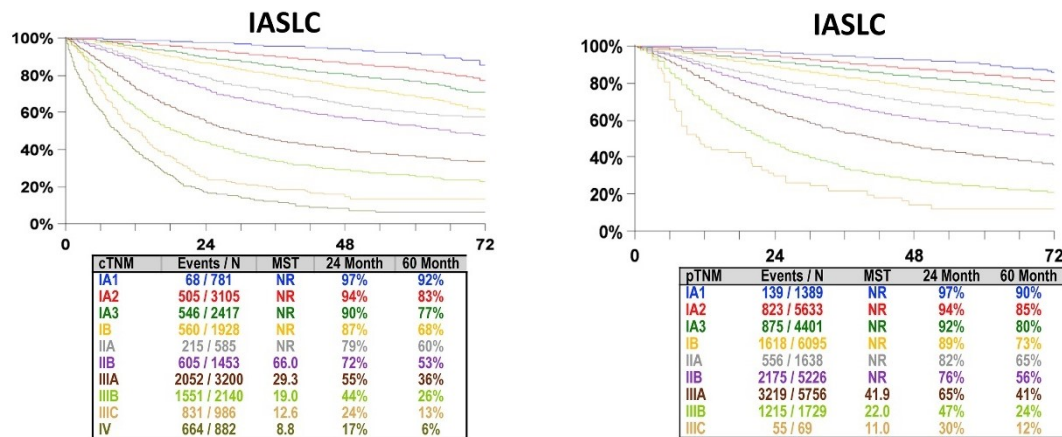


Figura 7 Influenza dello stadio sulla sopravvivenza a NSCLC a 24, 48 e 72 mesi. Classificazione cTNM a sinistra e pTNM a destra. MST: Median Survival Time. Da Chansky K, Detterbeck FC, Nicholson AG, et al. *The IASLC Lung Cancer Staging Project: External Validation of the Revision of the TNM Stage Groupings in the Eighth Edition of the TNM Classification of Lung Cancer*. *Journal of Thoracic Oncology*. 2017 (fig. 2).

1.2.10. Trattamento

La scelta del trattamento dei NSCLC viene fatta in primo luogo in base allo stadio del tumore stesso ed in secondo luogo, nel caso di tumori non trattabili con la sola chirurgia, dalla caratterizzazione istologica e molecolare, che guida nella scelta del farmaco più adatto. Nel caso della malattia non metastatica l'obiettivo della terapia è l'eradicazione completa della neoplasia e ha come punto focale la chirurgia, affiancata da trattamenti farmacologici e/o radioterapici. Questi possono essere neoadiuvanti, con lo scopo di ridurre la massa tumorale originaria prima dell'intervento chirurgico, o adiuvanti, per garantire la radicalità del trattamento dopo la chirurgia.

Oltre alle caratteristiche della neoplasia, è importante valutare anche gli altri aspetti legati al paziente, come il performance status e le comorbidità, che possono definire la candidabilità ai diversi trattamenti. L'approccio al paziente è quindi sempre multidisciplinare e richiede la valutazione del rapporto rischio/beneficio del trattamento.

1.2.10.1. Trattamento della malattia localizzata

Per i pazienti affetti da malattia localizzata la chirurgia con intento radicale rappresenta la prima linea di trattamento. Sono inclusi tra i pazienti con malattia localizzata coloro che presentano NSCLC di stadio I, II e in alcuni casi IIIA o IIIB (T1-T3, N2 singola stazione, non bulky, valutati in gruppi multidisciplinari).

I criteri di operabilità si dividono in:

- Criterio di operabilità biologica, ovvero la prospettiva di radicalità,
- Criterio di operabilità anatomica, ovvero il minor volume di resezione possibile per garantire la radicalità,
- Criterio di operabilità funzionale, ovvero una funzionalità cardio-respiratoria residua sufficiente dopo l'intervento.

In più è necessario che la resezione del tumore comprenda un margine di tessuto sano circostante, che la rima di resezione sia libera da residui neoplastici e che

vengano asportate le stazioni linfonodali loco-regionali. In questo modo l'intervento assume un intento curativo.

Inoltre, l'intervento deve essere eseguito in un centro di chirurgia toracica con ampio volume ed elevata esperienza, che garantiscono una riduzione della mortalità post-chirurgica e aumentano la sopravvivenza a 5 anni dei pazienti trattati.^{6,29,30}

Nei pazienti con malattia localizzata che risultano non operabili a causa di controindicazioni, importanti comorbidity o che rifiutano la chirurgia il trattamento indicato è la radioterapia stereotassica (Stereotactic Body Radiation Therapy, SBRT), che consiste nella somministrazione di dosi molto elevate di radiazioni in una o poche frazioni. Questa tecnica si è rivelata efficace, in particolare nei soggetti più anziani, che non possono tollerare la chirurgia e la terapia farmacologica, grazie all'assenza di tossicità importanti.⁶

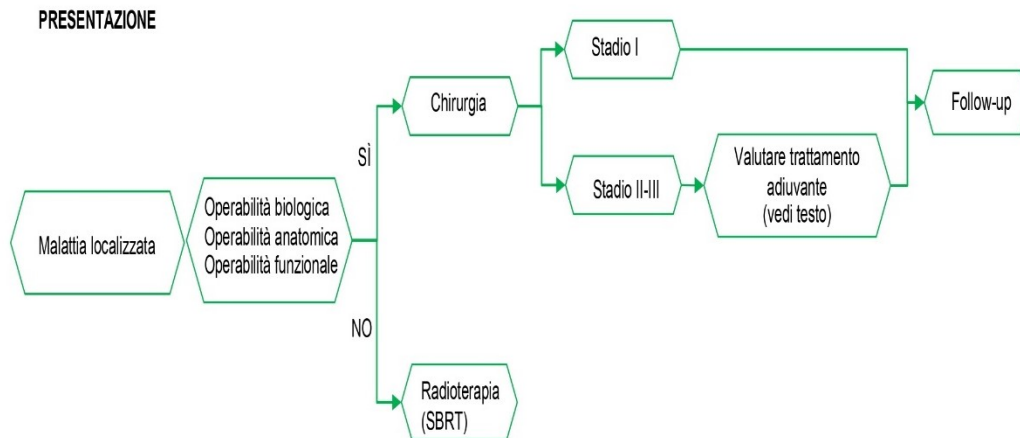


Figura 8 Algoritmo terapeutico del NSCLC localizzato. Da AIOM (Associazione Italiana di Oncologia Medica), Linee Guida Neoplasie del Polmone (2021) (fig. 2).

Dopo la chirurgia radicale, per i pazienti con NSCLC di stadio II e III è indicata l'esecuzione di una terapia farmacologica adiuvante, che ha come scopo l'eliminazione di eventuali cellule tumorali residue, evitando la comparsa di recidiva locale o sistemica. Al contrario, per lo stadio I è conveniente limitarsi all'osservazione. Nell'ambito della terapia adiuvante al momento le evidenze

suggeriscono l'utilizzo di chemioterapia a base di cisplatino, che ha dimostrato un aumento della sopravvivenza a 5 anni rispetto alla sola osservazione.

L'utilizzo dei TKI nell'ambito della terapia adiuvante è tuttora oggetto di studio. A questo proposito, il trial randomizzato di fase III ADAURA ha dimostrato una migliore sopravvivenza libera da malattia a 3 anni nei pazienti trattati con osimertinib rispetto al braccio di controllo con placebo (84% contro 34%). Ulteriori dati a favore della terapia con TKI arrivano dalla conferenza IASLC 2022, che vede una diminuzione delle metastasi cerebrali e spinali, oltre ad una maggiore sopravvivenza libera da malattia a 5 anni nei pazienti trattati con questi farmaci. Lo studio ALCHEMIST (Adjuvant Lung Cancer Enrichment Marker Identification and Sequencing Trial), inoltre, ha comparato l'utilizzo di erlotinib (in pazienti con alterazioni di EGFR) o crizotinib (in pazienti che con alterazioni di ALK) con il placebo, riscontrando beneficio nell'utilizzo dei trattamenti. Attualmente in Italia la terapia adiuvante con TKI per NSCLC localizzato radicalmente operato è disponibile solo per pazienti con alterazioni di EGFR nel contesto di un programma allargato e prevede l'utilizzo di osimertinib in associazione alla chemioterapia.^{6,31-33}

Anche per quanto riguarda l'utilizzo dell'immunoterapia, gli studi sono ancora in corso. Il trial randomizzato di fase III IMpower010 è il primo ad aver analizzato l'utilizzo di un ICI in ambito adiuvante in associazione alla chemioterapia a base di platino, comparandolo con la terapia di supporto. Esso ha dimostrato un aumento della sopravvivenza libera da malattia a 3 anni nei pazienti con NSCLC di stadio II-IIIa, con maggiore efficacia all'aumentare dell'espressione di PD-L1 da parte delle cellule tumorali. Lo studio PEARLS/KEYNOTE 091, invece, ha analizzato l'impiego di pembrolizumab dopo una terapia adiuvante con una doppietta a base di platino, dimostrando questa terapia migliore rispetto alla somministrazione di placebo. Oltre a questi, numerosi altri studi stanno tuttora indagando l'efficacia del trattamento immunoterapico adiuvante, analizzando varie linee farmacologiche anche in associazione a chemioterapia. I dati relativi a questi studi, benché promettenti, non sono ancora maturi; perciò, l'accesso al trattamento adiuvante con inibitori dell'asse PD-1/PD-L1 è attualmente permesso solo all'interno di protocolli di studio.^{6,31,34,35}

Per quanto riguarda la possibilità di un trattamento neoadiuvante per i pazienti affetti da NSCLC localizzato, numerosi studi stanno analizzando l'efficacia e la sicurezza di chemioterapia, TKI, ICI e chemio-immunoterapia. Queste linee, utilizzate anche negli stadi più avanzati, si stanno dimostrando promettenti, in particolare l'associazione di chemioterapia a base di platino e ICI. Tuttavia, anche in questo caso, i dati relativi a sopravvivenza totale e libera da malattia sono ancora immaturi, perciò l'accesso a questi trattamenti è consentito solo nell'ambito di trial clinici.³¹

1.2.10.2. Trattamento della malattia localmente avanzata

Per NSCLC localmente avanzato si intende un gruppo eterogeneo che va dallo stadio IIIA con coinvolgimento di N1 e/o N2 allo stadio IIIB, comprendendo anche alcuni casi molto selezionati di neoplasie di stadio IIIC. La varietà delle condizioni appartenenti a questa categoria fa sì che ogni caso vada valutato singolarmente nel contesto di gruppi multidisciplinari per garantire un trattamento multimodale e, quando possibile, all'interno di trial clinici.

La valutazione del paziente affetto da NSCLC deve essere mirata all'individuazione del miglior trattamento: vanno esaminati l'estensione della malattia (considerando sia le dimensioni della massa primitiva ma anche il coinvolgimento delle stazioni linfonodali), la funzionalità respiratoria, le condizioni cliniche generali, l'eventuale presenza di alterazioni molecolari e il livello di espressione di PD-L1. Sulla base di queste caratteristiche la neoplasia può essere considerata resecabile, ovvero completamente asportabile chirurgicamente, già alla diagnosi o dopo trattamento farmacologico e/o radioterapico, o non resecabile. In particolare, viene considerata resecabile la malattia T1-T3 cN2 con interessamento di una sola stazione linfonodale in sede favorevole non bulky, con conferma patologica negativa delle altre stazioni mediastiniche. Per i pazienti con malattia localmente avanzata resecabile l'iter terapeutico proposto da AIOM nelle linee guida del 2021 prevede l'associazione della chirurgia con chemioterapia o radioterapia, che possono essere neoadiuvanti

o adiuvanti in base al rapporto rischio/beneficio valutato sul singolo paziente nel gruppo multidisciplinare.

Per neoplasie IIIA o IIIB non resecabili o IIIC, invece, si opta per la chemio-radioterapia a dosi radicali, che in alcuni selezionati casi può portare ad un downstaging della malattia (che deve essere confermato sia radiologicamente che con esame istologico) che permette al paziente di accedere al trattamento chirurgico. Inoltre, nei pazienti con NSCLC di stadio IIIB (N3) o IIIC, come per quelli di stadio IV, è indicata l'analisi dell'assetto mutazionale e dei livelli di espressione di PD-L1, al fine di valutare la possibilità di utilizzare TKI o ICI.^{6,36}

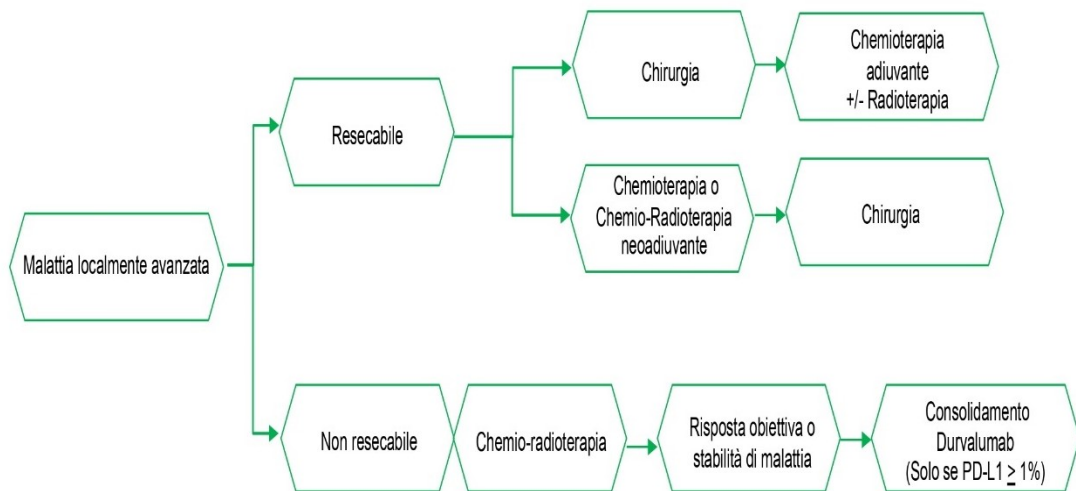


Figura 9 Algoritmo terapeutico per NSCLC localmente avanzato. Da AIOM (Associazione Italiana di Oncologia Medica), Linee Guida Neoplasie del Polmone (2021) (fig. 2).

1.2.10.3. Trattamento della malattia oligometastatica

La definizione di malattia oligometastatica non è al momento univoca, anche se la maggior parte degli studi include in questa categoria le neoplasie con un massimo di 5 metastasi in 3 sedi anatomiche, esclusi i linfonodi locoregionali.

Anche in questo caso vi è una importante differenza tra la malattia oligometastatica resecabile e non resecabile. Nel primo caso il trattamento chirurgico a scopo radicale è il più utilizzato, seguito dalla radioterapia

stereotassica (SBRT), che può essere effettuata in tutte le principali sedi di metastasi tipiche del NSCLC e sta aumentando negli ultimi anni.

La più frequente sede di metastasi è l'encefalo (23-32% dei NSCLC oncogene-addicted). I secondarismi in questa sede, in particolare se si tratta di lesioni singole, vanno trattati ove possibile chirurgicamente, con successiva radioterapia sul letto chirurgico. Nel caso di lesioni multiple o di singola lesione non resecabile si opta invece per la SBRT, che dimostra efficacia pari a quella della RT panencefalica, a fronte di un maggior controllo locale della malattia, di una aumentata sopravvivenza e di un minor rischio di deficit cognitivi. Nel caso di malattia con alterazioni di EGFR è conveniente associare un TKI alla doppietta radioterapia-chirurgia.⁶

1.2.10.4. Trattamento chirurgico del NSCLC

1.2.10.4.1. Valutazioni preoperatorie

Come detto precedentemente, i criteri di inclusione per il trattamento chirurgico del NSCLC sono:

- operabilità biologica: la neoplasia deve poter essere rimossa in maniera radicale dal punto di vista oncologico, l'intervento deve avere intento curativo;
- operabilità anatomica: l'intervento deve essere fattibile dal punto di vista tecnico, senza danneggiare irrimediabilmente strutture nobili come i grossi vasi polmonari;
- operabilità funzionale: il paziente deve avere una riserva cardiorespiratoria sufficiente per garantirgli un'adeguata qualità di vita dopo l'intervento.

Mentre le prime due vengono valutate principalmente grazie agli esami di imaging, per l'operabilità funzionale è necessario un più approfondito studio del paziente e delle sue condizioni e comorbidità. Per questo vengono utilizzati degli score prognostici, come il Charlson Comorbidity Index, che predice il rischio di

mortalità in base all'età del paziente e alla eventuale presenza di sedici frequenti comorbidità.

Insieme a questo, va valutata la funzionalità respiratoria attraverso la spirometria. Il parametro maggiormente associato alle complicanze postoperatorie è la capacità funzionale residua, ovvero il volume polmonare esistente alla fine di un'espiazione non forzata. Poiché questo non è calcolabile con la semplice spirometria, il principale parametro di riferimento per quanto riguarda il flusso aereo è il FEV₁, ovvero il volume espirato nel primo secondo di un'espiazione forzata. Accanto a questo, viene valutata anche la capacità di scambio dei gas attraverso la DL_{CO}, ovvero la capacità di diffusione del monossido di carbonio.³⁷

Oltre alla valutazione della funzionalità respiratoria, sia la ERS/ESTS (European Respiratory Society/ European Society of Thoracic Surgery) che la ACCP (American College of Chest Physicians) raccomandano l'esecuzione di una valutazione cardiologica, che permette di collocare il paziente in una delle quattro classi di rischio per lo sviluppo di eventi cardiovascolari maggiori (come fibrillazione ventricolare, edema polmonare acuto, blocco atrio-ventricolare totale, arresto cardiaco fino alla morte per causa cardiaca). Insieme ad anamnesi, esame obiettivo ed ECG a riposo, lo score indicato da ACCP è il RCRI (Revised Cardiac Risk Index) o la sua versione adattata alla chirurgia del torace ThRCRI (Thoracic Revised Cardiac Risk Index), che valuta:

- storia di arteriopatia coronarica (1,5 punti),
- storia di malattia cerebrovascolare (1,5 punti),
- livello di creatinemia > 2 mg/dl (1,0 punti),
- intervento di pneumonectomia (1,5 punti).

Il test da sforzo cardiorespiratorio (CPET) è un altro buon predittore della funzionalità respiratoria postoperatoria. Il parametro che viene maggiormente tenuto in considerazione è il picco di V_{O₂} che, se >75% del predetto consente l'esecuzione della pneumonectomia, mentre se <35% del predetto indica un alto rischio per ogni tipo di resezione.^{37,38}

1.2.10.4.2. Tipologie di intervento

L'intervento più eseguito per la rimozione del tumore polmonare è la lobectomia, che consiste nella rimozione dell'intero lobo polmonare contenente la neoplasia. Spesso questo intervento è svolto in videotorascopia (Video-Assisted ThoracoScopy, VATS), tecnica che permette di accedere alla cavità toracica attraverso delle piccole incisioni sulla parete toracica, di avere una visione ottimale attraverso una videocamera inserita in una delle aperture e di operare attraverso dei piccoli strumenti inseriti nei canali operativi. Questa è attualmente la tecnica più utilizzata, perché, a fronte di un'efficacia dell'intervento pari alla toracotomia in termini di frequenza delle recidive loco-regionali, si associa ad un minor numero di complicanze e ad una maggiore sopravvivenza a 5 anni.³⁹ Negli ultimi anni questa procedura è eseguibile anche con approccio robotico (Robot-Assisted ThoracoScopy, RATS), che comunque risulta ancora meno utilizzato rispetto alla VATS per i maggiori costi e tempi di preparazione.

Nel caso in cui la massa tumorale si collochi a ridosso di un bronco principale, è possibile eseguire una sleeve lobectomy, ovvero la rimozione della porzione interessata del bronco circondata dal parenchima polmonare, riallacciando la parte distale dell'organo con il moncone prossimale del bronco rimasto. Questa tecnica permette di evitare la pneumonectomia, intervento molto più impattante sulla riserva respiratoria residua.

La pneumonectomia si rende comunque necessaria nel caso in cui ci sia un importante sconfinamento trans-scissurale della neoplasia o la lobectomia non sia praticabile. L'impatto di questo intervento è significativamente maggiore rispetto a quello della lobectomia, sia in termini di riserva funzionale post-intervento, che in termini di morbilità e mortalità.

Nel caso in cui la massa tumorale sia particolarmente piccola (Tis o T1a) o non solida a vetro smerigliato è possibile eseguire una segmentectomia anatomica o una resezione wedge, meno invasive della lobectomia, che permettono di asportare una porzione meno ampia di polmone, garantendo una maggiore riserva funzionale dopo l'intervento. Questi interventi, quindi, sono particolarmente indicati nei pazienti con deficit funzionale già prima della chirurgia.⁶

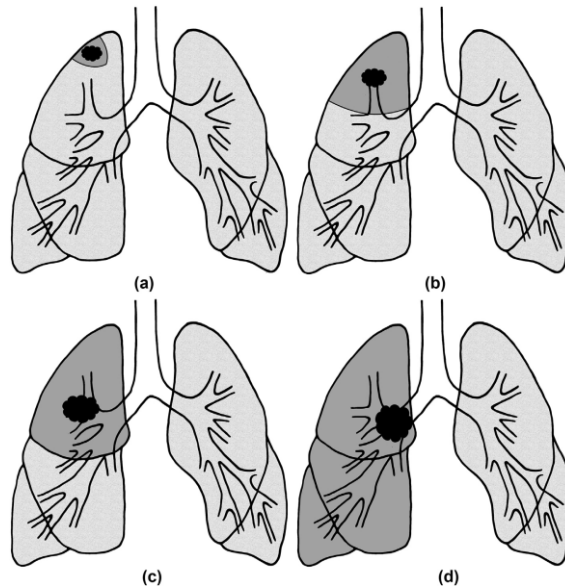


Figura 10 Tipologie di resezione polmonare: (a) resezione wedge, (b) segmentectomia, (c) lobectomia, (d) pneumonectomia. Da Thorpe et al., *Postoperative complications of pulmonary resection*, *Clinical Radiology*, vol.75, issue 11 (2020).

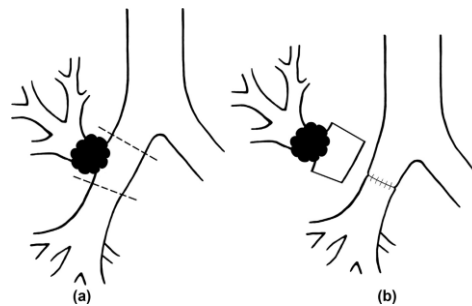


Figura 11 Resezione sleeve. Da Thorpe et al., *Postoperative complications of pulmonary resection*, *Clinical Radiology*, vol.75, issue 11 (2020).

1.2.10.4.3. Complicanze

Nonostante sia la mortalità che la morbidità legate alle resezioni polmonari siano diminuite nel corso degli anni, ci sono ancora delle complicanze di questi interventi che possono prolungare il periodo di ricovero e peggiorare la qualità della vita del paziente nel post-operatorio. La frequenza con cui esse si presentano dipende da molti fattori, primo tra tutti il tipo di intervento subito dal paziente, ma anche le sue comorbidità e l'esperienza del centro in cui si è svolta la chirurgia.

La complicanza più frequente a seguito di una resezione polmonare è la perdita d'aria (o air leak), data dalla comunicazione tra il parenchima polmonare e lo

spazio pleurico. Se questa persiste oltre i 5-7 giorni si parla di perdita aerea prolungata (o prolonged air leak, PAL). Se la comunicazione avviene tra un bronco di calibro maggiore e lo spazio pleurico in sede di sutura, si parla di fistola broncopleurica.

L'atelettasia può essere una conseguenza dell'edema locale, che non permette il drenaggio delle secrezioni e il corretto flusso aereo. Essa si presenta più frequentemente a seguito di resezioni sleeve (5-10%), che vanno a manipolare i bronchi di grosso calibro. In rarissimi casi l'atelettasia può essere dovuta ad una torsione polmonare attorno al bronco.

Si possono inoltre verificare emorragie, sia dai vasi polmonari che da quelli toracici, causando emotorace o ematoma mediastinico e talvolta richiedendo la trasfusione. Se invece viene danneggiato il sistema di drenaggio linfatico si può avere chilotorace.

A seguito della resezione polmonare si possono verificare anche insufficienza respiratoria, definita come $PaO_2 < 60$ mmHg e/o $PaCO_2 > 50$ mmHg all'emogasanalisi, e ARDS (Acute Respiratory Distress Syndrome), definita come ipossiemia acuta refrattaria con $PaO_2/FiO_2 < 300$ mmHg, infiltrati bilaterali all'RX del torace in assenza di ipertensione venosa polmonare. Questi eventi sono più frequenti nei pazienti con funzionalità respiratoria preoperatoria non ottimale e in caso di pneumonectomia.

La complicanza infettiva più frequente è la polmonite (2-20%), che può essere causata dall'aspirazione di materiale gastrico (frequente nei pazienti intubati) o dall'insufficiente drenaggio delle secrezioni, che ristagnando creano l'ambiente adatto alla proliferazione dei microrganismi. Inoltre, si può sviluppare un empiema pleurico, associato nella maggior parte dei casi ad una fistola broncopleurica.

Gli interventi di resezione polmonare si possono associare anche a complicanze cardiache, come la fibrillazione atriale (la più comune, fino al 20%), ma anche l'infarto miocardico e lo scompenso cardiaco con conseguente edema polmonare.

Infine, durante l'intervento può essere danneggiato il nervo laringeo ricorrente, causando successivamente problemi nella fonazione.⁴⁰

1.2.10.5. Trattamento farmacologico della malattia in stadio avanzato

Nei pazienti con NSCLC di stadio avanzato (IIIB/C non resecabile e IV) i parametri da valutare per la scelta della terapia sono: l'istologia, la presenza di mutazioni molecolari driver, i livelli di espressione di PD-L1 e le caratteristiche cliniche del paziente (età, performance status, comorbidità). In particolare, la presenza di mutazioni driver permette di individuare i casi di malattia oncogene addicted, che risponde ai TKI.

Nel caso di una neoplasia con mutazioni di EGFR i farmaci disponibili sono: gefitinib ed erlotinib (prima generazione), afatinib e dacomitinib (seconda generazione) e osimertinib (terza generazione). Questi vengono utilizzati come prima linea terapeutica, a meno che il paziente non presenti un'inserzione a livello dell'esone 20, caso in cui la terapia con TKI non è raccomandata. Inoltre, il farmaco di terza generazione osimertinib è efficace anche in caso di comparsa della mutazione T790M dell'esone 20, che rappresenta il più comune meccanismo di resistenza ai farmaci di prima e seconda generazione ed è perciò considerato come seconda linea terapeutica nei pazienti che sviluppano questa forma di resistenza. In caso di resistenza a tutti questi farmaci è necessario sottoporre il paziente a chemioterapia a base di platino.

Nei pazienti affetti da NSCLC con riarrangiamento di ALK la prima linea terapeutica è costituita da alectinib o brigatinib, seguiti in caso di progressione da altri TKI, come crizotinib.

Anche per i NSCLC con alterazioni di BRAF, NTRK e ROS1 esistono TKI specifici che, in caso di progressione, vengono sostituiti da chemioterapia a base di platino.

Se invece la neoplasia non presenta mutazioni driver (si parla di malattia non oncogene addicted), la scelta della terapia si basa principalmente sui livelli di

espressione di PD-L1, in base ai quali si valuta l'opportunità dell'utilizzo degli ICI. Se l'espressione di PD-L1 è superiore al 50% l'approccio di prima linea si basa sulla somministrazione di pembrolizumab (anti-PD-1) in monoterapia; se è inferiore al 50% ma superiore all'1% è raccomandata una terapia di associazione tra chemioterapia e ICI con pembrolizumab. Invece nei pazienti con NSCLC non oncogene addicted e livelli di espressione di PD-L1<1% la prima linea terapeutica prevede l'utilizzo di chemioterapia a base di platino. ⁶

1.2.10.6. TKI e ICI come trattamento neoadiuvante

Dato il successo che la terapia target e l'immunoterapia hanno avuto nei pazienti affetti da NSCLC avanzato non resecabile, negli ultimi anni il dibattito si è spostato sul loro possibile utilizzo anche a stadi più precoci, come trattamenti adiuvanti o neoadiuvanti. Il razionale di entrambi questi tipi di trattamento è la rimozione delle cellule tumorali circolanti e delle possibili micrometastasi, prevenendo la progressione di malattia dopo l'intervento. Inoltre, la terapia neoadiuvante presenta dei vantaggi: permette di determinare il grado di risposta alla terapia stessa, valutando l'opportunità di un eventuale trattamento adiuvante, ha un vantaggio temporale rispetto all'approccio adiuvante nel colpire le micrometastasi e spesso causa un downstaging della malattia che permette di eseguire resezioni meno impattanti. Per contro, gli svantaggi principali sono il rischio di progressione nei pazienti che acquisiscono resistenza alla terapia, il possibile ritardo dell'intervento a causa degli effetti avversi della terapia e le complicanze perioperatorie. ^{41,42}

Diversi studi hanno analizzato l'utilizzo dei TKI, in particolare gli inibitori di EGFR. Uno tra i più importanti è EMERGING-CTONG, che ha comparato l'utilizzo di erlotinib o chemioterapia in ambito neoadiuvante, seguiti da chirurgia. La sopravvivenza libera da progressione si è dimostrata superiore nel gruppo trattato con il TKI (21,5 mesi contro 11,4). Lo studio NeoADAURA, invece, sta tuttora valutando la somministrazione di terapia neoadiuvante a base di osimertinib in monoterapia o in combinazione con chemioterapia. Altri studi, come quello di Zhang et al., stanno valutando l'efficacia e la sicurezza di crizotinib e gli altri inibitori di ALK come trattamento neoadiuvante. ^{41,43-45}

Anche l'immunoterapia neoadiuvante è attualmente oggetto di studio, sia in monoterapia che in associazione a chemioterapia. Questa seconda possibilità sembra più favorevole, perché si è osservato che l'utilizzo della chemioterapia aumenta l'espressione di PD-L1 da parte delle cellule tumorali, rendendole più sensibili agli ICI. Anche in questo caso sono stati svolti e si stanno ancora svolgendo numerosi studi, tra cui NADIM e CheckMate-816, che riportano una buona efficacia della combinazione di nivolumab con la chemioterapia. A fronte degli ottimi risultati in termini di risposta patologica della neoplasia, però, l'immunoterapia si associa anche a un maggior grado di infiammazione, necrosi e fibrosi sia a livello della massa primitiva che nelle stazioni linfonodali coinvolte. Questo potrebbe rendere l'intervento chirurgico più difficile e aumentarne morbilità e mortalità. Attualmente, quindi, la sicurezza di questo algoritmo terapeutico è oggetto di dibattito. Alcuni studi, tra cui quello di Chaft et al, quello di Bott et al. e lo stesso CheckMate-816 hanno analizzato questo aspetto. Nel primo studio, su soli 5 pazienti, solo 2 casi sono stati approcciati per via mininvasiva, uno dei quali è stato convertito in open proprio per la presenza di una importante fibrosi perilare. Il secondo studio ha registrato un buon successo della chirurgia in termini di morbilità e mortalità, riscontrando tuttavia delle difficoltà nell'intervento, che hanno portato alla conversione da un approccio mininvasivo alla toracotomia nel 54% dei casi (7 pazienti su 13). Il secondo studio, che ha valutato la sicurezza di nivolumab in associazione alla chemioterapia confrontandolo con la sola chemioterapia, non ha rilevato un aumento delle complicanze, anzi un minor tasso di conversioni all'approccio toracotomico, un minor numero di pneumonectomie e una durata minore degli interventi. Inoltre, all'esame istologico si è osservato un maggior numero di masse con risposta patologica completa o maggiore.^{41,46-49}

Anche se i più recenti studi sembrano incoraggianti nei confronti di entrambe le linee terapeutiche, l'esperienza chirurgica in questo campo è ancora limitata, poiché questo tipo di trattamento è al momento accessibile solo all'interno di trial clinici. Sono perciò necessari ulteriori studi, in particolare per quanto riguarda l'aspetto della fattibilità e la sicurezza della chirurgia in questo contesto.

2. SCOPO DELLO STUDIO

Lo scopo di questo studio è valutare la fattibilità e la sicurezza del trattamento chirurgico dei pazienti affetti da NSCLC in stadio localmente avanzato e/o oligometastatico precedentemente trattati con immunoterapia (ICI) o farmaci a bersaglio molecolare (TKI). Tutti i pazienti sono stati operati presso la U.O.C. di Chirurgia Toracica dell'Azienda Ospedaliera di Padova nel periodo compreso tra Ottobre 2016 e Luglio 2024. Inoltre, è stata analizzata l'efficacia di ICI e TKI sia in termini di risposta patologica completa (CPR) o maggiore (MPR), sia in quanto a sopravvivenza totale e libera da malattia, presenza di recidive e status dei pazienti al follow up.

I pazienti sono stati valutati da un punto di vista:

- Oncologico, valutando il tipo di terapia assunto, la durata, la risposta clinico-radiologica, l'eventuale presenza e il grado di tossicità e lo status dei pazienti al follow up;
- Chirurgico, valutando il tipo di intervento (es. lobectomia, segmentectomia ecc.) e di approccio (toracotomico o mininvasivo), le eventuali complicanze intraoperatorie, le cause di conversione da approccio mininvasivo a open e la durata del ricovero;
- Anatomopatologico, con l'analisi del tumor bed e dei linfonodi asportati, la presenza di risposta patologica completa (definita come l'assenza di cellule neoplastiche vitali sul pezzo operatorio) o maggiore (definita come una percentuale di cellule tumorali vitali residue $\leq 10\%$) e il grado di infiammazione sia a livello della massa primitiva che dei linfonodi.

3. MATERIALI E METODI

3.1. Disegno dello studio

È stato condotto uno studio monocentrico, in cui sono state analizzate retrospettivamente le cartelle cliniche cartacee ed elettroniche, attraverso il software gestionale Galileo, di tutti i pazienti che sono stati sottoposti a intervento chirurgico a scopo radicale dopo terapia con ICI o TKI, da Ottobre 2016 a Luglio 2024 presso la U.O.C. di Chirurgia Toracica dell'Azienda Ospedaliera di Padova. I pazienti candidati alla partecipazione rispettano i seguenti criteri di inclusione:

- ECOG (Eastern Cooperative Oncology Group) PS tra 0 e 1;
- Intervento eseguito in VATS (anche convertita), RATS o toracotomia;
- Istologia confermata di NSCLC dallo stadio IIB al IV oligometastatico;
- Disponibilità di campionamento di profilo molecolare ed espressione di PD-L1;
- Eleggibilità al trattamento sistemico con TKI e ICI in monoterapia o in combinazione con chemioterapia tradizionale (sono stati inclusi anche pazienti trattati nell'ambito di trial clinici, purché nel disegno del trial fosse già nota e richiesta la somministrazione di un farmaco appartenente a una delle due categorie citate);
- Pazienti sottoposti a follow up presso la nostra U.O.

Invece, sono stati esclusi dallo studio i pazienti che hanno ricevuto come trattamento neoadiuvante la chemioterapia standard.

Sono stati arruolati 59 pazienti che rispettassero i suddetti criteri di inclusione ed esclusione. I dati raccolti sono stati elaborati utilizzando il software Microsoft Office Excel, suddividendo le diverse fasi:

- fase pre-trattamento,
- fase post-trattamento e preoperatoria,
- fase intraoperatoria,
- esame istologico definitivo,
- fase postoperatoria,
- outcome oncologici.

3.1.1. Fase pre-trattamento

Nella fase pre-trattamento è stata raccolta un'accurata anamnesi di tutti i pazienti arruolati, raccogliendo dati relativi a:

- età,
- sesso,
- storia di fumo di sigaretta, presente o passato, con calcolo dell'indice pack/years,
- comorbidità, calcolando il Charlson Comorbidity Index (reperibile al link <https://www.mdcalc.com/calc/3917/charlson-comorbidity-index-cci>),
- Performance Status alla diagnosi (PS-ECOG score),
- funzionalità respiratoria, misurando FEV1, FVC, FEV1/FVC e DLCO,
- classe ASA (American Society of Anesthesiologists).

Dopo l'inquadramento generale, i pazienti sono stati studiati con TC total body con mezzo di contrasto e PET-TC con ¹⁸FDG, che hanno permesso di ottenere una stadiazione clinica della malattia. A questo proposito sono stati raccolti i dati relativi a:

- Parametri cT, cN e cM,
- Valore SUVmax del tumore primitivo alla PET-TC,
- Valore SUVmax del linfonodo con maggiore captazione alla PET-TC,
- Eventuali sedi di metastasi rilevate agli esami di imaging.

Inoltre, sono stati eseguiti prelievi biotipici dalla massa primitiva, per la diagnosi istologica e per la definizione dell'assetto mutazionale e dell'espressione di PD-L1. Nei pazienti con N1 e/o N2 positivi alla PET-TC è stato eseguito l'esame istologico delle stazioni coinvolte, a meno che la captazione del tracciante non fosse ritenuta francamente patologica. Allo stesso modo sono state analizzate le sedi di metastasi identificate alla PET-TC. A questo proposito sono stati raccolti i dati relativi a:

- Modalità di diagnosi del tumore primitivo (FBS, agobiopsia TC-guidata, VATS, mediastinoscopia medica),
- Eventuale biopsia di N1 e/o N2,

- Eventuale biopsia delle metastasi.

Una volta raggiunta una diagnosi certa ed una stadiazione completa, i casi sono stati discussi in sede di Tumor Board Multidisciplinare, assegnando a ciascuno la migliore opzione terapeutica in base all'assetto molecolare (in particolare allo stato mutazionale di EGFR e ALK), all'espressione di PD-L1 e alla disponibilità di trial clinici. In particolare, i trial clinici inclusi in questo studio sono:

- NeoCOAST-2: un trial randomizzato, multicentrico e multi-braccio di fase II, che indaga efficacia e sicurezza di un trattamento a base di durvalumab in combinazione con oleclumab, monalizumab o AZD0171 e una doppietta di chemioterapici (CTX) a base di platino neoadiuvante e adiuvante in pazienti con NSCLC di stadio II-III B resecabili. I pazienti vengono divisi in 5 bracci:
 - o Braccio 1: oleclumab + durvalumab + CTX neoadiuvante e oleclumab + durvalumab adiuvante;
 - o Braccio 2: monalizumab + durvalumab + CTX neoadiuvante e monalizumab + durvalumab adiuvante;
 - o Braccio 3: volrustomig + CTX neoadiuvante e volrustomig adiuvante;
 - o Braccio 4: Dato-DXd + durvalumab + singolo chemioterapico a base di platino neoadiuvante e durvalumab adiuvante;
 - o Braccio 5: AZD0171 + durvalumab + CTX neoadiuvante e AZD0171 + durvalumab adiuvante.⁵⁰
- ALNEO: un trial randomizzato, multicentrico, a singolo braccio di fase II che indaga efficacia e sicurezza di alectinib come trattamento neoadiuvante in pazienti con NSCLC di stadio III con mutazione di ALK.⁵¹

3.1.2. Fase post-trattamento e preoperatoria

In questa fase sono stati raccolti i dati relativi all'eventuale tossicità della terapia neoadiuvante, quantificandone il grado (G1-G4) e verificando che la terapia non fosse stata interrotta o ritardata. Al termine del trattamento neoadiuvante, è stata

ripetuta la stadiazione clinica della malattia con TC total body con mezzo di contrasto e PET-TC, valutando gli stessi parametri utilizzati nella fase pre-terapia:

- cT, cN e cM,
- Valore SUVmax del tumore primitivo alla PET-TC,
- Valore SUVmax del linfonodo con maggiore captazione alla PET-TC,
- Eventuali sedi di metastasi rilevate agli esami di imaging.

I pazienti sono stati quindi classificati in base alla risposta al trattamento secondo i criteri RECIST 1.1 in: Risposta Completa (CR), Risposta Parziale (PR), Malattia Stabile (SD) e Progressione di Malattia (PD).⁵²

A questo punto i casi sono stati ridiscussi in sede di Tumor Board Multidisciplinare e candidati all'intervento chirurgico ad intento radicale. Anche alcuni pazienti che prima del trattamento erano stati giudicati non resecabili hanno avuto accesso alla chirurgia. Ciò è stato possibile grazie ad una notevole risposta alla terapia a livello della sede primitiva, con una riduzione volumetrica della massa tale da renderla resecabile o, in pazienti che non avrebbero tollerato una pneumonectomia, permettendo la meno impattante lobectomia. In più, in alcuni casi, l'approccio chirurgico è stato possibile in pazienti affetti da malattia oligometastatica, per la considerevole risposta al trattamento (anche chirurgico o radioterapico) a livello delle metastasi, con malattia residua solo in ambito toracico.

3.1.3. Fase intraoperatoria

Nella fase intraoperatoria sono stati raccolti i dati relativi all'intervento chirurgico e alla diagnosi anatomopatologica differita.

I dati raccolti riguardanti l'intervento chirurgico sono:

- Tipo di intervento (segmentectomia, lobectomia, bilobectomia, pneumonectomia),
- Tipo di approccio chirurgico (toracotomia, VATS o RATS),

- Conversione da approccio mininvasivo a toracotomico e relative cause (sanguinamento, aderenze, fibrosi peribroncovasale, linfadenopatie peribroncovasali),
- Complicanze intraoperatorie (sanguinamento maggiore o minore, aritmie),
- Durata dell'intervento.

3.1.4. Esame istologico definitivo

L'esame anatomopatologico differito è stato svolto su campioni fissati in formalina e inclusi in paraffina, per poi essere analizzati al microscopio ed assegnati ad una delle categorie definite dalla classificazione dei tumori toracici WHO 2021. Dai campioni istologici è stata inoltre valutata la risposta alla terapia, in accordo alle raccomandazioni IASLC del 2020, in base alla percentuale di cellule tumorali vitali residue, di necrosi e di fibrosi. Se meno del 10% del campione analizzato è composto da cellule tumorali vitali si parla di Risposta Patologica Maggiore (MPR), mentre se queste sono assenti si parla di Risposta Patologica Completa (CPR). Oltre alla classificazione istologica, è stata eseguita anche l'analisi dell'assetto molecolare del tumore dal pezzo operatorio, in accordo alle linee guida AIOM del 2020.^{6,25,53}

I dati raccolti riguardanti l'esame istologico sono:

- Istotipo (adenocarcinoma, carcinoma squamocellulare, carcinoma adenosquamoso, carcinoma sarcomatoide, carcinoma non altrimenti specificato),
- Stadiazione patologica della malattia (ypTNM),
- Presenza di Risposta Patologica Completa (CPR) o Maggiore (MPR),
- Percentuali di cellule vitali, necrosi e fibrosi,
- Grado di infiammazione a livello della massa primitiva,
- Numero di linfonodi asportati,
- Numero, posizione degli eventuali linfonodi infiltrati da cellule neoplastiche e relativa infiammazione extracapsulare,
- Misura del focolaio neoplastico maggiore,
- Numero di linfonodi che presentano segni del trattamento neoadiuvante,
- Eventuale presenza di macrofagi, cellule giganti o *cholesterol clefts*,

- Livelli di espressione di PD-L1,
- Alterazioni di EGFR (esoni 18, 19, 20 e 21), ALK, ROS1, RET, MET, KRAS e BRAF.

3.1.5. Fase postoperatoria

Nella fase postoperatoria sono stati raccolti i dati riguardanti le complicanze perioperatorie (descritte al *Paragrafo 1.2.10.4.3. "Complicanze"*) e sulla modalità di trattamento di esse. In particolare, si è posta l'attenzione su quelle più frequenti:

- prolonged air leak (PAL),
- emotorace,
- pneumotorace,
- empiema pleurico,
- polmonite,
- fibrillazione atriale.

3.1.6. Outcome oncologici

Gli outcome oncologici sono stati raccolti sia attraverso i referti delle visite oncologiche che i pazienti hanno svolto presso l'Istituto Oncologico Veneto (IOV), sia, nel caso in cui fossero seguiti altrove, con un follow up telefonico. Sono stati raccolti dati relativi a:

- Terapia adiuvante (farmaci somministrati ed eventuale utilizzo della radioterapia),
- Eventuale recidiva e relativa sede (locale o a distanza),
- Status del paziente (vivo con o senza recidiva di malattia, deceduto per malattia, deceduto per altre cause).

4. RISULTATI

4.1. Fase pre-trattamento

La popolazione inclusa nello studio è composta da 59 pazienti, di cui 29 maschi (49,2%) e 30 femmine (50,8%), con un'età media alla diagnosi di 63 anni (IQR 58, 71).

Tra i dati anamnestici è stata analizzata l'abitudine al fumo: 15 pazienti (25,4%) non avevano mai fumato, 12 (20,3%) erano fumatori attivi e 32 (54,2%) erano ex-fumatori al momento della diagnosi. Tra i fumatori attuali e gli ex fumatori, l'indice pack/years mediano è risultato di 25 (IQR 1, 45).

Le comorbilità dei pazienti sono state analizzate calcolando il Charlson Comorbidity Index, la cui mediana è risultata di 3 punti (IQR 2, 4,5).

La quasi totalità dei pazienti (55 su 59, 93,2%) è stata sottoposta a PET-TC al momento della diagnosi. Di questi, in 32 pazienti (54,2%) è stata rilevata un'ipercaptazione a livello di una stazione linfonodale N1 e in 44 pazienti (74,6%) in una stazione N2. La captazione massima (SUVmax) ha presentato un valore mediano di 12 (IQR 9, 17) a livello della massa tumorale primitiva (parametro T) e di 7 (IQR 5, 11) a livello linfonodale (parametro N).

È stata indagata la modalità di diagnosi definitiva: la procedura più utilizzata è risultata la fibrobroncoscopia (in 33 pazienti, 55,9%), seguita dalla biopsia TC-guidata (in 21 casi, 35,6%), dalla biopsia di una metastasi (in 3 casi, 5,1%) e dalla VATS (in 2 casi, 3,4%). Tra i pazienti che presentavano N2 positivo alla PET-TC, 18 sono stati sottoposti a biopsia con EBUS-TBNA o mediastinoscopia, che ha confermato il coinvolgimento della stazione analizzata in 12 casi (20,3% del totale).

Per quanto riguarda la stadiazione pre-trattamento, sono stati inclusi pazienti affetti da malattia di stadio IIB-IVC così distribuiti:

- IIB: 2 casi (3,4%),
- IIIA: 19 casi (32%),

- IIIB: 20 casi (34%),
- IIIC: 2 casi (3,4%),
- IVA: 13 casi (22%),
- IVB: 2 casi (3,4%),
- IVC: 1 caso (1,7%).

16 pazienti (27,1%) presentavano una malattia metastatica alla diagnosi e le sedi di metastasi più frequentemente osservate sono: osso (5 casi, 31,3%), SNC (4 casi, 25,0%), torace (comprendente il polmone controlaterale e le pleure, 3 casi, 18,8%), surrene (2 casi, 12,5%). In un caso (6,3%) sono state riscontrate metastasi sia all'encefalo che al polmone controlaterale e in un altro caso (6,3%) sono stati rilevati secondarismi al dorso e ad un arto superiore.

Caratteristiche generali della popolazione	
Variabili	59 pazienti
Età	63 (58, 71)
Genere:	
Maschio	29 (49,2%)
Femmina	30 (50,8%)
Fumo:	
No	15 (25,4%)
Attuale	12 (20,3%)
Precedente	32 (54,2%)
Pack/year (p/y)	25 (1, 45)
Charlson Comorbidity Index (CCI)	3 (2, 4,5)
PS-ECOG:	
0	51 (87,9%)
1	7 (12,1%)
ASA score:	
2	40 (67,8%)
3	19 (32,2%)
Funzionalità respiratoria pre-terapia:	
FEV1 (%)	96 (79,5, 105)
FVC (%)	102 (85, 113)
FEV1/FVC	0,95 (0,92, 1,01)
DLCO (%)	70,5 (57,3, 76,5)
Modalità di diagnosi:	
Broncoscopia	33 (55,9%)
Agobiopsia TC-guidata	21 (35,6%)
Biopsia della sede metastatica	3 (5,1%)
VATS diagnostica	2 (3,4%)
PET-TC alla diagnosi	55 (93,2%)
SUVmax T	12 (9, 17)
SUVmax N	7 (5,18, 11)
cN1+	32 (58,2%)
cN2+	44 (80,0%)
Biopsia N2	18 (30,5%)
pN2+	12 (20,3%)

Tabella 3 Caratteristiche generali della popolazione.

Stadiazione clinica pre-trattamento	
Variabili	59 pazienti
Stadiazione clinica pre-trattamento:	
IIB	2 (3,4%)
IIIA	19 (32,2%)
IIIB	20 (33,9%)
IIIC	2 (3,4%)
IVA	13 (22,0%)
IVB	2 (3,4%)
IVC	1 (1,7%)
Metastasi	16 (27,1%)
Localizzazione:	
Osso	5 (31,3%)
SNC	4 (25,0%)
Torace	3 (18,8%)
Addome (surrene)	2 (12,5%)
SNC e torace	1 (6,3%)
Altro	1 (6,3%)

Tabella 4 Stadiazione clinica pre-trattamento.

4.2. Fase post-trattamento e preoperatoria

Le linee di trattamento utilizzate nei pazienti inclusi in questo studio si possono suddividere in tre gruppi: un gruppo di 17 pazienti (28,8%) ha ricevuto farmaci a bersaglio molecolare, un gruppo di 4 pazienti (6,8%) ha ricevuto immunoterapici e un gruppo di 38 pazienti (64,4%) ha ricevuto una combinazione di immunoterapici e chemioterapici. Sono stati inclusi 17 pazienti che aderivano al protocollo NeoCOAST-2 e 2 che seguivano il protocollo ALNEO.

Tra i TKI, il più utilizzato è stato osimertinib (8 casi, di cui 2 a seguito di una resistenza sviluppata nei confronti di afatinib), mentre tra gli immunoterapici è stato pembrolizumab (20 casi, di cui 3 in monoterapia e 17 in combinazione con chemioterapia). La durata mediana della terapia neoadiuvante è stata di 4 cicli, somministrati in 3 mesi (IQR 2, 7). Tre pazienti (5,1%) hanno ricevuto anche radioterapia neoadiuvante.

Le metastasi sono state trattate con resezione chirurgica in 5 dei 16 casi (31,3%), con radioterapia in 4 casi (25,0%) e con l'associazione delle due tecniche in 1 caso (6,2%). Nei restanti 6 casi (37,5%) sono state trattate con terapia sistemica.

A seguito del trattamento sistemico, prima dell'intervento chirurgico, tutti i pazienti hanno eseguito una ri-stadiazione con TC total body con mezzo di contrasto e in 50 casi anche con PET-TC con ¹⁸FDG e sono stati valutati in base ai criteri RECIST 1.1. 4 pazienti (6,8%) hanno presentato una Risposta Completa al trattamento farmacologico, mentre 45 (76,3%) hanno ottenuto una Risposta Parziale, 4 (6,8%) una Malattia Stabile e 6 (10,1%) una Progressione di Malattia.

La tolleranza al trattamento è stata generalmente buona: in nessun caso si è raggiunto un livello di tossicità severo (G3) né si è dovuto sospendere il trattamento. 8 pazienti hanno sviluppato tossicità ai TKI, 1 agli ICI in monoterapia e 24 alla doppietta chemio-immunoterapia. Gli effetti avversi più frequentemente riportati sono rash cutaneo, diarrea, nausea e prurito.

Caratteristiche del trattamento neoadiuvante	
Variabili	59 paizenti
Tipo di trattamento sistemico:	
ICI + chemioterapia	38 (64,4%)
ICI	4 (6,8%)
TKI	17 (28,8%)
Protocolli sperimentali:	19 (32,2%)
NeoCOAST-2	17 (28,8%)
ALNEO	2 (3,4%)
ICI:	
Pembrolizumab	20 (33,9%)
Nivolumab	2 (3,4%)
Durvalumab	2 (3,4%)
Atezolizumab	1 (1,7%)
NeoCOAST-2	17 (28,8%)
TKI:	
Osimertinib	6 (10,1%)
Afatinib	4 (6,8%)
Afatinib + Osimertinib	2 (3,4%)
Alectinib	2 (3,4%)
Erlotinib	1 (1,7%)
ALNEO	2 (3,4%)
Tattamento delle metastasi:	16 pazienti
Resezione chirurgica	5 (31,3%)
RT	4 (25,0%)
RT+ resezione chirurgica	1 (6,2%)
Terapia sistemica	6 (37,5%)
Tossicità:	
ICI + chemioterapia	24 su 38 (63,2%)
ICI	1 su 4 (25,0%)
TKI	8 su 17 (47,1%)
Risposta al trattamento:	
CR	4 (6,8%)
PR	45 (76,3%)
SD	4 (6,8%)
PD	6 (10,1%)

Tabella 5 Caratteristiche del trattamento neoadiuvante.

4.3. Fase intraoperatoria e postoperatoria

Dopo la ri-stadiazione e la ridiscussione dei casi nell'ambito del Tumor Board Multidisciplinare, tutti i pazienti sono stati sottoposti ad intervento chirurgico di resezione della massa tumorale primitiva con linfadenectomia locoregionale. L'approccio più utilizzato è stato quello mininvasivo in VATS (46 pazienti su 59, 78,0%), in un solo caso (1,7%) è stato praticato un intervento in RATS, mentre l'approccio open toracotomico è stato usato in 12 pazienti (20,3%). Gli interventi eseguiti sono stati:

- Lobectomia: 43 pazienti (72,9%)
- Lobectomia e segmentectomia: 6 pazienti (10,1%)
- Pneumonectomia: 4 pazienti (6,8%)
- Segmentectomia: 3 pazienti (5,1%)
- Bilobectomia: 2 pazienti (3,4%),
- Wedge resection: 1 paziente (1,7%).

La durata mediana dell'intervento è stata di 160 minuti (IQR 120, 198). In 6 casi su 47 (12,8%) è stato necessario convertire un intervento mininvasivo in open a causa di una importante fibrosi peribroncovasale e per un'infiltrazione neoplastica delle vene cava superiore e azygos in un caso. È stata registrata una sola complicanza intraoperatoria (1,7%): un caso di fibrillazione atriale.

Il decorso postoperatorio si è svolto senza complicanze in 51 pazienti (86,4%). Sono stati registrati 2 casi di desaturazione (3,4%), di cui uno con diagnosi radiologica di ARDS, 2 casi di fibrillazione atriale (3,4%), 1 paziente con perdite aeree prolungate (1,7%), 1 caso di polmonite (1,7%, trattata con antibioticoterapia), 1 caso di anemizzazione postoperatoria (1,7%) ,1 caso di tromboflebite degli arti superiori (1,7%) e 1 caso di disfonia (1,7%).

Caratteristiche del trattamento chirurgico e del postoperatorio	
Variabili	59 pazienti
Tipo di approccio:	
VATS	46 (78,0%)
RATS	1 (1,7%)
Toracotomia	12 (20,3%)
Conversione:	
Sì	6 (12,8%)
No	41 (87,2%)
Cause di conversione:	
Fibrosi peribroncovasale	5 (83,3%)
Infiltrazione neoplastica dei vasi	1 (16,7%)
Tipo di resezione:	
Lobectomia	43 (72,9%)
Segmentectomia	3 (5,1%)
Lobectomia + segmentectomia	6 (10,1%)
Bilobectomia	2 (3,4%)
Pneumonectomia	4 (6,8%)
Wedge resection	1 (1,7%)
Durata dell'intervento	160 (120, 198)
Complicanze intraoperatorie:	
Sì (fibrillazione atriale)	1 (1,7%)
No	58 (98,3%)
Complicanze postoperatorie:	8 (13,6%)
Desaturazione	2 (3,4%)
Fibrillazione atriale	2 (3,4%)
PAL	1 (1,7%)
Polmonite	1 (1,7%)
Anemia	1 (1,7%)
Tromboflebite AASS	1 (1,7%)
Disfonia	1 (1,7%)

Tabella 6 Caratteristiche dell'intervento chirurgico e complicanze intra- e postoperatorie.

4.4. Esame istologico definitivo

La stadiazione patologica svolta sul pezzo operatorio (ypTNM) in accordo alle raccomandazioni IASLC del 2020⁵³, ha rivelato 18 casi (30,5%) di Risposta Patologica Completa (CPR) e 8 casi (13,6%) di Risposta Patologica Maggiore (MPR). Dei 18 casi di CPR, 14 (77,8%) sono stati ottenuti con trattamento chemio-immunoterapico (di cui 7 all'interno del protocollo NeoCOAST-2), 2 (11,1%) con la sola immunoterapia e 2 (11,1%) con terapia target. Gli altri pazienti hanno invece riportato i seguenti stadi patologici:

- IA1: 2 casi (3,5%),
- IA2: 1 caso (1,8%),
- IB: 3 casi (5,3%),
- IIA: 2 casi (3,5%),
- IIB: 10 casi (18%),
- IIIA: 15 casi (26%),
- IIIB: 3 casi (5,3%),
- IVA: 1 caso (1,8%).

È stata valutata sia la percentuale di cellule tumorali vitali, che ha presentato un valore mediano del 18% (IQR 0, 60), sia l'entità di necrosi e di fibrosi ed infiammazione della massa tumorale primitiva: la necrosi mediana è risultata del 10% (IQR 0, 20), mentre fibrosi e infiammazione mediane costituiscono il 60% (IQR 20, 90). Il grado di infiammazione rilevato è stato lieve in 25 pazienti (44%), moderato in 23 pazienti (40%) e severo in 9 pazienti (16%). Inoltre, 23 pazienti hanno presentato un'infiltrazione neoplastica a livello di uno o più linfonodi locoregionali (vedi *Tabella 7*).

La determinazione dell'istotipo, svolta su pezzo operatorio dei 41 pazienti che non avevano ottenuto CPR, ha mostrato una netta prevalenza dell'adenocarcinoma (31 casi su 41, 75,6%), seguito dal carcinoma squamocellulare (8 casi, 19,5%), dal carcinoma sarcomatoide (1 caso, 2,4%). Inoltre, in un caso (2,4%) è stata riscontrata la compresenza di adenocarcinoma e carcinoma sarcomatoide.

Esame istologico definitivo	
Variabili	59 pazienti (*)
Risposta patologica al trattamento sistemico:	
CPR	18 (30,5%)
MPR	8 (13,6%)
Stadiazione patologica:	
0	20 (33,9%)
IA1	2 (3,4%)
IA2	1 (1,7%)
IB	3 (5,1%)
IIA	2 (3,4%)
IIB	10 (16,9%)
IIIA	15 (25,4%)
IIIB	3 (5,1%)
IVA	1 (1,7%)
Unknown (*)	2 (3,4%)
Cellule vitali (%)	18 (0, 60)
Necrosi (%)	10 (0, 20)
Fibrosi e infiammazione (%)	60 (20, 90)
Grado di infiammazione:	
Lieve	25 (42,4%)
Moderato	23 (39,0%)
Severo	9 (15,3%)
Unknown (*)	2 (3,4%)
Numero di linfonodi positivi:	
0	35 (59,3%)
1	5 (8,5%)
2	6 (10,1%)
3	3 (5,1%)
4	3 (5,1%)
6	4 (6,4%)
>10	2 (3,4%)
Unknown (*)	1 (1,7%)
Istotipo su pezzo operatorio (**):	41
Adenocarcinoma	31 (75,6%)
Carcinoma squamocellulare	8 (19,5%)
Carcinoma sarcomatoide	1 (2,4%)
Adenocarcinoma + K sarcomatoide	1 (2,4%)

Tabella 7 Esame istologico definitivo, eseguito sul pezzo operatorio.

(*) Si dispone solo di un esame istologico parziale di 2 pazienti.

(**) L'analisi dell'istotipo sul pezzo operatorio è possibile solo nei casi che non hanno ottenuto CPR.

Inoltre, sul pezzo operatorio sono state svolte le analisi molecolari, volte alla scelta della miglior terapia adiuvante per ciascun paziente. Sono stati valutati l'espressione di PD-L1 e lo stato mutazionale delle cellule, ricercando le principali alterazioni per cui sono disponibili trattamenti farmacologici. I geni analizzati sono EGFR (valutando anche la localizzazione della mutazione), ALK, ROS1, RET, MET, KRAS e BRAF.

Espressione di PD-L1 e assetto molecolare	
Variabili	41 pazienti (*)
Espressione di PD-L1:	
0%	2 (4,9%)
<1%	9 (22,0%)
1-49%	17 (41,5%)
≥50%	10 (24,4%)
Unknown (**)	3 (7,3%)
Mutazioni EGFR:	
WT o unknown (**)	30 (73,2%)
Esone 18	1 (2,4%)
Esone 19	3 (7,3%)
Esone 20	0 (0%)
Esone 21	2 (4,9%)
Esoni 19+20	4 (9,8%)
Esoni 20+21	1 (2,4%)
Altre alterazioni molecolari:	
ALK	3 (7,3%)
ROS1	0 (0%)
RET	1 (2,4%)
MET	1 (2,4%)
KRAS	8 (19,5%)
BRAF	1 (2,4%)
RET+MET	1 (2,4)
KRAS+BRAF	1 (2,4%)

Tabella 8 Espressione di PD-L1 e assetto molecolare.

(*) Le analisi sono state svolte solo nei pazienti che non hanno ottenuto CPR.

(**) Si dispone solo di un esame istologico e molecolare parziale di 3 pazienti.

4.5. Outcome oncologici

A seguito dell'intervento, 43 pazienti (72,9%) hanno ricevuto una terapia farmacologica adiuvante, perché prevista dai protocolli NeoCOAST-2 e ALNEO o per motivi connessi alla loro neoplasia, come la presenza di metastasi o il coinvolgimento linfonodale. Quindici pazienti (25,4%) hanno ricevuto un trattamento a base di TKI, 8 (13,6%) a base di ICI, 19 (32,2%) con la doppietta ICI e chemioterapia e 1 (1,7%) con chemioterapia standard. Inoltre, 4 pazienti (6,8%) hanno ricevuto anche radioterapia adiuvante, per la presenza di margini chirurgici positivi per cellule neoplastiche, per il coinvolgimento di alcune stazioni linfonodali o per l'infiltrazione della parete toracica.

Terapia adiuvante	
Variabili	59 pazienti
Terapia adiuvante sistemica:	
Sì	43 (72,9%)
No	16 (27,1%)
Tipo di terapia adiuvante:	
ICI + chemioterapia	19 (32,2%)
ICI	8 (13,6%)
TKI	15 (25,4%)
Chemioterapia	1 (1,7%)
Protocolli sperimentali:	
NeoCOAST-2	17 (28,8%)
ALNEO	2 (3,4%)
ICI:	
Pembrolizumab	9 (15,3%)
Nivolumab	1 (1,7%)
NeoCOAST-2	17 (28,8%)
TKI:	
Afatinib	2 (3,4%)
Osimertinib	8 (13,6%)
Alectinib	2 (3,4%)
Alectinib + Osimertinib	1 (1,7%)
ALNEO	2 (3,4%)
Radioterapia adiuvante:	
Sì	4 (6,8%)
No	55 (93,2%)

Tabella 9 Terapia adiuvante.

Complessivamente sono stati rilevati 14 casi di recidiva (23,7%), di cui 4 locali, 8 a distanza e 2 sia locali che a distanza. Attualmente 37 pazienti (62,7%) sono vivi senza malattia, 15 (25,4%) sono vivi con malattia, 5 (8,5%) sono deceduti a causa della malattia e 2 (3,4%) sono deceduti per altre cause. Perciò la probabilità di sopravvivenza all'interno del gruppo studiato è dell'89,7% a 12 mesi e scende all'82,2% a 24, 36, 48 e 60 mesi e la sopravvivenza globale (Overall Survival, OS) mediana è di 11 mesi (IQR 7, 20).

Outcome clinici	
Variabili	59 pazienti
Recidiva:	
Sì	14 (23,7%)
No	45 (76,3%)
Tipo di recidiva:	
Locale	4 (28,6%)
Sistemica	8 (57,1%)
Locale + sistemica	2 (14,3%)
Status:	
Vivo, libero da malattia	37 (62,7%)
Vivo, con malattia	15 (25,4%)
Deceduto libero da malattia	2 (3,4%)
Deceduto con malattia	5 (8,5%)
Perso al follow up:	
Sì	9 (15,3%)
No	50 (84,7%)
Overall survival (mesi)	11 (7, 20)

Tabella 10 Outcome clinici.

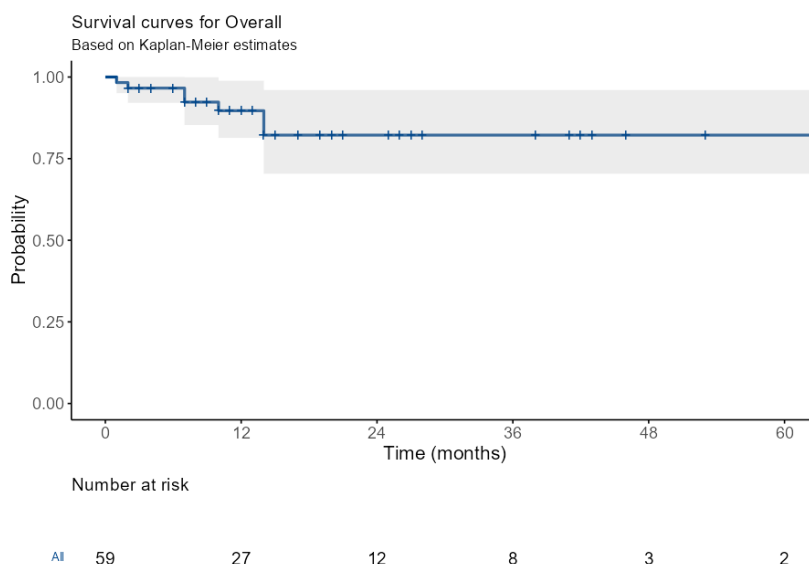


Figura 12 Curva di Kaplan-Meier dell'Overall Survival dell'intero gruppo di pazienti studiato a 0,12, 24, 36, 48 e 60 mesi.

Sono state confrontate le curve di Kaplan Meier della sopravvivenza del gruppo di pazienti che hanno ottenuto CPR e nel gruppo di chi non l'ha ottenuta (vedi *Figura 13*). Mentre nel gruppo che ha ottenuto CPR i pazienti sono ancora tutti in vita, nel gruppo che non ha ottenuto CPR si sono verificati 7 decessi, di cui 5 correlati alla neoplasia. Perciò, nel primo gruppo la sopravvivenza si è attestata del 100% per tutto il periodo, mentre nel secondo si è ridotta all'85,5% a 12 mesi e al 73,3% a 36 e 60 mesi. Questo risultato, pur non essendo ancora statisticamente significativo ($p\text{-value}=0,058$), evidenzia la rilevanza clinica della Risposta Patologica Completa.

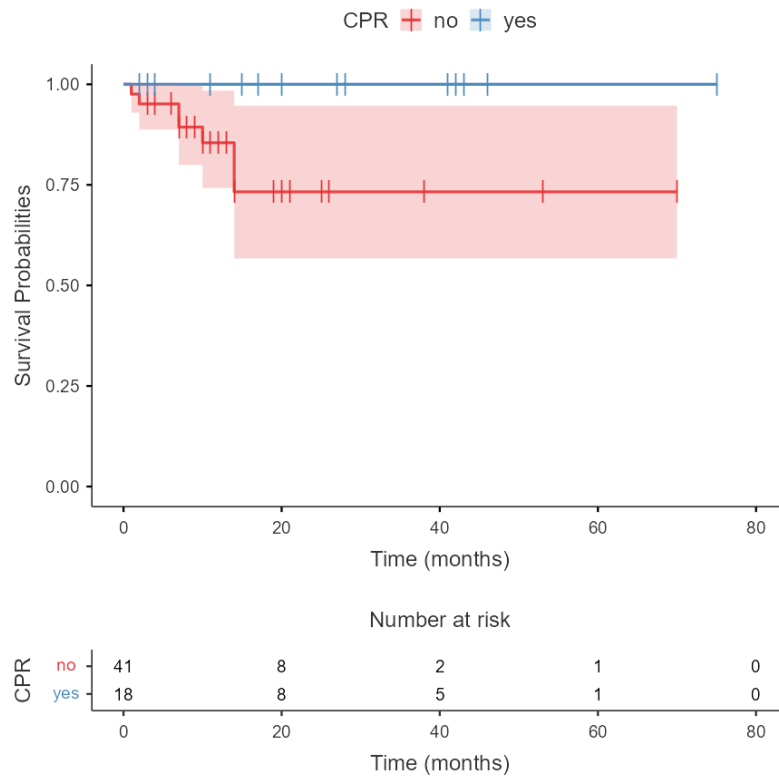


Figura 13 Probabilità di sopravvivenza a 0, 20, 40 e 60 mesi per i pazienti che hanno ottenuto CPR (curva blu) e che non l'hanno ottenuta (curva rossa). $p\text{-value}=0.058$.

5. DISCUSSIONE

La maggior parte delle diagnosi di NSCLC avviene ancora oggi in stadi avanzati, nonostante i recenti progressi nell'ambito dei programmi di screening e prevenzione. Ciò comporta una maggior difficoltà nel trattamento, che può contare su un numero limitato di opzioni terapeutiche. La chemioterapia, unita alla radioterapia, ha rappresentato per molti anni lo standard terapeutico per i pazienti affetti da NSCLC in stadio avanzato, pur dando esiti non soddisfacenti in termini di sopravvivenza e qualità di vita dei pazienti.

I recenti studi sul ruolo dell'assetto molecolare del tumore e sul rapporto della neoplasia con il microambiente circostante e col sistema immunitario hanno aperto la strada per la ricerca di nuove linee terapeutiche che hanno radicalmente cambiato l'approccio al NSCLC: il punto focale di queste tipologie di farmaci è il controllo della comunicazione del tumore con il microambiente, che ne influenza la crescita e la diffusione, servendosi di componenti cellulari (si pensi al ruolo dei linfociti) e molecolari (come fattori di crescita e mediatori dell'infiammazione). L'immunoterapia, anche in combinazione con la chemioterapia, e la terapia a bersaglio molecolare si sono rivelate molto efficaci e sono state incluse nelle linee guida italiane per tumori localmente avanzati o oligometastatici non resecabili.

Invece, per quanto riguarda il setting neoadiuvante in pazienti con NSCLC localmente avanzato resecabile, l'immunoterapia e la terapia target non sono ancora considerate lo standard terapeutico, ma sono accessibili solo nell'ambito di trial clinici. Qui TKI e ICI hanno dato risultati particolarmente promettenti, talvolta permettendo anche a pazienti che alla diagnosi erano stati considerati non resecabili di accedere al trattamento chirurgico. Infatti, proprio grazie alla grande efficacia di questi farmaci, molti pazienti hanno ottenuto un downstaging della malattia che ha consentito loro di rientrare nei criteri di operabilità. Questo progresso ha incrementato notevolmente la porzione di pazienti che possono accedere al trattamento chirurgico radicale, aumentando la probabilità di sopravvivenza di una categoria che fino ad oggi poteva contare solo sul trattamento sistemico. In questo contesto, quindi, diventa sempre più importante la discussione multidisciplinare e la valutazione caso per caso della resecabilità,

anche in base alla risposta alla terapia sistemica. Tuttavia, va considerato il fatto che, proprio per il loro meccanismo d'azione, TKI e ICI causano una risposta infiammatoria notevole, che comporta una serie di alterazioni dei tessuti circostanti il tumore, con esiti fibrosclerotici che possono rendere più complesso dal punto di vista tecnico l'intervento chirurgico. Queste difficoltà sono state riscontrate in alcuni studi, come quelli di Chaft et al. e Bott et al., che per primi hanno testato l'opzione chirurgica a seguito di terapia target o immunoterapia. In quei casi l'abbondante fibrosi aveva reso necessaria la conversione da un approccio mininvasivo a toracotomico rispettivamente in 1 caso su 2 e in 7 casi su 13.^{48,49}

Nel complesso, in tutti i nostri pazienti, il trattamento sistemico è stato ben tollerato, con un grado di tossicità che non ha mai superato G2 e che non ha richiesto la sospensione della terapia in nessun paziente. Durante l'intervento chirurgico si è resa evidente una maggiore difficoltà, che però non si è tradotta in un aumento del numero di complicanze intra- o post-operatorie, del tasso di conversione né in una durata maggiore dell'intervento rispetto ai dati riportati in letteratura. Non si sono verificati eventi di morte peri- o post-operatoria. 47 interventi su 59 (79,7%) sono stati eseguiti con approccio mininvasivo e di questi solo 6 (12,8%) hanno richiesto una conversione alla toracotomia, per la presenza di una spiccata fibrosi peribroncovasale o, in un solo caso, per l'invasione delle vene cava superiore e azygos da parte della neoplasia. In nessuno di questi casi la conversione è stata dovuta a sanguinamenti maggiori non controllabili in VATS. L'intervento più eseguito è stato la lobectomia (43 casi, 72,9%), a cui in 6 casi (10,2%) è stata associata una segmentectomia per sconfinamento della massa neoplastica a livello infrascissurale. A seguire, la sola segmentectomia è stata praticata in 3 casi (5,1%), la pneumonectomia in 4 casi (6,8%), la bilobectomia in 2 casi (3,4%) e la wedge resection in un solo caso (1,7%). Un solo paziente ha sviluppato una complicanza intraoperatoria: la fibrillazione atriale.

Il decorso postoperatorio è avvenuto senza complicanze per la maggior parte dei pazienti (51 su 59, 86,4%), con soli 8 pazienti (13,6%) che hanno sviluppato complicanze. In particolare:

- 2 casi di desaturazione, che in uno dei due è stata classificata come ARDS,
- 1 caso di perdite aeree prolungate, che hanno richiesto una revisione del cavo pleurico per aerostasi,
- 1 caso di polmonite, trattata con antibioticoterapia,
- 1 caso di fibrillazione atriale,
- 1 caso di tromboflebite a livello degli arti superiori,
- 1 caso di anemia,
- 1 caso di disfonia.

In particolare, solo uno dei quattro pazienti che hanno subito una pneumonectomia ha sviluppato una complicanza, la polmonite, che è stata trattata farmacologicamente. Non sono state riportate mortalità a 30 e 90 giorni e ad oggi 3 dei 4 pazienti sono ancora in vita, mentre uno è deceduto per polmonite da Covid-19. Questi risultati sembrano promettenti, soprattutto se comparati a quelli degli studi precedentemente citati di Chaft et al. e Bott et al., che rilevavano tassi di conversione e complicanze superiori.

I risultati patologici all'esame istologico definitivo sono uno dei punti più importanti e promettenti di questo approccio terapeutico. Alcuni studi hanno già analizzato il numero di casi di Risposta Patologica Completa (CPR) in pazienti che avevano assunto chemioterapia standard o chemio-immunoterapia o terapia a bersaglio molecolare, riscontrando un aumento del tasso di CPR con i nuovi trattamenti. In questo studio sono stati rilevati 18 casi di CPR (30,5%) e 8 casi di MPR (13,6%). La Risposta Patologica Completa (CPR) è stata ottenuta con chemio-immunoterapia in 14 casi su 18 (77,8%), in 2 casi con la sola immunoterapia (11,1%) e in 2 casi con i farmaci a bersaglio molecolare. Confrontando i tassi di sopravvivenza del gruppo che ha ottenuto CPR e del gruppo che non l'ha ottenuta, si nota che, mentre i pazienti appartenenti al primo gruppo sono tutti in vita (sopravvivenza a 5 anni del 100%), tra i pazienti del secondo gruppo si sono verificati 7 decessi, di cui 5 legati alla malattia (sopravvivenza a 1 anno dell'85,5%, a 3 e 5 anni del 73,3%). La correlazione tra CPR e sopravvivenza, pur non ancora statisticamente significativa ($p\text{-value}=0,058$), suggerisce la rilevanza clinica della Risposta Patologica Completa.

6. CONCLUSIONI

I farmaci a bersaglio molecolare e gli inibitori dei checkpoint immunitari rappresentano già la prima linea terapeutica nei casi di NSCLC localmente avanzato o metastatico non resecabile e sono al centro del dibattito scientifico per il loro utilizzo in casi resecabili in un setting neoadiuvante. I risultati di questo studio sembrano confermare la fattibilità e la sicurezza dell'intervento chirurgico in pazienti trattati precedentemente con questi farmaci. Inoltre, si è osservata in circa il 30% dei pazienti una Risposta Patologica Completa al trattamento sistemico neoadiuvante, che sembra potenzialmente correlabile alla sopravvivenza a medio termine dei pazienti. Questa associazione, tuttavia, non è ancora statisticamente significativa ($p=0,058$). Sono dunque necessari maggiori studi multicentrici per confermare questi risultati.

BIBLIOGRAFIA

1. Giuseppe Anastasi, Mario Cannas, Guido Cavaletti, et al. *Trattato Di Anatomia Umana*. Vol 2. 5th ed. Edi Ermes; 2021.
2. IARC (International Association for Research on Cancer). Cancer Today [disponibile al link <https://gco.iarc.fr/today/en/fact-sheets-cancers>]. Published online 2024.
3. AIOM (Associazione Italiana di Oncologia Medica). I numeri del cancro in Italia. Published online 2023.
4. Istituto Superiore di Sanità. Incidenza e sopravvivenza del tumore al polmone in Italia: andamenti e previsioni. Disponibile al link: <https://www.epicentro.iss.it/fumo/NoTab2012Tumore>.
5. Walser T, Cui X, Yanagawa J, et al. Smoking and Lung Cancer: The Role of Inflammation. *Proc Am Thorac Soc.* 2008;5(8):811-815. doi:10.1513/pats.200809-100TH
6. AIOM (Associazione Italiana di Oncologia Medica). Linee Guida Neoplasie del Polmone. Published online 2021.
7. Hackshaw AK, Law MR, Wald NJ. The accumulated evidence on lung cancer and environmental tobacco smoke. *BMJ.* 1997;315(7114):980-988. doi:10.1136/bmj.315.7114.980
8. Hecht SS, Carmella SG, Murphy SE, Akerkar S, Brunnemann KD, Hoffmann D. A Tobacco-Specific Lung Carcinogen in the Urine of Men Exposed to Cigarette Smoke. *N Engl J Med.* 1993;329(21):1543-1546. <https://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJM199311183292105>
9. Klebe S, Leigh J, Henderson DW, Nurminen M. Asbestos, Smoking and Lung Cancer: An Update. *Int J Environ Res Public Health.* 2019;17(1):258. doi:10.3390/ijerph17010258
10. Leiter A, Veluswamy RR, Wisnivesky JP. The global burden of lung cancer: current status and future trends. *Nat Rev Clin Oncol.* 2023;20(9):624-639. doi:10.1038/s41571-023-00798-3
11. Yuan T, Zhang H, Chen B, Zhang H, Tao S. Association between lung cancer risk and inorganic arsenic concentration in drinking water: a dose-response meta-analysis. *Toxicol Res.* 2018;7(6):1257-1266. doi:10.1039/C8TX00177D
12. Ministero della Salute. *Valutazione Del Rischio e Valore Guida: Arsenico*.
13. Turner MC, Krewski D, Chen Y, Pope CA, Gapstur S, Thun MJ. Radon and Lung Cancer in the American Cancer Society Cohort. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.* 2011;20(3):438-448. doi:10.1158/1055-9965.EPI-10-1153

14. Loomis D, Grosse Y, Lauby-Secretan B, et al. The carcinogenicity of outdoor air pollution. *Lancet Oncol.* 2013;14(13):1262-1263. doi:10.1016/S1470-2045(13)70487-X
15. Cohen AJ, Samet JM, Straif K, eds. *Air Pollution and Cancer*. International Agency for Research on Cancer; 2013.
16. Young RP, Hopkins RJ, Christmas T, Black PN, Metcalf P, Gamble GD. COPD prevalence is increased in lung cancer, independent of age, sex and smoking history. *Eur Respir J.* 2009;34(2):380-386. doi:10.1183/09031936.00144208
17. Kiderlen TR, Siehl J, Hentrich M. HIV-Associated Lung Cancer. *Oncol Res Treat.* 2017;40(3):88-92. doi:10.1159/000458442
18. Jha P, Ramasundarahettige C, Landsman V, et al. 21st-Century Hazards of Smoking and Benefits of Cessation in the United States. *N Engl J Med.* 2013;368(4):341-350. doi:10.1056/NEJMsa1211128
19. World Health Organization. MPOWER: a policy package to reverse the tobacco epidemic. *MPOWER Un Plan Medidas Para Hacer Retroceder Epidemia Tab.* Published online 2008:39. Accessed June 28, 2024. <https://iris.who.int/handle/10665/43888>
20. De Koning HJ, Van Der Aalst CM, De Jong PA, et al. Reduced Lung-Cancer Mortality with Volume CT Screening in a Randomized Trial. *N Engl J Med.* 2020;382(6):503-513. doi:10.1056/NEJMoa1911793
21. CS_INT_Programma RISP_final.pdf disponibile al link <https://www.istitutotumori.mi.it/>.
22. Harrison-Longo, Fauci, Kasper, Hauser, Jameson, Loscalzo. *Harrison's Principles of Internal Medicine*. 20th ed. McGraw Hill UK; 2018.
23. Aglietta M. *Manuale Di Oncologia Medica*. 1st ed. Minerva Medica; 2018.
24. Kumar, Abbas, Aster. *Robbins & Cotran Pathologic Basis of Disease*. 10th ed. Elsevier; 2020.
25. *Thoracic Tumors. WHO Classification of Tumors*. Vol 5. 5th ed.; 2021.
26. Hanahan D. Hallmarks of Cancer: New Dimensions. *Cancer Discov.* 2022;12(1):31-46. doi:10.1158/2159-8290.CD-21-1059
27. AIOM (Associazione Italiana di Oncologia Medica), SIAPEC-IAP (Società Italiana di Anatomia Patologica e Citologia Diagnostica - Divisione Italiana della International Academy of Pathology), SIBioC (Società Italiana di Biochimica Clinica e Biologia Molecolare Clinica - Medicina di Laboratorio), SIF (Società Italiana di Farmacologia). Raccomandazioni 2020 per l'esecuzione di Test Molecolari su Biopsia Liquida in Oncologia. Published online 2020.

28. Chansky K, Detterbeck FC, Nicholson AG, et al. The IASLC Lung Cancer Staging Project: External Validation of the Revision of the TNM Stage Groupings in the Eighth Edition of the TNM Classification of Lung Cancer. *J Thorac Oncol*. 2017;12(7):1109-1121. doi:10.1016/j.jtho.2017.04.011
29. Rea F, Ieva F, Pastorino U, et al. Number of lung resections performed and long-term mortality rates of patients after lung cancer surgery: evidence from an Italian investigation. *Eur J Cardiothorac Surg*. 2020;58(1):70-77. doi:10.1093/ejcts/ezaa031
30. Von Meyenfeldt EM, Gooiker GA, Van Gijn W, et al. The Relationship Between Volume or Surgeon Specialty and Outcome in the Surgical Treatment of Lung Cancer: A Systematic Review and Meta-Analysis. *J Thorac Oncol*. 2012;7(7):1170-1178. doi:10.1097/JTO.0b013e318257cc45
31. John AO, Ramnath N. Neoadjuvant Versus Adjuvant Systemic Therapy for Early-Stage Non-Small Cell Lung Cancer: The Changing Landscape Due to Immunotherapy. *The Oncologist*. 2023;28(9):752-764. doi:10.1093/oncolo/oyad125
32. Herbst RS, Wu YL, John T, et al. Adjuvant Osimertinib for Resected EGFR-Mutated Stage IB-IIIa Non-Small-Cell Lung Cancer: Updated Results From the Phase III Randomized ADAURA Trial. *J Clin Oncol*. 2023;41(10):1830-1840. doi:10.1200/JCO.22.02186
33. Gerber D, Oxnard G, Govindan R. ALCHEMIST: Bringing genomic discovery and targeted therapies to early-stage lung cancer. *Clin Pharmacol Ther*. 2015;97(5):447-450. doi:10.1002/cpt.91
34. Felip E, Altorki N, Zhou C, et al. Adjuvant atezolizumab after adjuvant chemotherapy in resected stage IB–IIIa non-small-cell lung cancer (IMpower010): a randomised, multicentre, open-label, phase 3 trial. *The Lancet*. 2021;398(10308):1344-1357. doi:10.1016/S0140-6736(21)02098-5
35. O'Brien M, Paz-Ares L, Marreaud S, et al. Pembrolizumab versus placebo as adjuvant therapy for completely resected stage IB–IIIa non-small-cell lung cancer (PEARLS/KEYNOTE-091): an interim analysis of a randomised, triple-blind, phase 3 trial. *Lancet Oncol*. 2022;23(10):1274-1286. doi:10.1016/S1470-2045(22)00518-6
36. ESMO (European Society of Medical Oncology). Early and locally advanced non-small-cell lung cancer: an update of the ESMO Clinical Practice Guidelines focusing on diagnosis, staging, systemic and local therapy. Published online 2021.
37. 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(1):17-41. doi:10.1183/09031936.00184308

38. Brunelli A, Kim AW, Berger KI, Addrizzo-Harris DJ. Physiologic Evaluation of the Patient With Lung Cancer Being Considered for Resectional Surgery. *Chest*. 2013;143(5):e166S-e190S. doi:10.1378/chest.12-2395
39. Villamizar NR, Darrabie MD, Burfeind WR, et al. Thoracoscopic lobectomy is associated with lower morbidity compared with thoracotomy. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 2009;138(2):419-425. doi:10.1016/j.jtcvs.2009.04.026
40. Rotman JA, Plodkowski AJ, Hayes SA, et al. Postoperative complications after thoracic surgery for lung cancer. *Clin Imaging*. 2015;39(5):735-749. doi:10.1016/j.clinimag.2015.05.013
41. Cannone G, Comacchio GM, Pasello G, et al. Precision Surgery in NSCLC. *Cancers*. 2023;15(5):1571. doi:10.3390/cancers15051571
42. Galetta D, De Marinis F, Spaggiari L. Rescue Surgery after Immunotherapy/Tyrosine Kinase Inhibitors for Initially Unresectable Lung Cancer. *Cancers*. 2022;14(11):2661. doi:10.3390/cancers14112661
43. Zhong WZ, Yan HH, Chen KN, et al. Erlotinib versus gemcitabine plus cisplatin as neoadjuvant treatment of stage IIIA-N2 EGFR-mutant non-small-cell lung cancer: final overall survival analysis of the EMERGING-CTONG 1103 randomised phase II trial. *Signal Transduct Target Ther*. 2023;8(1):76. doi:10.1038/s41392-022-01286-3
44. Tsuboi M, Weder W, Escriu C, et al. Neoadjuvant Osimertinib With/Without Chemotherapy Versus Chemotherapy Alone for *EGFR* -Mutated Resectable Non-Small-Cell Lung Cancer: NeoADAURA. *Future Oncol*. 2021;17(31):4045-4055. doi:10.2217/fon-2021-0549
45. Zhang C, Li S lei, Nie Q, et al. Neoadjuvant Crizotinib in Resectable Locally Advanced Non-Small Cell Lung Cancer with ALK Rearrangement. *J Thorac Oncol*. 2019;14(4):726-731. doi:10.1016/j.jtho.2018.10.161
46. Provencio M, Nadal E, Insa A, et al. Neoadjuvant chemotherapy and nivolumab in resectable non-small-cell lung cancer (NADIM): an open-label, multicentre, single-arm, phase 2 trial. *Lancet Oncol*. 2020;21(11):1413-1422. doi:10.1016/S1470-2045(20)30453-8
47. Forde PM, Spicer J, Lu S, et al. Neoadjuvant Nivolumab plus Chemotherapy in Resectable Lung Cancer. *N Engl J Med*. 2022;386(21):1973-1985. doi:10.1056/NEJMoa2202170
48. Chaft JE, Hellmann MD, Velez MJ, Travis WD, Rusch VW. Initial Experience With Lung Cancer Resection After Treatment With T-Cell Checkpoint Inhibitors. *Ann Thorac Surg*. 2017;104(3):e217-e218. doi:10.1016/j.athoracsur.2017.03.038

49. Bott MJ, Cools-Lartigue J, Tan KS, et al. Safety and Feasibility of Lung Resection After Immunotherapy for Metastatic or Unresectable Tumors. *Ann Thorac Surg*. 2018;106(1):178-183. doi:10.1016/j.athoracsur.2018.02.030
50. AstraZeneca. A Phase II, Open-label, Multicentre, Randomised Study of Neoadjuvant and Adjuvant Treatment in Patients With Resectable, Early-stage (II to IIIB) Non-small Cell Lung Cancer (NeoCOAST-2). Published online ongoing 2021. doi:NCT05061550
51. Gruppo Oncologico Italiano di Ricerca Clinica. Phase II, Open-label, Single-arm, Multicenter Study to Assess the Activity and Safety of Alectinib as NEO-adjuvant Therapy in Patients With Anaplastic Lymphoma Kinase-positive (ALK+) Locally Advanced Stage III Non-Small Cell Lung Cancer (NSCLC): ALNEO Trial. Published online ongoing 2021. doi:NCT05015010
52. Eisenhauer EA, Therasse P, Bogaerts J, et al. New response evaluation criteria in solid tumours: Revised RECIST guideline (version 1.1). *Eur J Cancer*. 2009;45(2):228-247. doi:10.1016/j.ejca.2008.10.026
53. Travis WD, Dacic S, Wistuba I, et al. IASLC Multidisciplinary Recommendations for Pathologic Assessment of Lung Cancer Resection Specimens After Neoadjuvant Therapy. *J Thorac Oncol*. 2020;15(5):709-740. doi:10.1016/j.jtho.2020.01.005